



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de ditiocarbamatos
derivados de Aza corona éteres y metales del grupo 10**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Adrian Ruíz Martínez

ASESOR

**Dr. David Morales Morales
Instituto de Química**

Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 García

Vocal: Dr. Noé Zúñiga Villarreal

Vocal: Dr. Ronan Marie Le Lagadec

Vocal: Dr. Víctor Barba López

Secretario: Dr. Edmundo Guzmán Percástegui

Sustentante

Q. Adrian Ruíz Martínez

Asesor

Dr. David Morales Morales

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser el principal motor de este sueño. Gracias papá, Arturo Ruíz, gracias mamá, Araceli Martínez, gracias hermana, Andrea Ruíz Martínez.

A mis amigos y amigas por estar siempre alentándome a seguir adelante: Erick Pérez, Marco Ruíz, Monserrat Palacios, Víctor Ramírez y Victoria Ramos.

A mis alumnos y alumnas por ser parte importante de mi inspiración.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Instituto de Química (IQ) por darme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría y desarrollar mi proyecto de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) proyecto A1-S-033933 y por la beca otorgada, Número de CV: 1100260. A la DGAPA-UNAM a través del proyecto PAPIIT IN223323.

Al Dr. David Morales Morales por permitirme ser parte de su grupo de investigación y por brindarme el apoyo y las facilidades para realizar este proyecto.

Al Dr. Antonino Arenaza Corona por el apoyo, experiencia, consejos y asesoría brindada durante el desarrollo de este proyecto.

Al Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib por el apoyo, la confianza, las facilidades y aportaciones personales y académicas brindadas para la realización de este proyecto.

A mis compañeros de los laboratorios 3 de química inorgánica y 1-5 de química orgánica por su amistad, compañerismo y aportaciones que hicieron más amena y fructífera mi formación.

A los miembros del jurado: Dr. José Norberto Farfán García, Dr. Noé Zúñiga Villarreal, Dr. Ronan Marie Le Lagadec, Dr. Víctor Barba López y Dr. Edmundo Guzmán Percástegui por sus observaciones aportaciones para la mejora del presente trabajo.

Al personal técnico del IQ: Dra. Adriana Romo Pérez, M. en C. Lucía del Carmen Márquez, Q. Eréndira García Ríos, la M. en C. Lucero Ríos Ruiz, Q. Mary Paz Orta Pérez, M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan y al M. en C. Simón Hernández Ortega.

“La gente realmente no tiene que darte nada, así que
aprecia lo que te da”

- Aretha Franklin

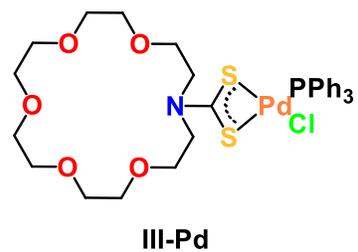
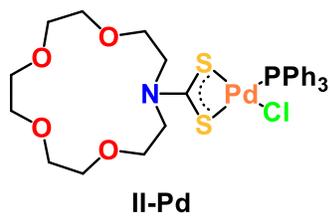
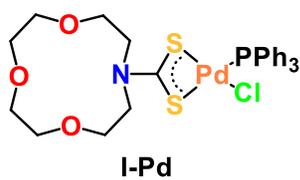
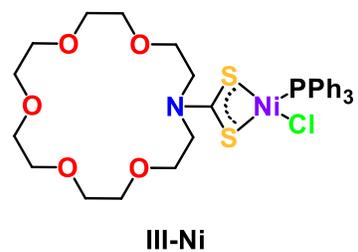
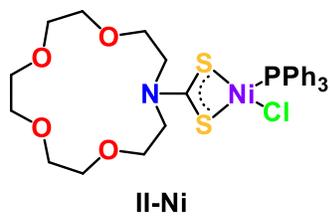
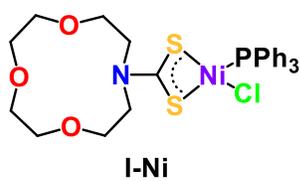
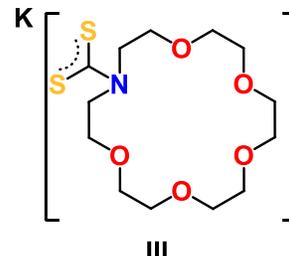
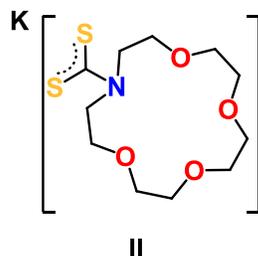
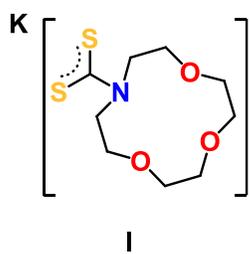
ÍNDICE

COMPUESTOS SINTETIZADOS	1
LISTA DE ABREVIATURAS	2
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE ESQUEMAS	7
ÍNDICE DE GRÁFICAS	7
1. Introducción	8
2. Antecedentes	9
2.1. Ditiocarbamatos	9
2.2. Actividad biológica de los DTC	10
2.3. Complejos DTC	14
2.3.1. Estructura de los complejos DTC	14
2.3.2. Complejos DTC con metales del grupo 10	15
2.4. Éteres corona	23
2.4.1. Actividad anticancerígena de los éteres corona	24
2.5. Complejos DTC derivados de aza corona éteres con actividad anticancerígena	25
3. Hipótesis	28
4. Objetivos	29
4.1. Objetivo general	29
4.2. Objetivos particulares	29
5. Resultados	30
5.1. Síntesis y caracterización de las sales de potasio de los DTC (I, II y III)	30
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos con metales del grupo 10	34
5.2.1. Complejos de Ni(II)	34
5.2.2. Complejos de Pd(II)	41
5.3. Análisis cristalográfico	47
5.3.1. Difracción de rayos X de monocristal de I-Ni y I-Pd	47
5.3.2. Superficies de Hirshfeld	55
5.4. Evaluación citotóxica	57
6. Conclusiones	61
7. Perspectivas	62
8. Sección experimental	63
8.1. Materiales y reactivos	63
8.2. Equipos de análisis	63

8.3.	Síntesis de las sales de potasio	63
8.4.	Síntesis de los complejos de Ni(II)	64
8.5.	Síntesis de los complejos de Pd(II)	65
8.6.	Ensayo de citotoxicidad	66
9.	Bibliografía	68
10.	Anexos	73
	Anexo I. Datos cristalográficos de I-Ni y I-Pd	73
	Anexo II. Distancias de enlace de I-Ni	74
	Anexo III. Ángulos de enlace de I-Ni	75
	Anexo IV. Distancias de enlace de I-Pd	77
	Anexo V. Ángulos de enlace de I-Pd	78
	Anexo VI. Espectro IR por FT-ATR de I	80
	Anexo VII. Espectro IR por FT-ATR de II	80
	Anexo VIII. Espectro IR por FT-ATR de III	81
	Anexo IX. Espectro IR por FT-ATR de I-Ni	81
	Anexo X. Espectro IR por FT-ATR de II-Ni	82
	Anexo XI. Espectro IR por FT-ATR de III-Ni	82
	Anexo XII. Espectro IR por FT-ATR de I-Pd	83
	Anexo XIII. Espectro IR por FT-ATR de II-Pd	83
	Anexo XIV. Espectro IR por FT-ATR de III-Pd	84
	Anexo XV. Espectro de RMN de ^1H de II (DMSO- d_6 , 500 MHz, t. a.)	84
	Anexo XVI. Espectro de RMN de ^1H de III (DMSO- d_6 , 500 MHz, t. a.)	85
	Anexo XVII. Espectro de RMN de ^1H de II-Ni (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.).....	85
	Anexo XVIII. Espectro de RMN de ^1H de III-Ni (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.).....	86
	Anexo XIX. Espectro de RMN de ^1H de II-Pd (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.).....	86
	Anexo XX. Espectro de RMN de ^1H de III-Pd (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.).....	87
	Anexo XXI. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de II (DMSO- d_6 , 125 MHz, t. a.).....	87
	Anexo XXII. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de III (DMSO- d_6 , 125 MHz, t. a.).....	88
	Anexo XXIII. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de II-Ni (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)	88
	Anexo XXIV. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de III-Ni (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.).....	89
	Anexo XXV. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de II-Pd (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.).....	89
	Anexo XXVI. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de III-Pd (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)... ..	90
	Anexo XXVII. Espectro COSY ^1H - ^1H de I	90
	Anexo XXVIII. Espectro COSY ^1H - ^1H de II	91
	Anexo XXIX. Espectro COSY ^1H - ^1H de III	91
	Anexo XXX. Espectro COSY ^1H - ^1H de I-Ni	92

Anexo XXXI. Espectro COSY ^1H - ^1H de II-Ni	92
Anexo XXXII. Espectro COSY ^1H - ^1H de III-Ni	93
Anexo XXXIII. Espectro COSY ^1H - ^1H de I-Pd	93
Anexo XXXIV. Espectro COSY ^1H - ^1H de II-Pd	94
Anexo XXXV. Espectro COSY ^1H - ^1H de III-Pd	94
Anexo XXXVI. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I	95
Anexo XXXVII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II	95
Anexo XXXVIII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III	96
Anexo XXXIX. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I-Ni	96
Anexo XL. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II-Ni	97
Anexo XLI. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III-Ni	97
Anexo XLII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I-Pd	98
Anexo XLIII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II-Pd	98
Anexo XLIV. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III-Pd	99
Anexo XLV. Espectro de masas por ESI ⁻ de II	99
Anexo XLVI. Espectro de masas por ESI ⁻ de III	100
Anexo XLVII. Espectro de masas por ESI ⁻ de II-Ni	100
Anexo XLVIII. Espectro de masas por ESI ⁻ de III-Ni	101
Anexo XLIX. Espectro de masas por ESI ⁺ de II-Pd	101
Anexo L. Espectro de masas por ESI ⁺ de III-Pd	102
Anexo LI. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁻ de II y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_2]$	102
Anexo LII. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁻ de III y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}_2]$	103
Anexo LIII. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁻ de II-Ni y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{NNiO}_4\text{S}_2]$	103
Anexo LIV. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁻ de III-Ni y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NNiO}_5\text{S}_2]$	104
Anexo LV. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁺ de II-Pd y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{P}_2\text{PdS}_2]$	104
Anexo LVI. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁺ de III-Pd y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{NO}_5\text{P}_2\text{PdS}_2]$	105
Anexo LVII. Experimento de estabilidad a 6h de I-Pd . Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $(\text{CDCl}_3, 120 \text{ MHz}, \text{t. a.})$	105
Anexo LVIII. Experimento de estabilidad a 6h de I-Ni . Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $(\text{CDCl}_3, 120 \text{ MHz}, \text{t. a.})$	106

COMPUESTOS SINTETIZADOS



LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
DTC	Ditiocarbamato
SAR	Relación estructura-actividad
ROS	Especies reactivas de oxígeno
CA	Anhidrasa carbónica
LSD1	Dimetilasa-1 específica de lisina
FAK	Quinasa de adhesión focal
BTK	Tirosina quinasa de Bruton
Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
Bn	Bencilo
iPr	Isopropilo
Bu	Butilo
Boc	ter-butiloxicarbonilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
FT-IR	Infrarojo por transformada de Fourier
UV	Ultravioleta
ppm	Partes por millón
cm	Centímetro
g	Gramo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CTR	Transportadores de cobre
OCT	Transportadores catiónicos orgánicos
mM	Milimolar
ARN	Ácido ribonucleico
μ M	Micromolar
mm	Milímetro
ESI	Ionización por electrospray
h	Hora

m/z	Relación masa/carga
t. a.	Temperatura ambiente
PPh ₃	Trifenilfosfina
DMSO	Dimetil sulfóxido
MHz	Megahertz
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples
COSY	Espectroscopia de correlaciones
MeOH	Metanol
mL	Mililitros
ATR	Reflectancia total atenuada
P. F.	Punto de fusión
K	Kelvin
°C	Grados Celsius
Å	Angstrom
°	Grados
IC ₅₀	Mitad de la concentración inhibitoria máxima
δ	Desplazamiento químico
ν	Banda de vibración
λ	Longitud de onda
Cys	Cisteína
His	Histidina
SRB	Sulforodamina B
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de compuestos azufrados.....	9
Figura 2. Derivados de los 1,1 ditiolatos.....	9
Figura 3. Ejemplos de síntesis de algunos compuestos que presentan DTC.....	10
Figura 4. Primeros DTC reportados como agentes biológicos	11
Figura 5. Algunos compuestos con aplicaciones biológicas que presentan DTC	11
Figura 6. Algunos compuestos DTC con potencial actividad anticancerosa	13
Figura 7. Estructuras resonantes de los DTC.....	14
Figura 8. Modos de coordinación de complejos DTC	15
Figura 9. Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino	17
Figura 10. Compuestos de Pt(II) sintetizados por el equipo de Zia-ur-Rehman ...	18
Figura 11. Distancias (a y b) y ángulos (c y d) de protección axial del compuesto 22 ..	19
Figura 12. Compuestos de Pd(II) sintetizados por Khan	22
Figura 13. Compuestos homolépticos de Ni(II) con actividad biológica.....	23
Figura 14. Ejemplos de éteres corona.....	24
Figura 15. Derivados de éteres corona con potencial actividad anticancerosa	25
Figura 16. Complejos DTC derivados de aza corona éteres	26
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de I (DMSO- d_6 , 500 MHz, t. a.).....	31
Figura 18. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de I (DMSO- d_6 , 125 MHz, t. a.).....	32
Figura 19. Espectro de masas por ESI $^-$ de I	33
Figura 20. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI $^-$ de I y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}_2]^-$	34
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de I-Ni (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)	36
Figura 22. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de I-Ni (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.).....	37
Figura 23. Comparación de los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de I-Ni , II-Ni , III-Ni y Ni(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$ (CDCl_3 , 202 MHz, t. a.).....	39
Figura 24. Espectro de masas por ESI $^-$ de I-Ni	40
Figura 25. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI $^-$ de I-Ni y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NNiO}_3\text{S}_2]^-$	40
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de I-Pd (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)	42
Figura 27. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de I-Pd (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.).....	43
Figura 28. Comparación de los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de I-Pd , II-Pd , III-Pd y Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$ (CDCl_3 , 202 MHz, t. a.).....	44
Figura 29. Espectro de masas por ESI $^+$ de I-Pd	45

Figura 30. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI ⁺ de I-Pd y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C ₄₅ H ₄₆ NO ₃ P ₂ PdS ₂] ⁻	46
Figura 31. Celda unitaria del compuesto I-Ni . Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos.....	47
Figura 32. Celda unitaria del compuesto I-Pd . Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos.....	48
Figura 33. Estructura molecular del compuesto I-Ni . Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos. Elipsoides representados al 50% de probabilidad.....	49
Figura 34. Estructura molecular del complejo I-Pd . Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos. Elipsoides representados al 50% de probabilidad.....	49
Figura 35. Enlaces de hidrógeno tipo CH···O de los compuestos a) I-Ni y b) I-Pd	50
Figura 36. Enlaces de hidrógeno tipo CH···C _{Ar} de los compuestos a) I-Ni y b) I-Pd	51
Figura 37. Enlaces de hidrógeno tipo CH···Cl de los compuestos a) I-Ni y b) I-Pd	53
Figura 38. Interacciones π···π de los compuestos a) I-Ni y b) I-Pd	54
Figura 39. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos I-Ni y I-Pd	55
Figura 40. Superficie de Hirshfeld (a), diagrama de huella dactilar (b) y principales contactos (c-f) del compuesto I-Ni	56
Figura 41. Superficie de Hirshfeld (a), diagrama de huella dactilar (b) y principales contactos (c-f) del compuesto I-Pd	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos monofuncionales de platino.....	19
Tabla 2. Actividad citotóxica de los compuestos 22-29 y el <i>cis</i> -platino sobre cuatro diferentes líneas celulares cancerosas a 72 ^{59, 61} y 48 h ⁶⁰	20
Tabla 3. Actividad citotóxica de los compuestos 30-47 y el <i>cis</i> -platino sobre diferentes líneas celulares cancerosas a 24 ⁵⁴⁻⁵⁶ y 72 h ^{57, 58}	21
Tabla 4. Actividad antibacterial y antifúngica de los compuestos 48 y 49.	23
Tabla 5. Actividad citotóxica de los compuestos derivados del 1,10-díaza-18-corona-6 sintetizados por Jansen y Barba a 48 h (ensayo MTT)	27
Tabla 6. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos (I, II y III)	30
Tabla 7. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹ H en DMSO-d ₆ de los compuestos I, II y III	32
Tabla 8. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹³ C{ ¹ H} en DMSO-d ₆ de los compuestos I, II y III	33
Tabla 9. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos I-Ni, II-Ni y III-Ni	35
Tabla 10. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de los compuestos I-Ni, II-Ni y III-Ni	36
Tabla 11. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ de los compuestos I-Ni, II-Ni y III-Ni	38
Tabla 12. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ³¹ P{ ¹ H} de los compuestos Ni(PPh₃)₂Cl₂, I-Ni, II-Ni y III-Ni	38
Tabla 13. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos I-Pd, II-Pd y III-Pd	41
Tabla 14. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de los compuestos I-Pd, II-Pd y III-Pd	42
Tabla 15. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ de los compuestos I-Pd, II-Pd y III-Pd	44
Tabla 16. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ³¹ P{ ¹ H} de los compuestos Pd(PPh₃)₂Cl₂, I-Pd, II-Pd y III-Pd	44
Tabla 17. Principales ángulos y distancias de los compuestos I-Ni y I-Pd	48
Tabla 18. Principales interacciones intermoleculares de los compuestos I-Ni y I-Pd	52
Tabla 19. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos I-Ni y I-Pd	54
Tabla 20. Principales tipos de interacciones en los compuestos I-Ni y I-Pd	57

Tabla 21. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 10 μM . Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1% 58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de las sales de potasio de los DTC	30
Esquema 2. Síntesis de los complejos de Ni(II)	35
Esquema 3. Síntesis de los complejos de Pd(II)	41
Esquema 4. Propuesta de funcionalización de los compuestos obtenidos	62

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafica 1. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos I, I-Ni y I-Pd a 10 μM . Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%.....	58
Grafica 2. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos II, II-Ni y II-Pd a 10 μM . Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%.....	59
Grafica 3. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos III, III-Ni y III-Pd a 10 μM . Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%.....	59

1. Introducción

Al grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento rápido y desmedido de células anormales se le conoce de manera general como *Cáncer*. Estas células pueden invadir cualquier tejido y posteriormente diseminarse por todo el organismo. A este último proceso se le conoce como metástasis y es la principal causa de muerte debida a esta enfermedad.¹

En su más reciente informe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó casi 20 millones de nuevos casos y casi 10 millones de defunciones debidas al cáncer, posicionándolo, así como una de las principales causas de muerte a nivel mundial.¹

En México la situación no es tan diferente. En el 2020 se reportaron más de 195 mil nuevos casos y más de 90 mil decesos, siendo el cáncer de mama, el de próstata, el de pulmón y el de colon de los más comunes.¹

Una de las diversas estrategias para combatir este padecimiento es la quimioterapia, la cual consiste en administrar fármacos que interactúen de manera selectiva con las células cancerosas no solo inhibiendo el crecimiento de estas, sino que induciendo muerte celular.¹

Entre los compuestos que se han empleado en la quimioterapia se encuentran los metalofármacos, sustancias que presentan al menos un metal en su estructura. Este tipo de compuestos presentan ventajas frente a los fármacos convencionales de origen orgánico, por ejemplo, ser profármacos, es decir, su actividad es nula o baja al momento de la administración, sin embargo, al ser metabolizados se obtiene un derivado activo lo cual optimiza su absorción, distribución y excreción.^{2,3}

En la década de los años 60 Rosenberg y colaboradores, reportaron la actividad anticancerosa del *cis*-diaminodicloroplatino, mejor conocido como *cis*-platino. Sin embargo, el tratamiento con este compuesto presenta efectos secundarios que van desde las náuseas hasta nefrotoxicidad.^{4,5}

Sumado a lo anterior, se ha observado que algunas líneas celulares han presentado resistencia al *cis*-platino, es por esto que la investigación y desarrollo de compuestos que puedan ser candidatos para ser utilizados como metalofármacos cobra importancia.

La presencia de átomos de azufre es de especial interés en el desarrollo de nuevos fármacos pues la presencia de estos les confiere a los compuestos propiedades nucleofílicas y redox las cuales son de importancia en la química medicinal.⁶

Compuestos como el disulfiram, que es usado para tratar el alcoholismo crónico, y el brassinin, que ha mostrado actividad como agente anticanceroso, presentan en su molécula un motivo de ditiocarbamato (DTC), el cual ha mostrado ser un prominente farmacóforo pues la actividad farmacológica que han exhibido compuestos con este motivo es bastante amplia.⁷

Por su parte, los macrociclos, como los éteres corona, han mostrado una amplia actividad biológica y, recientemente, la introducción del fragmento de DTC en estos ha mostrado actividad como agentes anticancerígenos inclusive sobre células resistentes al *cis*-platino.⁸

2. Antecedentes

2.1. Ditiocarbamatos

Los compuestos que presentan átomos de azufre en su estructura han sido de amplio interés debido a las propiedades que estos puedan aportar. Por ejemplo, la introducción de átomos de azufre en compuestos que aceleran el proceso de vulcanización (agentes vulcanizantes) optimizó el proceso.⁹ Por otro lado, en el ámbito de moléculas con interés biológico, las metaloenzimas con centros activos Fe-S han sido estudiados por su importancia en los procesos redox. Por su parte, se han sintetizado análogos azufrados de monosacáridos los cuales han presentado tolerancia frente a las glucosidasas (**Figura 1**).^{6,10,11}

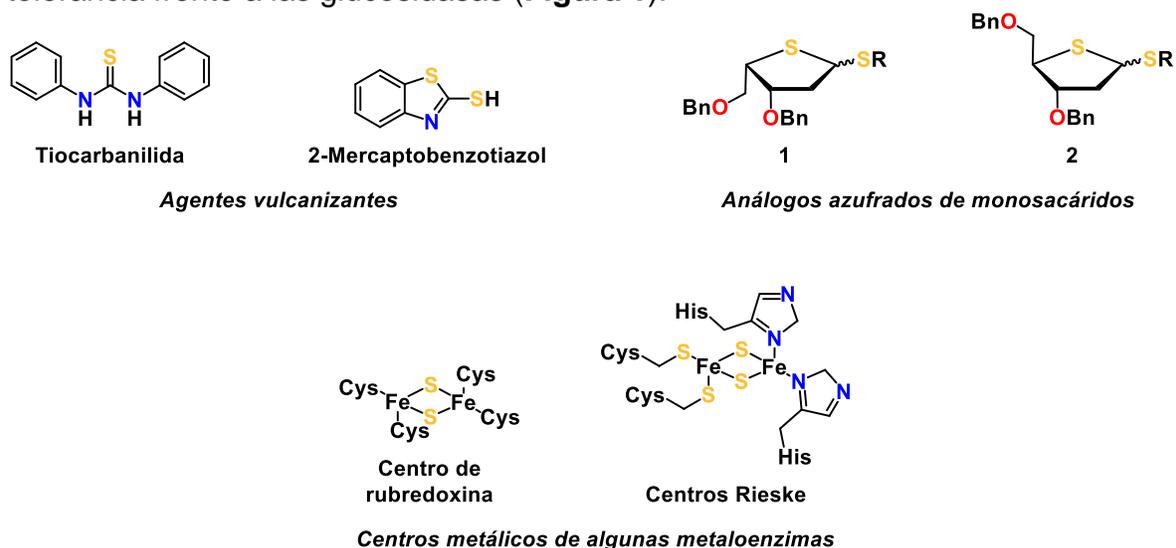


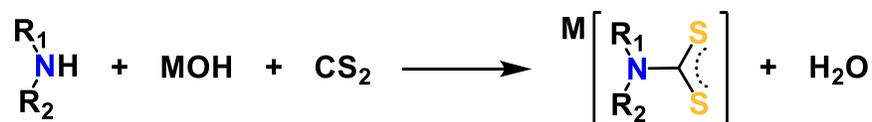
Figura 1. Ejemplos de compuestos azufrados

Dentro de estos compuestos azufrados se encuentran los derivados de los 1,1-ditiotatos, entre los cuales encontramos a los ditiocarbamatos (DTC), xantatos y los tiocarboxilatos (**Figura 2**), compuesto que se obtienen de la reacción entre nucleófilos y disulfuro de carbono.^{12,13}



Figura 2. Derivados de los 1,1 ditiotatos

El interés en los DTC se debe a diversos factores, entre ellos, la relativa facilidad con la que se sintetizan. Para obtener la sal de un DTC, se hace reaccionar una amina primaria o bien secundaria con algún hidróxido alcalino y disulfuro de carbono en disolventes polares (**Esquema 1**).¹⁴⁻¹⁶



R_1 : Aril o alquil, R_2 : Aril, Alquil o H, M: Na o K

Esquema 1. Síntesis general de las sales de DTC

A partir de estas sales, se pueden obtener una gran variedad de compuestos que presenten dentro de su estructura un motivo de DTC (**Figura 3**). Sumado a esto, las modificaciones sobre los sustituyentes del nitrógeno, permiten diseñar compuestos óptimos para diversas aplicaciones.¹⁶⁻²¹

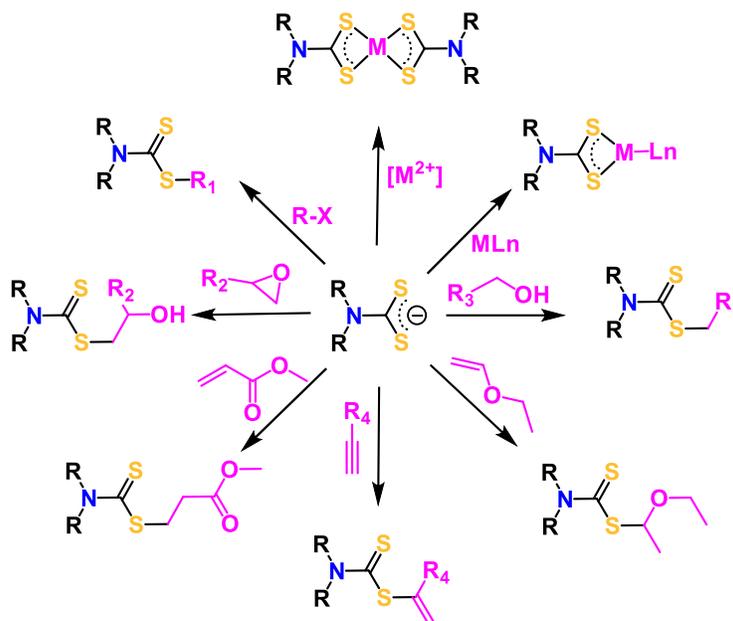


Figura 3. Ejemplos de síntesis de algunos compuestos que presentan DTC

2.2. Actividad biológica de los DTC

En 1948, el Nabam y el Ferbam fueron registrados como fungicidas y herbicidas. Por su parte, en ese mismo año, el disulfiram fue aprobado para tratar el alcoholismo crónico con lo cual se inició la investigación alrededor de los DTC como agentes biológicos (**Figura 4**).^{7,22}

En los últimos años, estudios de docking molecular y de relación estructura-actividad (SAR) han confirmado que la presencia del motivo de DTC puede potencializar la actividad biológica de diversos compuestos (**Figura 5**).

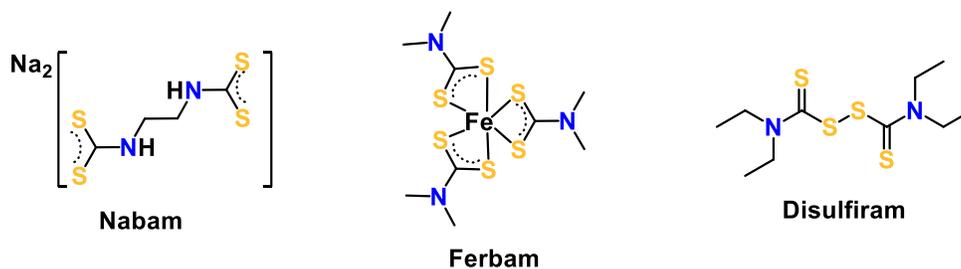


Figura 4. Primeros DTC reportados como agentes biológicos

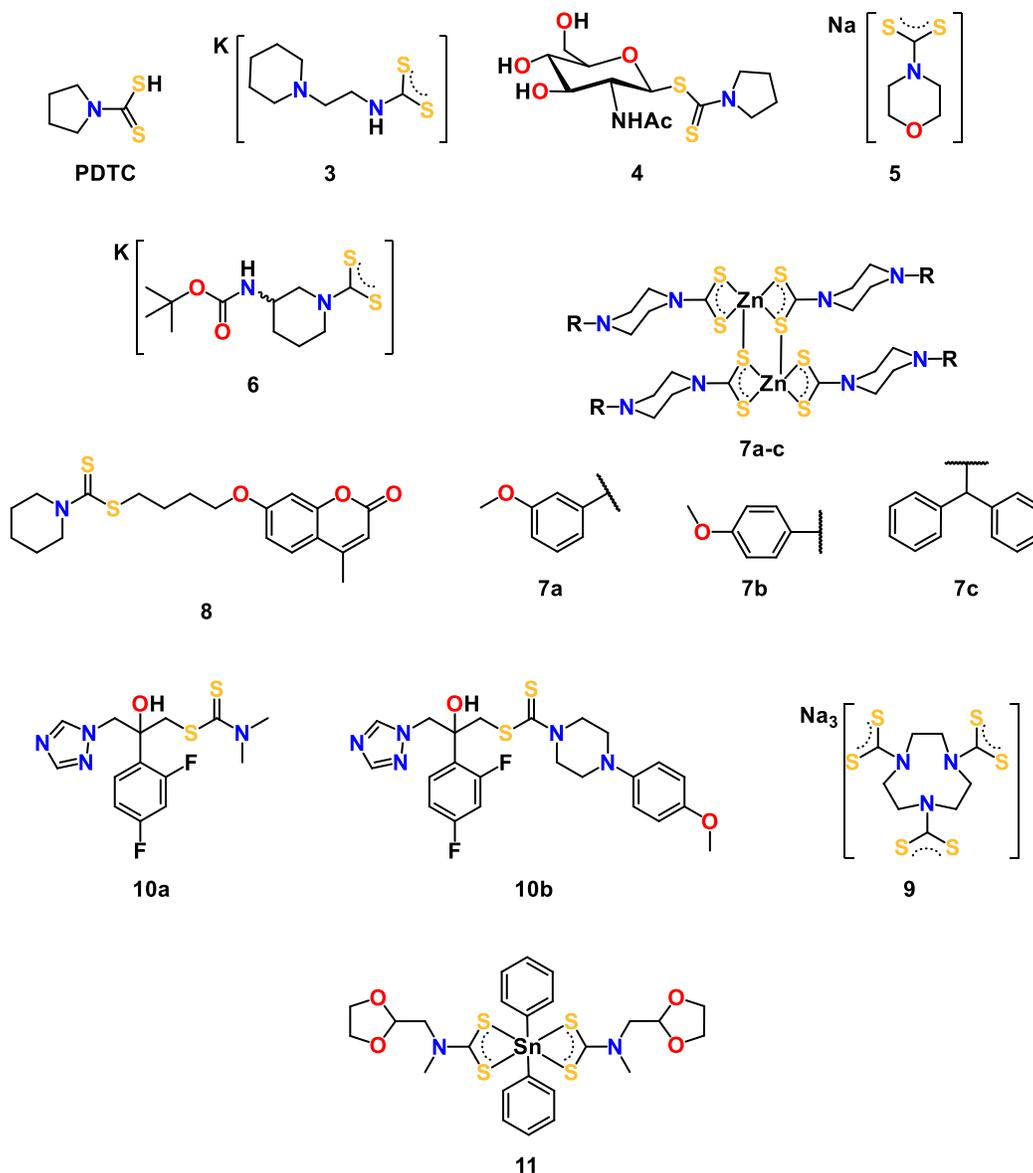


Figura 5. Algunos compuestos con aplicaciones biológicas que presentan DTC

En el 2002 y 2003, el grupo de trabajo de Uchide reportó actividad contra el virus de la influenza del pirrolidin ditiocarbamato (**PDTC**) al inhibir la fragmentación inducida del ADN y la sobre producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), asociadas al mecanismo de acción del virus.^{23, 24}

Por otro lado, los DTC han mostrado actividad inhibitoria de las enzimas anhidrasas carbónicas (CA) de los patógenos responsables de la tuberculosis. Por ejemplo, en 2011, el grupo de trabajo de Aspatwar reportó que el compuesto **3** presentó buena actividad sobre el patógeno *M. marinum*.²⁵ Por su parte, el grupo de trabajo de Horita reportó que el compuesto **4** fue activo como antituberculoso y altamente específico a las cepas *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis*.²⁶

Continuando con la actividad relacionada a las CAs, se ha demostrado que algunas de ellas son responsables del glaucoma. En el 2012, el grupo de trabajo de Carta reportó la actividad inhibitoria del compuesto **5** sobre diferentes tipos de CA. Posteriormente, el mismo grupo reportó que el compuesto **6** exhibió el doble de efectividad al reducir la presión intraocular, en un modelo experimental animal, que el fármaco de referencia (dorzolamida).^{27, 28}

Mientras tanto, los compuestos de zinc han sido de importancia como agentes antihiper glucémicos desde el descubrimiento de su actividad insulinomimética.²⁹ En el 2016, el equipo de trabajo de Zia-ur-Rehman reportó una serie de complejos DTC con zinc (**7a-c**) cuya capacidad de disminuir el nivel de azúcar en sangre fue similar a la del fármaco de referencia (glibenclamida).³⁰

Por su parte, la enfermedad neurodegenerativa conocida como Alzheimer ha sido asociada a la deficiencia de acetilcolina y la deposición del péptido β -amiloide. En el 2018, el grupo de trabajo de Xie sintetizó una serie de compuestos DTC basados en cumarinas, obteniendo que el compuesto **8** impidió la agregación del péptido β -amiloide en un 40.19% y logró inhibir la enzima acetilcolinesterasa. Más aun, el compuesto mostró una actividad inhibitoria de tipo mixta al interaccionar simultáneamente con el sitio catalítico y con el sitio aniónico periférico de la enzima.³¹

En cuanto a la actividad antibacteriana, es sabido que muchos de los antibióticos presentan en sus estructuras motivos de β -lactamas. Sin embargo, la presencia de β -lactamasas y metalo β -lactamasas han sido la principal causa de las conocidas "superbacterias".³² En el 2018, el grupo de trabajo de Zang reportó que el Meropenem en combinación el compuesto **9** recobraba su actividad contra *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.³³

En cuanto a la actividad antifúngica de los DTC, podemos citar, por ejemplo, los derivados de Fluconazol obtenidos por el grupo de trabajo de Wu (**10a-b**) los cuales resultaron ser más potentes que el mismo Fluconazol.³⁴ Por su parte, el grupo de trabajo de Lima reportó que el complejo DTC con estaño **11** presentó actividad contra *A. flavus*, *A. niger*, *A. parasiticus*, *P. citrinum* y *E. coli* siendo un fungicida más potente que el Miconazol.³⁵

Como bien puede notarse, el interés en los DTC como agentes biológicos es amplio. Sin embargo, es su actividad como compuestos anticancerosos la que ha producido más interés debido a que esta enfermedad es una de las principales causas de muerte a nivel mundial.³⁶

La **Figura 6** resume algunos de los ejemplos de DTC con prometedora actividad anticancerosa, por ejemplo, compuestos basados en productos naturales, como el brassinin y sus derivados (**12**) o bien, análogos a la curcumina (**13**).^{37, 38} De igual manera se muestran compuestos con diferentes dianas como la demetilasa-1

específica de lisinas (LSD1) (**14**), la quinasa de adhesión focal (FAK) (**15**) o bien la tirosina quinasa de Bruton (BTK) (**16**).³⁹⁻⁴¹

La quimioterapia con metalofármacos como el *cis*-platino y sus derivados, ha demostrado ser efectiva. Sin embargo, hay graves efectos secundarios debidos a estos compuestos, lo que hace imperativo buscar nuevas opciones.

Gracias a la capacidad de estabilizar diversos estados de oxidación de los metales, los DTC presentan una opción viable como potenciales metalofármacos y la diversidad de estudios alrededor de su actividad como agentes anticancerosos así lo demuestran.⁴²⁻⁴⁶

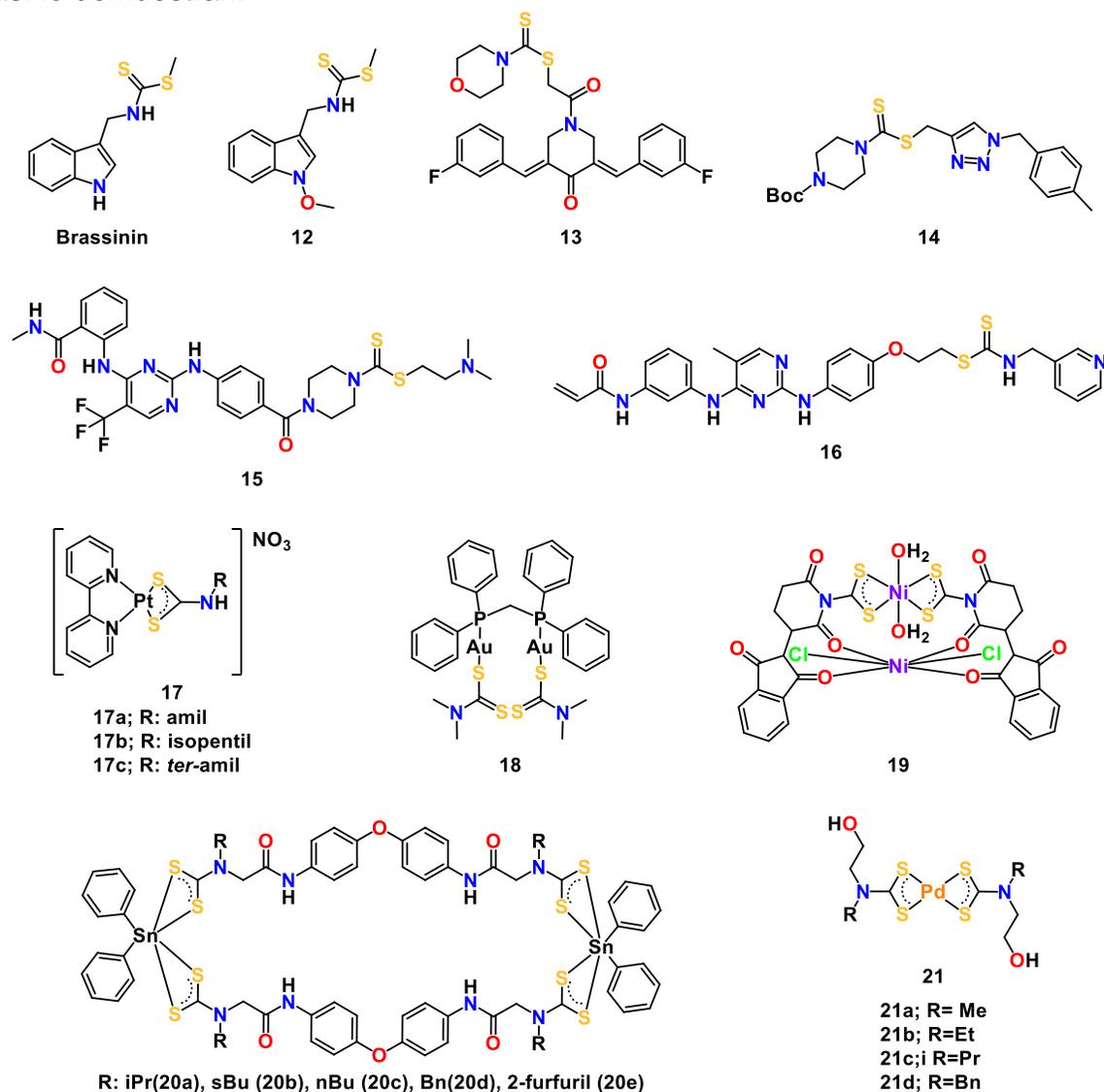


Figura 6. Algunos compuestos DTC con potencial actividad anticancerosa

2.3. Complejos DTC

2.3.1. Estructura de los complejos DTC

El sistema resonante que presentan (**Figura 7**), es la característica que hace que los DTC sean ligantes de gran interés, pues es gracias a este que pueden formar compuestos de coordinación con una amplia cantidad de metales en diversos estados de oxidación. Las estructuras **B** y **C**, químicamente equivalentes, presentan al átomo de nitrógeno con un par electrónico localizado (hibridación sp^3), mientras que el sistema S-C-S presenta deslocalización de la carga negativa. Esto indica que, en esta forma (propriadamente la forma de ditiocarbamato), el ligante se comporta como un donador blando, siendo capaz de estabilizar metales de transición de con bajos estados de oxidación. Por otra parte, en la estructura **D**, el par libre del nitrógeno se encuentra deslocalizado en el sistema C-N haciendo que este tome un carácter de doble enlace y que el nitrógeno adopte una hibridación sp^2 y una carga positiva localizada. Consecuentemente, cada átomo de azufre presenta una carga negativa localizada con lo cual, en esta forma (tioureido) el ligante es considerado como un donador duro, más adecuado para estabilizar metales transición con altos estados de oxidación.^{14,15}

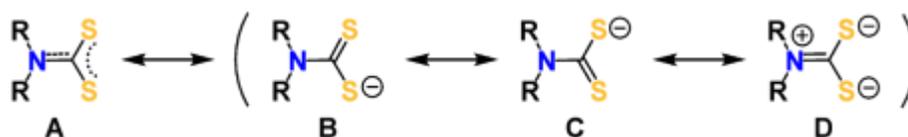


Figura 7. Estructuras resonantes de los DTC

Derivado de lo anterior, los DTC exhiben diversos modos de coordinación (**Figura 8**) los cuales dependerán tanto de la naturaleza del metal como de la estequiometría. El caso **E**, *isobidentado*, es el más común pues se ve termodinámicamente favorecido debido al efecto quelato, siendo el modo de coordinación reportado en más del 90% de la literatura. El modo **F**, similar al anterior, es conocido como *anisobidentado*, en este caso los enlaces M-S son diferentes y generalmente es debido a la influencia *trans* de alguno de los otros ligandos presentes en la esfera de coordinación. En cuanto al modo **G**, este se observa principalmente debido al impedimento estérico o bien, a la demanda electrónica del metal, es decir, el número de orbitales vacantes del metal solo le permiten aceptar el par electrónico de alguno de los átomos de azufre.^{14,15,47}

Finalmente, en los casos **H**, **I**, **J**, **K** y **L** el DTC actúa como puente y, si bien, son pocos los compuestos que exhiben estos modos de coordinación, recientemente han sido de interés debido a la formación de polímeros a base de *clusters* metálicos con DTC.⁴⁸

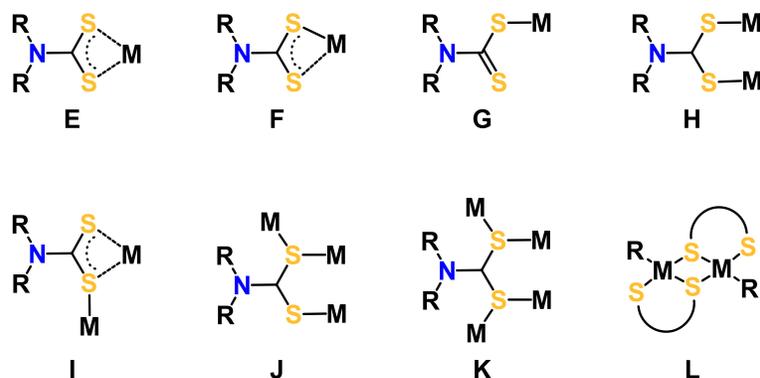


Figura 8. Modos de coordinación de complejos DTC

Tanto los DTC como sus complejos, pueden ser caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales como espectrometría de masas, UV-Visible, resonancia magnética nuclear (RMN) o bien espectroscopia infrarroja (IR), siendo estas dos últimas las que más información pueden presentarnos.

Con la RMN de ^{13}C se puede confirmar, la presencia del carbono perteneciente al sistema NCS_2 el cual se observa entre 200 y 220 ppm, dependiendo de los sustituyentes. Al formar complejos, esta señal suele desplazarse a menores valores de ppm.^{15, 49, 50}

Por otro lado, en los espectros de IR hay dos regiones que nos proporcionan información. De 1050 a 950 cm^{-1} se observa la banda perteneciente al sistema C-S mientras que de 1550 a 1450 cm^{-1} se presenta la vibración correspondiente a C-N. Cuando se tiene un complejo anisobidentado, se puede observar más de una banda perteneciente al sistema C-S.^{12, 14, 15, 50, 51}

Finalmente, si se logran obtener cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal, las principales distancias y ángulos de enlace son: C-NR₂ (1.24-1.52 Å), C-S (1.52-1.82 Å) y SCS (110.1-128.9°).^{12, 15, 52}

2.3.2. Complejos DTC con metales del grupo 10

Como ya se ha planteado, la importancia del estudio de compuestos análogos al *cis*-platino, recae en su eficacia ante una gran línea de células cancerosas y a su vez, en los graves efectos secundarios que puede presentar. La búsqueda de compuestos análogos al *cis*-platino puede ampliarse al grupo 10 por ejemplo, desde los años 60, se han reportado diversos complejos DTC con Ni(II), Pd(II) y Pt(II) y se han probado como agentes biológicos. La biblioteca de compuestos reportados, ha abarcado tanto complejos homolépticos (mismo tipo de ligantes) como heterolépticos (diferente tipo de ligantes) obteniendo diversos resultados como agentes anticancerosos.^{41, 44, 45, 53-61}

Al diseñar sustancias análogas al *cis*-platino, se espera que estos compuestos sigan un mecanismo de acción similar por lo que es importante la presencia de ligantes lábiles. Sin embargo, la fuerza del enlace metal-azufre es tal que no favorece la disociación del complejo, por tanto, los complejos DTC heterolépticos con ligantes lábiles, son más relevantes que los homolépticos.⁵⁴⁻⁶¹

2.3.2.1. Complejos DTC heterolépticos del grupo 10 análogos a cis-platino

El mecanismo de acción del *cis*-platino y sus análogos ha sido ampliamente estudiado. Este consta de cuatro pasos: (1) absorción celular, (2) activación, (3) unión al ADN y (4) procesamiento celular de lesiones de ADN que conducen a la muerte celular (**Figura 9**).⁵

Los estudios alrededor de la absorción celular del *cis*-platino sugieren que este sea una combinación tanto del transporte pasivo como del transporte activo. El primero, estaría favorecido debido al tamaño y a la geometría del compuesto.⁶² Por otro lado, su absorción también se ha asociado con los niveles de transportadores de cobre (CTR),⁶³ mientras que, en el caso de oxaliplatino, se ha señalado que los transportadores de cationes orgánicos (OCT) son los encargados de este proceso. Ambos mecanismos son parte del transporte activo.⁶⁴

En la parte externa de la membrana celular, la concentración de iones cloruro se encuentra alrededor de 100 mM, mientras que, en el citoplasma está disminuye más de diez veces (4-10 mM).⁶⁵ Debido a esto, al ser absorbido, el intercambio de los ligantes cloruro presentes en el *cis*-platino por moléculas de agua se ve favorecido, generando así la especie *acuo* la cual es, en sí, la especie activa. Este compuesto puede viajar a través del citoplasma y penetrar el núcleo. Al ser una especie electrofílica, el complejo interacciona con los sitios más nucleofílicos del ADN siendo estos los átomos N7 de la guanina y la adenina, coordinándose a uno de estos y desplazando el agua. Posteriormente, el cloruro aun presente, puede ser desplazado, generando una segunda interacción con alguna de las bases nitrogenadas, produciendo así una interacción de entrecruzamiento.⁶⁶

Con el ADN dañado de esta manera, la célula entra en fase G2/M intentando reparar el daño. La célula cuenta con diversas estrategias para la reparación, sin embargo, la maquinaria de reparación debe poder acceder al sitio dañado. La lesión provocada por el *cis*-platino puede ser eficazmente protegida si este interacciona con alguna otra molécula, como alguna proteína, que bloquee el acceso al centro metálico, evitando así su reparación. Si la célula no puede reparar el daño del ADN, aumenta la expresión de proteínas proapoptóticas. Esto desencadena un proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis.^{67, 68}

Dentro de los nuevos análogos al *cis*-platino se encuentran los compuestos monofuncionales, es decir, aquellos que presentan solo un ligante lábil que pueda dar paso a solo un enlace con el ADN.

