



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, caracterización y evaluación catalítica de compuestos de metales del grupo 10 y ditiocarbamatos derivados de etanolaminas N-alquil sustituidas.

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
Q. Angel Ramos Espinosa

TUTOR: Dr. David Morales Morales

Instituto de Química, UNAM

México D.F. Enero de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán
Vocal	Dra. Larissa Alexandrova
Vocal	Dr. Iván Castillo Pérez
Vocal	Dr. Hiram Isaac Beltran Conde
Secretario	Dr. José Guadalupe López Cortes

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 3 de química inorgánica, Instituto de Química de la UNAM.

Asesor: **Dr David Morales Morales**

Sustentante: **Q. Angel Ramos Espinosa**

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) por el financiamiento a través del proyecto **IN201711-3** e **IN213214-3** y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada: número de becario **554935** CVU **295778** y por el financiamiento a través del proyecto **CB2010/154732**.

Al equipo técnico del Instituto de Química, UNAM; Q. Eréndira García-Ríos, a la M en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y a la M en C. Lucia del Carmen Márquez Alonso por los análisis de espectrometría de masas ESI-MS, a la Q. Roció Patiño-Maya por los análisis de IR, al I. Q. Luis Velasco Ibarra y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por los análisis de espectrometría de masas IE-MS y FAB-MS. A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan y al M. en C. Antonio Nieto Camacho por su apoyo en la realización de las pruebas de Citotoxicidad. Al Dr. Rubén Alfredo Toscano, al M. en C. Simón Hernández Ortega y al Dr. Marcos Flores Álamo (USAI-FQ) por la determinación de los análisis por difracción de Rayos-X de cristal único.

A todos mis sinodales por sus valiosos comentarios y el tiempo que se tomaron revisando el presente trabajo.

A todo el personal administrativo de la coordinación del posgrado en ciencias químicas por la asesoría y amabilidad mostrada durante toda mi estancia en la maestría.

A toda mi familia por su infinito apoyo, a mis compañeros de laboratorio y mi asesor por la oportunidad de formar parte de un excelente equipo de trabajo.

A mis padres María y Delfino por su infinito apoyo y amor a lo largo de mi vida, a mis hermanas Maura, Alejandra y Maribel por todas las enseñanzas, el apoyo y cariño que le han brindado a su hermano menor. A cada uno de mis cuñados y sobrinos.

Agradecer al doctor David por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo así como su asesoría para la realización de este trabajo, igualmente un sincero agradecimiento a los doctores José Roberto y Erick que durante sus estancias posdoctorales brindaron su apoyo y consejos durante mi estancia en el laboratorio.

A mis amigos Carlos y Yoarhy por el tiempo que convivimos en este camino de la maestría gracias por su amistad, también a mi grupo sectario favorito Sharemy, Marco, Israel y Jaime por todos los valiosos momentos a su lado y todo su apoyo. A Jessica con quien me identifique por lo tortuoso que puede ser titularse pero también a su vez llega a ser gratificante.

A mis estimados compañeros del laboratorio Paty, Felipe, Jorge, Jair, Edgar, Hugo, Antonio, Alejandra, Luis Enrique, Alessandra y Daniel, a todos gracias por hacer de mi estancia algo muy especial.

Por ultimo a todos mis profesores así como a la institución por todo el aprendizaje y la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios del país.

Índice	
Abreviaturas y términos.....	7
Introducción.....	8
Antecedentes	9
Ditiocarbamatos	9
Complejos derivados de DTCs	11
Reacciones de acoplamiento C-C	13
Reacción de Suzuki-Miyaura	15
Hipótesis	18
Objetivos.....	18
Objetivo general	18
Objetivos Particulares	18
Resultados y discusión.....	19
Síntesis y caracterización de ligantes DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas	19
Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ligantes 1-4	19
Caracterización de los ligantes 1-4 por espectroscopia infrarroja (IR)	31
Caracterización de los ligantes 1-4 por espectrometría de masas (EM-ESI)	34
Síntesis y caracterización de complejos de Ni(II) con DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas	37
Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos Ni1-Ni4	37
Caracterización de los complejos Ni1-Ni4 por espectroscopia infrarroja (IR)	49
Caracterización de los complejos Ni1-Ni4 por espectrometría de masas (FAB+)	52
Estudio de difracción de rayos X de monocristal del complejo Ni4	56
Evaluación catalítica en la reacción Suzuki-Miyaura para los compuestos Ni1-Ni4	60
Síntesis y caracterización de complejos de Pt(II) con DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas	61
Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos Pt1, Pt2 y Pt4	61
Caracterización de complejos Pt1, Pt2 y Pt4 por espectroscopia infrarroja (IR)	71

Caracterización de los complejos Pt1, Pt2 y Pt4 por espectrometría de masas (FAB⁺).....	74
Evaluación citotóxica para los complejos Pt1, Pt2 y Pt4.	77
Conclusiones.....	79
Parte experimental.....	80
Condiciones generales y equipo.....	80
Síntesis de los ligantes.....	80
Síntesis de compuestos Ni1-Ni4.....	82
Síntesis de compuestos Pt1, Pt2 y Pt4.....	83
Referencias.....	85

Abreviaturas y términos

Å	Angstrom
COSY	Correlation spectroscopy (por sus siglas en inglés)
DTC	Ditiocarbamato
d	Señal doble
δ	Desplazamiento
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
ESI ⁻	Ionización por electrospray
FAB ⁺	Fast Atom Bombardment (por sus siglas en inglés)
HSQC	Heteronuclear Spectroscopy Quantum Correlation (por sus siglas en inglés)
IR	Infrarrojo
m	Señal múltiple
v	Vibración de tensión
p. desc.	Punto de descomposición
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
sep	Señal séptuple
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de carbono desacoplado a protón
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a	Temperatura Ambiente

Introducción

Las reacciones de acoplamiento C-C son de suma importancia para la síntesis orgánica, por lo que el desarrollo de nuevas metodologías así como la optimización de las ya existentes es fundamental para la química actual. Un ejemplo de ello es la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, la cual es utilizada en numerosos procesos industriales para sintetizar intermediarios de nuevos compuestos o incluso en la síntesis directa de fármacos siendo estas reacciones asistidas por compuestos principalmente de paladio.

Por esta razón, es que se ha llevado a la tarea de obtener nuevos y cada vez más eficientes catalizadores derivados de Paladio o Níquel con una serie de diferentes ligantes.

Como caso particular, se presentan complejos derivados de ditiocarbamatos (DTC), estos se han utilizado ampliamente como fungicidas, aceleradores de la vulcanización y muchos de ellos han mostrado actividad antibacteriana.

Debido a esta gama de características se han utilizado como ligantes para la síntesis de diferentes complejos con metales de transición.

Los complejos derivados de DTC atraen la atención debido a la capacidad de estos ligantes para estabilizar los metales de transición en una variedad de estados oxidación, también existe interés en la funcionalización de los sustituyentes de los ditiocarbamatos para analizar las diferentes propiedades que confieran a los complejos.

Un ejemplo son ligantes ditiocarbamato con grupos funcionales, tales como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

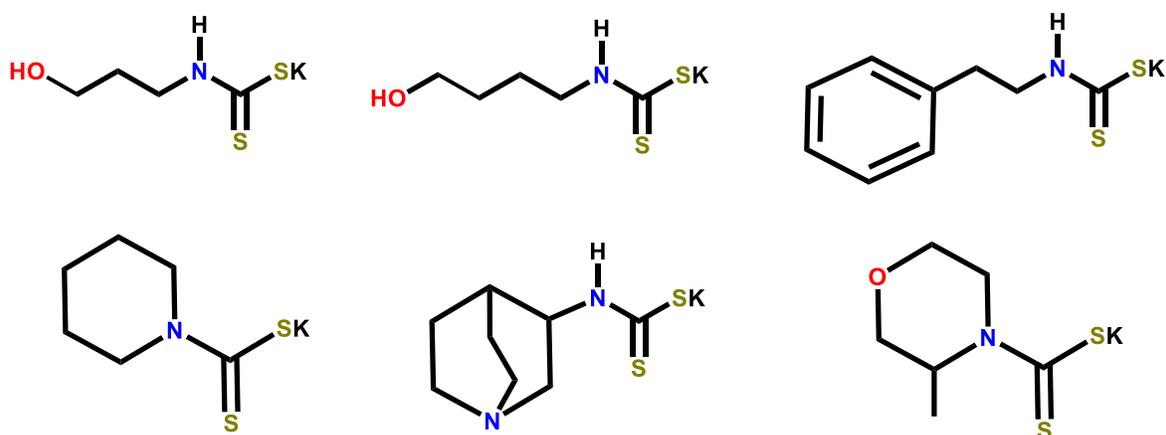


Figura 3. Serie de DTCs que presentan actividad como inhibidores de anhidrasa carbónica.

Continuando en el aspecto clínico, ante la creciente demanda de medicamentos para el tratamiento contra el cáncer, se ha descubierto que diferentes compuestos derivados de DTCs han exhibido actividad citotóxica así como efecto inductor para la apoptosis celular en diferentes líneas de tumor celular [3-7].

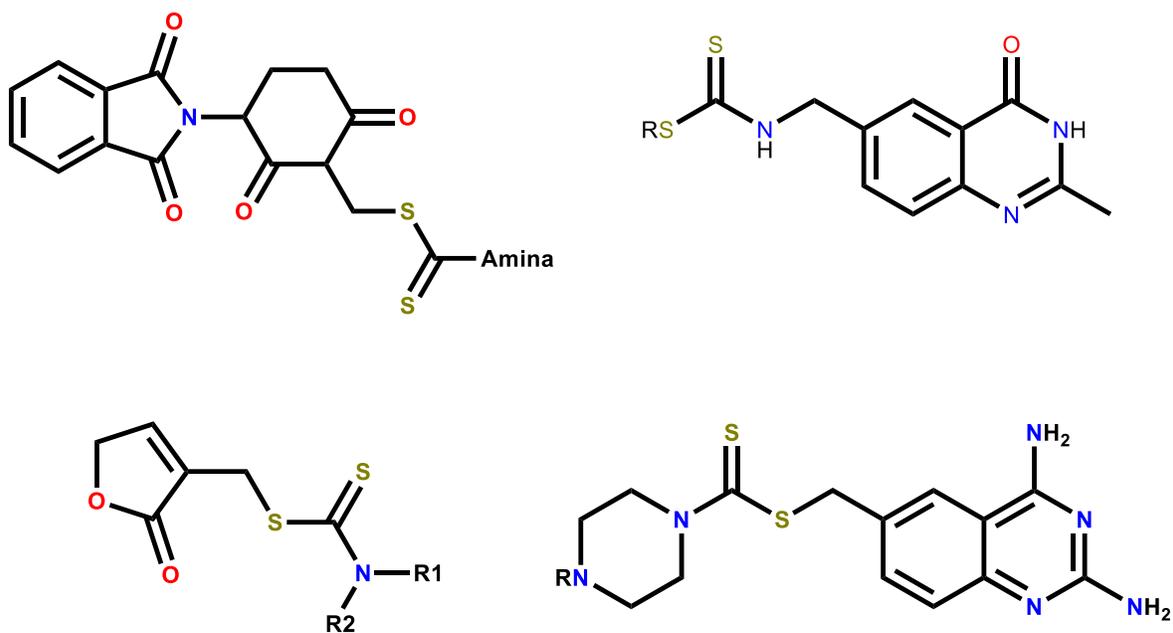


Figura 4. Estructura de algunos DTCs con actividad anticancerígena.

Un aspecto importante de los DTCs es su capacidad coordinante hacia varios iones metálicos con diferentes estados de oxidación. A través de los átomos de azufre estos pueden formar enlaces de coordinación como ligantes monodentados o bidentados. Además por sus formas resonantes, es fácil entender su versatilidad para la estabilización de iones metálicos en diferentes estados de oxidación [8] como se muestra

en la figura 5 (II,III para estados de oxidación bajos y IV para estados de oxidación alto). Adicionalmente los DTC tienen la capacidad de deslocalizar la carga del metal en el complejo ^[9] así como un ángulo de mordida que estabiliza la coordinación ^[10].

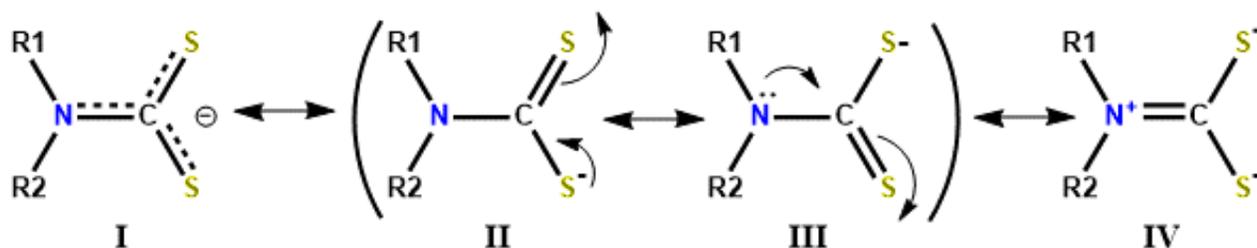


Figura 5. Estructuras resonantes de una sal de DTC.

Complejos derivados de DTCs

Un interés en la química de los ditiocarbamatos es la funcionalización de los sustituyentes que permite arquitecturas más complejas y potencialmente da lugar a propiedades físicas y químicas de interés en diversas aplicaciones ^[11-19]. Debido a esto es que los DTCs llaman la atención para ser utilizados como ligantes hacia diferentes centros metálicos para observar si estas características se extrapolan a sus respectivos complejos.

Los complejos derivados de ditiocarbamatos tienen una amplia gama de potenciales aplicaciones sobretodo en medicina, como precursores moleculares en procesos de deposición de vapores químicos y como catalizadores ^[20].

En el campo de la medicina se ha recurrido a diferentes compuestos metálicos, en el caso especial del tratamiento contra el cáncer, compuestos como el cis-platino y sus derivados se utilizan con efectividad hasta el día de hoy.

En investigaciones recientes se ha demostrado que este tipo de compuestos interrumpen la replicación del ADN de la célula provocando su muerte apoptótica, pero estos ven disminuida su actividad debido a la coordinación por parte de compuestos biológicos azufrados como la cisteína. Para tratar de evitar esta situación se ha decidido crear compuestos que contengan en principio ligantes azufrados para evitar la disminución de actividad y disminuir en cierta medida factores de riesgo como la nefrotoxicidad.

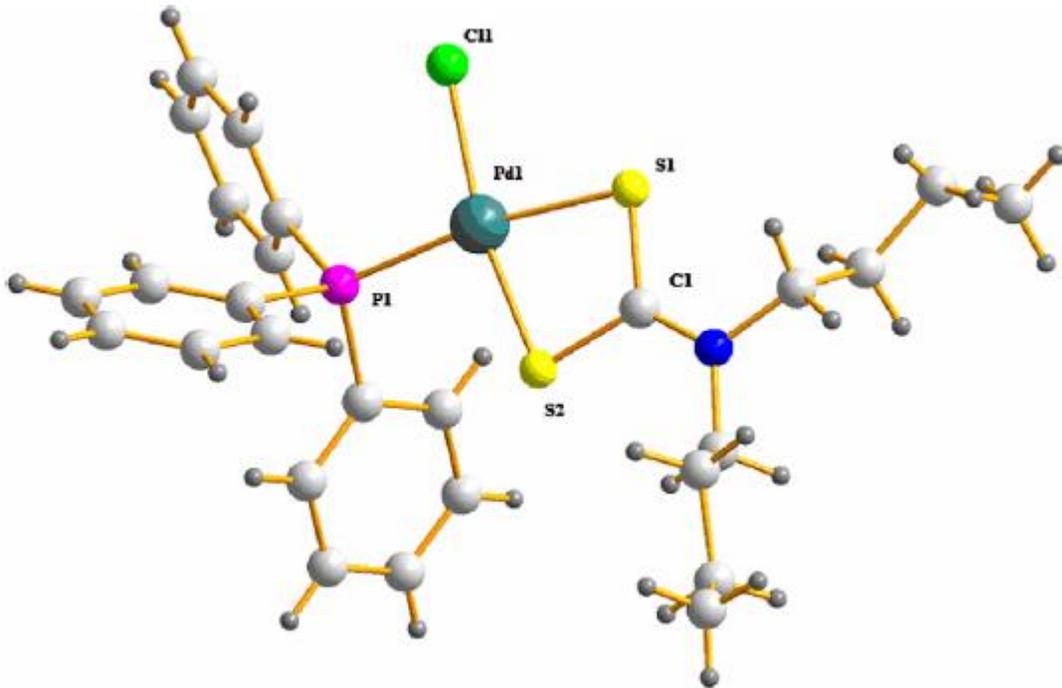


Figura 6. Complejos de Pd(II) derivado de DTC que presenta actividad citotóxica^[21].

Un ejemplo en los últimos años son una serie de compuestos derivados de paladio (figura 6) que contienen DTCs en su estructura, los cuales han exhibido actividad citotóxica y una menor nefrotoxicidad comparados con el cis-platino y sus derivados^[21]

En vista de los crecientes casos de resistencia de microorganismos a los medicamentos es urgente la búsqueda de agentes bio-específicos y menos tóxicos para el huésped y el medio ambiente.

Medicamentos a base de algún metal podría responder a esta demanda, lo que representa una ruta terapéutica alternativa. Por lo tanto, el conocimiento necesario de la acción biocida de fármacos basados en metales justifica el estudio de las propiedades químicas y físicas de nuevos complejos derivados de ditiocarbamatos.

Un ejemplo son complejos de paladio y platino (figura 7) derivados de un ligante DTC ($[S_2CNMe(R)]^-$, $\{R = -CH_2CH(OMe)_2\}$) los cuales mostraron actividad antifúngica en estudios realizados sobre colonias de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus parasiticus* [22].

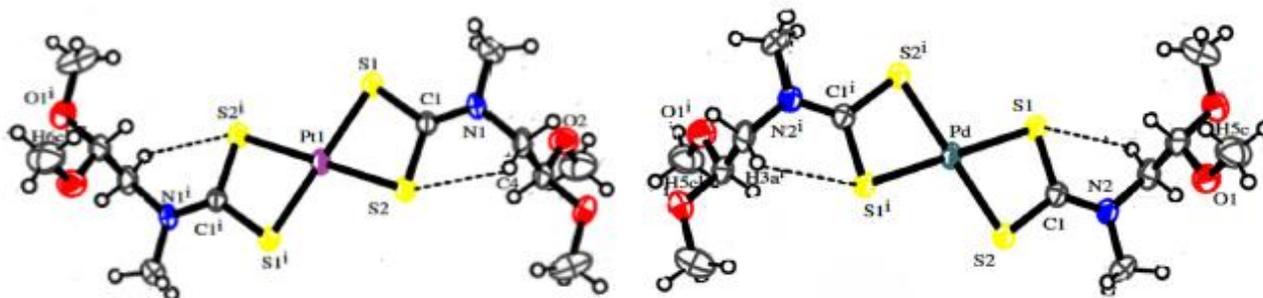
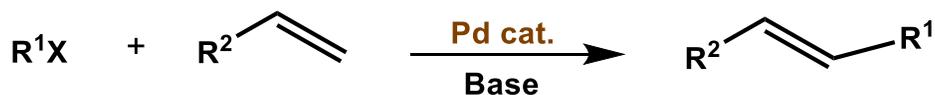


Figura 7. Complejos de Pd(II) y Pt(II) con ligante $S_2CNMe(-CH_2CH(OMe)_2)$.

Reacciones de acoplamiento C-C

Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por metales de transición se encuentran entre las metodologías más importantes de la química orgánica moderna, habiéndose convertido en herramientas indispensables para el químico orgánico sintético. De las reacciones de acoplamiento C-C destaca la reacción de Mizoroki-Heck^[23] (figura 8) la cual fue publicada por primera vez en 1972, es una de las reacciones más importantes catalizadas por paladio para la síntesis de estirenos y estilbenos a través del acoplamiento de olefinas con diversos electrófilos como halogenuros de arilo y alquenilo y derivados de hidroxiareno. Se han reportado mejores resultados cuando el alqueno posee un grupo electroattractor (GEA) como por ejemplo un éster (CO_2R) o un grupo ciano (CN).



R^1 = Arilo, alquenilo

R^2 = Arilo, alquenilo, GEA

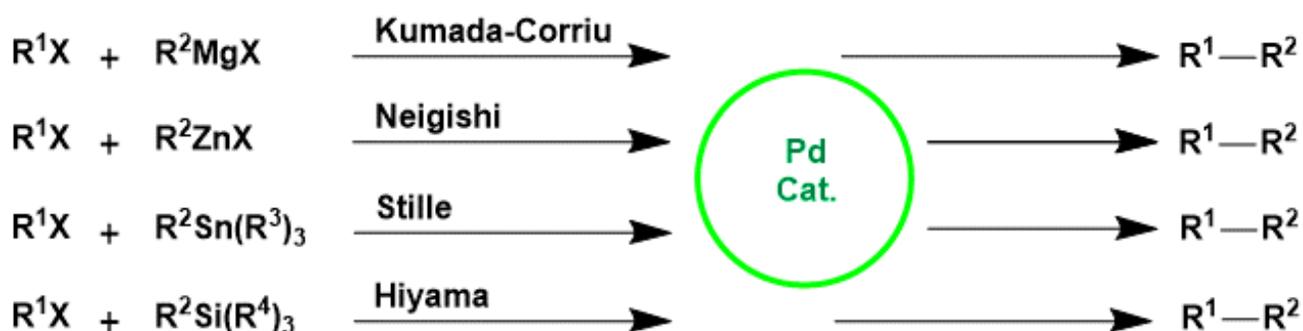
X = Cl, Br, I

Figura 8. Reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck.

Durante la década de los años setenta fueron reportados diversos tipos de reacciones de acoplamiento C-C, donde el paladio y sus derivados organometálicos y de coordinación actúan como catalizadores.

Igualmente, en el año 1972 se presenta la reacción de Kumada-Corriu^[24] que se lleva a cabo entre un reactivo de Grignard y haluros o triflatos de arilo o alquilo. En 1977 se reporta la reacción de acoplamiento de Negishi^[25] en la que participan principalmente compuestos de organozinc como nucleófilos, este acoplamiento consta como primera metodología que permitió sintetizar bifenilos no simétricos con buenos rendimientos.

Otra reacción de acoplamiento es la reacción de Stille^[26] en los que se ocupan compuestos organoestannanos, la cual históricamente ha sido su desventaja debido a la alta toxicidad que exhiben estos compuestos. En solución a esta problemática surge la reacción de Hiyama^[27] que consiste en el acoplamiento entre halogenuros de arilo o alqueno con compuestos sililados, este acoplamiento necesita de iones fluoruro o hidroxilo en el medio de reacción para la activación nucleofílica del compuesto sililado.



$R^1, R^2 =$ Arilo, alqueno

$R^3 =$ Alquilo

$R^4 =$ Alquilo, F, OH, OR^3

$X =$ Cl, Br, I

Figura 9. Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio.

También se han desarrollado otras reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio que involucran sustratos con diferentes tipos de hibridación (Csp^2-Csp^2 , Csp^2-Csp , Csp^2-Csp^3 , Csp^3-Csp^3).

Los procesos de acoplamiento a través de enlaces carbono-heteroátomo catalizadas por paladio en presencia de una base suponen otra variante de este tipo de reacciones. La reacción de aminación de halogenuros de alquilo catalizada por paladio, también conocida como reacción de Buchwald-Hartwig^[28] la cual en las últimas décadas, es uno de los mejores métodos para la obtención de anilinas. También son destacables la sustitución alílica por medio de la reacción de Tsuji-Trost^[29], la arilación y alquenilación de acetilenos terminales por medio de la reacción de Sonogashira^[30] y la α -arilación de compuestos carbonílicos y nitrilos catalizada con paladio.

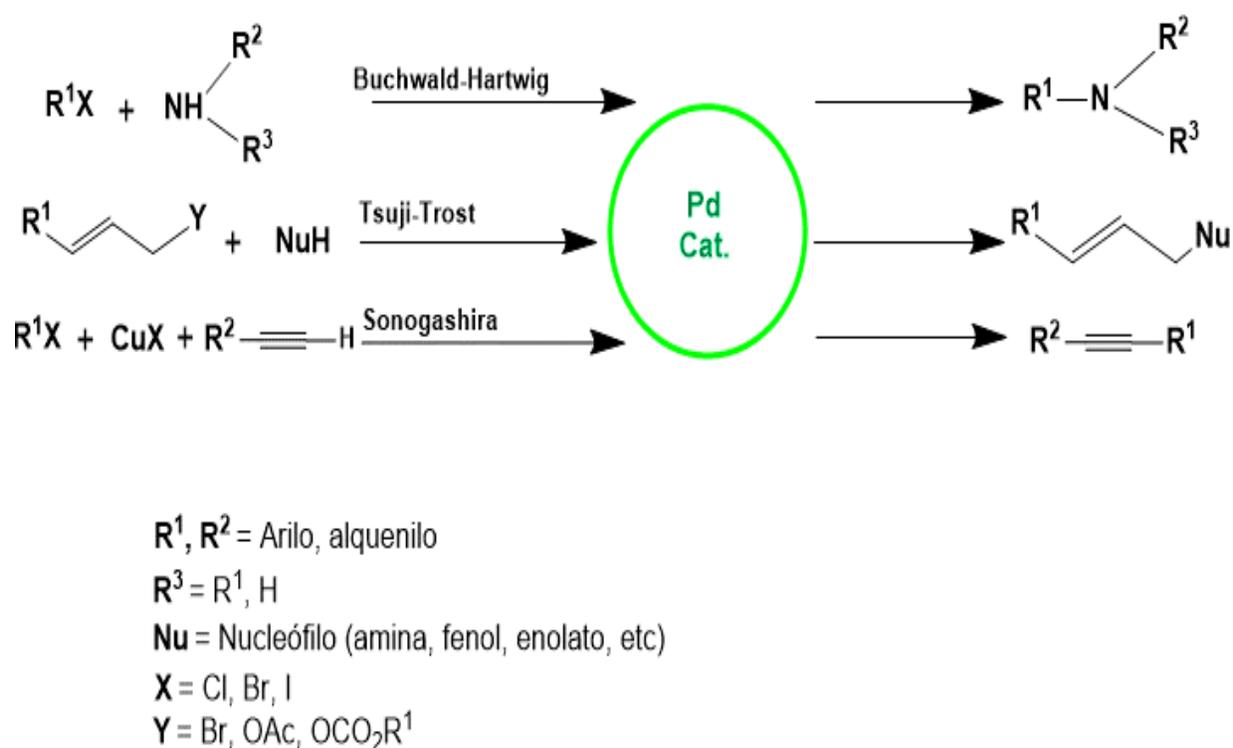


Figura 10. Reacciones de acoplamiento Buchwald, Trost y Sonogashira.

Reacción de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura^[31] en la que se presenta una transmetalación con derivados orgánicos de boro, es la reacción catalizada por paladio más estudiada debido al amplio espectro de compuestos que pueden obtenerse con excelentes rendimientos.

Originalmente la reacción plantea el acoplamiento C-C entre un halogenuro de arilo o vinilo con un ácido fenilborónico (figura 11), una de las ventajas de esta reacción radica en que los compuestos organoborónicos son aislables, estables, de bajo costo y con un manejo de residuos relativamente fácil. Además la reacción de Suzuki-Miyaura se puede llevar a cabo en diversas condiciones de temperatura y empleado disolventes tanto orgánicos como acuosos.

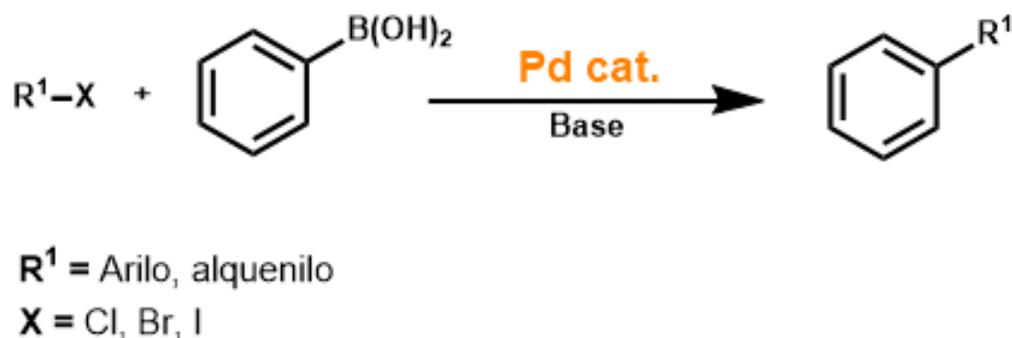


Figura 11. Reacción de Suzuki-Miyaura.

Posteriormente, investigaciones han demostrado que la reacción de Suzuki-Miyaura se puede llevar a cabo con una amplia gama de compuestos (figura 12) entre ellos se puede citar halogenuros arílicos, alqueniílicos y alquílicos^[32], así como derivados fenólicos como triflatos, carbonatos, carbamatos, sales de fosfonio y sulfamatos^[33], los cuales reaccionan de manera factible con boranos, ácidos borónicos, trifluoroboratos de potasio y ésteres borónicos^[34].

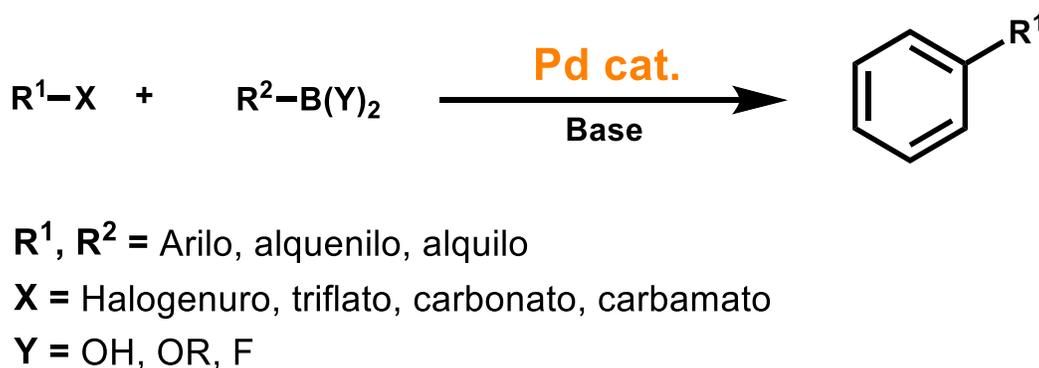


Figura 12. Reacción de Suzuki-Miyaura con diferentes grupos funcionales.

El mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura, consta de cuatro pasos fundamentales, iniciando con una adición oxidativa del compuesto R_2X , para dar lugar a un complejo intermediario de Pd(II). El segundo paso es una reacción de sustitución entre la base utilizada y el sustituyente X. Después ocurre una transmetalación asistida por la base, la cual vuelve más nucleofílico al reactivo derivado de boro. Por último, se forma el enlace R_1-R_2 al ocurrir la eliminación reductiva y la regeneración del catalizador activo de Paladio.

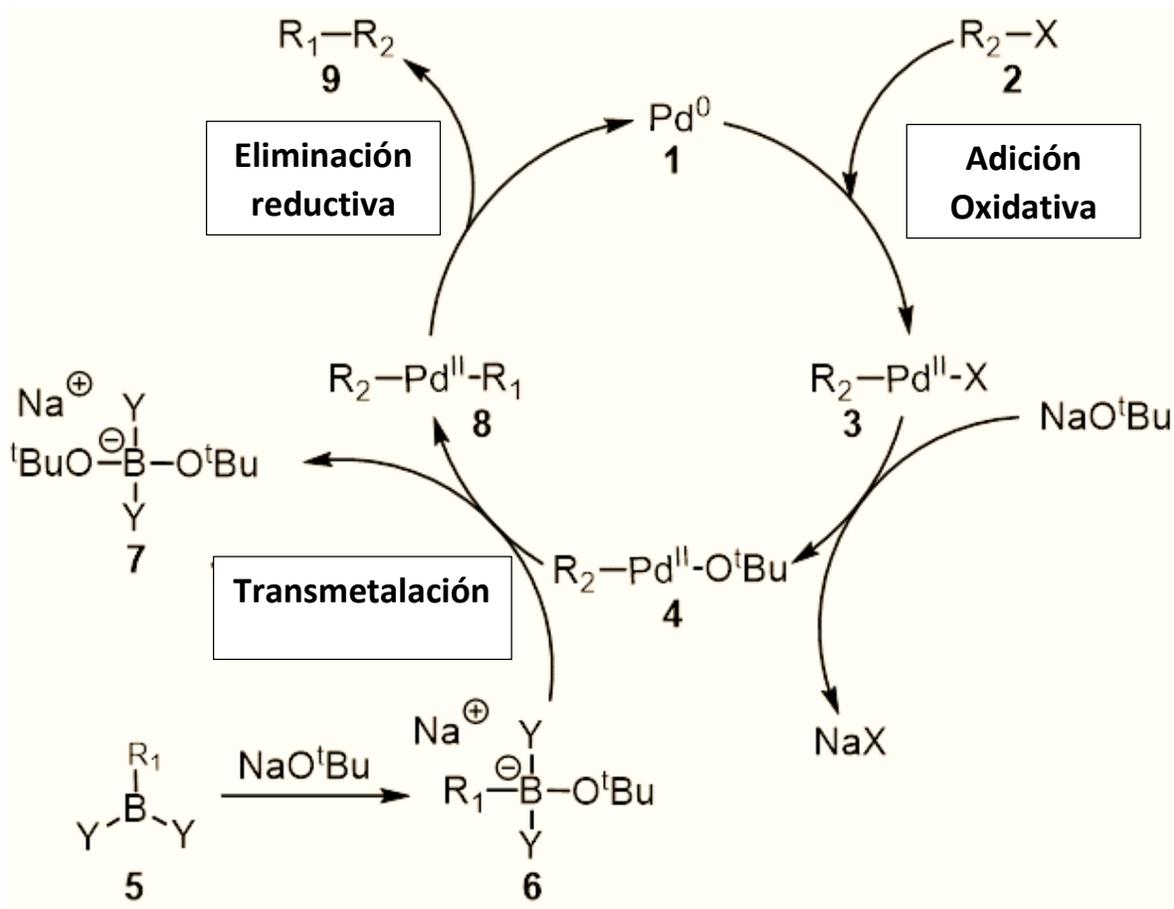


Figura 13. Mecanismo de la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.

Hipótesis

Sera posible la síntesis de compuestos ditiocarbamatos derivados de etanolaminas N-alquil sustituidas que serán buenos ligantes bidentados para la síntesis de diferentes complejos de metales del grupo 10, tendrán actividad catalítica en reacciones de acoplamiento C-C y en el caso de los compuestos derivados de Pt(II) presentaran actividad citotóxica.

Objetivos

Objetivo general

- Sintetizar y caracterizar una serie de ligantes ditiocarbamato (DTC) derivados de etanolaminas N-alquil sustituidas y sus correspondientes compuestos de coordinación con metales del grupo 10.

Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar una serie de ligantes DTC derivados de etanolaminas N-alquil sustituidas.
- Explorar la reactividad de los ligantes DTC sintetizados frente a materias primas de metales del grupo 10 en específico Ni(II) y Pt(II).
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos obtenidos, puntualmente aquellos de Ni(II) en acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura.
- Evaluar la actividad citotóxica para los complejos de Pt(II) derivados de DTC.

Resultados y discusión

Síntesis y caracterización de ligantes DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas.

La síntesis de los ligantes DTC (1-4) se realizó a partir de la reacción equimolar entre la etanolamina correspondiente, hidróxido de sodio (NaOH) y disulfuro de carbono (CS₂), se utilizó diclorometano como disolvente. La reacción se lleva a cabo en 24h bajo un baño de hielo y agitación constante (figura 14). Terminado el tiempo de reacción se obtuvieron los productos en forma de sólidos de color blanco los cuales se separan por filtración obteniendo rendimientos promedio del 70%.

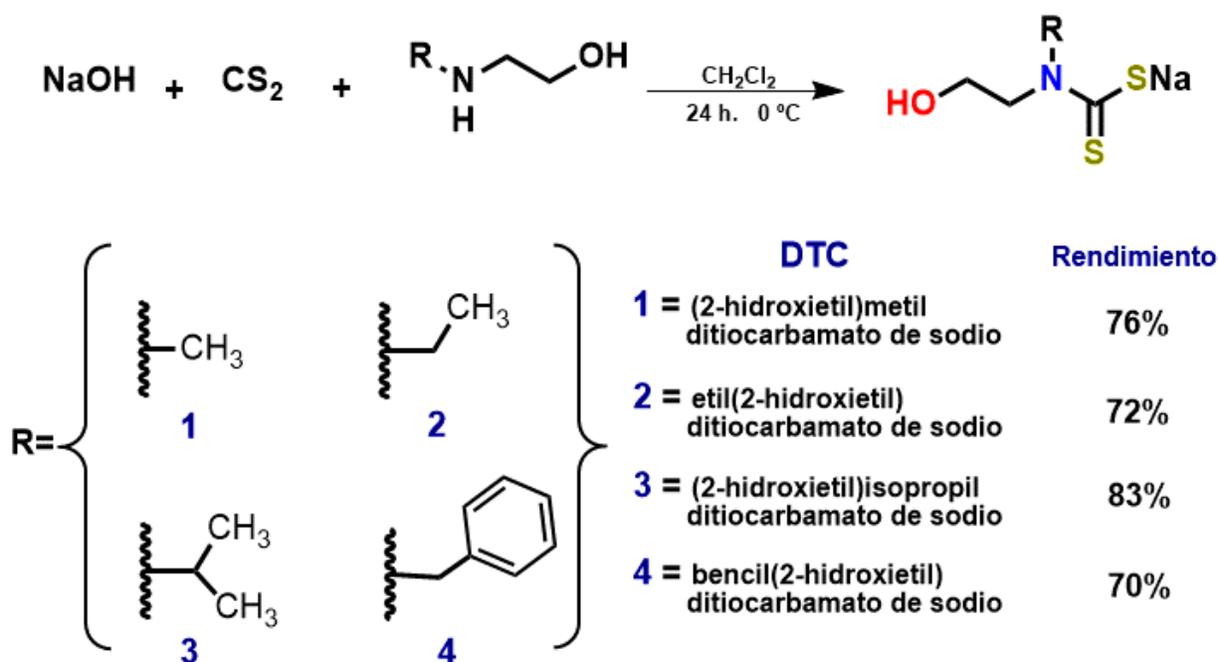
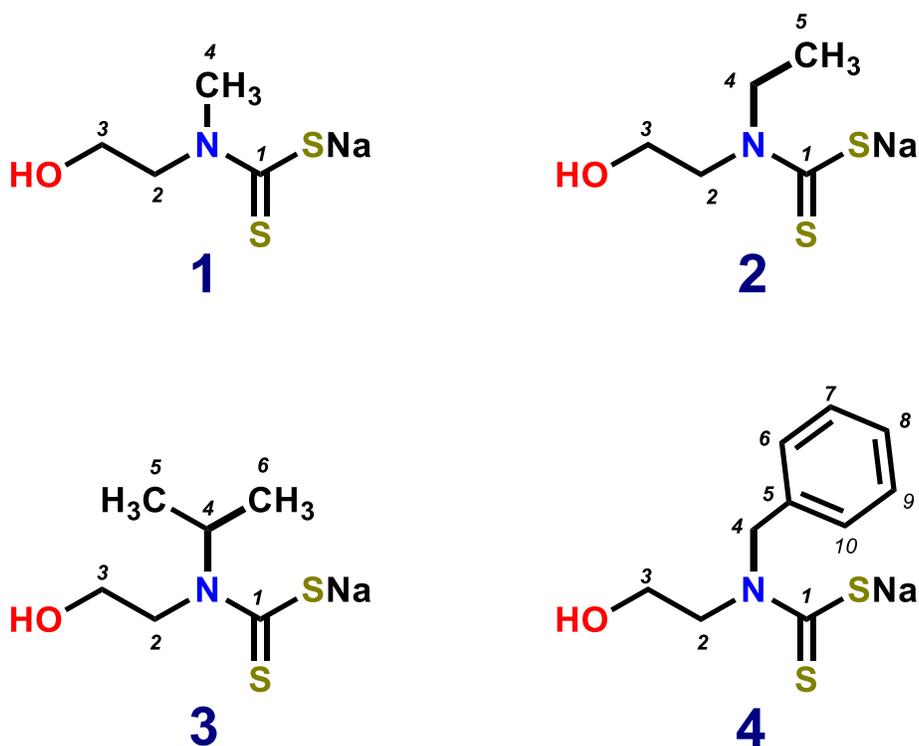


Figura 14. Síntesis de ligantes DTC derivados de etanolaminas.

Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C{¹H} de ligantes 1-4

Los espectros de ¹H y ¹³C{¹H} de 1-4 se obtuvieron en disolución de DMSO-*d*₆ a temperatura ambiente. Los datos obtenidos y la numeración utilizada se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos de RMN de ^1H de los ligantes **1-4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



Compuesto	H2	H3	H4
1	4.09 (t, 2H, $^3J = 6.3\text{Hz}$)	3.59 (t, 2H, $^3J = 6.3\text{ Hz}$)	3.37 (s, 3H)
2(b)	4.01 (m, 2H)	3.61 (t, 2H, $^3J = 6.2\text{ Hz}$)	4.01 (m, 2H)
3(c)	3.86 (t, 2H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$)	3.59 (t, 2H, $^3J = 6.8\text{Hz}$)	6.09 (sep, 1H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$)
4(d)	3.98 (t, 2H $^3J = 6.3\text{ Hz}$)	3.61 (m, 2H)	5.48 (s, 2H)

(b) 1.07 (t, 3H, $^3J = 6.9\text{ Hz}$, **H5**)

(c) 1.02 (d, 6H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, **H5/H6**)

(d) 7.28 (m, 4H, **H6/H7/H9/H10**); 7.20 (m, 1H, **H8**)

Tabla 2. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ligantes **1-4** $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Compuesto	C1	C2	C3	C4
1	213.8	56.9	59.2	42.9
2(b)	213.1	53.8	59.5	48.0
3(c)	214.1	47.8	60.5	51.0
4(d)	215.3	53.3	59.0	56.0

(b) 12.2 (**C5**)

(c) 20.1 (2C, **C5/C6**)

(d) 139.2 (**C5**); 127.93 (**C6/C10**); 127.31 (**C7/C9**); 126.35 (**C8**)

Para los espectros de ^1H de los ligantes **1-4** se encontró que los protones unidos al carbono enlazado al grupo OH (posición 3) pertenecientes al fragmento etanólico se encontraron a frecuencias menores comparados con los que se encuentran unidos al nitrógeno del DTC (posición 2) esto debido a un efecto resonante por parte del ditiocarbamato, ambas señales son triples e integran para 2 protones cada una.

En el caso del fragmento alquilico (posición 4) vemos la diferencia entre los diferentes sustituyentes metilo, etilo, isopropilo y bencilo.

Para el ligante **1** solo se encuentra una señal sencilla a un desplazamiento de δ 3.37 ppm que integra para 3 protones perteneciente al grupo metilo (figura 15).

En el ligante **2** se encuentra una señal múltiple en δ 4.01 ppm la cual integra para 4 protones, en este caso se debe a los protones de la posición 4 y 2 que al no estar en ambientes químicos tan diferentes sobrepone las señales de ambos, finalmente tenemos una señal sencilla en δ 1.07 ppm que integra para 3 protones de un grupo metilo (figura 16).

En el caso del ligante **3** se tiene una señal séptuple en δ 6.09 ppm perteneciente a la posición 4 que integra para 1 protón, así como una señal doble que integra para 6 protones de los metilos pertenecientes al grupo isopropilo en δ 1.02 ppm (figura 17).

Por último en el ligante **4** presenta una señal sencilla en δ 5.48 ppm para los protones del metileno bencílico, para el anillo aromático se encuentran 2 señales una que integraba para 4 protones en δ 7.28 ppm y otra en δ 7.20 que integra para un solo protón (figura 18).

Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación homonuclear COSY (figuras 15.1, 16.1, 17.1 y 18.1), incluyendo la asignación de la posición 3 debido a una correlación entre el protón de dicha posición con la del protón perteneciente al grupo OH.

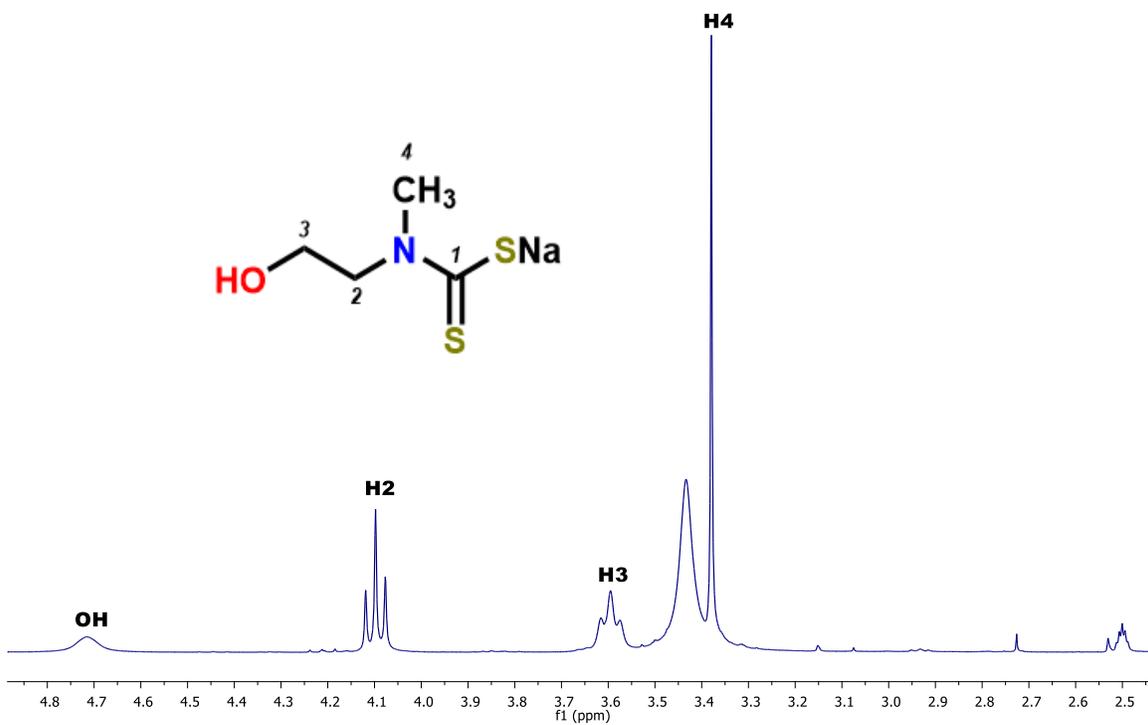


Figura 15. Espectro de RMN ¹H de 1 DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

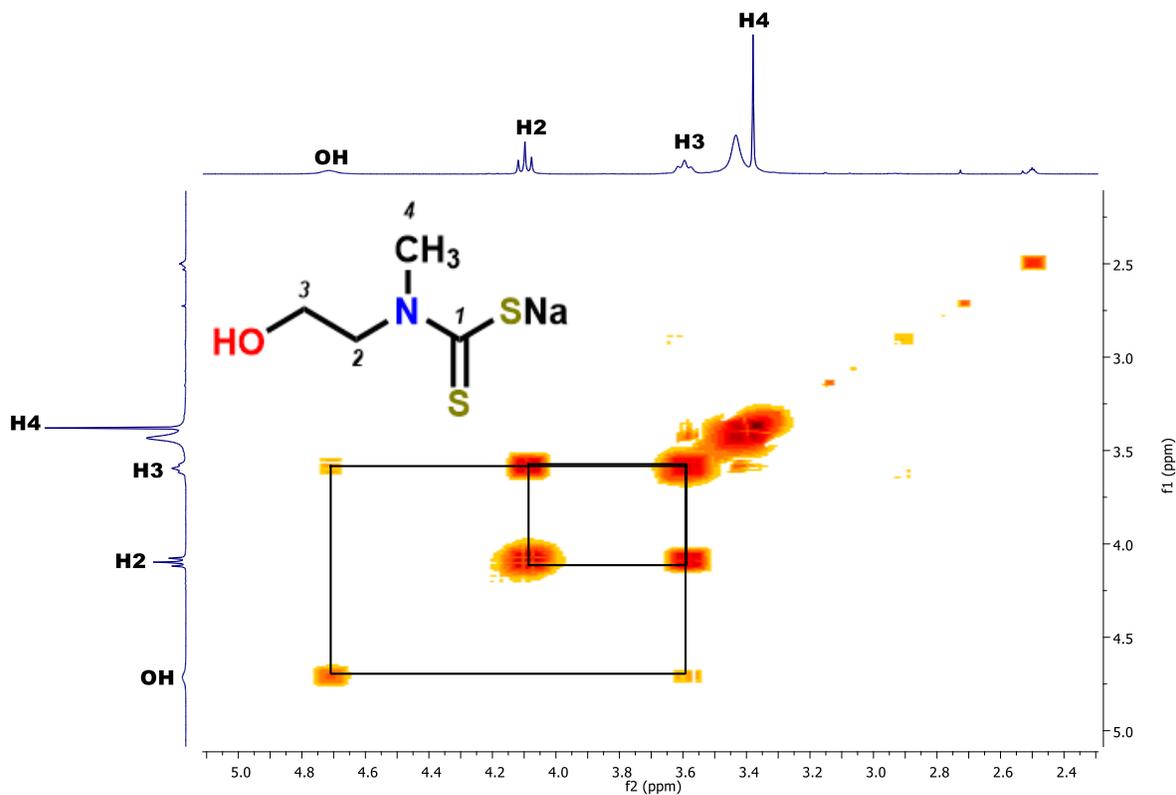


Figura 15.1. Espectro COSY de 1 DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

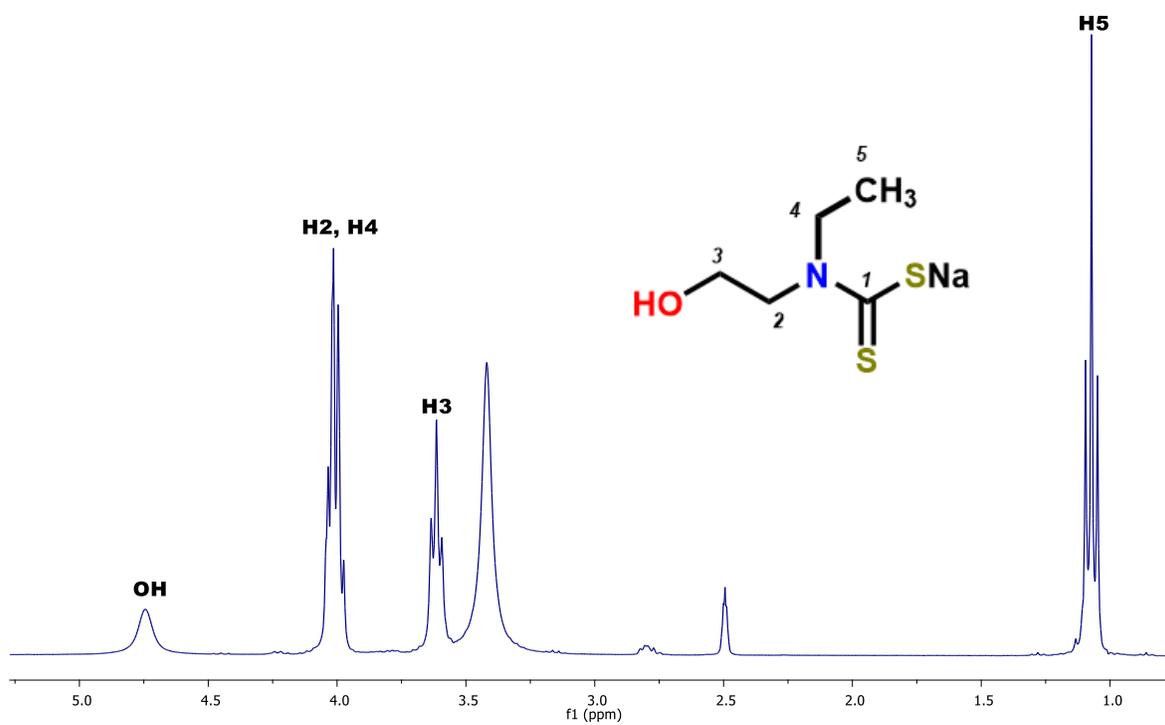


Figura 16. Espectro de RMN ^1H de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

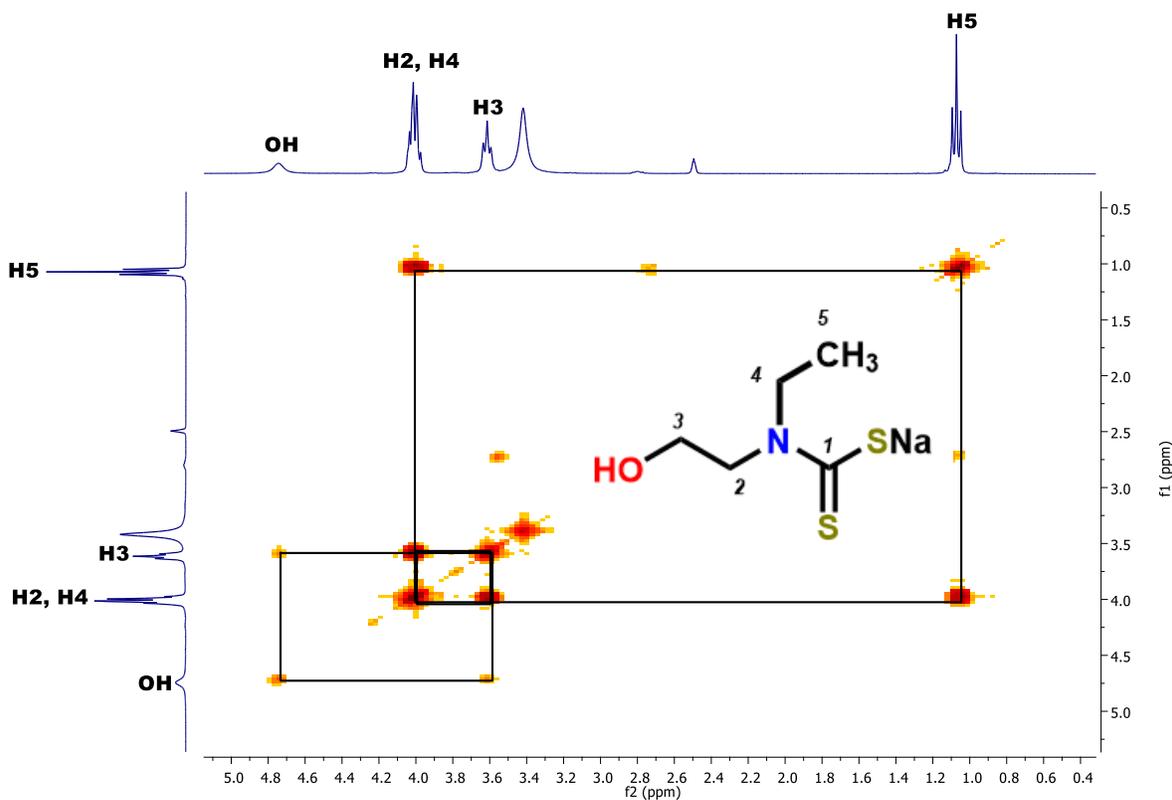


Figura 16.1. Espectro COSY de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

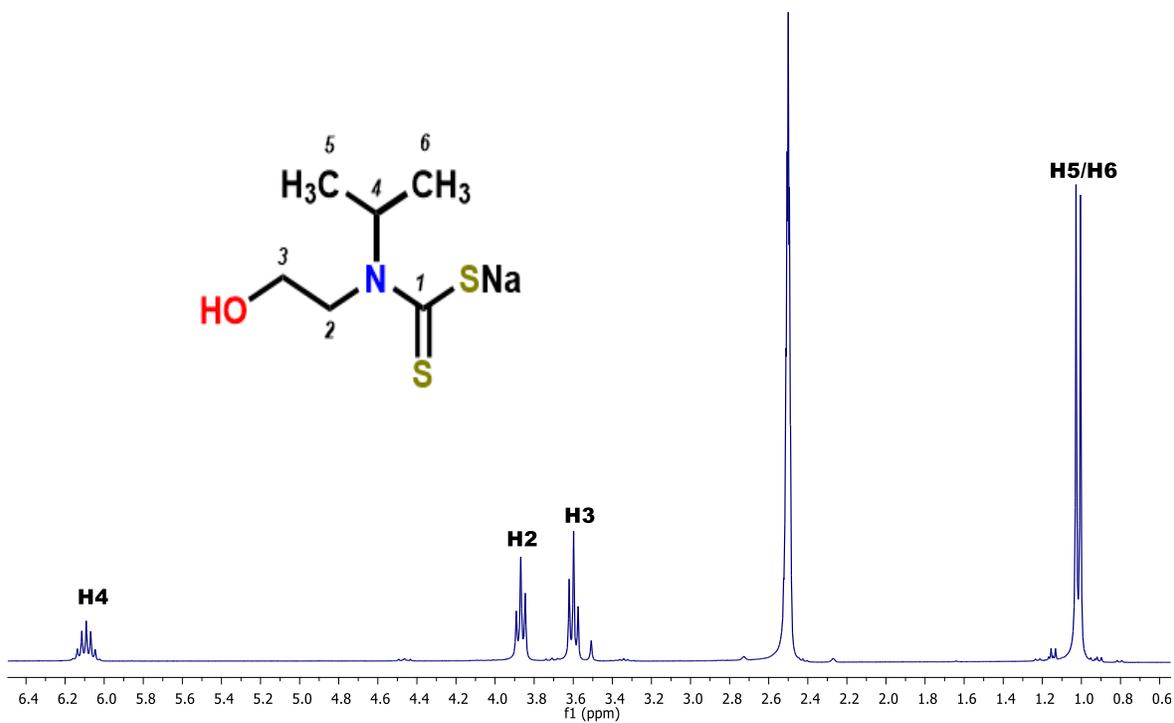


Figura 17. Espectro de RMN ¹H de **3** en DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

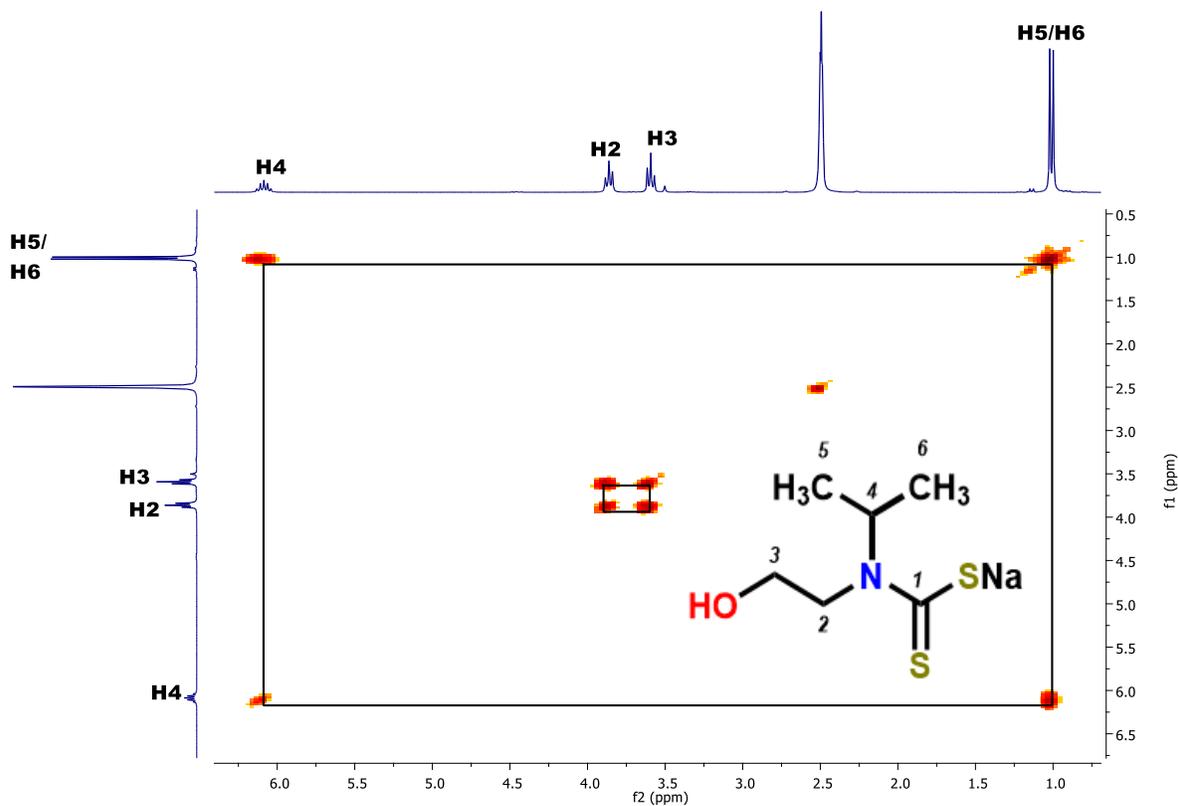


Figura 17.1. Espectro COSY de **3** en DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

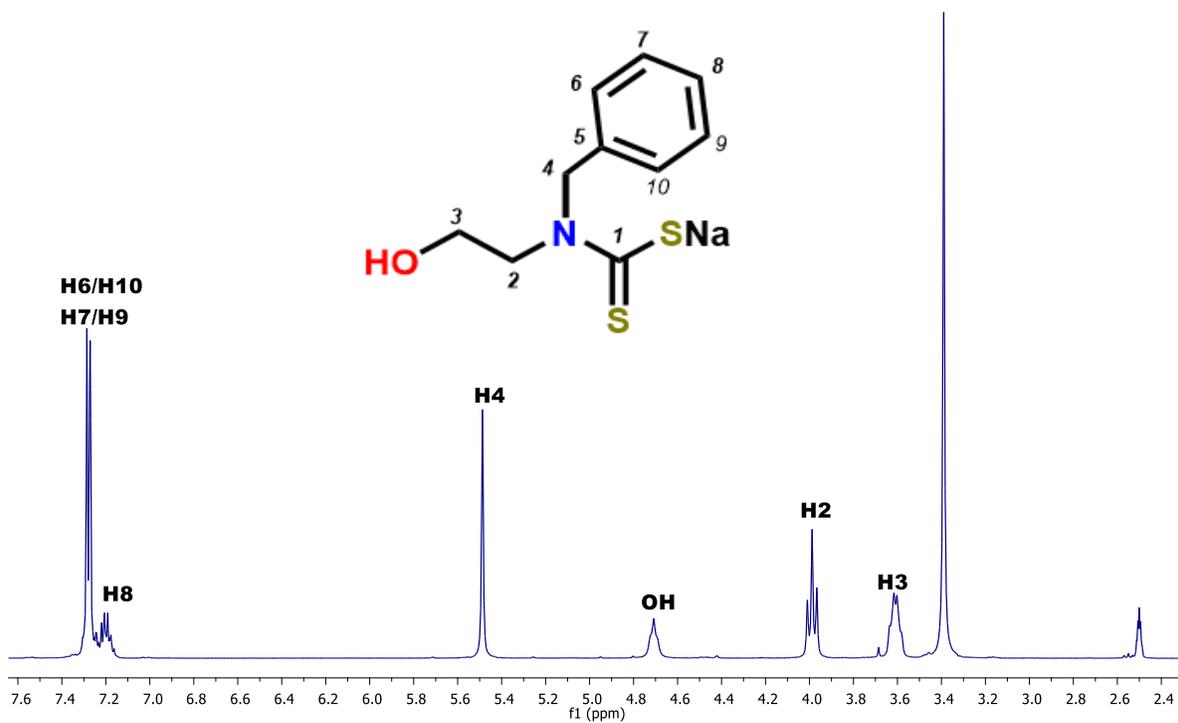


Figura 18. Espectro de RMN ^1H de **4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

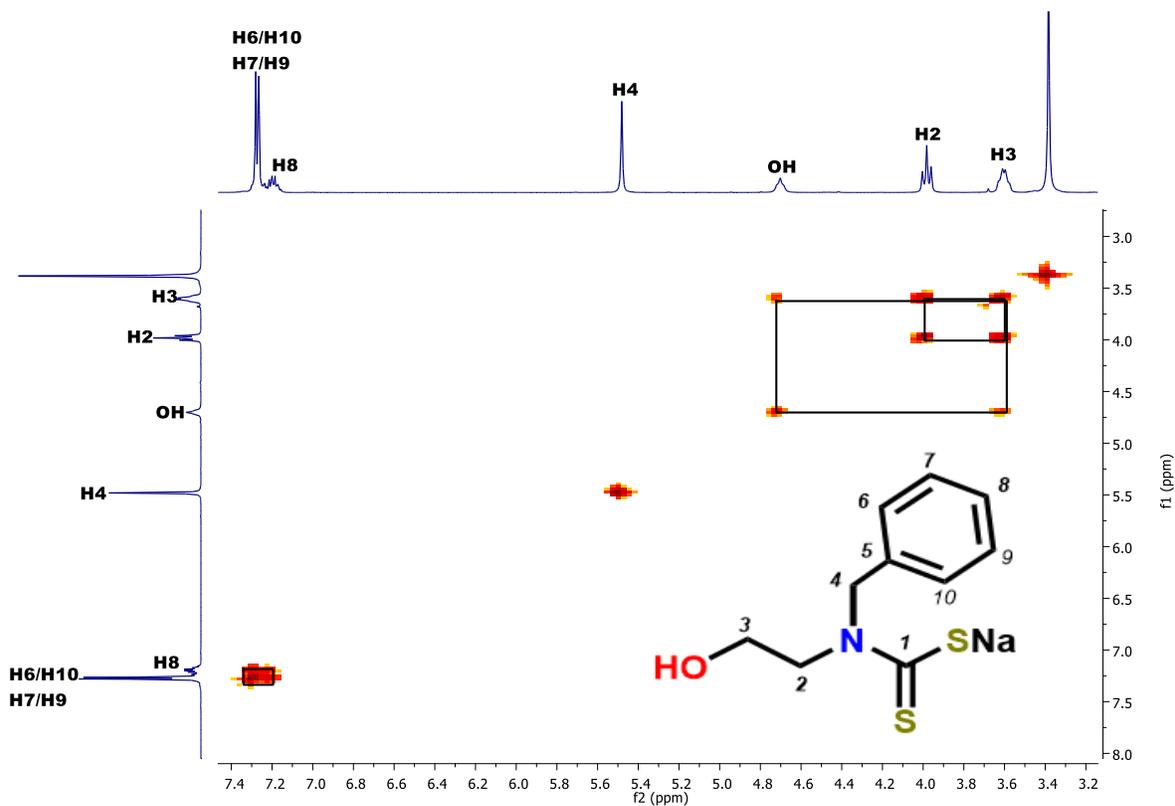


Figura 18.1. Espectro COSY de **4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

Para los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ligantes **1-4** se encuentra una señal característica del grupo DTC para todos los ligantes en δ 213.8(**1**), 213.1(**2**), 214.1(**3**) y 215.3(**4**) ppm, la cual denota la presencia del carbono tiocarbonílico (posición 1).

Para el ligante **1** se encuentran un par de señales pertenecientes al fragmento etílico una correspondiente al carbono en la posición 2 con un desplazamiento químico de δ 56.9 ppm y otro en δ 59.2 ppm correspondiente al carbono en posición 3, por último tenemos una señal en δ 42.9 ppm para el carbono del grupo metilo (figura 19).

En el ligante **2** se encuentra una señal en δ 53.8 ppm correspondiente al carbono de la posición 2 y otra señal en δ 59.5 ppm para el carbono en posición 3. Para el fragmento etilo tenemos un par de señales en δ 48.0 y 12.2 ppm que se refieren a los carbonos de las posiciones 4 y 5 respectivamente (figura 20).

En el caso del ligante **3** tenemos un par de señales para los carbonos de fragmento etílico en un desplazamiento químico de δ 47.8 y 60.5 ppm que corresponden a los carbonos en posiciones 2 y 3 respectivamente. Para el fragmento isopropilo encontramos un par de señales, para el carbono en posición 4 una con desplazamiento químico de δ 51.0 ppm y otra señal en δ 20.1 ppm correspondiente a los carbonos de las posiciones 5 y 6 (figura 21).

Por último en el espectro del ligante **4** se encuentran una señal en un desplazamiento químico de δ 53.3 ppm para el carbono en posición 2 y otra en δ 59.0 ppm correspondiente al carbono en posición 3. Para el fragmento bencílico se observa una señal en un desplazamiento químico de δ 56.0 ppm perteneciente al metileno en posición 4, mientras que para el anillo aromático se aprecia una señal para un carbono cuaternario correspondiente a la posición 5 con un desplazamiento químico de δ 139.2 ppm.

Para los carbonos en las posiciones 6 y 10 en el espectro se encuentra una señal en δ 127.9 ppm, mientras que para las posiciones 7 y 9 se observa una señal con desplazamiento químico de δ 127.3 ppm. Por último para el carbono en posición 8 se observa una señal con un desplazamiento químico de δ 126.3 ppm (figura 22)

Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación heteronuclear HSQC (figuras 19.1, 20.1, 21.1 y 22.1).

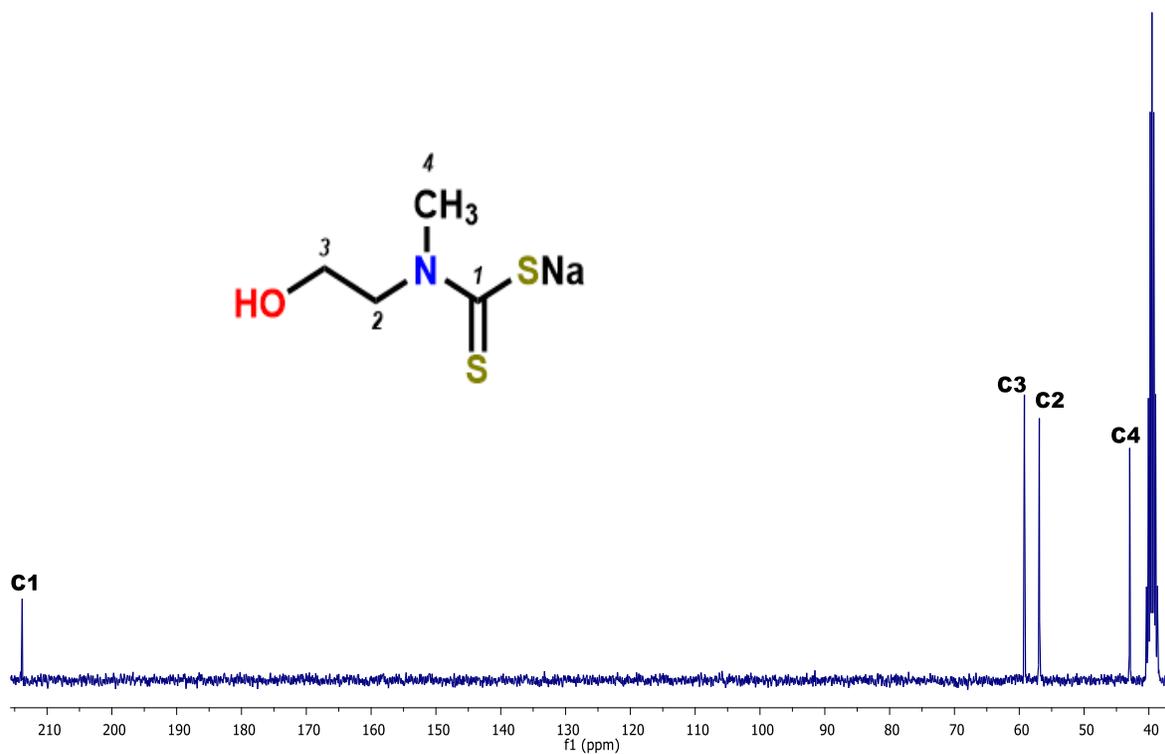


Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

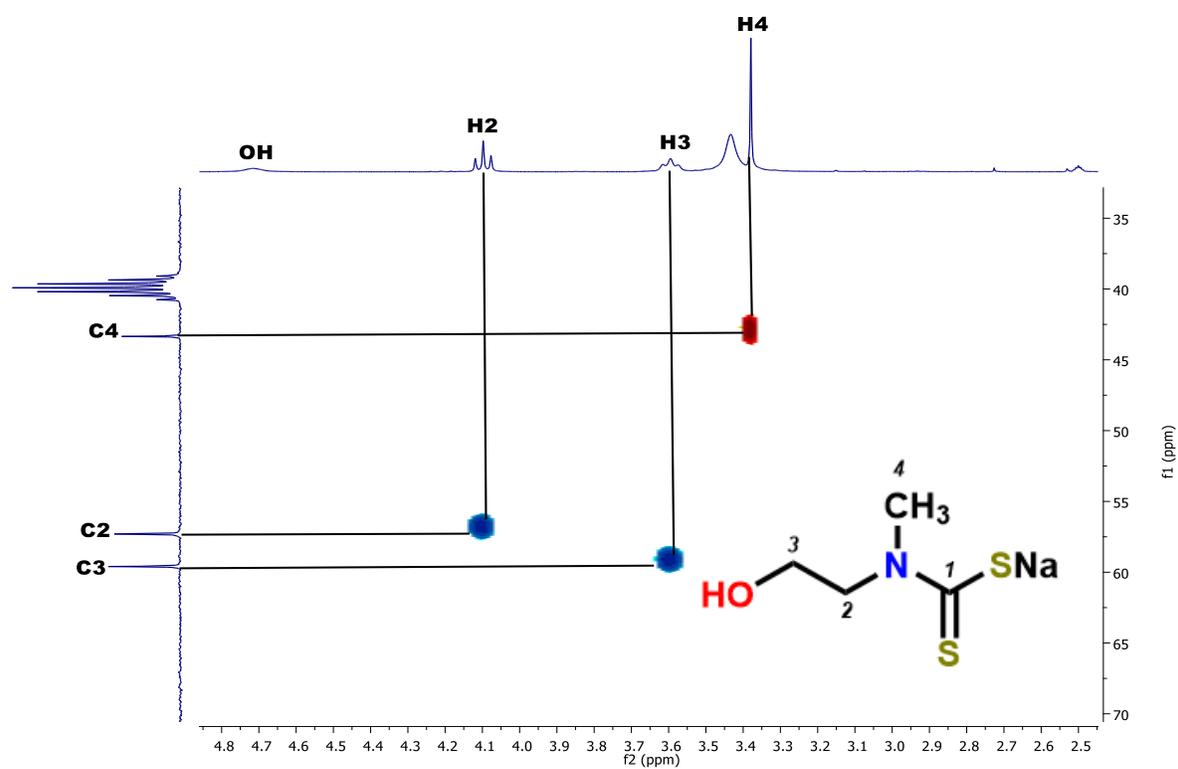


Figura 19.1. Espectro HSQC de **1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

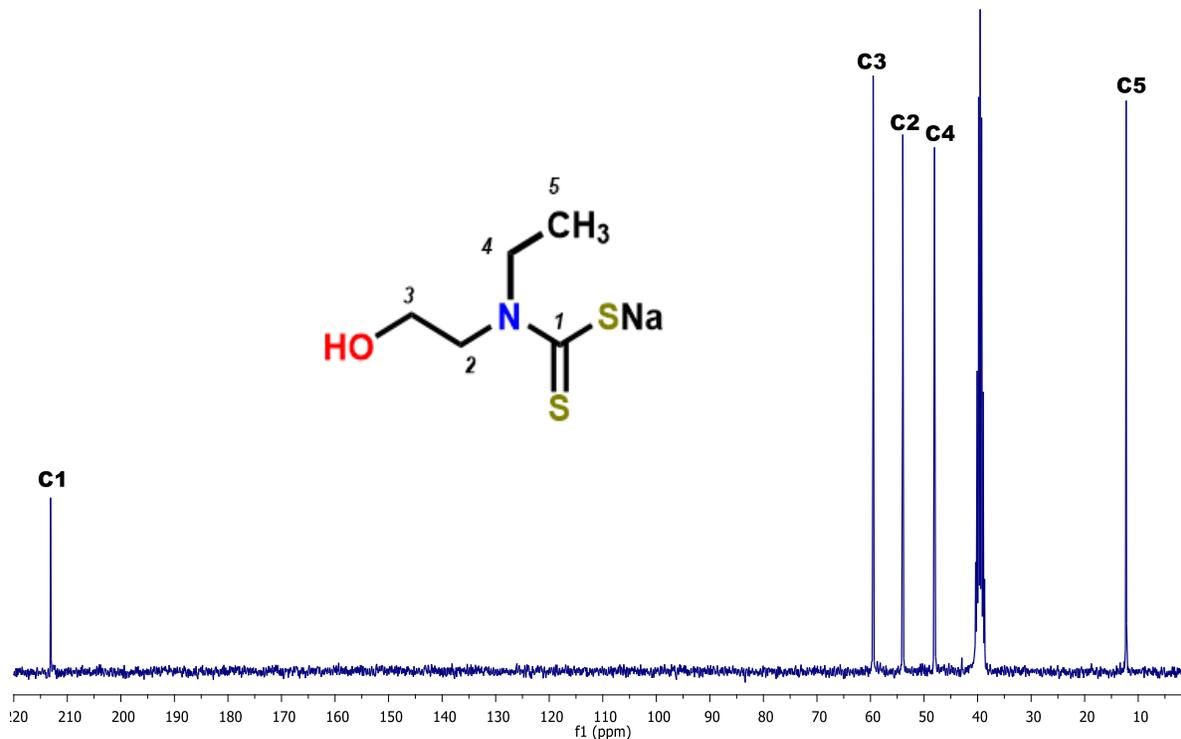


Figura 20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

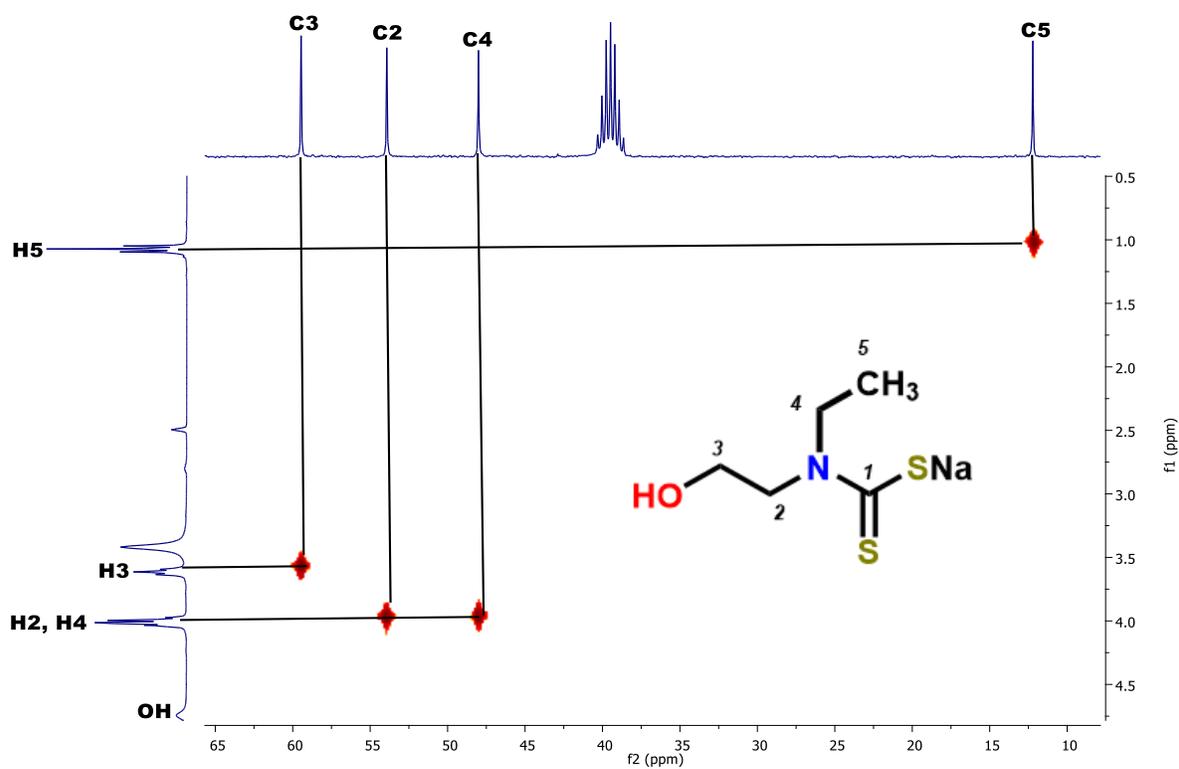


Figura 20.1. Espectro HSQC de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

