



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS  
*CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS*

**Complejos metálicos basados en macrociclos de éteres corona. Análisis de reactividad, estructura y actividad biológica.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

**M. en C. ANTONINO ARENAZA CORONA**

DIRECTOR DE TESIS

**Dr. VICTOR BARBA LÓPEZ**

CO-DIRECTOR

**Dra. M<sup>a</sup> TERESA RODRÍGUEZ BLAS**

CUERNAVACA, MORELOS

**JUNIO, 2020**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
BÁSICAS Y APLICADAS



**Grupo de Química Inorgánica y Supramolecular**

*Programa de Doctorado en Ciencias*



**Grupo de Metales en Medio Ambiente y Medicina (METMED)**  
**Departamento de Química**

*Programa Oficial de Doctorado en Química Ambiental y Fundamental*

**DR. VICTOR BARBA LÓPEZ**  
**COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS**  
**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Complejos metálicos basados en macrociclos de éteres corona. Análisis de reactividad, estructura y actividad biológica**”, que presenta el alumno **Antonino Arenaza Corona (5620140208)** para obtener el título de **Doctor en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. David Morales Morales IQ-UNAM	APROBADO	
Dr. Herbert Höpfl Bachner CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. María Teresa Rodríguez Blas Facultad de Ciencias Universidad de la Coruña	APROBADO	
Dr. Jean Michel Grêvy Macquart CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Victor Barba López CIQ-UAEM	APROBADO	

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**HERBERT HOPFL | Fecha:2020-06-18 12:27:38 | Firmante**

oYVhpkAdbZaSLKuLZWDQDe/NZKcH0rVZjVUDU57U2UFIKfbozSDI4Ldr92OXUHV33eGJopre6wcEdGPuHuJUEEnXWg7BGN4simPpmtGuK/F+3sdC3DBzsimkUKuWjVoDwDhK  
HXLX44n0/KK+Gw4FVOCeFScjJbW0eEqNqCORCy3GcGbrClv11NN7AOIZ/30wvzS5yHitW2nbwOU8q1bJN8L9aY0+zwscnCaTXvM4mOFWQDntKFwXqI9izz80UJ1A+Z1woXy  
zQjvSfAX3T9qxOQKNN0oERhEskW0i8LhV5Q9ErzYKGT8i/jPM4dGjmV8C9xyeDgrEiBwzR1Zgg==

**DAVID MORALES MORALES | Fecha:2020-06-18 12:55:35 | Firmante**

YOpM5TDvZhkZDqSbc0SLdv/PM6ZKojzPcMrznEMCO3yQg0fQeSE3ybTSSoNRYPVomJ/GbPN+sONiUq70zZwOWxwAUPhSaFRdZkawqiyhV8vhsHdh058T4gwCz1ph4zfKZE  
mNBd6WCBSRPd8d4VR1tS1r6oNvA1MAI7XzXTFuVpZnrDYd3fEwggpBK1zJy2ITZpL7rZiDf66uTuHVEchZm+DD51WmocoqTjKkfFOV2JuiUPviSkhXC/GPKVXI+iy8eCindZB3  
nkSmYTGFmIMM8z2fx3JVvmrqlCCP24wOFpF4IRBkfmZ+PsdSPgxPcrQ3DzAUJZTgzQraPw==

**VICTOR BARBA LOPEZ | Fecha:2020-06-18 13:04:26 | Firmante**

t01bc+oTcoi0RyJpBG+kwBJ9e0QsjsRk+Syc/ozO7+7lefbOqcmild/IX+QT59cvcTiuDwY75OeV76YbpEbl9cx4TibV3d1TACAlsoHAQSS5e+Upvx+KvE1cNZ4+xj4azG+uZucNLO5kG  
N1kBaQlFRozfS3hUMMTUtmAT7b1w/FwV5f16NmWDMhomUtPCMLNBi0O3dYla+QFOGko0seNdcZ0K8O0h9kylQGNJmrvJfCSMSGSlyA8ejVV1y1ShcFup/igrkphil2HxLUfxYo  
oU8KyfjxXWOUULMbThaOoBBO/xDGI8YIOk0/O+3LwaUv1dRYQo+BDpkod4HVjRN3g==

**JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2020-06-18 13:15:32 | Firmante**

KgHCEFHg1630BxuuGEHySyBzuo02j5/7RnyeVstQ375LJBW3mxY4omOUXNMNnsnt6JQYAB/EpAS/bnJEDUbcv4OIZ7diXEQPVR7TPZIfvyxSGQKIQC18gP22VDqPnMxmGTN  
W9MqZPQWAS4WaiPuukvji0iUNbAFZ6pfiJHNR8Ujclcnucx95j2BYHib6iy+bxlMbHROU0m8+1Mm1vwxN4NLFXGSO3YtPFBXW14Hj8xNL6Ptt6k5LmPjKfVfGn8tciZ0agqr9  
7bcOOIKyb/AAJC6nWODRK9us+2uS6TrvyW2aeGGWLVsrsvbtbl0lNtQNP6M4zFR5Zajh7Cw==

**JOSE RAYMUNDO HUGO TLAHUEXT ROMERO | Fecha:2020-06-18 13:51:20 | Firmante**

Ad0fKLJY/uad1RzSLzO8YpFJdkBaJBu1/AkvUqcy28vDQfATzHdU44Xs5eNLxiub/66PRx6qDdHnil/ub1Y9zN2LVhp6XYQlpbKXAbu+JL2TAG00WBxgBaiWzNzEnZi0XhiwDw  
vGjMlxQD+IPLd8FWPzotebiH6/kK2GRE2ixylsCA4z5DbLK7Zp831/SgBV1G+2CpyMSJlCqFUNKAt4LGHngluD+NLC49zxHoR3PhjueHkQ05A3ulve3tYRj4DxJCBF4xbuhDLF  
FSUGBJWMEF4TgqPzmsSS0EdrVp4UJ5RuT0nd1Rkahdk14Mo3KUKhbsU5EWg==

**JEAN MICHEL GREVY MACQUART | Fecha:2020-06-18 18:16:52 | Firmante**

PrqKk6nwoodMcYjXaXGOnXE5KualNXjEKRNJPPMwUjksFNKMAheghg0NFoQcEpp50ow5mlmT9mx2Rg6Jx711goTWFbQvhe82FQtuAjbQ+mYAG8Uyi28bD0yQO8CCihA32E  
O3wPEpXD4IUTDKJwKQhOGD4r1coVGAMR+ACLIWdGeABFNdnI9YsaM0E2X79fIEXEYHo0CX2oRk4mxkx1WUTqpd7wGILZyDfLGNLzNWDzVyzTt6EPH8MluVvBzLjE4Yw  
f4uigUtlVih+YbgnvA8mhmYnssPcfFFhqlP2QpA9yQ1+KGetlTjZhbYzWHPx+8jt78dF/xa7G0mg==

**MARÍA TERESA RODRÍGUEZ BLAS | Fecha:2020-06-19 04:17:12 | Firmante**

Ou0MKH3g3t0KMEFVH0gFaMZ5beDjPhijjOIM9M7dn/kBHCKaOWbzFqSFQKIZ3hagKO+JA955TJGPb0la3UtrVwQLou3DAPD+fvoWrNw+eVxosPb1Jc/CvocwCqOQulcPSWJ0G  
HekRqz7Lx+WSI9o33s185n3rKAc8s/a07mezEq19fjnhZtbD70YCNd1OeczcOnN+HbgPGDxwJWH16f/qv+IiW9XQck7MHHP3DgKcX3++JLHkKCYTUIMf78+GcrdLwLDSW9K  
6ji3QpJnBkLWcscFvptwPu2aGtftzFMLv9xNtZiYLraehYNOXwuo50AaaJpdupcAVKEQMkl9w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



phiCjD

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/HcXyU2tCYSKWNW7oaG58BwTvIZE8I2N>



Éste trabajo se realizó en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM) y en la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Coruña (UDC) bajo la dirección del Dr. Víctor Barba (México) y de la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas (España). El proyecto fue apoyado por una beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con numero 333612 durante el periodo agosto 2016 - julio 2020.

### Productos de investigación generados

#### Artículo Indexado:

**Antonino Arenaza-Corona, David Morales-Morales, Irán F. Hernández-Ahuactzi and Victor Barba.** Structural and conformational changes in [M(1,10-diaza-18-crown-6)Cl<sub>2</sub>] (M = Pd, Pb) complexes: a crystallographic and theoretical study. *CrystEngComm*. **2018**, 20, 6733-6740.

#### Estancia de Investigación:

Estancia de investigación en la Facultad de Ciencias de la Universidad de la Coruña, en el grupo de Metales en Medio Ambiente y Medicina (METMED) con la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas, llevada a cabo desde el 1 de septiembre de 2017 hasta el 31 de agosto de 2018.