Uno de los primeros compuestos monofuncionales de platino que fueron probados fue el piriplatino. Los estudios de este compuesto mostraron que las lesiones generadas por este compuesto podían ser reparadas, pero no con la misma eficiencia que las generadas por compuestos bifuncionales. Más aún, los resultados obtenidos sugirieron que N-heterociclos más voluminosos podrían bloquear con mayor efectividad la progresión de ARN polimerasa II, provocando citotoxicidad. Esto llevó al descubrimiento del fenatriplatino el cual, después de perder el ligante cloruro, se enlaza con la guanina. La protección del centro metálico debida al impedimento estérico del ligante, dentro del surco principal es tan grande que detiene la progresión de la ARN polimerasa II, encargada de contener el daño.⁶⁹⁻⁷¹

El cambio de los ligantes amino por un ligante DTC puede significar una mejora pues, el efecto quelato le da mayor estabilidad al complejo. Por otra parte, la presencia de proteínas ricas en azufre, como el glutatión, pueden “secuestrar” el platino, lo cual ha sido asociado a la resistencia contra el *cis*-platino por lo que la presencia de ligantes azufrados, como los DTC supondría una menor interacción con estas proteínas.⁵⁴ Sumado a esto, los ligantes azufrados presentan mayor influencia *trans* que las aminas lo cual puede hacer que la sustitución del ion cloruro sea más sencilla. Por otro lado, la presencia de fosfinas ayuda a la lipofilicidad del compuesto, además de ser también grupos voluminosos que pueden ayudar al bloqueo estérico de las proteínas encargadas de la reparación del ADN.^{59,61}

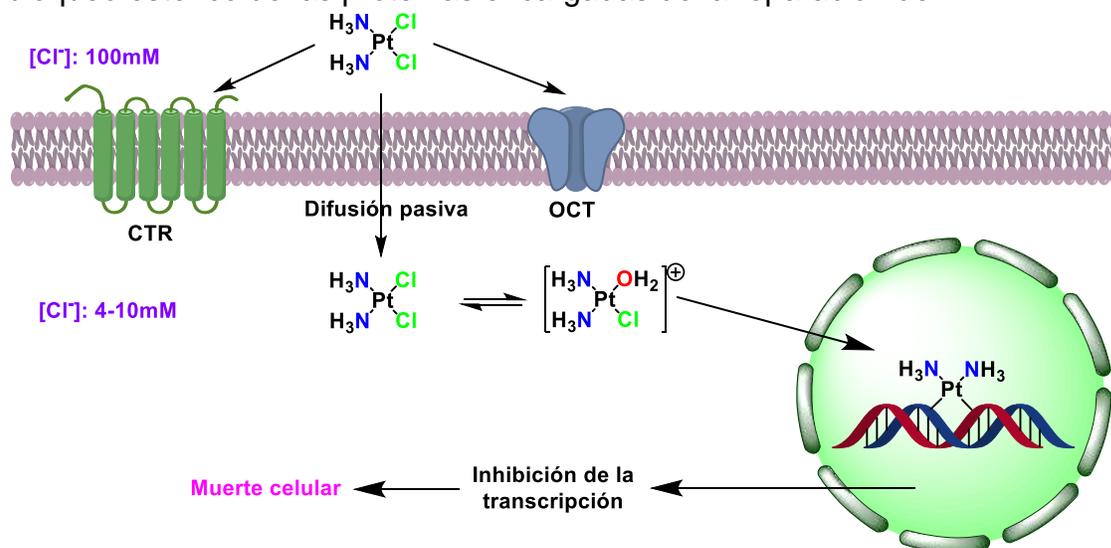


Figura 9. Mecanismo de acción del *cis*-platino

Derivado de lo anterior, el grupo de trabajo de Zia-ur-Rehman ha desarrollado una serie de compuestos monofuncionales de platino con ligantes DTC (**Figura 10**).

Estos trabajos han usado una serie de DTC derivados de la piperazina, variando los N-sustituyentes y las fosfinas, relacionando, el impedimento estérico de estas al alrededor del centro de platino con la actividad biológica de dichos compuestos, tomando como referencia las distancias y ángulos de enlace entre el centro metálico y el carbono o el hidrógeno perpendiculares a este, a la cual denominan *protección axial* (**Figura 11**).

Lo primero que cabe resaltar, es que la mayoría de los compuestos sintetizados, presentan mejor actividad que el *cis*-platino. Por otro lado, se observa que los compuestos parecen seguir la tendencia esperada, es decir, a mayor impedimento estérico, mayor citotoxicidad.

En el artículo del 2019,⁵⁹ donde se reportan los compuestos **22** y **23**, este último presenta valores de 78.37° y 64.19° para los ángulos $\text{H}\cdots\text{Pt}-\text{P}$ y $\text{C}\cdots\text{Pt}-\text{P}$, respectivamente, los cuales son mayores a los correspondientes a **22** (**Figura 11**). Por otro lado, las distancias $\text{Pt}\cdots\text{H}$ y $\text{Pt}\cdots\text{C}$ (2.752 y 3.446 Å, respectivamente) de **23** son menores que las presentadas por **22** (**Tabla 1**). Esto significa, que en **23** el centro metálico está más protegido, lo cual explica que este compuesto sea el más activo de esta dupla (**Tabla 2**).

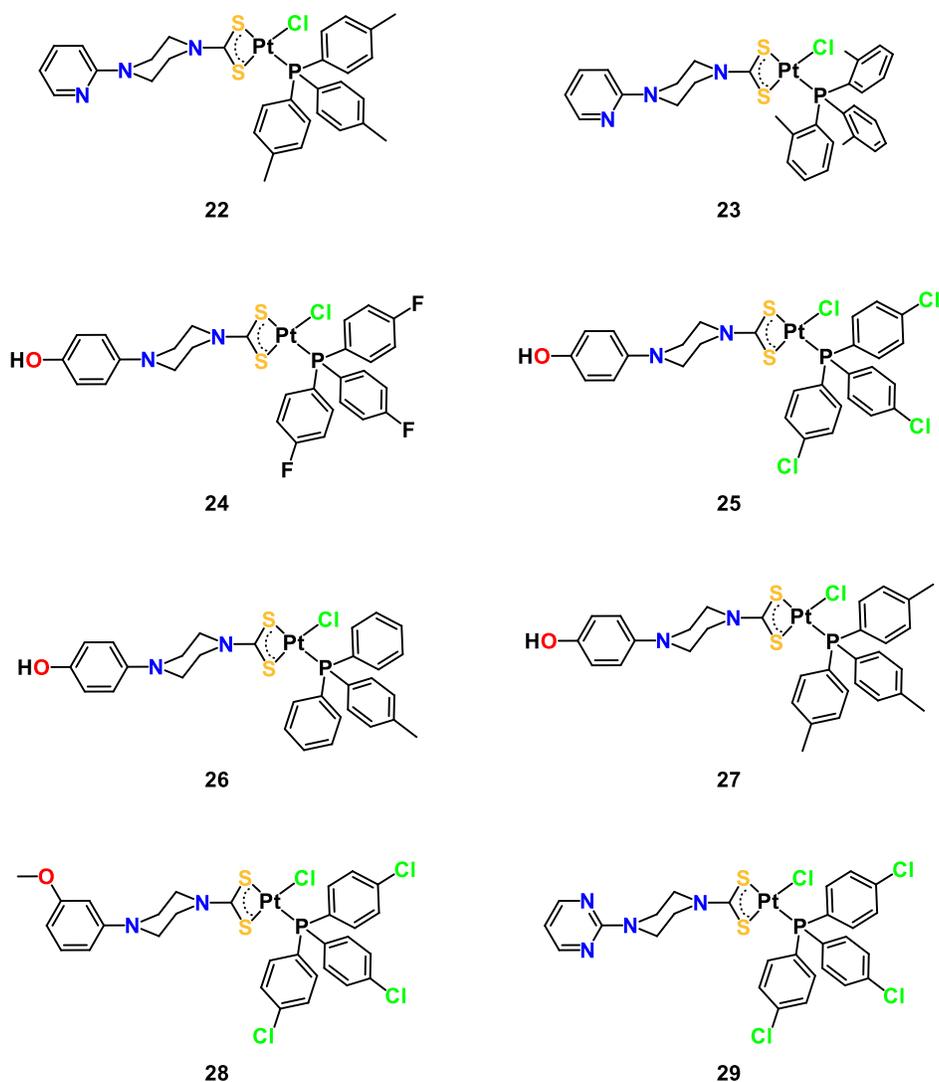


Figura 10. Compuestos de Pt(II) sintetizados por el equipo de Zia-ur-Rehman

Posteriormente, en el 2020,⁶⁰ para realizar un estudio más amplio y sistemático, realizaron la síntesis de cuatro nuevos compuestos con los cuales observaron la misma tendencia. El orden que siguen las distancias $Pt \cdots H$ y $Pt \cdots C$ es el siguiente: **24** < **25** < **26** < **27**, mientras que el orden de los respectivos ángulos es **24** > **25** > **26** > **27**. Es decir, el compuesto **24** es el más impedido, mientras que el **27** es menos protegido. Consistente con esto, la actividad citotóxica es directamente proporcional al valor de los ángulos e inversamente proporcional al valor de las distancias, con una inconsistencia sobre la línea celular MCF-7, que podría ser explicada por factores que no fueron tomados en cuenta en este trabajo (**Tabla 1** y **Tabla 2**).

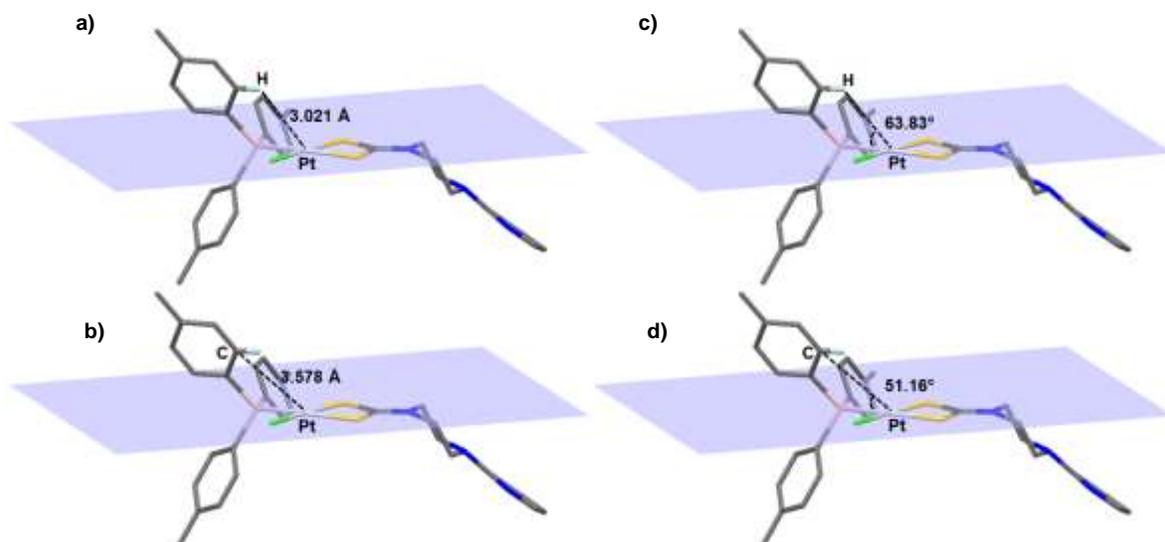


Figura 11. Distancias (a y b) y ángulos (c y d) de protección axial del compuesto **22**

Tabla 1. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos monofuncionales de platino

Compuesto	Distancias (Å)		Ángulos (°)		Ref
	Pt...H	Pt...C	Pt-H	Pt-C	
Quinoplatino	2.712	3.210	64.30	48.66	59
Fenantriplatino	2.756	3.220	63.50	48.76	
22	3.021	3.578	63.83	51.16	
23	2.752	3.446	78.37	64.19	60
24	2.991	4.649	65.19	50.93	
25	3.008	3.658	65.01	50.77	
26	3.031	3.670	64.49	50.57	
27	3.036	3.671	64.51	50.60	
28	3.070	3.608	62.20	50.17	61
29	3.060	3.607	63.40	51.29	

En otro estudio publicado ese mismo año por este grupo de trabajo los compuestos **28** y **29**, también mostraron una relación entre la actividad citotóxica y la protección del centro metálico.⁶¹

Por su parte, la biblioteca de compuestos DTC heterolépticos derivados del paladio es más extensa y se ha observado que, cinéticamente, estos compuestos son más eficientes que los derivados de platino pues la reacción de hidratación es alrededor de 10^3 veces más rápida. El grupo de trabajo de Khan ha aportado los resultados más recientes a los complejos del tipo $\text{Pd}(\text{DTC})_2\text{CIPR}_3$ (**Figura 12**) por lo que analizar sus resultados podría llevar a un mejor entendimiento de estos compuestos.⁵⁴

Tabla 2. Actividad citotóxica de los compuestos **22-29** y el *cis*-platino sobre cuatro diferentes líneas celulares cancerosas a 72^{59, 61} y 48 h⁶⁰

Compuesto	IC ₅₀ (µM)				Ref
	LU	Hepa-1c1c7	MCF-7	HeLa	
22	7.2 ± 1.2	8.86 ± 0.4	5.80 ± 0.62	-	59*
23	3.2 ± 0.6	0.86 ± 0.2	2.40 ± 1.60	-	
24	0.56 ± 0.01	6.30 ± 1.0	1.00 ± 0.05	-	60i
25	1.57 ± 0.2	13.24 ± 0.9	0.56 ± 0.01	-	
26	2.37 ± 0.1	18.00 ± 1.9	0.86 ± 0.02	-	
27	7.61 ± 1.0	18.39 ± 1.3	2.92 ± 0.3	-	
28	6.8	8.8	0.92	0.24	61*
29	3.3	5.2	0.58	0.30	
<i>cis</i> -platino	4.8 ± 0.7	18.3 ± 4.2	1.5 ± 1.2	-	59*
	16	61	5	-	60i
	4.8	18.3	1.5	24.1	61*

*= Ensayo SRB, i= Ensayo MTT

Si bien con estos compuestos no podemos hacer un análisis tan sistemático como en el caso de los DTC de platino, ya que se varían las fosfinas, los DTC y las líneas celulares inoculadas, si podemos hacer ciertas observaciones.

Por ejemplo, de los compuestos reportados en el 2011 (**30-35**),⁵⁴ el **30** y el **34** presentan el mismo DTC, sin embargo, la fosfina es diferente. El compuesto **30** mostró la menor de las actividades, mientras que el **34** presentó la mejor. Esto puede deberse a que, en el primer caso, los sustituyentes R de la fosfina son electroattractores, lo que debilita el enlace Pd-P haciéndolo más propenso a la disociación, mientras que **30** presenta grupos electrodonadores, robusteciendo el enlace Pd-P (**Tabla 3**).

En el caso de los compuestos reportados en el 2013 (**36-41**).⁵⁵ A pesar de mostrar grupos electroattractores, **41** mostró la mejor actividad esto puede asociarse a la presencia de átomos de oxígeno en el DTC, los cuales son capaces de formar enlaces de hidrógeno que estabilicen la interacción del complejo con el ADN. Por otro lado, **40** mostró muy baja actividad, esto debido a la presencia de un átomo de cloro como sustituyente en la fosfina.

De los compuestos reportados en 2015 (**42-45**),⁵⁶ el que presentó mejor actividad fue el compuesto **42**. La presencia de átomos flúor puede explicar este resultado ya que se ha observado que compuestos fluorados presentan actividad biológica.⁹⁰ Lo anterior es consistente con los resultados obtenidos en el 2018 (**46 y 47**), pues el compuesto **46** presentó mejor actividad en todas las células probadas.^{57, 58}

Complejos de níquel similares a los presentados de paladio y platino han sido poco estudiados y la bibliografía alrededor de ellos se ha enfocado principalmente en su síntesis, caracterización, análisis supramolecular o bien, en su aplicación como precursores de nanopartículas.⁷²⁻⁷⁵ Sin embargo, se ha observado también que presentan actividad biológica. Por ejemplo, en el 2016 el grupo de trabajo

Onwudiwe reportó la actividad antibiótica y antifúngica de los compuestos **48** y **49** determinando la zona de inhibición de seis diferentes bacterias y dos hongos (**Figura 13, Tabla 4**).⁷⁶

Tabla 3. Actividad citotóxica de los compuestos **30-47** y el *cis*-platino sobre diferentes líneas celulares cancerosas a 24⁵⁴⁻⁵⁶ y 72 h^{57, 58}

Compuesto	IC ₅₀ (μM)							Ref
	HTB-81	HeLa	Lu	MCF-7	Hepa-1c1c7	PC-3	Mda-MB-231	
30	6.94	-	-	-	-	-	-	54*
32	5.71	-	-	-	-	-	-	
33	3.1	-	-	-	-	-	-	
34	1.33	-	-	-	-	-	-	
35	1.55	-	-	-	-	-	-	
36	3.67	-	-	-	-	-	-	55*
38	9.52	-	-	-	-	-	-	
39	4.57	-	-	-	-	-	-	
40	21.7	-	-	-	-	-	-	
41	2.12	-	-	-	-	-	-	56i
42	-	22±3	-	-	-	-	-	
43	-	26±3	-	-	-	-	-	57*
44	-	-	21±4.9	9.1±2.3	11.61±1.3	16.2±2.0	22.3±0.8	
45	-	-	12.45±0.2	5.5±0.5	5.9±0.8	6.3±1.4	2.3±0.2	58*
46	-	-	3.9±0.6	5.66±1.6	9.69±2.6	4.6±0.91	8.15±1.4	
47	-	-	11.3±2.8	6.39±1.3	12.3±3.8	20.8±1.8	11.4±1.2	56i, 58*
cis-platino	-	78±4 ⁱ	-	26.2±1.1*	-	19*	-	

*= Ensayo SRB, ⁱ= Ensayo MTT

Además de la protección del centro metálico, la presencia de las fosfinas mostró que estas pueden modular la reactividad y lipofilidad de los complejos.^{59, 61}

Como bien se puede observar con los complejos **35**, **41**, **42**, **44** y **45** la presencia de átomos de oxígeno en el ligante DTC puede favorecer la actividad de los compuestos debido a su capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Sumado a esto y, como se comentó anteriormente, los estudios al rededor del piriplatino, mostraron que la presencia de N-heterociclos de gran tamaño podía beneficiar la protección del centro metálico. Esto, podría llevarnos a pensar en usar N-heterociclos que pudieran presentar átomos de oxígeno dentro del esqueleto de los compuestos. Más aun, la actividad de los complejos podría verse potencializada si estos ciclos, ya presentan, por si mismos, actividad biológica. Tal es el caso de los éteres corona.

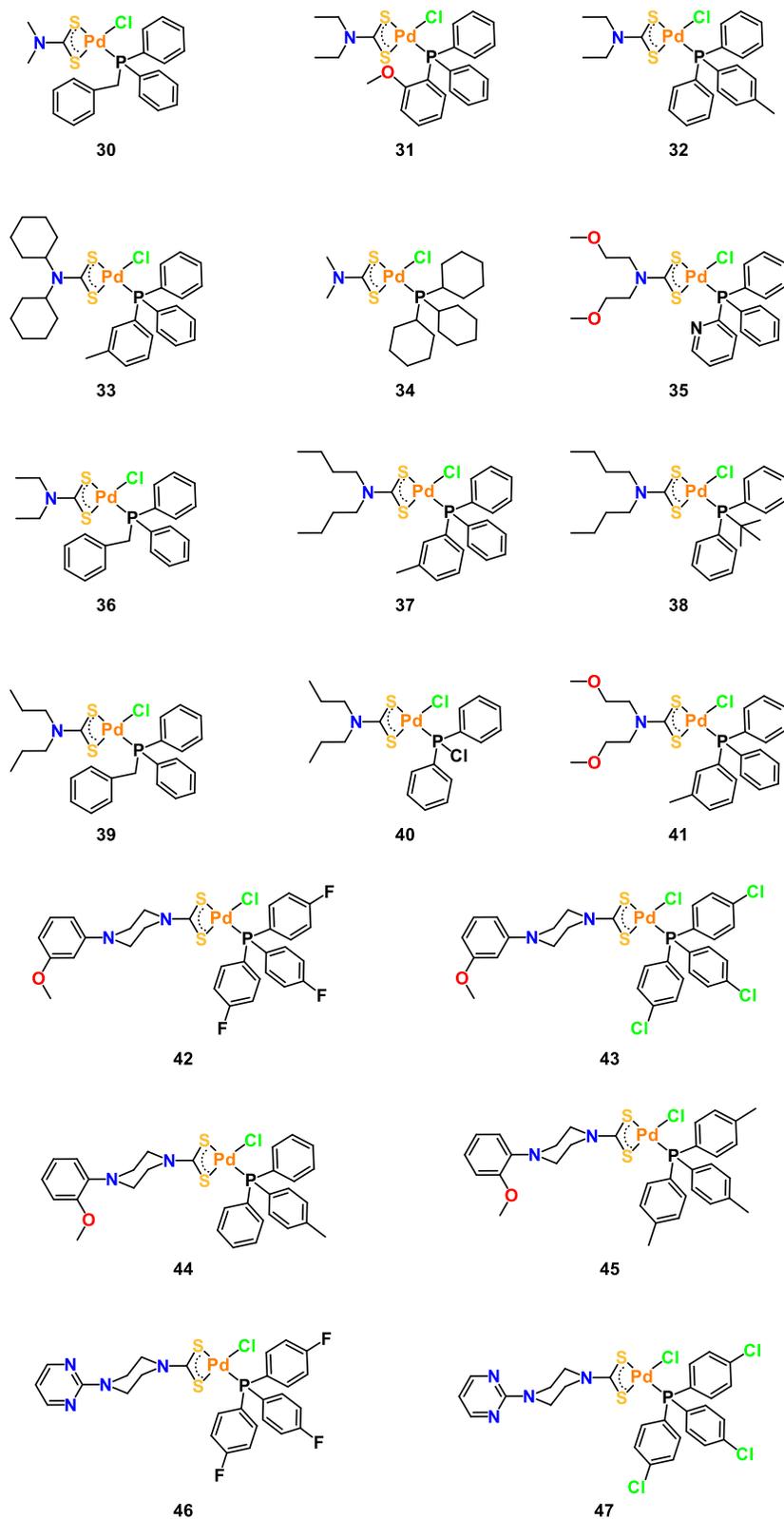


Figura 12. Compuestos de Pd(II) sintetizados por Khan



Figura 13. Compuestos heterolépticos de Ni(II) con actividad biológica

Tabla 4. Actividad antibacteriana y antifúngica de los compuestos **48** y **49**.

Compuesto	Área de inhibición (mm)		
	48	49	
Bacterias gram positivas	S. aureus	12 ± 1	8 ± 2
	S. pneumoniae	10 ± 1	4.9 ± 0
	B. subtilis	6 ± 2	12 ± 1
	E. coli	7.5 ± 0.4	2 ± 3
Bacterias gram negativas	k. oxytoca	10 ± 1	-
	P. aeruginosa	5.6 ± 0.9	1 ± 1
	Aspergillus niger	13 ± 1	11 ± 1
Agente fúngico	Fusarium oxysporum	8.4 ± 0.7	5.4 ± 0

2.4. Éteres corona

En 1967 Pedersen reportó la síntesis y las propiedades de un nuevo grupo de compuestos llamados éteres corona.⁷⁷ Estos, se caracterizan por ser poliómeros macrocíclicos que contienen de 3 a 20 átomos de oxígeno separados por cadenas de dos o más carbonos. Una de sus principales propiedades ha sido su proclividad a formar enlaces no covalentes con cationes metálicos, siendo los oligómeros derivados del oxietileno, los más efectivos para esto (**Figura 14**).⁷⁸

Debido a su tamaño y a la presencia de una parte lipofílica (cadenas de etilo) y una parte hidrofílica (átomos de oxígeno), estos compuestos son considerados como *ionóforos*, es decir, compuestos liposolubles capaces de transportar iones. Esta propiedad ha hecho que sus aplicaciones como medios de transporte de cationes como el Na⁺, K⁺ o bien, moléculas como la urea, o el acetonitrilo sea relevante para la investigación en bioquímica.⁷⁹

El principal reto en el diseño de nuevos éteres corona es lograr obtener compuestos que puedan discriminar entre especies químicas. Esta confección pasa por el ajuste en la dimensión del ciclo, variación en la forma (número y naturaleza de los sustituyentes) y la modificación de las propiedades coordinativas (diferentes heteroátomos).

Los *aza corona éteres* son un tipo de éteres corona que presentan en su estructura un átomo de nitrógeno, estos compuestos presentan ventajas, ya que se pueden obtener estructuras más complejas pues se puede hacer sustituciones en el átomo de nitrógeno (**50, 51**).⁸⁹

2.4.1. Actividad anticancerígena de los éteres corona

Además de su actividad como ionóforos, los éteres corona han sido usados como agentes biológicos antimicrobianos y anticancerígenos.

Se han diseñado éteres corona capaces de unirse, funcionalizar o bien escindir el ADN con la finalidad de provocar la muerte celular de células cancerosas. Estos compuestos pueden actuar por dos procesos colaborativos: por una parte, los “brazos” funcionan como intercaladores del ADN mientras que la parte del ciclo interacciona con los iones metálicos del medio lo cual genera modificaciones electrónicas y conformacionales en todo el sistema (**Figura 14**).

Estudios alrededor de éteres corona derivados de la antraquinona (**52**) y la acridina (**53**) mostraron mejoras en la unión al ADN cuando se encontraban en presencia de iones metálicos pues, mientras los “brazos” se unían al ADN, el residuo de éter corona coordinado interaccionaba con el esqueleto de fosfato, estabilizando el aducto ADN-éter corona.^{80, 81}

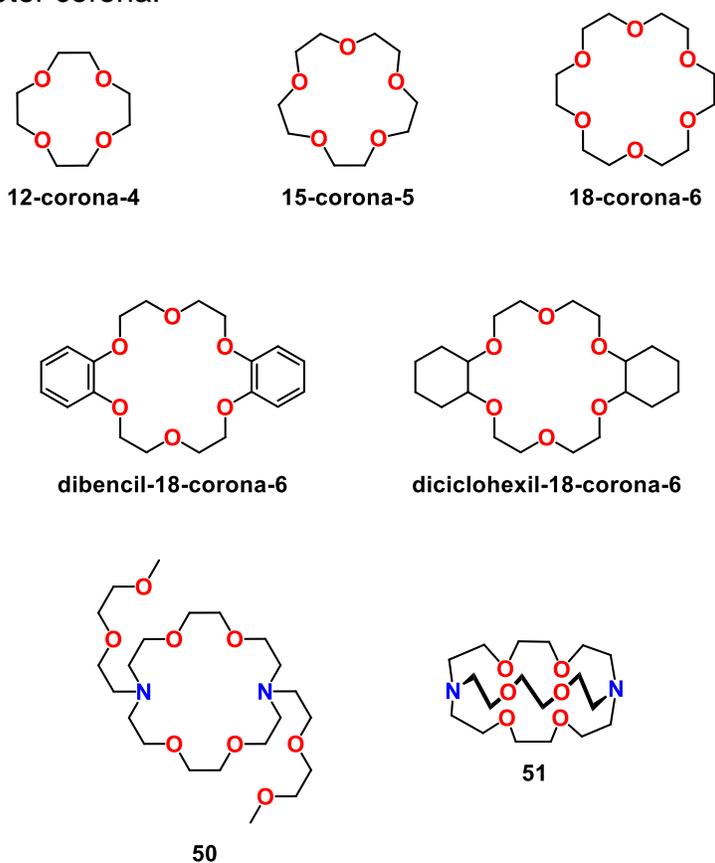


Figura 14. Ejemplos de éteres corona

Teniendo en cuenta el conocimiento alrededor de los compuestos de platino, se han desarrollado complejos análogos a estos. En 1999 Yoo y colaboradores realizaron la síntesis de seis compuestos derivados de éteres corona (**54a-c** y **55a-c**) y observaron su actividad sobre las líneas celulares de L1210 y P388 obteniendo que los compuestos que presentaban cloruros en lugar de 1,1-ciclobutanodicarboxilato presentaban mejor actividad, lo cual es consistente con lo discutido hasta ahora (**Figura 15**).⁸²

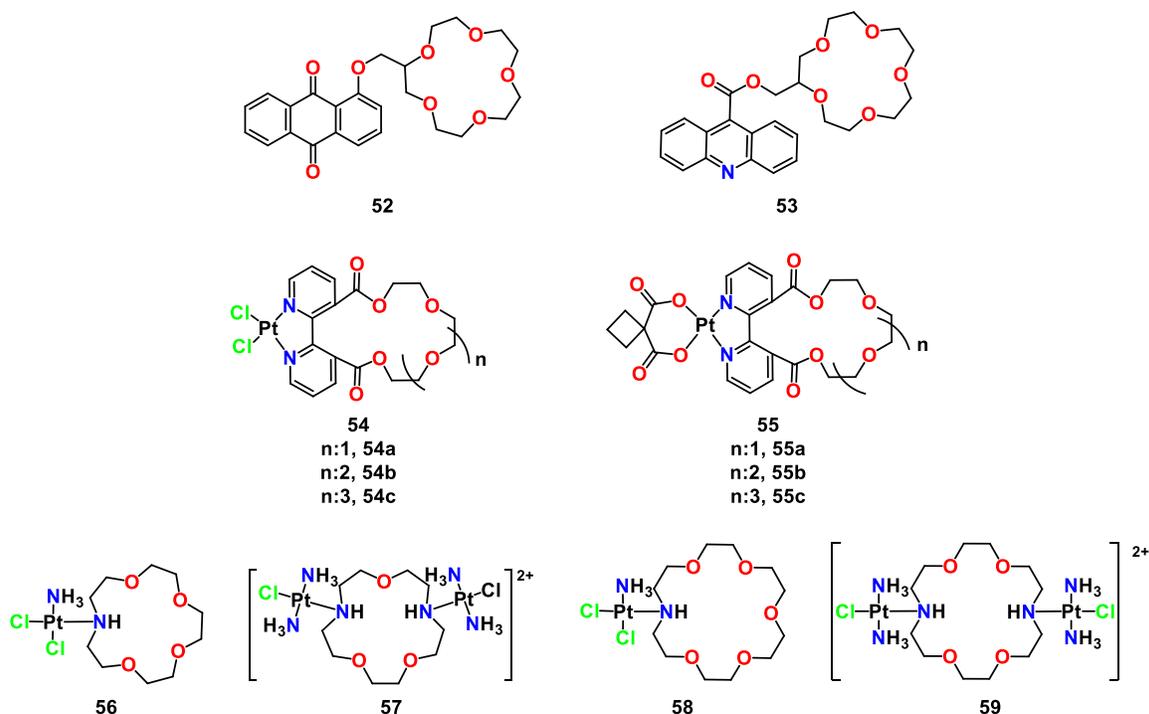


Figura 15. Derivados de éteres corona con potencial actividad anticancerosa

Por su parte, en 2002, el grupo de trabajo de Jansen reportó cuatro nuevos compuestos análogos al *cis*-platino derivados de diferentes aza corona éteres (**56-59**) y sus actividades frente a las líneas celulares A2780 y A2780cis obteniendo que de los cuatro complejos **56** y **57**, presentaron la mejor actividad. Sin embargo, ninguno de los cuatro complejos presentaron un valor de IC₅₀ comparable con la del *cis*-platino, no obstante, esto abrió la posibilidad de funcionalizar los aza corona éteres y explorar si estas modificaciones podían mejorar su actividad (**Tabla 5**).⁸³

2.5. Complejos DTC derivados de aza corona éteres con actividad anticancerosa

Se han reportado complejos DTC derivados de aza corona éteres con diversos metales (**Figura 16**). Por ejemplo, en 1990, Granell y colaboradores reportaron la síntesis de complejos con el ligante DTC derivado del aza-15-corona-5 y diversos metales de transición (**60a-62**).⁸⁴

Por su parte, en el 2013, Barba y colaboradores reportaron una serie de complejos *bis*DTC derivados del 1,10-Diaza-18-corona-6 con Sn(IV).⁸⁵ Sin embargo, ambos trabajos se dedicaron a estudiar las características estructurales de los compuestos sintetizados (**63a-64e**).

No obstante, en el 2020, Barba y colaboradores, extendieron sus estudios alrededor del 1,10-diaza-18-corona-6 sintetizando una serie de complejos DTC heterolépticos con Pd(II) y Ni(II) (**65** y **66**), probando su actividad contra las líneas celulares probadas por Jansen, A2780 y A2780cis (**Tabla 5**), además de la de HeLa.⁸

A diferencia de lo obtenido por el equipo de Jensen, los compuestos reportados por Barba y colaboradores presentaron valores de IC₅₀ comparables con los del *cis*-

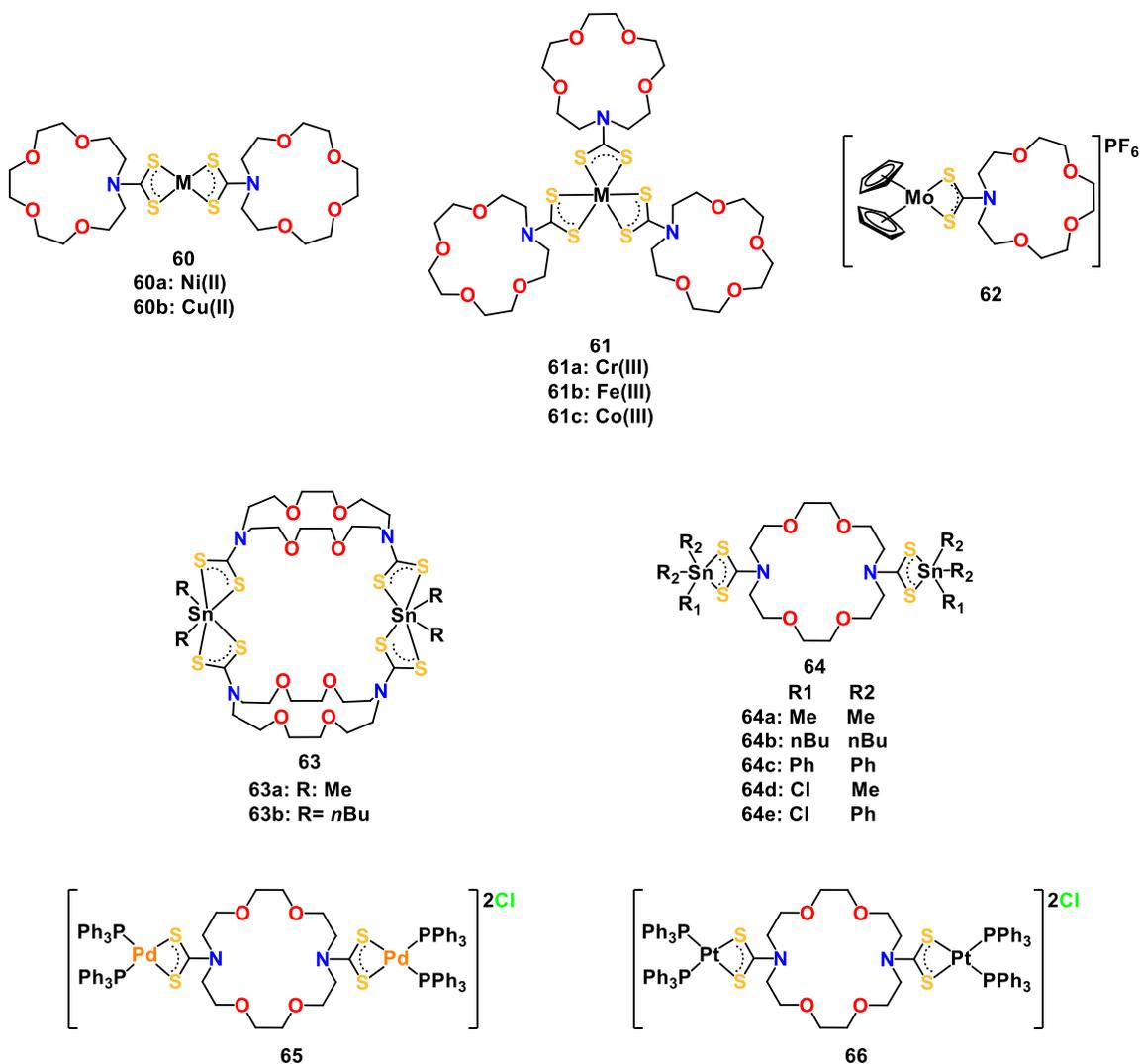


Figura 16. Complejos DTC derivados de aza corona éteres

platino. Más aún, cuando los compuestos fueron incubados junto a NaCl y KCl (en proporción 1:1 con el respectivo complejo) las actividades mejoraron tanto en la línea celular HeLa como en A2780*cis*. El compuesto **66** mostró la mejor actividad en las tres líneas celulares y en los tres experimentos (sin cloruro, en presencia de NaCl y en presencia de KCl). En el caso de la línea celular HeLa, el experimento con mejor resultado fue en la que el compuesto **65** se incubó junto a NaCl. Por su parte, con la mezcla 1:1 (**66**:KCl) se obtuvieron los mejores resultados de citotoxicidad tanto en A2789 y A2780*cis*, es de resultar que esta última el valor de IC₅₀ es casi tres veces menor que el del *cis*-platino (**Tabla 5**).

Una forma para determinar de manera cuantitativa la capacidad de eludir la resistencia adquirida al *cis*-platino es mediante el factor de resistencia (RF) el cual se define como la proporción del IC₅₀ de la línea celular resistente y el IC₅₀ de la célula original. Un RF menor a 2 indica ausencia de resistencia cruzada.⁸ Los valores de RF de **65**, **66** y sus mezclas con cloruros alcalinos presenta valores cercanos a 2 e incluso menores por lo que se perfilan como potenciales compuestos con actividad citotóxica contra células resistentes al *cis*-platino (**Tabla 5**).

Tabla 5. Actividad citotóxica de los compuestos derivados del 1,10-diaza-18-corona-6 sintetizados por Jansen y Barba a 48 h (ensayo MTT)

Compuesto	IC ₅₀ (μM)			Ref
	A2780	A2780cis	Rf	
56	66	>100	-	83
57	21	>100	-	
58	>100	>100	-	
59	>100	>100	-	
65	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.4	2.2	8
66	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.2	1.0	
65 + NaCl (1:1)	3.7 ± 0.2	7.4 ± 0.3	2.0	
66 + NaCl (1:1)	2.1 ± 0.3	2.9 ± 0.2	1.4	
65 + KCl (1:1)	4.2 ± 0.3	5.4 ± 0.1	1.3	
66 + KCl (1:1)	2.0 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.65	
cis-platino	0.37	2.4	-	83
	0.44 ± 0.66	3.6 ± 0.5	8.2	8

Rf= IC₅₀(A2780cis)/IC₅₀(A2780)

3. Hipótesis

La funcionalización con un fragmento de ditiocarbamato de tres diferentes aza corona éteres (aza-12-corona-4, aza-15-corona-5 y aza-18-corona-6) con un fragmento de DTC y sus complejos heterolépticos de níquel(II) y paladio(II) presentarán actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerígenas y permitirá identificar si el tamaño del macrociclo es relevante para la actividad biológica.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar una serie de ligantes DTC derivados de aza corona éteres y sus complejos de níquel(II) y paladio(II) para evaluar su actividad citotóxica frente a líneas celulares cancerosas.

4.2. Objetivos particulares

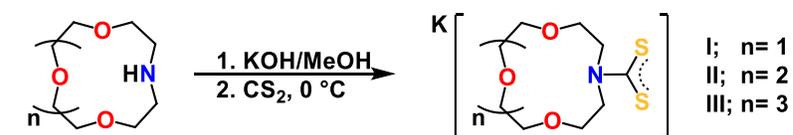
- Sintetizar y caracterizar las sales de potasio de los DTC derivados de una serie de aza corona éteres.
- Sintetizar y caracterizar los complejos heterolépticos de Ni(II) y Pd(II).
- Estudiar la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados en las siguientes líneas celulares cancerosas: U251 (Glía del sistema nervioso central), PC-3 (Próstata), K562 (Leucemia) HCT-15 (Colon), MCF-7 (Mama) y SKLU (Pulmón).

5. Resultados

Este capítulo se encuentra dividido en cuatro partes, la primera de ellas corresponde a la síntesis y caracterización de las sales de los DTC (**I**, **II** y **III**). Posteriormente, se abordará la discusión de la ruta sintética y la caracterización de los complejos de Ni(II) (**I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**) y Pd(II) (**I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**). En tercer lugar, se abordará el análisis cristalográfico a partir de la difracción de rayos X de los monocristales obtenidos. Finalmente se presentará el estudio citotóxico de los compuestos obtenidos.

5.1. Síntesis y caracterización de las sales de potasio de los DTC (**I**, **II** y **III**)

Las sales de potasio se obtuvieron mediante la reacción entre cantidades equimolares del aza corona éter correspondiente e hidróxido de potasio, ambos reactivos se disolvieron en metanol y la disolución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se llevó a 0 °C y se le agregó gota a gota disulfuro de carbono en exceso (**Esquema 1**). Posteriormente, la mezcla de reacción fue evaporada a presión reducida y el polvo obtenido se lavó con éter etílico.



Los compuestos **I**, **II** y **III** se obtuvieron con rendimientos mayores a 50% (61%, 57% y 77% respectivamente), siendo todos sólidos de color beige, solubles en disolventes polares próticos (H₂O, MeOH y EtOH) y poco solubles en cloroformo y éter etílico. La caracterización se llevó a cabo por espectroscopia FT-IR, RMN de ¹H y de ¹³C{¹H}, espectrometría de masas ESI⁺, análisis elemental y punto de fusión. La asignación de las señales en RMN se confirmó mediante el uso de los experimentos 2D COSY y HMBC.

Se realizó la caracterización de los compuestos **I** y **III** ya que esta no se encuentra reportada. La sal de sodio derivada del aza-15-corona-5 ya ha sido reportada por lo que fue tomada como referencia.⁸³

Tabla 6. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos (**I**, **II** y **III**)

Compuesto	Vibración (cm ⁻¹)		
	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{C=S})$	$\nu(\text{C-N})$
I	985	1293	1440
II	997	1268	1464
III	961	1284	1423

En primer lugar, se obtuvieron los espectros FT-IR (**Anexos VI-VIII**) de las tres sales de potasio las cuales muestran las bandas características de los DTC. La señal para la vibración $\nu(\text{C-S})$ presenta valores entre 985 y 997 cm⁻¹ los cuales se encuentran en el rango esperado (950–1050 cm⁻¹). Por su parte, la banda $\nu(\text{C-N})$

presenta valores entre 1440 y 1464 cm^{-1} coincidiendo con los valores esperados (1450–1550 cm^{-1}). Por otro lado, podemos observar el modo de vibración $\nu(\text{C}=\text{S})$ entre 1268 y 1293 cm^{-1} consistente con los valores reportados (1200-1300 cm^{-1}) (**Tabla 6**). Finalmente, estas señales y la ausencia de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ (1650-1700 cm^{-1}) indica que los tres compuestos se presentan en la forma **B** (o bien, **C**) (**Figura 7**) en la que los enlaces C–S son diferentes.^{45, 50, 51}

Para las tres sales se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H con los cuales se asignaron las señales y las multiplicidades esperadas para las estructuras propuestas.

En la **Figura 17** se presenta el correspondiente al compuesto **I**. Debido a la simetría de la molécula, se observan dos señales tripletes con integración de cuatro hidrógenos cada uno. La que se encuentra en $\delta = 4.28$ ppm se asigna a H2 debido al efecto de desprotección debidos a su cercanía al fragmento de DTC, mientras que la que se encuentra en $\delta = 3.74$ ppm se asignó a H3.

Por su parte, la señal multiplete que se observa en $\delta = 3.52$ ppm, la cual integra para ocho hidrógenos, es ocasionada por una superposición entre los tripletes esperados para H4 y H5 debido a la similitud del ambiente químico de ambos hidrógenos.

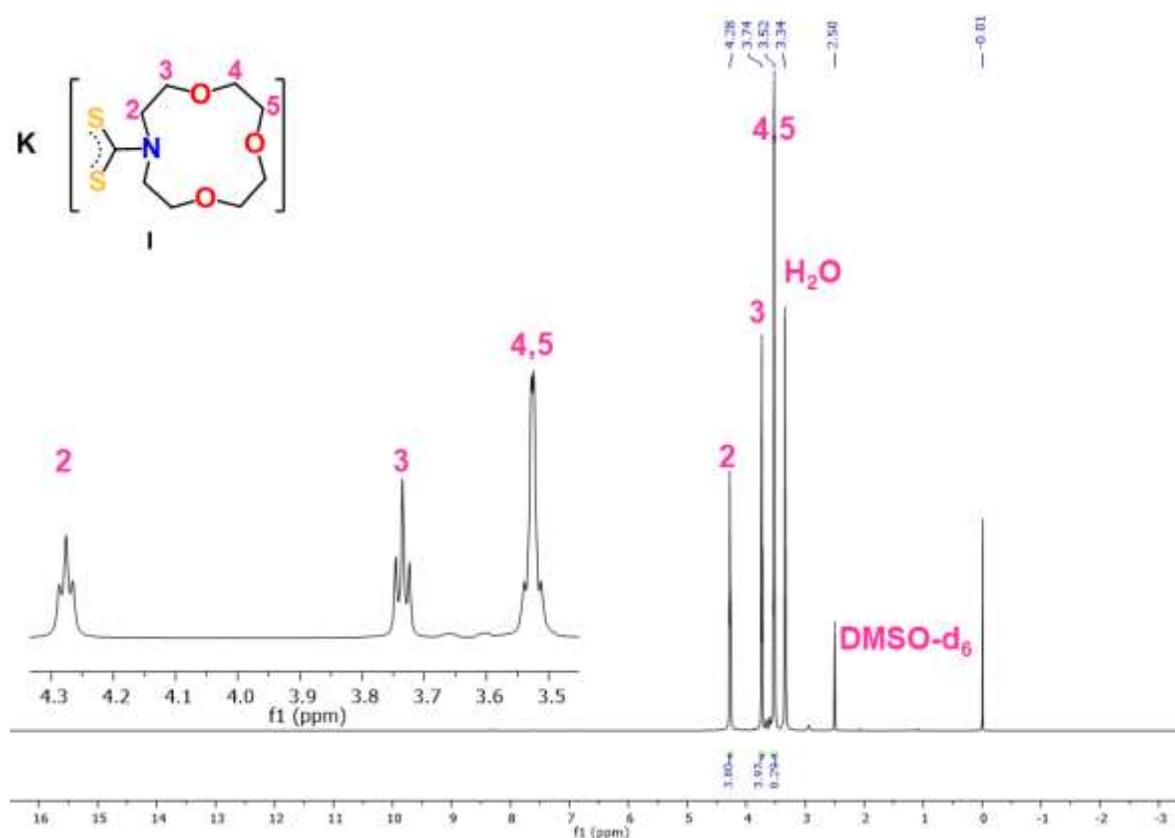


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de **I** (DMSO- d_6 , 500 MHz, t. a.)

A manera de resumen, en la **Tabla 7** se muestran los desplazamientos químicos de los compuestos **I**, **II** y **III** donde se puede ver que no hay alguna correlación entre el tamaño de ciclo y el desplazamiento químico de la señal H2. Sin embargo, en los

valores de la señal H3 y del conjunto de señales más alejadas del DTC se observó que estas se desplazan a menores valores de ppm en función del tamaño del macrociclo. Esto puede explicarse ya que, entre más lejos se encuentren del DTC, el efecto inductivo electroatractor de este sobre los átomos más alejados, será menor.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ^1H en DMSO-d_6 de los compuestos I, II y III

Compuesto	H2	H3	H4	H5	H6	H7
I	4.28	3.74	3.52		-	-
II	4.14	3.70	3.52			-
III	4.21	3.68	3.54			

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de I, II y III proporcionan una evidencia más contundente de la formación de los compuestos buscados ya que exhiben la señal característica de los DTC.

El espectro del compuesto I (**Figura 18**) muestra la señal distintiva del carbono del grupo ditiocarbamato, C1, altamente desplazada en $\delta = 214.7$ ppm. Por otro lado, y debido a la simetría de la molécula, el fragmento del macrociclo muestra solo cuatro señales; C2, C3, C4 y C5 ($\delta = 53.1, 69.3, 69.8$ y 71.4 ppm, respectivamente).

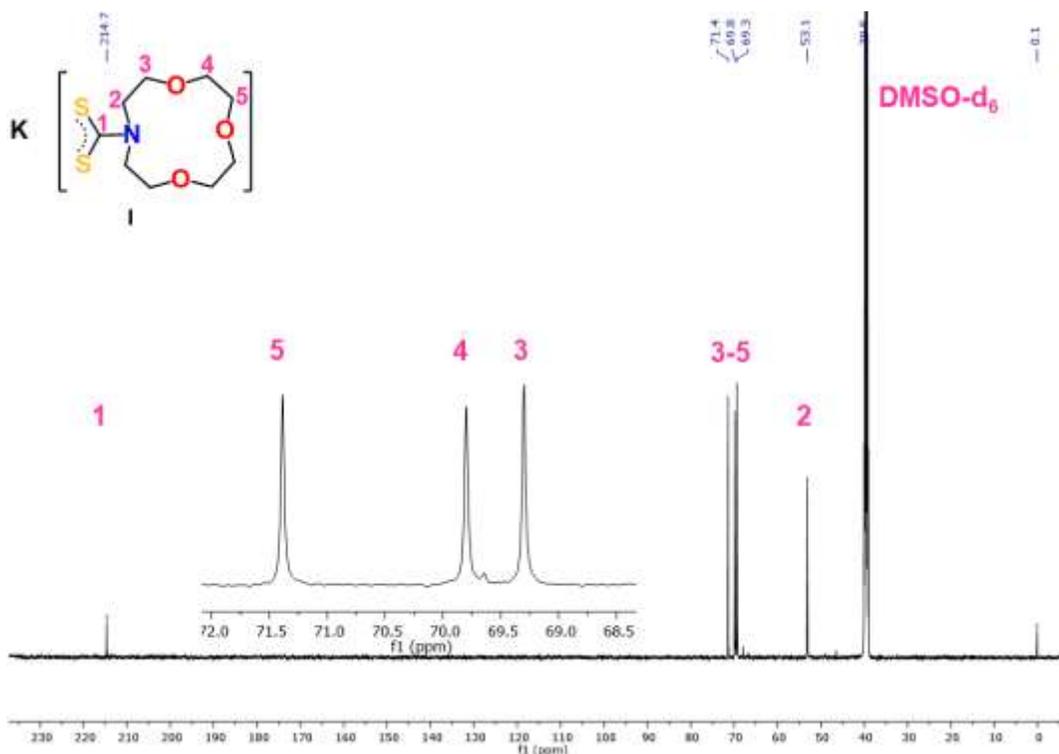


Figura 18. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de I (DMSO-d_6 , 125 MHz, t. a.)