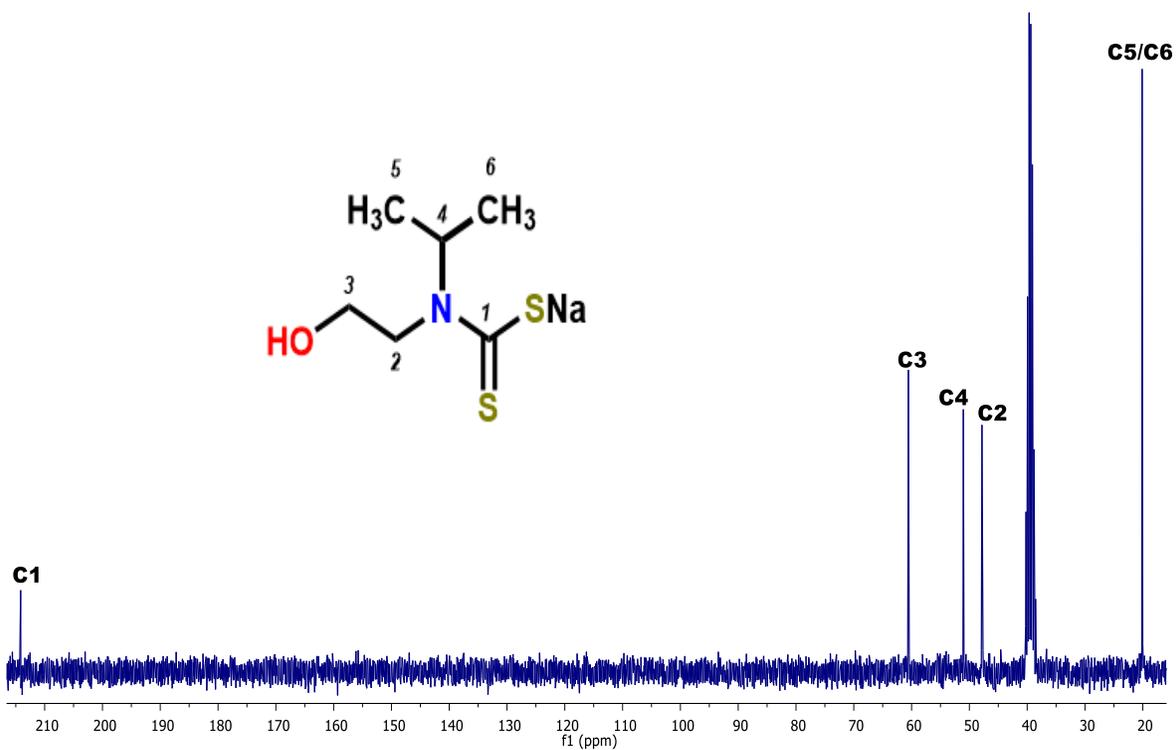


Figura 21. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **3** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

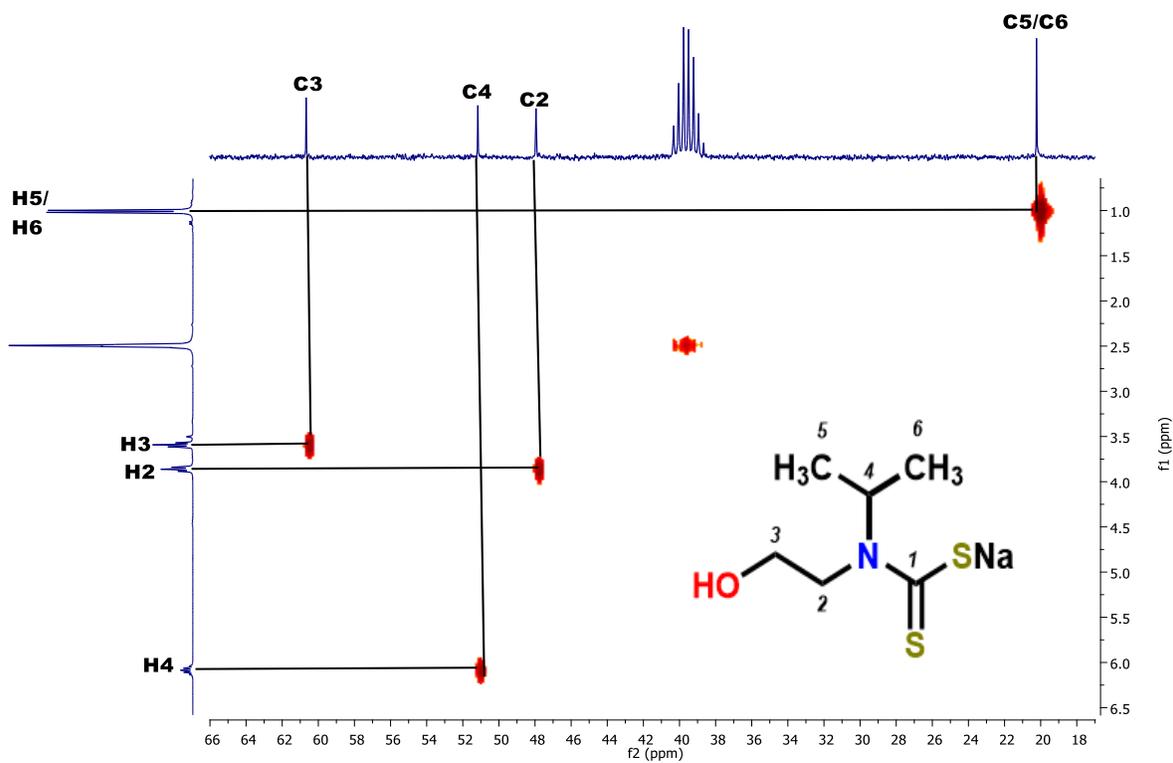


Figura 21.1. Espectro HSQC de **3** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

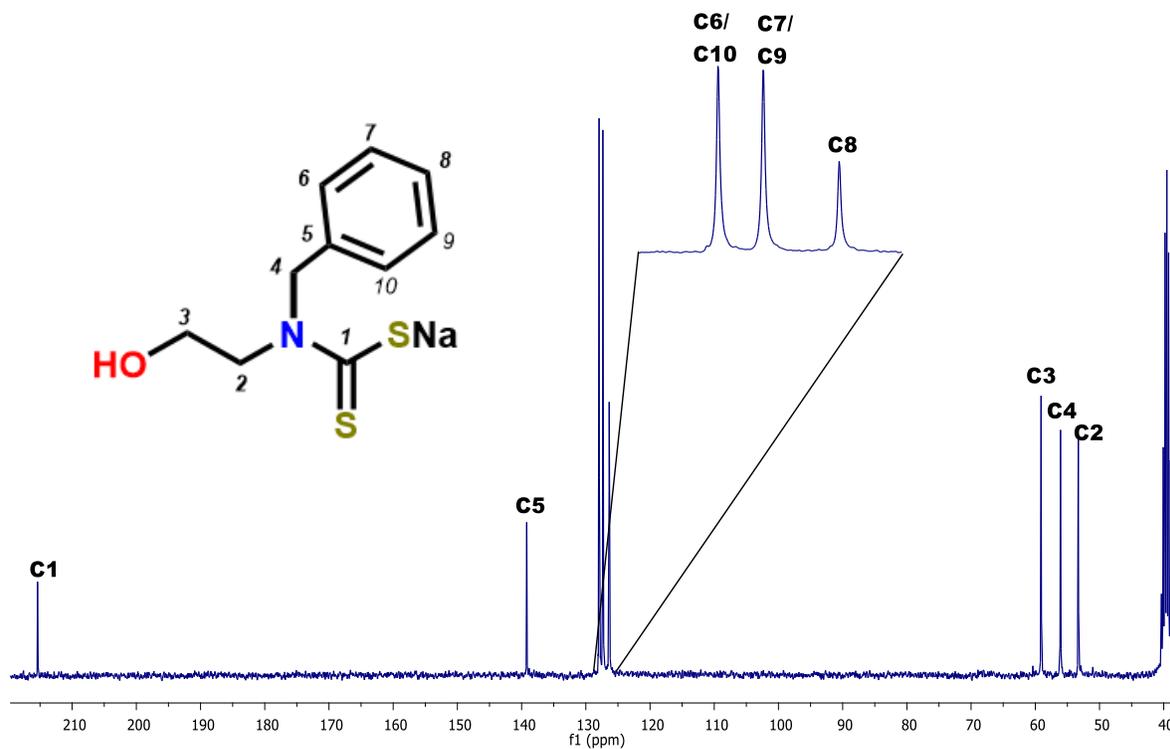


Figura 22. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

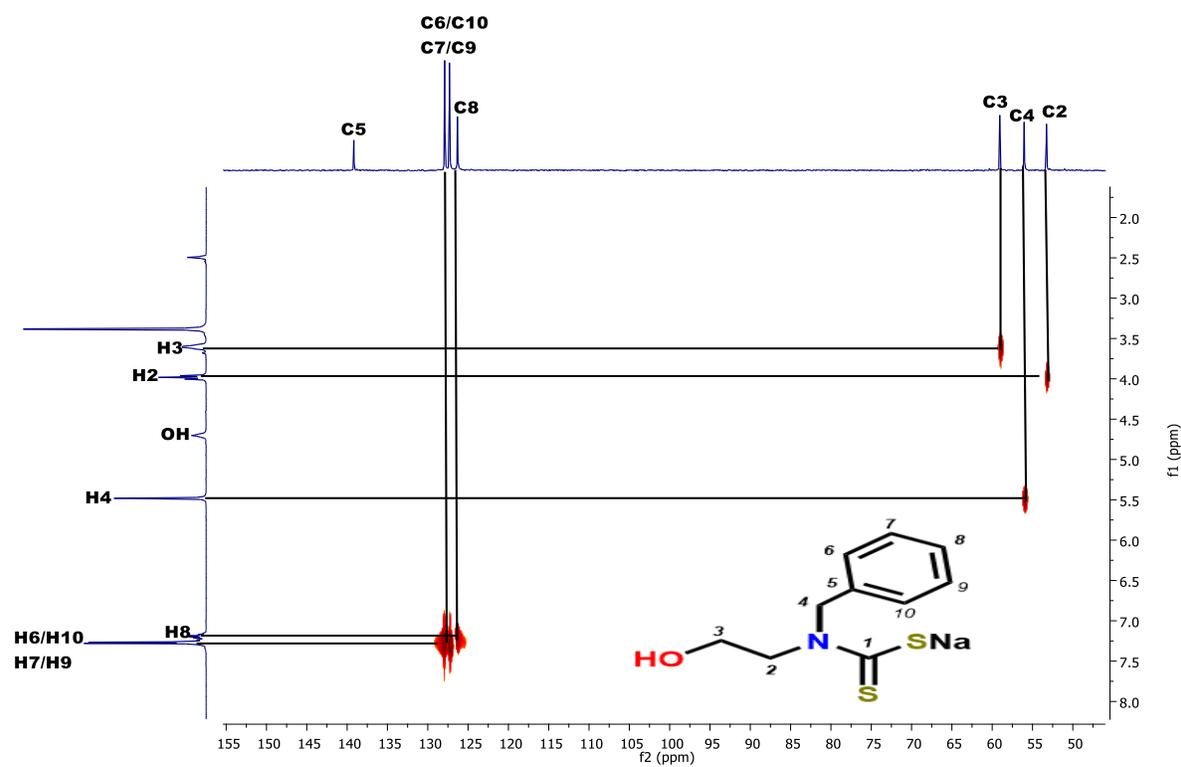


Figura 22.1. Espectro HSQC de **4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

Caracterización de los ligantes 1-4 por espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros de IR de los ligantes 1–4 fueron obtenidos en pastillas de KBr. En los espectros de **1** (figura 23), **2** (figura 24), **3** (figura 25) y **4** (figura 26) se observaron las vibraciones (ν) del enlace C–N en el intervalo de ν 1450 y 1550 cm^{-1} esta señal se conoce como la banda de tiourea y es característica de los grupos DTC [35,36,77], también se observó en cada uno de ellos una banda en el intervalo de ν 900 a 1000 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu(\text{C–S})$ [35,38,39]. De igual manera, es fácil observar en ellos una banda para la vibración de enlace $\nu(\text{O–H})$ correspondiente al fragmento etanólico de los ligantes.

También debido a la conjugación electrónica del grupo funcional ditiocarbamato es posible asignar bandas en un intervalo de ν 1615-1700 cm^{-1} correspondientes a la vibración $\nu(\text{C=N})$ y una banda para la vibración de enlace $\nu(\text{C=S})$ en el intervalo 1050-1200 cm^{-1} .

Con base en la evidencia de la espectroscopia infrarroja es posible corroborar la presencia de las sales de DTC derivadas de las diferentes etanolaminas debido a las bandas encontradas para cada uno de sus espectros, las cuales son pertenecientes a los grupos funcionales en los compuestos.

Los datos obtenidos se presentan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3 Datos de IR (ν en cm^{-1}) de 1-4 en KBr.

Compuesto	$\nu(\text{O–H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C–N})$	$\nu(\text{C=S})$	$\nu(\text{C–S})$
1	3358	1642	1481	1192	963
2	3353	1644	1472	1176	961
3	3324	1646	1463	1164	962
4	3372	1642	1466	1165	976

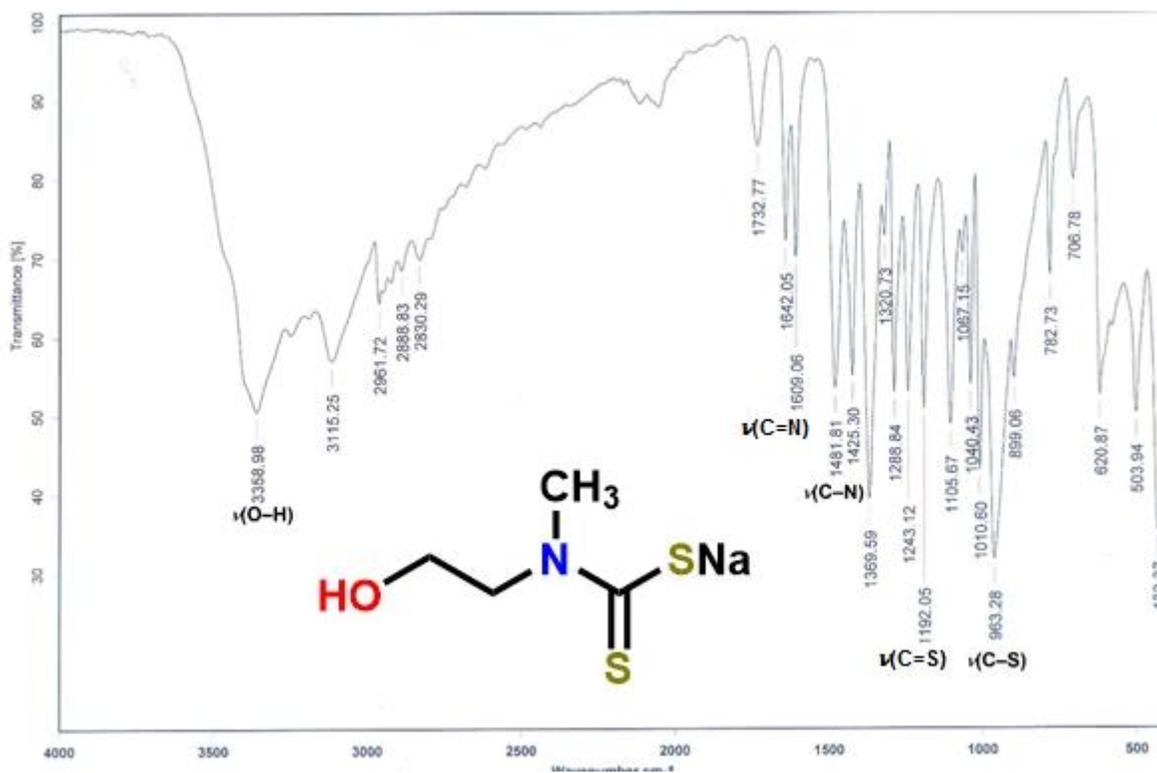


Figura 23. Espectro de IR de **1** (ν en cm^{-1} , KBr).

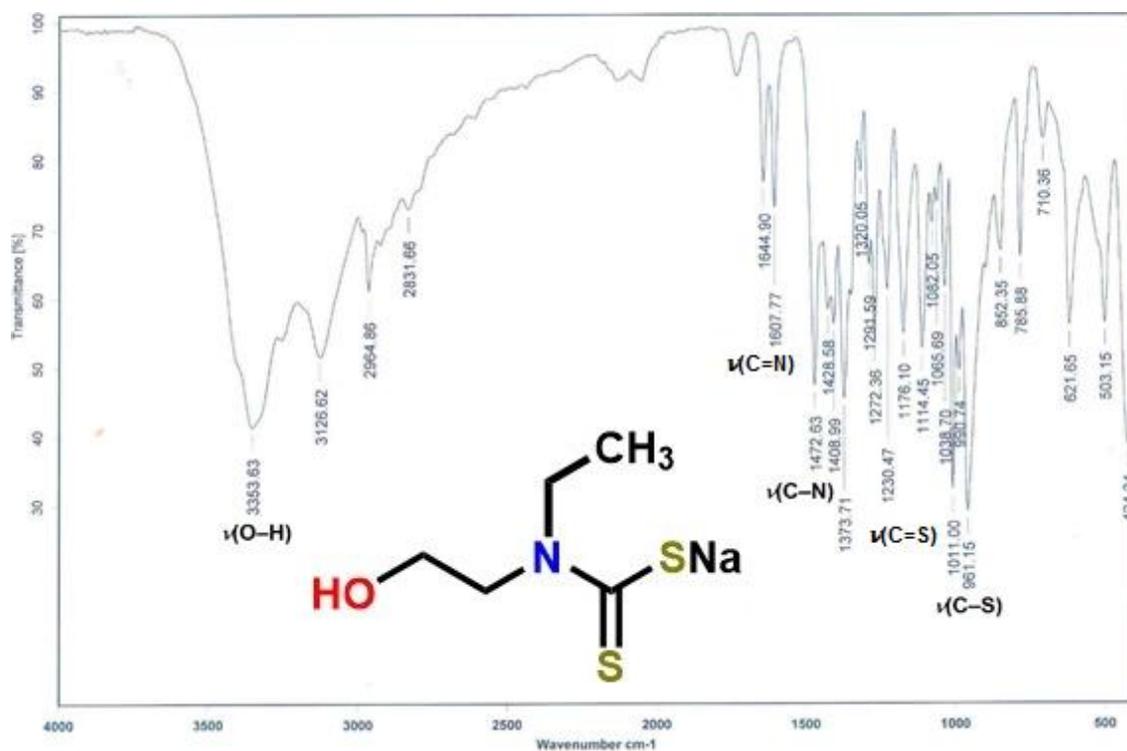


Figura 24. Espectro de IR de **2** (ν en cm^{-1} , KBr).

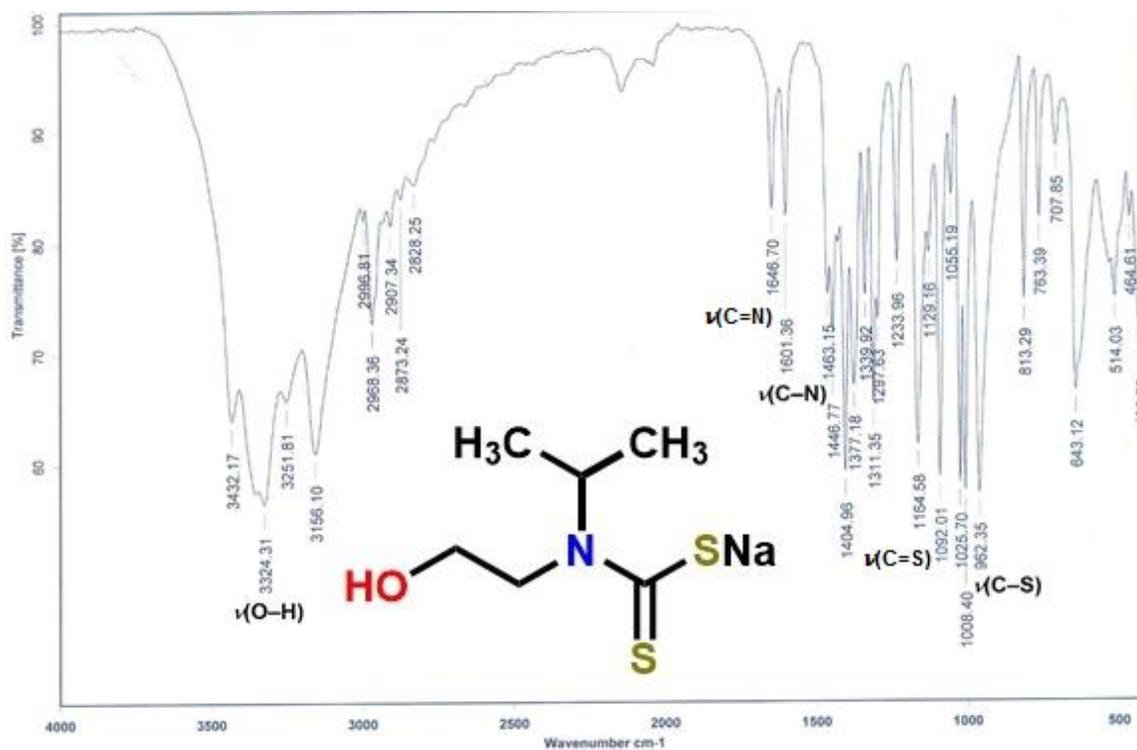
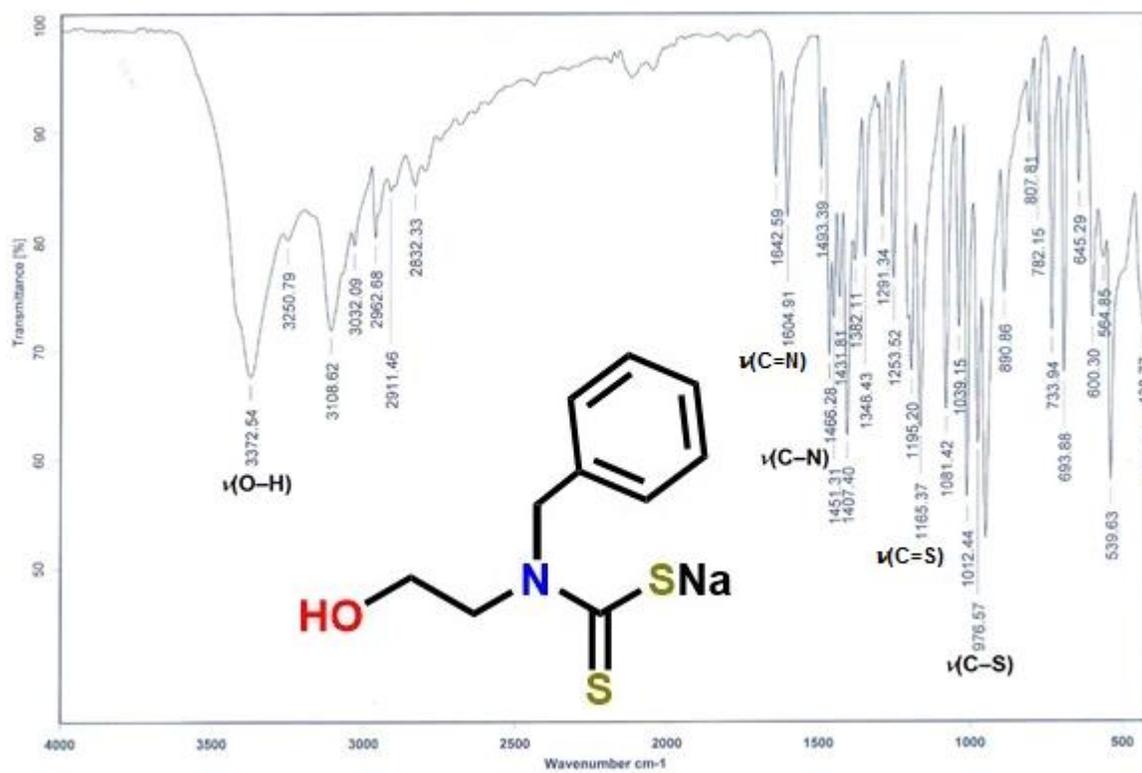


Figura 25. Espectro de IR de 3 (ν en cm^{-1} , KBr).



26. Espectro de IR de 4 (ν en cm^{-1} , KBr).

Figura

Caracterización de los ligantes 1-4 por espectrometría de masas (EM-ESI⁻)

Se decidió utilizar la espectrometría de masas por ionización en electrospray debido a la naturaleza iónica de los ligantes, los experimentos fueron realizados utilizando dmsO como disolvente.

Para cada uno de los espectros de EM-ESI⁻ de los ligantes **1** (figura 27), **2** (figura 28), **3** (figura 29) y **4** (figura 30) fue identificable la parte aniónica de las diferentes sales sódicas, así como la presencia de un aducto con sodio, el cual al parecer dificultó la ionización de las muestras.

Para el espectro del ligante **1** se observa el pico base en 150 m/z que refiere al anión [C₄H₈NOS₂]⁻. También se destaca la presencia de un pico en 322.8 m/z perteneciente a una especie de tipo [C₈H₁₅N₂O₂S₄Na]⁻.

En el espectro de EM-ESI⁻ del ligante **2** se observa el pico base en 163.8 m/z para el anión [C₅H₁₀NOS₂]⁻, también es destacable un pico en 350.8 m/z perteneciente a un aducto con sodio [C₁₀H₁₉N₂O₂S₄Na]⁻.

Para el ligante **3** se observa en el espectro un pico base en 177.5 m/z que corresponde al anión [C₆H₁₂NOS₂]⁻, también se observa un pico en 378.9 m/z perteneciente a un aducto con sodio [C₁₂H₂₃N₂O₂S₄Na]⁻.

Finalmente el espectro correspondiente al ligante **4**, se observa un pico base en 225.7 m/z perteneciente al anión [C₁₀H₁₂NOS₂]⁻, así como la presencia de otro pico en 474.9 m/z de un aducto [C₂₀H₂₃N₂O₂S₄Na]⁻.

En conclusión con base en los resultados obtenidos por EM-ESI⁻ se corrobora la presencia de cada uno de los ligantes.

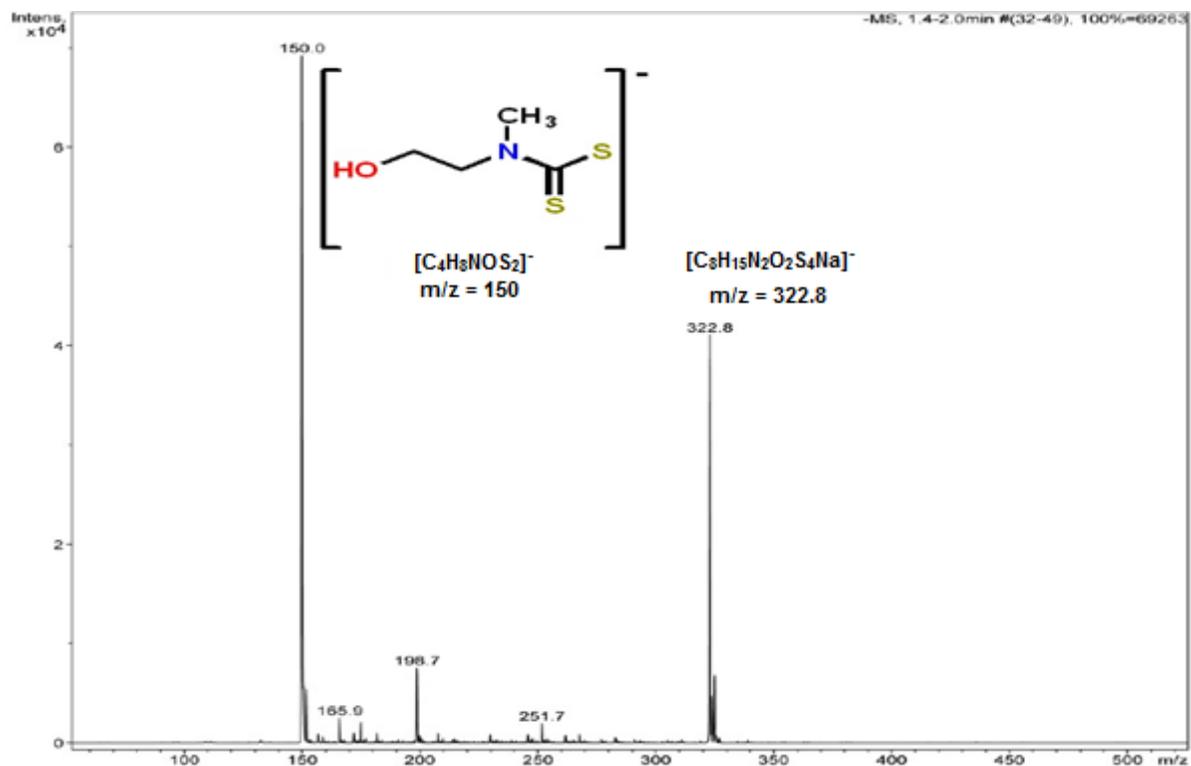


Figura 27. Espectro EM-ESI del ligante 1.

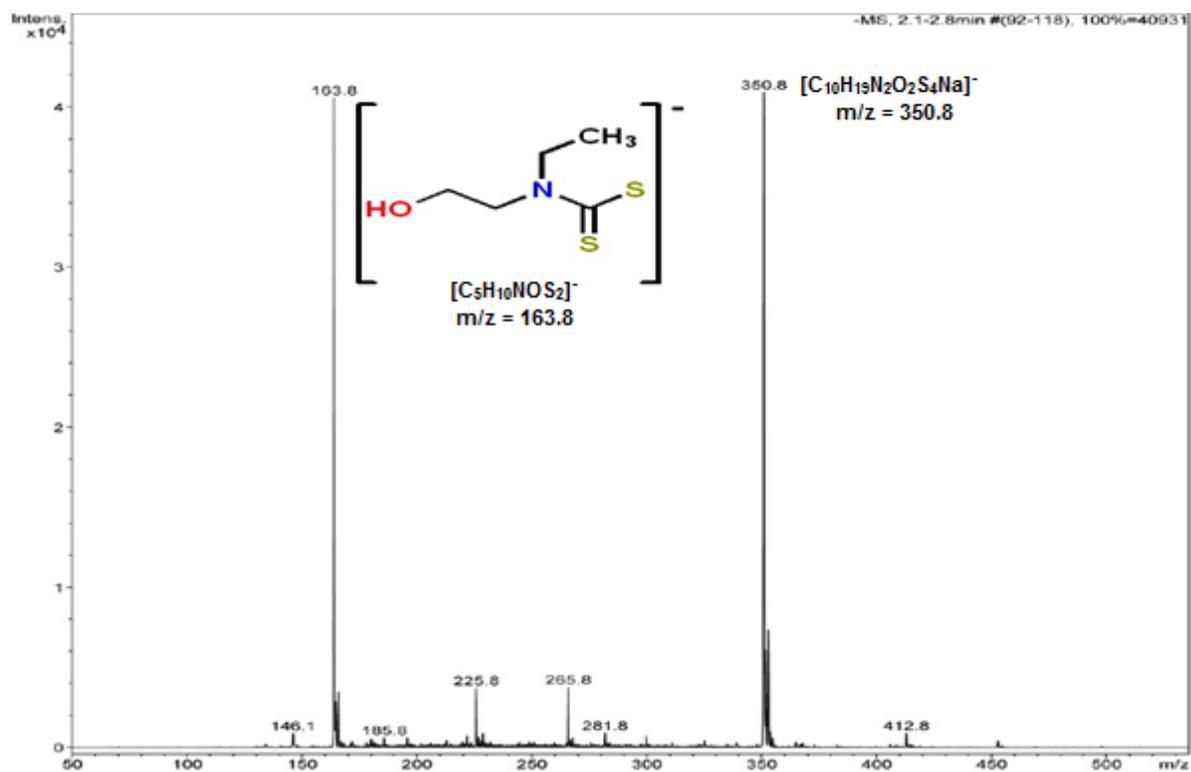


Figura 28. Espectro EM-ESI del ligante 2.

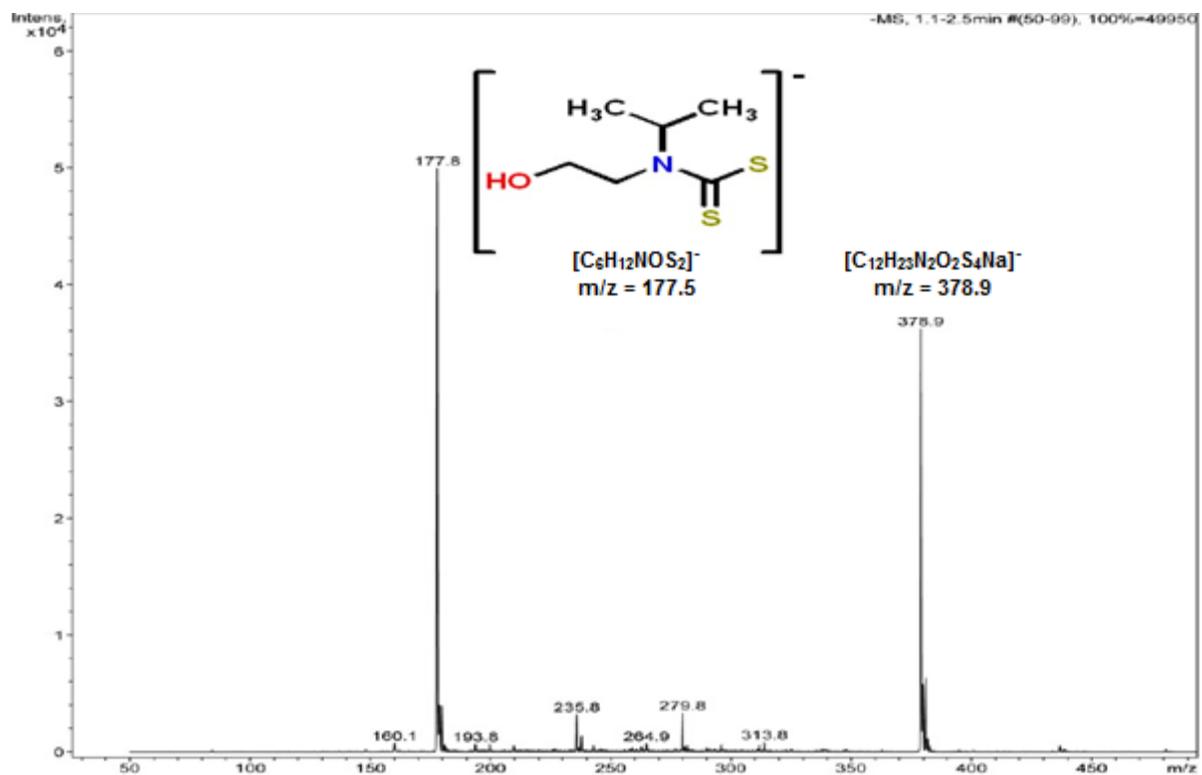


Figura 29. Espectro EM-ESI del ligante 3.

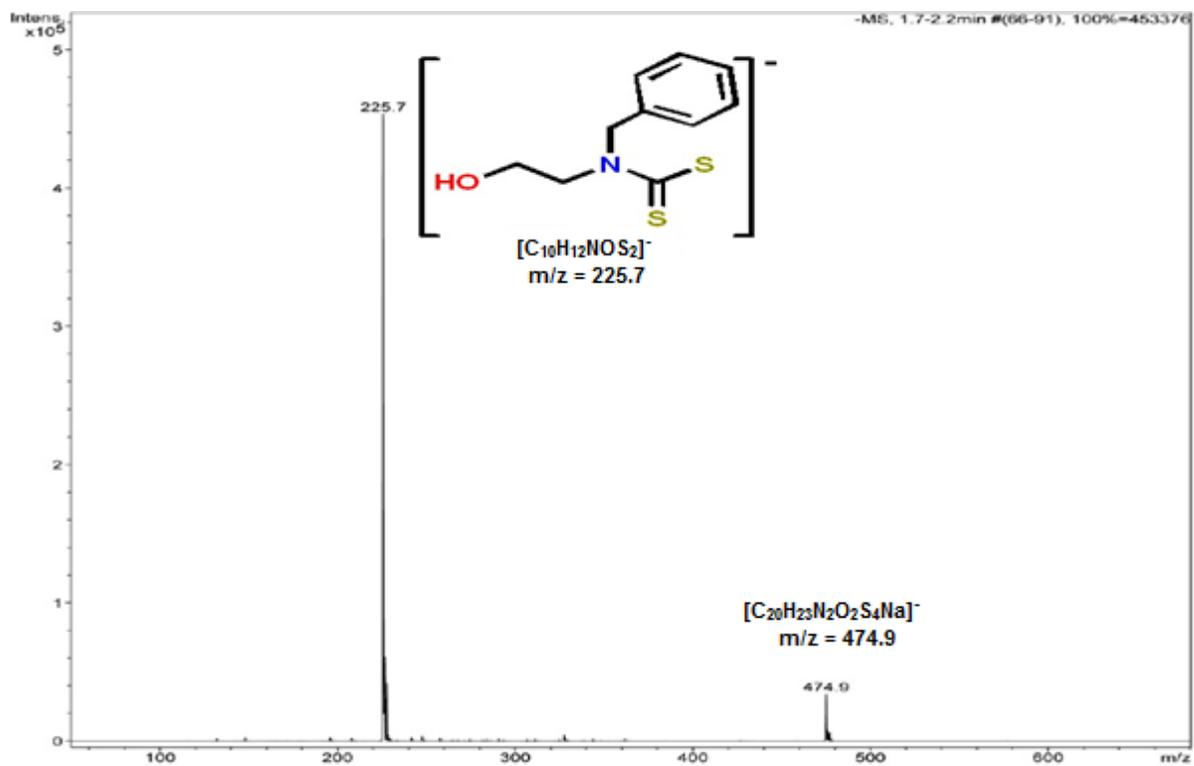


Figura 30. Espectro EM-ESI del ligante 4.