#### Presentaciones en congresos:

**Antonino Arenaza Corona, David Morales Morales, Victor Barba López.** *Ditiocarbamatos derivados de 1,10-diaza-18-corona-6 con metales del grupo 10.* Encuentro de Química Inorgánica (EQI 2017). Hermosillo, Sonora-México, 5-8 de septiembre **2017**.

**Antonino Arenaza Corona, Victor Barba López, Teresa Rodríguez Blas, Andrés de Blas.** *Synthesis of dithiocarbamates derived from diaza-crowns N,N'-disubstituted.* 7<sup>th</sup> EuCheMS Conference on Nitrogen Ligands. Lisboa-Portugal. 4-7 septiembre **2018**.

**Antonino Arenaza Corona, Victor Barba López, Teresa Rodríguez Blas, Andrés de Blas.** *"Síntesis plantilla de macrobiciclos a partir de éteres corona N,N'-[1,10-diaza-18-corona-6 y 1,7-diaza-15-corona-5] bis-2-etilnamino".* XV Reunión de la Académica Mexicana de Química Orgánica. Morelos-México. 08-12 de abril de **2019**.

**Antonino Arenaza Corona, Victor Barba López, Teresa Rodríguez Blas, Andrés de Blas.** *"Síntesis de ditiocarbamatos a partir de éteres corona N,N'-disustituidos usando centros metálicos de paladio (II)".* Encuentro de Química Inorgánica (EQI-2019). Veracruz-México. 25-28 de junio **2019**.

## Dedicatoria

*Con todo mi amor y cariño a mi querida esposa **Erika** que siempre me ha apoyado incondicionalmente, aunque hemos pasado por momentos difíciles siempre ha estado conmigo en todo momento.*

*A mi amado hijo **Elias** por ser la luz de mi vida, alegrarme todos los días y por ser la fuente de mi inspiración para así poder luchar día con día para que nos depare un futuro mejor.*

*Los amo demasiado.*

# Agradecimientos

Primeramente, a **Dios** por acompañarme siempre, permitirme llegar hasta este momento, porque a él le debo todo lo que tengo y lo que soy.

Mi **familia** y a **Erika** por el apoyo incondicional que siempre me han brindado en todas las circunstancias.

**Mis asesores de tesis:** Dr. Victor Barba López y a la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas que siempre me apoyaron y brindarme todas las herramientas necesarias para la realización de este proyecto. Por la comprensión y consejos brindados en cada duda que tenía.

**Comité tutorial:** Dr. Herbert Höpfl y Dr. Jorge A. Guerrero Álvarez por los consejos y atinadas observaciones en cada reunión tutorial.