La dimensión del aza corona éter parece no tener influencia en el desplazamiento del carbono del DTC pues en los tres casos la señal aparece alrededor de 214.6 ppm y la variación entre ellas es de apenas 0.2 ppm, la cual no es proporcional al incremento de los fragmentos -CH₂-O-CH₂- (**Tabla 8**).

Tabla 8. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ¹³C{¹H} en DMSO-d₆ de los compuestos I, II y III

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
I	214.7	53.1	69.3	69.8	71.4	-	-
II	214.8	55.0	68.8	69.3	69.4	70.2	-
III	214.5	53.0	68.5	69.7	69.8	69.8	70.1

Los tres espectros de masas fueron obtenidos por la técnica de ionización por electrospray en modalidad negativa (ESI⁻), en los cuales se observó que el pico base presenta a un valor de m/z correspondiente al anión ditiocarbamato (**Figura 19**).

Las ampliaciones de estos picos se compararon con los patrones isotópicos teóricos obtenidos del sitio web del Scientific Instrument Services (www.sisweb.com), observando coincidencia entre lo obtenido experimentalmente y lo calculado (**Figura 20**).

Finalmente, los tres espectros muestran un segundo pico cuyo valor m/z corresponde a lo esperado para un fragmento conformado por dos aniones de la respectiva sal y un catión potasio.

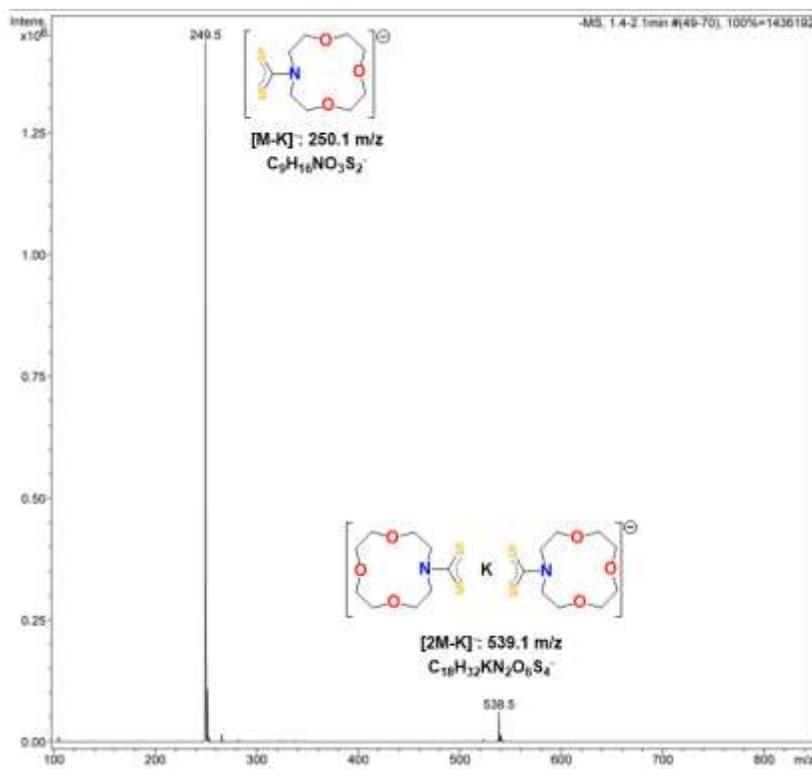


Figura 19. Espectro de masas por ESI⁻ de I

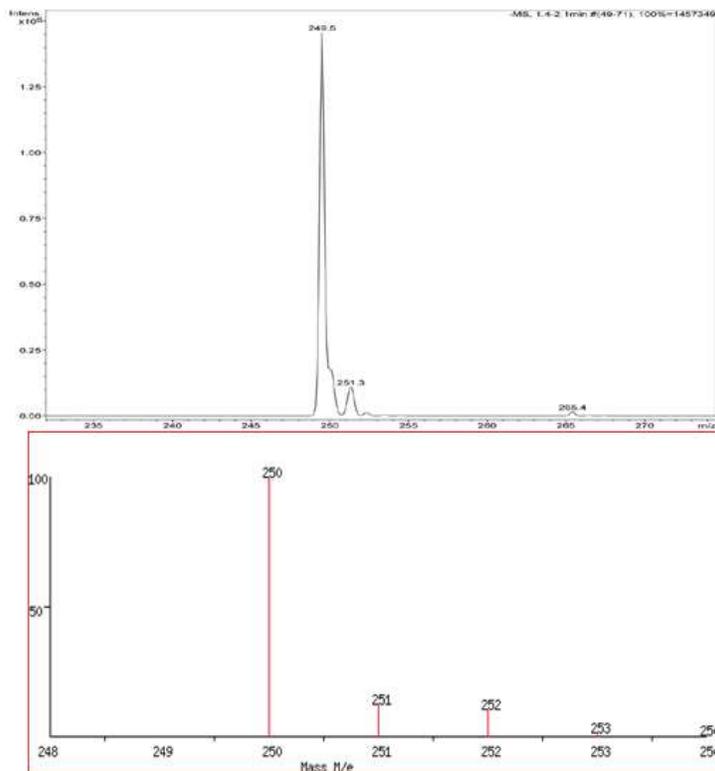


Figura 20. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de I y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₉H₁₆NO₃S₂]⁻

En cuanto al análisis elemental de carbono, hidrógeno y nitrógeno, los tres compuestos presentaron resultados cuyos valores de error experimental se encuentran debajo del 5%. Los espectros de RMN de los tres compuestos (**Figuras 17 y 18, Anexos XV, XVI, XXI y XXII**) muestran que la presencia de impurezas o materia prima es mínima siendo el compuesto **III** el que presenta una proporción apreciable de la materia prima. La diferencia en los valores experimentales obtenidos puede ser atribuido a la presencia de agua (que puede verse en los espectros RMN ¹H) pues tanto los DTC como los éteres corona son compuestos higroscópicos y podrían tener diferentes grados de hidratación, sin embargo, se tendría que hacer análisis como termogravimetría para confirmar la pérdida de agua y la proporción de la misma.

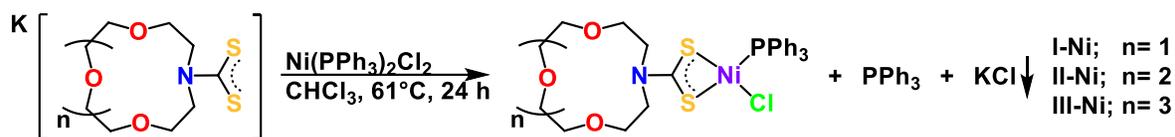
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos con metales del grupo 10

5.2.1. Complejos de Ni(II)

Los compuestos de níquel(II) fueron sintetizados colocando cantidades equimolares del respectivo DTC y cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II) en 30 mL de cloroformo. La suspensión se dejó a reflujo por 24 horas (**Esquema 2**). Posteriormente, la mayoría del disolvente se evaporó a presión reducida para,

consecuentemente, filtrar por celita® con el fin de eliminar el KCl producido y el DTC que no reaccionó. El filtrado se redisolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó de hexano. El precipitado se filtró al vacío y se lavó con éter etílico.

Los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni** se obtuvieron con rendimientos superiores del 30 % (90, 37 y 47%, respectivamente) siendo todos, polvos morados solubles en cloroformo y diclorometano. Al igual que con todos los complejos, usaron técnicas espectroscópicas para caracterizar los complejos.



Esquema 2. Síntesis de los complejos de Ni(II)

Los espectros de IR (**Anexos IX-XI**) de los tres complejos de níquel(II) muestran que, las bandas pertenecientes a las vibraciones C–S y C–N presentan mayores valores de número de onda que sus respectivas sales de potasio. En el caso de la vibración $\nu(\text{C–N})$ este incremento es alrededor de 70 cm^{-1} , mientras que en el correspondiente a la banda $\nu(\text{C–S})$ es de 127 cm^{-1} . Esto que indica que, al generarse el complejo, los enlaces C–S se han aumentado el orden de enlace de manera más significativa que los C–N. Lo anterior, sumando a la ausencia de la banda $\nu(\text{C=S})$ sugieren que el compuesto presenta una coordinación del tipo isobidentado.

Al realizar una comparación entre los complejos, se puede observar que las bandas $\nu(\text{C–N})$ y $\nu(\text{C–P})$ no muestran variaciones significativas. Por su parte, la banda $\nu(\text{C–S})$ presenta una variación inversamente proporcional al tamaño del macrociclo lo que podría indicar que el orden de enlace C–S disminuye al aumentar el tamaño éter corona (**Tabla 9**).

Tabla 9. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**

Compuesto	Vibración (cm ⁻¹)		
	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{C-P})$	$\nu(\text{C-N})$
I-Ni	1123	1356	1516
II-Ni	1110	1353	1507
III-Ni	1093	1348	1515

Similar a lo observado en compuestos heterolépticos de Ni(II),⁷²⁻⁷⁶ en los espectros de RMN de ¹H se muestra señales anchas. La **Figura 21** muestra el espectro de del compuesto **I-Ni** en el cual la integración del conjunto de señales observadas entre $\delta = 3.6\text{--}4.0$ ppm, pertenecientes al fragmento del macrociclo, integra para dieciséis hidrógenos, mientras que, el conjunto de señales observadas entre $\delta = 7.3$ y 7.9 ppm, pertenecientes a la trifenilfosfina, integra para quince hidrógenos. Lo anterior, es consistente con la estructura propuesta.

La señal observada en $\delta = 3.92$ ppm, correspondiente a los hidrógenos más cercanos al DTC (H2), en comparación a la sal de potasio se observa a menores

valores de ppm ($\delta = 4.28$ ppm), siendo esta la que se ve más afectada por la formación del complejo pues, las señales correspondientes a H3, H4 y H5 ($\delta = 3.83$ y 3.64 ppm, respectivamente) presentan desplazamientos ligeramente diferentes ($\Delta\delta = 0.11$ ppm).

Por su parte, los espectros de los compuestos **II-Ni** y **III-Ni** muestran un comportamiento similar (**Tabla 10**). Sin embargo, las integraciones no son las adecuadas, sumado a esto se observan señales alrededor de 3.15 ppm, las cuales son asociadas con sus respectivos aza corona éteres lo que indica la descomposición de los complejos de níquel en disolución, lo cual puede confirmarse con otros experimentos espectroscópicos como los que se expondrán a continuación.

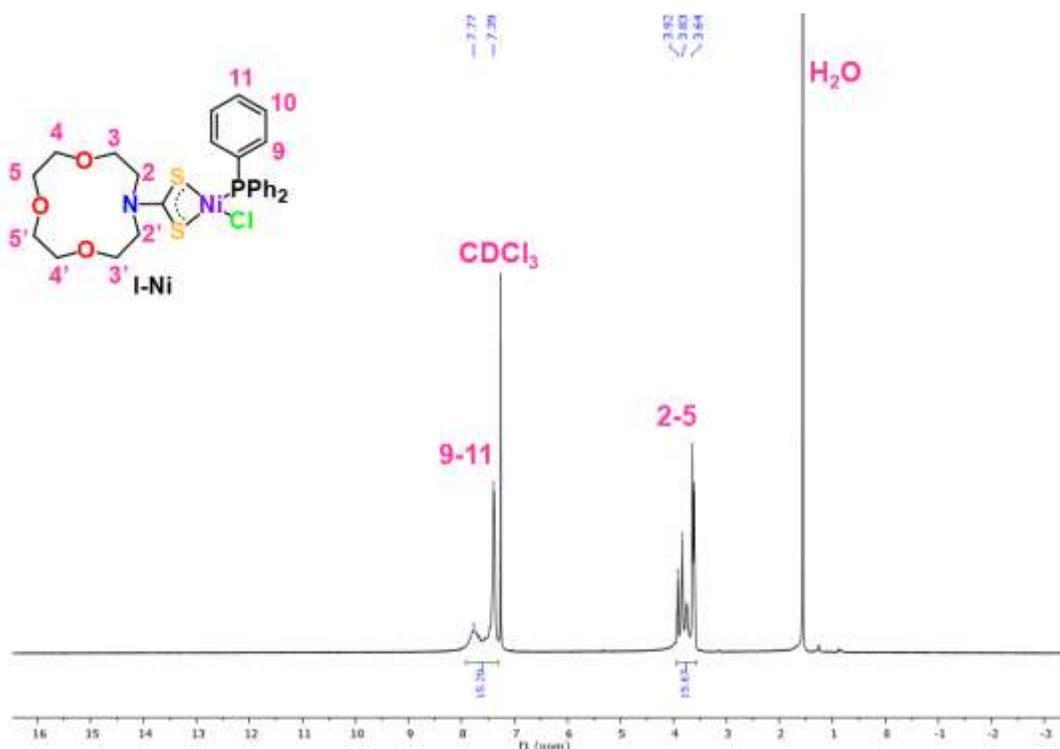


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **I-Ni** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)

Tabla 10. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ^1H en CDCl_3 de los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**

Compuesto	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H9, H10	H11
I-Ni	3.92	3.83	3.64	-	-	-	7.39	7.77
II-Ni	3.85	3.79	3.64	-	-	-	7.39	7.67
III-Ni	3.93	3.86	3.62	-	-	-	7.39	7.80

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestran, la señal distintiva del DTC, C1, desplazada cerca de 10 ppm de su respectiva sal de potasio, indicando la formación del complejo.

La **Figura 22** muestra el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **I-Ni**. Las señales asignadas como C2 y C2' ($\delta = 50.3$ y 50.9 ppm) muestran pérdida de la

simetría del ligante DTC. Este mismo fenómeno no se observa en los carbonos C3 y C5 ($\delta = 69.4$ y 71.3 ppm) sin embargo, si se observa en las señales C4 y C4' (70.5 y 70.6 ppm). En la cuarta sección de este capítulo se abordará el estudio cristalográfico del compuesto **I-Ni**, no obstante, se puede adelantar que, según el arreglo en estado sólido de este compuesto, el carbono C4 es el segundo más cercano al fragmento de trifenilfosfina, es por esto que este carbono es el único que se ve afectado por la formación del complejo.

En la región asociada a los carbonos aromáticos observamos cuatro señales pertenecientes a la trifenilfosfina. El carbono *ipso* (C8) presenta un desplazamiento en $\delta = 130.6$ ppm, el carbono *orto* (C9) presenta una señal ancha con un desplazamiento $\delta = 134.4$ ppm mientras que las señales *meta* y *para* presentan señales muy similares $\delta = 128.6$ y 128.5 ppm, respectivamente. Cabe señalar que, para los carbonos aromáticos, se esperarían dobletes en las señales *i*, *o* y *m*, sin embargo, el complejo en disolución genera señales anchas que no permiten observar esa multiplicidad. Esta misma naturaleza genera las señales anchas en los espectros de RMN de ^1H .

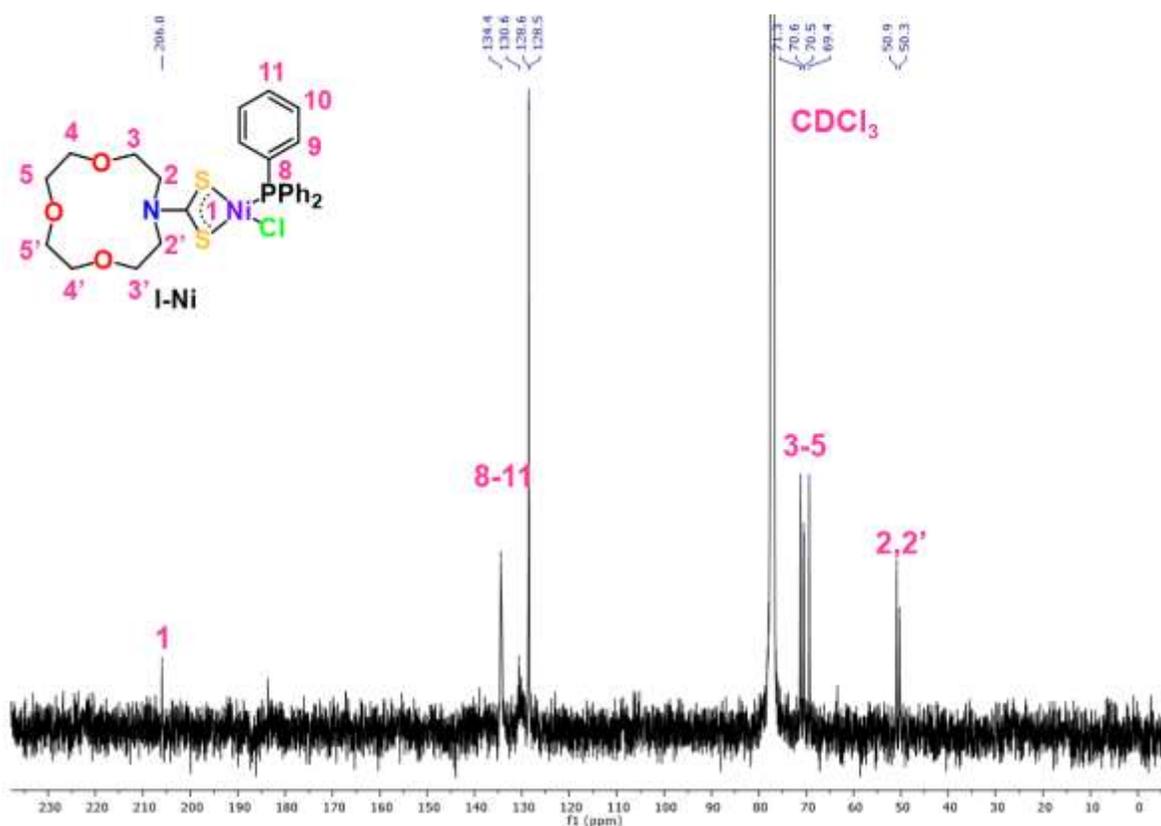


Figura 22. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **I-Ni** (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)

Finalmente, podemos observar que no hay alguna tendencia en función del tamaño del macrociclo en la señal C1 ni las zonas de los carbonos aromáticos ni en la del aza corona éter (**Tabla 11**)

En la **Figura 23** se muestra una comparación entre los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos de níquel y el precursor usado en sus síntesis. De igual

manera, en la **Tabla 12** se resumen los valores numéricos de la señal representativa de cada espectro.

Tabla 11. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 de los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**

Compuesto	C1	C2, C2'	C3, C3'	C4, C4'	C5, C5'	C6, C6'	C7, C7'	C8	C9	C10, C11
I-Ni	206.0	50.9, 50.3	71.3-69.4		-	-	-	130.6	134.4	128.6, 128.5
II-Ni	209.1	52.1, 51.5	71.1-68.0		-	-	-	132.3	134.6	128.6
III-Ni	208.2	50.5, 50.2	70.9-66.8		-	-	-	130.4	134.4	128.6, 128.5

En comparación a su precursor, los complejos de níquel presentan la señal asociada a la fosfina desplazada a mayores valores ppm, confirmando así el efecto *trans* del DTC y la formación de un nuevo complejo.

Por otro lado, consistente a lo reportado en la literatura, los espectros de **II-Ni** y **III-Ni** muestran una señal adicional alrededor de 29.2 ppm asociada al óxido de trifenilfosfina, lo cual nos indica que, en solución, los complejos con los macrociclos más grandes son menos estables.⁷²⁻⁷⁶

Por otro lado, en el espectro de **II-Ni** se observa una señal en 43.34 ppm, según la literatura, esta señal es asociada a la formación del complejo que presenta dos ligantes trifenilfosfina.⁷²⁻⁷⁶

Con respecto a la espectroscopia de RMN de estos complejos, cabe destacar, que en el caso de los experimentos ^1H el ensanchamiento de las señales y, en el caso de los experimentos $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, el ruido observado puede atribuirse a la presencia de una especie paramagnética.

Por su parte, la materia prima $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ puede presentar equilibrio entre la geometría tetraédrica (paramagnética) y plana cuadrada (diamagnética), lo que explicaría lo observado en su espectro RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.⁹⁵

En cuanto a los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**, podemos tener dos posibles especies que generen el carácter paramagnético. Por un lado, la presencia de agua en el medio (**Figura 21**, **Anexos XVII** y **XVIII**) puede dar paso a la formación de la especie octaédrica de fórmula general $\text{Ni}(\text{DTC})(\text{PPh}_3)\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2$ la cual es paramagnética. Por otro lado, se han reportado complejos DTC de níquel cuya caracterización sugiere una geometría tetraédrica (paramagnética) al rededor del centro metálico.^{96, 97}

Tabla 12. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **Ni(PPh₃)₂Cl₂**, **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**

Compuesto	δ (ppm)
Ni(PPh₃)₂Cl₂	15.15
I-Ni	20.84
II-Ni	20.88
III-Ni	20.97

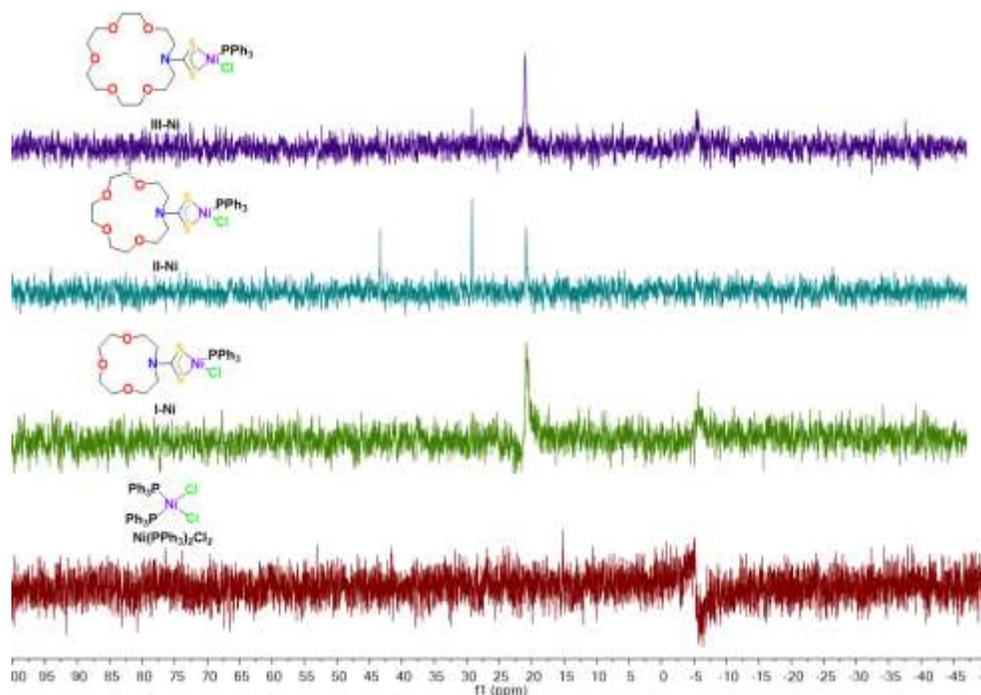


Figura 23. Comparación de los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **I-Ni**, **II-Ni**, **III-Ni** y **Ni(PPh₃)₂Cl₂** (CDCl₃, 202 MHz, t. a.)

Los espectros de masas obtenidos para los compuestos **I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni** fueron obtenidos por medio de la técnica de ESI⁻ observando el pico base en valores *m/z* correspondientes a la fórmula general $[\text{M}-\text{PPh}_3+\text{Cl}]^-$, para los tres casos (**Figura 24**, **Anexos XLVII** y **XLVIII**).

Lo anterior muestra que, en el proceso de ionización, la especie más estable es aquella conformada por el ligante DTC, el Ni(II) y dos ligandos cloruros. Esto puede explicarse ya que, según la teoría ácido-base de Pearson,⁸⁶ el níquel(II) es considerado como un ácido intermedio mientras que el cloruro es una base dura mientras que las fosfinas son bases blandas, dando un indicio que, en estas condiciones, el Ni(II) es más afín a los cloruros que a las fosfinas.

Para confirmar que las estructuras propuestas para los picos bases son las correctas, se obtuvieron los patrones isotópicos teóricos de estos, observando que, en efecto, en los tres casos, lo obtenido experimentalmente corresponde con lo calculado teóricamente (**Figura 25**, **Anexos LIII** y **LIV**).

Finalmente, los resultados de análisis elemental de los tres complejos no fueron cercanos a los calculados lo cual indica que no solo en disolución, sino estado sólido los compuestos tienden a descomponerse. Esto es desfavorable pues al proponer estos compuestos como potenciales metalofármacos, se requiere que sean estables. Sin embargo, el **anexo LVIII** muestra que, en DMSO (vehículo usado para las pruebas biológicas) el compuesto **I-Ni** no descompone, si no que presenta una sustitución de la fosfina. Este último experimento se realizó con un lote fresco del **I-Ni**, lo que nos indicaría que los derivados de níquel pueden ser usados si su exposición a la atmósfera no es prolongada.

Por otro lado, se podría probar el almacenamiento de las muestras en otras condiciones como bajas temperaturas o atmósfera inerte.

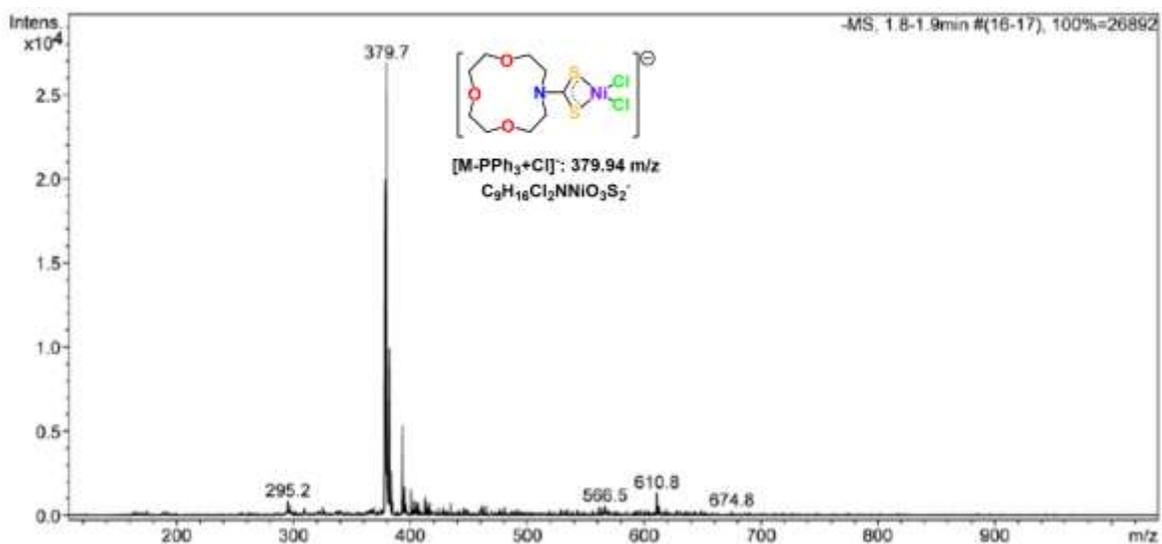


Figura 24. Espectro de masas por ESI⁻ de I-Ni

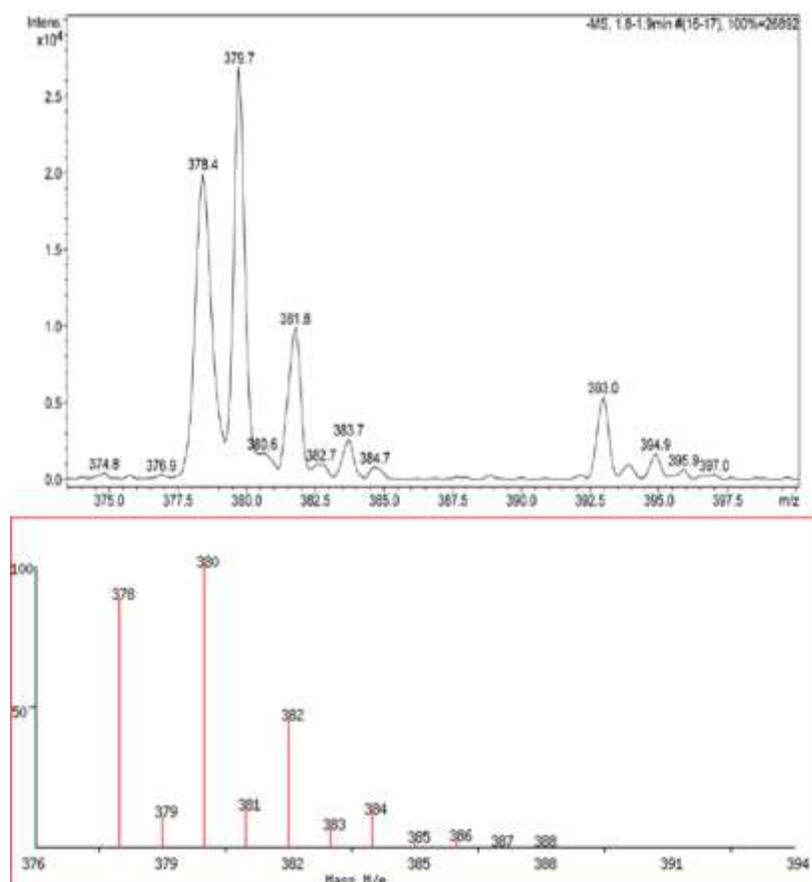
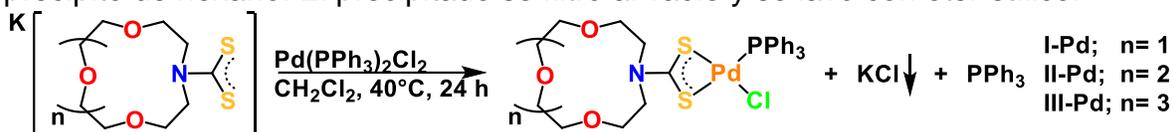


Figura 25. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de I-Ni y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₉H₁₆Cl₂NNiO₃S₂]⁻

5.2.2. Complejos de Pd(II)

Los compuestos de paladio(II) fueron sintetizados colocando cantidades equimolares del respectivo DTC y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 30 mL de diclorometano. La suspensión se dejó a reflujo por 24 horas (**Esquema 3**). Posteriormente, la mayoría del disolvente se evaporó a presión reducida para, consecuentemente, filtrar por celita® con el fin de eliminar el KCl producido y el DTC que no reaccionó. El filtrado se redisolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipitó de hexano. El precipitado se filtró al vacío y se lavó con éter etílico.



Esquema 3. Síntesis de los complejos de Pd(II)

Los compuestos **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd** se obtuvieron con rendimientos superiores del 25 % (81, 25 y 52%, respectivamente) siendo todos, polvos amarillentos solubles en cloroformo, diclorometano y MeOH. Al igual que en los casos anteriores se usaron técnicas espectroscópicas para caracterizar los complejos.

Similar a los complejos de níquel, los espectros IR de los tres compuestos de paladio (**Anexos XII-XIV**) se observa que las bandas de las vibraciones $\nu(\text{C-S})$ y $\nu(\text{C-N})$ presentan un incremento en sus valores de número de onda alrededor de 115 cm⁻¹ y 73 cm⁻¹, respectivamente, en comparación a su respectiva sal de potasio, indicando que el sistema C-S ha aumentado su orden de enlace de manera más significativa que C-N. Adicional a esto, la ausencia de la banda $\nu(\text{C=S})$ sugiere que el DTC se ha coordinado de manera isobidentada.

A diferencia de los compuestos de níquel, al realizar una comparación entre los complejos, no se observa alguna tendencia entre las bandas representativas de estos compuestos; $\nu(\text{C-S})$, $\nu(\text{C-N})$ y $\nu(\text{C-P})$ (**Tabla 13**).

Tabla 13. Principales bandas de vibración FT-IR por ATR de los compuestos **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**

Compuesto	Vibración (cm ⁻¹)		
	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{C-P})$	$\nu(\text{C-N})$
I-Pd	1097	1354	1512
II-Pd	1095	1345	1521
III-Pd	1096	1348	1514

Los espectros de RMN de ¹H de los compuestos de paladio presentan un conjunto de señales entre $\delta = 7.43$ y 7.67 ppm (H9-H11), las cuales integran para quince hidrógenos lo que confirma la presencia de un equivalente de trifenilfosfina en la molécula.

Por otro lado, la pérdida de la simetría del ligante DTC debida a la formación del complejo heteroléptico, se hace patente pues los tripletes asociados al aza corona éter se desdoblan.

La **Figura 26** muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **I-Pd**. En este se observa el desdoblamiento de H2, H2', H3 y H3' en $\delta = 4.03$ y 3.93 ppm y $\delta = 3.84$ y 3.76 ppm, respectivamente. La interacción entre los grupos fenilos con los hidrógenos H2 y H3 propicia que estos se desplacen a mayores ppm, mientras que los hidrógenos marcados como H2' y H3' no presentan esta interacción por lo que su desplazamiento se observa a menores ppm.

El tamaño del macrociclo parece influir en el comportamiento de este conjunto de tripletes ya que en el compuesto **II-Pd** las señales H2' y H3 presentan desplazamientos químicos muy similares, mientras que en el compuesto **III-Pd** la señal H3' se ve desplaza a tales valores de ppm que se superpone al multiplete de las señales H4-H7. Las conformaciones y la fluxionalidad que les confiere el tamaño del ciclo a los macrocilos más grandes puede propiciar una mayor interacción de estos hidrógenos con los fenilos de la fosfina, generando este desplazamiento (**Tabla 14**).

Finalmente, alrededor de $\delta = 3.62$ ppm se observa un multiplete el cual es asignable a los hidrógenos más alejados del DTC.

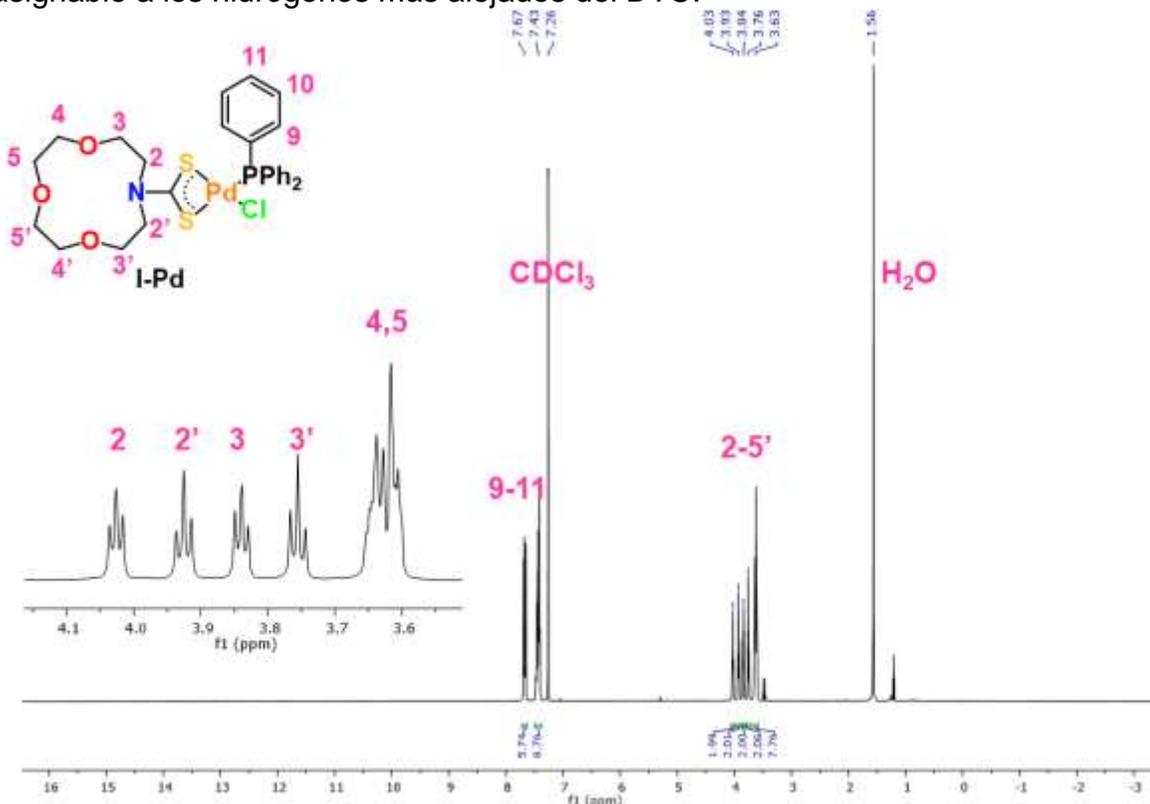


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H de **I-Pd** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)

Tabla 14. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de ^1H en CDCl_3 de los compuestos **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**

	H2	H2'	H3	H3'	H4	H5	H6	H7	H9-H11
I-Pd	4.03	3.93	8.34	3.76	3.63	-	-	-	7.43-7.67
II-Pd	3.98	3.84	3.80	3.71	3.62	-	-	-	7.43-7.67
III-Pd	4.06	3.92	3.74	-	3.61	-	-	-	7.43-7.67

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestran la señal representativa para del DTC, C1, alrededor de $\delta=208.9$ ppm la cual, en comparación a sus sales de potasio se ha desplazado a menores ppm indicando un aumento de densidad electrónica en comparación a la sal de potasio precursora.

En el área de las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos, observamos las cuatro señales esperadas para la estructura propuesta (C8-C11). Así mismo, los carbonos *ipso*, *orto* y *meta* muestran el acoplamiento esperado con el átomo de fósforo ($J=47.1, 11.4, 10.7$ Hz, respectivamente).

La **Figura 27** muestra el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **I-Pd** en el cual pueden observarse las señales pertenecientes al macrociclo (C2-C5) se observan de $\delta=50.4$ – 76.9 ppm. Cada una de estas señales muestran la pérdida de la simetría del ligante debido a la formación del complejo. Para los complejos **II-Pd** y **III-Pd** el desdoblamiento de estas señales es menos patente debido a la similitud de los ambientes químicos de estas señales ocasionado a su vez por el aumento de fluxionabilidad del macrociclo (**Tabla 15**).

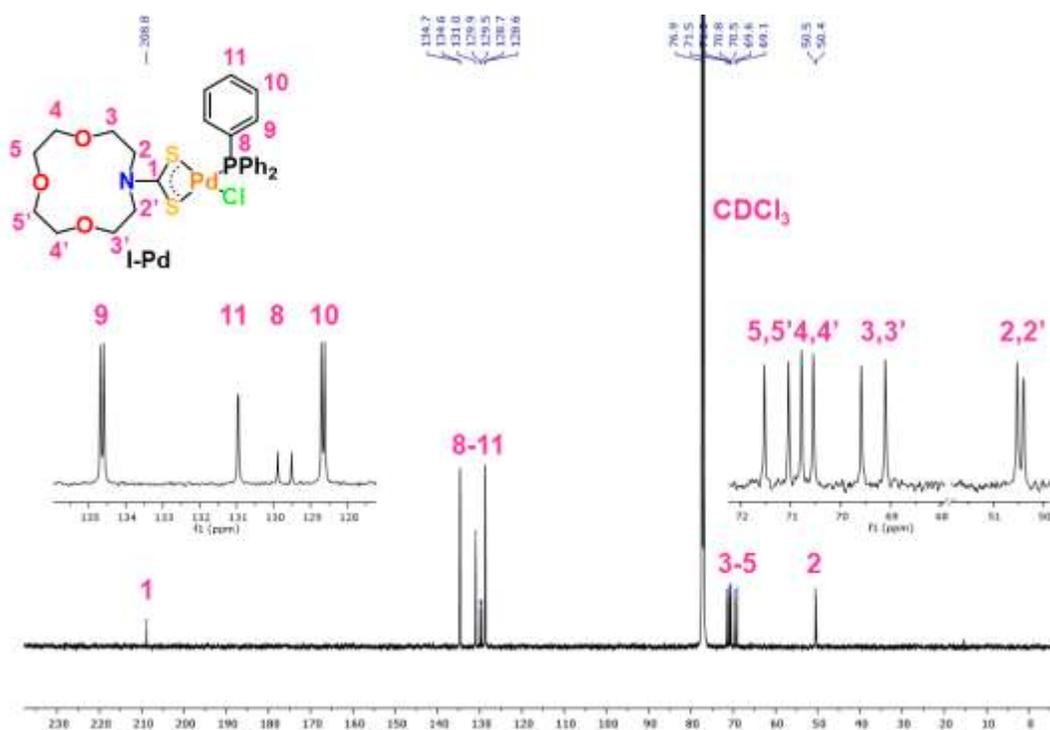


Figura 27. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **I-Pd** (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)

En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los tres complejos (**Figura 28**) se observa una única señal en sus respectivos espectros, confirmando la ausencia del precursor de paladio o algún subproducto. De igual manera, en los tres casos se observa que esta señal se ha desplazado a mayores valores de ppm (**Tabla 16**) en comparación con el precursor, es decir, la densidad electrónica del átomo de fósforo ha disminuido.

Tabla 15. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 de los compuestos **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**

Compuesto	C1	C2, C2'	C3, C3'	C4, C4'	C5, C5'	C6, C6'	C7, C7'	C8	C9	C10	C11
I-Pd	208.8	50.5, 50.4	76.9-69.1	-	-	129.9, 129.5	134.7, 134.6	128.7, 128.6	131.0		
II-Pd	209.1	51.8, 51.6	71.1-68.0				-	129.9, 129.5	134.7, 134.6	128.7, 128.6	131.0
III-Pd	208.1	50.4	70.9-68.3					129.9, 129.5	134.7, 134.6	128.7, 128.6	131.0

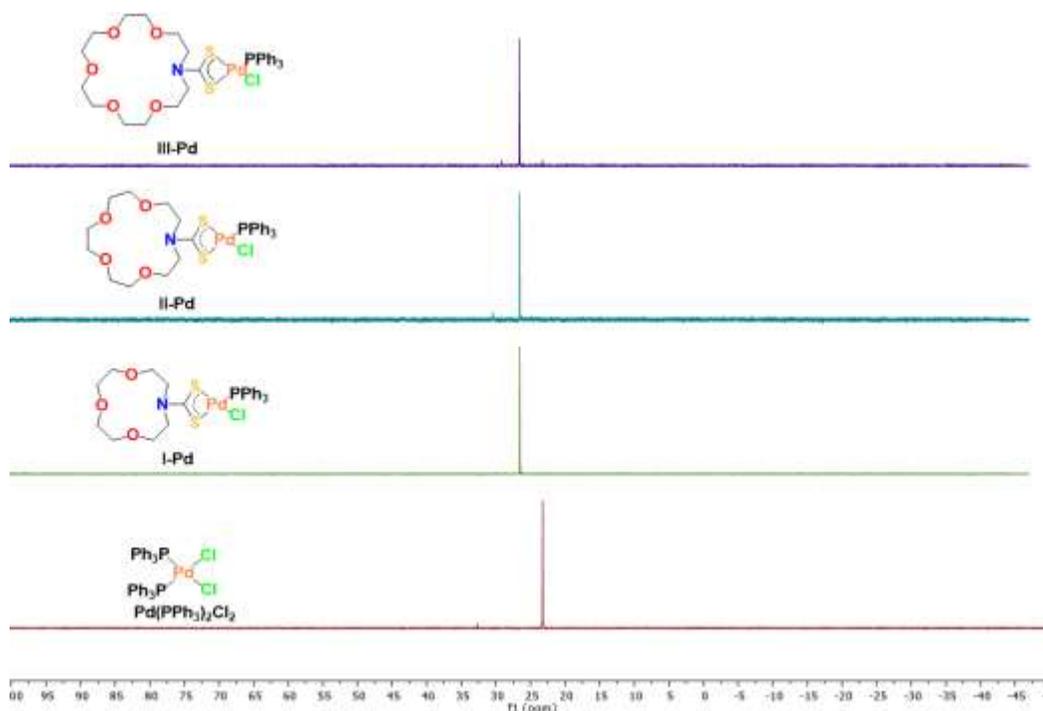


Figura 28. Comparación de los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **I-Pd**, **II-Pd**, **III-Pd** y **$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$** (CDCl_3 , 202 MHz, t. a.)

Tabla 16. Desplazamientos químicos de las señales de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$** , **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**

Compuesto	δ (ppm)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	23.25
I-Pd	26.51
II-Pd	26.52
III-Pd	26.56

Finalmente, podemos observar que a medida que el tamaño del macrociclo aumenta, la señal del fosforo se desplaza a menor campo, sin embargo, aunque consistente, esta variación es poco significativa ($\Delta\delta = 0.01$ ppm).

En los espectros de masas obtenidos para los complejos **I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**, por la técnica de ESI⁺ puede observarse que el valor de m/z que presentan los picos base, corresponde a la masa asociada a la fórmula general [M-Cl+PPh₃]⁺ donde M es la fórmula del complejo (**Figura 29**, **Anexos XLIX** y **L**).

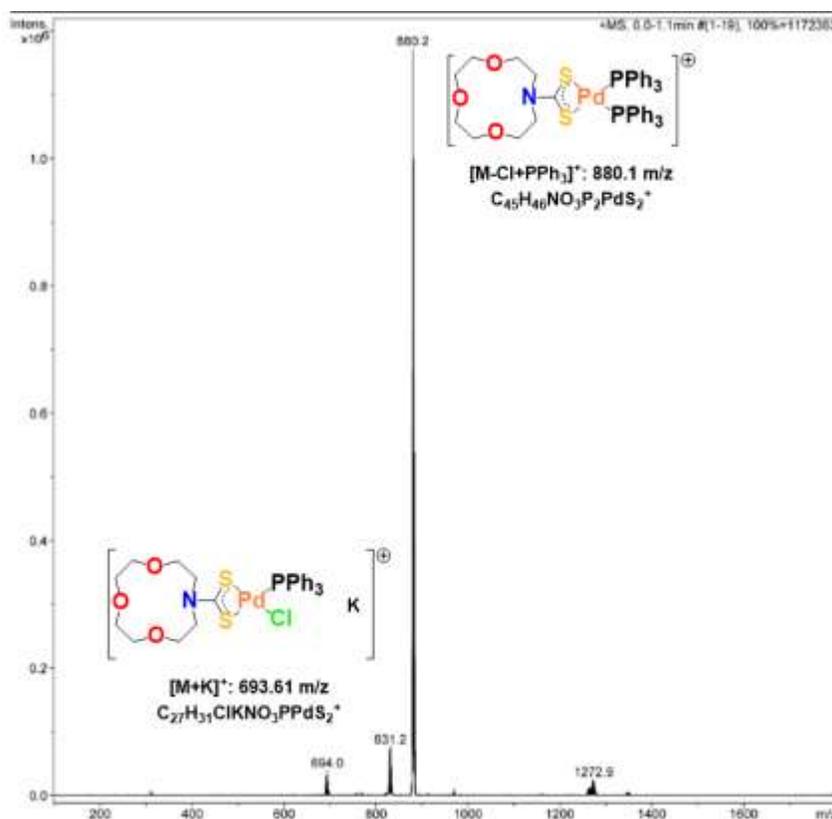


Figura 29. Espectro de masas por ESI⁺ de **I-Pd**

Lo anterior es consistente a lo observado con los complejos de níquel, en cuyo caso se observa que la relación m/z de los picos base es la asociada a un complejo con el ligante DTC y dos ligantes cloruro. En este caso, la masa de los picos base es la asociada a un complejo formado por el paladio, un ligante DTC y dos ligantes fosfina. Esto, debido a que, mientras los cloruros son bases duras, las fosfinas son bases blandas y el Pd(II) es un ácido blando, es por esto que se explica la estabilidad de la especie que presenta dos fosfinas unidas al centro de Pd(II).

Por otro lado, podemos observar que, en el caso de los compuestos **I-Pd** y **III-Pd**, muestran picos que corresponden a la masa del complejo más un ion potasio y un ion sodio, respectivamente. Si bien, en el caso de **I-Pd** la proporción de este aducto es muy baja, en el caso de **III-Pd** la proporción es casi la misma que la del pico base. Esto podría explicarse ya que el potasio tiene un radio iónico mayor al que puede contener la cavidad del macrociclo de menor dimensión, mientras que el

radio atómico del sodio permite que la cavidad del macrociclo de mayor tamaño lo contenga, haciendo este aducto más estable.

Por otro lado, se muestran las ampliaciones de los picos base y la comparación de sus patrones isotópicos con los calculados teóricamente, confirmando así las estructuras propuestas para estos (**Figura 30, Anexos LV y LVI**).

Finalmente, los resultados de análisis elemental de los tres complejos de paladio presentaron resultados cuyos valores de error experimental se encuentran debajo del 5%. Los espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los tres compuestos (**Figura 28**) no muestran presencia de sub productos ni materia prima de paladio. Por otro lado, y a excepción del compuesto **II-Pd**, los espectros RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no muestran presencia del DTC o algún subproducto (**Figuras 26, 27 y 28, Anexos XXV y XXVI**). En el caso específico del compuesto **II-Pd**, su espectroscopia RMN revela la presencia de hexano, sin embargo, esto se atribuye a que, debido a la cantidad obtenida, los espectros se realizaron con el compuesto residual de matraz en el que fue precipitado, precisamente de hexano.

Similar a lo propuesto para las sales de potasio, un análisis termoigravimétrico nos indicaría si las diferencias entre los valores experimentales y calculados de los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno pueden ser atribuidas a la presencia de disolventes como agua, cloroformo y/o diclorometano, en el producto sólido.