Síntesis y caracterización de complejos de Ni(II) con DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas.

La síntesis de los complejos de Ni(II) con los ligandos DTC (1-4) se realizó a partir de la reacción entre un equivalente de NiCl₂·6H₂O con dos equivalentes del DTC correspondiente, se utilizó metanol como disolvente. La reacción se lleva a cabo en 24 horas a temperatura ambiente y agitación constante (figura 31). Terminado el tiempo de reacción se obtienen disoluciones de color verde a las cuales se les hizo pasar por una columna de sulfato de sodio anhidro para la posterior evaporación del disolvente obteniendo los respectivos complejos en buenos rendimientos.

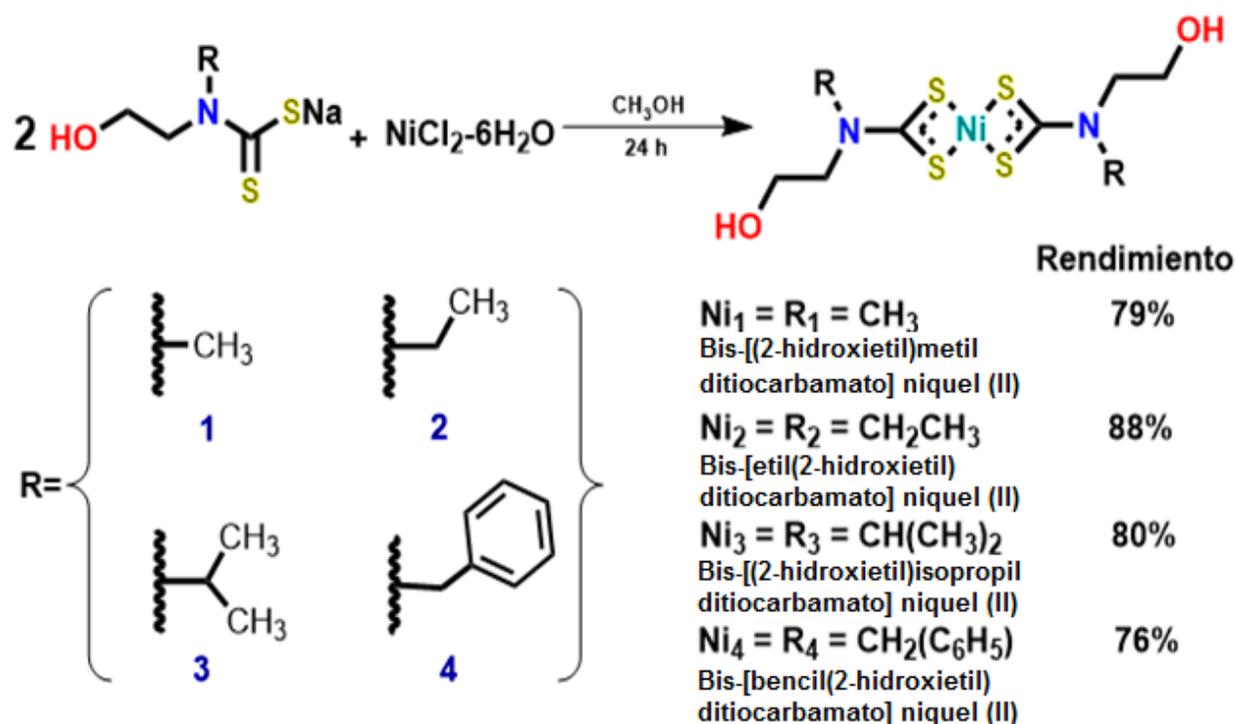
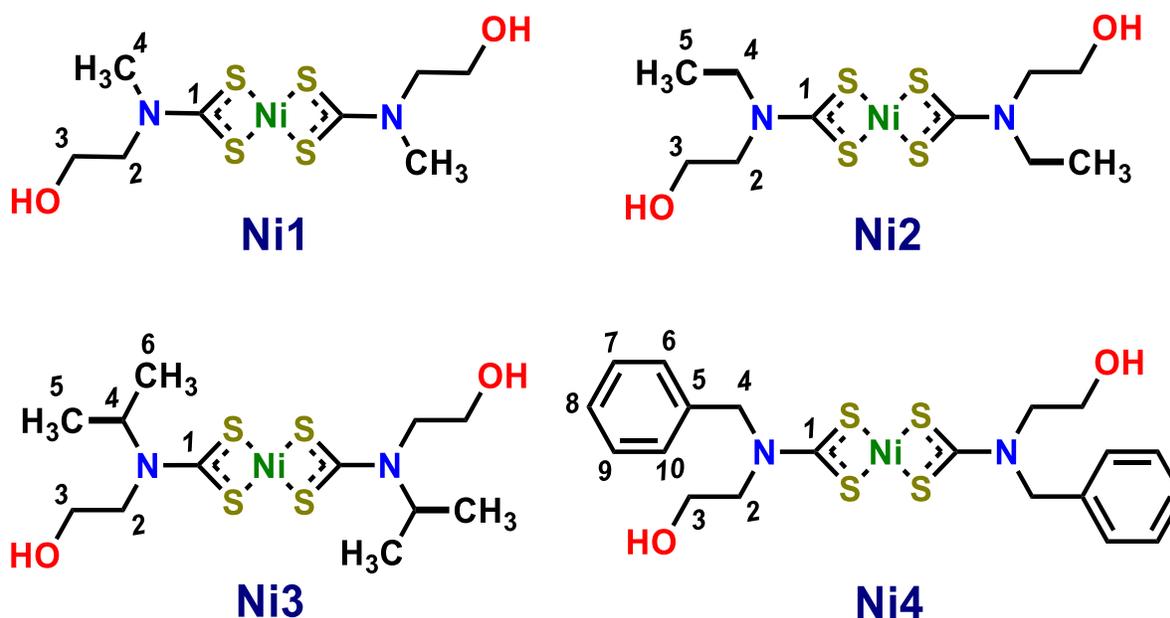


Figura 31. Síntesis de los complejos de Ni(II) derivados de la serie de ligandos DTC.

Caracterización por RMN de ¹H y ¹³C{¹H} de los complejos Ni1-Ni4

Los espectros de ¹H y ¹³C{¹H} de los compuestos derivados de 1-4 se obtuvieron en disolución de DMSO-*d*₆ a temperatura ambiente. Los datos obtenidos y la numeración utilizada se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Datos de RMN de ^1H de los compuestos **Ni1-Ni4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



Compuesto	H2	H3	H4
Ni1	3.49 (s, 4H)	3.49 (s, 4H)	3.02 (s, 6H)
Ni2^(b)	3.58 (m, 12H)	3.58 (m, 12H)	3.58 (m, 12H)
Ni3^(c)	3.51 (s, 8H)	3.51 (s, 8H)	4.52 (sep, 2H, $^3J = 6.6$ Hz)
Ni4^(d)	3.39 (m, 4H)	3.55 (s, 4H)	4.86 (s, 4H)

(b) 1.12 (t, 6H, $^3J = 6.8$ Hz, **H5**)

(c) 1.17 (d, 12H, $^3J = 6.6$ Hz **H5/H6**)

(d) 7.33 (m, 10H, **H6/H7/H8/H9/H10**)

Tabla 5. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1-4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Compuesto	C1	C2	C3	C4
Ni1	204.5	53.8	58.3	38.3
Ni2^(b)	204.0	50.9	57.8	45.3
Ni3^(c)	204.6	46.9	57.9	50.8
Ni4^(d)	205.4	50.4	57.1	52.1

(b) 11.8 (**C5**)

(c) 19.2 (**C5/C6**)

(d) 133.8 (**C5**); 128.6 (**C6/C10**); 127.2 (**C7/C9**); 127.4 (**C8**)

Para los espectros de ^1H de los complejos **Ni1-Ni4**, se encontró que los protones unidos al carbono enlazado al grupo OH (posición 3) pertenecientes al fragmento etanólico se encuentran a frecuencias mayores comparados con los que se encuentran unidos al nitrógeno del DTC (posición 2), esto debido a que una vez establecida la coordinación por parte del DTC hacia el centro metálico ya no es posible el efecto resonante del ditiocarbamato que generaba un efecto inverso en los ligantes libres, esto se corrobora con un $\Delta \delta = 0.5$ ppm en promedio de diferencia entre el desplazamiento químico de los protones en la posición 2 del ligante libre con respecto a su respectivo compuesto de coordinación. En el caso del fragmento alquilico (posición 4) vemos la diferencia entre los sustituyentes metilo, etilo, isopropilo y bencilo. También es evidente un desplazamiento hacia frecuencias menores por parte de todas las señales en comparación con los ligantes libres correspondientes y las dos moléculas de DTC enlazantes son magnéticamente equivalentes.

Para el espectro del complejo **Ni1** se observa una señal sencilla en un desplazamiento químico de δ 3.02 ppm que integra para 6 protones pertenecientes al grupo metilo, también es apreciable una señal múltiple debido al traslape de las señales correspondientes los protones en posición 2 y 3, esta señal integra para un total de 8 protones con un desplazamiento químico de δ 3.49 ppm (figura 32).

En el espectro del complejo **Ni2** se encuentra una señal múltiple en δ 3.58 ppm la cual integra para 12 protones, en este caso se debe a los protones de la posición 2, 3 y 4. Finalmente tenemos una señal triple en δ 1.12 ppm que integra para 6 protones que corresponde a la posición 5 (figura 33).

En el caso del complejo **Ni3** en el espectro se encuentra una señal múltiple en δ 4.52 ppm perteneciente al protón en la posición 4 que integra para 2 protones, así como una señal doble que integra para 12 protones de los metilos pertenecientes al grupo isopropilo en δ 1.17 ppm, de igual manera en el espectro encontramos traslapadas las señales para los protones de las posiciones 2 y 3 a un desplazamiento de δ 3.51 ppm y una integración para 8 protones (figura 34).

Por último en el espectro del complejo **Ni4** se observa una señal sencilla en δ 4.86 ppm para el metileno bencílico, para el anillo aromático encontramos una señal múltiple que integra para 10 protones a un desplazamiento químico de δ 7.33 ppm, para los protones en las posiciones 2 y 3 del grupo etanólico observamos una señal doble en δ 3.39 ppm y una señal sencilla en δ 3.55 ppm respectivamente, ambas señales integran para 4 protones (figura 35). Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación homonuclear COSY (figuras 32.1, 33.1, 34.1 y 35.1), incluyendo la asignación del protón en posición 3 debido a una correlación entre el protón de dicha posición con la del protón perteneciente al grupo OH.

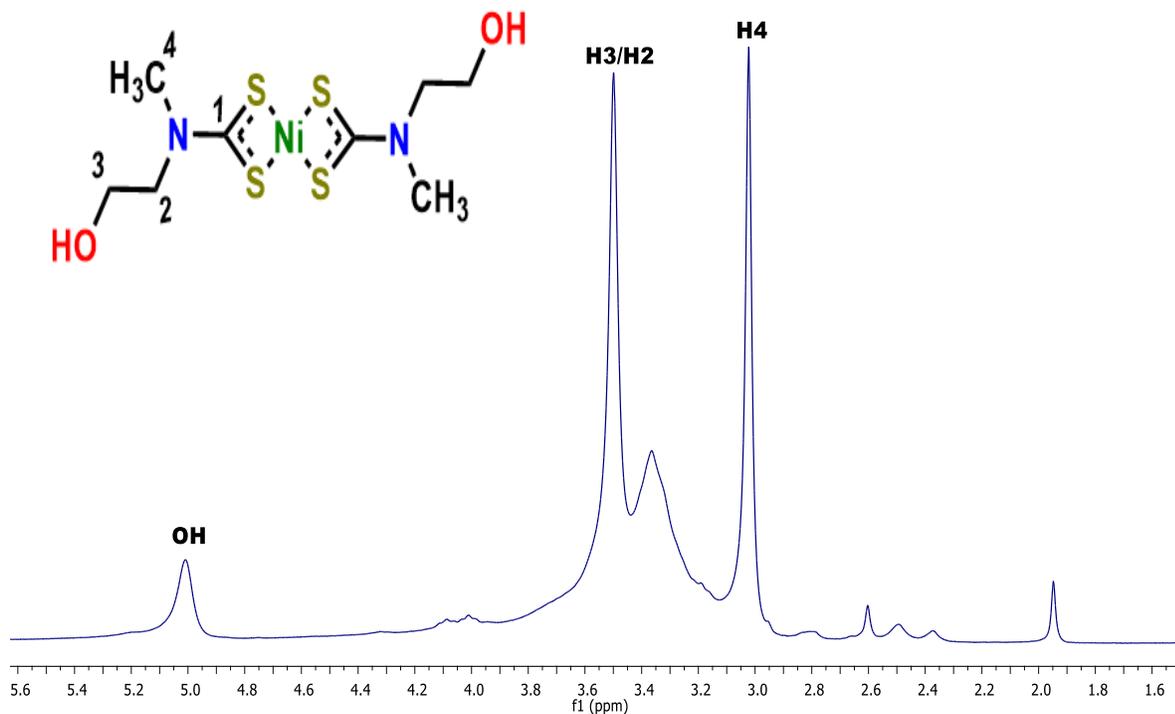


Figura 32. Espectro de RMN ^1H de **Ni1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

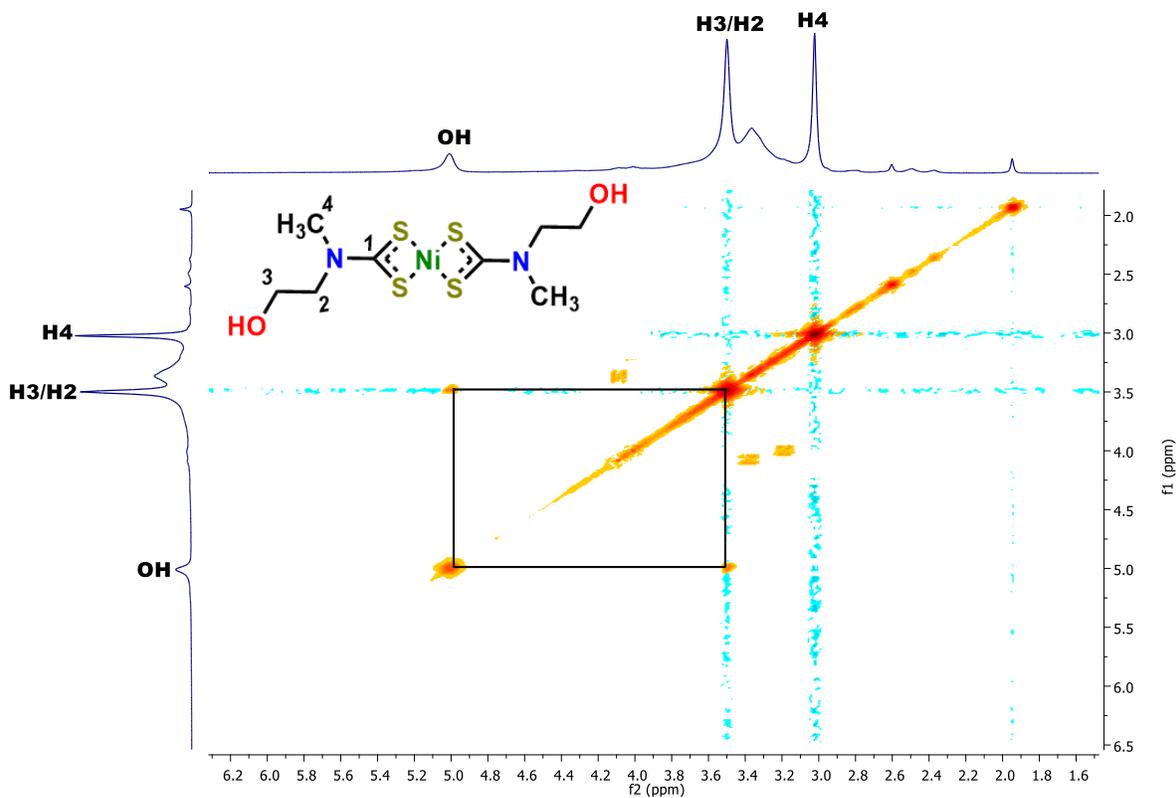


Figura 32.1. Espectro COSY de **Ni1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

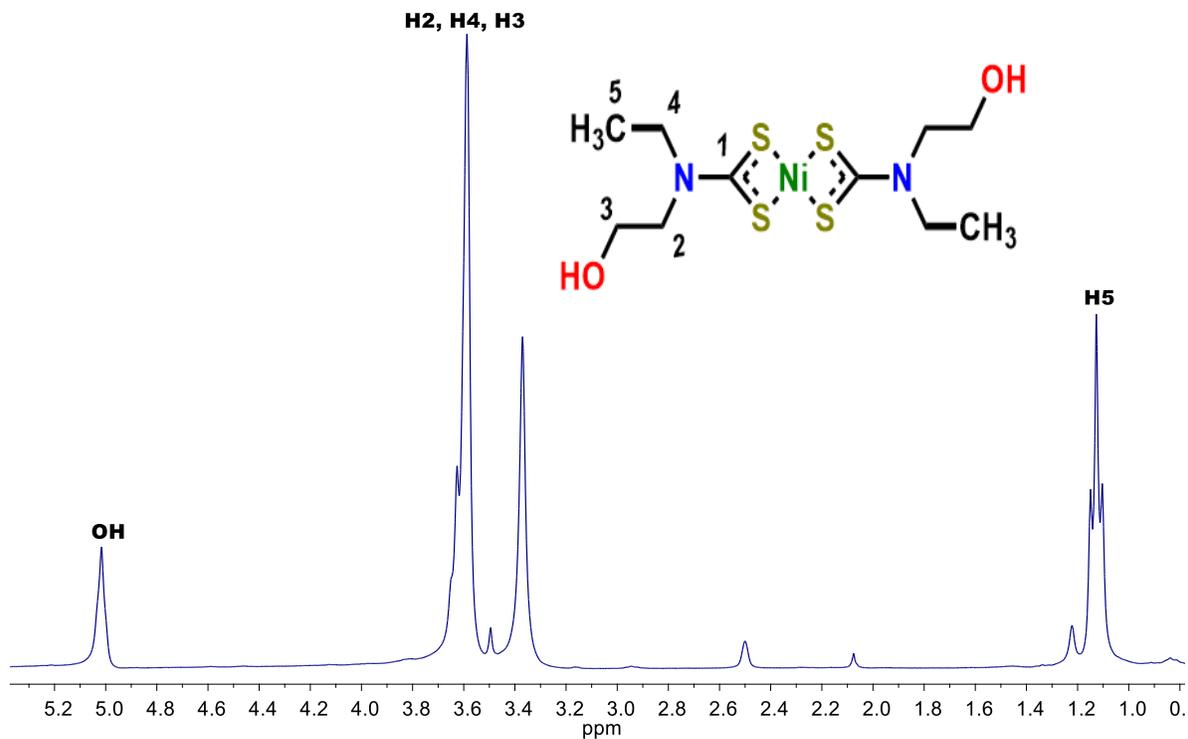


Figura 33. Espectro de RMN ^1H de $\text{Ni}2$ en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

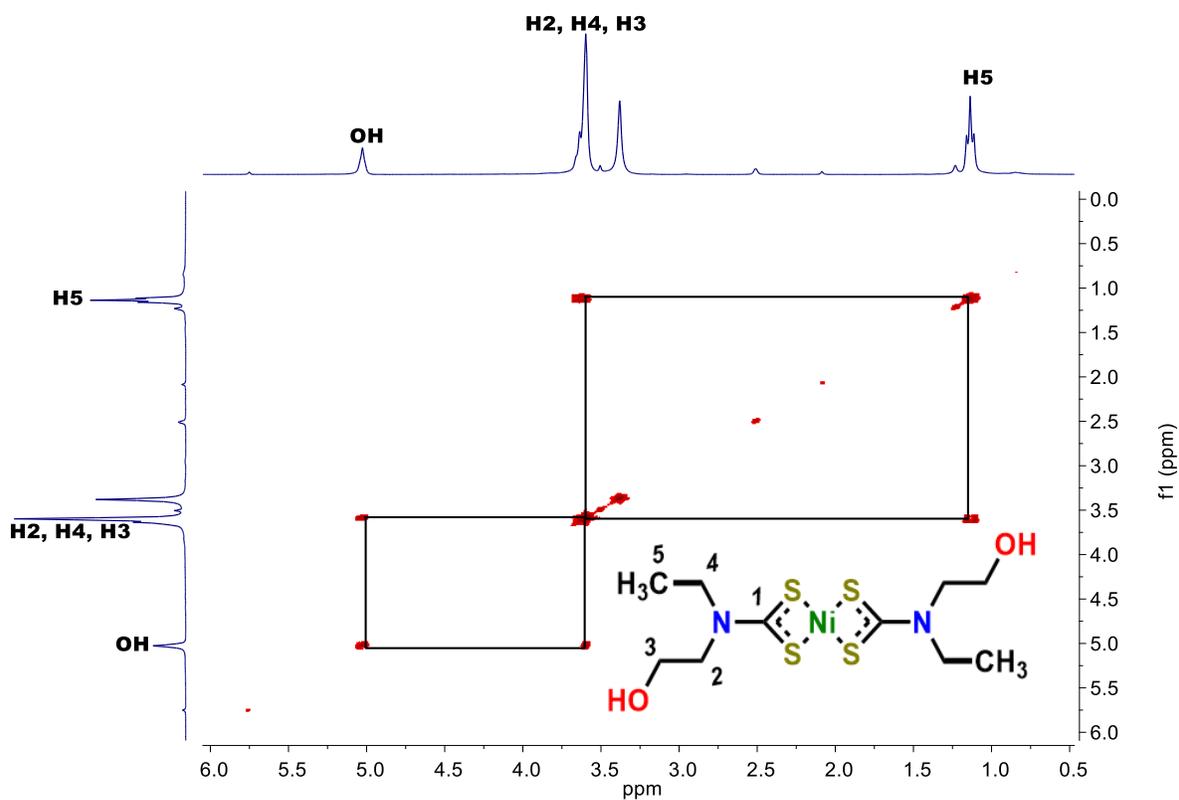


Figura 33.1. Espectro COSY de $\text{Ni}2$ en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

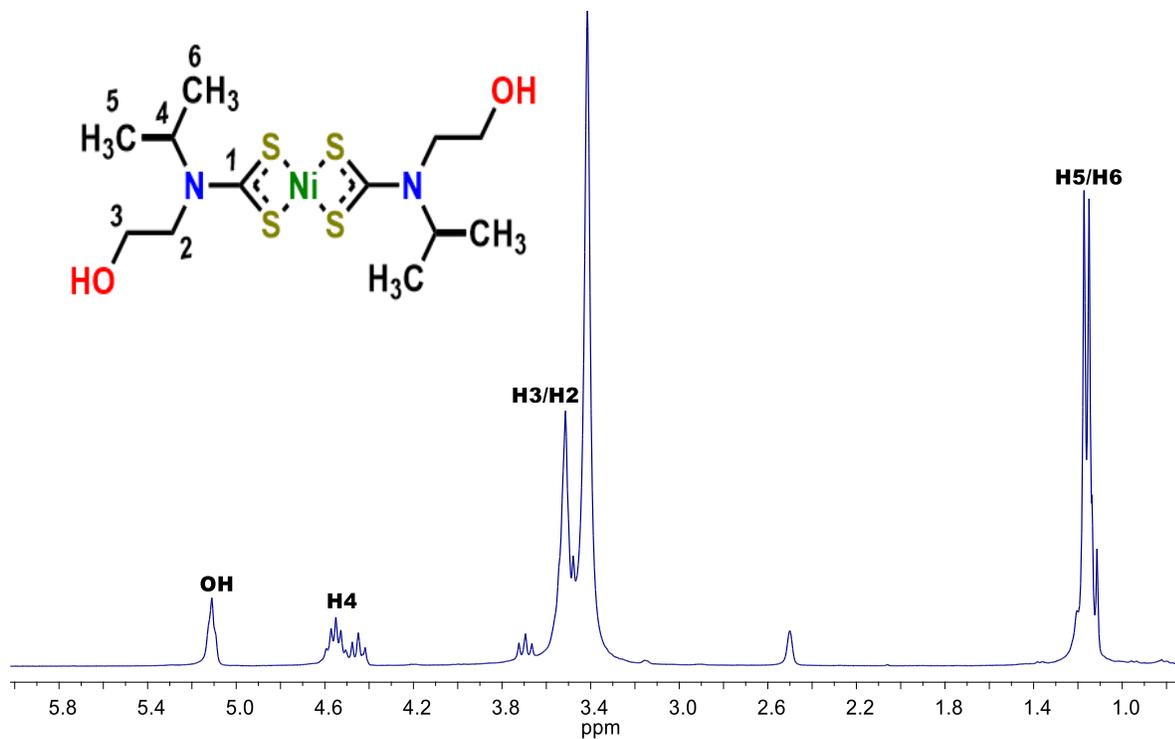


Figura 34. Espectro de RMN ¹H de Ni₃ en DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

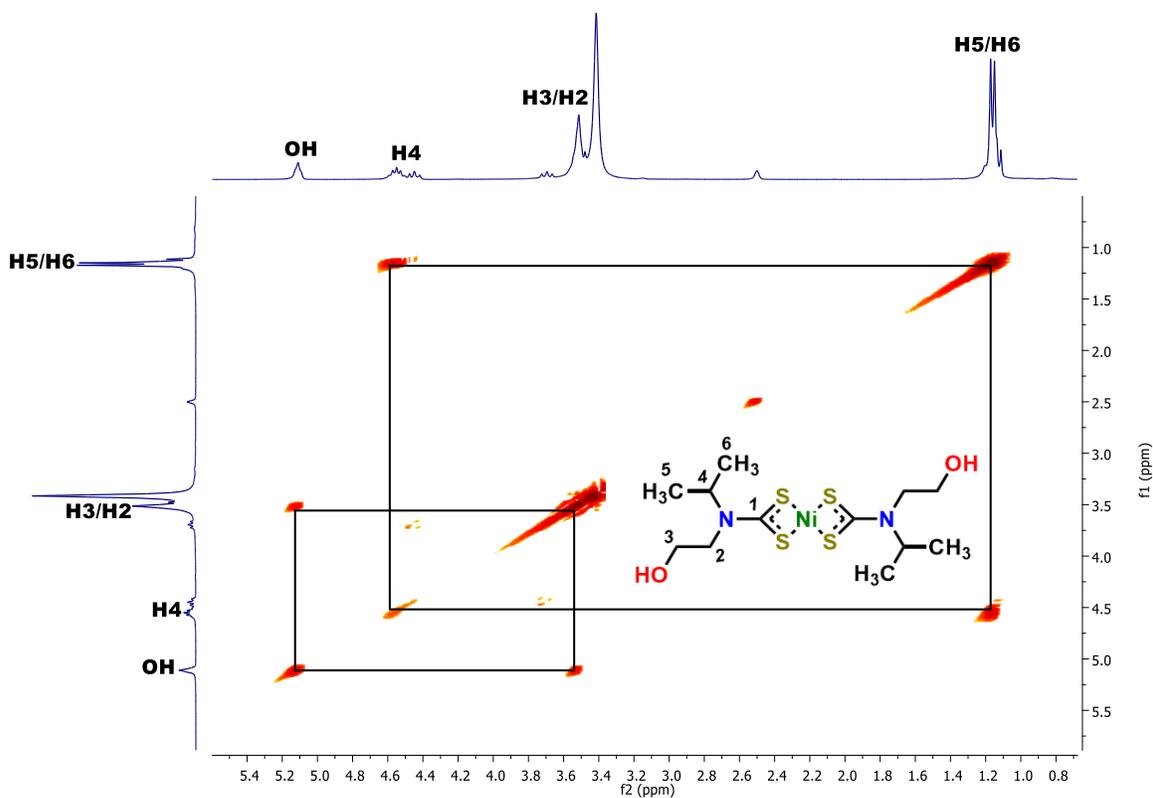


Figura 34.1. Espectro COSY de Ni₃ en DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

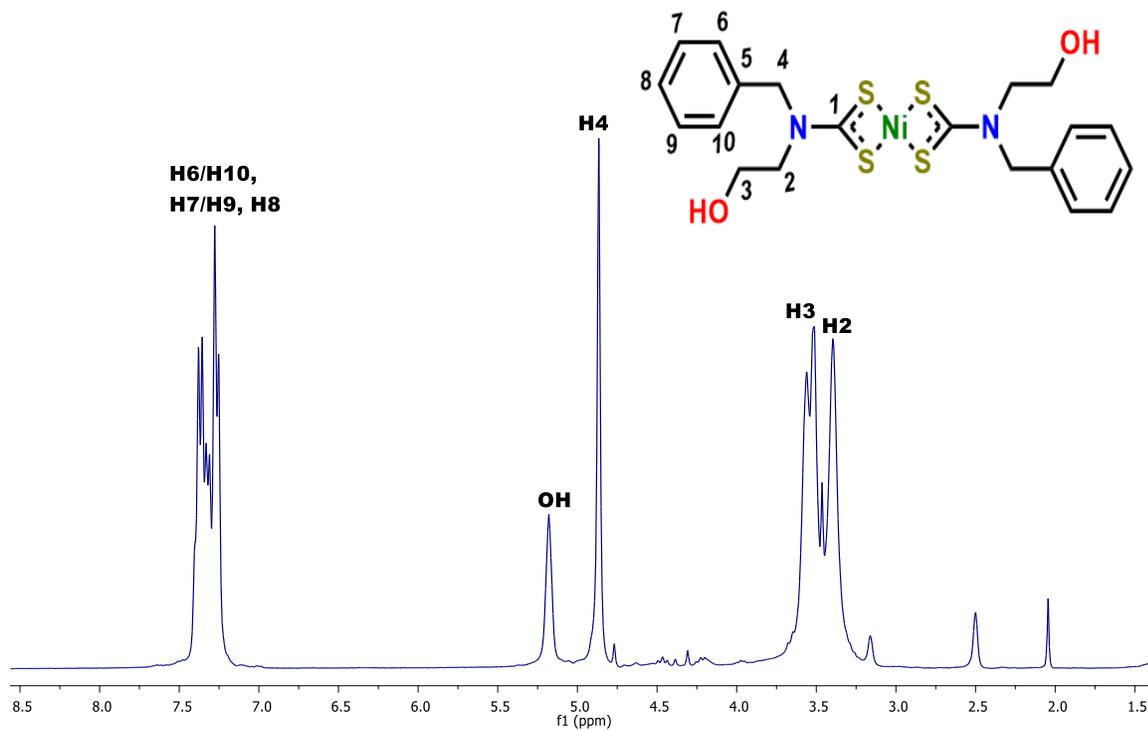


Figura 35. Espectro de RMN ^1H de **Ni4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

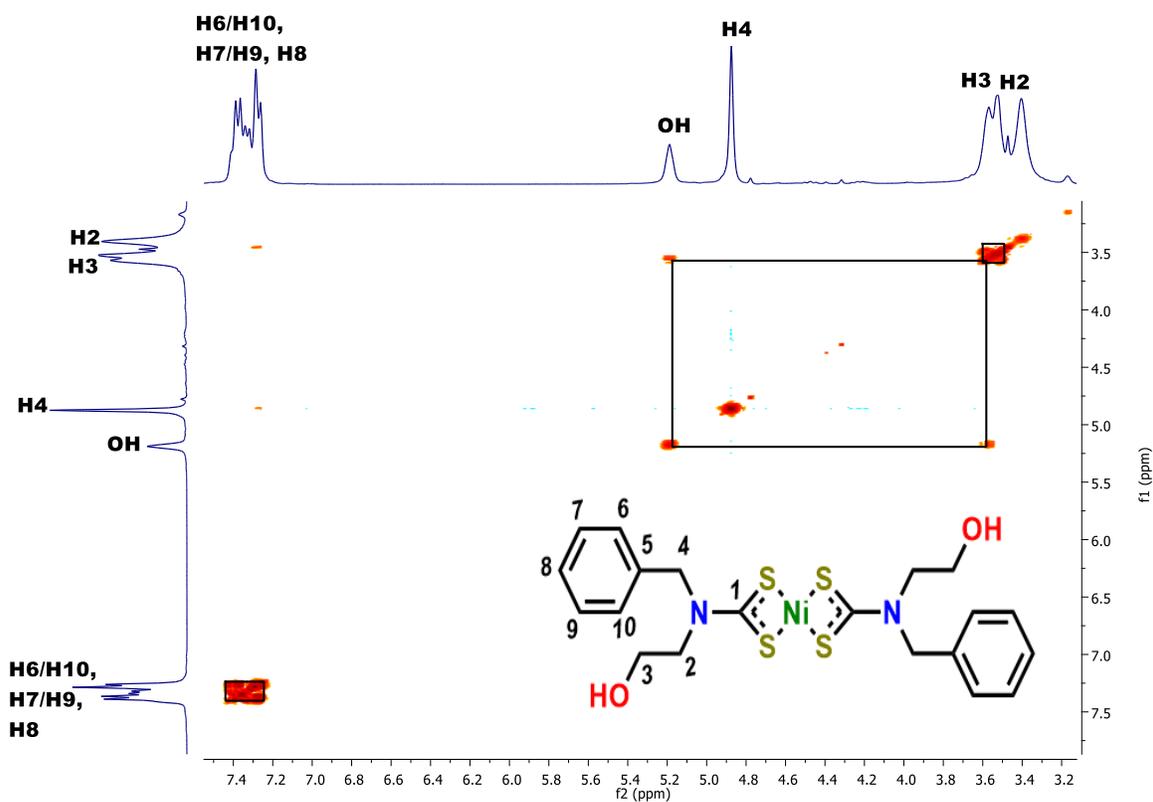


Figura 35.1. Espectro COSY de **Ni4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

Para los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **Ni1-Ni4** se encuentra la señal característica del carbono tiocarbonílico (posición 1) del DTC a desplazamientos químicos de δ 204.5(**Ni1**), 204.0(**Ni2**), 204.6(**Ni3**) y 205.5(**Ni4**) ppm. Estas en comparación a las señales observadas en los espectros de los ligantes libres se encuentran en frecuencias menores en un promedio $\Delta \delta = 9$ ppm debido a la coordinación hacia el centro metálico, ya que este al enlazarse a los átomos de azufre en el DTC tendrá una distribución entre la densidad electrónica del centro metálico y el ligante generando una disminución en el desplazamiento químico con respecto a sus ligantes libres en el carbono en posición 1.

En el espectro del complejo **Ni1** encontramos un par de señales pertenecientes al fragmento etílico una correspondiente al carbono en posición 2 con un desplazamiento químico de δ 53.8 ppm y otra en δ 58.3 ppm correspondiente al carbono en posición 3. Por último tenemos una señal en δ 38.3 ppm para el carbono del grupo metilo, cada una de las señales corresponde a dos carbonos debido a la equivalencia magnética entre los fragmentos DTC (figura 36).

En el espectro del complejo **Ni2** se encuentra una señal en δ 50.9 ppm correspondiente al carbono de la posición 2 y otra señal en δ 57.8 ppm para el carbono en posición 3. Para el fragmento etilo se observa un par de señales en δ 45.3 y 11.8 ppm que refieren a los carbonos de las posiciones 4 y 5 respectivamente (figura 37).

En el caso del espectro de **Ni3** tenemos un par de señales para los carbonos de fragmento etílico a un desplazamiento de δ 46.9 y 57.9 ppm que corresponden a las posiciones 2 y 3 respectivamente, para el fragmento isopropilo encontramos un par de señales, para el carbono en posición 4 una con desplazamiento químico de δ 50.8 ppm y otra señal en δ 19.2 ppm correspondiente a los carbonos de las posiciones 5 y 6 (figura 38).

Por último en el complejo **Ni4** se observa una señal a un desplazamiento químico de δ 50.4 ppm para el carbono en posición 2 y otra en δ 57.1 ppm correspondiente al carbono en la posición 3. Para el fragmento bencílico se encuentra una señal a un desplazamiento químico de δ 52.1 ppm perteneciente al metileno en posición 4, mientras que para el anillo aromático se aprecia una señal para un carbono cuaternario correspondiente a la posición 5 con un desplazamiento químico de δ 133.8 ppm. Para los carbonos en las posiciones 6 y 10 se encontró una señal en δ 128.6 ppm, mientras que para las posiciones 7 y 9 se observó una señal con desplazamiento químico de δ 127.2 ppm. Por último, para el carbono en posición 8 se observa una señal con un desplazamiento químico de δ 127.4 ppm (figura 39)

Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación heteronuclear HSQC (figuras 36.1, 37.1, 38.1 y 39.1).