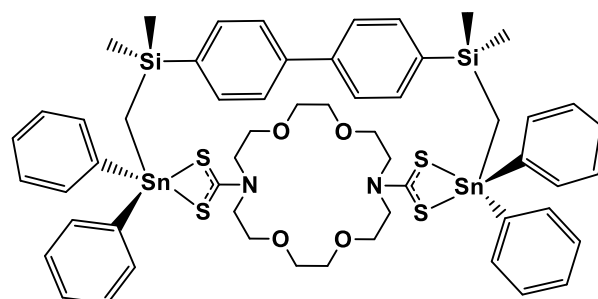
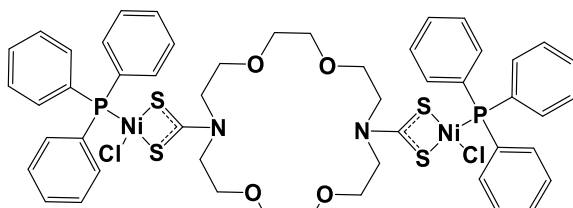
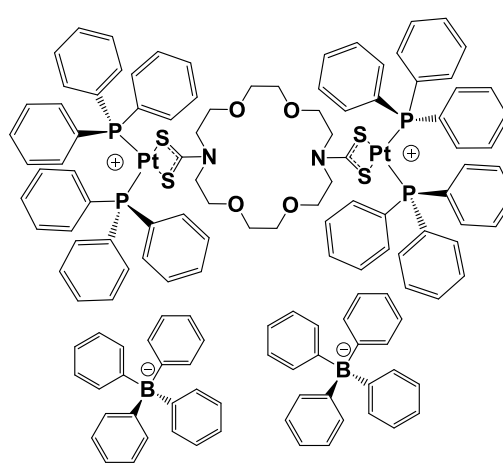
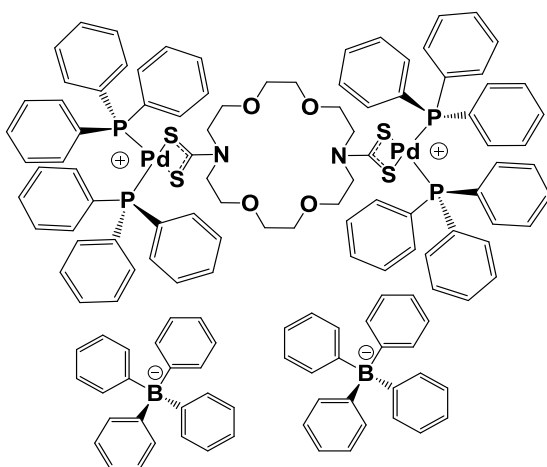
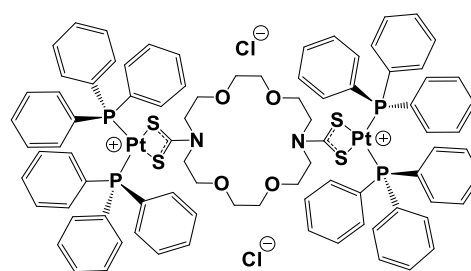
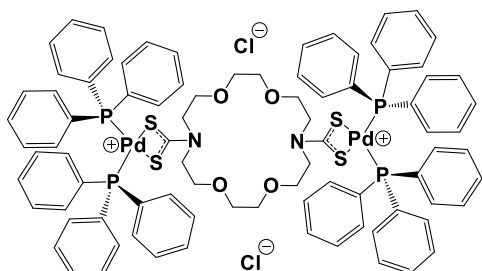
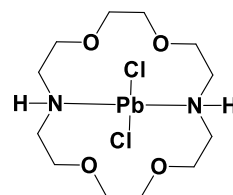
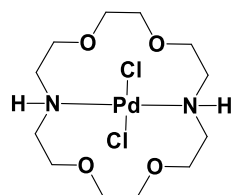
**Mis compañeros y amigos de laboratorio en España y México:** Dra. Paola E. Sánchez Portillo, Ariana León Negrete, Jacobo Rivera Segura, Celia Pena Bonhome, Noelia Fuentes Vara, Dr. Dawrin Pech Puch, Dr. Oscar A. Lenis Rojas, Dra. María Guadalupe Vázquez Ríos, Dra. Marina Argelia Ortega Rojas y Fernando Cuevas Remigio. Por los gratos momentos y porque he aprendido mucho de cada uno de ellos, por todo lo que comparten conmigo.

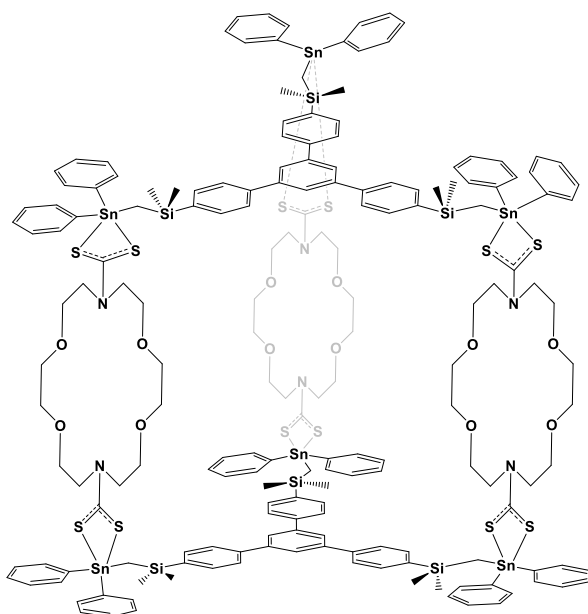
**Los técnicos de los Servicios de Apoyo a la Investigación (SAI) de la Universidad da Coruña:** Dr. Jorge Otero y la Dra. María Gallego. Por el gran apoyo en la adquisición de los espectros y su paciencia.

**Los técnicos del laboratorio de RMN del Centro de Investigaciones Químicas:** Dr. Raúl Villamil, Mtra. Cristina Rodríguez, Dra. Blanca Domínguez. Por el gran apoyo brindado en todo momento.