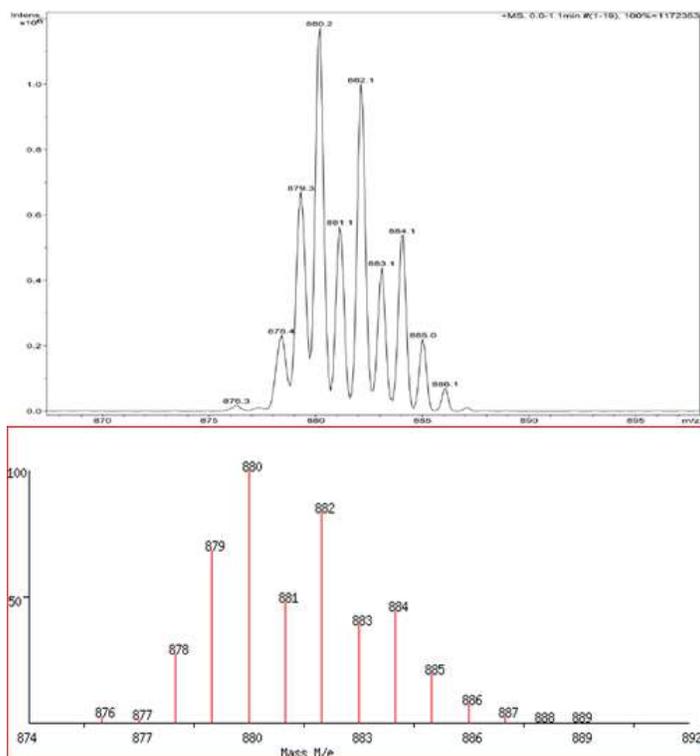


Figura 30. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁺ de **I-Pd** y el patrón isotópico calculado para la fórmula $[\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{P}_2\text{PdS}_2]^-$

5.3. Análisis cristalográfico

5.3.1. Difracción de rayos X de monocristal de I-Ni y I-Pd

Se lograron obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd** obtenidos mediante difusión lenta y a baja temperatura de una mezcla CHCl_3 -éter dietílico.

Ambos compuestos cristalizaron en un sistema triclinico con celda unitaria primitiva y con dos moléculas por unidad de celda sin presentar moléculas de disolvente en el arreglo cristalino indicando que estos compuestos son isomorfos (**Figuras 31** y **32**).

Alrededor del centro metálico, ambos compuestos exhiben una geometría cuadrada distorsionada (**Figuras 33** y **34**). El ángulo con mayor abertura se presenta entre los átomos Cl-M-P (**I-Ni**: $96.13(2)$ y **I-Pd**: $96.86(2)^\circ$) lo cual puede ser atribuido al volumen de los ligantes cloruro y fosfina. Por otro lado, el ángulo más alejado al esperado a la geometría cuadrada es el generado por los átomos S-M-S (**I-Ni**: $78.51(2)$ y **I-Pd**: $75.47(2)^\circ$), sin embargo, en ambos casos, este ángulo es consistente con lo reportado para complejos similares.^{54-58, 72-76}

Por su parte, el fragmento DTC presenta distancias C-S (**I-Ni**: $1.727(2)$, $1.724(2)$ Å y **I-Pd**: $1.725(2)$, $1.726(2)$ Å) y C-N (**I-Ni**: $1.319(7)$ Å y **I-Pd**: $1.312(7)$ Å) con valores que se encuentran cercanos a la media de los reportados para los enlaces C-S (1.81 Å), C=S (1.60 Å), C-N (1.47 Å) y C=N (1.28 Å), respectivamente. Confirmando así la existencia del fenómeno resonante alrededor de este fragmento. De igual manera, el valor del ángulo C-S-C (**I-Ni**: $108.00(1)^\circ$ y **I-Pd**: $110.5(1)^\circ$) es consistente con lo reportado (**Tabla 17**).^{54-58, 72-76}

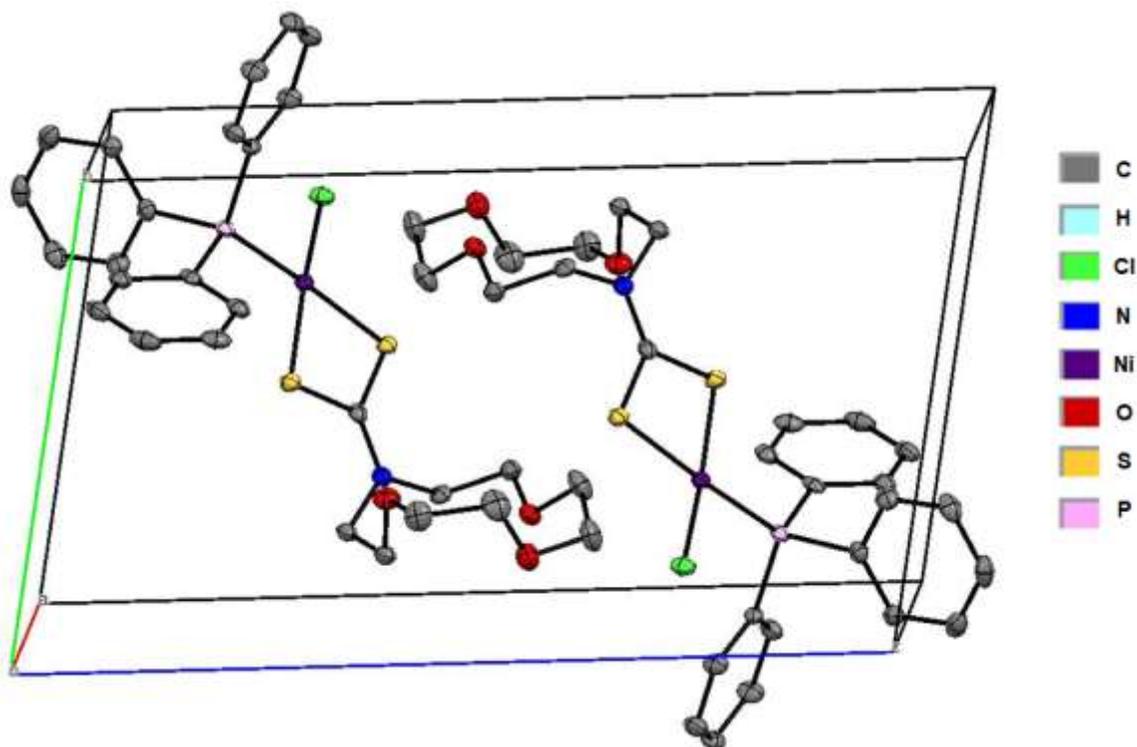


Figura 31. Celda unitaria del compuesto **I-Ni**. Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos

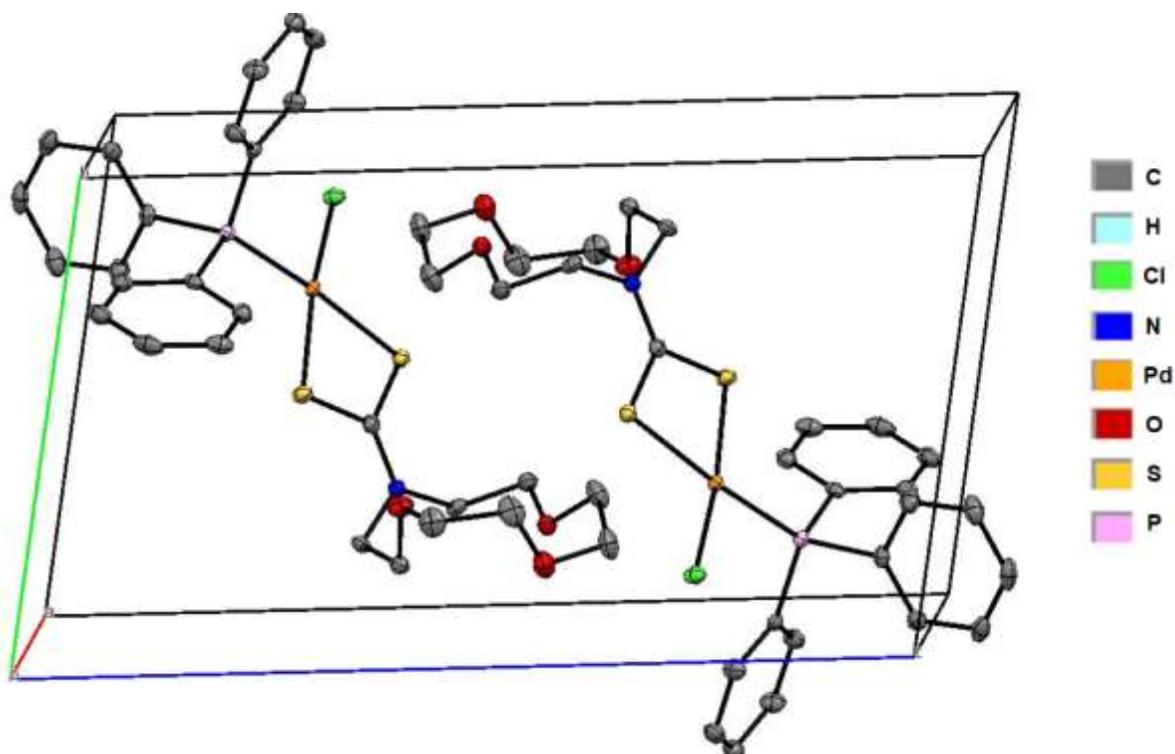


Figura 32. Celda unitaria del compuesto **I-Pd**. Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos

Tabla 17. Principales ángulos y distancias de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**

Enlace	I-Ni		I-Pd	
	Distancias (Å)	Ángulos (°)	Distancias (Å)	Ángulos (°)
C1-S1	1.726(2)	S2-C1-S1 108.00(1)	C1-S1 1.727(2)	S2-C1-S1 110.5(1)
C1-S2	1.725(2)	S2-Ni1-Cl1 91.19(2)	C1-S2 1.724(2)	S1-Pd1-Cl1 92.01(2)
C1-N1	1.312(2)	Cl1-Ni1-P1 96.13(2)	C1-N1 1.319(2)	Cl1-Pd1-P1 96.86(2)
S1-Ni1	2.180(7)	P1-Ni1-S1 94.74(2)	S1-Pd1 2.349(6)	P1-Pd1-S2 95.95(2)
S2-Ni1	2.223(6)	S2-Ni1-S1 78.51(2)	S2-Pd1 2.284(6)	S2-Pd1-S1 75.47(2)
Ni1-Cl1	2.196(7)		Pd1-Cl1 2.349(7)	
Ni1-P1	2.218(6)		Pd1-P1 2.298(6)	

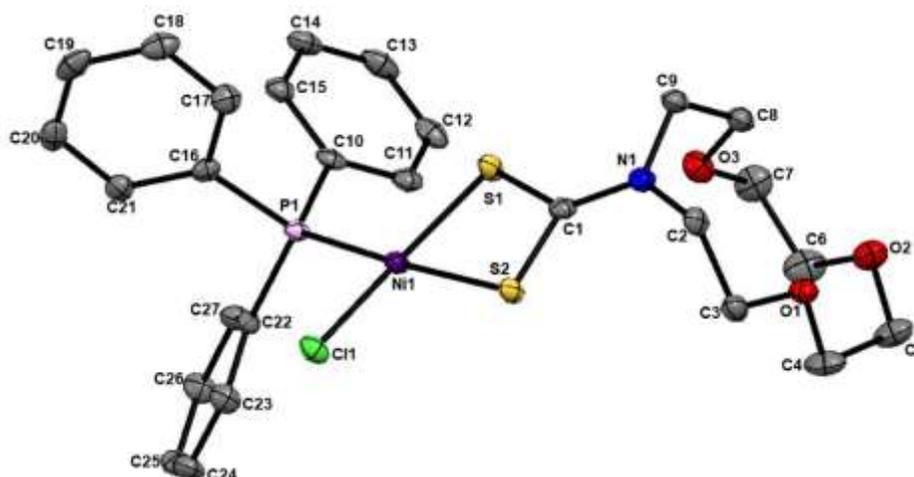


Figura 33. Estructura molecular del compuesto **I-Ni**. Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos. Elipsoides representados al 50% de probabilidad

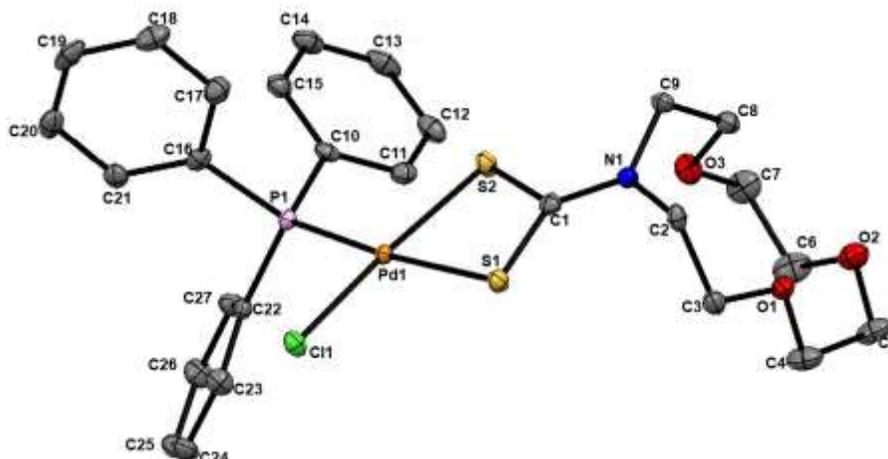


Figura 34. Estructura molecular del complejo **I-Pd**. Para mayor claridad, se omiten los hidrógenos. Elipsoides representados al 50% de probabilidad

El análisis supramolecular realizado para estas dos estructuras indica que, en ambos compuestos, las principales interacciones que estabilizan la red cristalina son los enlaces de hidrógeno. En la **Figura 35** se muestra que los enlaces de hidrógenos del tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$ los cuales se presentan entre dos fragmentos de aza-12-corona-3 por medio de la interacción entre el O1 y el hidrógeno axial C2H2B generando un anillo de tipo $\text{R}_2^2(8)$. Los valores de distancia y ángulos de enlace son **I-Ni** son 2.424 Å y 167.73° mientras que los respectivos de **I-Pd** son 2.423 Å y 167.41°. Es de resaltar para estas interacciones no se ven afectadas de manera relevante por el cambio del centro metálico.

Por su parte, el fragmento de trifenilfosfina (PPh_3) exhibe enlaces hidrógeno de tipo $\text{CH}\cdots\text{C}_{\text{Ar}}$ (**Figura 36**), con distancias de enlace mayores y ángulos de enlace menores a los observados entre los fragmentos macrocíclicos, indicando una menor fuerza de enlace, sin embargo, estas son más numerosas presentando interacciones entre tres fosfinas.

Al igual que en las interacciones $\text{CH}\cdots\text{O}$, estas interacciones no presentan variaciones significativas en las distancias y ángulos de enlace al cambiar el centro metálico (**Tabla 18**).

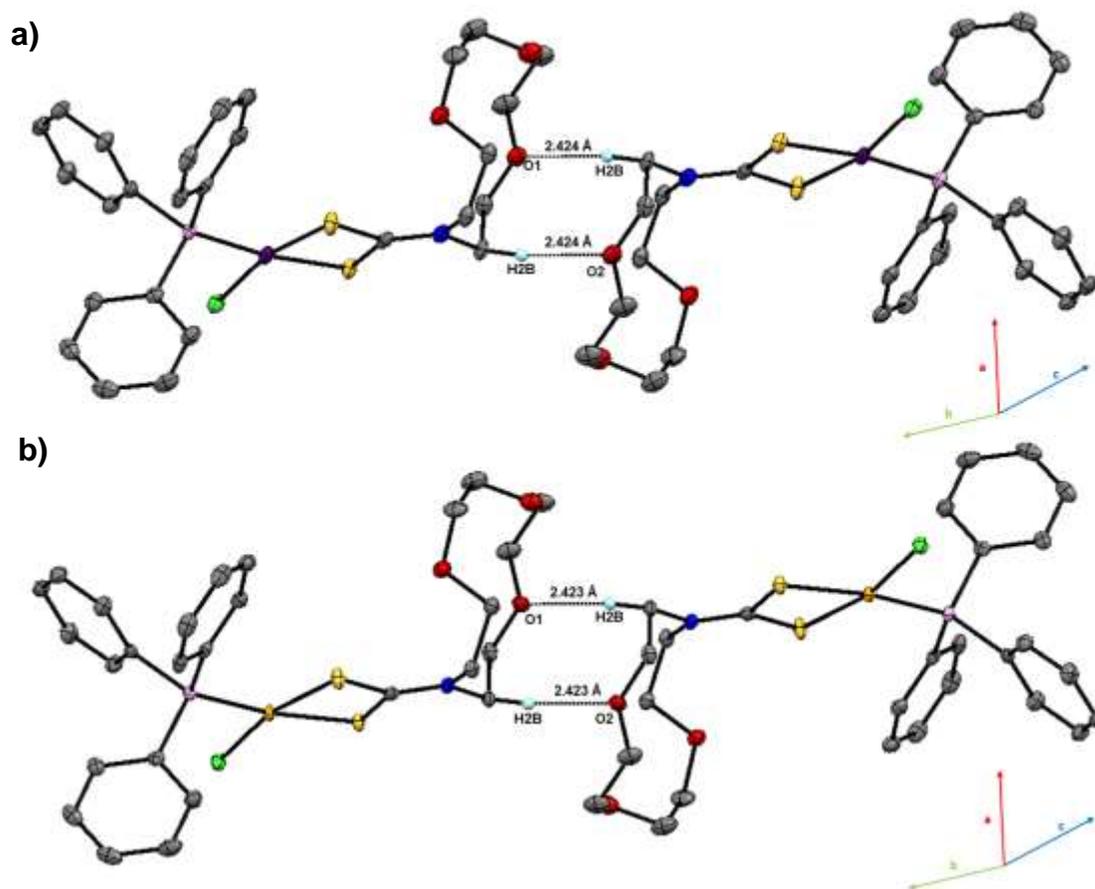


Figura 35. Enlaces de hidrógeno tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$ de los compuestos a) **I-Ni** y b) **I-Pd**

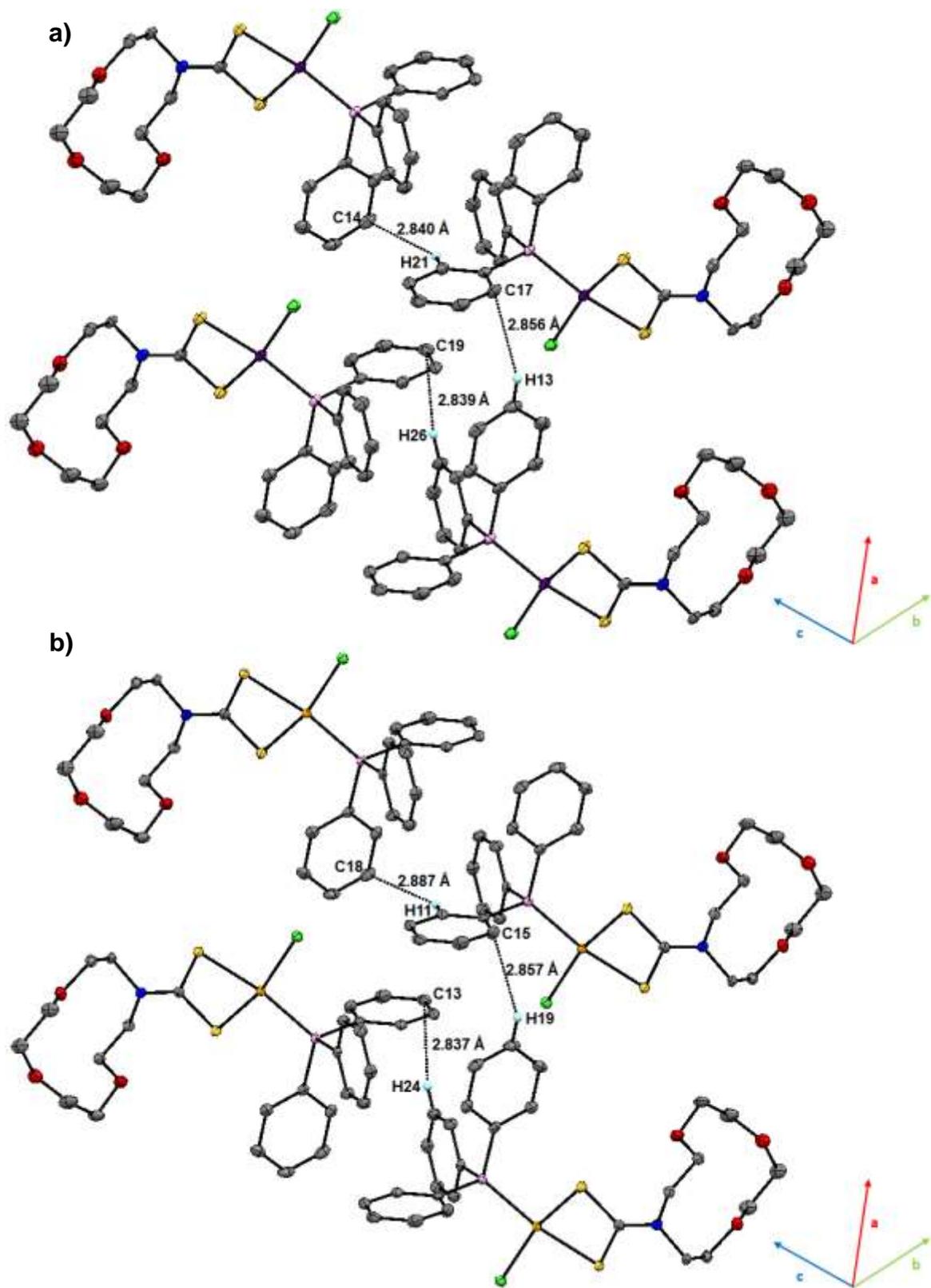


Figura 36. Enlaces de hidrógeno tipo $\text{CH}\cdots\text{C}_{\text{Ar}}$ de los compuestos a) **I-Ni** y b) **I-Pd**

Por otra parte, ambos compuestos presentan enlaces de hidrógeno de tipo CH...Cl que, al igual que los enlaces tipo CH...C_{Ar}, presentan distancias y ángulos indican una menor fuerza de enlace, comparados con los enlaces tipos CH...O. Es importante señalar que es este tipo de interacciones en el que se presentan mayores diferencias entre los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**.

El compuesto **I-Ni** solo muestra un tipo de enlaces de hidrógeno CH...Cl el cual se genera entre el cloruro presente en la esfera de coordinación del níquel y el hidrógeno H20 del fragmento fosfina de una segunda molécula. Esta interacción muestra la mayor distancia de enlace de este tipo mientras que su ángulo es el menor, ambos valores se encuentran en el rango establecido para enlaces de hidrógeno de fuerza media, no obstante, están muy cercanos a los valores de enlaces débiles (**Figura 37a**).^{87, 88}

Por su parte, el compuesto **I-Pd** muestra dos tipos de enlaces de hidrógeno CH...Cl. Al igual que su análogo de níquel se presenta una interacción entre uno de los hidrógenos de la trifenilfosfina (en este caso, el hidrógeno H12) y el cloruro de la esfera de coordinación del paladio. Este mismo cloruro presenta a su vez una segunda interacción con el hidrógeno ecuatorial H8A, estas interacciones generan un patrón a lo largo de toda la red cristalina (**Figura37b**). En ambos casos, las distancias de enlace son menores que la respectiva del compuesto **I-Ni** mientras que los ángulos de enlace son similares, siendo la interacción con la trifenilfosfina la más relevante.

Tabla 18. Principales interacciones intermoleculares de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**

Enlace	I-Ni			I-Pd			
	Distancias (Å)	Ángulos Átomos (°)		Distancias Enlace (Å)	Ángulos Átomos (°)		
	CH...O			CH...O			
H2B...O1 ^a	2.424	C2-O1-H2B	167.73	H2B...O1 ^a	2.423	C2-O1-H2B	167.41
	CH...C _{Ar}			CH...C _{Ar}			
H13...C17 ^b	2.856	C13-H13-C17	143.03	H19...C15 ^b	2.857	C19-H19-C15	141.76
H21...C14 ^c	2.840	C21-H21-C14	142.75	H11...C18 ^c	2.887	C11-H11-C18	142.20
H26...C19 ^c	2.839	C26-H26-C19	149.96	H24...C13 ^c	2.837	C24-H24-C13	150.34
	CH...Cl			CH...Cl			
H20...Cl1 ^d	2.994	C20-H20-Cl1	139.67	H12...Cl1 ^d	2.907	C12-H26-Cl1	140.07
				H8A...Cl1 ^e	2.942	C8-H8A-Cl1	130.3
	π...π ^d			π...π ^d			
-	4.168	-	-	-	4.197	-	-

Códigos de simetría: a= 2-x,-y,1-z; b= -1+x,y,z; c= 1-x,2-y,-z; d= 2-x,2-y,-z; e= x,-1+y,z

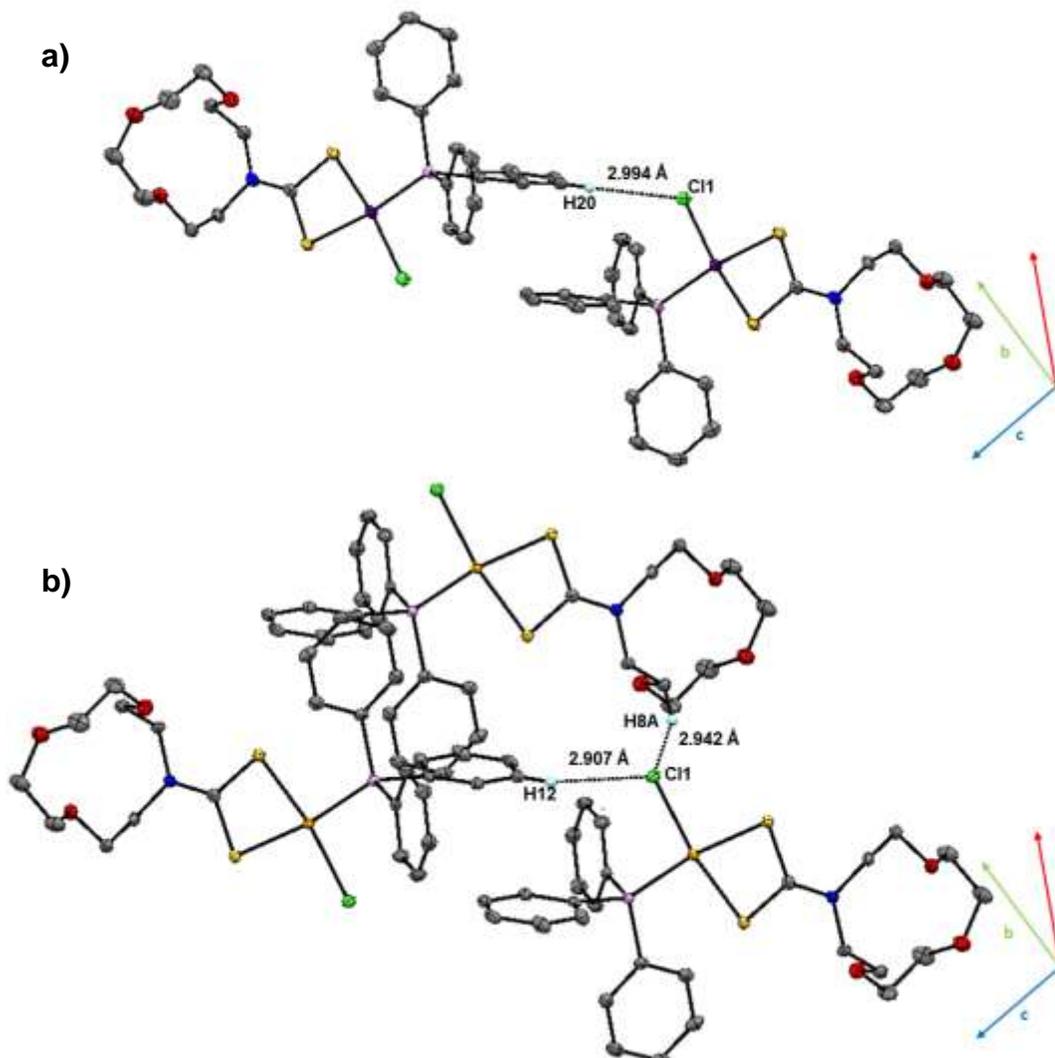


Figura 37. Enlaces de hidrógeno tipo CH \cdots Cl de los compuestos a) **I-Ni** y b) **I-Pd**

Sumado a esto, en ambos casos, el arreglo cristalino también presenta interacciones del tipo π - π de tipo paralela desplazada generada entre dos anillos aromáticos de dos fragmentos PPh₃ (**Figura 38**) presentando, nuevamente, poca diferencia entre los valores de la distancia y ángulo de enlace entre los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**. Dichos valores corresponden al rango asociado con interacciones de tipo $\pi \cdots \pi$ de fuerza media.^{87, 88}

Finalmente, como fue indicado en la introducción de este trabajo, el impedimento estérico generado por la fosfina sobre el centro metálico es un parámetro que, en el caso de los complejos de platino, puede dar una predicción sobre la actividad citotóxica. La **Tabla 19** y la **Figura 39** muestran los valores de los ángulos y las distancias H-M y C-M. Se puede observar que el compuesto **I-Ni** presenta menores distancias C-M e H-M mientras que sus ángulos de enlace son menores en aproximadamente 10°.

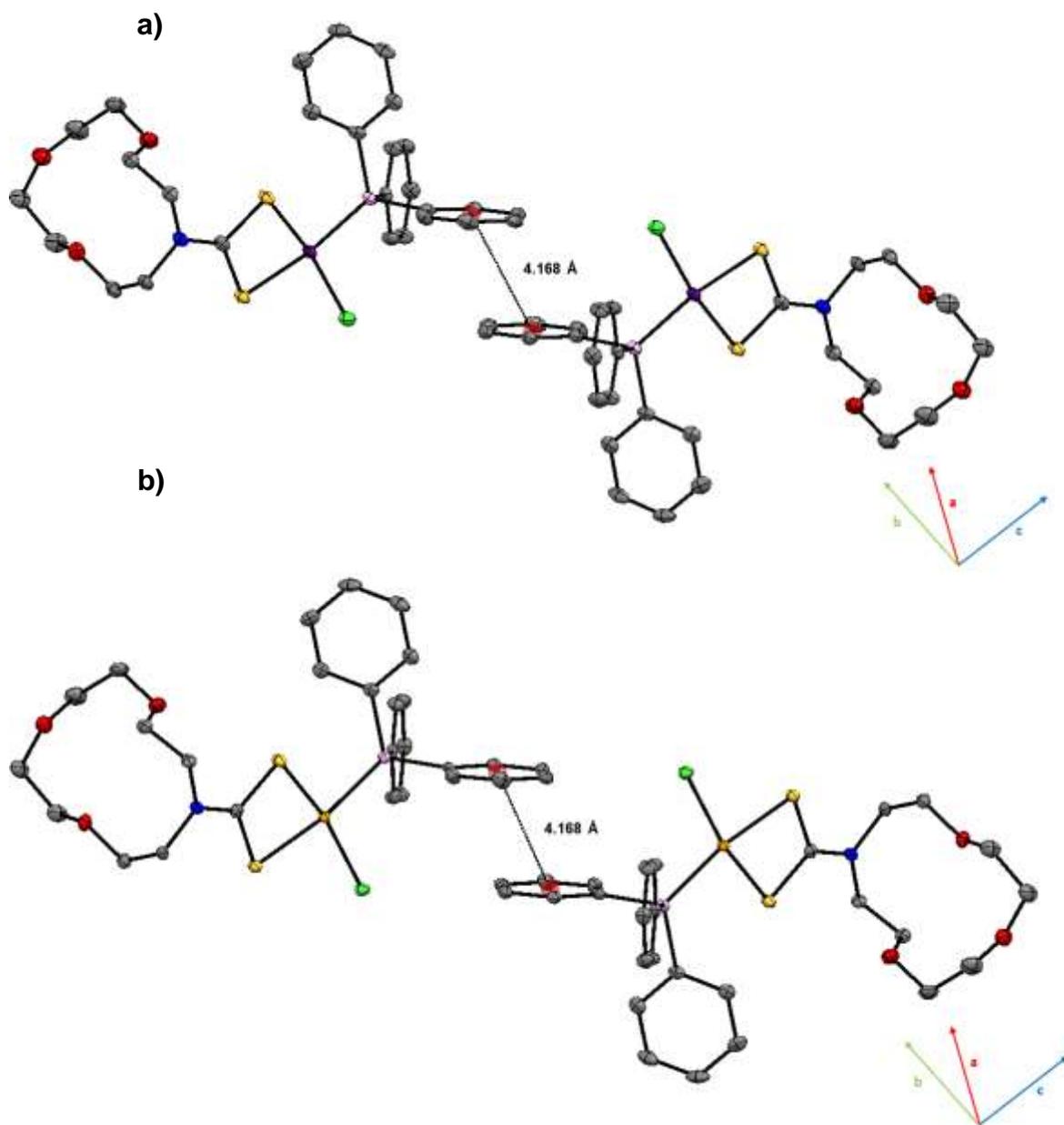


Figura 38. Interacciones $\pi \cdots \pi$ de los compuestos a) I-Ni y b) I-Pd

Tabla 19. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos I-Ni y I-Pd

I-Ni				I-Pd			
Distancias		Ángulos		Distancias		Ángulos	
Enlace	(Å)	Átomos	(°)	Enlace	(Å)	Átomos	(°)
Ni1-H17	3.207	P1-Ni1-H17	59.49	Pd1-H15	3.283	P1-Pd1-H15	57.60
Ni1-C17	3.355	P1-Ni1-C17	49.30	Pd1-C15	3.714	P1-Pd1-C15	47.76

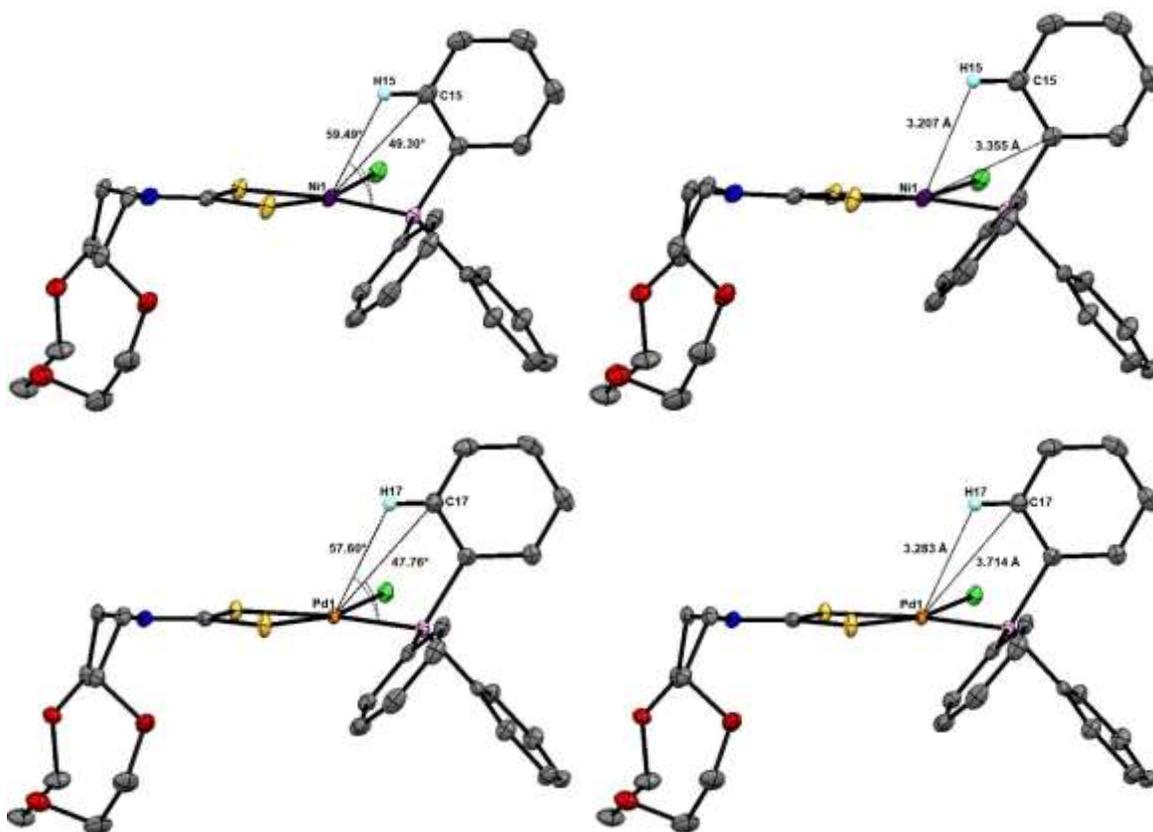


Figura 39. Distancias y ángulos relevantes en la protección axial de compuestos **I-Ni** y **I-Pd**

5.3.2. Superficies de Hirshfeld

Las *superficies de Hirshfeld* son una herramienta útil para el análisis de las interacciones supramoleculares pues son una manera novedosa de visualizarlas en un entorno cristalino además de poderlas jerarquizar por medio de un código de colores que va de blanco (menor fuerza) a rojo (mayor fuerza).

Por su parte, los *diagramas de huella dactilar* son gráficos 2D en los que se representa las relaciones entre la distancia de un punto de la superficie de Hirshfeld al átomo *interior* más cercano (d_i) y la distancia entre esta superficie y el átomo *exterior* más cercano (d_e). Estos gráficos muestran los porcentajes de contribución de cada uno de los tipos de contacto en la molécula además de presentar también la relevancia de estas, basadas, de manera similar, en un código de colores (el rojo representa los contactos más cercanos mientras que el azul representa los contactos más alejados).⁸⁹

Las **Figuras 40a** y **41a** muestran las superficies de Hirshfeld de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**, respectivamente, obtenidas con el software *CrystalExplorer*. En ambos casos se puede observar que se presentan dos principales puntos de contacto alrededor del fragmento de aza corona éter, estos corresponden a los enlaces de hidrógenos presentados en la **Figura 35**. Por otra parte, también pueden verse puntos de

contacto, aunque menos relevante que el anterior, en el fragmento de trifenilfosfina siendo consistente con los enlaces de hidrógeno presentados en la **Figura 35**.

En cuanto a las huellas dactilares (**Figuras 40b** y **41b**) ambos compuestos muestran gráficos similares. Para ambos compuestos las principales interacciones son del tipo $H\cdots H$, $H\cdots C/C\cdots H$, $H\cdots Cl/Cl\cdots H$ y $H\cdots O/O\cdots H$ presentando entre el 89% de estas (**Tabla 20**).

La principal diferencia la podemos observar en las interacciones $H\cdots H$ que representan el 58.1% de los contactos de **I-Ni** mientras que en **I-Pd** representan el 57.1%. Por su parte las interacciones $H\cdots Cl/Cl\cdots H$ también muestran una diferencia considerable representando el 7.9% para **I-Ni** y el 8.3% para **I-Pd**. Esta última variación es consistente con lo observado en el estudio de difracción de rayos X de monocristal pues el compuesto **I-Ni** muestra solamente un puente de tipo $H\cdots Cl$ mientras que el compuesto **I-Pd** presenta dos. La variación en las interacciones $H\cdots H$ puede ser resultado de la variación de las interacciones $H\cdots Cl/Cl\cdots H$ pues, en el caso del compuesto **I-Ni**, la ausencia de una segunda interacción $H\cdots Cl$ aumenta, en proporción el valor de las interacciones $H\cdots H$.

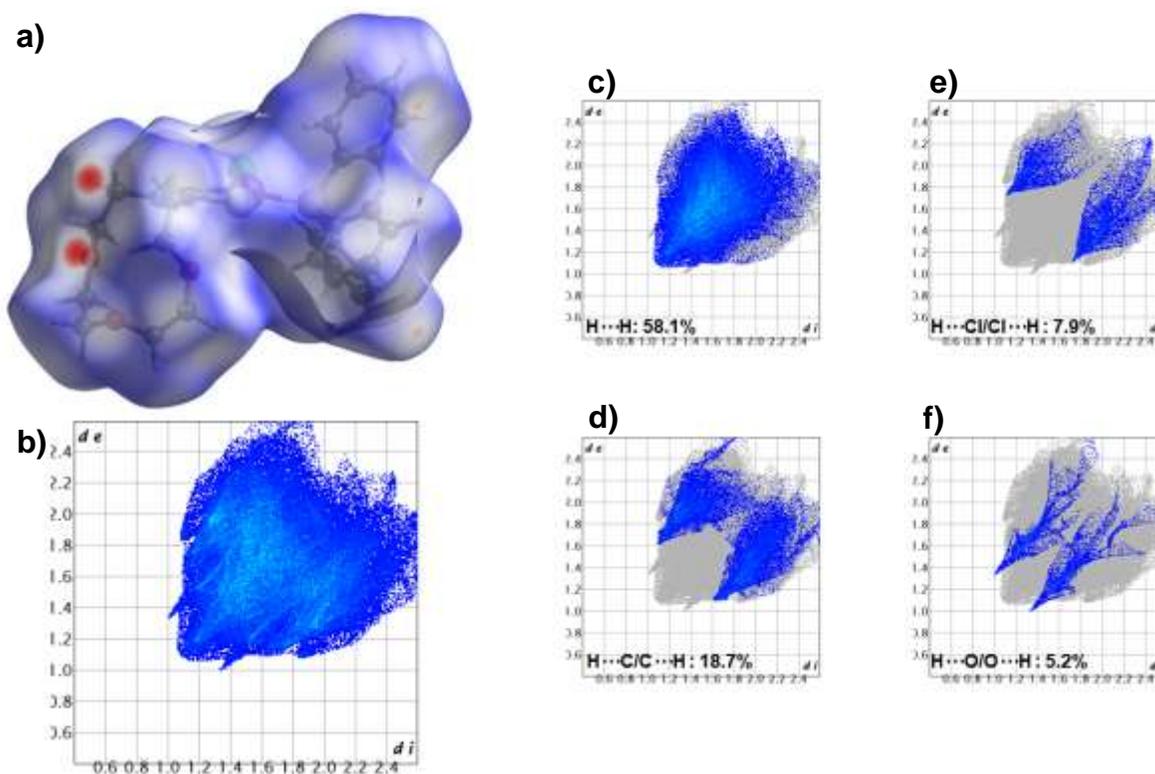


Figura 40. Superficie de Hirshfeld (a), diagrama de huella dactilar (b) y principales contactos (c-f) del compuesto **I-Ni**

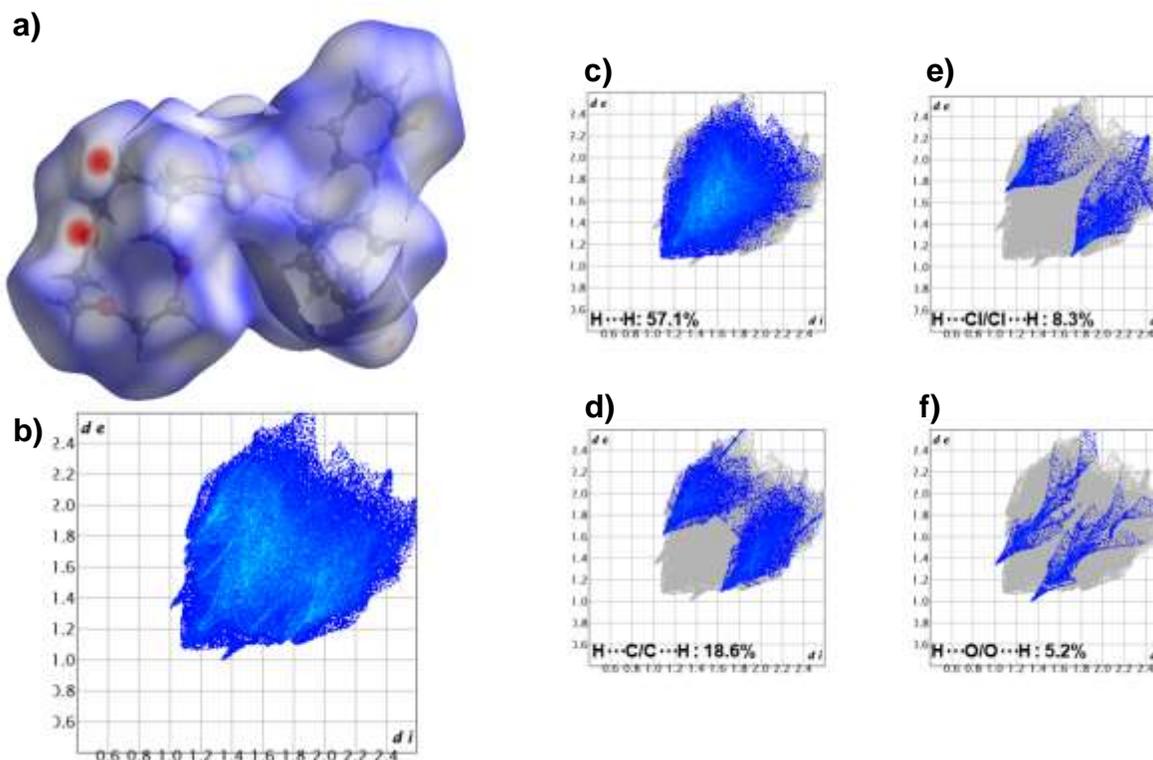


Figura 41. Superficie de Hirshfeld (a), diagrama de huella dactilar (b) y principales contactos (c-f) del compuesto **I-Pd**

Tabla 20. Principales tipos de interacciones en los compuestos **I-Ni** y **I-Pd**

I-Ni		I-Pd	
Interacción	Porcentaje	Interacción	Porcentaje
H····H	58.1	H····H	57.1
H····C/C····H	18.7	H····C/C····H	18.6
H····Cl/Cl····H	7.9	H····Cl/Cl····H	8.3
H····O/O····H	5.2	H····O/O····H	5.2

5.4. Evaluación citotóxica

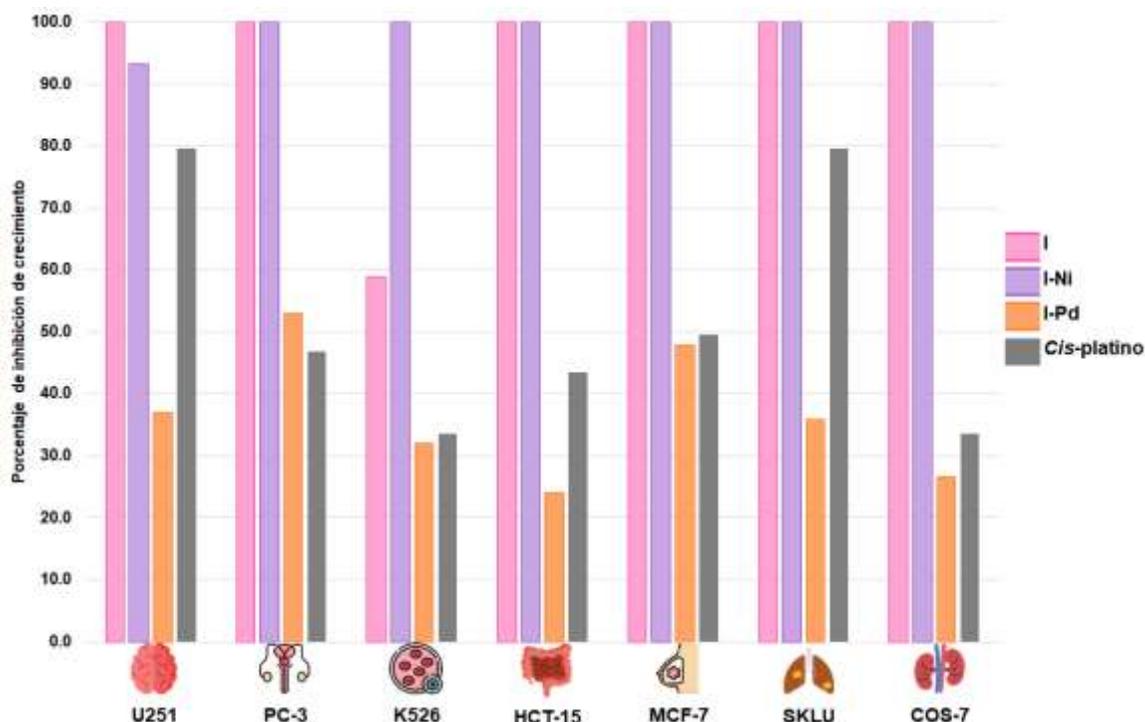
La actividad citotóxica de las sales de potasio y sus derivados de níquel y paladio fue evaluada sobre seis líneas celulares cancerígenas de alta incidencia en México: U251 (glía del sistema nervioso central), PC-3 (Próstata), K562 (Leucemia), HCT-15 (Colon), MCF-7 (Mama) y SKLU (Pulmón) realizando un screening primario a 10 μ M usando DMSO <1% como vehículo y el método de Sulforodamina B (SRB) como método de cuantificación. De igual manera, para evaluar la selectividad de estos compuestos se realizó el mismo ensayo sobre la línea celular sana de riñón de mono (COS-7). Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 21**.

Para realizar un mejor análisis, los resultados se graficaron por separado, agrupándolos en función del tamaño del éter corona (**Graficas 1-3**).