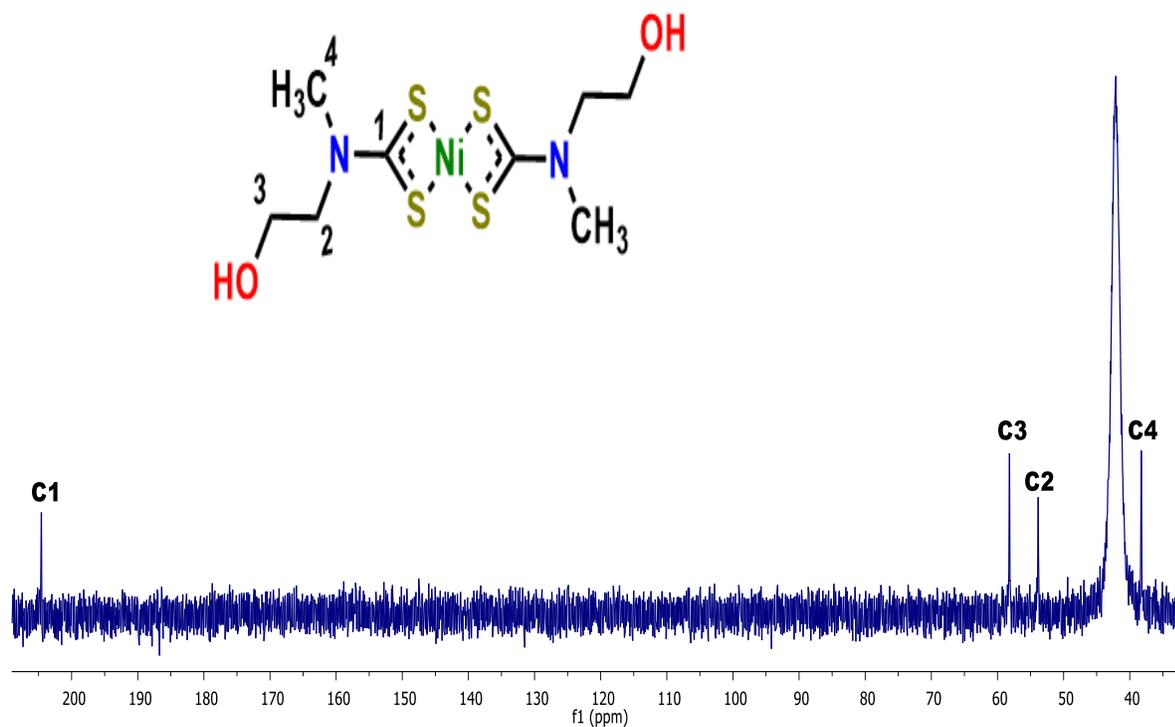


Figura 36. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ni1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

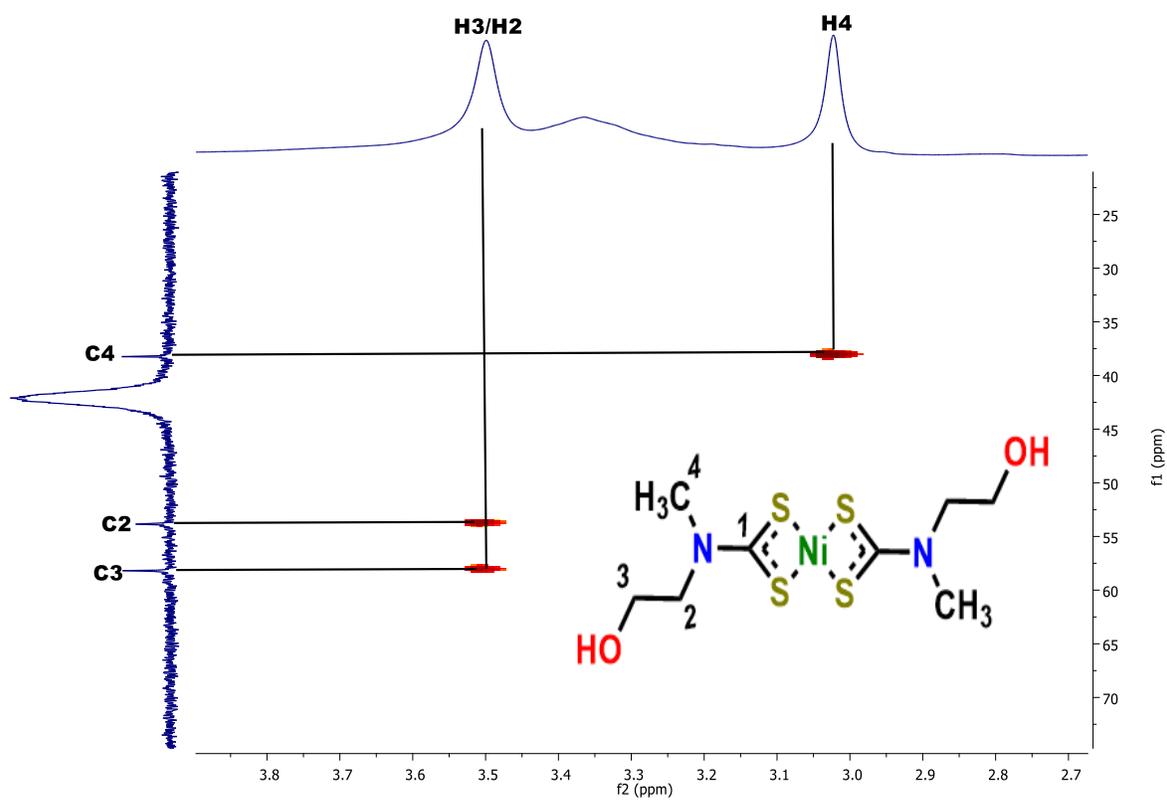


Figura 36.1. Espectro HSQC de **Ni1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

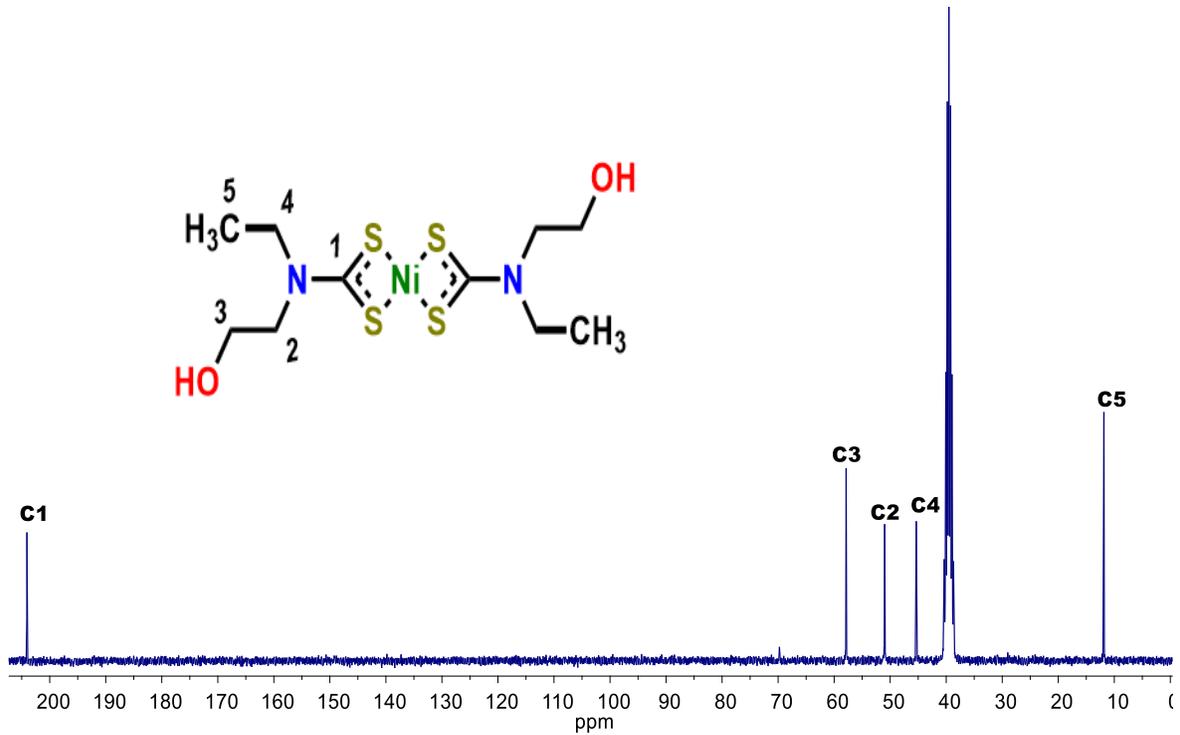


Figura 37. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ni2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

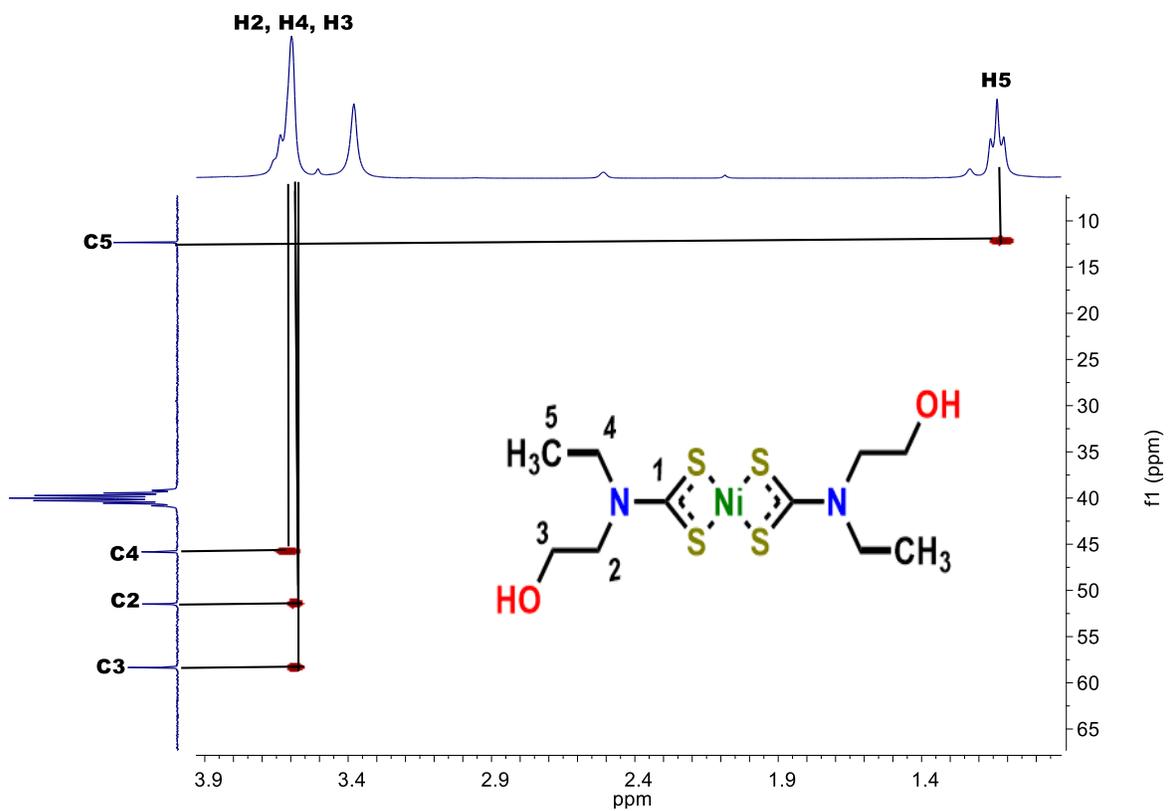


Figura 37.1. Espectro HSQC de **Ni2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

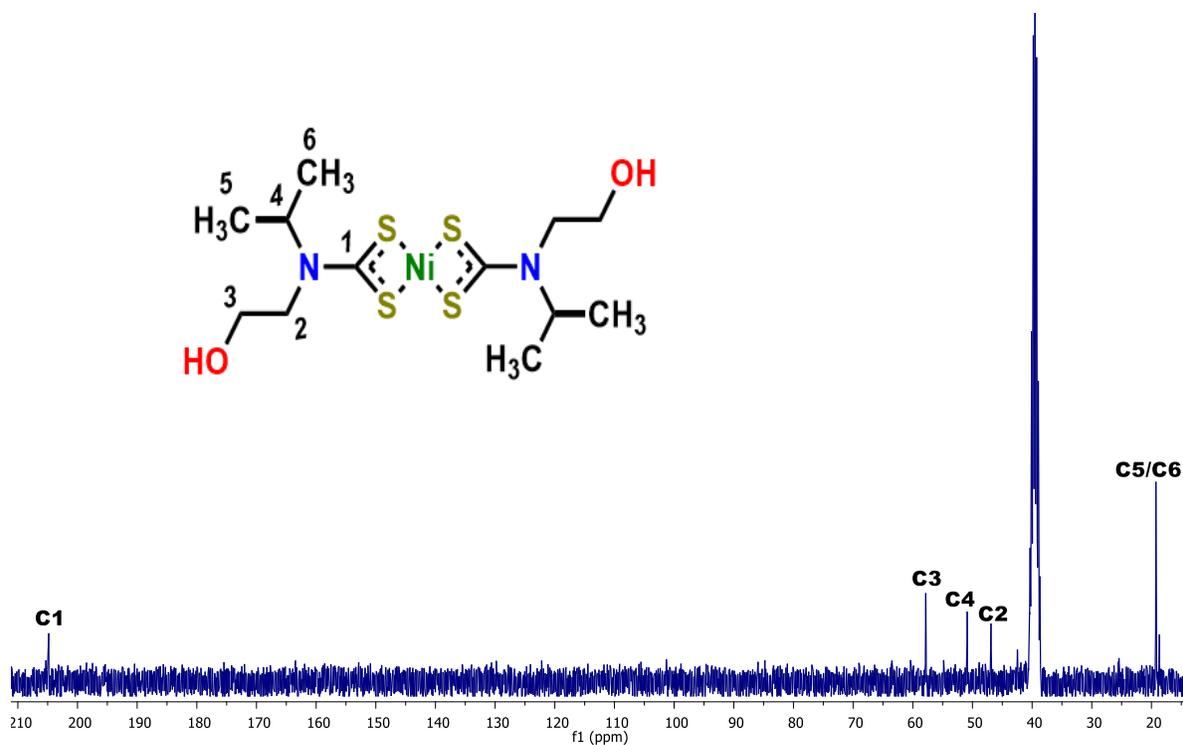


Figura 38. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ni3** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

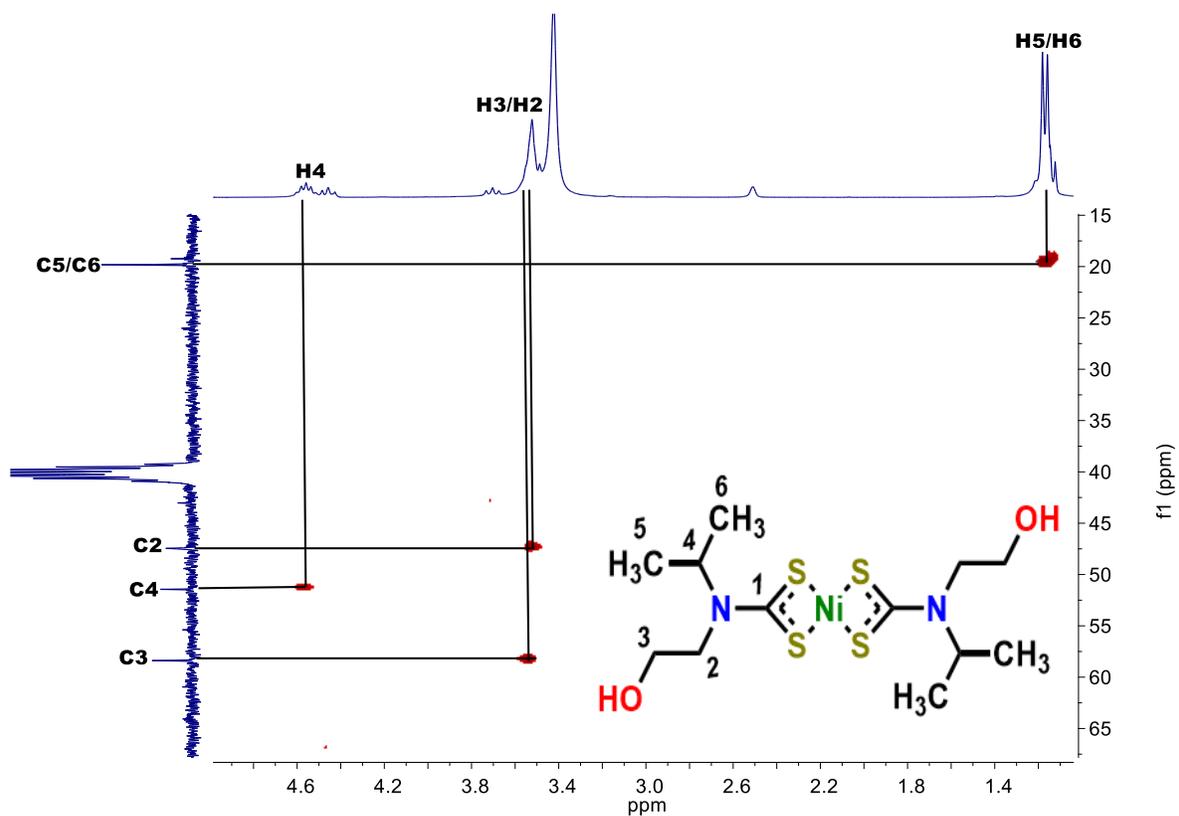


Figura 38.1. Espectro HSQC de **Ni3** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

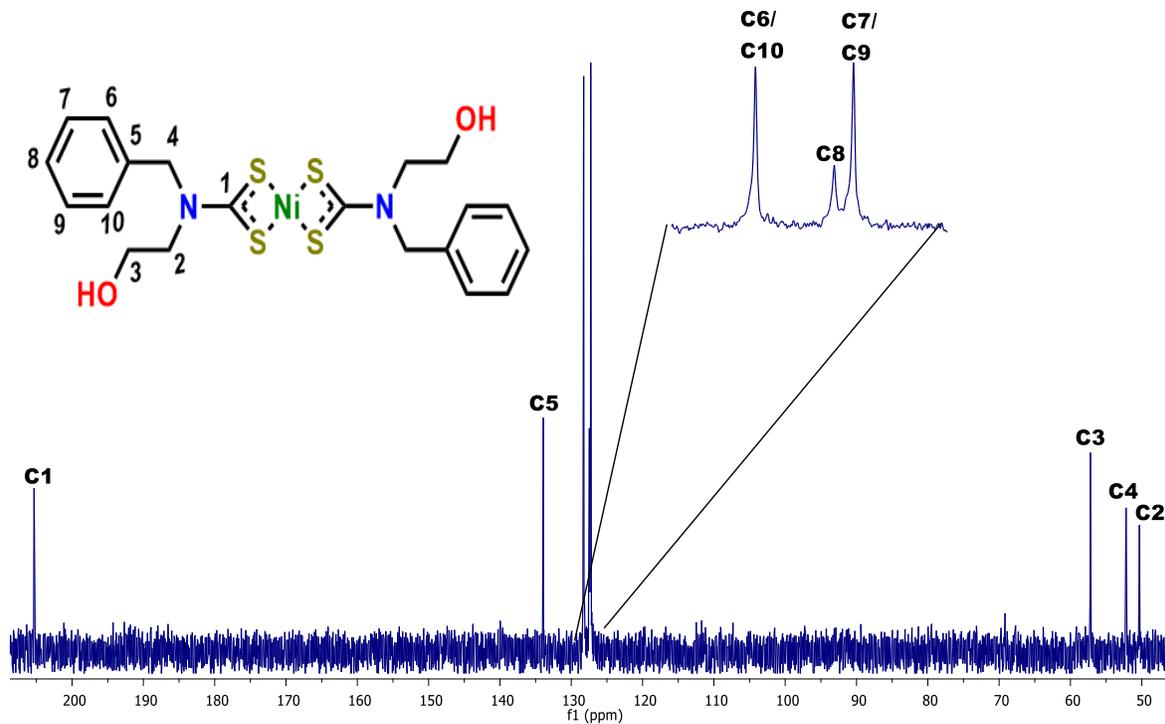


Figura 39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Ni4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

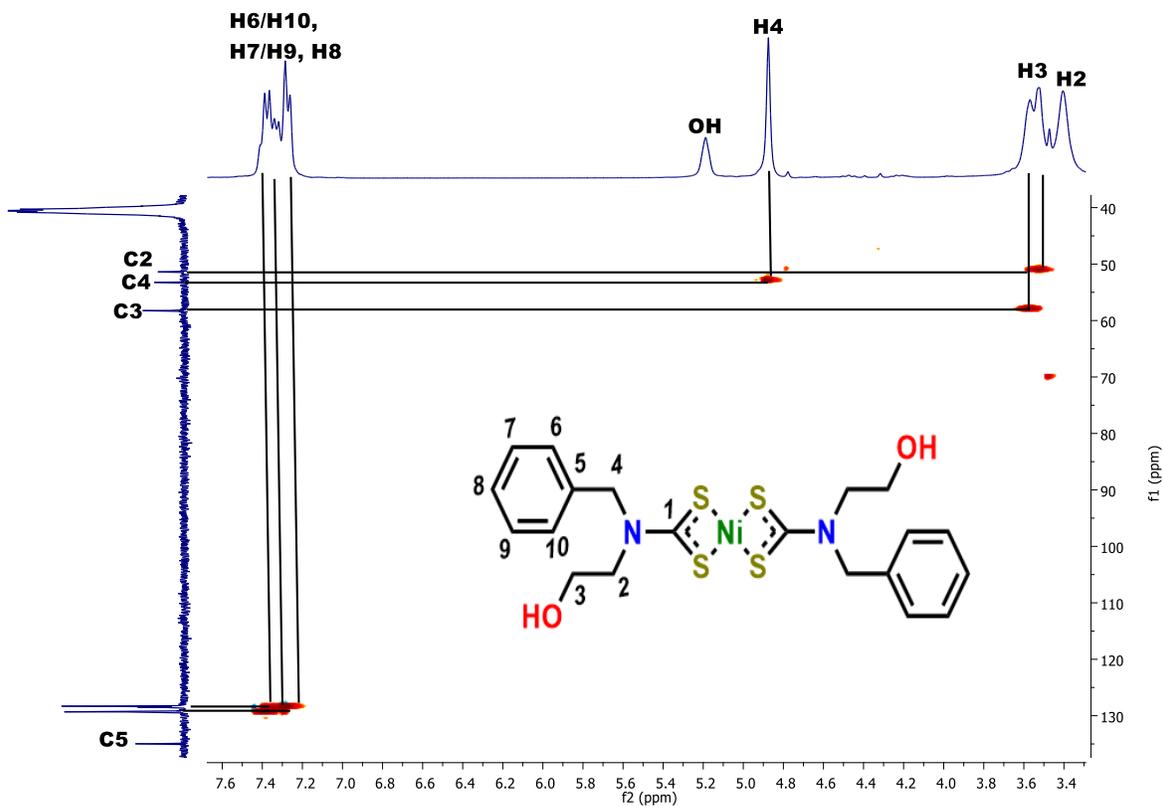


Figura 39.1. Espectro HSQC de **Ni4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

Caracterización de los complejos Ni1-Ni4 por espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros de IR de los complejos **Ni1–Ni4** fueron obtenidos en pastillas de KBr. En los espectros de **Ni1** (figura 40), **Ni2** (figura 41), **Ni3** (figura 42) y **Ni4** (figura 43) se observaron las vibraciones (ν) del enlace $\nu(\text{C}=\text{N})$ en el intervalo de ν 1450 y 1550 cm^{-1} característica de los complejos de DTC [35,36,77],. También se observó en cada uno de ellos una banda en el intervalo de ν 950 a 1050 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}-\text{S})$ [35, 38,39]. De igual manera es fácil observar en ellos bandas para la vibración de enlace $\nu(\text{O}-\text{H})$ correspondiente al fragmento etanólico de los compuestos. Los datos obtenidos de los espectros IR se resumen en la tabla 6, donde también se realiza una comparación con los datos de los ligantes libres.

Tabla 6 Datos de IR (ν en cm^{-1}) de **1-4** en KBr.

Compuesto	$\nu(\text{O}-\text{H})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$
Ni1	3333	1640	1525	1068
1	3358	1642	1481	963
Ni2	3296	1641	1508	1043
2	3353	1644	1472	961
Ni3	3251	-	1480	1037
3	3324	1646	1463	962
Ni4	3274	-	1492	1060
4	3372	1642	1466	976

Con base en los datos obtenidos de los ligantes libres y cada uno de sus compuestos de coordinación se observa una disminución en la intensidad de la banda de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ para los complejos **Ni1** y **Ni2**, para el caso de los compuestos **Ni3** y **Ni4** incluso desaparece esta banda, todo debido a la coordinación bidentada del DTC por medio de los átomos azufres hacia el centro metálico lo cual impide o dificulta la conjugación electrónica típica del grupo DTC sin coordinar.

También se observa una mayor intensidad para la banda de vibración $\nu(\text{C}-\text{S})$ para los espectros de infrarrojo de los complejos en comparación a la de los ligantes y esta denota el comportamiento bidentado de los ligantes DTC [35,38,39].

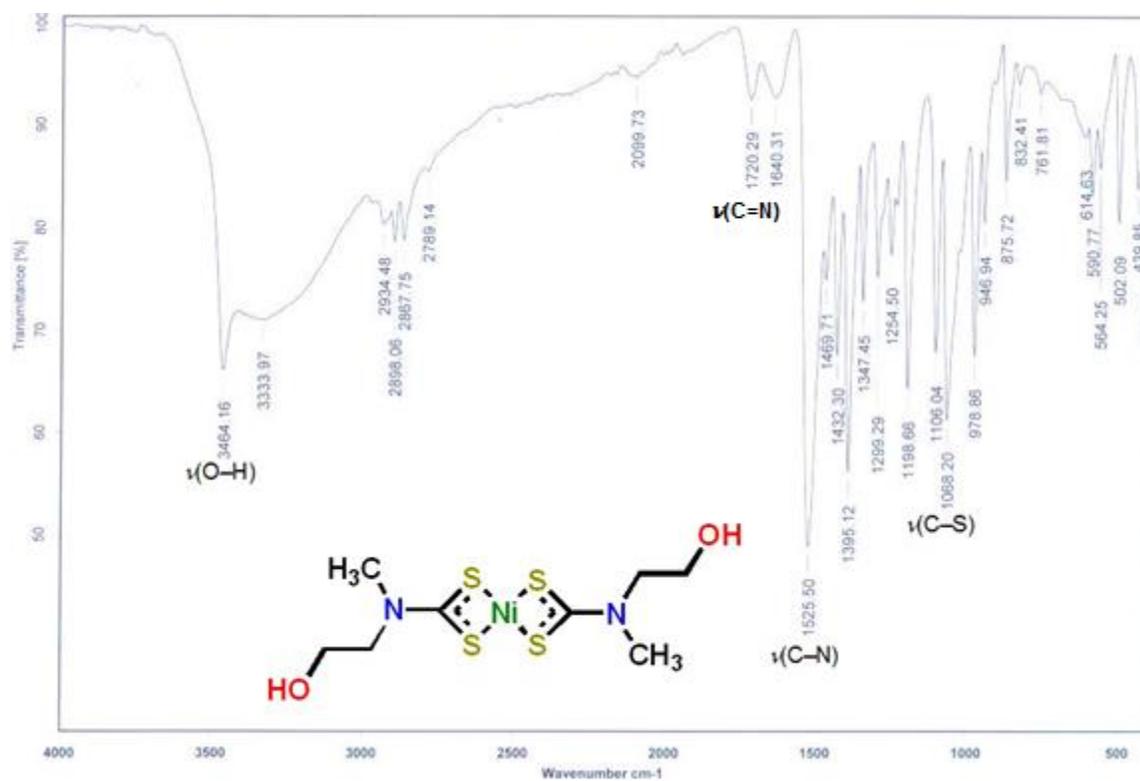


Figura 40. Espectro de IR de Ni1 (ν en cm^{-1} , KBr).

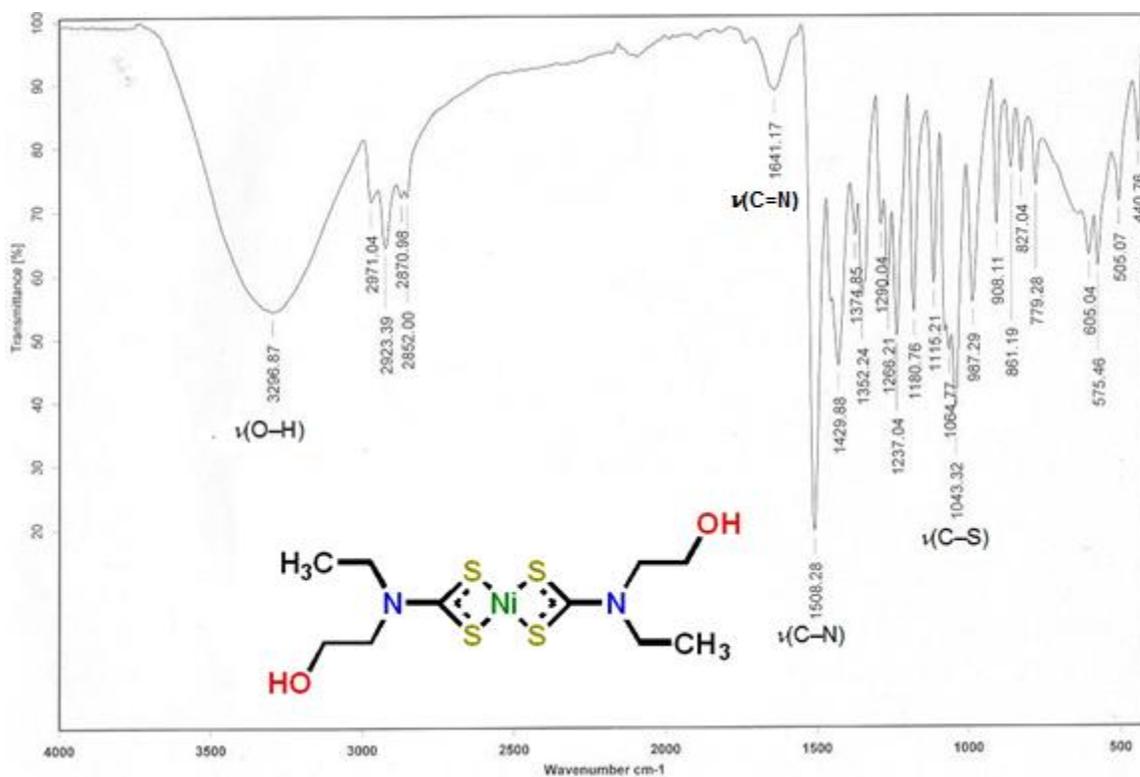


Figura 41. Espectro de IR de Ni2 (ν en cm^{-1} , KBr).

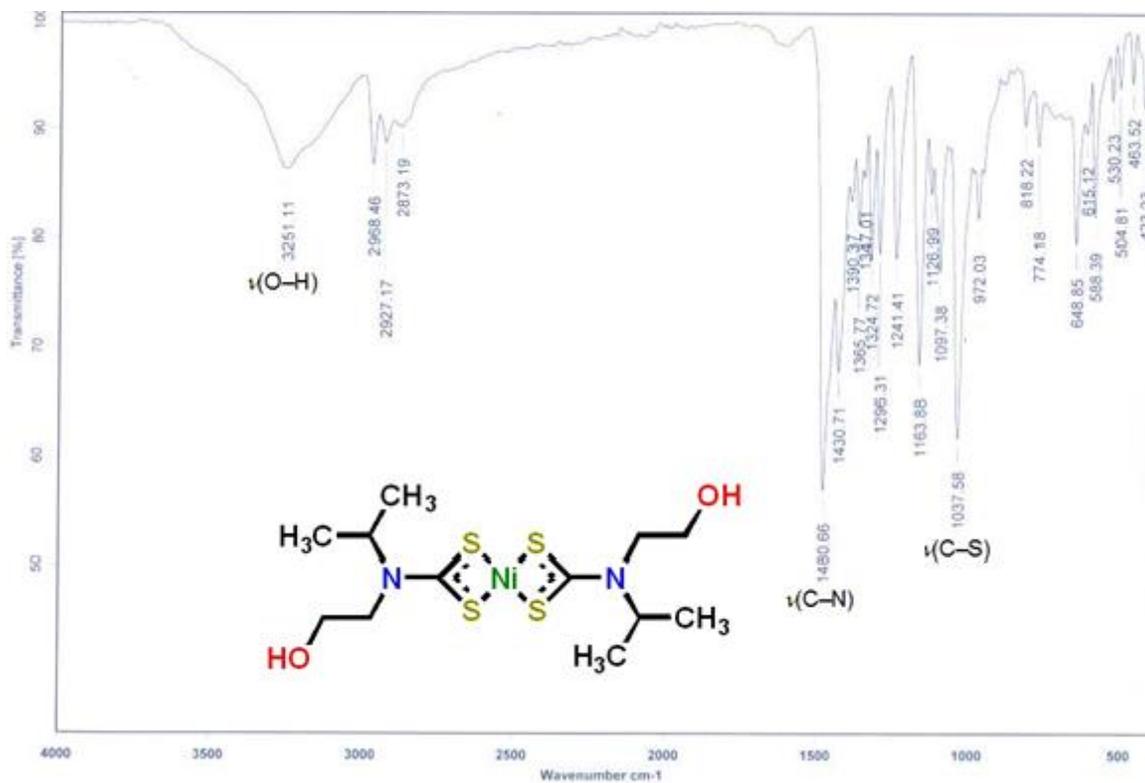


Figura 42. Espectro de IR de **Ni3** (ν en cm^{-1} , KBr).

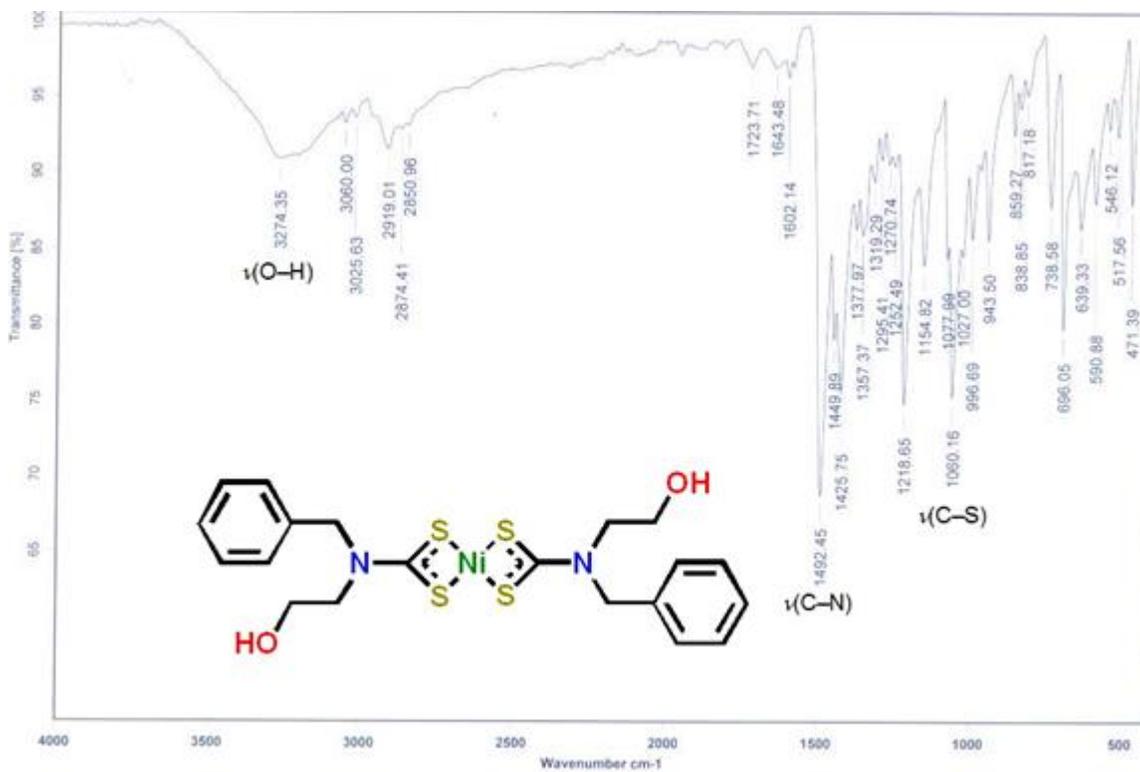
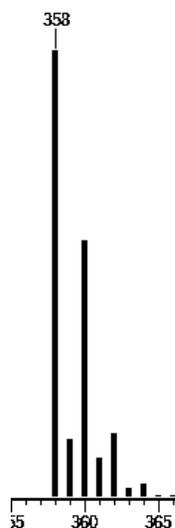


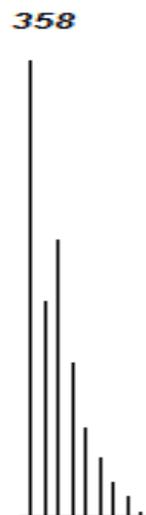
Figura 43. Espectro de IR de **Ni4** (ν en cm^{-1} , KBr).

Caracterización de los complejos Ni1-Ni4 por espectrometría de masas (FAB+).

Se realizaron experimentos de espectrometría de masas FAB⁺ utilizando metanol como disolvente. En los espectros de EM-FAB⁺ de los complejos **Ni1** (figura 44), **Ni2** (figura 45), **Ni3** (figura 46) y **Ni4** (figura 47) fue identificable un pico que corresponde al ion molecular de cada uno de los diferentes complejos, además fue posible hacer la comparación de los patrones isotópicos calculados con los observados en las especies. Para el complejo **Ni1** observamos un pico en 358 m/z que refiere al ion molecular [C₈H₁₆NiN₂O₂S₄].

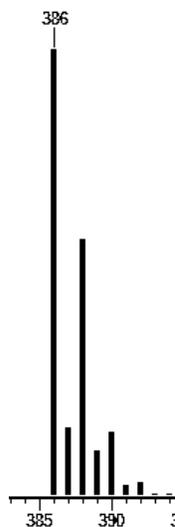


Patrón isotópico calculado **Ni1**

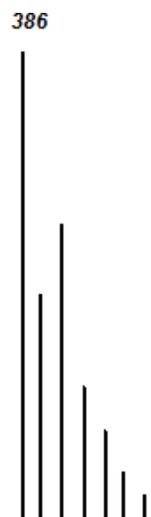


Patrón isotópico observado **Ni1**

En el espectro de EM-FAB⁺ del complejo **Ni2** fue posible observar un pico en 386 m/z para el ion molecular [C₁₀H₂₀NiN₂O₂S₄].

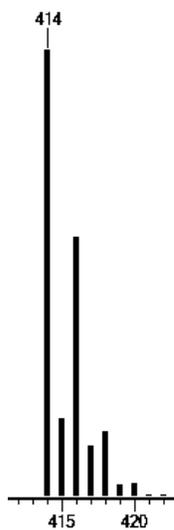


Patrón isotópico calculado **Ni2**



Patrón isotópico observado **Ni2**

Para el complejo **Ni3** se observa en el espectro un pico en 414 m/z que corresponde al ion molecular $[C_{12}H_{24}NiN_2O_2S_4]$.

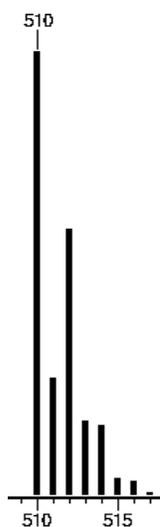


Patrón isotópico calculado **Ni3**

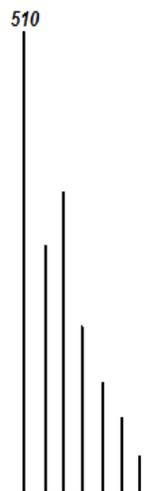


Patrón isotópico observado **Ni3**

Finalmente el espectro correspondiente al complejo **Ni4**, se observa un pico en 510 m/z perteneciente al ion molecular $[C_{20}H_{24}NiN_2O_2S_4]$.



Patrón isotópico calculado **Ni4**



Patrón isotópico observado **Ni4**

Con base en los resultados es posible asegurar la presencia de los complejos **Ni1-Ni4** ya que en los espectros EM-FAB⁺ se observó el ion molecular para cada uno, además de su similitud con el patrón isotópico calculado de cada uno de ellos.