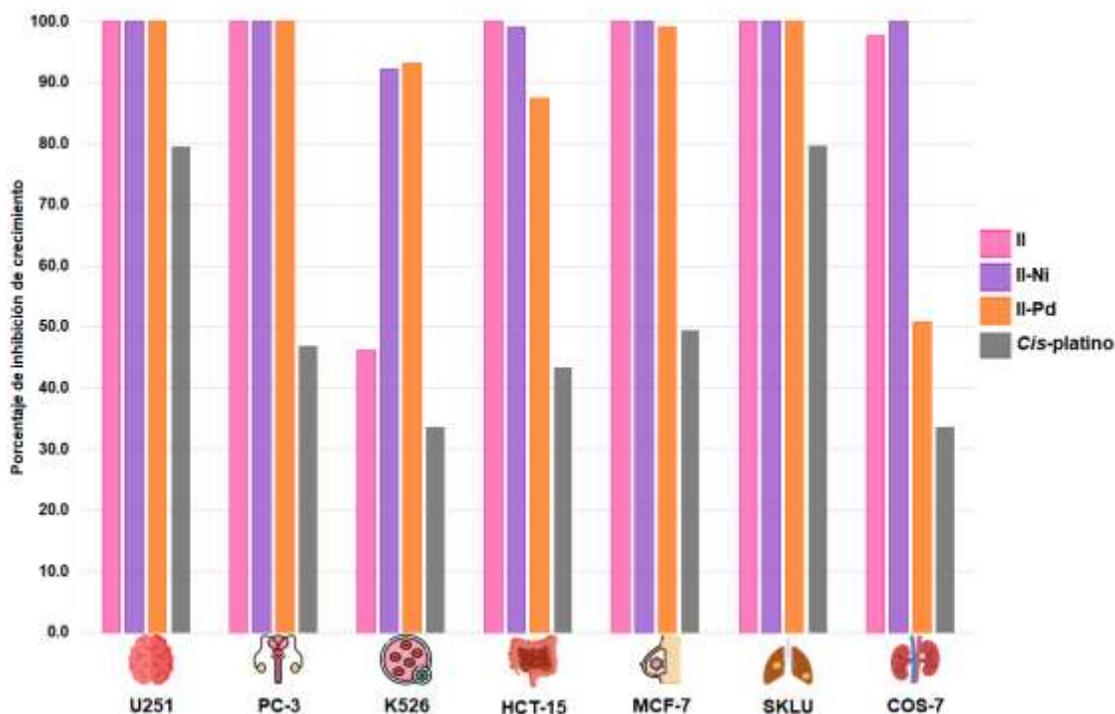
Las tres sales de potasio (**I, II y III**) presentan una alta actividad citotóxica sobre las líneas cancerosas, sin embargo, son poco selectivas pues también presentan una alta actividad sobre las células sanas. Sin embargo, la selectividad de estos compuestos aumenta en función del tamaño lo que podría indicar que este es factor incidente en la actividad citotóxica.

Tabla 21. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 10 μ M. Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%

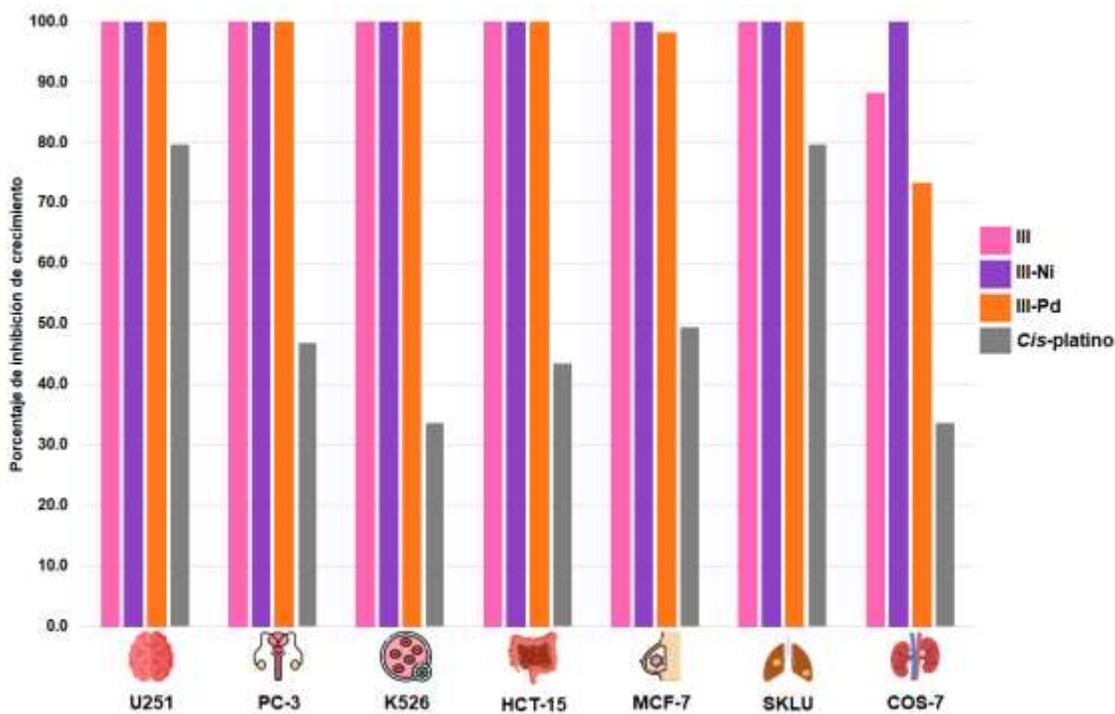
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
I	100.0	100.0	58.9	100.0	100.0	100.0	100.0
II	100.0	100.0	46.2	100.0	100.0	100.0	97.7
III	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	88.1
I-Ni	93.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
I-Pd	37.0	53.0	32.0	24.1	47.9	35.9	26.6
II-Ni	100.0	100.0	92.2	99.1	100.0	100.0	100.0
II-Pd	100.0	100.0	93.2	87.5	99.1	100.0	50.9
III-Ni	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
III-Pd	100.0	100.0	100.0	100.0	98.2	100.0	73.4
cis-platino	79.6	46.9	33.6	43.5	49.5	79.7	33.6



Grafica 1. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos **I, I-Ni y I-Pd** a 10 μ M. Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%



Grafica 2. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos II, II-Ni y II-Pd a 10 μ M. Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%



Grafica 3. Porcentaje de inhibición de crecimiento celular con los compuestos III, III-Ni y III-Pd a 10 μ M. Incubación: 48 h, Vehículo: DMSO <1%

Por su parte, los compuestos de níquel (**I-Ni**, **II-Ni** y **III-Ni**) presentan una alta citotoxicidad sobre todas las líneas celulares, incluyendo las células sanas. Sin embargo, es importante señalar que, al realizar las disoluciones de los compuestos estos presentaron un cambio paulatino de coloración de morado a verde por lo que se planteó monitorear por RMN el comportamiento del compuesto **I-Ni** en el vehículo usado. Así, 5 mg del compuesto fueron disueltos en DMSO. A las 6 h se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y de ^{31}P en CDCl_3 , siendo este último el que más información proporcionó pues el espectro obtenido no mostró la señal característica del compuesto ($\delta = 20.84$ ppm) si no que se observó una señal única en $\delta = -5.4$ ppm indicando la presencia de fosfina libre lo que sugiere que esta ha sido remplazada por DMSO en la esfera de coordinación del complejo.

Con los experimentos anteriores se puede decir que el nuevo compuesto, **I-NiDMSO**, presenta una alta actividad citotóxica gracias a la solubilidad proporcionada tanto por el fragmento de aza corona éter y el de DMSO. Sin embargo, este nivel de citotoxicidad también podría ser explicado por un efecto sinérgico entre el compuesto **I-NiDMSO** y la fosfina libre.

En cuanto a los compuestos de paladio (**I-Pd**, **II-Pd** y **III-Pd**) podemos observar que, en los tres casos, estos son mucho más selectivos que sus sales de potasio y sus análogos de níquel.

Para poder comparar de mejor manera los derivados de níquel y los de paladio se realizó el mismo experimento para monitorear el comportamiento del compuesto **I-Pd** en el vehículo usado. En este caso, el derivado de paladio mostró, a las 6 h, mayor estabilidad pues en el espectro de RMN de ^{31}P se observó la señal representativa del compuesto ($\delta = 26.51$ ppm).

Si bien los tres compuestos de paladio son más selectivos a las células cancerosas que los demás compuestos sintetizados, también se observa una tendencia en la citotoxicidad con el siguiente comportamiento **I-Pd** < **II-Pd** < **III-Pd** indicando que el fragmento de aza corona éter es el factor relevante. Esta tendencia también se observa en su solubilidad en medios acuosos lo que indicaría que, es esta la propiedad que confiere el potencial citotóxico de estos compuestos.

El compuesto **II-Pd** es el que presenta la mejor actividad ya que, es más citotóxico que **I-Pd** y más selectivo que **III-Pd** lo que indica que, el tamaño más óptimo, de los tres aza corona éteres analizados es el 15-aza-corona-4.

Finalmente, no se realizó la comparación entre la actividad citotóxica de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd** y sus parámetros cristalográficos como se plantea en la introducción y en la sección 5.3.1 ya que, el experimento de estabilidad sugiere que la fosfina en el compuesto **I-Ni** ha sido desplazada por el DMSO usado como vehículo y cualquier intento de correlación entre estos sería incorrecto.

6. Conclusiones

Se lograron sintetizar y caracterizar dos nuevos DTC de potasio (**I** y **III**) al igual se completó la caracterización de un tercero (**II**). Comparada con lo reportado, la ruta de síntesis planteada en este trabajo no muestra diferencias significativas entre el rendimiento del compuesto **II** y su análogo de sodio.

De igual manera, se sintetizaron y caracterizaron sus derivados heterolépticos de níquel y paladio. La serie de níquel fue obtenida usando CHCl_3 como disolvente mientras que la serie de paladio fue obtenida usando CH_2Cl_2 .

Los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no mostraron alguna tendencia en el desplazamiento de C1 en función de la variación del tamaño del macrociclo, indicando que, electrónicamente, este no influye en el comportamiento del fragmento del DTC como ligante libre ni en los complejos.

Los espectros de masas ESI permitieron observar una tendencia en el comportamiento de los complejos pues en cada uno de los espectros de la serie de níquel se observó cómo pico base el correspondiente a la fórmula $[\text{M}-\text{PPh}_3+\text{Cl}]^-$ mientras que la serie de paladio se observó el correspondiente a la fórmula $[\text{M}-\text{Cl}+\text{PPh}_3]^+$ siendo consistente a lo esperado según la teoría ácido-base de Pearson.

La obtención de cristales de los compuestos **I-Ni** y **I-Pd** permitió la determinación inequívoca de su estructura. Con esto se logró realizar el análisis cristalográfico permitiendo determinar las distancias y ángulos más importantes en cada molécula.

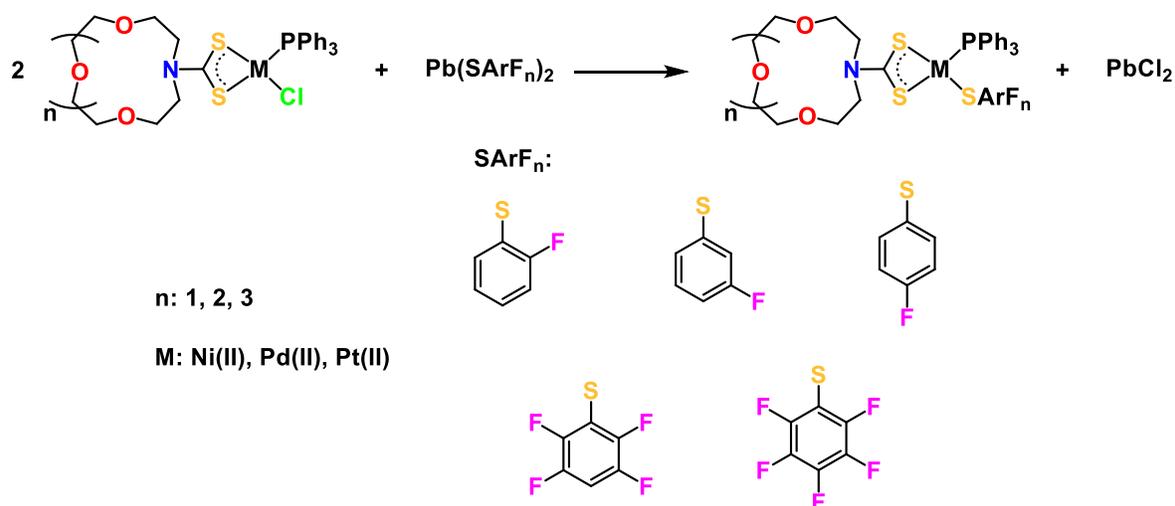
De igual manera, el análisis supramolecular mostró que las principales interacciones no covalentes en la red cristalina en ambos casos son los enlaces de hidrógeno y las interacciones $\pi \cdots \pi$ las cuales pudieron ser cuantificadas y jerarquizadas gracias al estudio de sus superficies de Hirshfeld y a sus diagramas de huella dactilar, mostrando que ambos compuestos son isomorfos y que el cambio de metal de níquel a paladio no afecta de manera significativa en el arreglo cristalográfico.

El screening primario de citotoxicidad a $10 \mu\text{M}$, mostró que los nueve compuestos presentan actividad citotóxica sobre las líneas celulares examinadas. Los compuestos de paladio presentaron una mayor inhibición del crecimiento celular en las líneas celulares cancerígenas que en las sanas. De estos, el compuesto **II-Pd** resultó el más eficaz presentando valores de inhibición de crecimiento mayor al 85% en las líneas células cancerosas y menor al 55% en la línea celular sana, indicando que, en los complejos de paladio, el macrociclo más óptimo, es el 15-aza-corona-4.

7. Perspectivas

Con los resultados de este proyecto, se plantea una exploración más amplia de la actividad biológica de los compuestos obtenidos y estudiar su funcionalización, planteando las siguientes perspectivas a futuro:

- Obtener los valores IC_{50} de los compuestos de paladio.
- Realizar los estudios de docking molecular del compuesto con mejor valor de IC_{50} usando como diana molecular el ADN.
- Sintetizar los complejos análogos de platino y estudiar su actividad biológica.
- Funcionalizar los complejos con fragmentos fluorados como se muestra en el **Esquema 4**. Ya que se sabe que la presencia de átomos de flúor suele mejorar la actividad biológica^{90, 91}:



Esquema 4. Propuesta de funcionalización de los compuestos obtenidos

- Sabiendo que al aumentar el tamaño del macrocilco se aumenta la solubilidad de los complejos en sistemas acuosos, estudiar la actividad catalítica de los complejos de Pd(II) en reacciones de acoplamiento C-C en estos medios.

8. Sección experimental

8.1. Materiales y reactivos

Todos los disolventes y los reactivos usados para la síntesis de las sales de potasio fueron adquiridos en Sigma-Aldrich. Por su parte, los complejos fueron obtenidos usando precursores metálicos sintetizados en el laboratorio.

Para el Ni(PPh₃)Cl₂ se siguió la metodología reportada por el grupo de trabajo de Jamison⁹² sustituyendo el disolvente por isopropanol.

Para el Pd(PPh₃)₂Cl₂ la metodología empleada fue la reportada por el equipo de trabajo de Hahn.⁹³

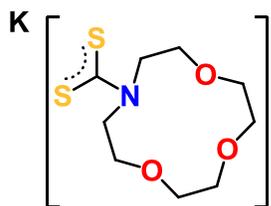
8.2. Equipos de análisis

Para las reacciones a 0.0 °C se usó un ultra enfriador CRYO 01-80.

Los experimentos de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, HSQC, HMBC y COSY se realizaron el equipo Bruker Ascend 500 MHz. Los experimentos de FT-IR, fueron realizados en un equipo FT-IR NICOLET IS-50, Thermo Fisher Scientific, empleando la técnica de reflectancia total atenuada, equipado con un accesorio de ATR diamante. La espectrometría de masas fue realizada con la técnica de ionización por electrospray (ESI+/-) en un espectrómetro de masas Bruker Esquire 600 acoplado a un cromatógrafo de líquidos Agilent 1200. Los puntos de fusión fueron obtenidos en tubos capilares mediante un fusiómetro Termofisher. El análisis elemental se realizó por la técnica de calcinación con un analizador Thermo Scientific Flash 2000 a una temperatura de 950 °C y una microbalanza Mettler Toledo XP6. Los experimentos de difracción de rayos-X de los monocristales obtenidos se llevaron a cabo con un equipo Bruker Apex-Duo con goniómetro de tres círculos D8, detector APEX II usando la microfuelle Incoatec ImS de molibdeno.

8.3. Síntesis de las sales de potasio

Procedimiento general: En un microreactor de 5 mL se añadieron 1.5 mmol del respectivo aza corona éter, 1.5 mmol (84.2 mg) de KOH y 3 mL de MeOH. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 30 minutos. Posteriormente, se colocó en el ultraenfriador hasta alcanzar 0.0° por 5 minutos y se agregó, gota a gota CS₂ en exceso (8 mmol, 0.5 mL) por seis, doce y dieciocho horas, respectivamente. Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente en rotavapor y se dejó a ultra vacío por 4 horas. Finalmente, el polvo beige obtenido se lavó con tres porciones de 5 mL de éter dietílico y se filtró a vacío.



Compuesto I

Sólido beige. **Rendimiento:** 61%. **P.F.:** 209 °C (descompone).

IR (ATR, ν cm⁻¹): 1440 (C–N), 1293 (C=S), 985 (C–S). **¹H**

RMN: (500 MHz, DMSO–d₆) δ = 4.28 (t, ³J = 5.5 Hz, 4H, H₂),

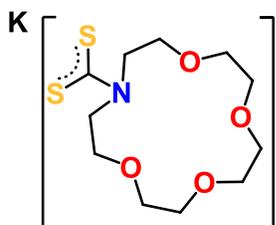
3.74 (t, ³J = 5.5 Hz, 4H, H₃), 3.58–3.47 (m, 8H, H₄–H₅). **¹³C**

RMN: (125 MHz, DMSO–d₆) δ = 214.7 (C₁), 71.4, 69.8, 69.3,

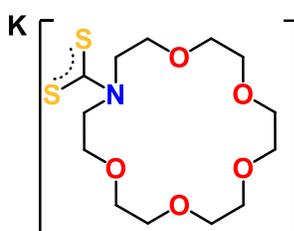
53.1 (C₂–C₅). **MS (ESI⁺) [M–K]:** 249.5 m/z. Análisis elemental

para $[C_9H_{16}KNO_3S_2]$ (%cal/exp): C(37.34/36.91), H(5.57/5.61), N(4.84/4.85).

Compuesto II



Sólido beige. **Rendimiento:** 57%. **P.F.:** 215 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1}):** 1464 (C–N), 1268(C=S), 997 (C–S). **1H RMN:** (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.14 (t, 3J = 6.2 Hz, 4H, H2), 3.70 (t, 3J = 6.2 Hz, 4H, H3), 3.58–3.43 (m, 12H, H4–H6). **^{13}C RMN:** (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 214.8 (C1), 70.1, 69.4, 69.3, 69.1, 68.8, 55.0 (C2–C6). **MS (ESI $^+$)** [M–K] $^-$: 293.6 m/z. Análisis elemental para $[C_{11}H_{20}NO_4S_2] \cdot H_2O$ (%cal/exp): C(37.59/36.20), H(6.31/6.02), N(3.98/3.91).



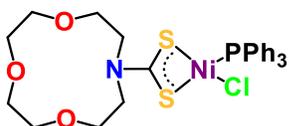
Compuesto III

Sólido beige. **Rendimiento:** 77%. **P.F.** 200 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1})** 1423 (C–N), 1284 (C=S), 961 (C–S). **1H RMN:** (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.21 (t, 3J = 6.1 Hz, 4H, H2), 3.63 (t, 3J = 6.1 Hz, 4H, H3), 3.57–3.47 (m, 16H, H4–H7). **^{13}C RMN:** (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 214.5 (C1), 70.1, 70.1, 69.8, 69.8, 69.7, 68.5, 53.0 (C2–C7). **MS (ESI $^+$)** [M–K] $^-$: 337.7 m/z. Análisis elemental para $[C_{13}H_{24}KNO_5S_2]$ (%cal/exp): C(41.36/42.52), H(6.41/6.13), N(3.71/3.89).

8.4. Síntesis de los complejos de Ni(II)

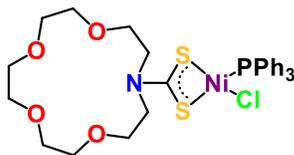
Procedimiento general: En un matraz de 50 mL se colocaron 0.05 mmol de la respectiva sal de potasio, 0.05 mmol (32.7 mg) de $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ y 30 mL de cloroformo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación por 24 h. Posteriormente, se evaporó casi a sequedad (3 mL) en rotovapor y el concentrado se filtró con celita, usando 2 mL de cloroformo frío, para eliminar el KCl generado. El complejo se precipitó del filtrado usando 20 mL hexano. Finalmente, el sólido morado obtenido se filtró a vacío y se lavó con tres porciones de 5 mL éter dietílico.

Compuesto I-Ni



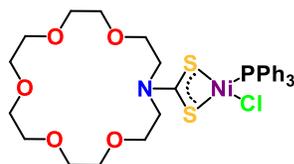
Sólido morado. **Rendimiento:** 90%. **P.F.:** 180 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1}):** 1516 (C–N), 1356 (C–P), 1123 (C–S). **1H RMN:** (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95–7.29 (m, 15H, H9–H11), 4.04–3.50 (m, 16H, H2–H5). **^{13}C RMN:** (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 206.0 (C1), 134.4, 130.6, 128.6, 128.5 (C8–C11), 71.3, 70.6, 70.5, 69.4, 50.9, 50.3 (C3–C5). **^{31}P RMN:** (202 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.8. **MS (ESI $^-$)** [M– PPh_3 +Cl] $^-$: 379.7 m/z. Análisis elemental: **Descompone.**

Compuesto II-Ni



Sólido morado. **Rendimiento:** 37%. **P.F.:** 150 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1})** 1507 (C–N), 1353 (C–P), 1101 (C–S). **^1H RMN:** (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.96–7.30 (m, H9–H11), 4.05–3.44 (m, H2–H6). **^{13}C RMN:** (125 MHz, CDCl_3) δ = 209.1 (C1), 134.6, 132.3, 128.6 (C9–C11), 71.1, 70.6, 70.3, 68.0, 52.1, 51.5 (C2–C6). **^{31}P RMN:** (202 MHz, CDCl_3) δ = 43.3, 29.2, 20.9. **MS (ESI $^-$)** [M–PPh₃+Cl] $^-$: 323.6 m/z Análisis elemental: **Descompone.**

Compuesto III-Ni

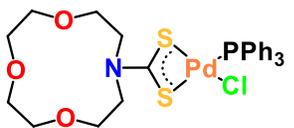


Sólido morado. **Rendimiento:** 47%. **P.F.:** 150 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1})**: 1515 (C–N), 1348 (C–P), 1093 (C–S). **^1H RMN:** (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.02–7.30 (m, H9–H11), 4.10–3.39 (m, H2–H7). **^{13}C RMN:** (125 MHz, CDCl_3) δ = 208.2 (C1), 134.2, 130.6, 128.6, 128.5 (C9–C11), 70.9, 70.6, 68.3, 66.8, 50.5, 50.2 (C2–C7). **^{31}P RMN:** (202 MHz, CDCl_3) δ = 29.2, 21.0 **MS (ESI $^-$)** [M–PPh₃+Cl] $^-$: 466.3 m/z Análisis elemental: **Descompone.**

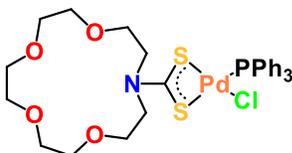
8.5. Síntesis de los complejos de Pd(II)

Procedimiento general: En un matraz de 50 mL se colocaron 0.05 mmol de la respectiva sal de potasio, 0.05 mmol (36.0 mg) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 30 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación por 24 h. Posteriormente, se evaporó casi a sequedad (3 mL) en rotovapor y el concentrado se filtró con celita, usando 2 mL de cloroformo frío, para eliminar el KCl generado. Al filtrado se le agregaron 20 mL de hexano, el sólido amarillo obtenido se filtró a vacío y se redisolvió con diclorometano frío para eliminar las trazas del precursor de paladio. Finalmente, el complejo se precipitó del filtrado usando 20 mL de hexano y el polvo amarillo-naranja obtenido se lavó con tres porciones de 5 mL de éter dietílico.

Compuesto I-Pd

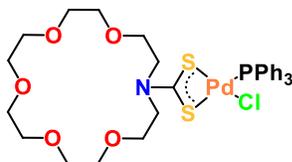


Sólido amarillo-naranja. **Rendimiento:** 81%. **P.F.:** 200 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1})**: 1512 (C–N), 1354 (C–P) 1097 (C–S). **^1H RMN:** (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.72–7.63 (m, 6H, H9), 7.50–7.38 (m, 9H, H10–H11), 4.03 (t, 3J = 5.0 Hz, 2H, H2), 3.93 (t, 3J = 5.6 Hz, 2H, H2'), 3.84 (t, 3J = 5.0 Hz, 2H, H3), 3.76 (t, 3J = 5.6 Hz, 2H, H3'), 3.67–3.58 (m, 8H, H4–H5'). **^{13}C RMN:** (125 MHz, CDCl_3) δ = 208.81 (C1), 134.63 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 11.4 Hz, C9), 131.0 (C11), 129.70 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 47.1 Hz, C8), 128.66 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 10.8 Hz, C10), 71.52, 71.04, 70.78, 70.55, 69.59, 69.10, 50.52, 50.40 (C2–C5'). **^{31}P RMN:** (202 MHz, CDCl_3) δ = 26.5. **MS (ESI $^+$)** [M–Cl+PPh₃] $^+$: 880.2 m/z Análisis elemental para [C₂₇H₃₁ClNO₃PPdS₂] \cdot 1/3CHCl₃ (%cal/exp): C(47.28/44.85), H(4.55/4.34), N(2.02/2.11).



Compuesto II-Pd

Sólido amarillo-naranja. **Rendimiento:** 25%. **P.F.:** 180 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1}):** 1521 (C–N), 1345 (C–P) 1095 (C–S). **^1H RMN:** (500 MHz, CDCl_3) 7.74–7.62 (m, 6H, H9), 7.55–7.35 (m, 9H, H10–H11), 3.98 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, H2), 3.84 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, H2'), 3.80 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, H3), 3.71 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, H3'), 3.62 (s, 12H, H4–H6). **^{13}C RMN:** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.07$ (C1), 134.64 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz, C9), 130.97 (C11), 129.69 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 47.3$ Hz, C8), 128.67 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz, C10), 71.10, 70.86, 70.79, 70.68, 70.30, 51.85, 51.56 (C2–C6'). **^{31}P RMN:** (202 MHz, CDCl_3) $\delta = 26.5$. **MS (ESI⁺)** [M–Cl+PPh₃]⁺: 924.3 m/z Análisis elemental para [C₂₉H₃₅ClNO₄PPdS₂] \cdot H₂O (%cal/exp): C(48.61/50.95), H(5.20/5.23), N(2.01/1.95).



Compuesto III-Pd

Sólido amarillo-naranja. **Rendimiento:** 52%. **P.F.:** 180 °C (descompone). **IR (ATR, ν cm^{-1}):** 1514 (C–N), 1348 (C–P) 1097 (C–S). **^1H RMN** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.74$ –7.64 (m, 6H, H9), 7.50–7.38 (m, 9H, H10–H11), 4.06 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 2H, H2), 3.92 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, H2'), 3.74 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 2H, H3), 3.68–3.54 (m, 18H, H3'–H7'). **^{13}C RMN:** 208.12 (C1), 134.65 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 11.4$ Hz, C9), 130.95 (C10), 129.72 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 47.0$ Hz, C8), 128.66 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.7$ Hz, C10), 70.93, 70.63, 70.59, 70.52, 68.34, 68.26, 50.41, 50.37 (C2–C7'). **^{31}P RMN:** (202 MHz, CDCl_3) $\delta = 26.6$. **MS (ESI⁺)** [M–Cl+PPh₃]⁺: 968.2 m/z. Análisis elemental para [C₂₉H₃₅ClNO₄PPdS₂] \cdot H₂O (%cal/exp): C(50.14/50.44), H(5.29/5.32), N(1.98/2.01).

8.6. Ensayo de citotoxicidad

Las células de cáncer humano (HCT-15, MCF-7, K562, U251, PC-3, SKLU-1) usadas en el ensayo *in vitro* de citotoxicidad fueron suministradas por el Instituto Nacional del Cáncer (NIC) de los Estados Unidos de América (EE. UU.).

La citotoxicidad del compuesto fue determinada usando la técnica de tinción por unión a proteínas de la sulforrodamina B en un ensayo de microcultivo para determinar el crecimiento celular como se describe en los protocolos del NIC.⁹⁴

El cultivo celular se realizó en el medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino (10%), L-glutamina (2mM), penicilina G sódica (10000 unidades/mL), sulfato de estreptomina (10000 $\mu\text{g/mL}$), anfotericina B (25 $\mu\text{g/mL}$) y aminoácidos no esenciales (1%). El proceso de preincubación se realizó a 37 °C en atmósfera humidificada con 5% CO₂ por 24 h en placas de 96 pozos. La viabilidad de las células, determinada con azul de tripano, superó el 95%.

Para el cernido (*screening*) primario, los cultivos fueron expuestos por 48 h a los compuestos en una concentración de 10 μM los cuales fueron solubilizados en DMSO. Concluido el tiempo de incubación, las células fueron fijadas al sustrato plástico mediante la adición de 50 μL de ácido tricloroacético acuoso frío al 50% dejándolas incubar por 1 h a 4°C. Posteriormente, las placas de cultivo fueron lavadas con agua del grifo y se dejaron secar al aire. Las células fijadas, se tiñeron mediante la adición de una solución al 0.4 % de SRB por 30 min a temperatura ambiente. La SRB excedente se lavó con ácido acético al 1% y se dejó secar al aire. Para solubilizar el tinte, se adicionaron 100 μL de trisaminometano a 10 mM (Tris) sin tamponar y se agitaron por 10 min.

La lectura de la densidad óptica (DO) se midió en un lector de microplacas Ultra Micoplate (Synergy/HT BIOTEK Instrument, Inc.) a una longitud de onda de 515 nm.

9. Bibliografía

1. J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, I. Soerjomataram, F. Bray. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. **(2020)** Disponible en la página de la OMS: <https://gco.iarc.fr/today> (Consultado el 1 de octubre 2022).
2. K. D. Mjos, C. Orvig. *Chem. Rev.* **(2014)**, 114 4540–4563.
3. Q. Peña, A. Wang, O. Zaremba, Y. Shi, H. W. Scheeren, J. M. Metselaar, F. Kiessling, R. M. Pallares, S. Wuttke, T. Lammers. *Chem. Soc. Rev.* **(2022)** 51, 2544–2582.
4. B. Rosenberg, L. Vancamp, T. Krigas. *Nature* **(1965)** 205, 698–699.
5. T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard. *Chem. Rev.* **(2016)** 116, 3436–3486.
6. M. S. C. Pedras, Z. Minic, S. Hossain. *Bioorg. Med. Chem.* **(2012)** 20, 225–233.
7. J. Chick, K. Gough, W. Falkowski, P. Kershaw, B. Hore, B. Mehta, B. Ritson, R. Ropner, D. Torley. *BJPsych* **(1992)** 161, 84–89.
8. A. Arenaza-Corona, M. D. Couce-Fortúnez, A. de Blas, D. Morales-Morales, R. Santillan, H. Höpfl, T. Rodríguez-Blas, V. Barba. *Inorg. Chem.* **(2020)** 59, 15120–15134.
9. Y. Coran. Science and Technology of Rubber **(1994)** 12, 339–385
10. J. Liu, S. Chakraborty, P. Hosseinzadeh, Y. Yu, S. Tian, I. Petrik, A. Bhagi, Y. Lu. *Chem. Rev.* **(2014)** 114, 4366–4469.
11. J. Hasegawa, M. Hamada, T. Miyamoto, K. Nishide, T. Kajimoto, J. Uenishi, M. Node. *Carbohydr. Res.* **(2005)** 340, 2360–2368.
12. D. Coucouvanis. *Prog. Inorg Chem.* **(1979)** 26, 302–308.
13. R. P. Burns, F. P. McCullough, C. A. McAullffe. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **(1980)** 23, 211–215.
14. D. J. Halls. *MCA* **(1969)** 57, 62–77.
15. G. Hogart. *Prog. Inorg Chem.* **(2003)** 53, 71–561.
16. E. Marín-Carrillo, A. Ruíz-Martínez, Hugo Valdés, R. Reyes-Martínez, Simón Hernández-Ortega, B. A. Aguilar-Castillo, D. Morales-Morales. *Arab. J. Chem.* **(2020)** 13, 464–473.
17. N. Azizi, F. Aryanasab, M.R. Saidi. *Org. Lett.* **(2006)** 8, 5275–5277.
18. N. Azizi, E. Gholibeglo. *RSC Adv.* **(2012)** 2, 7413–7416.
19. D. Chaturvedi. S. Ray. *Tetrahedron Lett.* **(2006)** 47, 1307–1309.
20. A. Ziyaei Halimehjani, B. Breit. *ChemComm.* **(2019)** 55, 1253–1255.
21. A. Ziyaei Halimehjani, K. Marjani, A. Ashouri. *Green Chem.* **(2010)** 12, 1306–1310.
22. R. A. Ludwig, G. D. Thorn, D. M. Miller. *Canad. J. Bot.* **(1954)** 32, 48–54.
23. N. Uchide, K. Ohyama, T. Bessho, B. Yuan, T. Yamakawa. *Antivir. Res.* **(2002)** 56, 207–217.
24. N. Uchide, K. Ohyama. *J. Antimicrob. Chemother.* **(2003)** 52, 8–10.

25. A. Aspatwar, J.-Y. Winum, F. Carta, C. T. Supuran, M. Hammaren, M. Parikka, S. Parkkila. *Molecules*. **(2018)** 23, 2911–2925.
26. Y. Horita, T. Takii, R. Kuroishi, T. Chiba, K. Ogawa, L. Kremer, Y. Sato, Y. Lee, T. Hasegawa, K. Onozaki. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **(2011)** 21, 899–903.
27. F. Carta, M. Aggarwal, A. Maresca, A. Scozzafava, R. McKenna, E. Masini, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* **(2012)** 55, 1721–1730.
28. M. Bozdog, F. Carta, D. Vullo, A. Akdemir, S. Isik, C. Lanzi, A. Scozzafava, E. Masini, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* **(2015)** 23, 2368–2376.
29. S. U. Dighe, V. D. Yadav, R. Srivastava, A. Mishra, S. Gautam, A. K. Srivastava, V. M. Balaramnavar, A. K. Saxena, S. Batra. *Tetrahedron Lett.* **(2014)** 70, 6841–6850
30. Zia-ur-Rehman, S. Ibrahim, A. Khan, M. Imran, M. M. Naseer, I. Khan, A. Shah, M. N. Tahir, Muneeb-ur-Rahman, I. Z. Awan. *J. Coord. Chem.* **(2016)** 69, 551–561.
31. N. Jiang, Q. Huang, J. Liu, N. Liang, Q. Li, Q. Li, S.-S. Xie. *Eur. J. Med. Chem.* **(2018)** 146, 287–298.
32. S.M. Drawz, R.A. Bonomo. *Clin. Microbiol. Rev.* **(2010)** 23, 160–210.
33. E. Zhang, M.-M. Wang, S.-C. Huang, S.-M. Xu, D.-Y. Cui, Y.-L. Bo, P.-Y. Bai, Y.-G. Hua, C.-L. Xiao, S. Qin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **(2018)** 28, 214–221.
34. Y. Zou, S. Yu, R. Li, Q. Zhao, X. Li, M. Wu, T. Huang, X. Chai, H. Hu, Q. Wu. *Eur. J. Med. Chem.* **(2014)** 74, 366–374.
35. I. P. Ferreira, G. M. de Lima, E. B. Paniago, W. R. Rocha, J. A. Takahashi, C. B. Pinheiro, J. D. Ardisson. *Eur. J. Med. Chem.* **(2012)** 58, 493–503.
36. S. D. Shinde, A. P. Sakla, N. Shankaraiah. *Bioorg. Chem.* **(2020)** 105, 104346–104403.
37. M. Chripkova, D. Drutovic, M. Pilatova, J. Mikes, M. Budovska, J. Vaskova, M. Broggini, L. Mirossay, J. Mojzis. *In Vitro Toxicol.* **(2014)** 28, 909–915.
38. A. Anthwal, K. Singh, M.S. M. Rawat, A.K. Tyagi, B.B. Aggarwal, D.S. Rawat. *RSC adv.* **(2014)** 4, 28756–28764.
39. Y. C., Zheng, Y. C. Duan, J. L. Ma, R. M. Xu, X. Zi, W. L. Lv, M. M. Wang, X. W. Ye, S. Zhu, D. Mobley, Y.Y. Zhu. *J. Med. Chem.* **(2013)** 56, 8543–8560.
40. Y. Su, R. Li, X. Ning, Z. Lin, X. Zhao, J. Zhou, J. Liu, Y. Jin, Y. Yin. *Eur. J. Med. Chem.* **(2019)** 177, 32–46.
41. Z. Zhai, R. Li, X. Bai, X. Ning, Z. Lin, X. Zhao, Y. Jin, Y. Yin. *Bioorg. Med. Chem.* **(2019)** 4124–4142.
42. Y. Zou, S. Yu, R. Li, Q. Zhao, X. Li, M. Wu, T. Huang, X. Chai, H. Hu, Q. Wu. *Eur. J. Med. Chem.* **(2014)** 74, 366–374
43. M.R. Williams, B. Bertrand, D.L. Hughes, Z.A. Waller, C. Schmidt, I. Ott, M. O'Connell, M. Searcey, M. Bochmann. *Metallomics* **(2018)** 10, 1655–1666.
44. R. Kadu, H. Roy, V.K. Singh. *Appl. Organomet. Chem.* **(2015)** 29, 747–755.
45. Á. Ramos-Espinosa, H. Valdés, M. T. Ramírez-Apan, S. Hernández-Ortega, B. A. Aguilar-Castillo, R. Reyes-Martínez, J. M. Germán-Acacio, D. Morales-Morales. *Inorg. Chim. Acta* **(2017)** 466, 584–590.

46. I. Ali, W. A. Wani, K. Saleem, M.-F. Hseih. *Polyhedron* **(2013)** 56, 134–143.
47. G. Hogarth. *Mini Rev Med Chem* **(2012)** 12, 1202–1215.
48. E. J. Mensforth, M. R. Hill, S. R. Batten. *Inorg. Chim. Acta* **(2013)** 402, 9–24.
49. H. L. M. Van Gaal, J. W. Diesveld, F. W. Pijpers, J. G. M. Van Der Linden. *Inorg. Chem.* **(1979)** 18, 3251–3260.
50. A. T. Odularu, Peter A. Ajibade. *Bioinorg. Chem.* **(2019)** 2019, 1. <https://doi.org/10.1155/2019/8260496>.
51. K. Nakamoto, J. Fujita, R. A. Condrate, Y. Morimoto. *Chemical physics.* **(1963)** 39, 423–427.
52. P. J. Heard. *Prog. Inorg. Chem.* **(2005)** 53, 1-3.
53. M. K. Amir, S. Z. Khan, F. Hayat, A. Hassan, I. S. Butler, Zia-ur-Rehman. *Inorg. Chim. Acta* **(2016)** 451, 31-40.
54. H. Khan, A. Badshah, G. Murtaz, M. Said, Zia-ur-Rehman, C. Neuhausen, M. Todorova, B. J. Jean-Claude, I. S. Butler. *Eur. J. Med. Chem.* **(2011)** 46, 4071–4077.
55. H. Khan, A. Badshah, M. Saidb, G. Murtazab, J. Ahmadd, B. J. Jean-Claude, M. Todorova, Ian S. Butler. *Appl. Organometal. Chem.* **(2013)** 27, 38–395.
56. S. Khan, M. K. Amir, M. M. Naseer, R. Abbasi, K. Mazhar, M. N. Tahir, I. Z. Awan, Zia-Ur-Rehmana. *J Coord Chem* **(2015)** 68(14), 2539-2551.
57. S. Z. Khan, M. K. Amir, I. Ullah, A. Aamir, J. M. Pezzuto, T. Kondratyuk, F. Bélanger-Gariepy, A. Ali, S. Khan, Zia-ur-Rehmana. *Appl. Organometal. Chem.* **(2016)** 30, 392–398.
58. S. Z. Khan, Zia-ur-Rehman, M. K. Amir, I. Ullah, M.S. Akhter, F. Bélanger-Gariepy. *J. Mol. Struct.* **(2018)** 1156, 564-570
59. M. Imran, Zia-ur-Rehmana, T. Kondratyuk, F. Bélanger-Gariepy. *Inorg. Chem. Commun.* **(2019)** 102, 12-20.
60. M. K. Amir, G. Hogarth, Z. Khan, M. Imran, Zia-ur-Rehman. *Inorg. Chim. Acta* **(2020)** 512, 119853-119863.
61. M. Imran, Zia ur Rehman, G. Hogarth, D. A. Tocher, Gul-e-Saba Chaudhry, I. S. Butler, F. Bélanger-Gariepy, T. Kondratyuk. *Dalton Trans.* **(2020)** 49, 15385-15397.
62. D.P. Gately, S.B. Howell. *J. Cancer* **(1993)** 67, 1171–1176.
63. P. Abada, S. B. Howell. *Met.-Based Drugs* **(2010)** 2010, 317581–317590.
64. S. Zhang, K. S. Lovejoy, J. E. Shima, L. L. Lagpacan, Y. Shu, A. Lapuk, Y. Chen, T. Komori, J. W. Gray, X. Chen, S. J. Lippard, K. M. Giacomini. *Cancer Res.* **(2006)** 66, 8847–8857.
65. J. W. Reishus, D. S. Jr. Martin. *J. Am. Chem. Soc.* **(1961)** 83, 2457–2462.
66. J. Brouwer, P. van de Putte, A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. Reedijk. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **(1981)** 78, 7010–7014.
67. D. P. Bancroft, C. A. Lepre, S. J. Lippard. **(1990)** 112, 6860–6871.
68. D. Wang, S. J. Lippard. *Nat. Rev. Drug Discovery* **(2005)** 4, 307–320.
69. K. S. Lovejoy, R. C. Todd, S. Zhang, M. S. McCormick, J. A. D'Aquino, J. T. Reardon, A. Sancar, K. M. Giacomini, S. J. Lippard. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **(2008)** 105, 8902–8907.

70. G. Y. Park, J. J. Wilson, Y. Song, S. J. Lippard. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **(2012)** 109, 11987–11992.
71. M. W. Kellinger, G. Y. Park, J. Chong, S. J. Lippard, D. Wang. *J. Am. Chem. Soc.* **(2013)** 135, 13054–13061.
72. R. Pastorek, J. Kameníček, H. Vrbová, V. Slovák, M. Pavlíček. **(2006)** 59, 437–444.
73. P. J. Rani, S. Thirumaran, S. Ciattini. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **(2013)** 188, 778–789.
74. E. Sathiyaraj, P. Valarmathi, S. Thirumaran, S. Ciattini, V. K. Gupta, R. Kant. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **(2015)** 190, 1127–1137.
75. G. Govindasamy, S. Thirumaran. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **(2017)** 192, 330–337.
76. A. C. Ekennia, D. C. Onwudiwe, E. Hosten. *J. Coord. Chem.* **(2016)** 2454–2468.
77. C. J. Pedersen. *J. Am. Chem. Soc.* **(1967)** 89, 7017–7036.
78. M. Kralj, L. Tusek-Bozic, L. Frkanec. *ChemMedChem* **(2008)** 3, 1478 – 1492.
79. G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber. *Chem. Rev.* **(2004)** 104, 2723–2750.
80. T. Ihara, S. Sueda, A. Inenaga, R. Fukuda, M. Takagi, *Supramol. Chem.* **(1997)** 8, 93–111.
81. R. Fukuda, S. Takenaka, M. Takagi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **(1990)** 1028–1030.
82. J. Yoo, Y. S. Sohn, Y. Do. *J. Inorg. Biochem.* **(1999)** 73, 187–193.
83. B. A. J. Jansen, P. Wielaard, H. den Dulk, J. Brouwer, J. Reedijk. *Eur. J. Inorg. Chem.* **(2002)** 2375–2379.
84. J. Granell, M. L. H. Green, V. J. Lowe, S. R. Marder, P. Mountford, G. C. Saunders, N. M. Walker. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **(1990)** 2, 605–614.
85. N. A. Celis, R. Villamil-Ramos, H. Höpfl, I. F. Hernández-Ahuactzi, M. Sánchez. L. S. Zamudio-Rivera, V. Barba. *Eur. J. Inorg. Chem.* **(2013)** 2013, 2912–2922.
86. R. G. Pearson *J. Am. Chem. Soc.* **(1963)** 85, 3533–3539.
87. T. Steiner. *Angew. Chem. Int. Ed.* **(2002)** 41, 48–76.
88. C. Janiak. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **(2000)** 21, 3885–3896.
89. M. A. Spackman, J. J. McKinnona. *CrystEngComm.* **(2002)** 4, 378–392.
90. F. M.D. Ismail. *J. Fluorine Chem.* (2002) 118, 27–33.
91. G. Backman-Blanco, H. Valdés, M. T. Ramírez Apan, P. Cano Sanchez, S. Hernandez-Ortega, A. L. Orjuela, J. Alí-Torres, A. Flores-Gaspar, R. Reyes-Martínez, D. Morales-Morales. *J. Inorg. Biochem.* **(2020)** 211, 111206 DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111206.
92. E. A. Standley, S. J. Smith, P. Müller, T F. Jamison. *Organometallics* **(2014)** 33, 2012–2018.
93. F. E. Hahn, T. Lügger, M. Beinhoff. *Z Naturforsch B.* **(2004)** 59, 196–201.
94. P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero. A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd. *JNCI* **(1990)** 82, 1107–1112.

95. G. Garton, D. E. Heen, H. M. Powell, L. M. Venanzi. *J. Chem. Soc.* **(1963)** 3625–3629
96. J. D. Vitello, E. J. Billo. *Inorg. Chem.* **(1980)** 19, 3477–3481
97. S. A. A. Nami, I. Ullah, M. Alam, D-U. Lee, N. Sarikavakli. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **(2016)** 160, 392–399

10. Anexos

Anexo I. Datos cristalográficos de I-Ni y I-Pd

Compuesto	I-Ni	I-Pd
Fórmula	C ₂₇ H ₃₁ CINiO ₃ PS ₂	C ₂₇ H ₃₁ CINO ₃ PPdS ₂
MM (g/mol)	606.78	654.47
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
a (Å)	9.0926(6)	9.0360(4)
b (Å)	10.0498(6)	10.1279(4)
c (Å)	17.2985(11)	17.3858(7)
α (°)	77.6130(10)	78.1560(10)
β (°)	75.7060(10)	75.4570(10)
γ (°)	64.2180(10)	64.4060(10)
V (Å³)	1368.87(15)	1380.42(10)
Z	2	2
R(%)	2.94	1.96
Temperatura (K)	100(2)	100(2)
δ (g/cm³)	1.472	1.575
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	1.047	1.008
F (000)	632	668
Radiación	MoKα (λ= 0.71073)	MoKα (λ= 0.71073)
Tamaño del cristal (mm³)	0.235 x 0.231 x 0.121	0.183 x 0.121 x 0.121
Rango 2θ para recolección de datos	1.224 a 25.613°	1.217 a 25.546°
Rango	-10<=h<=11 -12<=k<=12 -20<=l<=20	-10<=h<=10 -12<=k<=1 -21<=l<=21
Reflexiones colectadas	21031	20980

Anexo II. Distancias de enlace de I-Ni

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
Ni1-CI1	2.1961(7)	C9-H9A	0.99
Ni1-S1	2.1796(7)	C9-H9B	0.99
Ni1-S2	2.2294(6)	C10-C11	1.394(3)
Ni1-P1	2.2184(6)	C10C-15	1.400(3)
S1-C1	1.726(2)	C11-H11	0.95
S2-C1	1.724(2)	C11-C12	1.384(3)
P1-C10	1.830(2)	C12-H12	0.95
P1-C16	1.819(2)	C12-C13	1.392(3)
P1C-22	1.840(2)	C13-H13	0.951
O1-C3	1.420(3)	C13-C14	1.377(3)
O1-C4	1.421(2)	C14-H14	0.95
O2-C5	1.423(3)	C14-C15	1.391(4)
O2-C6	1.427(3)	C15-H15	0.95
O3-C7	1.432(3)	C16-C17	1.398(2)
O3-C8	1.426(2)	C16-C21	1.393(2)
N1-C1	1.312(2)	C17-H17	0.95
N1-C2	1.480(3)	C17-C18	1.388(2)
N1-C9	1.480(3)	C18-H18	0.95
C2-H2A	0.99	C18-C19	1.392(3)
C2-H2B	0.99	C19-H19	0.95
C2-C3	1.522(2)	C19-C20	1.377(3)
C3-H3A	0.99	C20-H20	0.95
C3-H3B	0.99	C20-C21	1.394(2)
C4-H4A	0.99	C21-H21	0.95
C4-H4B	0.99	C22-C23	1.393(3)
C4-C5	1.517(5)	C22-C27	1.398(3)
C5-H5A	0.99	C23-H23	0.95
C5-H5B	0.99	C23-C24	1.387(2)
C6-H6A	0.99	C24-H24	0.95
C6-H6B	0.99	C24-C25	1.389(3)
C6-C7	1.507(3)	C25-H25	0.95
C7-H7A	0.99	C25-C26	1.385(3)
C7-H7B	0.99	C26-H26	0.95
C8-H8A	0.99	C26-C27	1.393(2)
C8-H8B	0.99	C27-H27	0.95
C8-C9	1.511(3)		

Anexo III. Ángulos de enlace de I-Ni

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
Cl1-Ni1-S1	166.59(2)	H8A-C8-C9	110
Cl1-Ni1-S2	91.19(2)	H8B-C8-C9	110
Cl1Ni1-P1	96.13(2)	N1-C8-C8	114.7(2)
S1-Ni1-S2	78.51(2)	N1-C8-H9A	108.6
S1-Ni1-P1	94.74(2)	N1-C8-H9B	108.6
S2-Ni1-P1	171.92(2)	C8-C8-H9A	108.6
Ni1-S1-C1	87.53(7)	C8-C8-H9B	108.6
Ni1-S2-C1	86.00(7)	H9A-C8-H9B	107.6
Ni1-P1-C10	116.08(6)	P1-C10-C11	118.6(1)
Ni1-P1-C16	112.03(6)	P1-C10-C15	122.0(1)
Ni1-P1-C22	116.90(6)	C11-C10-C15	119.1(2)
C10-P1-C16	102.30(9)	C10-C11-H11	119.5
C10-P1-C22	101.48(9)	C10-C11-C12	120.9(2)
C16-P1-C22	106.44(9)	H11-C11-C12	119.6
C3-O1-C4	113.9(2)	C11-C12-H12	120.3
C5-O2-C6	114.2(2)	C11-C12--C13	119.5(2)
C7-O3-C8	113.3(2)	H12-C12-C13	120.2
C1-N1-C2	119.7(2)	C12-C13-H13	119.9
C1-N1-C9	120.9(2)	C12-C13-C14	120.2(2)
C2-N1-C9	119.1(2)	H13-C13-C14	119.9
S1-C1-S2	108.0(1)	C13-C14-H14	119.7
S1-C1-N1	126.0(1)	C13-C14-C15	120.6(2)
S2-C1-N1	126.1(1)	H14-C14-C15	119.7
N1-C2-H2A	108.9	C10-C15-C14	119.7(2)
N1-C2-H2B	108.9	C10-C15-H15	120.2
N1-C2-C3	113.5(2)	C14-C15-H15	120.1
H2A-C2-H2B	107.7	P1-C16-C17	117.4(1)
H2A-C2-C3	108.9	P1-C16-C21	122.8(1)
H2B-C2-C3	108.9	C17-C16-C21	119.6(2)
O1-C3-C2	108.1(2)	C16-C17-H17	120
O1-C3-H3A	110.1	C16-C17-C18	120.1(2)
O1-C3-H3B	110.1	H17-C17-C18	119.9
C2-C3-H3A	110.1	C17-C18-H18	120.1
C2-C3-H3B	110.1	C17-C18-C19	119.7(2)
H3A-C3-H3B	108.4	H18-C18-C19	120.1
O1-C4-H4A	110.1	C18-C19-H19	119.7
O1-C4-H4B	110.1	C18-C19-C20	120.6(2)
O1-C4-C5	107.9(2)	H19-C19-C20	119.7
H4A-C4-H4B	108.5	C19-C20-H20	120
H4A-C4-C5	110.1	C19-C20-C21	120.0(2)
H4B-C4-C5	110.1	H20-C20-C21	120

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
O2-C5-C4	113.2(2)	C16-C21-C20	120.0(2)
O2-C5-H5A	108.9	C16-C21-H21	120
O2-C5-H5B	109	C20-C21-H21	120
C4-C5-H5A	108.9	P1-C22-C23	120.2(1)
C4-C5-H5B	109	P1-C22-C27	121.0(1)
H5A-C5-H5B	107.7	C23-C22-C27	118.8(2)
O2-C6-H6A	109.8	C22-C23-H23	119.6
O2-C6-H6B	109.8	C22-C23-C24	120.8(2)
O2-C6-C7	109.5(2)	H23-C23-C24	119.6
H6A-C6-H6B	108.2	C23-C24-H24	119.9
H6A-C6-C7	109.8	C23-C24-C25	120.2(2)
H6B-C6-C7	109.8	H24-C24-C25	119.9
O3-C7-C6	112.6(2)	C24-C25-H25	120.2
O3-C7-H7A	109.1	C24-C25-C26	119.6(2)
O3-C7-H7B	109.1	H25-C25-C26	120.2
C6-C7-H7A	109.1	C25-C26-H26	119.8
C6-C7-H7B	109.1	C25-C26-C27	120.3(2)
H7A-C7-H7B	107.8	H26-C26-C27	119.8
O3-C8-H8A	110	C22-C27-C26	120.3(2)
O3-C8-H8B	110	C22-C27-H27	119.8
O3-C8-C9	108.6(2)	C26-C27-H27	119.8
H8A-C8-H8B	108.3		

Anexo IV. Distancias de enlace de I-Pd

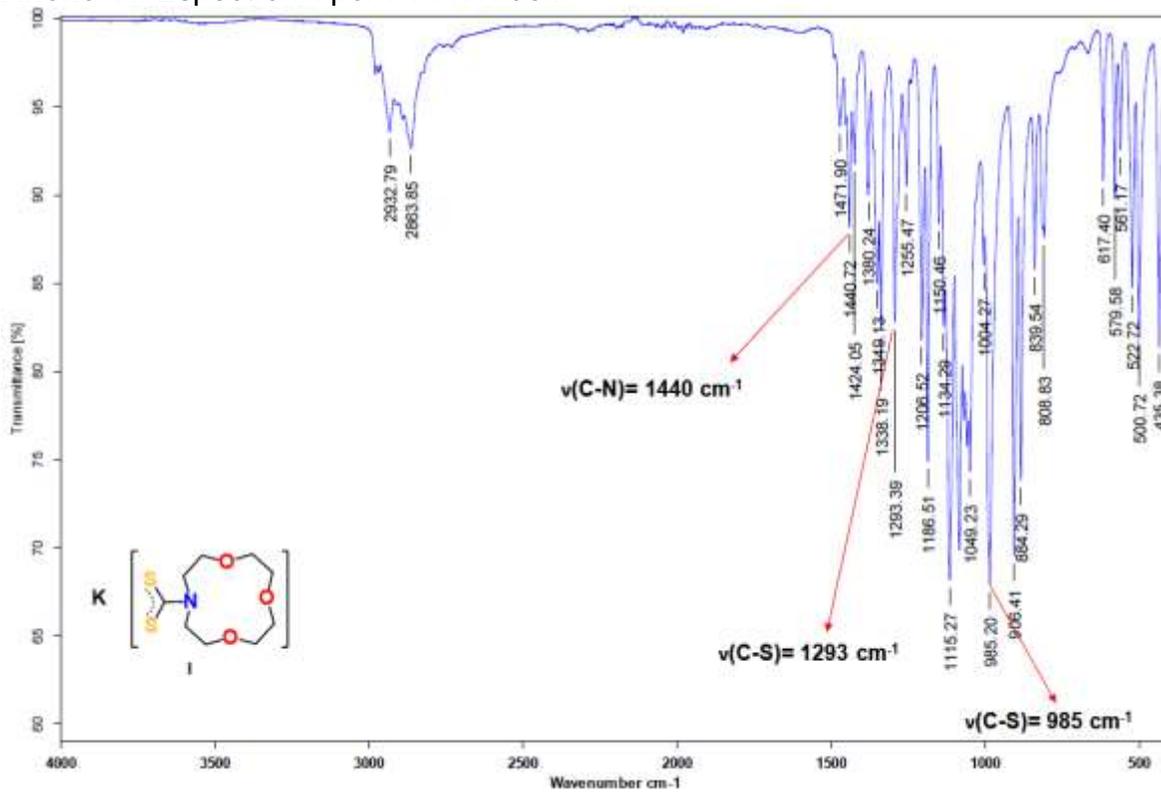
Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
Pd1-CI1	2.3489(7)	C9-H9A	0.99
Pd1-S1	2.3489(6)	C9-H9B	0.99
Pd1-S2	2.2838(6)	C10-C11	1.390(2)
Pd1-P1	2.2979(6)	C10-C15	1.396(2)
S1-C1	1.724(2)	C11-H11	0.95
S2-C1	1.727(2)	C11-C12	1.394(3)
P1-C10	1.818(2)	C12-H12	0.95
P1-C16	1.830(2)	C12-C13	1.382(2)
P1-C22	1.833(2)	C13-H13	0.95
O1-C3	1.421(3)	C13-C14	1.392(3)
O1-C4	1.422(2)	C14-H14	0.95
O2-C5	1.424(3)	C14-C15	1.387(2)
O2-C6	1.427(3)	C15-H15	0.95
O3-C7	1.428(2)	C16-C17	1.394(3)
O3-C8	1.426(2)	C16-C21	1.396(3)
N1-C1	1.319(2)	C17-H17	0.95
N1-C2	1.480(2)	C17-C18	1.393(4)
N1-C9	1.481(3)	C18-H18	0.95
C2-H2A	0.99	C18-C19	1.381(3)
C2-H2B	0.99	C19-H19	0.95
C2-C3	1.518(2)	C19-C20	1.384(3)
C3-H3A	0.99	C20-H20	0.95
C3-H3B	0.99	C20-C21	1.388(3)
C4-H4A	0.99	C21-H21	0.95
C4-H4B	0.99	C22-C23	1.394(3)
C4-C5	1.518(4)	C22-C27	1.394(3)
C5-H5A	0.99	C23-H23	0.95
C5-H5B	0.99	C23-C24	1.392(2)
C6-H6A	0.99	C24-H24	0.95
C6-H6B	0.99	C24-C25	1.383(3)
C6-C7	1.511(3)	C25-H25	0.95
C7-H7A	0.99	C25-C26	1.388(3)
C7-H7B	0.99	C26-H26	0.95
C8-H8A	0.99	C26-C27	1.387(2)
C8-H8B	0.99	C27-H27	0.95
C8-C9	1.512(3)		

Anexo V. Ángulos de enlace de I-Pd

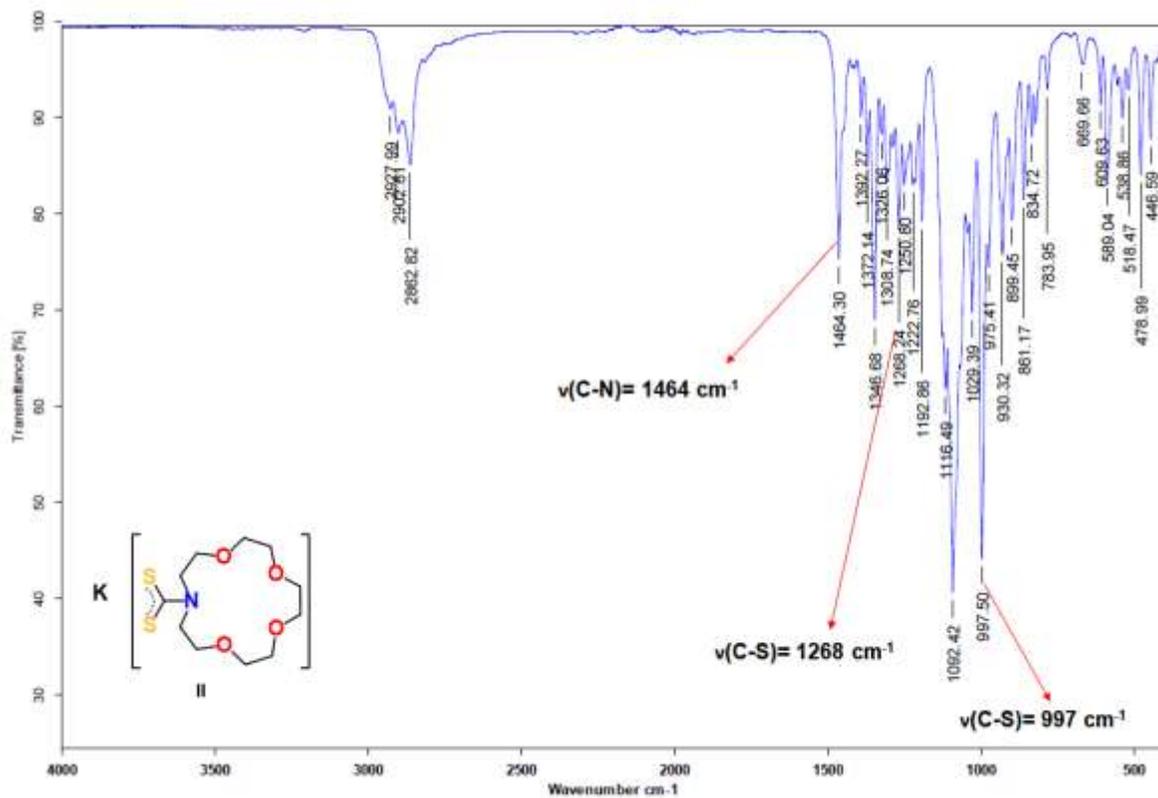
Átomos	Ángulos (°)	Átomos	Ángulos (°)
Cl1-Pd1-S1	92.01(2)	H8A-C8-C9	109.9
Cl1-Pd1-S2	165.97(2)	H8B-C8-C9	109.9
Cl1-Pd1-P1	96.86(2)	N1-C9-C8	114.5(2)
S1-Pd1-S2	75.47(2)	N1-C9-H9A	108.6
S1-Pd1-P1	170.82(2)	N1-C9-H9B	108.6
S2-Pd1-P1	95.95(2)	C8-C9-H9A	108.6
Pd1-S1-C1	86.00(6)	C8-C9-H9B	108.6
Pd1-S2-C1	88.03(6)	H9A-C9-H9B	107.6
Pd1-P1-C10	112.89(6)	P1-C10-C11	122.7(1)
Pd1-P1-C16	115.45(6)	P1-C10-C15	117.5(1)
Pd1-P1-C22	115.71(6)	C11-C10-C15	119.6(2)
C10-P1-C16	102.66(9)	C10-C11-H11	120
C10-P1-C22	106.71(9)	C10-C11-C12	120.1(2)
C16-P1-C22	101.99(9)	H11-C11-C12	119.9
C3-O1-C4	114.0(1)	C11-C12-H12	120.1
C5-O2-C6	114.3(2)	C11-C12-C13	119.8(2)
C7-O3-C8	113.1(1)	H12-C12-C13	120.1
C1-N1-C2	119.6(2)	C12-C13-H13	119.7
C1-N1-C9	121.1(2)	C12-C13-C14	120.5(2)
C2-N1-C9	119.0(1)	H13-C13-C14	119.7
S1-C1-S2	110.5(1)	C13-C14-H14	120.2
S1-C1-N1	124.9(1)	C13-C14-C15	119.7(2)
S2-C1--N1	124.6(1)	H14-C14-C15	120.2
N1-C2-H2A	108.9	C10-C15-C14	120.3(2)
N1-C2-H2B	108.9	C10-C15-H15	119.9
N1-C2-C3	113.4(2)	C14-C15-H15	119.9
H2A-C2-H2B	107.7	P1-C16-C17	121.8(1)
H2A-C2-C3	108.9	P1-C16-C21	118.6(1)
H2B-C2-C3	108.9	C17-C16-C21	119.3(2)
O1-C3-C2	108.0(2)	C16-C17-H17	120.1
O1-C3-H3A	110.1	C16-C17-C18	119.9(2)
O1-C3-H3B	110.1	H17-C17-C18	120
C2-C3-H3A	110.1	C17-C18-H18	119.9
C2-C3-H3B	110.1	C17-C18-C19	120.2(2)
H3A-C3-H3B	108.4	H18-C18-C19	119.9
O1-C4-H4A	110.1	C18-C19-H19	119.8
O1-C4-H4B	110.1	C18-C19-C20	120.5(2)
O1-C4-C5	107.8(2)	H19-C19-C20	119.7
H4A-C4-H4B	108.5	C19-C20-H20	120.2
H4A-C4-C5	110.1	C19-C20-C21	119.7(2)
H4B-C4-C5	110.1	H20-C20-C21	120.1

Átomos	Ángulos (°)	Átomos	Ángulos (°)
O2-C5-C4	112.8(2)	C16-C21-C20	120.5(2)
O2-C5-H5AB	109	C16-C21-H21	119.8
O2-C5-H5B	109	C20-C21-H21	119.7
C4-C5-H5A	109	P1-C22-C23	121.4(1)
C4-C5-H5B	109	P1-C22-C27	119.8(1)
H5A-C5-H5B	107.8	C23-C22-C27	118.8(2)
O2-C6-H6A	109.8	C22-C23-H23	119.8
O2-C6-H6B	109.8	C22-C23-C24	120.4(2)
O2-C6-C7	109.5(2)	H23-C23-C24	119.8
H6A-C6-H6B	108.2	C23-C24-H24	119.9
H6A-C6-C7	109.8	C23-C24-C25	120.3(2)
H6B-C6-C7	109.8	H24-C24-C25	119.8
O3-C7-C6	112.6(2)	C24-C25-H25	120.1
O3-C7-H7A	109.1	C24-C25-C26	119.7(2)
O3-C7-H7B	109.1	H25-C25-C26	120.2
C6-C7-H7A	109.1	C25-C26-H26	119.9
C6-C7-H7B	109.1	C25-C26-C27	120.2(2)
H7A-C7-H7B	107.8	H26-C26-C27	119.9
O3-C8-H8A	109.9	C22-C27-C26	120.6(2)
O3-C8-H8B	109.9	C22-C27-H27	119.7
O3-C8-C9	108.9(2)	C26-C27-H27	119.7
H8A-C8-H8B	108.3		

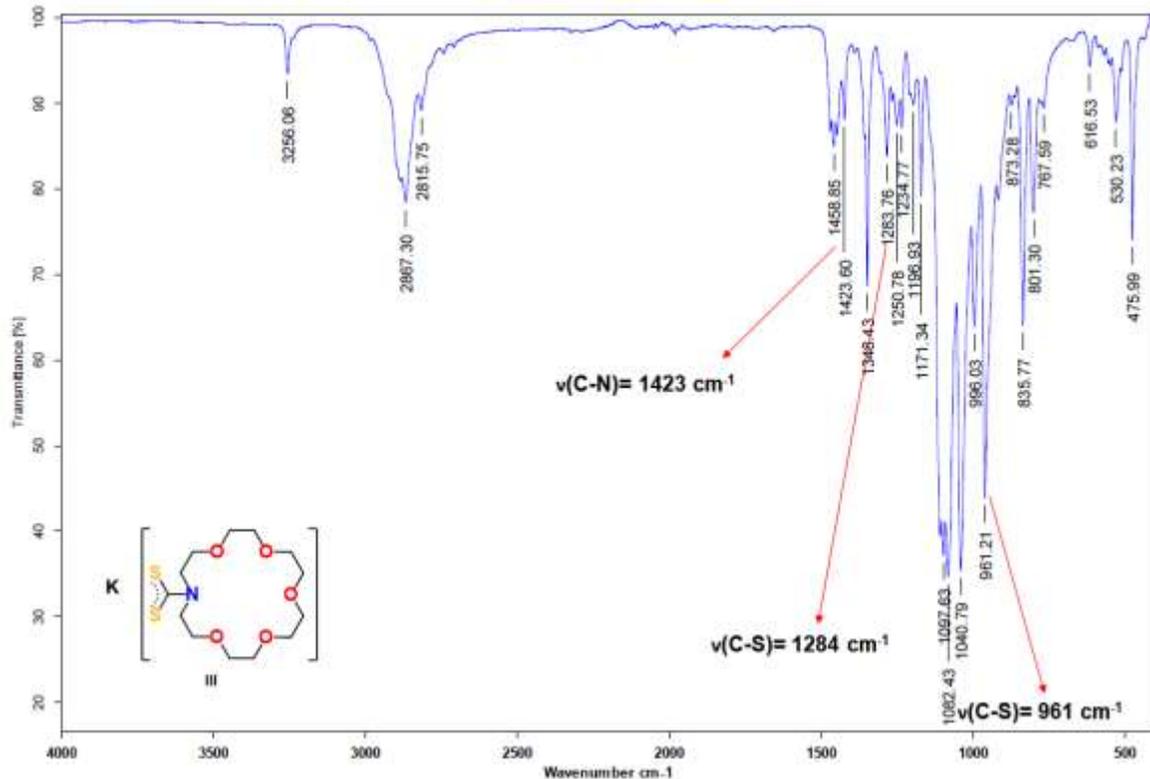
Anexo VI. Espectro IR por FT-ATR de I



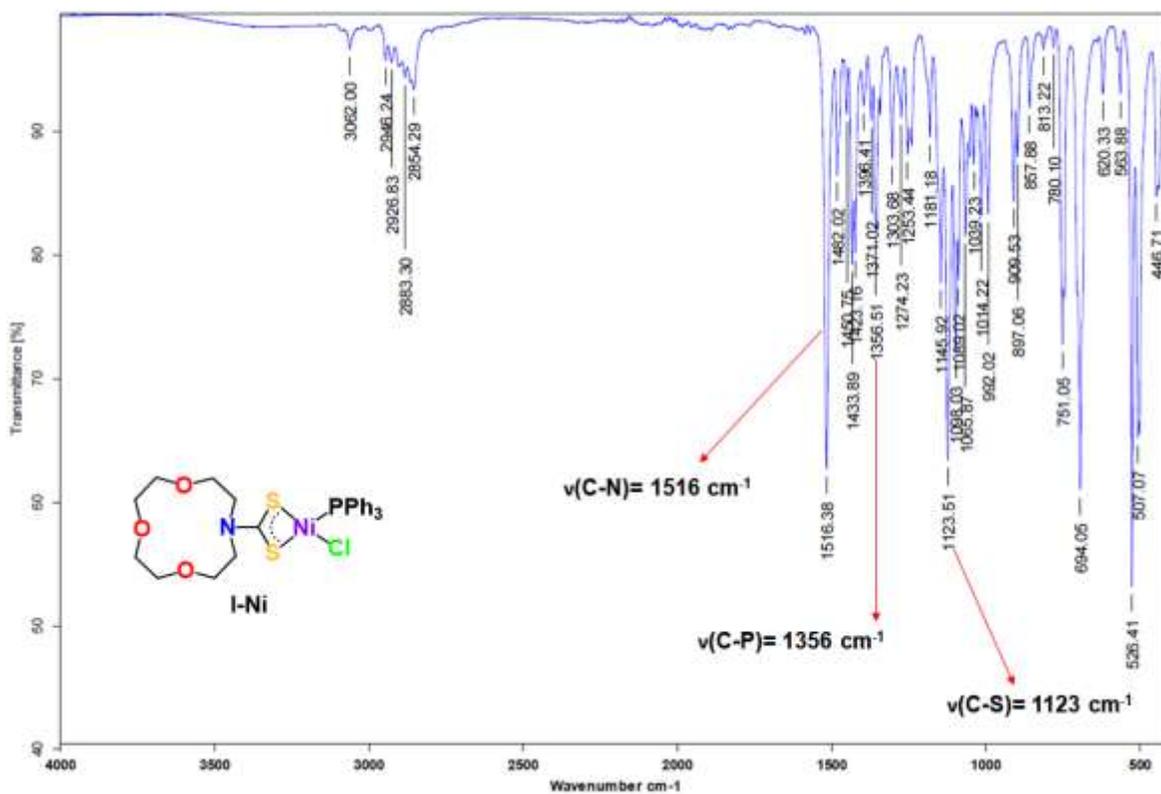
Anexo VII. Espectro IR por FT-ATR de II



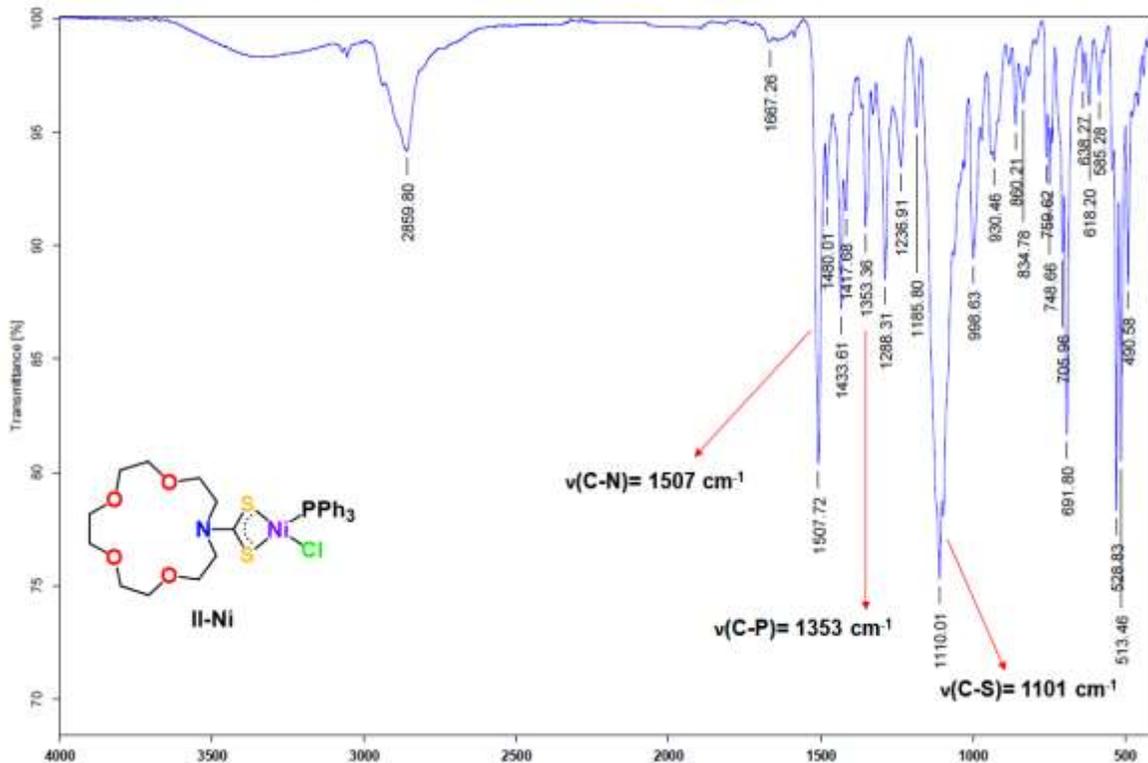
Anexo VIII. Espectro IR por FT-ATR de III



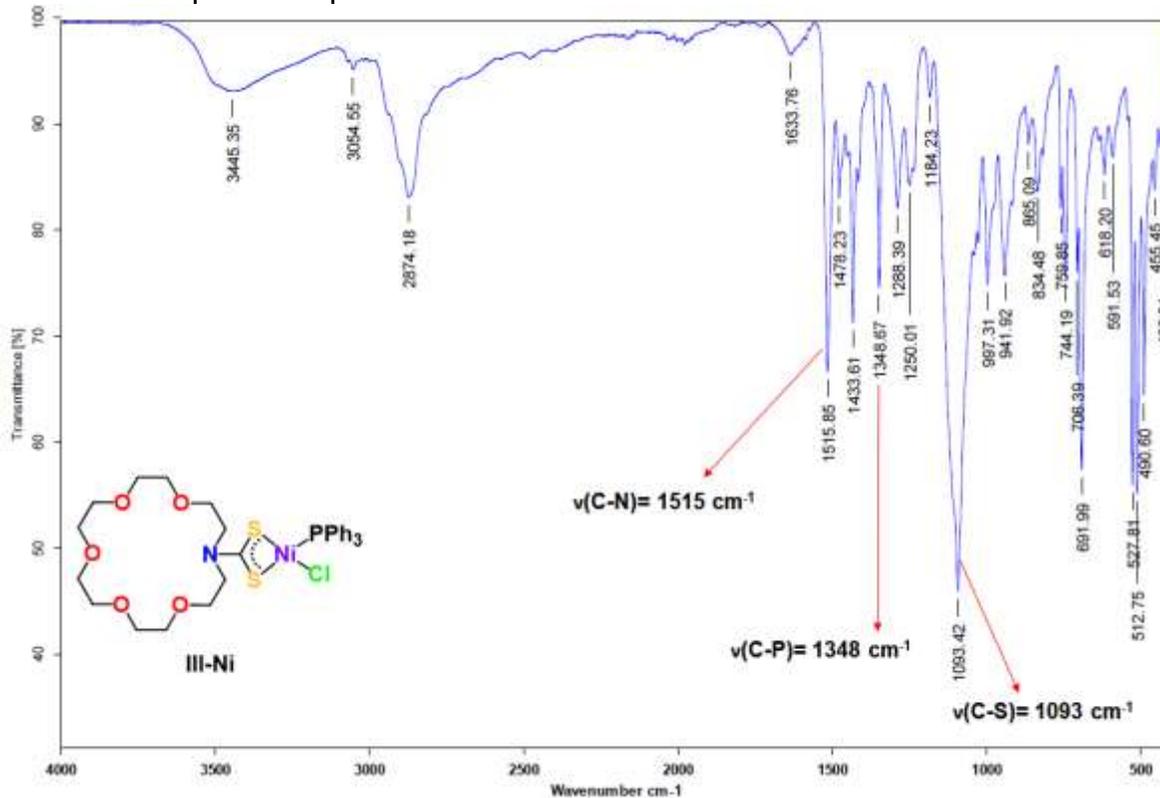
Anexo IX. Espectro IR por FT-ATR de I-Ni



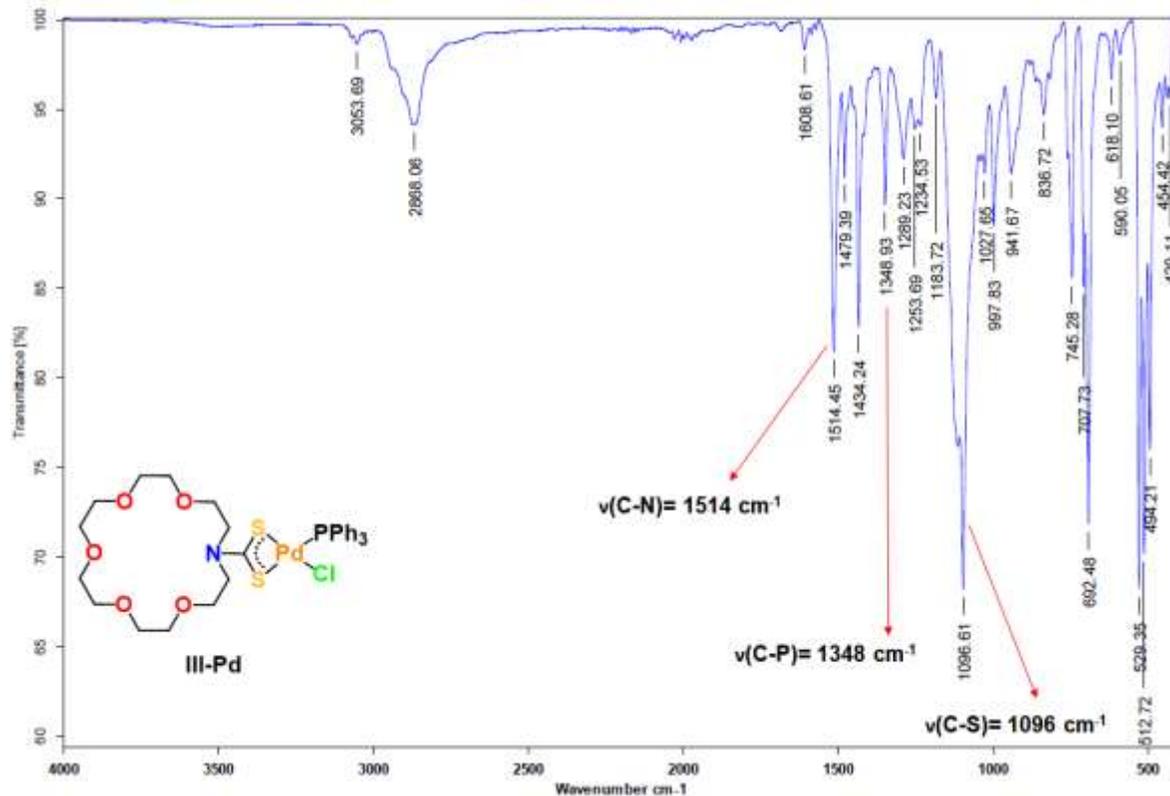
Anexo X. Espectro IR por FT-ATR de II-Ni



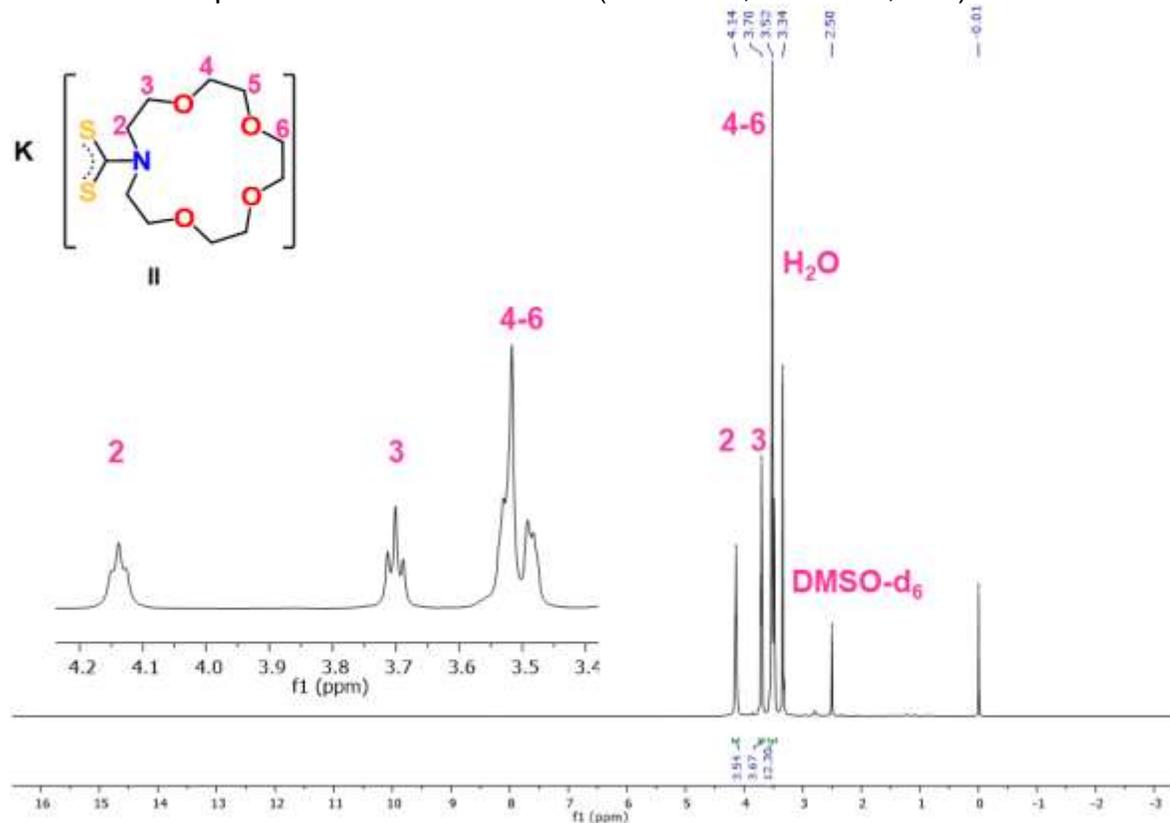
Anexo XI. Espectro IR por FT-ATR de III-Ni



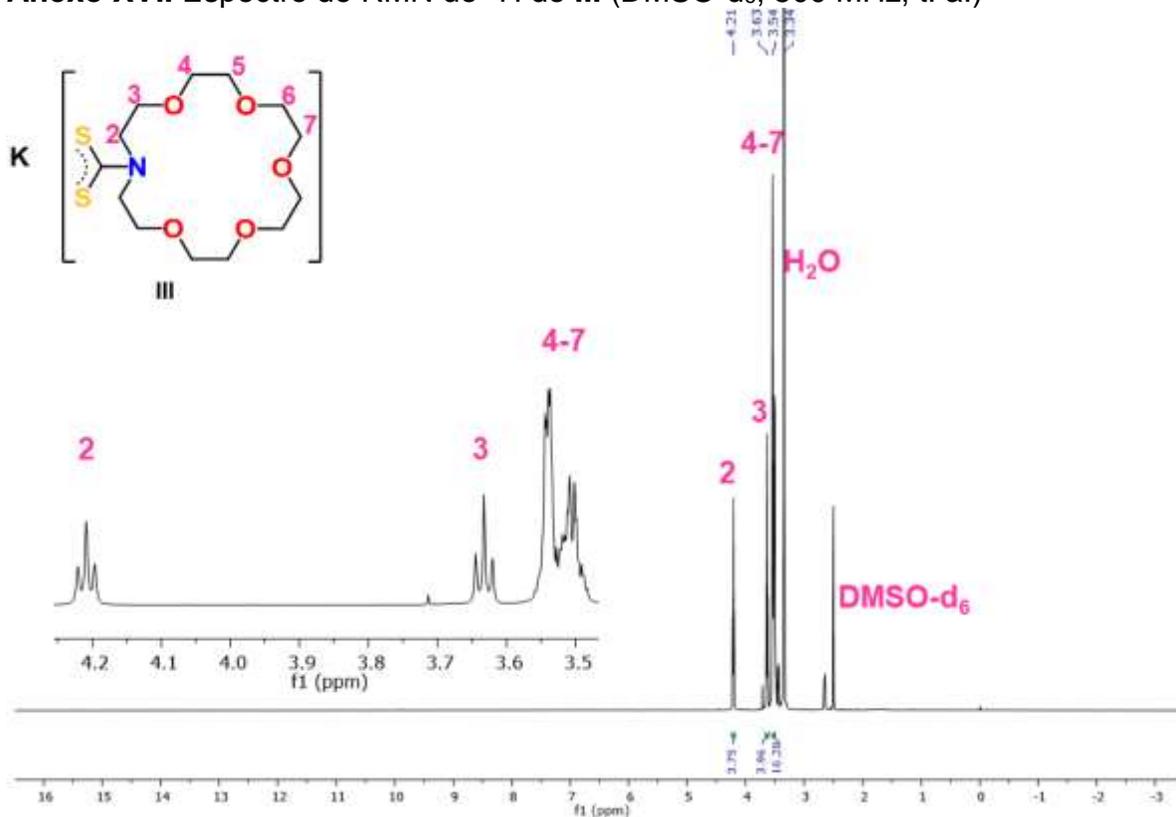
Anexo XIV. Espectro IR por FT-ATR de III-Pd



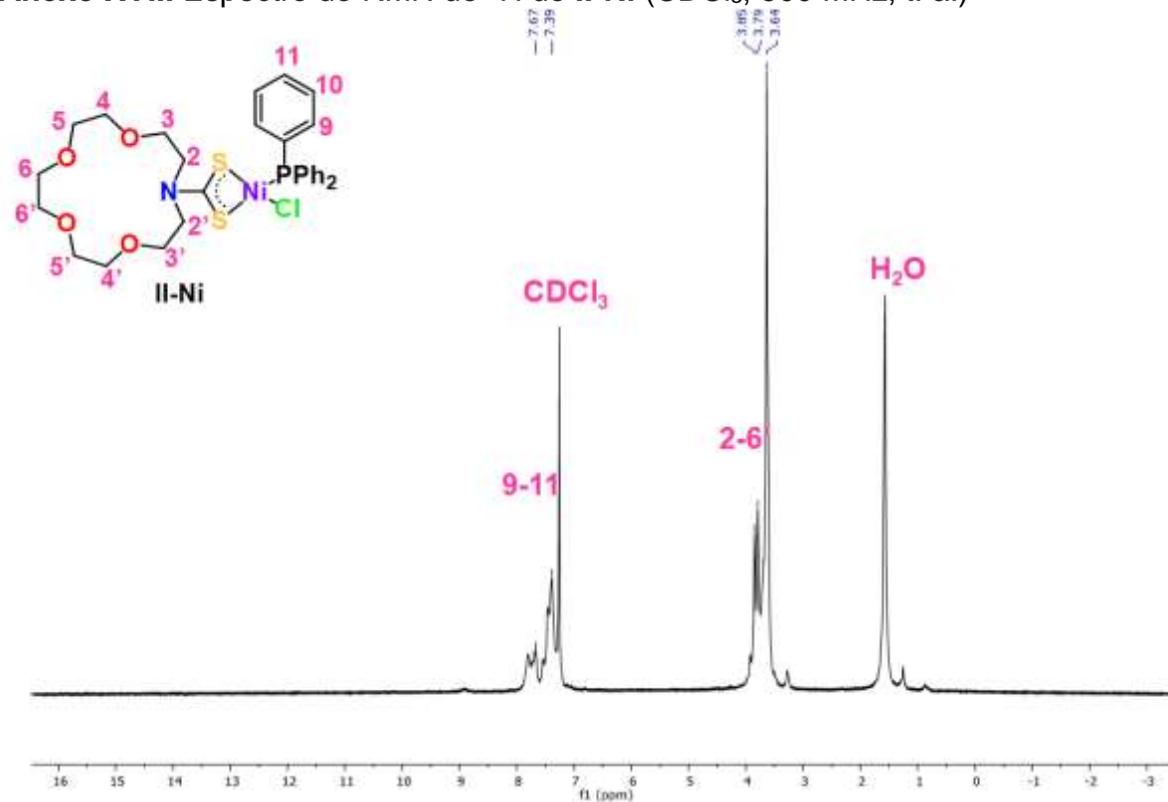
Anexo XV. Espectro de RMN de ^1H de II (DMSO- d_6 , 500 MHz, t. a.)



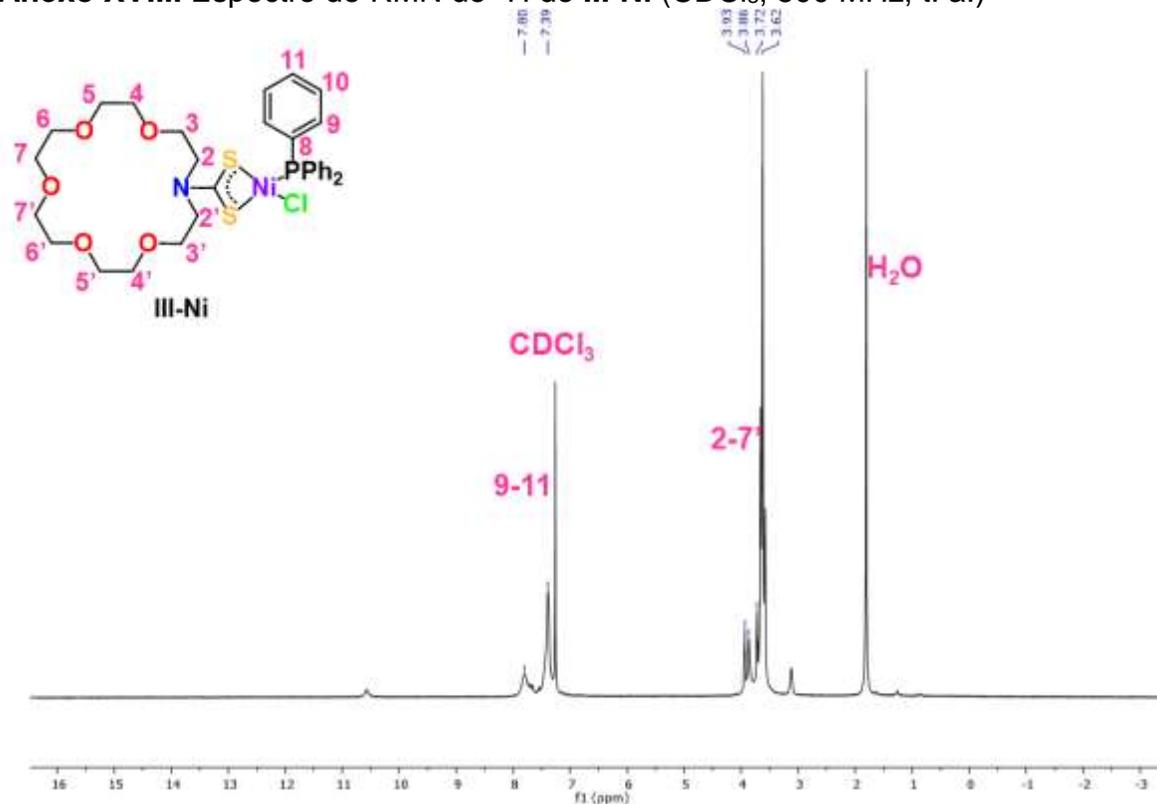
Anexo XVI. Espectro de RMN de ^1H de **III** (DMSO-d_6 , 500 MHz, t. a.)