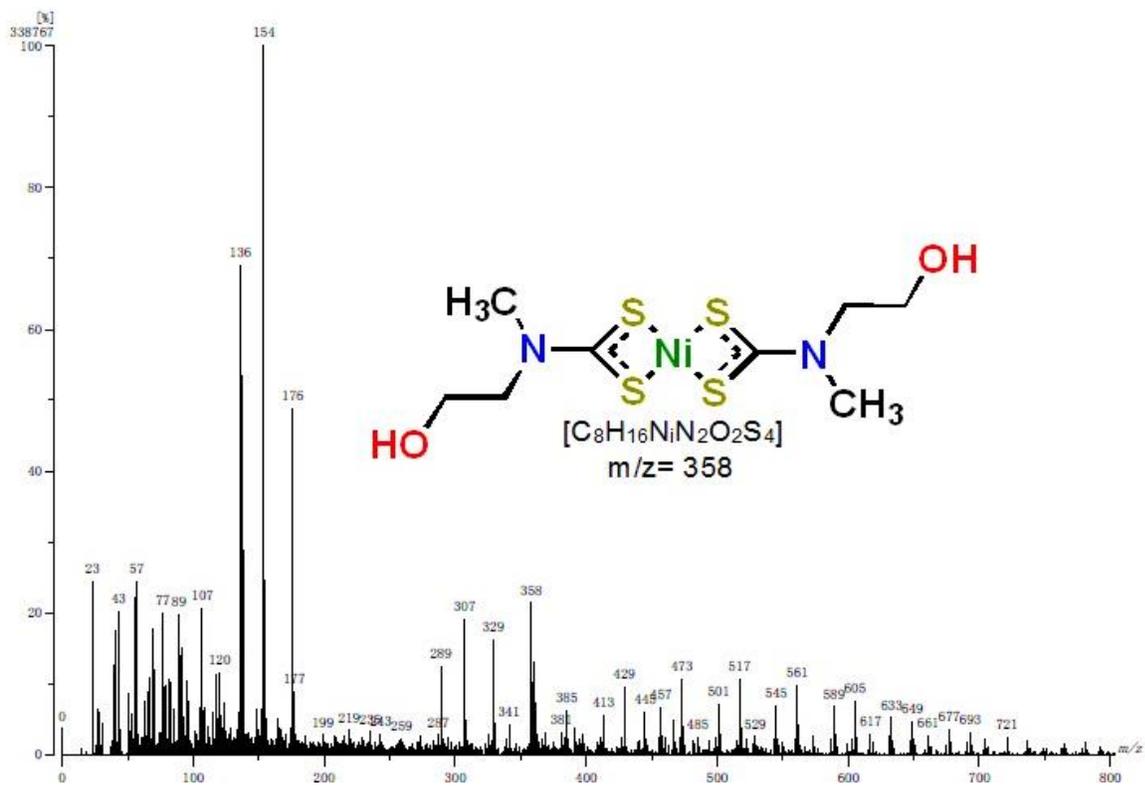


Figura 44. Espectro EM-FAB⁺ de Ni1.

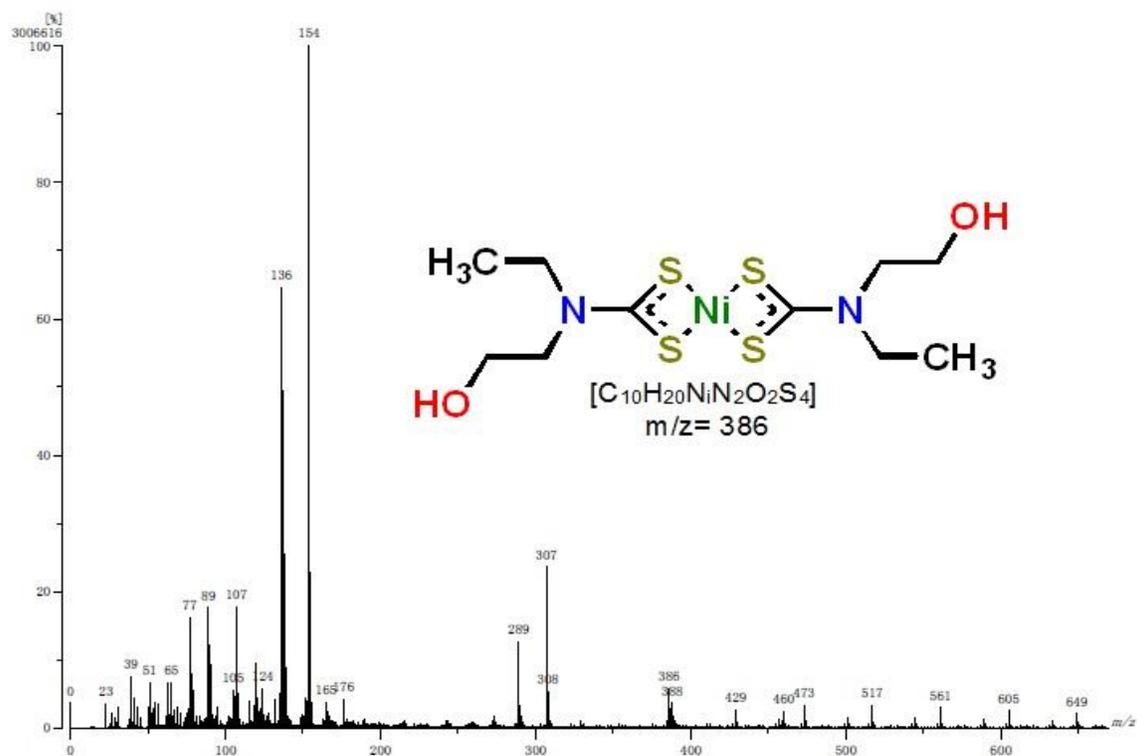


Figura 45. Espectro EM-FAB⁺ de Ni2

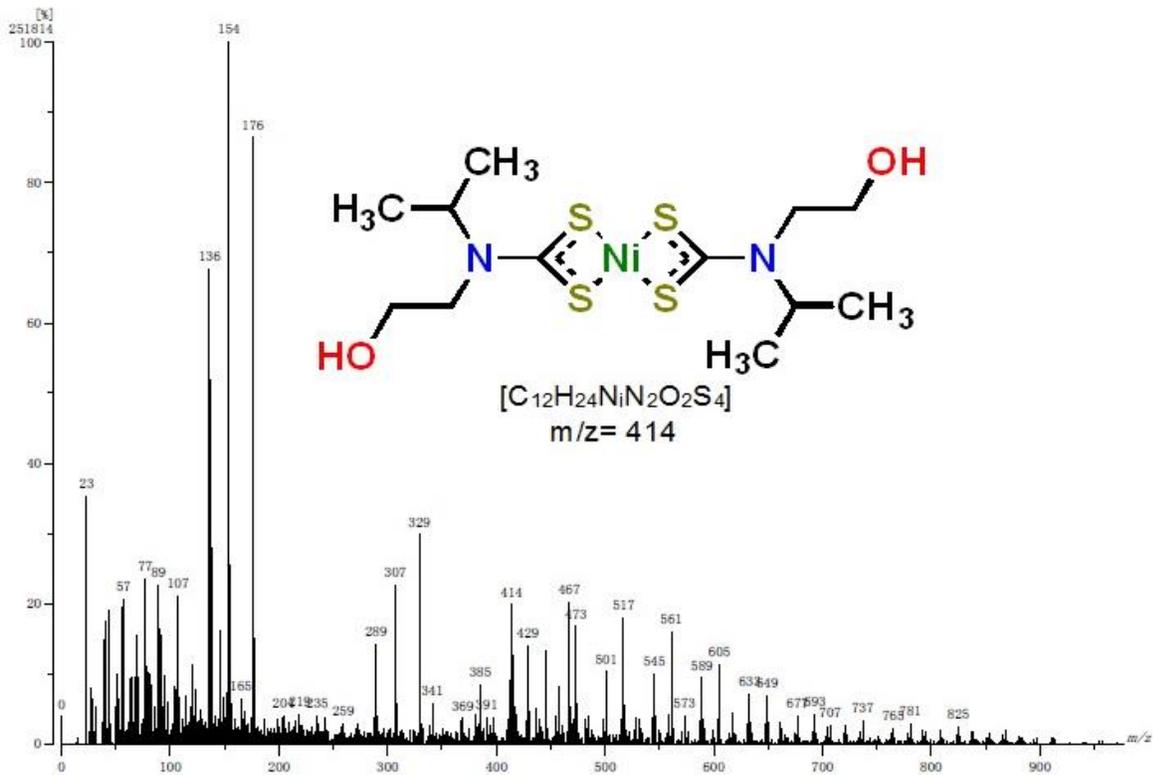


Figura 46. Espectro EM-FAB⁺ de Ni3.

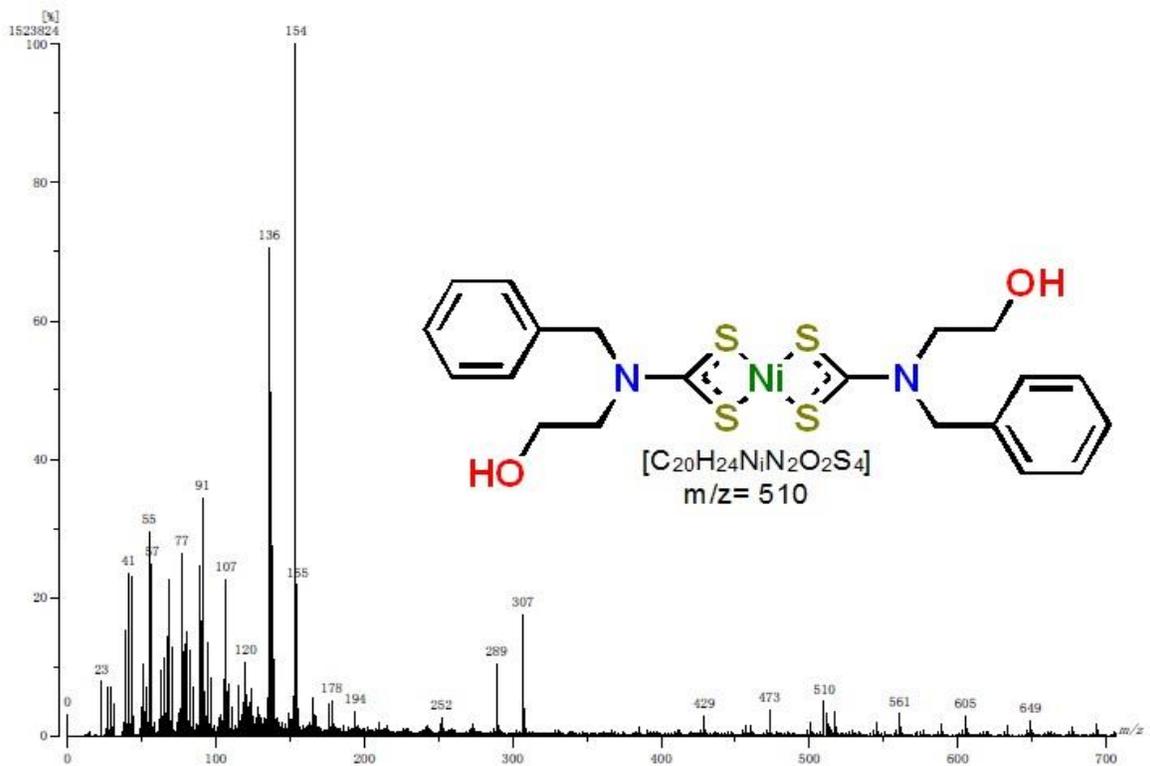


Figura 47. Espectro EM-FAB⁺ de Ni4.

Estudio de difracción de rayos X de monocristal del complejo Ni4

Se obtuvieron cristales adecuados correspondientes al complejo de **Ni4**, la cristalización se llevó a cabo por evaporación lenta de disolvente de una disolución de metanol. Los cristales que se obtuvieron fueron de color verde, los datos obtenidos por su estudio de difracción de rayos X en monocristal se describen a continuación en la tabla 7 y 7.1.

Tabla 7. Datos cristalográficos del compuesto **Ni4**.

Ni4	
<i>Formula</i>	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ Ni O ₂ S ₄
<i>Peso Molecular</i>	511.34
<i>Sistema cristalino</i>	trigonal
<i>Grupo Espacial</i>	R-3
Datos de celda	
<i>a (Å)</i>	28.6377(7)
<i>b (Å)</i>	28.6377(7)
<i>c (Å)</i>	7.2927(2)
<i>α (°)</i>	90
<i>β (°)</i>	90
<i>γ (°)</i>	120
<i>V (Å³)</i>	5179.6(3)
<i>Z</i>	9
<i>δ calc (g/cm³)</i>	1.475
<i>Temperatura (K)</i>	296
<i>R(%)</i>	3.24

Tabla 7.1. Tabla de ángulos y longitud de enlaces representativos de **Ni4**.

Longitud de enlaces [Å]		Ángulos de enlace [°]	
Ni(1)-S(1)	2.2028(6)	S(1)-Ni(1)-S(1)#1	180.0
Ni(1)-S(1)#1	2.2029(6)	S(1)-Ni(1)-S(2)	78.85(2)
Ni(1)-S(2)	2.2104(6)	S(1)#1-Ni(1)-S(2)	101.15(2)
Ni(1)-S(2)#1	2.2104(6)	S(1)-Ni(1)-S(2)#1	101.15(2)
S(1)-C(1)	1.715(2)	S(1)#1-Ni(1)-S(2)#1	78.85(2)
S(2)-C(1)	1.717(2)	S(2)-Ni(1)-S(2)#1	180.0
N(1)-C(1)	1.316(3)	C(1)-S(1)-Ni(1)	85.94(8)
		C(1)-S(2)-Ni(1)	85.67(8)

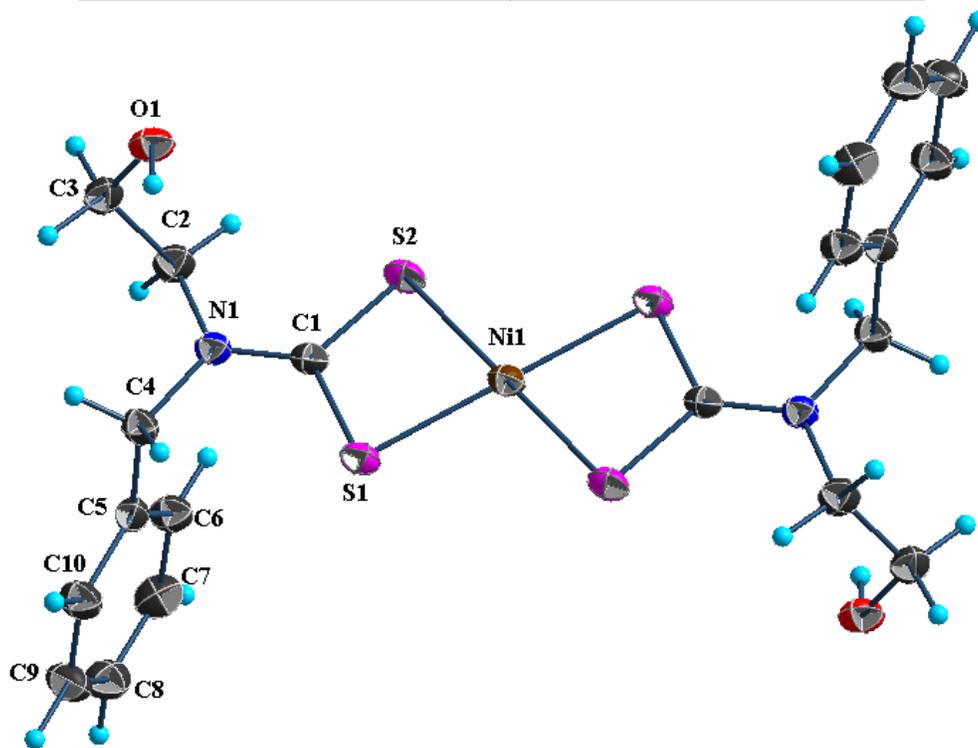


Figura 48. Estructura molecular del compuesto **Ni4**

El compuesto **Ni4** cristalizó en un sistema trigonal ($R\bar{3}$) con media molécula en la unidad asimétrica, cuya otra mitad se genera por aplicación de un centro de inversión, la estructura molecular se presenta en la figura 48 y los datos cristalográficos se resumen en las Tablas 7 y 7.1. El átomo metálico Ni(II) presenta un número de coordinación de cuatro con una geometría cuadrado plana distorsionada. El centro metálico se encuentra rodeado por dos ligantes ditiocarbamato que se unen de modo bidentado simétrico con distancias Ni-S de 2.2029 (5) y 2.2104 (6) Å y el ángulo SNiS de 78.85 (2) °. Todos los ángulos y distancias de enlace son comparables con compuestos análogos.

El compuesto presenta un arreglo tridimensional dirigido por el enlace de hidrógeno O1-H1...O1 entre los grupos hidroxilo (OH) del ditiocarbamato. La interacción presenta una distancia de 2.59 Å del contacto H1...O1, y entre átomos de oxígeno de 3.121(3) Å, y el ángulo OHO de 114°. Este ordenamiento se muestra en las Figuras 49 y 50. A pesar de presentar un sistema aromático esto no presenta ningún tipo de interacción π .

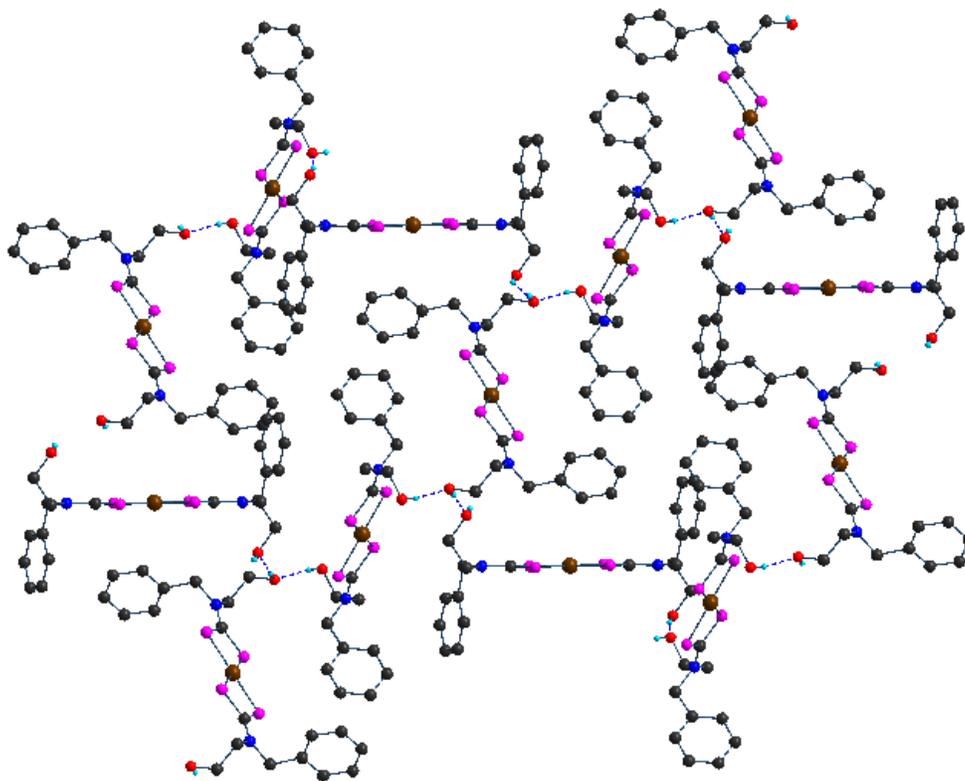


Figura 49. Representación del enlace de hidrógeno O1-H1...O1 observado en el plano *ab*.

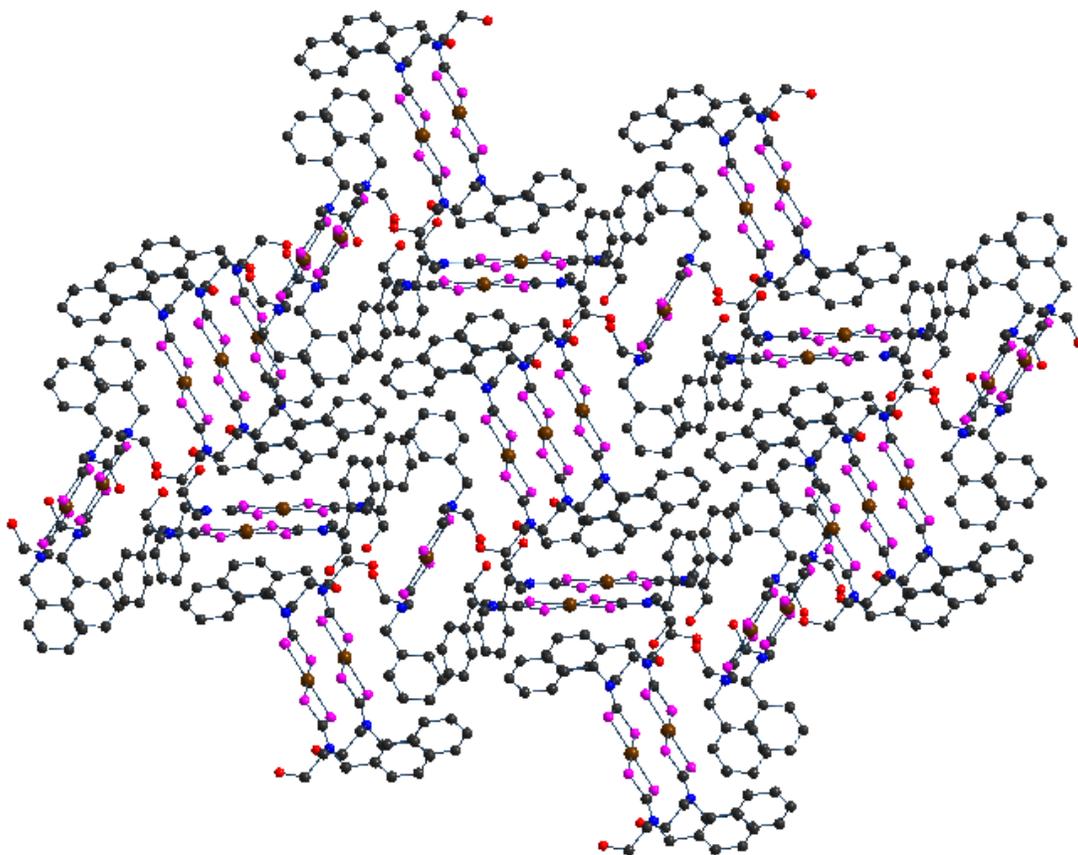
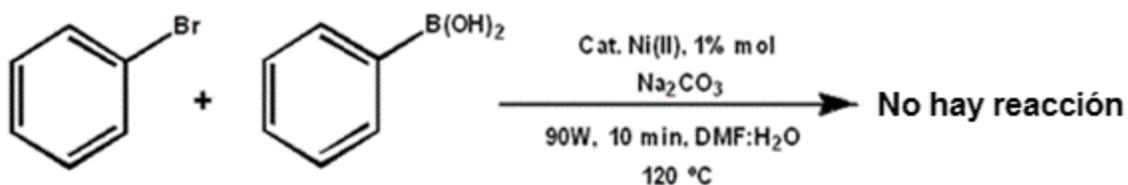


Figura 50. Representación del arreglo 3D generado por la interacción O1-H1...O1.

Evaluación catalítica en la reacción Suzuki-Miyaura para los compuestos Ni1-Ni4.

Se realizaron diferentes estudios para observar la reactividad como catalizadores de los compuestos **Ni1**, **Ni2**, **Ni3** y **Ni4** se variaron condiciones como la temperatura, potencia eléctrica, tiempo, disolvente y el tipo de compuesto bromado a utilizar. Los porcentajes de conversión fueron obtenidos mediante el análisis de cromatografía de gases.

En el esquema se muestran las condiciones de reacción.

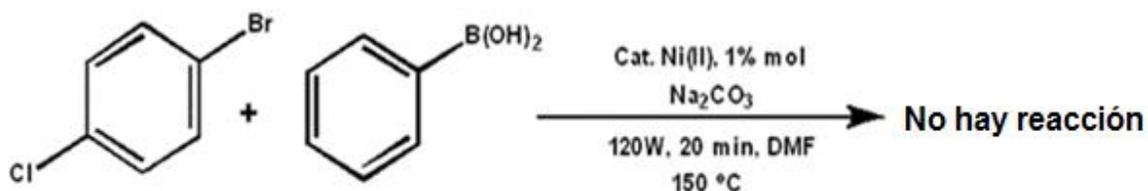


Esquema 1. Condiciones para prueba de catálisis Suzuki-Miyaura.

Lamentablemente bajo estas condiciones de reacción los complejos obtuvieron como resultado una nula actividad catalítica, debió a ello se modificaron las condiciones de manera drástica para observar un cambio en cuanto a su reactividad.

Se sustituyó el bromobenceno por 4-cloro-bromobenceno, para favorecer la ruptura del enlace C-Br, solo se utilizó DMF como disolvente, se duplico el tiempo de reacción y se aumentaron la temperatura y la potencia eléctrica.

Los parámetros se muestran en el esquema 2.



Esquema 2. Condiciones para la segunda prueba de catálisis Suzuki-Miyaura.

Nuevamente bajo estas condiciones los complejos no mostraron actividad catalítica, debió a esto no se realizaron más pruebas, ya que con base en los resultados observados se establece la fuerte interacción por parte de los ligantes DTC hacia el centro metálico anulando por completo la capacidad de generar sitios vacantes de coordinación y por ende la capacidad de llevar a cabo funciones catalíticas.

Síntesis y caracterización de complejos de Pt(II) con DTC derivados de etanolaminas N-alquil-sustituidas.

La síntesis de los complejos de Pt(II) con los ligandos DTC (**1-4**) se realizó a partir de la reacción entre un equivalente de $K_2[PtCl_4]$ con dos equivalentes del DTC correspondiente, se utilizó agua destilada como disolvente. La reacción se lleva a cabo en 24 horas a temperatura ambiente y agitación constante (figura 51). Terminado el tiempo de reacción se obtienen sólidos los cuales son separados por filtración obteniendo los respectivos complejos.

Lamentablemente la reacción con el ligante **3** no procedió de acuerdo a esta metodología probablemente debido al impedimento estérico causado por los de metilos en el sustituyente isopropilo, por lo cual se omitió el complejo **Pt3**.

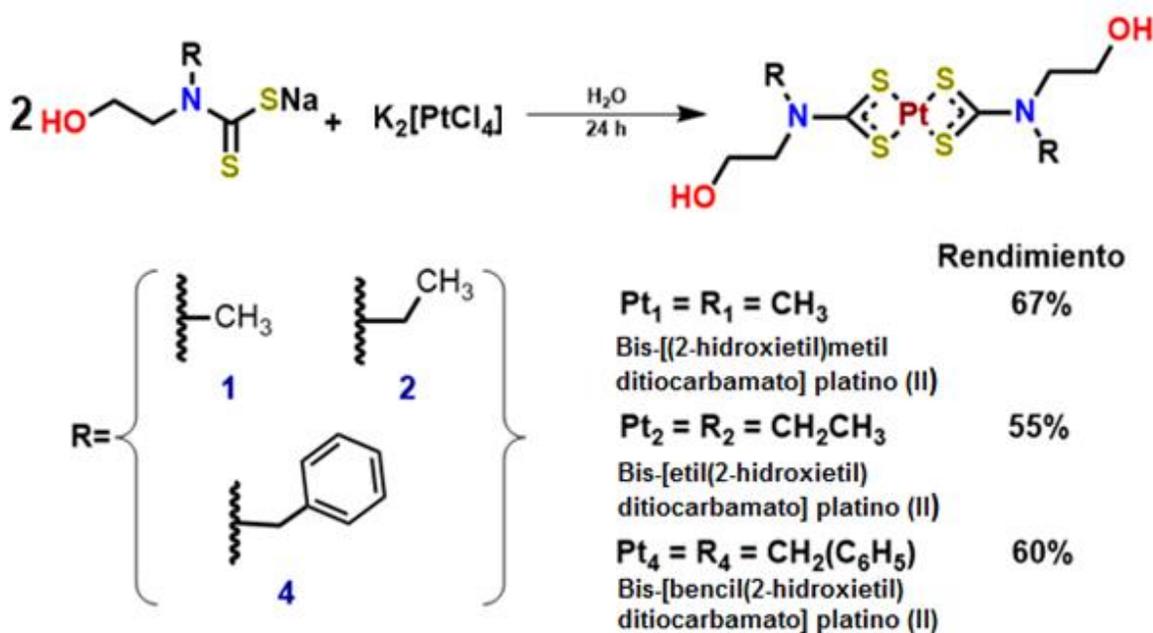
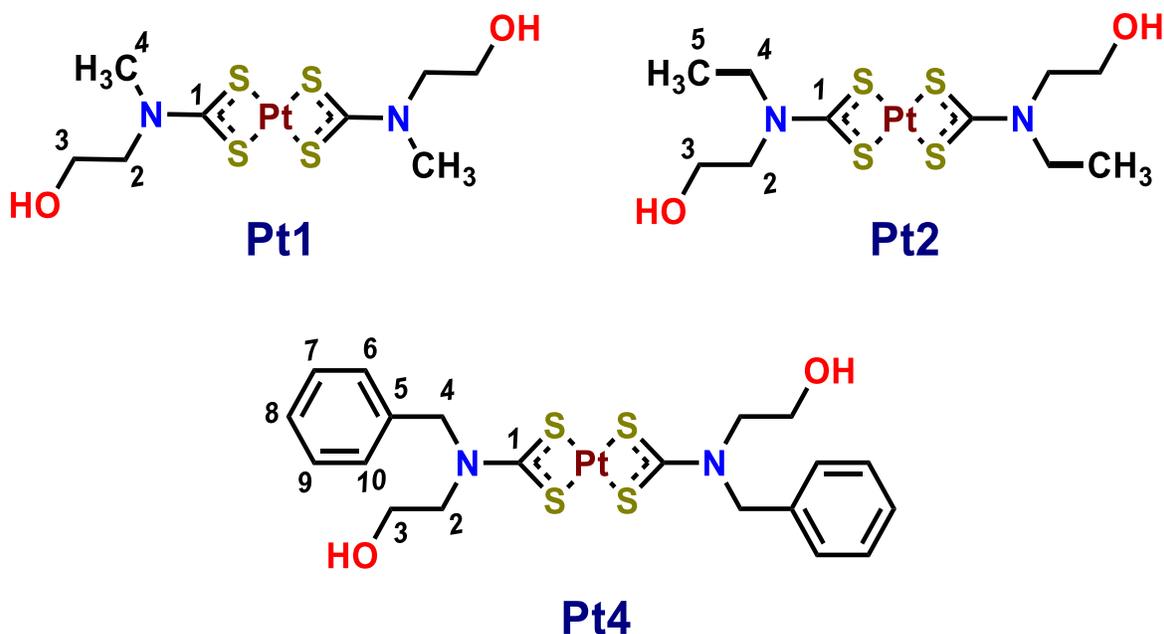


Figura 51. Síntesis de complejos de Pt(II) derivados de la serie de ligandos DTC.

Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos Pt₁, Pt₂ y Pt₄

Los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos derivados de **1**, **2** y **4** se obtuvieron en solución de $\text{DMSO-}d_6$ a temperatura ambiente. Los datos obtenidos y la numeración utilizada se muestran en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Datos de RMN de ^1H de compuestos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



Compuesto	H2	H3	H4
Pt1	3.61 (d, 4H, $^3J = 4.1$ Hz)	3.67 (t, 4H, $^3J = 4.1$ Hz)	3.19 (s, 6H)
Pt2^(b)	3.60 (m, 8H)	3.65 (t, 4H, $^3J = 5.6$ Hz)	3.60 (m, 8H)
Pt4^(d)	3.55 (d, 4H, $^3J = 4.7$ Hz)	3.67 (d, 4H, $^3J = 4.7$ Hz)	4.87 (s, 4H)

^(b) 1.20 (t, 6H, $^3J = 7.1$ Hz, **H5**)

^(d) 7.37 (m, 10H, **H6/H7/H8/H9/H10**)

Tabla 9. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Compuesto	C1	C2	C3	C4
Pt1	209.1	53.7	57.6	37.8
Pt2^(b)	208.8	51.3	57.8	45.6
Pt4^(d)	211.0	51.3	57.7	53.1

^(b) 11.8 (**C5**)

^(d) 134.4 (**C5**); 128.9 (**C6/C10**); 127.9 (**C7/C9**); 128.1 (**C8**)

En los espectros de ^1H de los complejos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** se encontró que las señales correspondientes a los protones unidos al carbono enlazado al grupo OH (posición 3) pertenecientes al fragmento etanólico se localizan a frecuencias mayores comparados con los que se encuentran unidos al nitrógeno del DTC (posición 2). Esto debido a que una vez establecida la coordinación por parte del DTC hacia el centro metálico ya no es posible el efecto resonante del ditiocarbamato que generaba un efecto inverso en los ligantes libres, esto se observa debido a un promedio de $\Delta \delta = 0.4$ ppm de diferencia entre el desplazamiento químico de los protones de la posición 2 de los ligantes libres con respecto a cada uno de sus compuestos de coordinación. En el caso del fragmento alquilico (posición 4) vemos la diferencia entre los sustituyentes metilo, etilo y bencilo.

También es evidente un desplazamiento hacia frecuencias menores por parte de todas las señales en comparación con los ligantes libres correspondientes y que ambas moléculas de DTC coordinantes son magnéticamente equivalentes.

Para el complejo **Pt1** en el espectro de RMN ^1H se encuentra una señal sencilla a un desplazamiento químico de δ 3.19 ppm que integra para seis protones perteneciente al grupo metilo además, también es apreciable una señal doble con un desplazamiento químico de δ 3.61 ppm que integra para cuatro protones en la posición 2 y una señal en 3.67 ppm que integra para el mismo número de protones en la posición 3 (figura 52).

En el espectro del complejo **Pt2** se encuentra una señal múltiple en δ 3.60 ppm la cual integra para 8 protones, en este caso se debe a los protones de la posición 4 y 2 que al no estar en ambientes químicos tan diferentes sobrepone las señales de ambos, para la posición 3 tenemos una señal triple en δ 3.65 ppm para 4 protones en las posiciones tres, finalmente tenemos una señal triple en δ 1.20 ppm que integra para 6 protones de los metilos terminales del sustituyente etilo (figura 53).

Por ultimo en el espectro del complejo **Pt4** se observa una señal sencilla en δ 4.87 ppm para el metileno bencílico, para el anillo aromático encontramos una señal múltiple que integra para 10 protones a un desplazamiento de δ 7.37 ppm, para las posiciones 2 y 3 del grupo etanólico observamos una señal doble en δ 3.55 ppm y un señal sencilla en δ 3.67 ppm respectivamente, ambas señales integran para 4 protones (figura 54).

Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación homonuclear COSY (figuras 52.1, 53.1 y 54.1), incluyendo la asignación de la posición 3 debido a una correlación entre el protón de dicha posición con la del protón perteneciente al grupo OH.