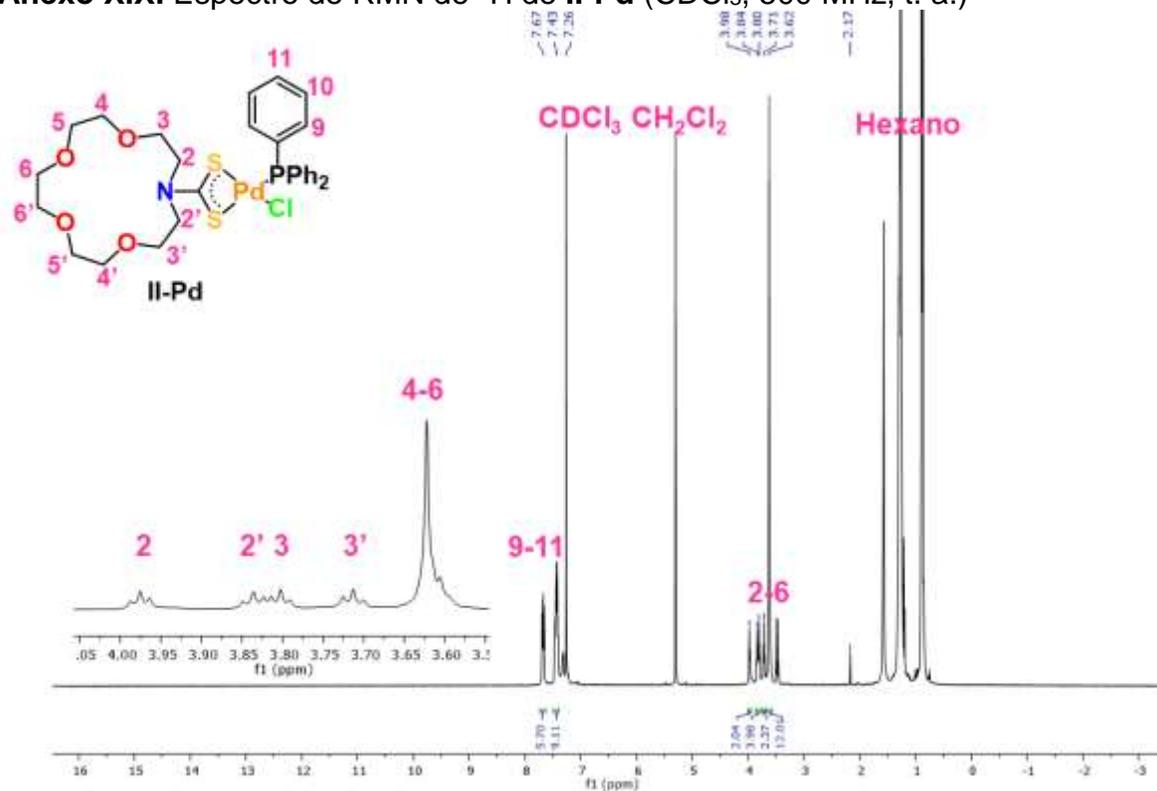
Anexo XVII. Espectro de RMN de ^1H de **II-Ni** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)



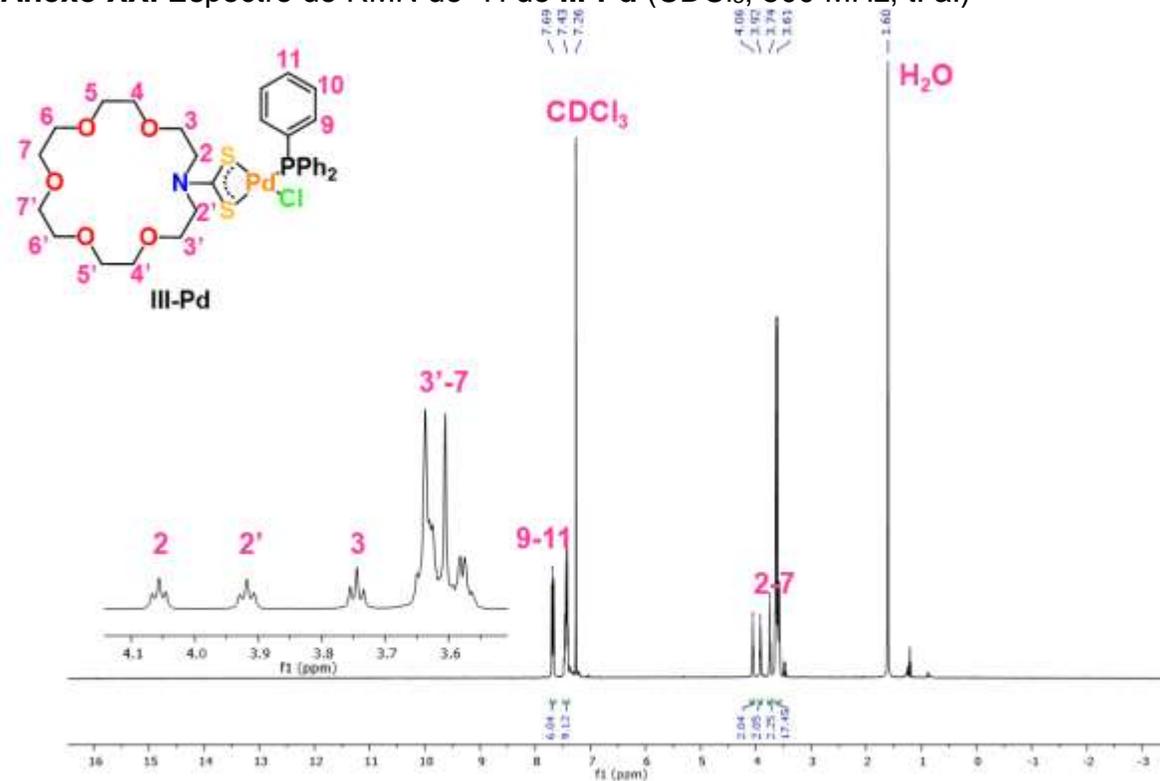
Anexo XVIII. Espectro de RMN de ^1H de **III-Ni** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)



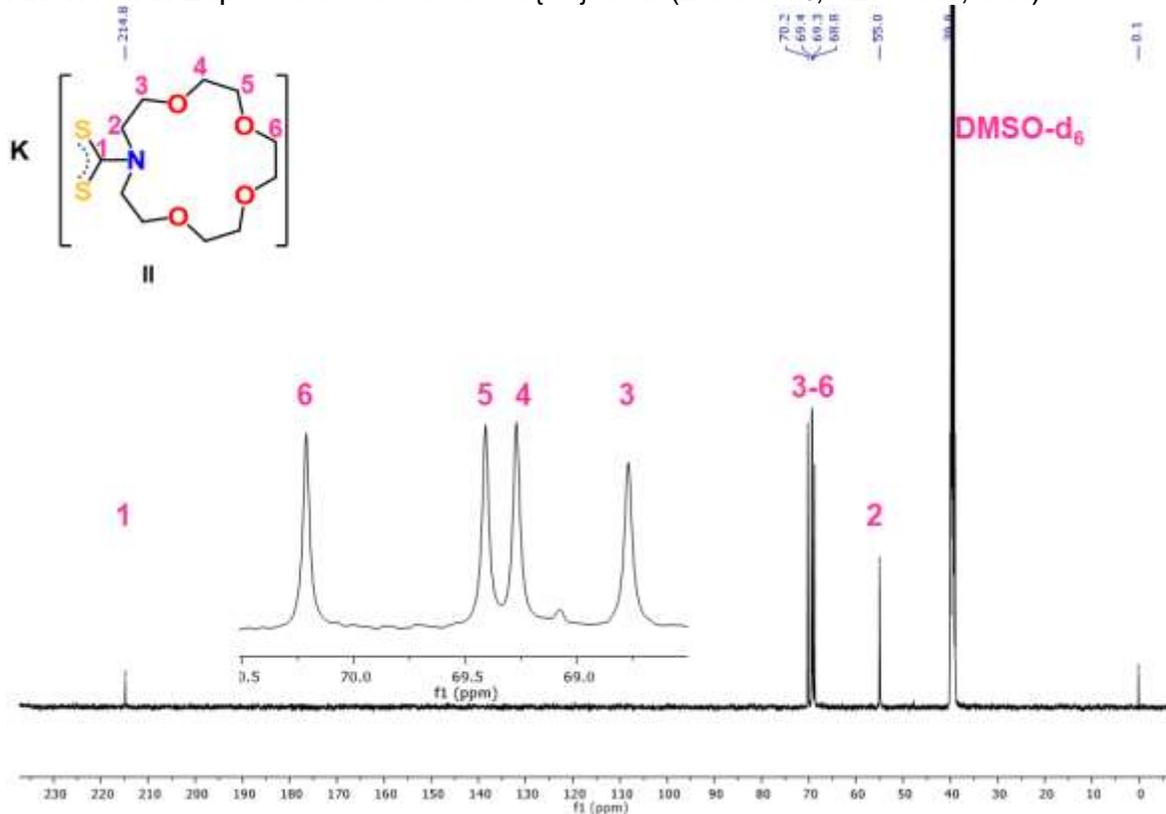
Anexo XIX. Espectro de RMN de ^1H de **II-Pd** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)



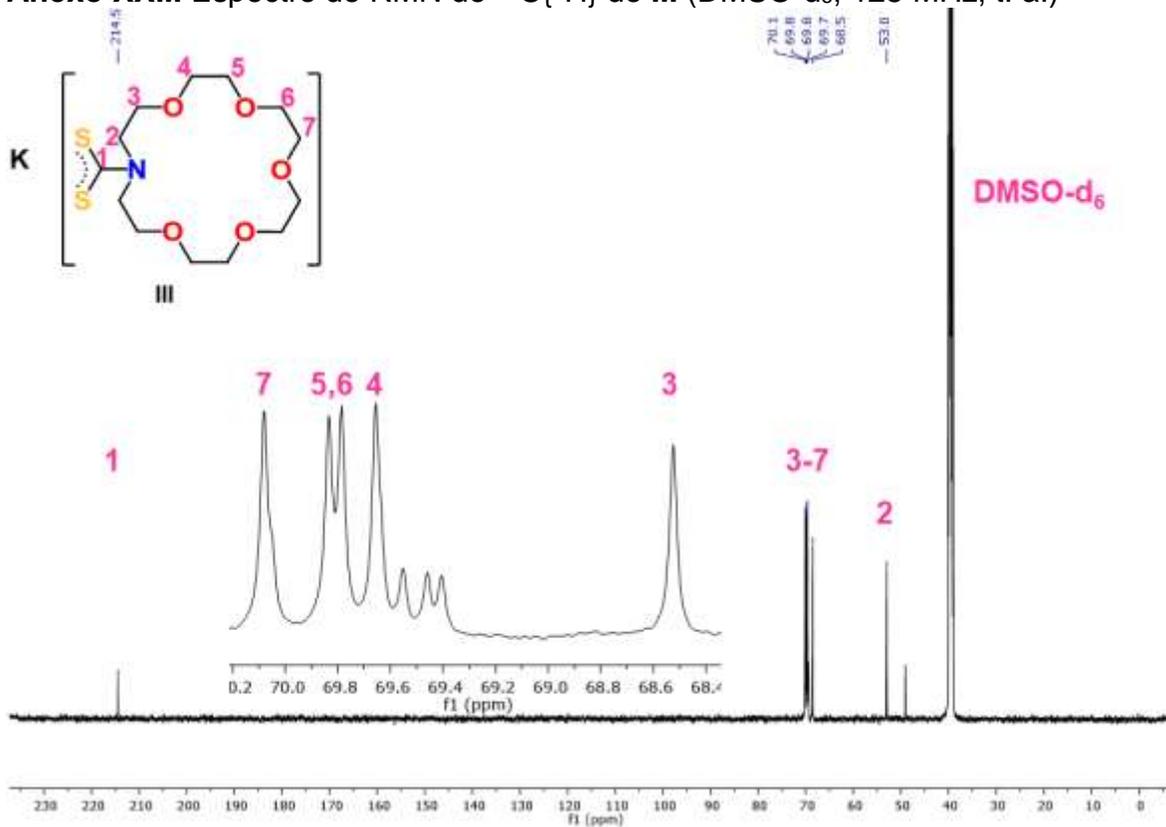
Anexo XX. Espectro de RMN de ^1H de **III-Pd** (CDCl_3 , 500 MHz, t. a.)



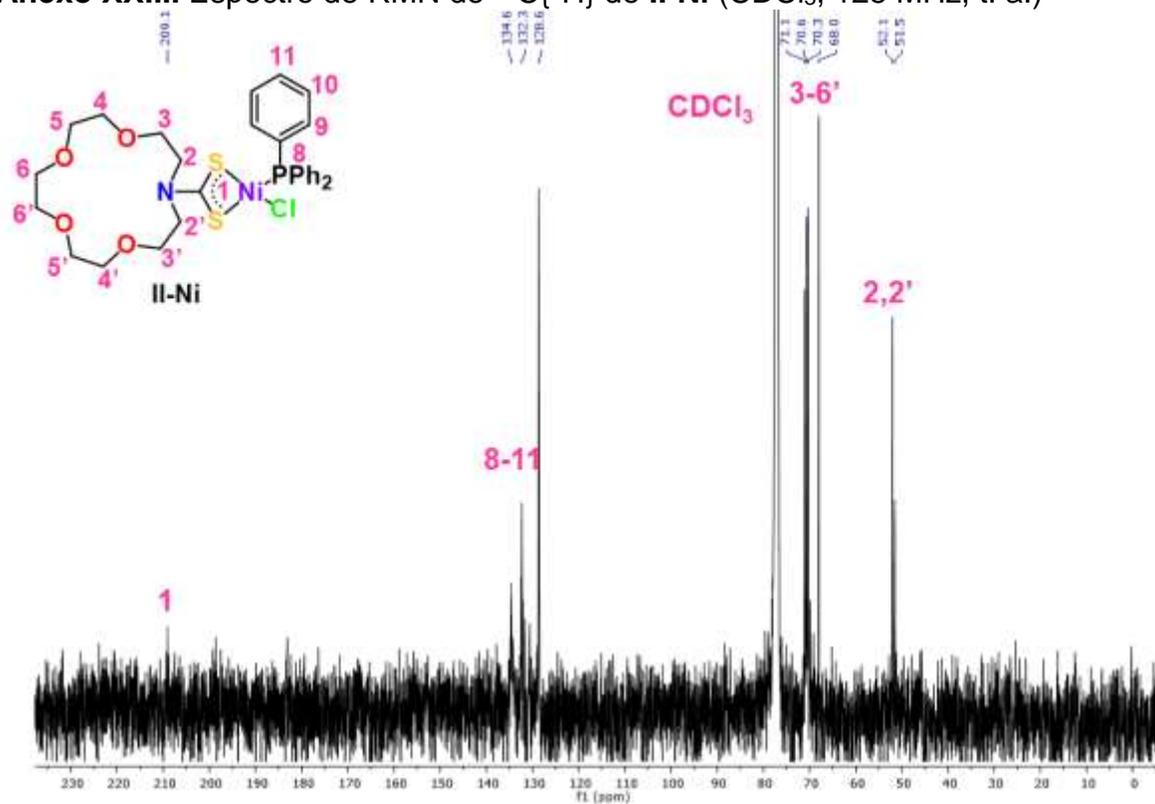
Anexo XXI. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **II** (DMSO-d_6 , 125 MHz, t. a.)



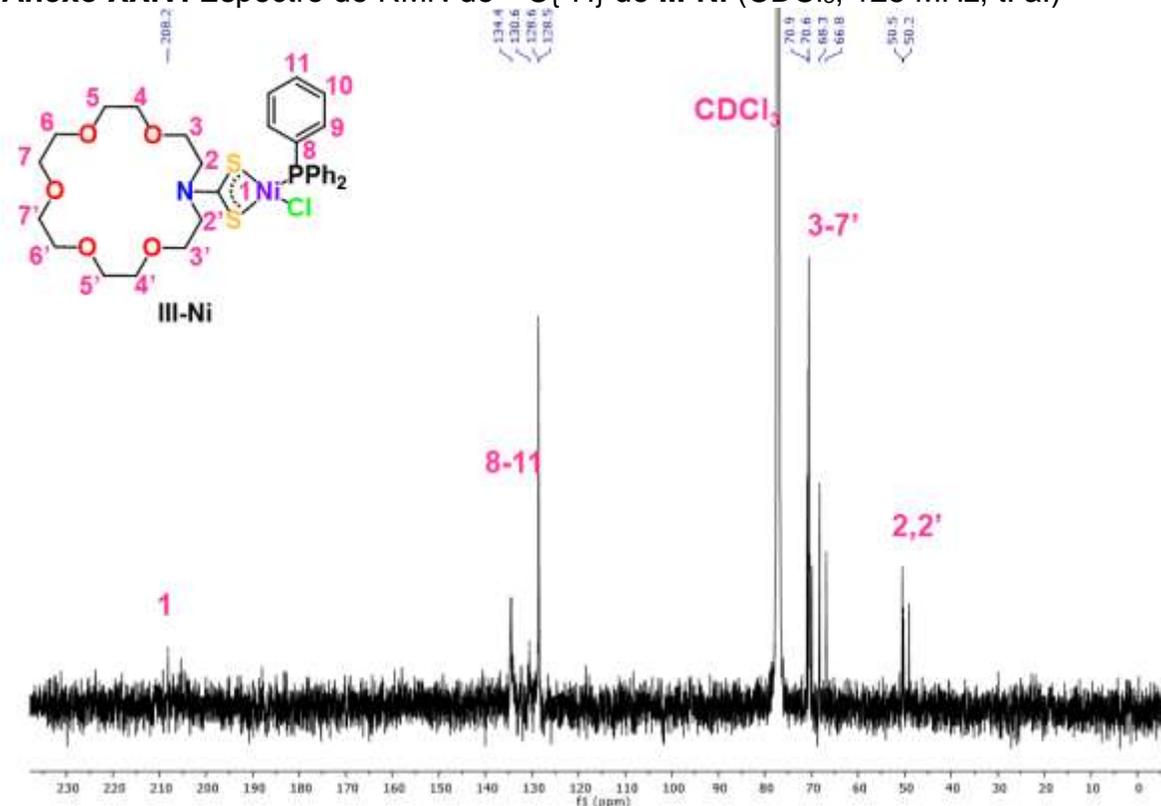
Anexo XXII. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de III (DMSO- d_6 , 125 MHz, t. a.)



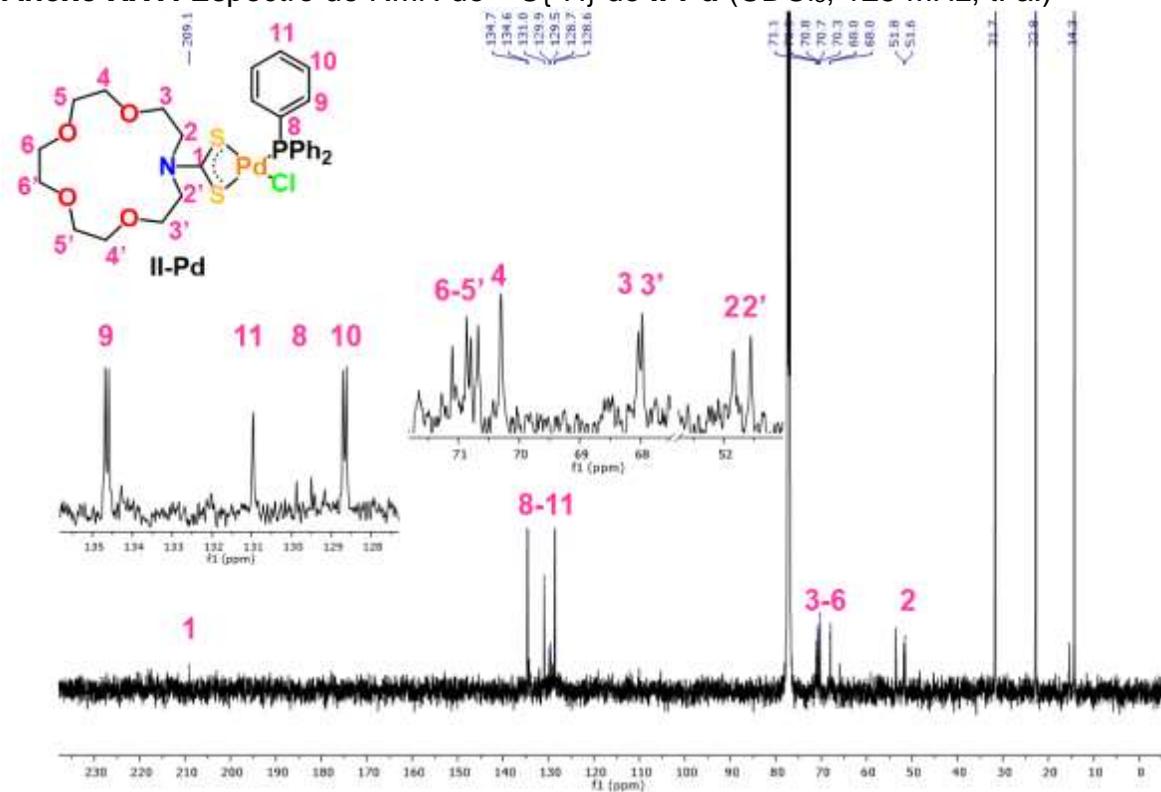
Anexo XXIII. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de II-Ni (CDCl $_3$, 125 MHz, t. a.)



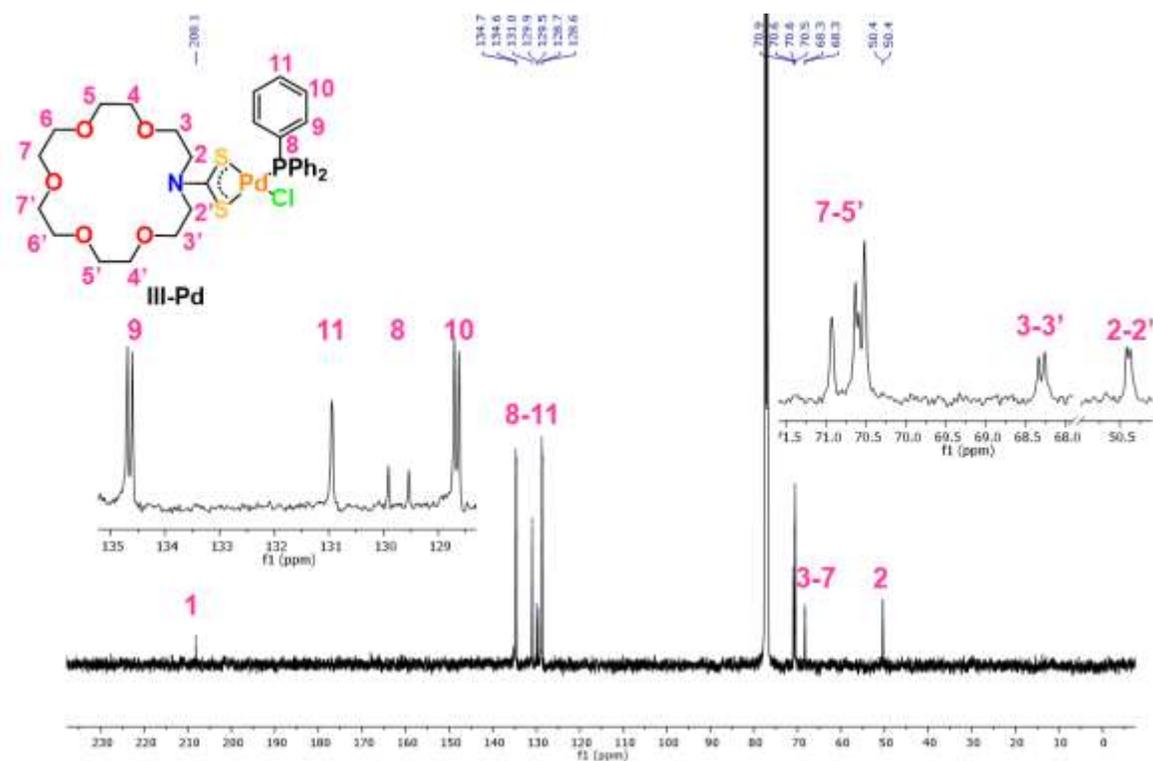
Anexo XXIV. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **III-Ni** (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)



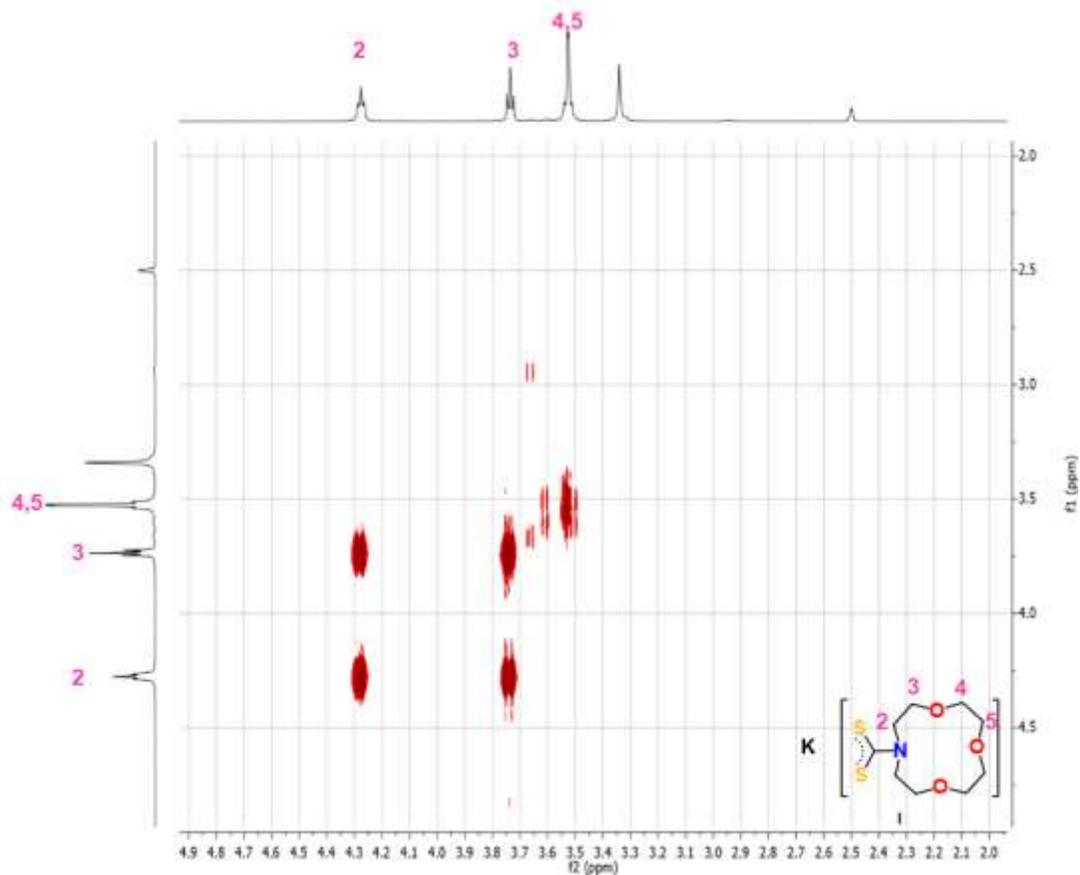
Anexo XXV. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **II-Pd** (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)



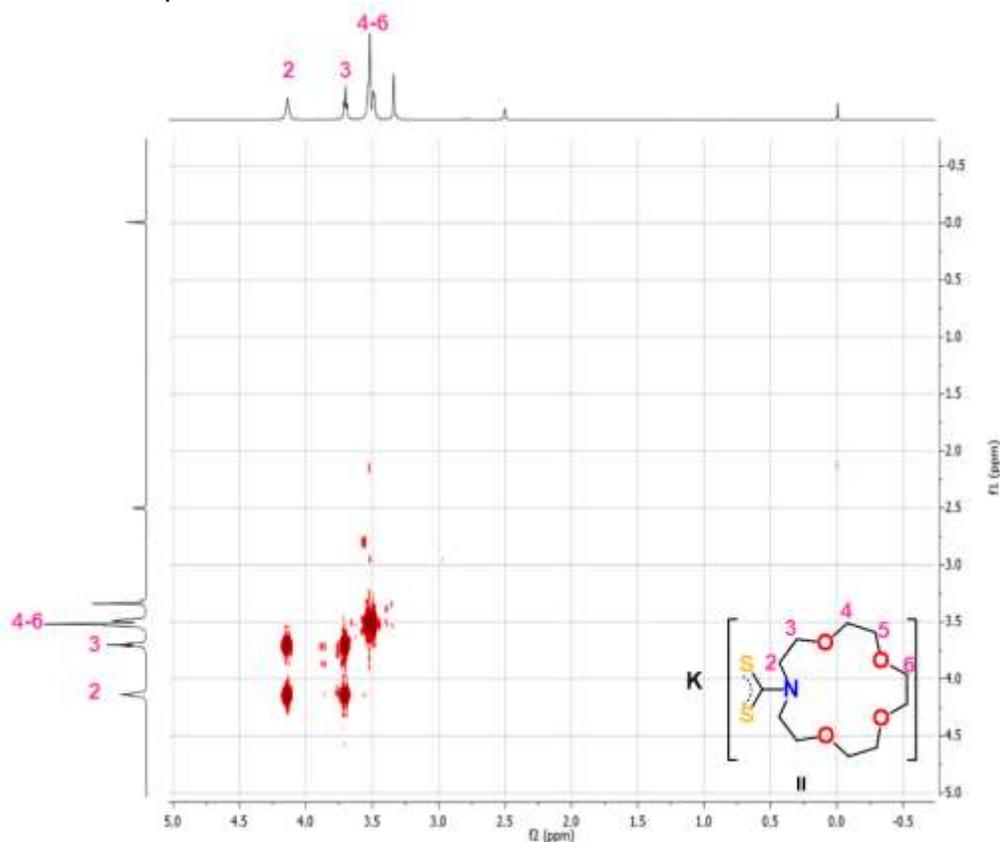
Anexo XXVI. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **III-Pd** (CDCl_3 , 125 MHz, t. a.)



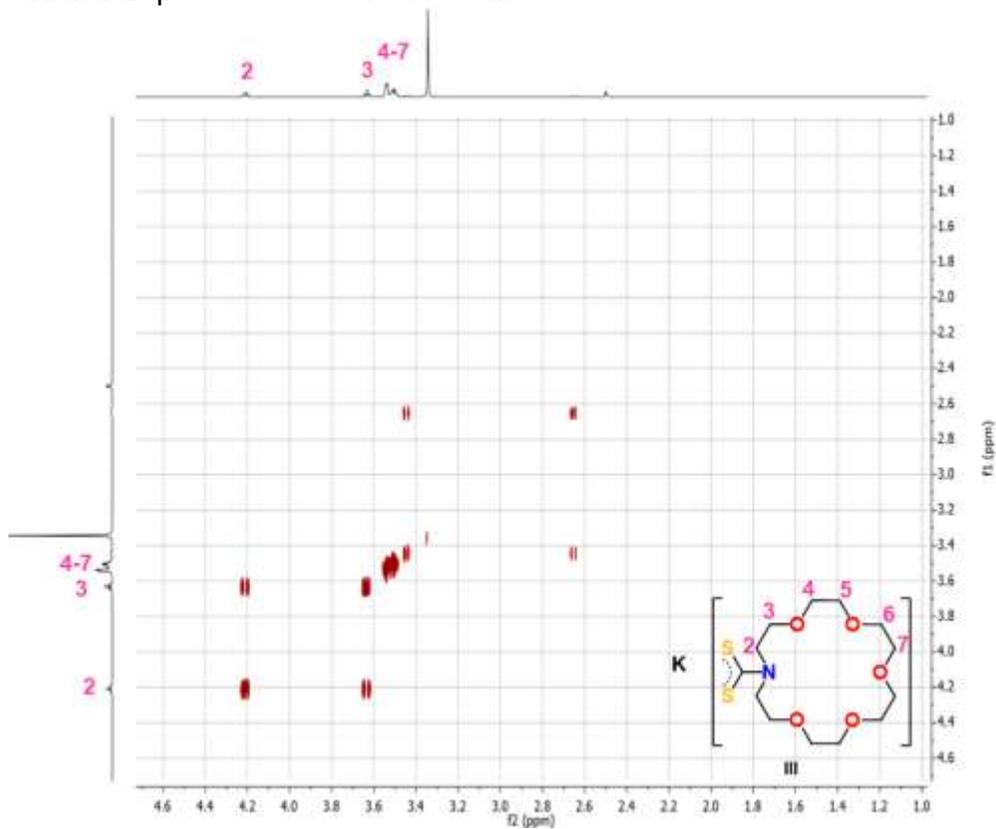
Anexo XXVII. Espectro COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ de **I**



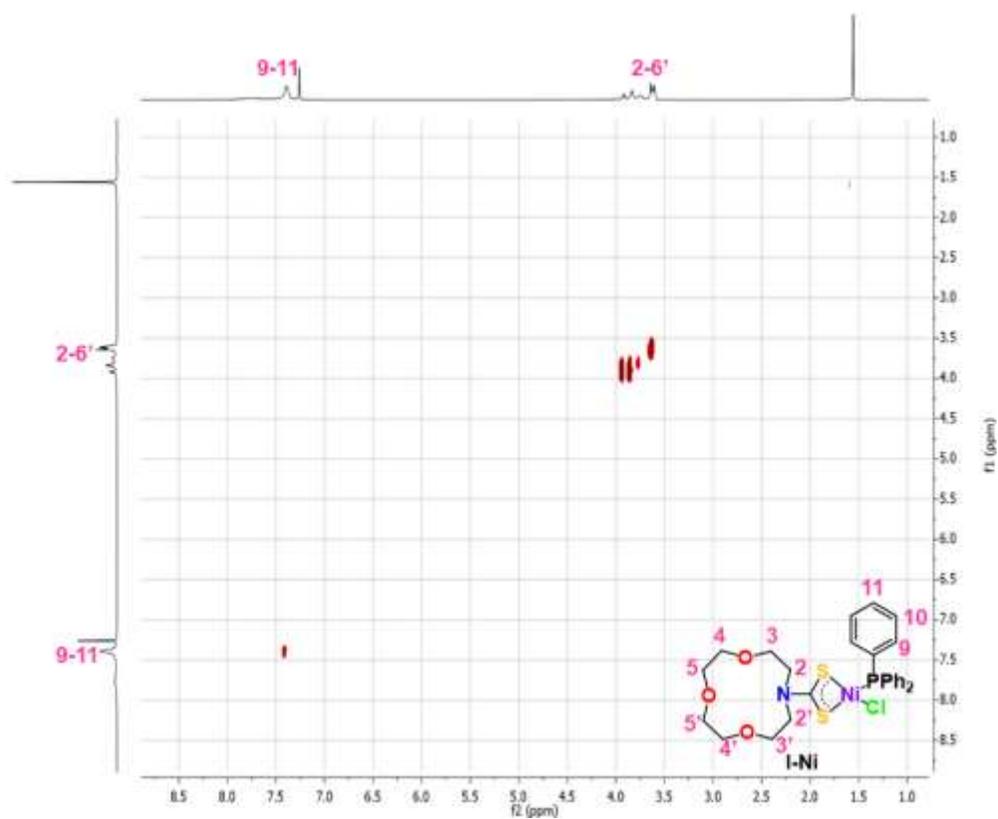
Anexo XXVIII. Espectro COSY ^1H - ^1H de II



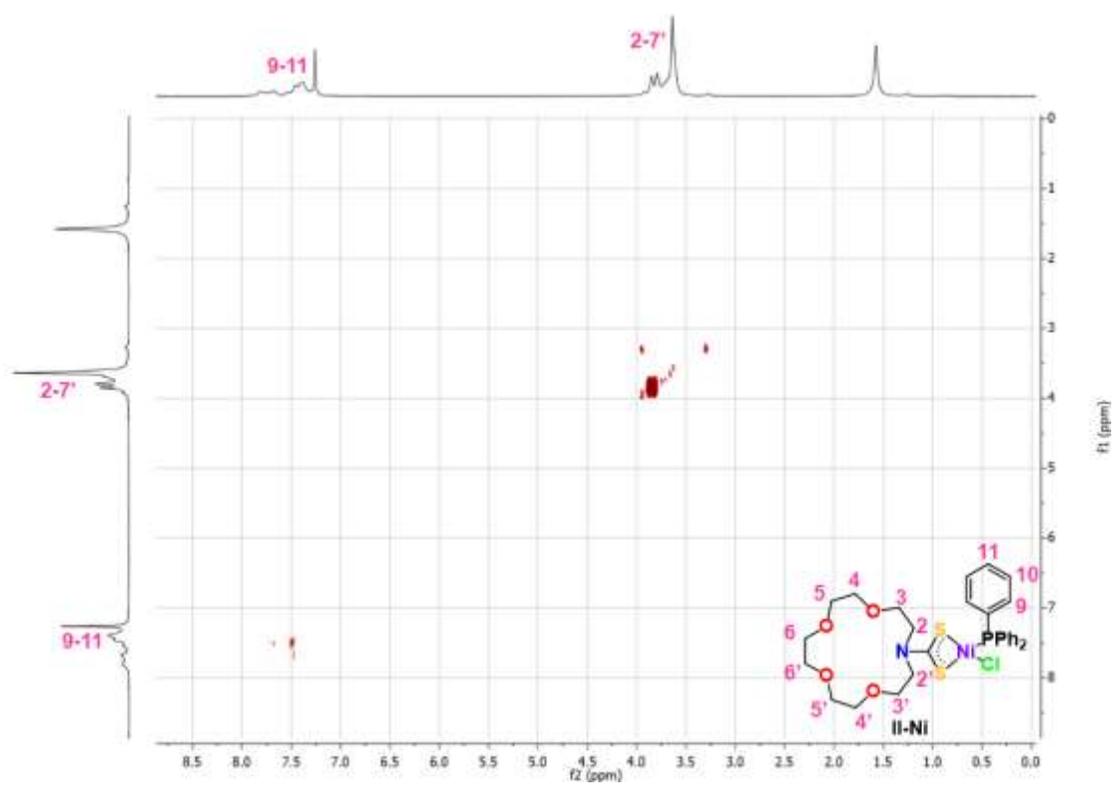
Anexo XXIX. Espectro COSY ^1H - ^1H de III



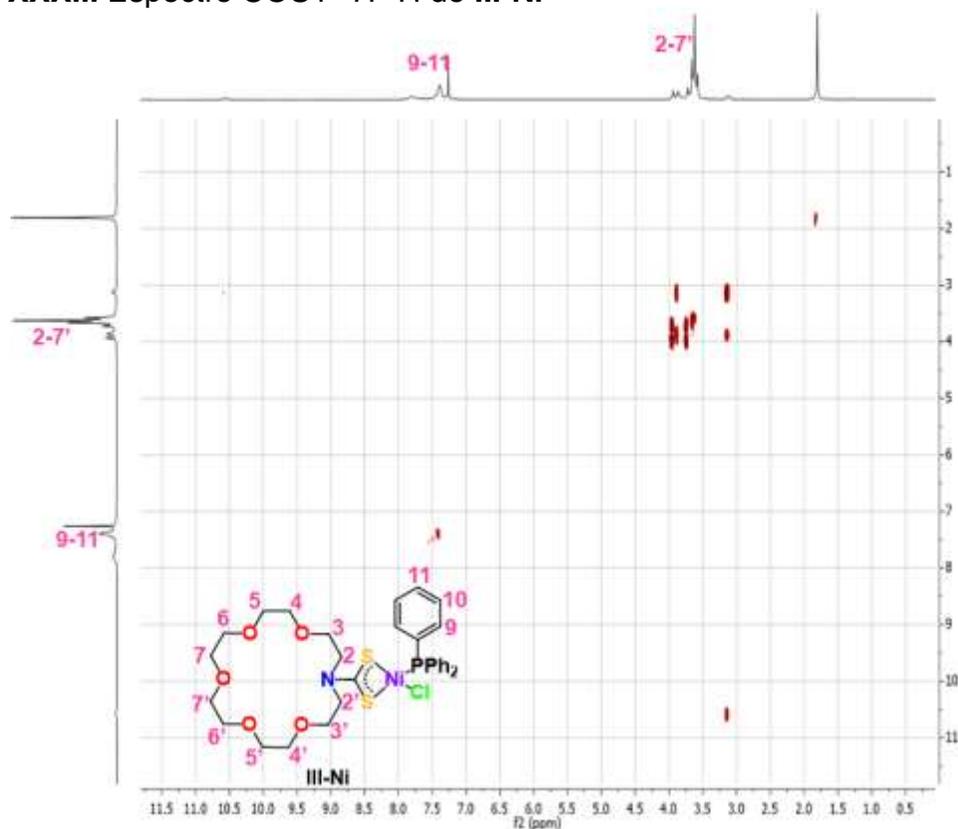
Anexo XXX. Espectro COSY ^1H - ^1H de I-Ni



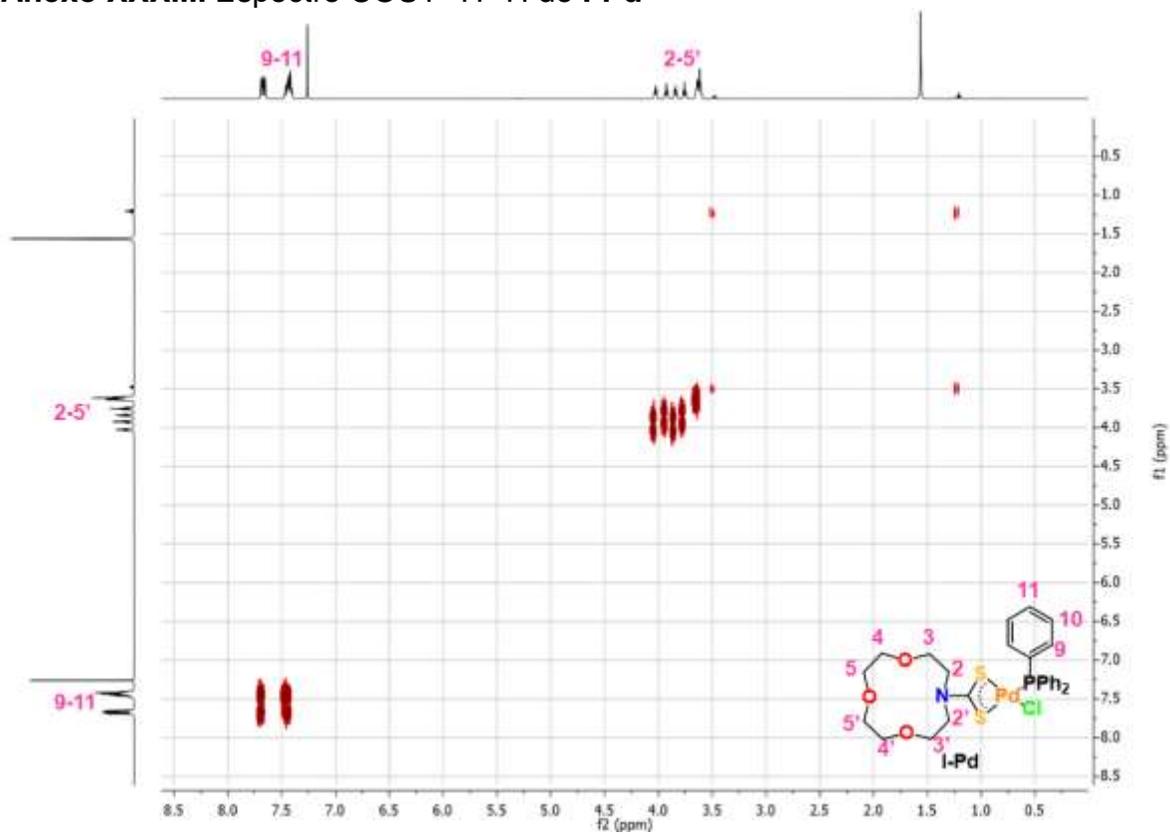
Anexo XXXI. Espectro COSY ^1H - ^1H de II-Ni



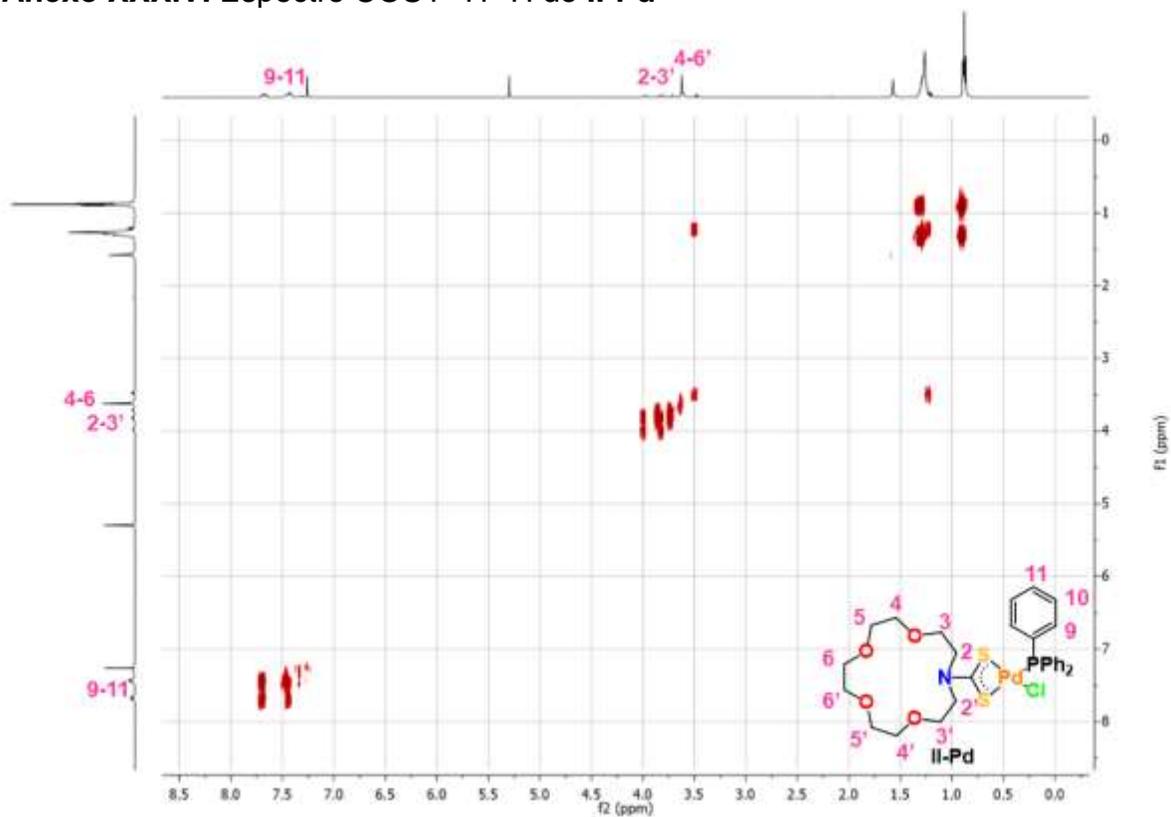
Anexo XXXII. Espectro COSY ^1H - ^1H de III-Ni



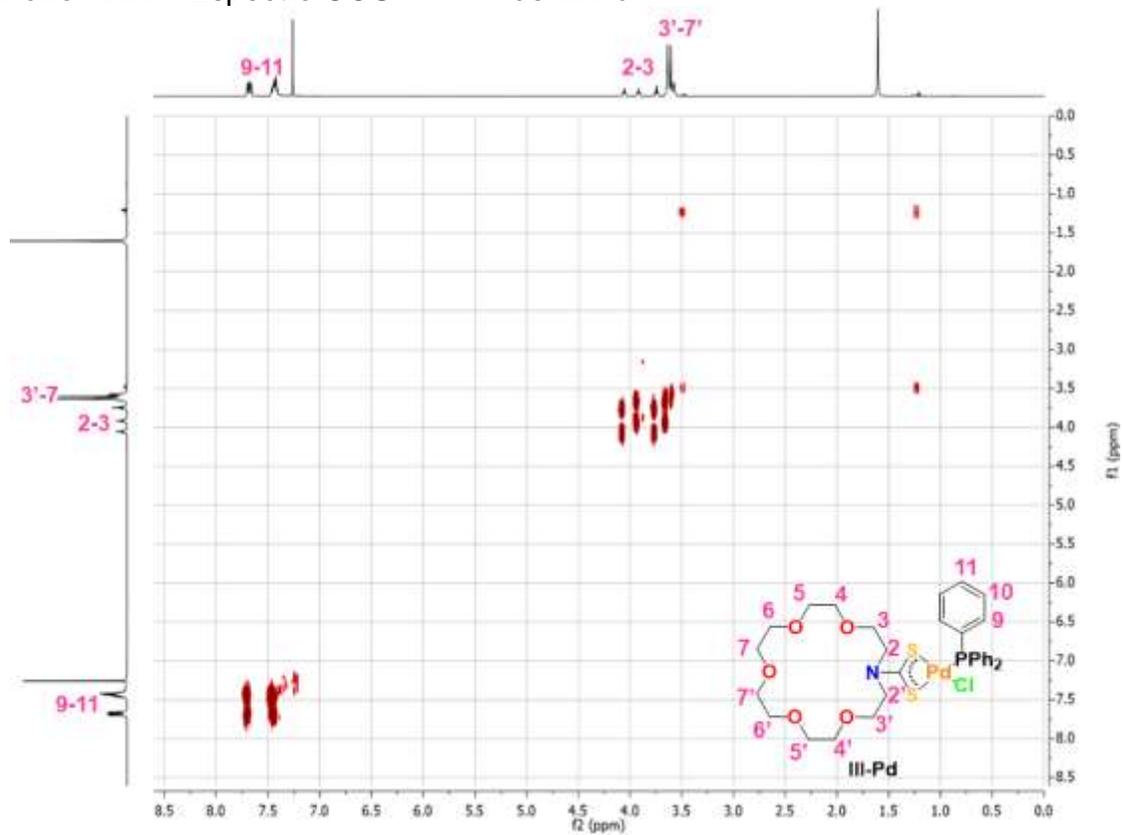
Anexo XXXIII. Espectro COSY ^1H - ^1H de I-Pd



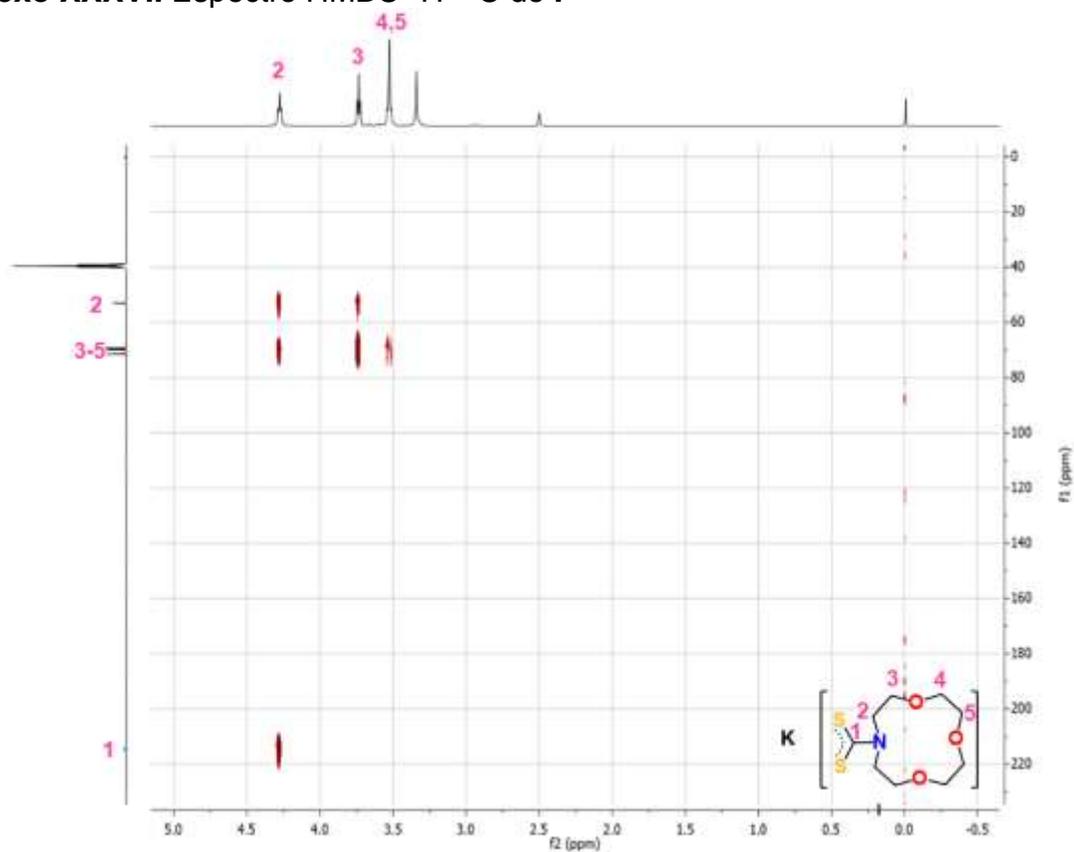
Anexo XXXIV. Espectro COSY ^1H - ^1H de II-Pd



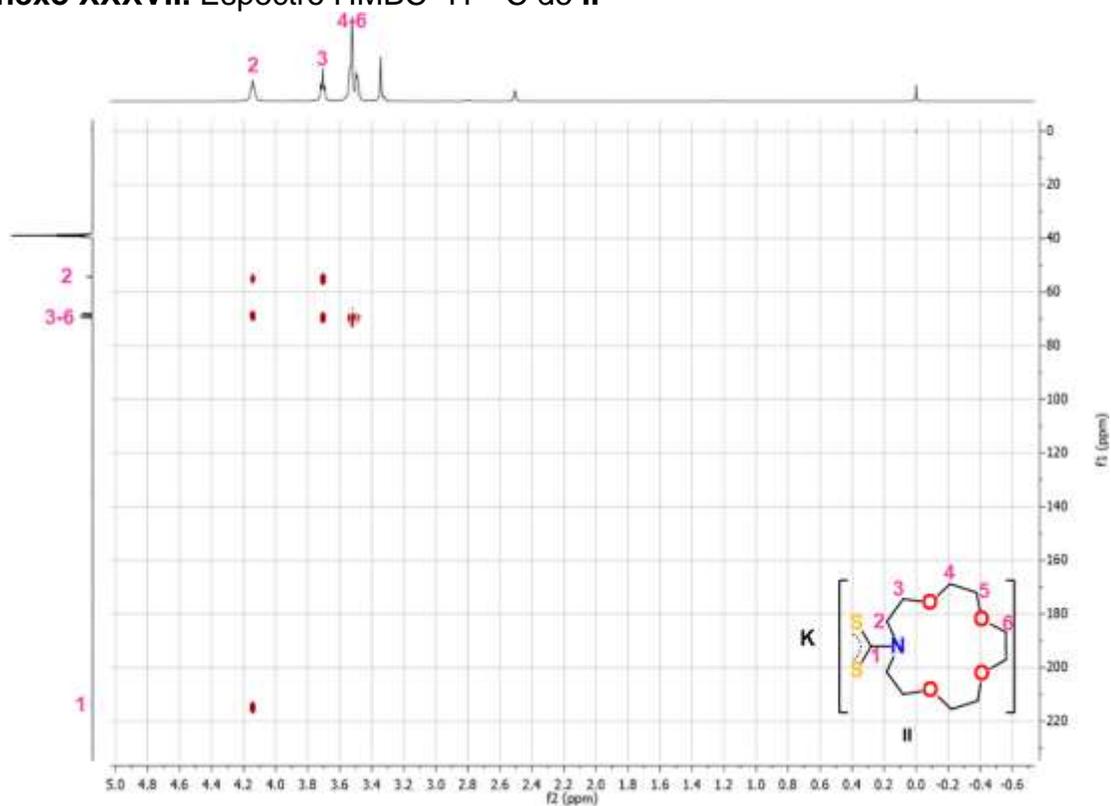
Anexo XXXV. Espectro COSY ^1H - ^1H de III-Pd