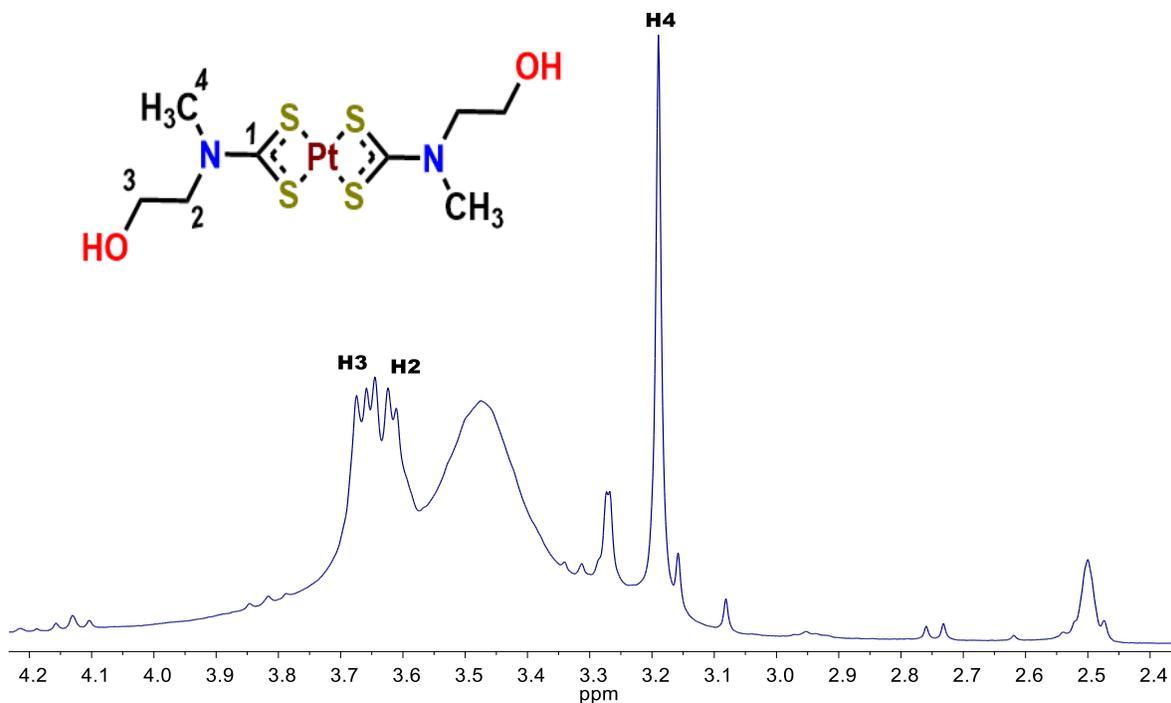


Figura 52. Espectro de RMN ^1H de **Pt1** en DMSO- d_6 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

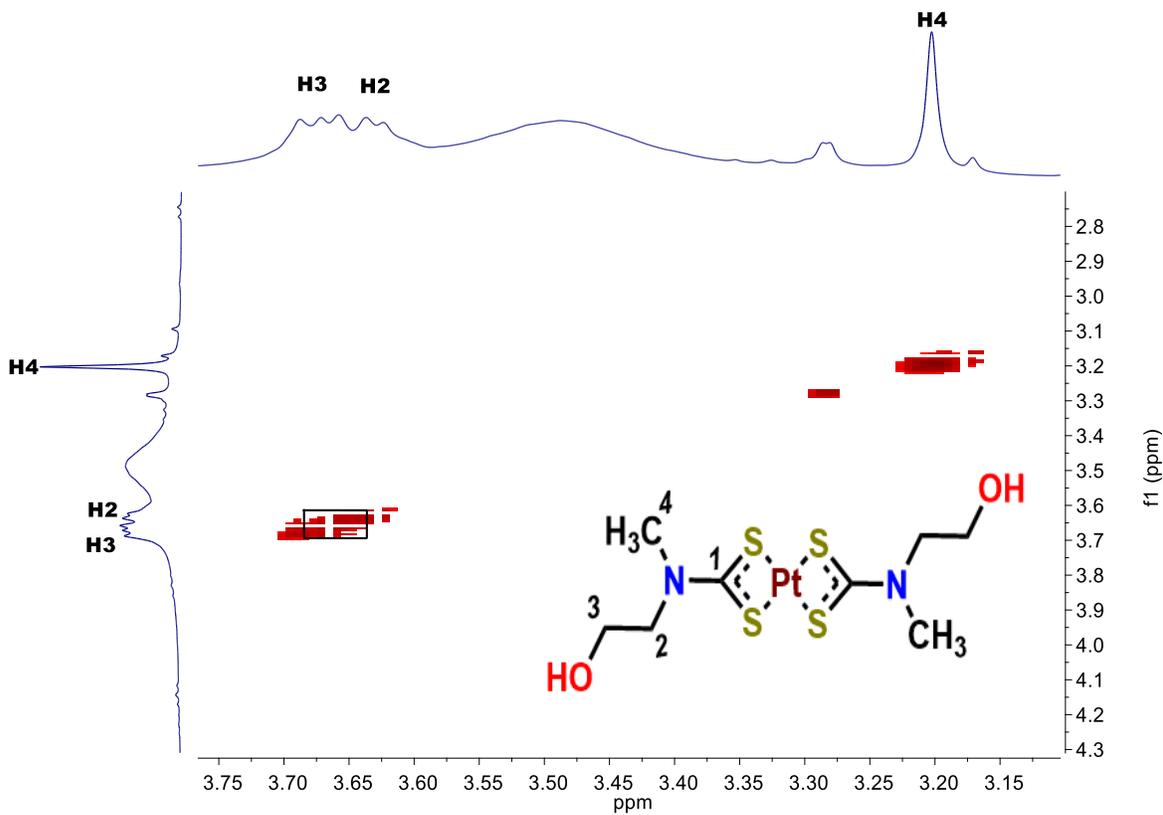


Figura 52.1. Espectro COSY de **Pt1** en DMSO- d_6 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

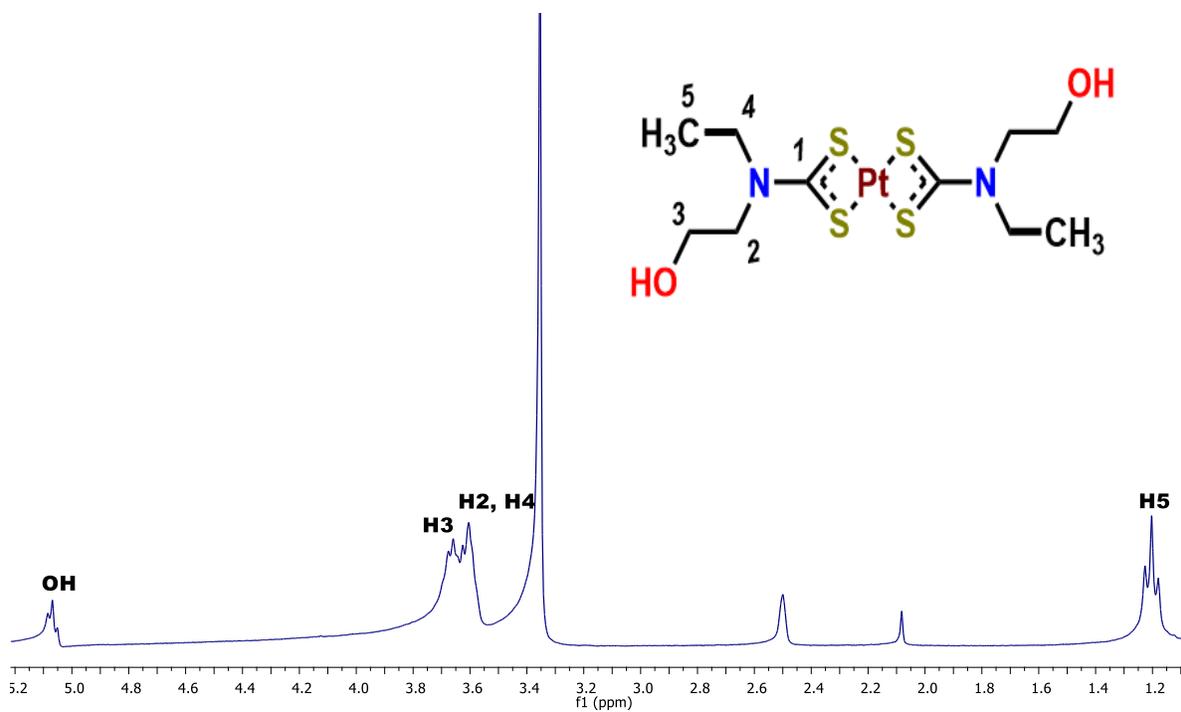


Figura 53. Espectro de RMN ^1H de **Pt2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

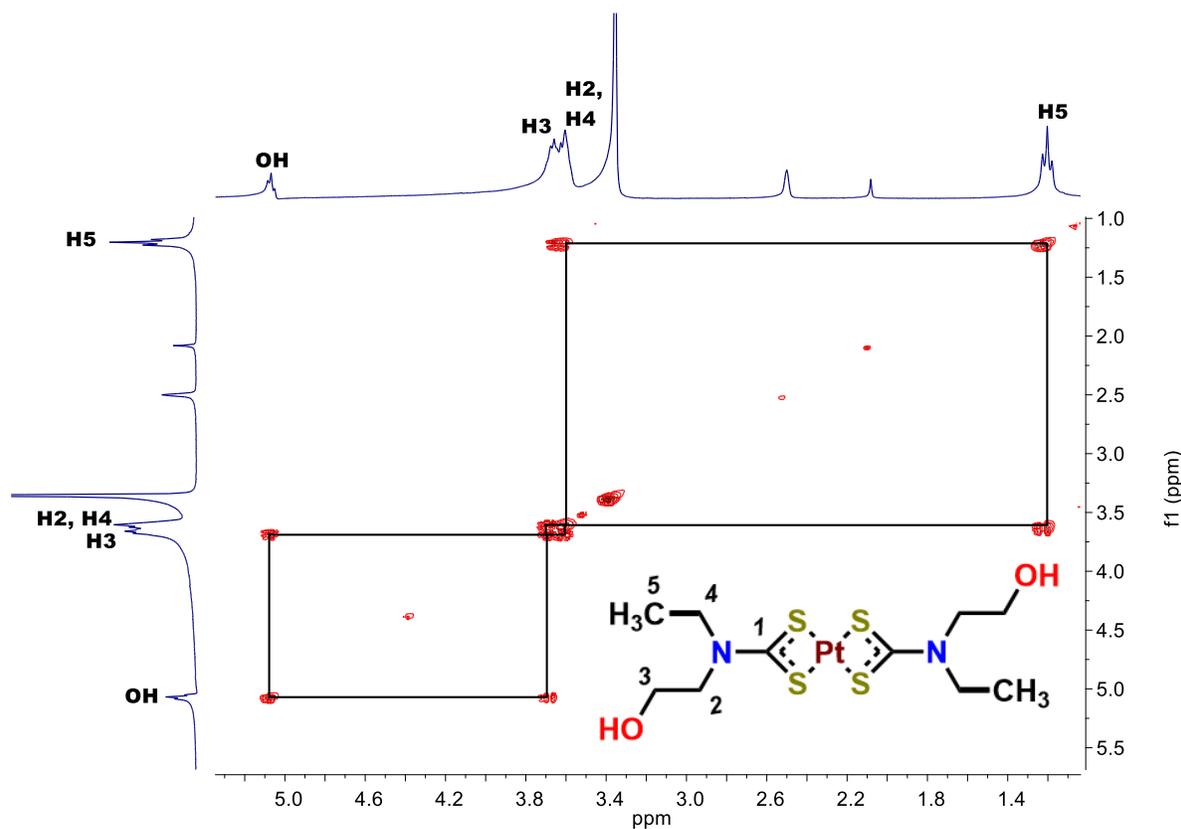


Figura 53.1. Espectro COSY de **Pt2** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

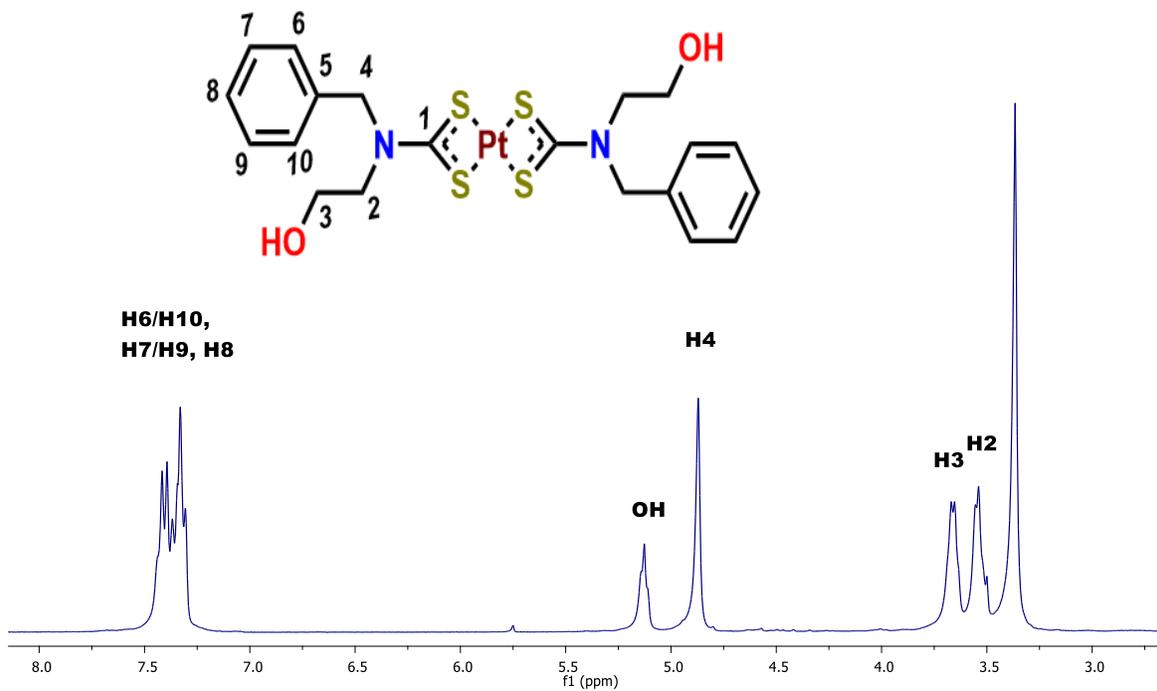


Figura 54. Espectro de RMN ^1H de **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

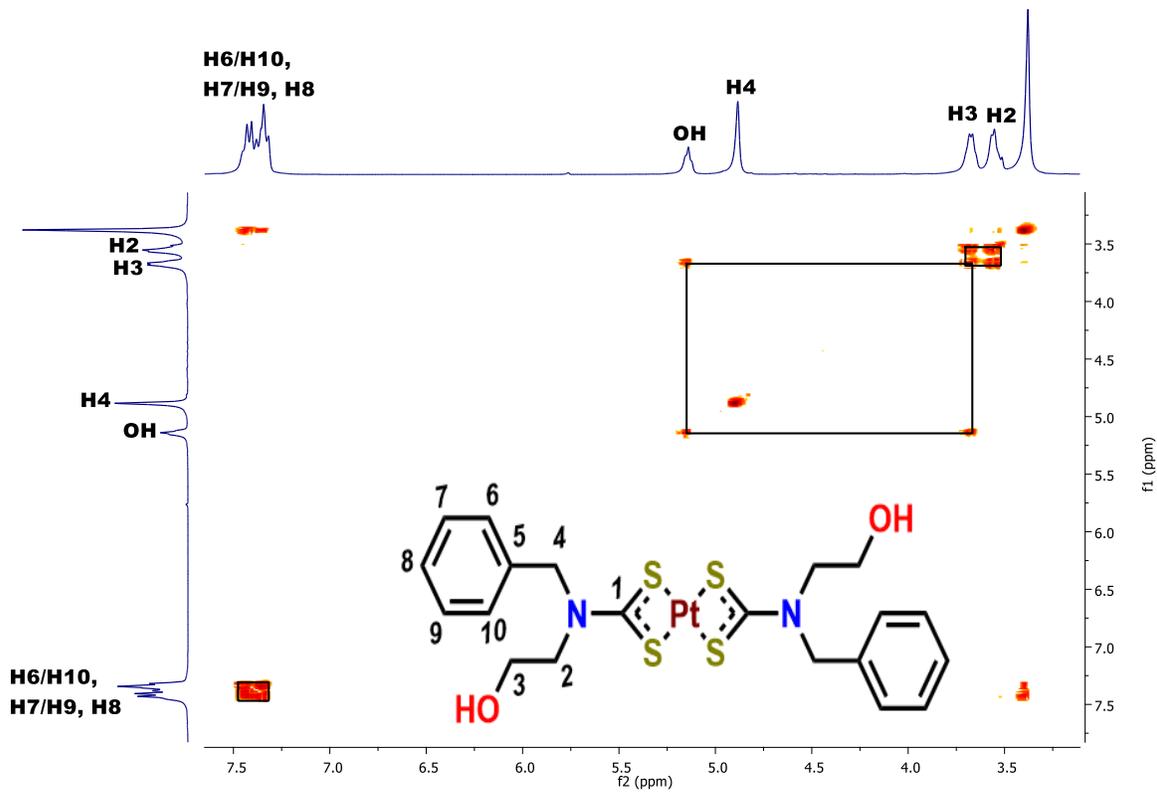


Figura 54.1. Espectro COSY de **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

En los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** encontramos la señal característica del carbono carbonílico (posición 1) del DTC a desplazamientos químicos de δ 209.1(**Pt1**), 208.2(**Pt2**) y 211.2(**Pt4**) ppm. Estas en comparación a las señales observadas en los espectros de los ligantes libres se encuentran en frecuencias menores en un promedio $\Delta \delta = 4$ ppm debido a la coordinación hacia el centro metálico, ya que este al enlazarse a los átomos de azufre en el DTC tendrá una distribución entre la densidad electrónica del centro metálico y el ligante generando una disminución en el desplazamiento químico con respecto a los ligantes libres en el carbono en posición 1.

En el espectro del complejo **Pt1** encontramos un par de señales pertenecientes al fragmento etílico, una correspondiente a la posición 2 con un desplazamiento químico de δ 53.7 ppm y una en δ 57.6 ppm correspondiente al carbono en posición 3, por último tenemos una señal en δ 37.80 ppm para el carbono del grupo metilo, cada una de las señales corresponde a dos carbonos debido a la equivalencia magnética entre los fragmentos DTC (figura 55).

En el espectro del complejo **Pt2** encontramos una señal en δ 51.3 ppm correspondiente al carbono de la posición 2 y otra señal en δ 57.8 ppm para el carbono en posición 3. Para el fragmento etilo tenemos un par de señales en δ 45.6 y 11.8 ppm que refieren a los carbonos de las posiciones 4 y 5 respectivamente (figura 56).

Por último en el espectro del complejo **Pt4** tenemos una señal a un desplazamiento químico de δ 51.3 ppm para el carbono en posición 2 y otra en δ 57.7 ppm correspondiente a la posición 3. Mientras que para el fragmento bencílico se observa una señal en un desplazamiento químico de δ 53.1 ppm perteneciente al metileno en posición 4, mientras que para el anillo aromático se aprecia una señal para un carbono cuaternario correspondiente a la posición 5 con un desplazamiento químico de δ 134.4 ppm.

Para los carbonos en las posiciones 6 y 10 se encontró una señal en δ 128.9 ppm, mientras que para los carbonos en las posiciones 7 y 9 se observó una señal con desplazamiento químico de δ 127.9 ppm. Por último para el carbono en posición 8 se observa una señal en δ 128.1 ppm (figura 57)

Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación heteronuclear HSQC (figuras 55.1, 56.1 y 57.1).

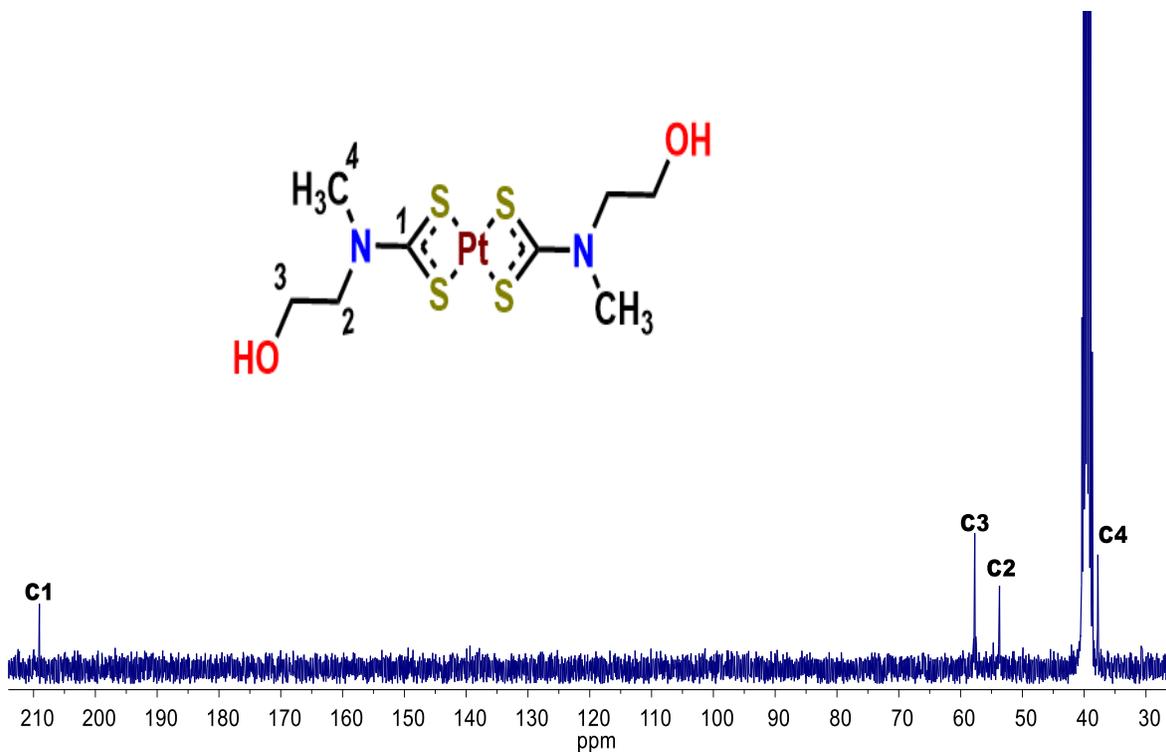


Figura 55. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Pt1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

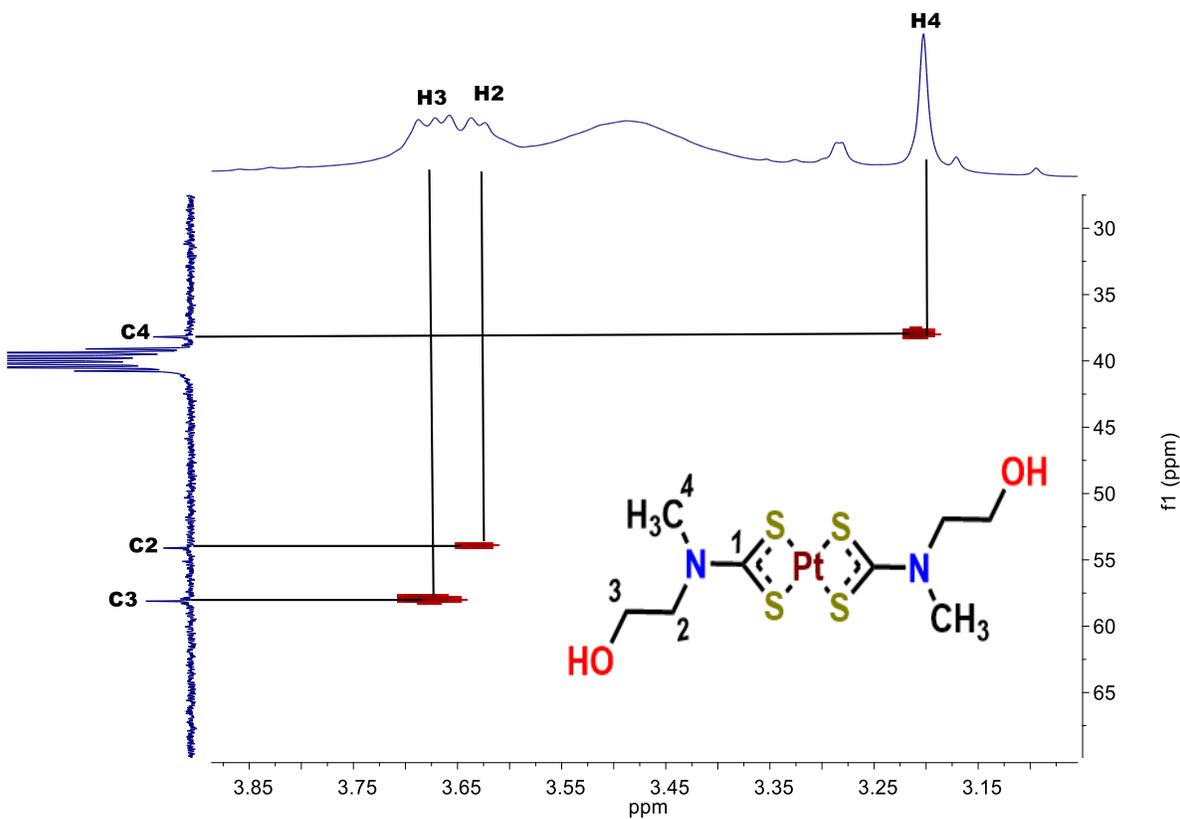


Figura 55.1. Espectro HSQC de **Pt1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

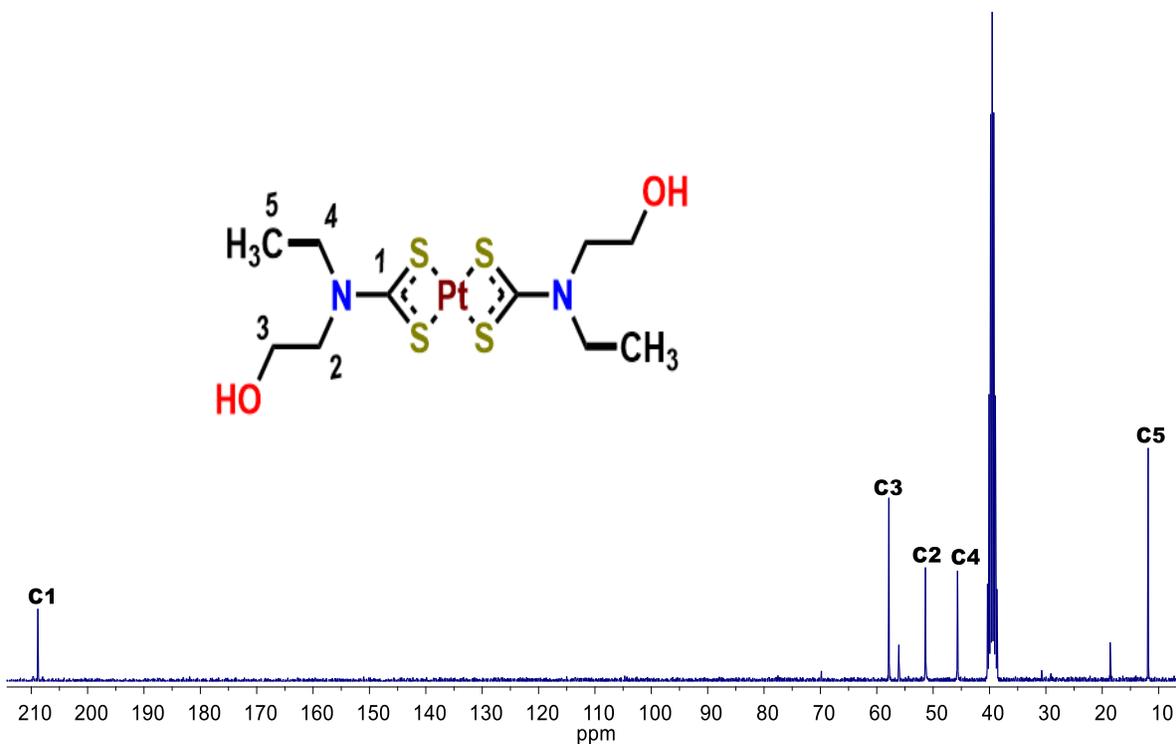


Figura 56. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Pt2** en DMSO- d_6 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

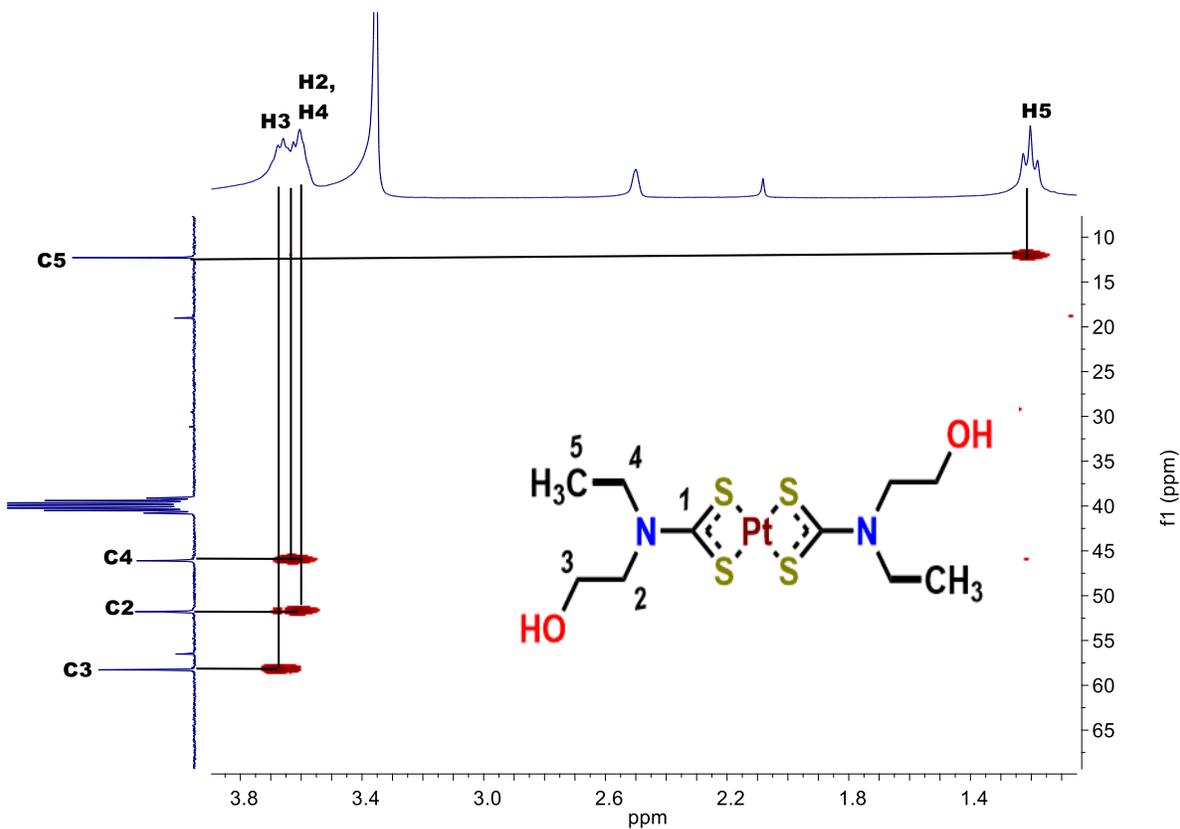


Figura 56.1. Espectro HSQC de **Pt2** en DMSO- d_6 a t.a., (δ) en ppm.

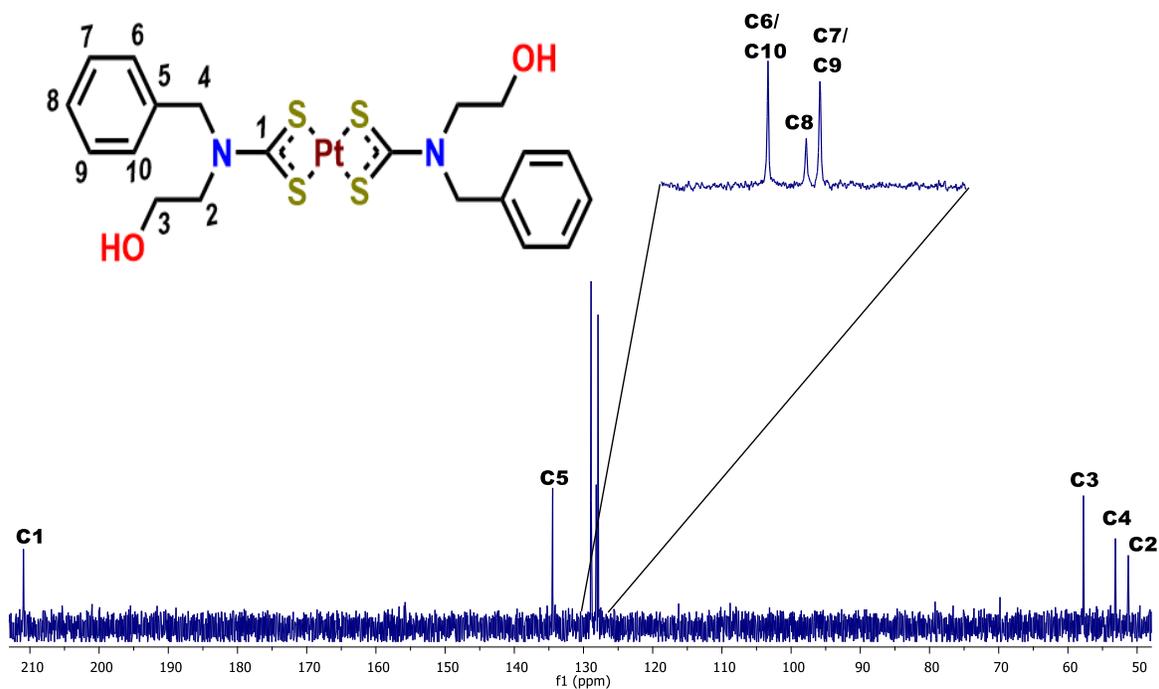


Figura 57. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

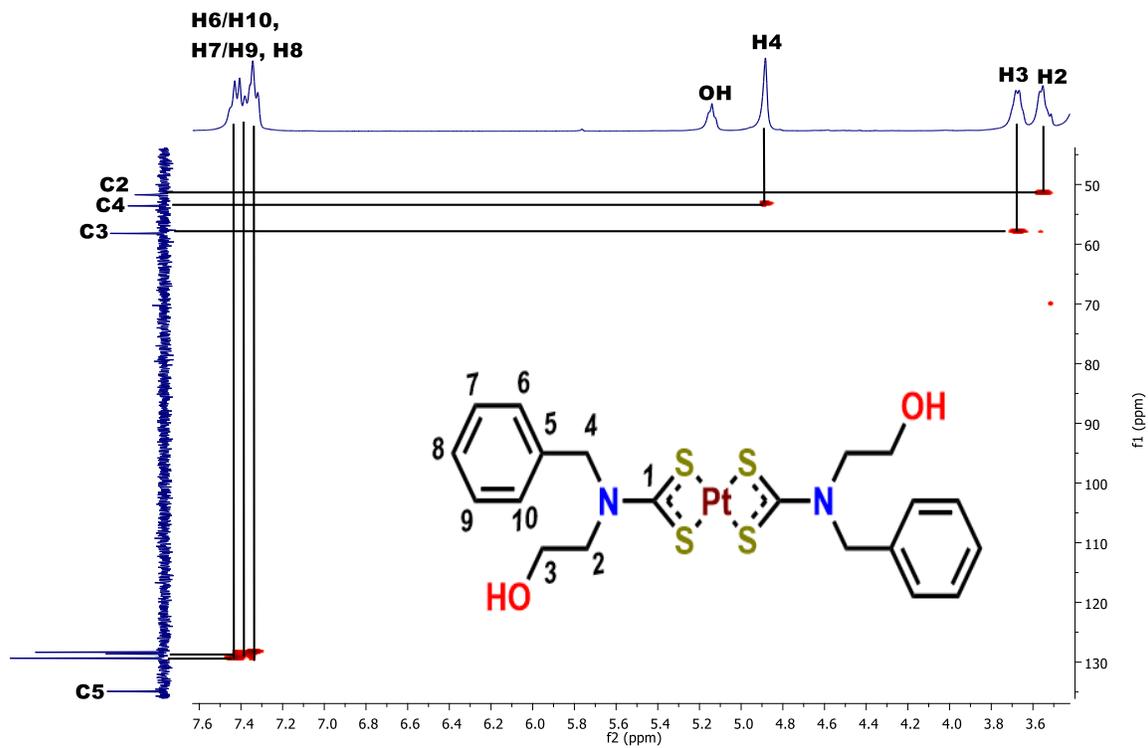


Figura 57.1. Espectro HSQC de **Pt4** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., (δ) en ppm.

Caracterización de complejos Pt1, Pt2 y Pt4 por espectroscopia infrarroja (IR)

Los espectros de IR de los complejos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** fueron obtenidos en pastillas de KBr. En los espectros de **Pt1** (figura 58), **Pt2** (figura 59) y **Pt4** (figura 60) se observaron las vibraciones (ν) del enlace C–N en el intervalo de ν 1450 y 1550 cm^{-1} característica de los complejos derivados de DTC. También se observó en cada uno de ellos una banda en el intervalo de ν 950 a 1050 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu(\text{C–S})$ [35,38,39]. De igual manera es fácil observar en ellos bandas para la vibración de enlace $\nu(\text{O–H})$ correspondiente al fragmento etanólico de los complejos. Los datos obtenidos de los espectros IR y la comparación entre los ligantes libres de cada complejo se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Datos de I.R. (ν en cm^{-1}) de **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** en KBr.

Compuesto	$\nu(\text{O–H})$	$\nu(\text{C–N})$	$\nu(\text{C–S})$
Pt1	3466	1531	1069
1	3358	1642	963
Pt2	3286	1519	1042
2	3353	1472	961
Pt4	3227	1501	1058
4	3372	1466	976

Con base en los datos obtenidos de los ligantes libres y cada uno de sus compuestos de coordinación se observa una pérdida para la banda de vibración $\nu(\text{C=N})$ para los complejos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4**, todo debido a la coordinación bidentada del DTC por medio de los azufres hacia el centro metálico lo cual impide la conjugación electrónica típica del grupo DTC sin coordinar.

Además en comparación con sus compuestos análogos de Ni(II) los cuales mostraban una débil banda $\nu(\text{C=N})$ y los compuestos de Pt(II) no, permite señalar una mayor afinidad por parte de los átomos de azufres del ditiocarbamato hacia el Pt(II).

También se observa una mayor intensidad para la banda de vibración $\nu(\text{C–S})$ para los espectros de infrarrojo de los complejos en comparación a la de los ligantes y esta denota el comportamiento bidentado de los ligantes DTC [35,38,39].

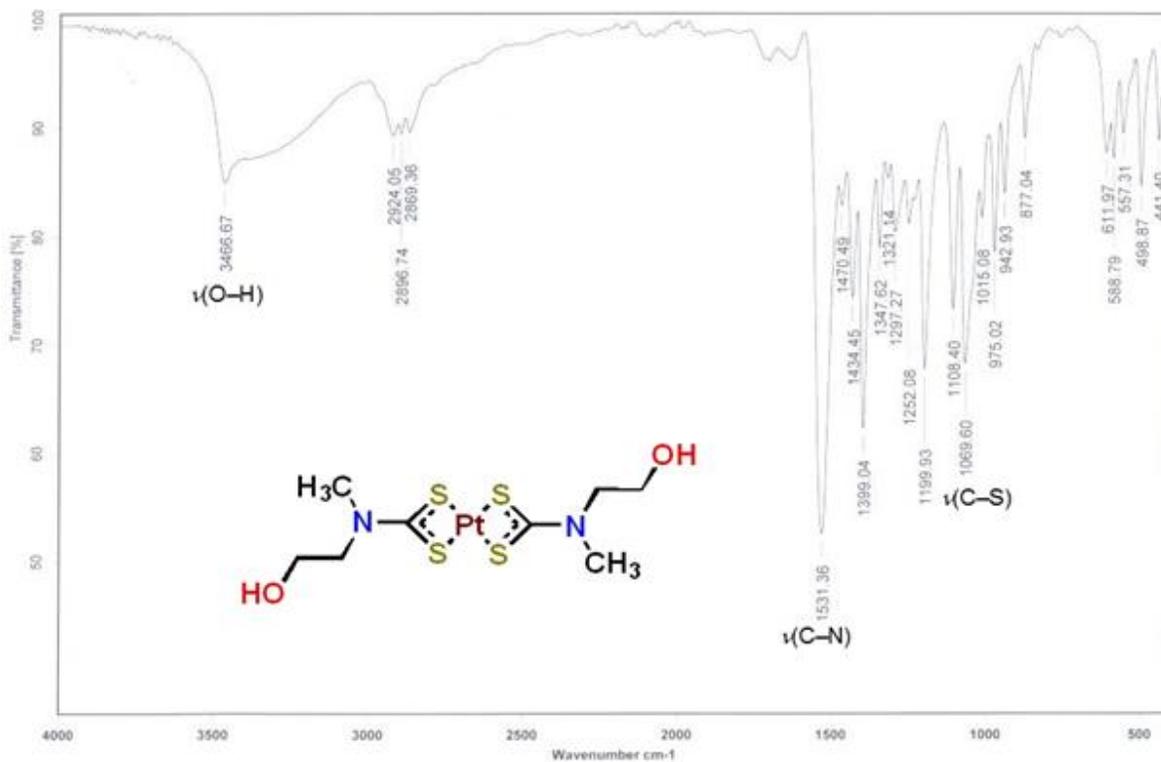


Figura 58. Espectro de IR de **Pt1** (ν en cm⁻¹, KBr).

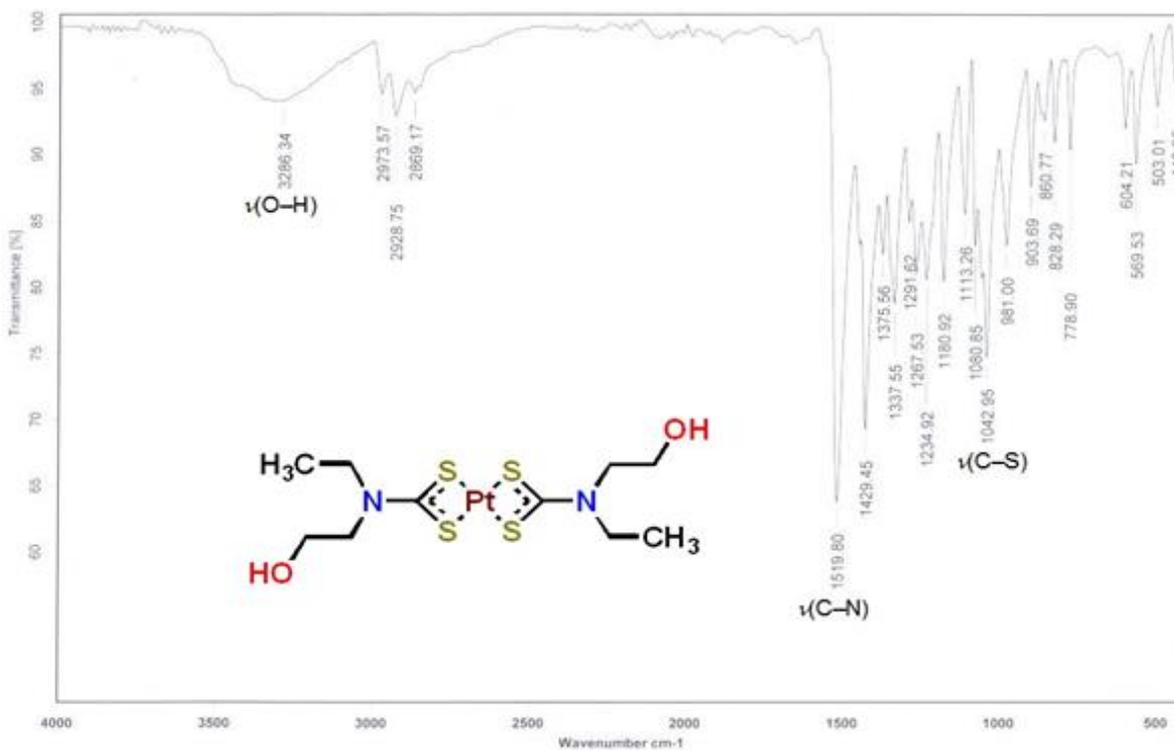


Figura 59. Espectro de IR de **Pt2** (ν en cm⁻¹, KBr).