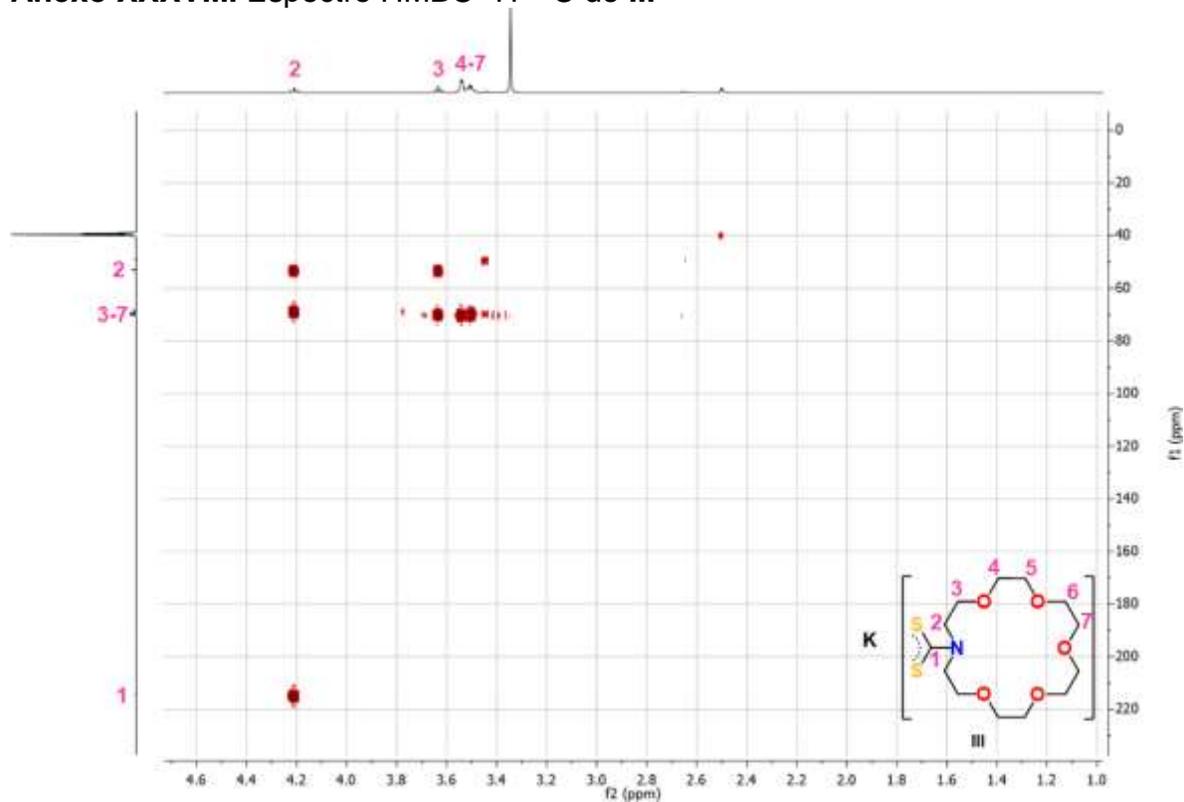
Anexo XXXVI. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I



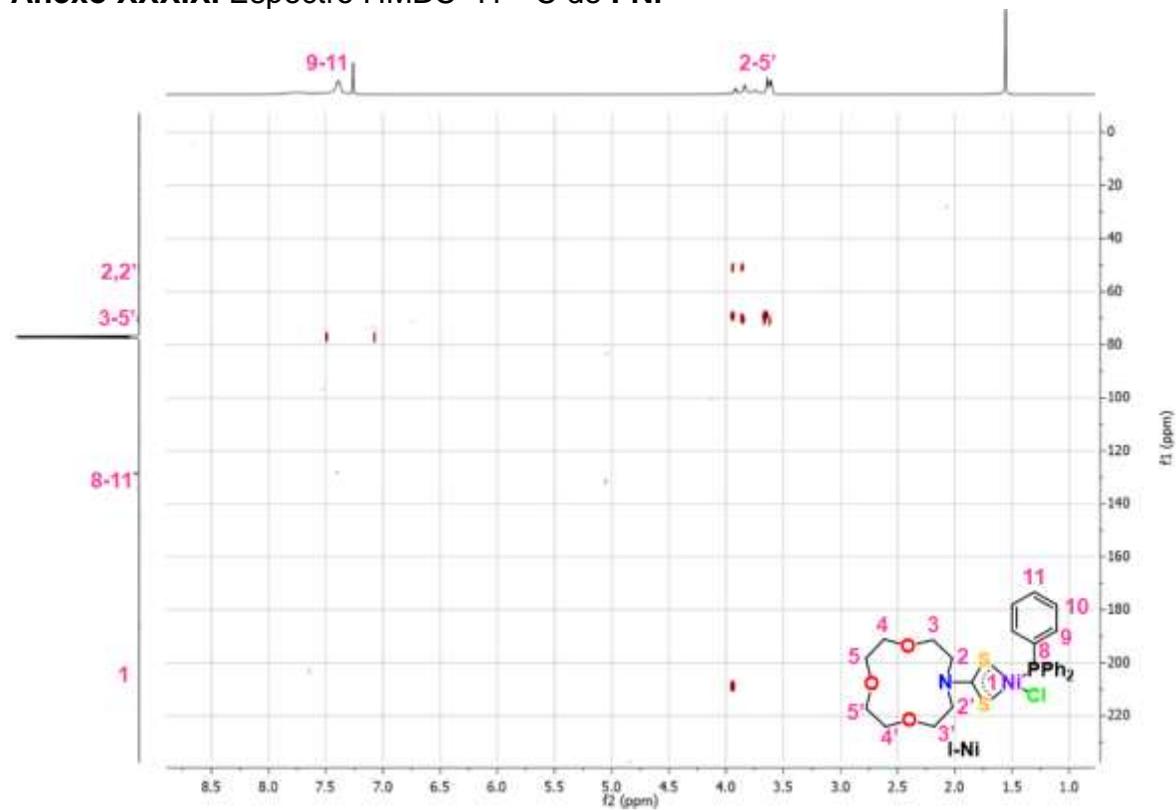
Anexo XXXVII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II



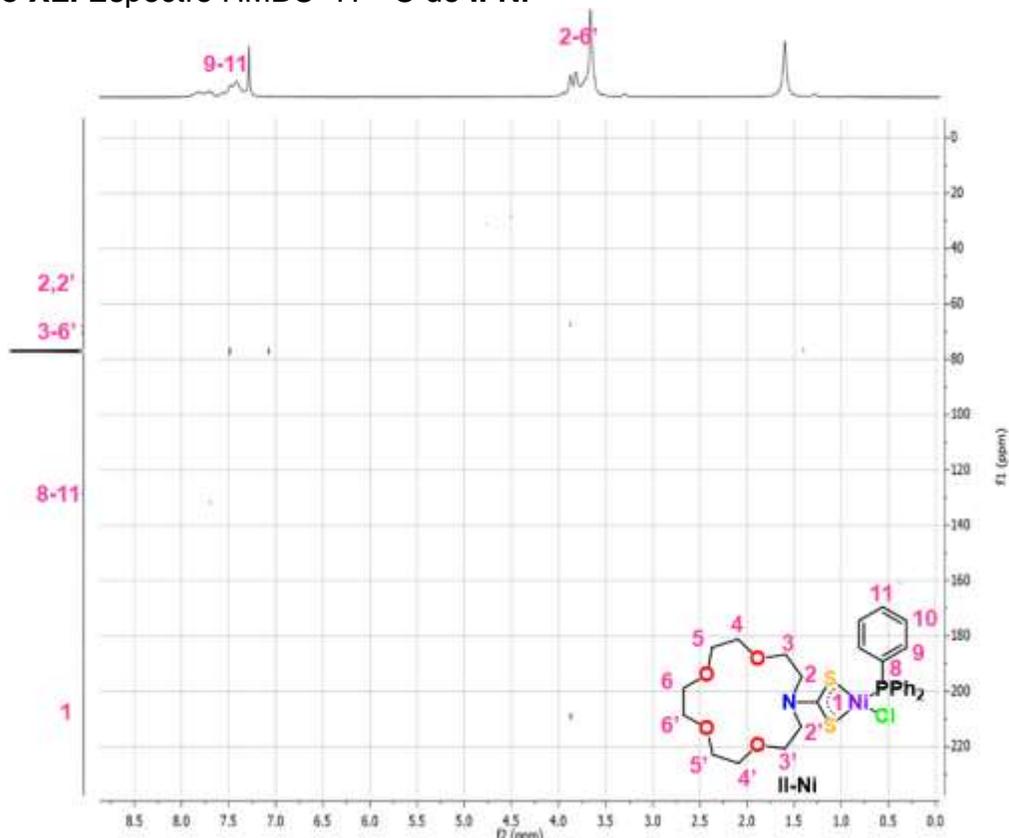
Anexo XXXVIII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III



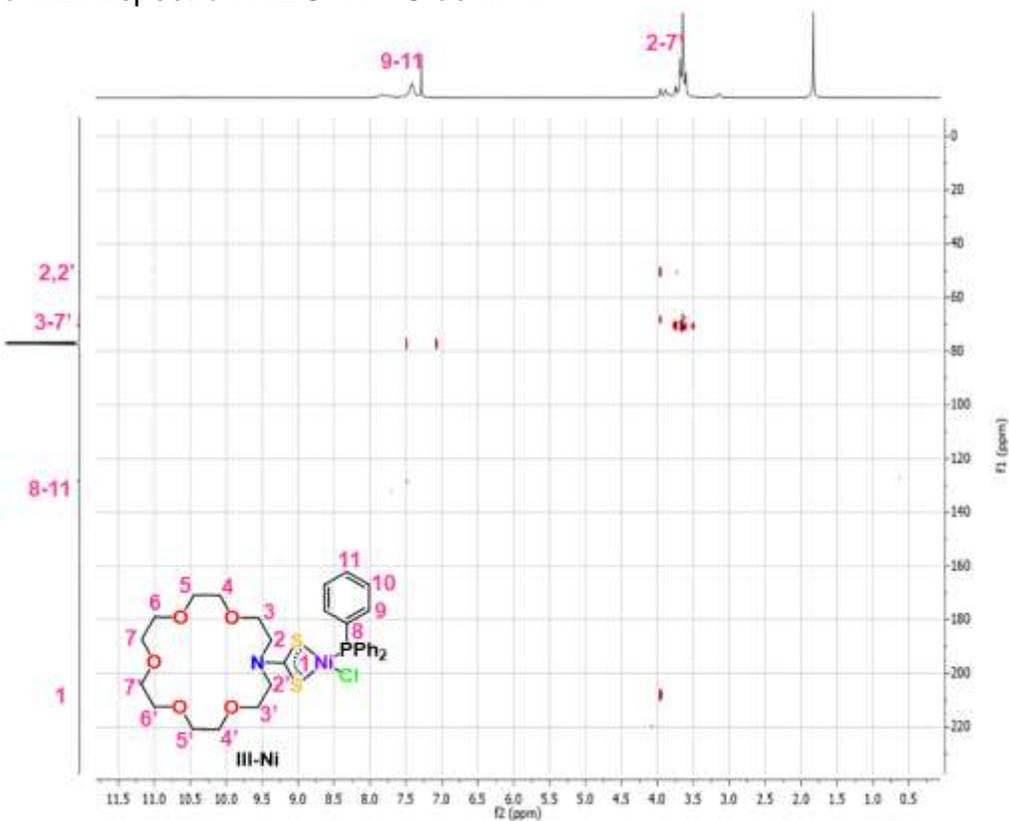
Anexo XXXIX. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I-Ni



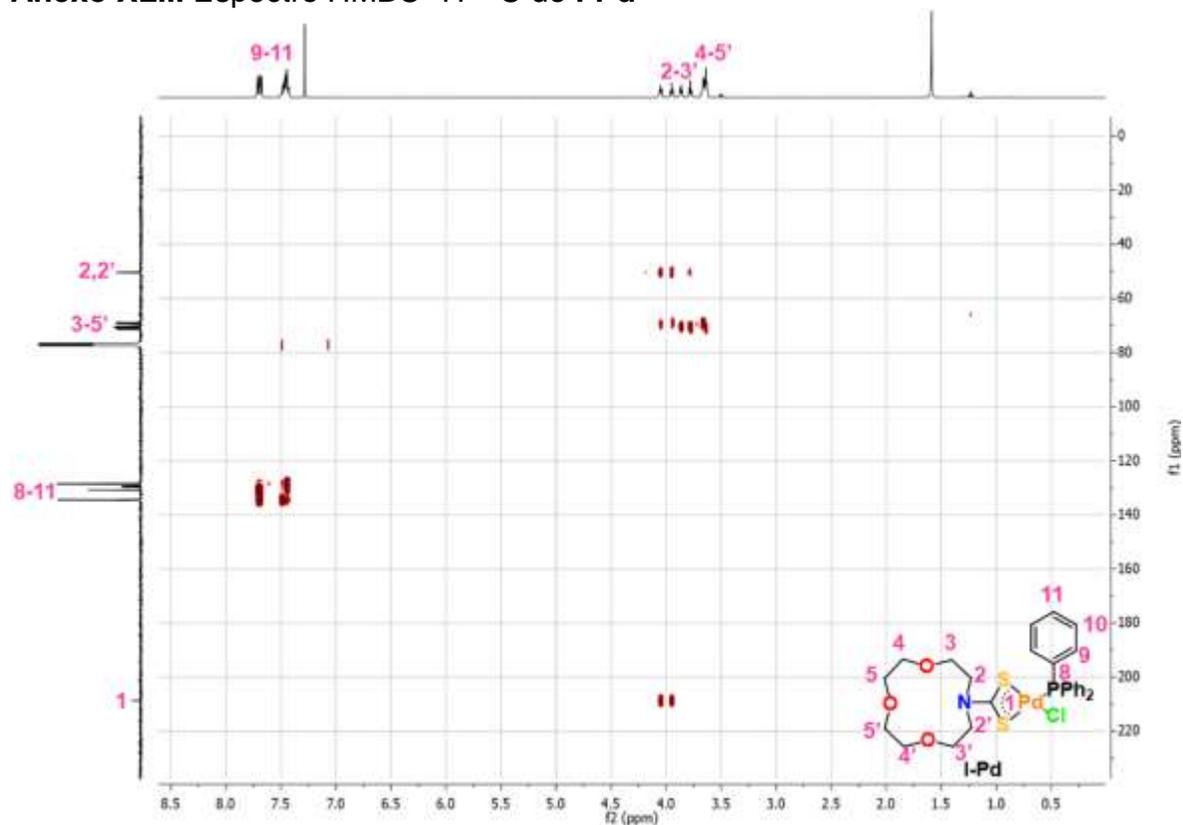
Anexo XL. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II-Ni



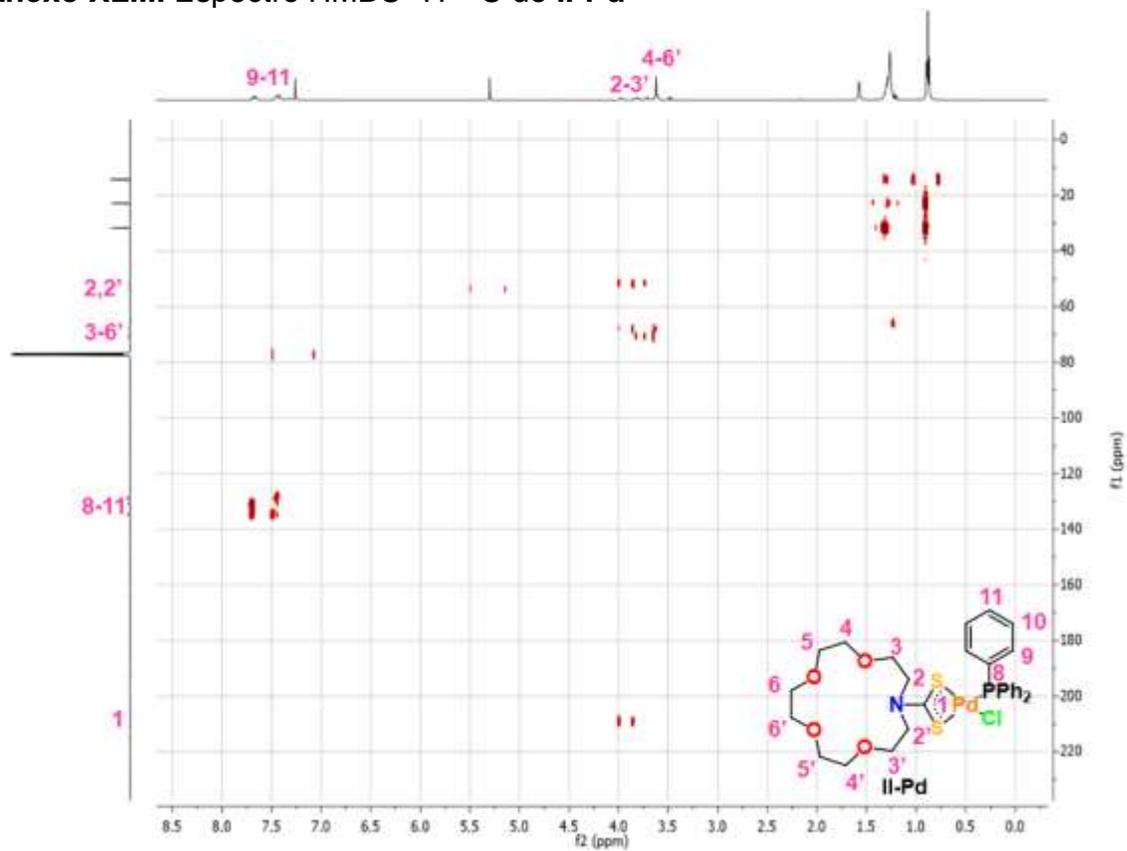
Anexo XLI. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III-Ni



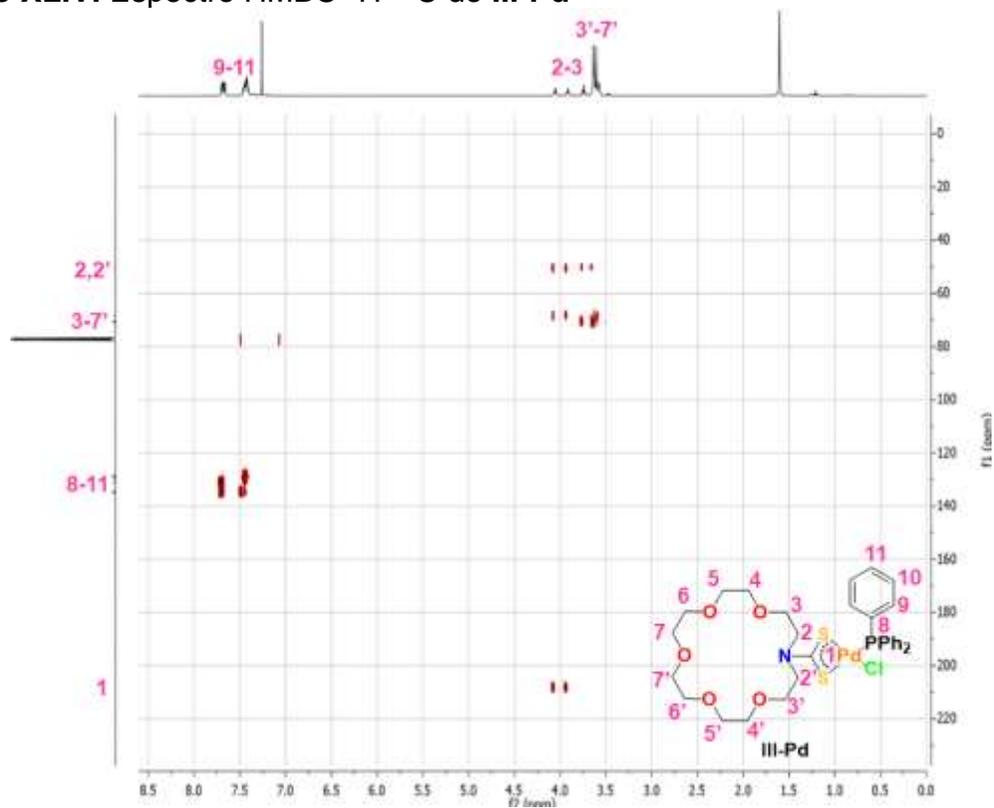
Anexo XLII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de I-Pd



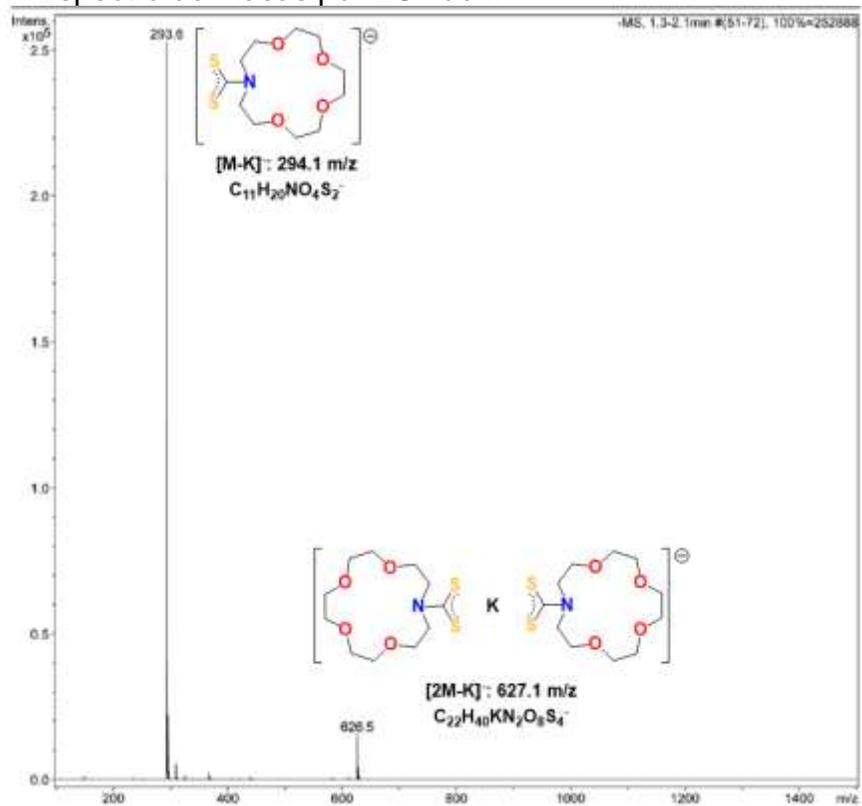
Anexo XLIII. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de II-Pd



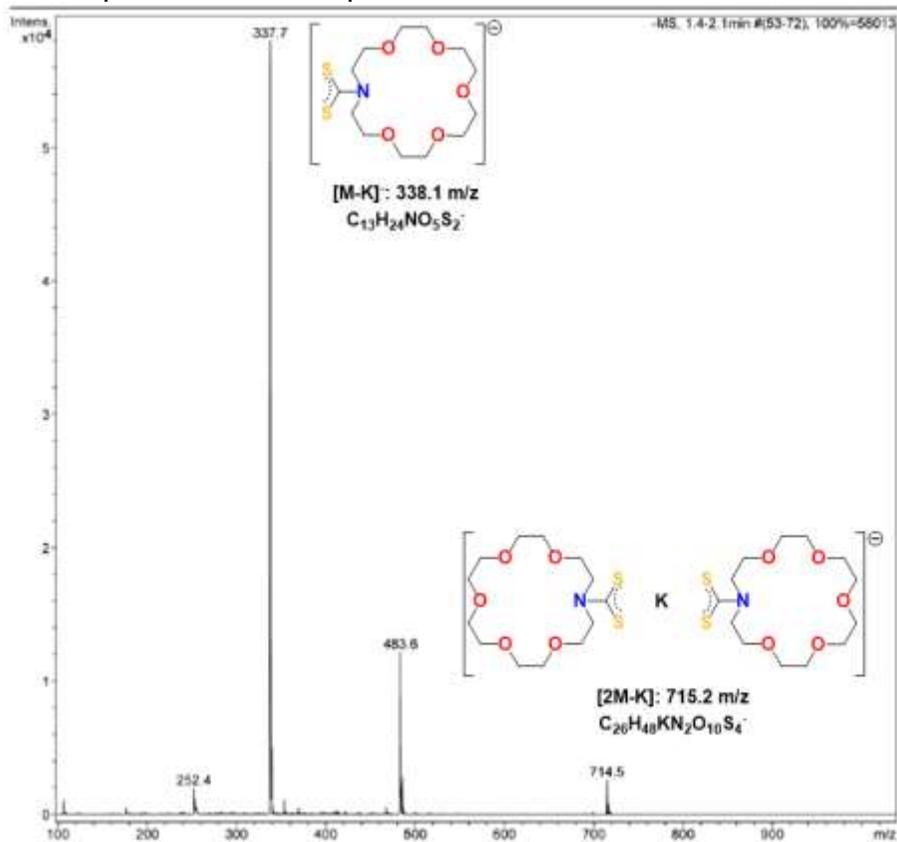
Anexo XLIV. Espectro HMBC ^1H - ^{13}C de III-Pd



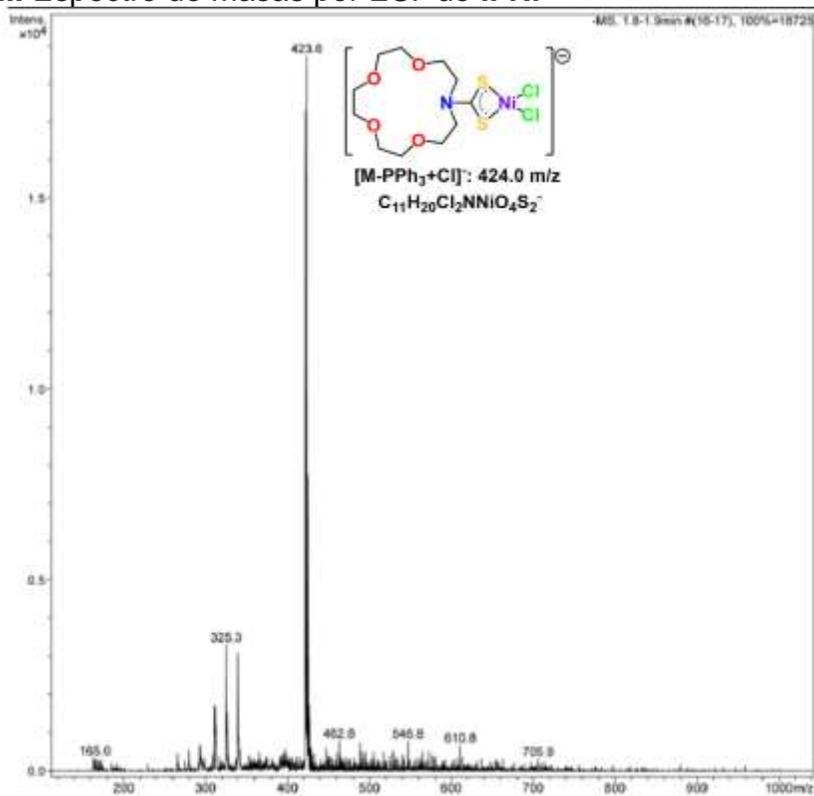
Anexo XLV. Espectro de masas por ESI⁻ de II



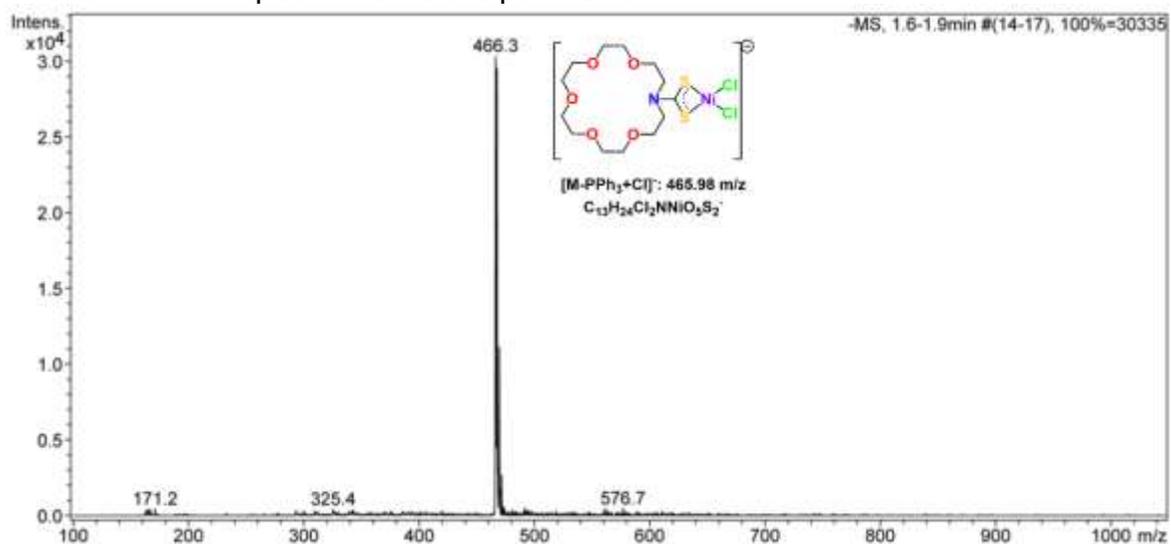
Anexo XLVI. Espectro de masas por ESI⁻ de III



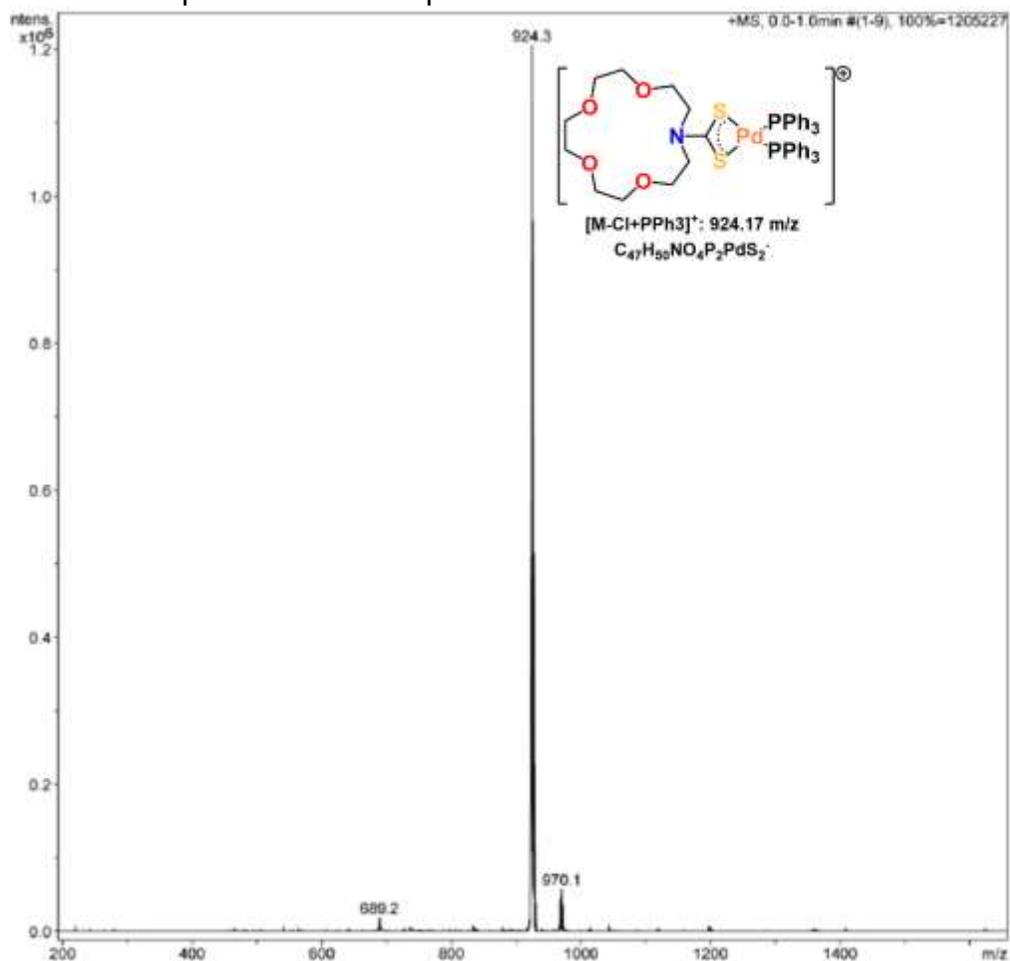
Anexo XLVII. Espectro de masas por ESI⁻ de II-Ni



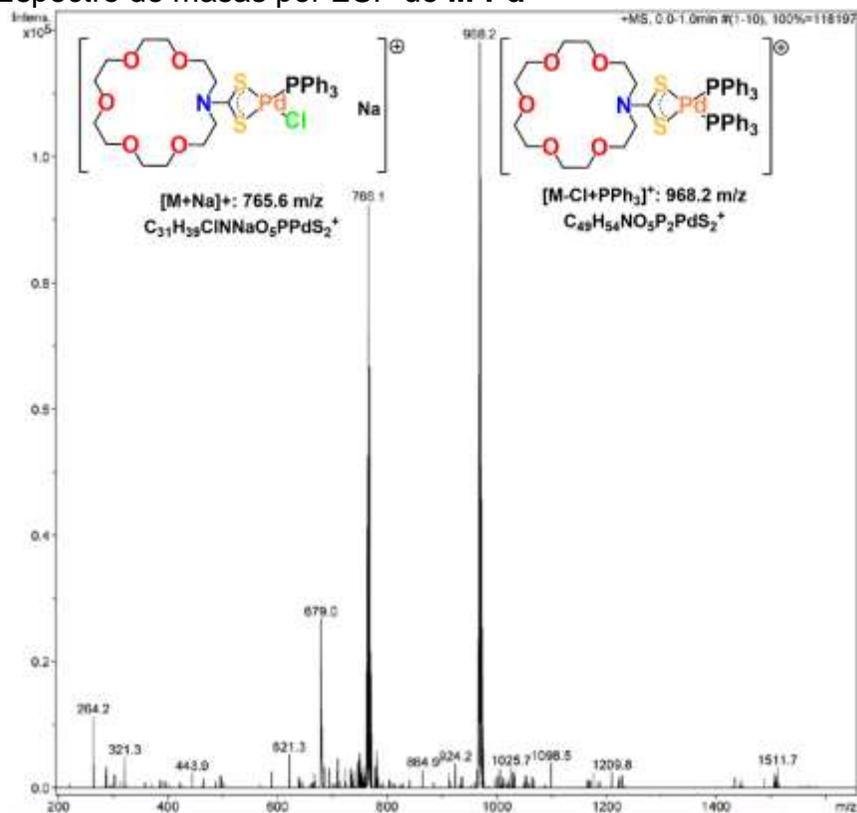
Anexo XLVIII. Espectro de masas por ESI⁻ de III-Ni



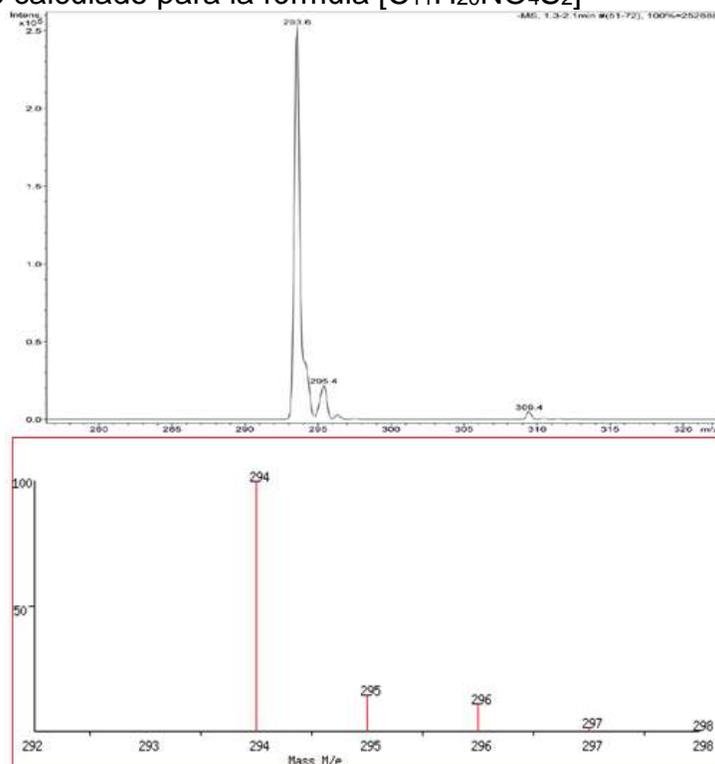
Anexo XLIX. Espectro de masas por ESI⁺ de II-Pd



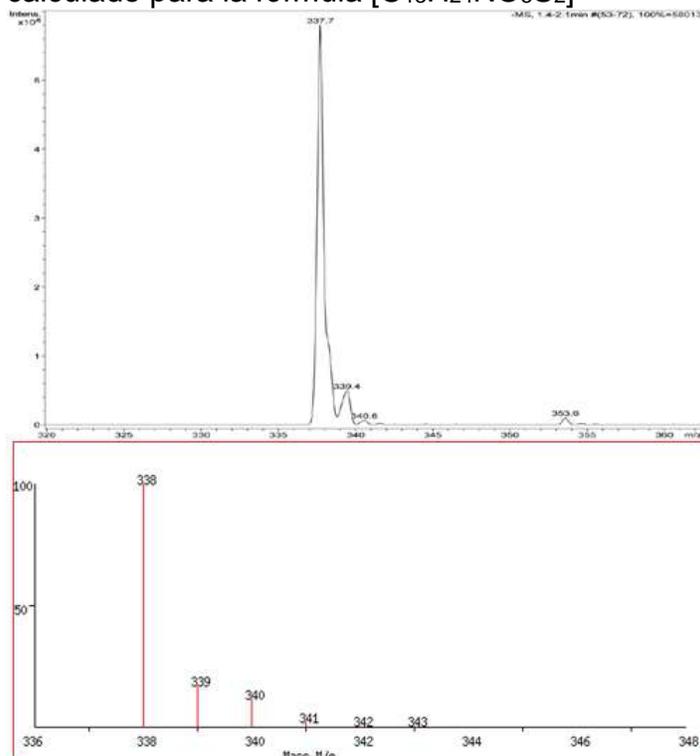
Anexo L. Espectro de masas por ESI⁺ de III-Pd



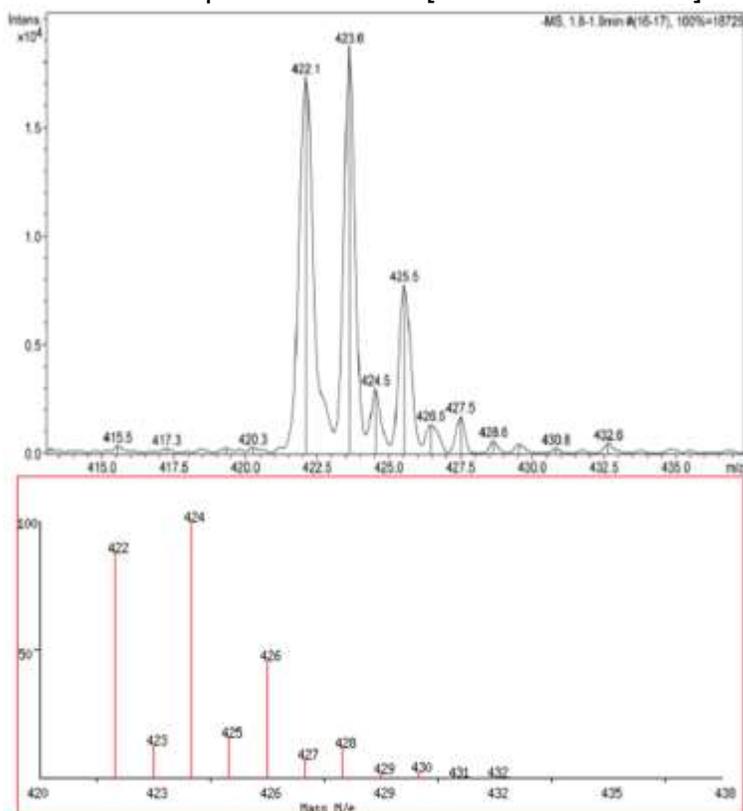
Anexo LI. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de II y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₁₁H₂₀NO₄S₂]



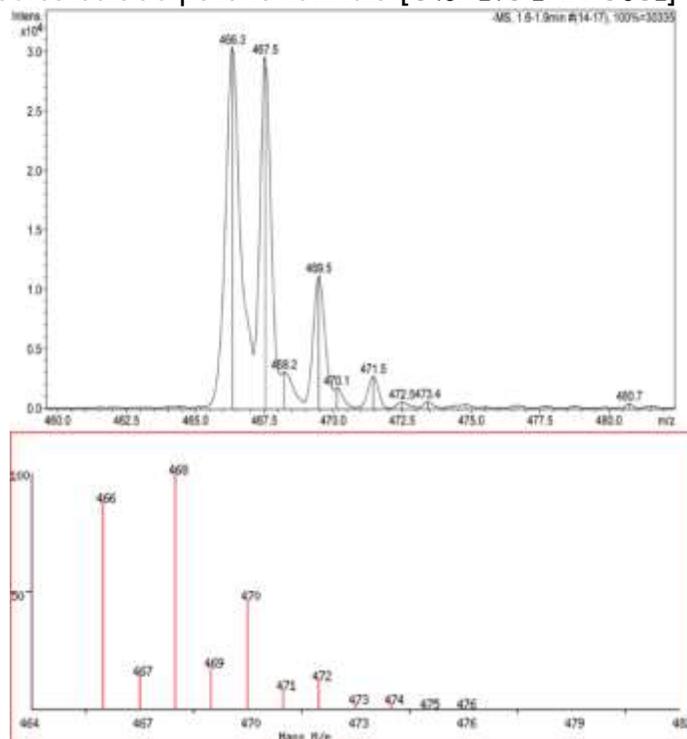
Anexo LII. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de **III** y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₁₃H₂₄NO₅S₂]



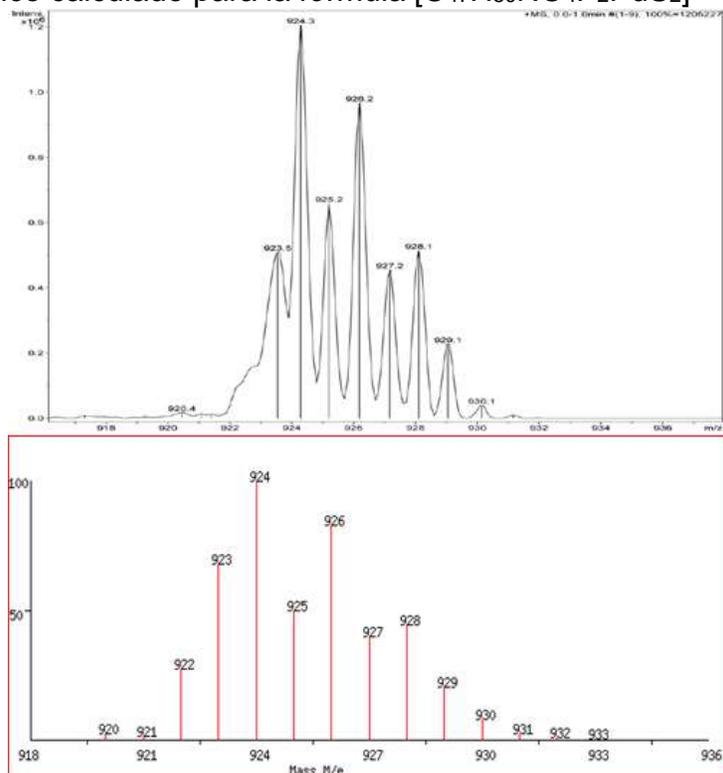
Anexo LIII. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de **II-Ni** y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₁₁H₂₀Cl₂NNiO₄S₂]



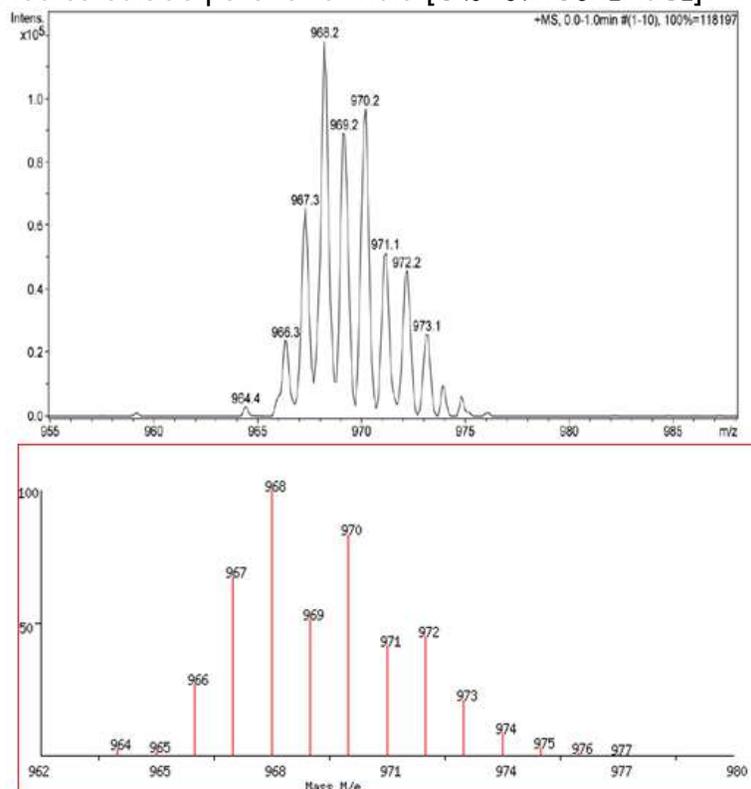
Anexo LIV. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁻ de **III-Ni** y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₁₃H₂₄Cl₂NNiO₅S₂]



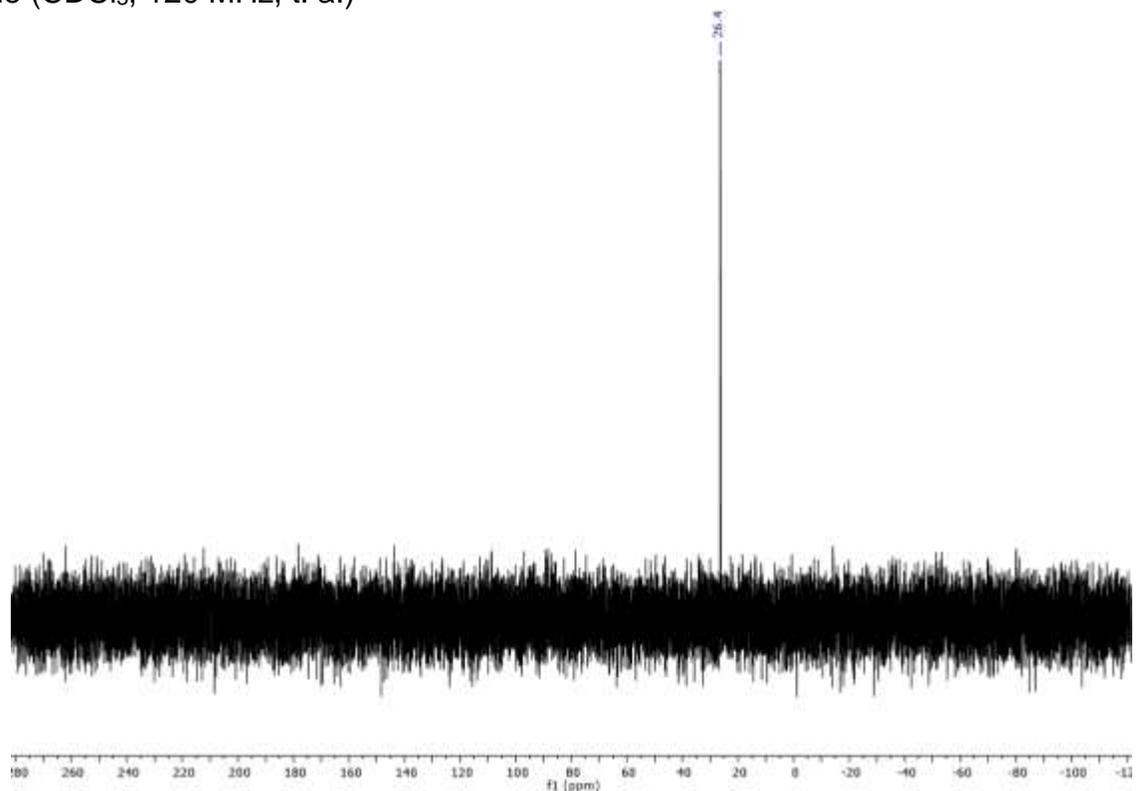
Anexo LV. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁺ de **II-Pd** y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₄₇H₅₀NO₄P₂PdS₂]



Anexo LVI. Comparación entre el pico base del espectro de masas ESI⁺ de **III-Pd** y el patrón isotópico calculado para la fórmula [C₄₉H₅₄NO₅P₂PdS₂]



Anexo LVII. Experimento de estabilidad a 6h de **I-Pd**. Espectro de RMN de ³¹P{¹H} de (CDCl₃, 120 MHz, t. a.)



Anexo LVIII. Experimento de estabilidad a 6h de **I-Ni**. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de (CDCl_3 , 120 MHz, t. a.)