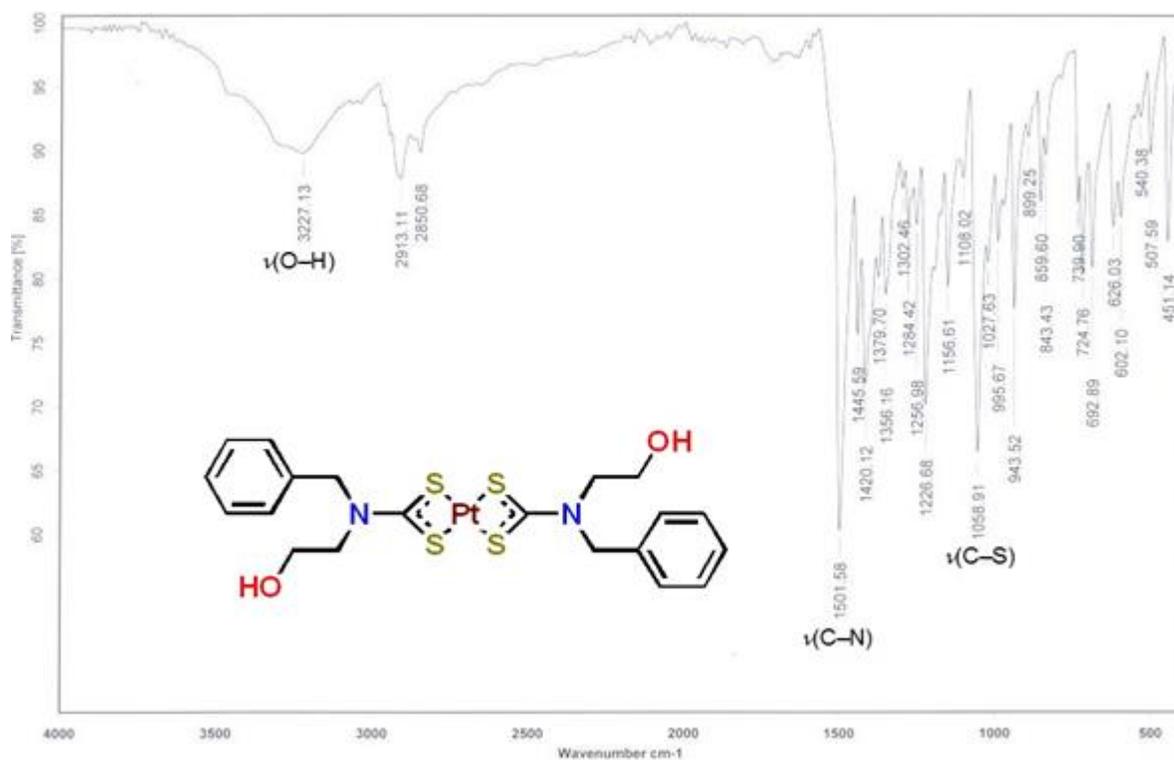


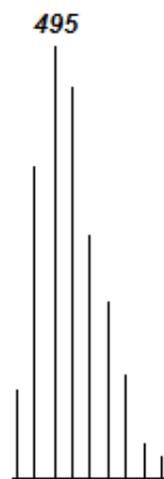
Figura 60. Espectro de IR de **Pt4** (ν en cm^{-1} , KBr).

Caracterización de los complejos Pt1, Pt2 y Pt4 por espectrometría de masas (FAB⁺).

Se realizaron experimentos de espectrometría de masas FAB⁺ utilizando metanol como disolvente. En los espectros de EM-FAB⁺ de los complejos **Pt1** (figura 61), **Pt2** (figura 62) y **Pt4** (figura 63) fue identificable un pico que corresponde para el ion molecular de cada uno de los diferentes complejos, además fue posible hacer la comparación de los patrones isotópicos calculados con los observados en las especies. Para el complejo **Pt1** observamos un pico en 495 m/z que refiere al ion molecular [C₈H₁₆PtN₂O₂S₄].

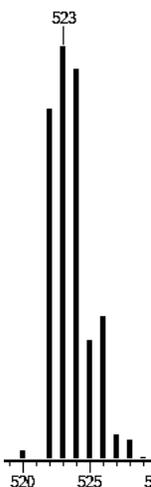


Patrón isotópico calculado **Pt1**

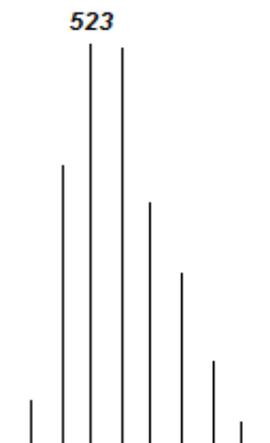


Patrón isotópico observado **Pt1**

En el espectro de EM-FAB⁺ del complejo **Pt2** fue posible observar un pico en 523 m/z para el ion molecular [C₁₀H₂₀PtN₂O₂S₄].

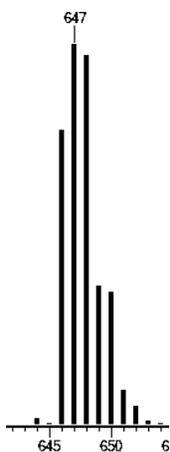


Patrón isotópico calculado **Pt2**

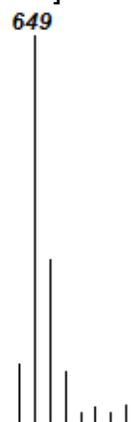


Patrón isotópico observado **Pt2**

Finalmente el espectro correspondiente al complejo **Pt4**, se observa un pico en 649 m/z perteneciente al ion molecular $[C_{20}H_{24}PtN_2O_2S_4]$.



Patrón isotópico calculado **Pt4**



Patrón isotópico observado **Pt4**

Con base en los resultados es posible asegurar la presencia de los complejos **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** ya que en los espectros EM-FAB⁺ se observó el ion molecular para cada uno, además de su similitud con el patrón isotópico calculado de cada uno de ellos.

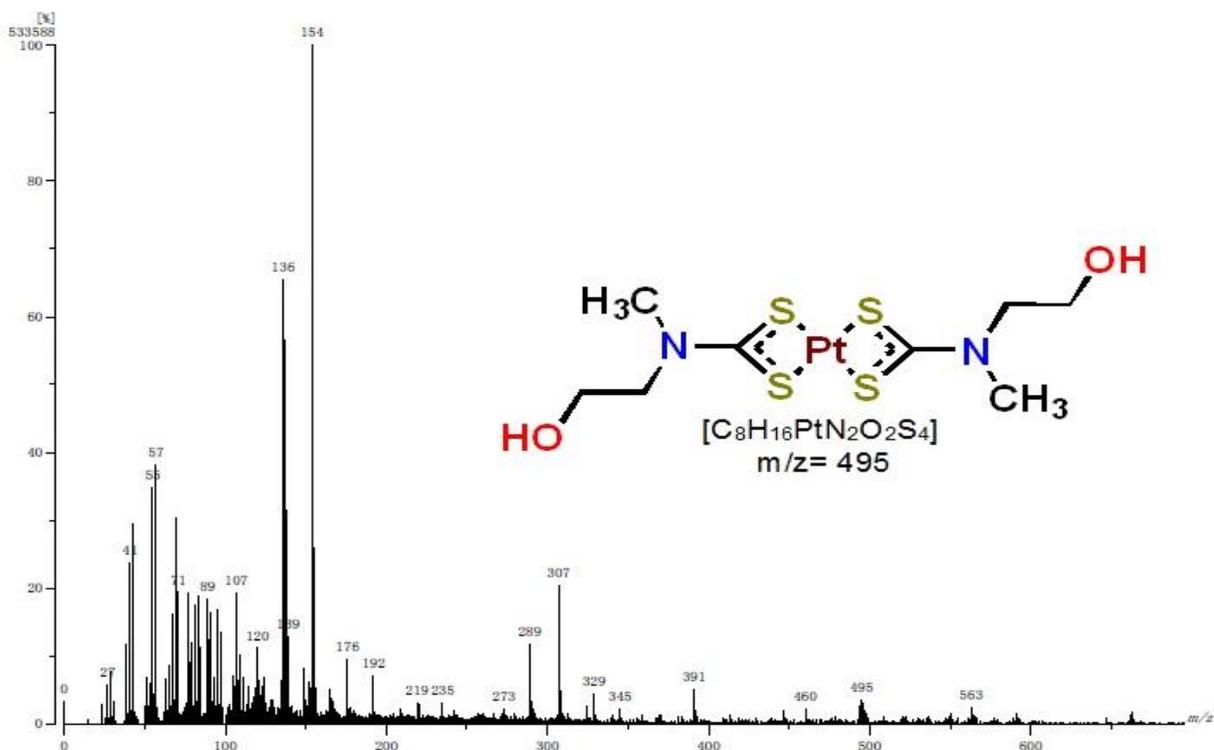


Figura 61. Espectro EM-FAB⁺ de **Pt1**.

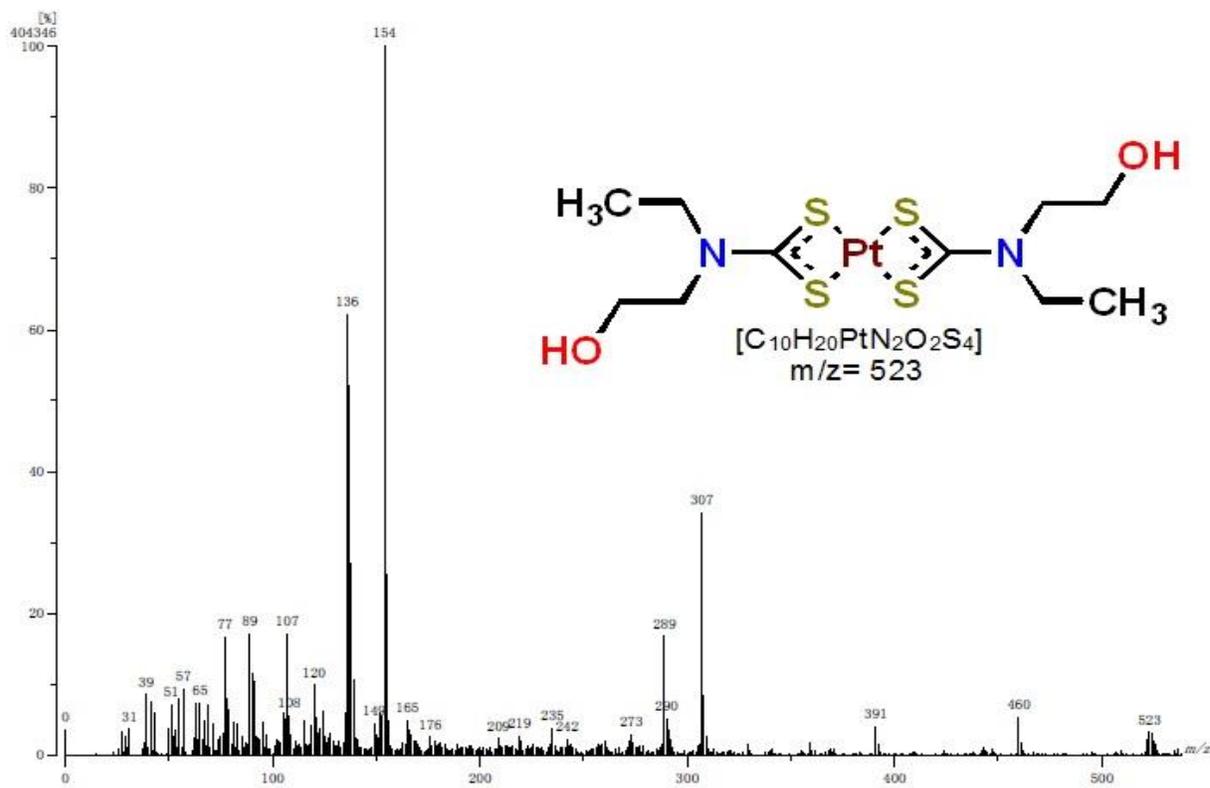


Figura 62. Espectro EM-FAB⁺ de Pt2.

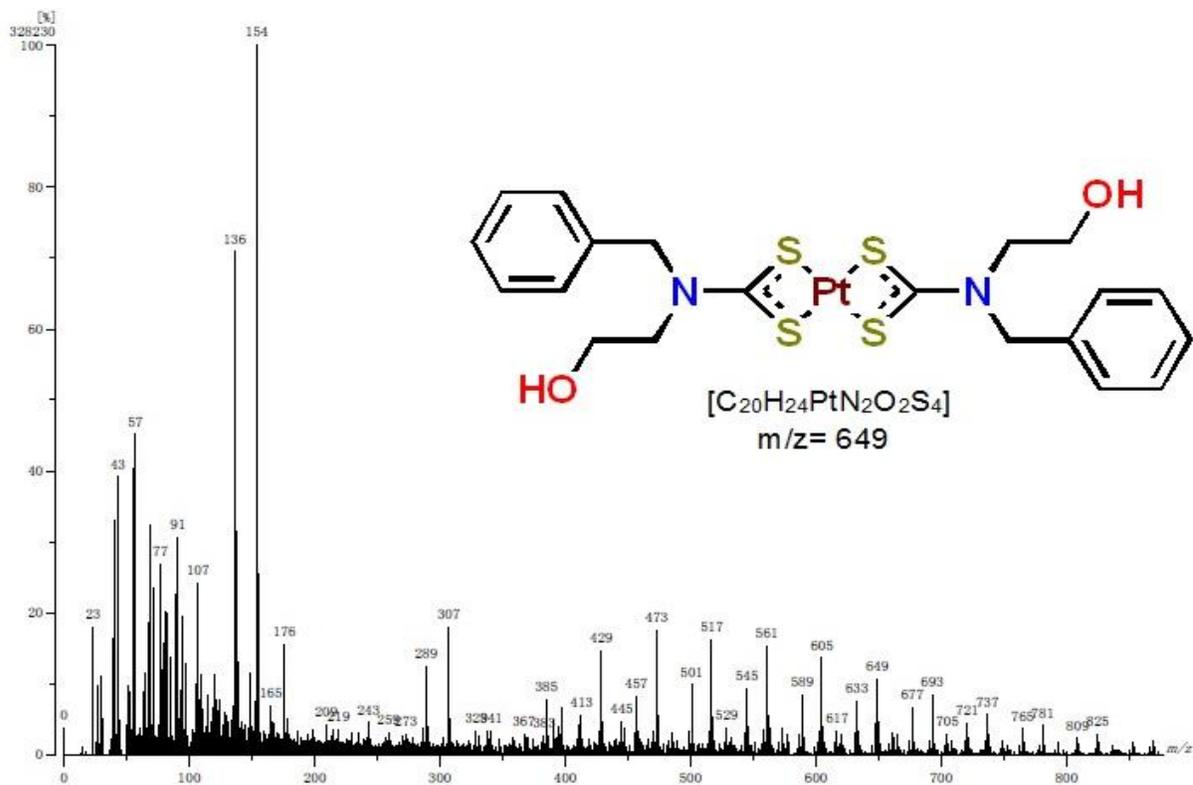


Figura 63. Espectro EM-FAB⁺ de Pt4.

Evaluación citotóxica para los complejos Pt1, Pt2 y Pt4.

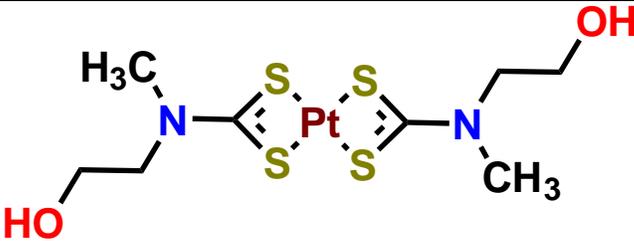
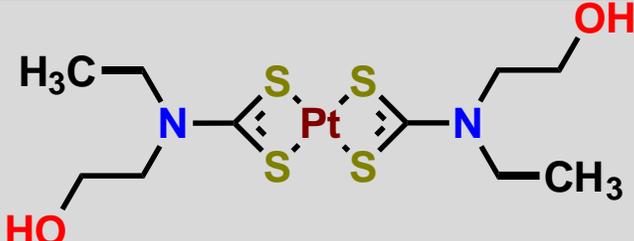
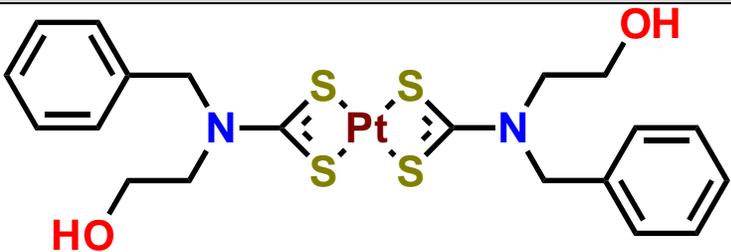
Con base en los antecedentes reportados acerca de las diferentes actividades biológicas que desempeñan los DTC así como la conocida reactividad de los complejos de platino hacia la inhibición del crecimiento celular, se realizó un ensayo para evaluar la actividad citotóxica de los tres complejos de platino obtenidos en este trabajo de tesis.

El ensayo fue un screening primario utilizando soluciones de los compuestos correspondientes con una concentración 50 μM utilizando como vehículo dmsO.

Se utilizaron las siguientes líneas celulares para llevar a cabo la prueba: glía de sistema nervioso central (U251), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU).

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11 y en el gráfico 1.

Tabla 11. Resultados de estudios citotóxicos de **Pt1**, **Pt2** y **Pt4** en diferentes líneas celulares a una concentración 50 μM

		% de inhibición del crecimiento por la línea celular				
Estructura		U251	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
Pt1		7.6	6.5	0	28.5	0
Pt2		81.0	16.7	1.6	26.2	1.5
Pt4		100	100	100	100	100

*Glía de sistema nervioso central (U251), leucemia (K562), colon (HCT-15),mama (MCF-7) y pulmón (SKLU).

Evaluación citotóxica para los complejos Pt1, Pt2 y Pt4.

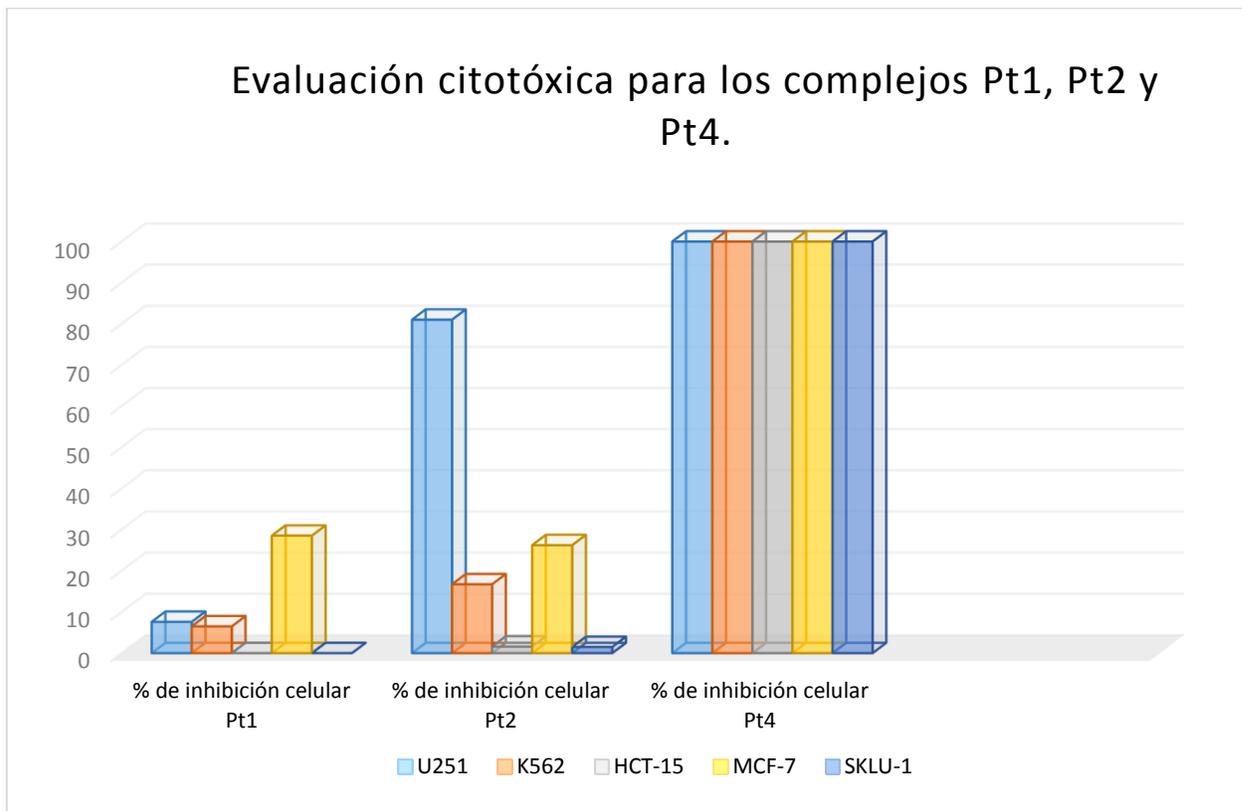


Grafico 1. Evaluación citotóxica complejos de platino a 50 μ M.

Con base en los resultados obtenidos se puede deducir que el complejo **Pt1** muestra poca o nula actividad citotóxica, mientras que el compuesto de **Pt2** exhibió solo un porcentaje considerable para la línea celular U251.

Para el caso del complejo **Pt4** es totalmente distinto ya que logra un porcentaje de 100 para la inhibición de todas las líneas celulares, por lo cual se convierte en un candidato para posteriores estudios con respecto a su actividad como agente citotóxico.

Conclusiones

Se lograron sintetizar y caracterizar cuatro sales sódicas de ditiocarbamatos a partir de una serie de etanol aminas, dichas sales mostraron las bandas características para este tipo de compuestos, además en la resonancia magnética de carbono también exhibieron la señal correspondiente al carbono tiocarbonílico de los DTC.

Con la serie de DTC`s fue posible la síntesis de complejos de Ni(II), los cuales fueron caracterizados, en comparación a los ligantes los complejos exhibieron un desplazamiento hacia frecuencias bajas en los espectros de resonancia debido a la densidad electrónica que confiere el centro metálico a través de los enlaces con los ligantes.

El estudio cristalográfico del compuesto **Ni4** nos demuestra que los complejos adquieren una geometría cuadrada alrededor del centro metálico, los ligantes se enlazan de manera bidentada y simétrica. Además es destacables su arreglo tridimensional dirigido por el enlace de hidrógeno O1-H1...O1 entre los grupos hidroxilo (OH) del ditiocarbamato y que a pesar de presentar un sistema aromático esto no presenta ningún tipo de interacción π .

El estudio de la actividad como catalizadores de los complejos de Ni(II) fueron negativos, ya que bajo diferentes circunstancias estos no exhibieron actividad catalítica, muy probablemente debido al fuerte enlace por parte de los DTC hacia el centro metálico, lo cual promueve el hecho de no tener sitios de coordinación para permitir un ciclo catalítico.

Se realizaron varias series de reacciones con Pd(II) pero lamentablemente no se pudieron obtener los productos deseados.

También con la serie de DTC`s fue posible la síntesis de complejos de Pt(II), los cuales fueron caracterizados, en comparación a los ligantes los complejos exhibieron un desplazamiento hacia frecuencias bajas en los espectros de resonancia debido a la densidad electrónica que confiere el centro metálico a través de los enlaces con los ligantes, en cuanto a las bandas de los espectros de I.R. se observaron cambios que permiten corroborar la manera bidentada en la coordinación hacia el centro metálico y para el caso específico de Pt(II) los azufres del grupo DTC mostraron una mayor afinidad que por Ni(II).

Para los complejos de Pt(II) se obtuvo su caracterización y además se evaluaron como agentes citotóxicos, mostrando una excelente actividad para el compuesto **Pt4** cuyo DTC derivado de la 2-bencil-etanolamina inhibió en un screening primario el crecimiento de diferentes líneas celulares en un cien por ciento.

Parte experimental

Condiciones generales y equipo

Todos los disolventes usados para la síntesis y purificación de los compuestos fueron adquiridos de J.T. Baker en grado reactivo. Los disolventes deuterados se adquirieron en Cambridge Isotope Laboratories secados sobre maya molecular.

Las etanol aminas utilizadas así como el disulfuro de carbono, hidróxido de sodio, las sales de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ y los reactivos para las pruebas catalíticas se adquirieron en Aldrich.

Los puntos de descomposición se determinaron en un equipo para tubos capilares MEL-TEMP. Los espectros IR se realizaron en un espectrómetro Nicolet-Magna 750 FT-IR en pastilla de KBr. Los análisis de RMN se hicieron en un equipo se realizaron en un equipo Bruker-Avance a 300 MHz (^1H), 75 MHz (^{13}C) utilizando DMSO-d_6 . Los espectros de Masas se obtuvieron en un equipo Jeol JMS-SX 102a por la técnica FAB^+ y Esquire 6000 por la técnica ESI^- . Los datos cristalográficos se realizaron en un equipo Bruker SMART APEX.

Síntesis de los ligantes

Síntesis de (2-hidroxietil)metil ditiocarbamato de sodio (1).

En un matraz bola se mezclaron 285.2 mg (7.13 mmol) de hidróxido de sodio con 535.5 mg (7.13 mmol) de 2-metil-etanolamina en 25 mL de diclorometano para después agregar lentamente 0.42 mL (7.13 mmol) de disulfuro de carbono, la reacción se realizó bajo un baño de hielo por 24 horas y agitación constante. Posteriormente, se obtiene un sólido blanco el cual se separa por filtración y es lavado con 25 ml de hexano, el rendimiento promedio de la reacción es de 76% P. dec.: 78 °C.

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3358, 1642, 1481, 1192, 963; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) H2, 4.09 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.3\text{Hz}$); H3, 3.59 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.3\text{Hz}$); H4, 3.37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) C1, 213.8; C2, 56.9; C3, 59.2; C4, 42.9.

EM- ESI^- m/z para $[\text{C}_4\text{H}_8\text{NOS}_2]^-$ 150.

Síntesis de etil(2-hidroxietyl) ditiocarbamato de sodio (2).

En un matraz bola se mezclaron 285.2 mg (7.13 mmol) de hidróxido de sodio con 535.5 mg (7.13 mmol) de 2-etil-etanolamina en 25 mL de diclorometano para después agregar lentamente 0.42 mL (7.13 mmol) de disulfuro de carbono, la reacción se realizó bajo un baño de hielo por 3 horas y agitación constante. Posteriormente, se obtiene un sólido blanco el cual se separa por filtración y es lavado con 25 ml de hexano, el rendimiento promedio de la reacción es de 72% P. dec.: 75 °C.

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3353, 1644, 1472, 1176, 961; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 4.01 (m, 2H); H3, 3.61 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.2\text{Hz}$); H4, 4.01 (m, 2H); H5, 1.07 (t, 3H, $^3\text{J} = 6.9\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 213.1; C2, 53.8; C3, 59.5; C4, 48; C5, 12.25. EM-ESI $^-$ m/z para $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NOS}_2]^-$ 163.8.

Síntesis de (2-hidroxietyl)isopropil ditiocarbamato de sodio (3).

En un matraz bola se mezclaron 285.2 mg (7.13 mmol) de hidróxido de sodio con 535.5 mg (7.13 mmol) de 2-isopropil-etanolamina en 25 mL de diclorometano para después agregar lentamente 0.42 ml de disulfuro de carbono, la reacción se realizó bajo un baño de hielo por 24 horas y agitación constante. Posteriormente, se obtiene un sólido blanco el cual se separa por filtración y es lavado con 25 ml de hexano, el rendimiento promedio de la reacción es de 83% P. dec.: 160 °C.

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3324, 1646, 1463, 1164, 962; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.86 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$); H3, 3.59 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$); H4, 6.09 (sep, 1H, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$); H5/H6, 1.02 (d, 6H, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 214.1; C2, 47.8; C3, 60.5; C4, 51; C5/C6, 20.1. EM-ESI $^-$ m/z para $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NOS}_2]^-$ 177.5.

Síntesis de bencil(2-hidroxietyl) ditiocarbamato de sodio (4).

En un matraz bola se mezclaron 285.2 mg (7.13 mmol) de hidróxido de sodio con 535.5 mg (7.13 mmol) de 2-bencil-etanolamina en 25 mL de diclorometano para después agregar lentamente 0.42 ml de disulfuro de carbono, la reacción se realizó bajo un baño de hielo por 24 horas y agitación constante. Posteriormente, se obtiene un sólido blanco el cual se separa por filtración y es lavado con 25 ml de hexano, el rendimiento promedio de la reacción es de 70% P. dec.: 106 °C.

IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3372, 1642, 1466, 1165, 976; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.98 (t, 2H, $^3\text{J} = 6.3\text{Hz}$); H3, 3.61 (m, 2H); H4, 5.48 (s, 2H); H6/H7/H9/H10, 7.28 (m, 4H); H8, 7.20 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 215.3; C2, 53.3; C3, 59; C4, 56; C5, 139.20; C6/C10, 127.9; C7/C9, 127.3; C8, 126.3. EM-ESI $^-$ m/z para $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOS}_2]^-$ 225.7.

Síntesis de compuestos Ni1-Ni4

Síntesis de Bis-[(2-hidroxi)etil]metil ditiocarbamato] níquel (II) (Ni1).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (2.10 mmol) de cloruro de níquel hexahidratado con 73 mg (4.20 mmol) de ligante **1** en 25 mL de metanol, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene una disolución de color verde la cual se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para posteriormente evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido verde con un rendimiento promedio de 79 % (60 mg) P. dec.: 167 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3333, 1640, 1525, 1068; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.49 (s, 4H); H3, 3.49 (s, 4H); H4, 3.02 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 204.5; C2, 53.8; C3, 58.3; C4, 38.3. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NiN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 358.

Síntesis de Bis-[etil(2-hidroxi)etil] ditiocarbamato] níquel (II) (Ni2).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (2.10 mmol) de cloruro de níquel hexahidratado con 78.8 mg (4.20 mmol) de ligante **2** en 25 mL de metanol, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene una disolución de color verde la cual se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para posteriormente evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido verde con un rendimiento promedio de 88.4 % (72 mg) P. dec.: 200 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3296, 1641, 1508, 1043; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2/H3/H4, 3.58 (m, 12H); H5, 1.12 (t, 6H, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 204; C2, 50.9; C3, 57.8; C4, 45.3; C5, 11.8. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NiN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 386.

Síntesis de Bis-[(2-hidroxi)etil]isopropil ditiocarbamato] níquel (II) (Ni3).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (2.10 mmol) de cloruro de níquel hexahidratado con 84.7 mg (4.20 mmol) de ligante **3** en 25 mL de metanol, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene una disolución de color verde la cual se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para posteriormente evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido verde con un rendimiento promedio de 80 % (70 mg) P. dec.: 157 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3251, 1408, 1037; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2/H3, 3.51 (s, 8H); H4, 4.52 (sep, 2H, $^3\text{J} = 6.6\text{Hz}$); H5/H6, 1.17 (d, 12H, $^3\text{J} = 6.6\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 204.9; C2, 46.9; C3, 57.9; C4, 50.8; C5/C6, 19.2. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NiN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 414.

Síntesis de Bis-[bencil(2-hidroxietyl) ditiocarbamato] níquel (II) (Ni4).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (2.10 mmol) de cloruro de níquel hexahidratado con 104.9 mg (4.20 mmol) de ligante **4** en 25 mL de metanol, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene una disolución de color verde la cual se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para posteriormente evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido verde con un rendimiento promedio de 76 % (82 mg) P. dec.: 135 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3274, 1480, 1037.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.39 (m, 4H); H3, 3.55 (s, 4H); H4, 4.86 (s, 4H); H6/H7/H8/H9/H10, 7.33 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 205.4; C2, 50.4; C3, 57.1; C4, 52.1; C5, 133.8; C6/C10, 128.6; C7/C9, 127.26; C8, 127.4. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NiN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 510.

Síntesis de compuestos Pt1, Pt2 y Pt4

Síntesis de Bis-[(2-hidroxietyl)metil ditiocarbamato] platino (II) (Pt1).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (1.20 mmol) de tetracloro platinato de potasio con 41.7 mg (2.40 mmol) de ligante **1** en 25 mL de agua destilada, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene un sólido de color amarillo el cual se separa por filtración, posteriormente el sólido se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol que se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para después evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido marrón con un rendimiento promedio de 67 % (40 mg) P. dec.: 250 °C. . IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3466, 1531, 1069; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.61 (d, 4H, $^3\text{J} = 4.1\text{Hz}$); H3, 3.67 (t, 4H, $^3\text{J} = 4.1\text{Hz}$); H4, 3.19 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 209.1; C2, 53.7; C3, 57.6; C4, 37.8. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{PtN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 495.

Síntesis de Bis-[etil(2-hidroxi)etil] ditiocarbamato] platino (II) (Pt2).

En un matraz bola se mezclaron 50 mg (1.20 mmol) de tetracloro platinato de potasio con 45.1 mg (2.40 mmol) de ligante **2** en 25 mL de agua destilada, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene un sólido de color marrón el cual se separa por filtración, posteriormente el sólido se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol que se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para después evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido marrón con un rendimiento promedio de 55 % (35 mg) P. dec.: 255 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3286, 1509, 1042; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.6 (m, 8H); H3, 3.65 (t, 4H, $^3\text{J} = 5.6\text{Hz}$) H4, 3.6 (m, 8H); H5, 1.2 (t, 6H, $^3\text{J} = 7.1\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 208.8; C2, 51.3; C3, 57.8; C4, 45.6; C5, 11.8. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{PtN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 523.

Síntesis de Bis-[bencil(2-hidroxi)etil] ditiocarbamato] platino (II) (Pt4).

En un matraz se mezclaron 50 mg (1.20 mmol) de tetracloro platinato de potasio con 60 mg (2.40 mmol) de ligante **4** en 25 mL de agua destilada, la reacción se realizó a temperatura ambiente por 24 horas con agitación constante. Al término de la reacción se obtiene un sólido de color amarillo el cual se separa por filtración, posteriormente el sólido se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol que se hace pasar por una columna con sulfato de sodio anhidro para después evaporar el disolvente obteniendo el complejo como un sólido amarillo con un rendimiento promedio de 77 % (60 mg) P. dec.: 180 °C. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3227, 1501, 1058. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) H2, 3.55 (d, 4H, $^3\text{J} = 4.7\text{Hz}$); H3, 3.67 (d, 4H, $^3\text{J} = 4.7\text{Hz}$); H4, 4.87 (s, 4H); H6/H7/H8/H9/H10, 7.37 (m, 10H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) C1, 211; C2, 51.3; C3, 57.7; C4, 53.1; C5, 134.4; C6/C10, 128.9; C7/C9, 127.9; C8, 128.1. EM-FAB $^+$ m/z para $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{PtN}_2\text{O}_2\text{S}_4]$ 549.

Referencias.

- [1] G. Hogarth, *Prog. Inorg. Chem.* 53 (2005) 71.
- [2] M. Bozdog, F. Carta, D. Vullo; *Bioorg. Med. Chem.* 23 (2015) 2368–2376.
- [3] Ri-Dong Li a, Hui-Ling Wang a, Ying-Bo Li; *Eur. J. Med. Chem.* 93 (2015) 381-391.
- [4] M.A.-H. Zahran, T.A.-R. Salem, R.M. Samaka, H.S. Agwa, A.R. Awad; *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 9708-9718.
- [5] W. Huang, Y. Ding, Y. Miao, M.Z. Liu, Y. Li, G.F. Yang; *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 3687-3696.
- [6] S.L. Cao, Y.P. Feng, Y.Y. Jiang, S.Y. Liu, G.Y. Ding, R.T. Li; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1915-1917.
- [7] X.J. Wang, H.W. Xu, L.L. Guo, X. Guo, C.X. Zheng, H.M. Liu; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 3074-3077.
- [8] H.S. Rathore, G. Varshney, S.C. Mojumdar; *J. Therm. Anal. Calorim* 90 (2007) 681-686.
- [9] L.I. Victoriano; *Coord. Chem Rev.* 196 (2000) 383-398.
- [10] S. Khan, S.A.A. Nami, K.S. Siddiqi; *J. Mol. Struct.* 875 (2008) 478-485
- [11] J.D.E.T. Wilton-Ely, D. Solanki, G. Hogarth; *Eur. J. Inorg. Chem.* (2005) 4027.
- [12] J.D.E.T. Wilton-Ely, D. Solanki, E.R. Knight, K.B. Holt, A.L. Thompson, G. Hogarth; *Inorg. Chem.* 47 (2008) 9642.
- [13] O.D. Fox, M.G.B. Drew, P.D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39 (2000) 135.
- [14] M.E. Padilla-Tosta, O.D. Fox, M.G.B. Drew, P.D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 40 (2001) 4235.
- [15] P.D. Beer, N. Berry, M.G.B. Drew, O.D. Fox, M.E. Padilla-Tosta, S. Patell; *Chem. Commun.* (2001) 199.
- [16] P.D. Beer, N.G. Berry, A.R. Cowley, E.J. Hayes, E.C. Oates, W.W.H. Wong; *Chem. Commun.* (2003) 2408.
- [17] P.D. Beer, A.G. Cheetham, M.G.B. Drew, O.D. Fox, E.J. Hayes, T.D. Rolls; *Dalton Trans.* (2003) 603.
- [18] W.W.H. Wong, D. Curiel, A.R. Cowley, P.D. Beer; *Dalton Trans.* (2005) 359.
- [19] M.S. Vickers, J. Cookson, P.D. Beer, P.T. Bishop, B. Thiebaut; *J. Mater. Chem.* 16 (2006) 209.
- [20] F.K. Keter , I. A. Guzei , J. Darkwa; *Inorg. Chem. Commun.* 27 (2013) 60–63.
- [21] H. Khan, A. Badshah , Z. Rehman , M.Said; *Polyhedron* 39 (2012) 1–8
- [22] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro; *Inorganica Chimica Acta* 423 (2014) 443–449.
- [23] R.F. Heck, J.P. Nolley Jr; *J.Org. Chem.* (1972), 37, 2320.
- [24] R.J.P. Corriu, J.P.J. Mass; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1972), 144.
- [25] E. Negishi, S.J. Baba; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1976), 596.
- [26] D. Milstein, J.K. Stille; *J. Chem. Soc.* (1979), 101, 4992.

- [27] Y. Hanataka, T. Hiyama; *J. Chem. Soc.* (1988), 53, 918.
- [28] J. P. Wagaw, J.F. Marcoux, S.L. Buchwald; *Acc. Chem.Res.* (1988), 31, 805.
- [29] J.Tsuji, H. Takahashi, M. Morikwa. *Tetrahedron Lett.* (1965), 6, 4387.
- [30] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara; *Tetrahedron Lett.* (1975), 16, 4467.
- [31] A. Suzuki; *J. Organomet. Chem.* (1988), 53, 918.
- [32] J.F. Civicos, D.A. Alonso, C. Nájera; *Adv. Synth. Cat.* (2011), 353, 1683.
- [33] J.F. Civicos, M. Gholinejad, D.A. Alonso, C. Nájera; *Chem. Lett.* (2011), 40, 907.
- [34] A. Suzuki. In a handbook of organopalladium chemistry of organic synthesis, vol.1. 1st. ed. USA. Wiley-Interscience. (2002), cap.III.
- [35] D.J. Halls. *Mikrochimica Acta.* (1969), 62-77.
- [36] K. D. Harlin. *Prog. Inorg.Chem.* 53 (2015), 71.
- [37] B.B Haul, B.P Pandeya, *Transtion Met. Chem.*4 (1979), 112-114
- [38] L.H. Van Poppel, T.L. Groy; *Inorganic Chemistry.* 43 (2004), 3180-3188.
- [39] K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of inorganic and coordination compounds*, John Wiley & Sons. (1986) USA.