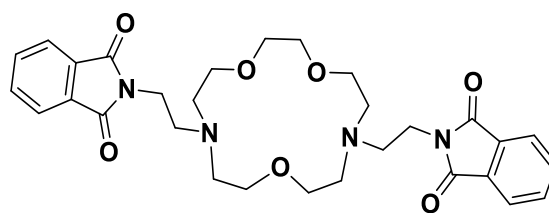
**Al comité revisor y cada uno de los que pusieron su granito de arena para la elaboración de esta tesis ¡MIL GRACIAS!**

## Compuestos Obtenidos

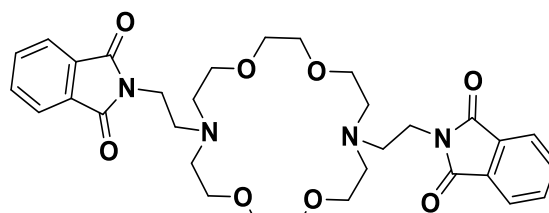




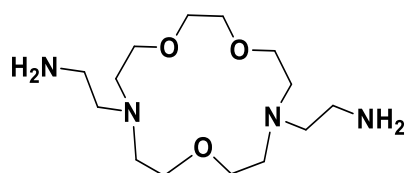
9



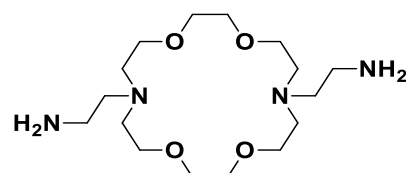
10



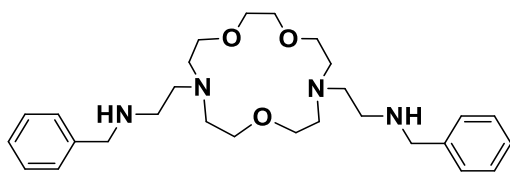
11



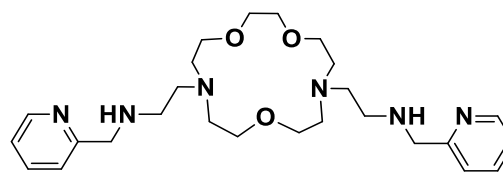
12



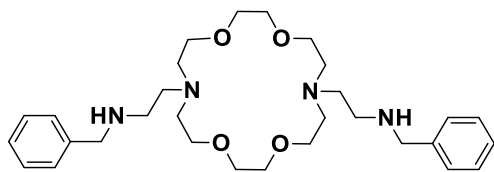
13



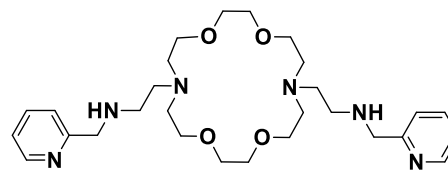
14



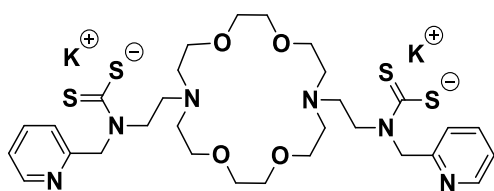
15



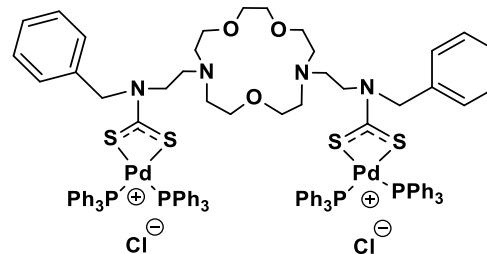
16

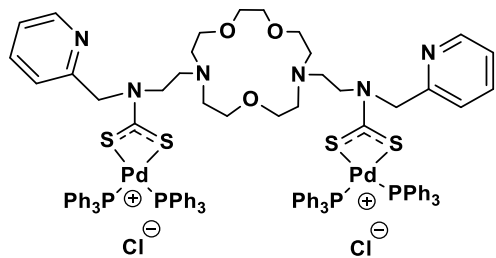


17

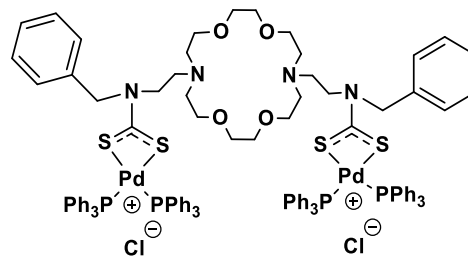


17-DTC

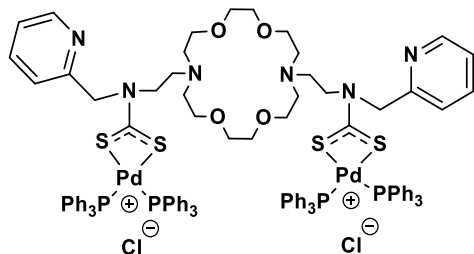




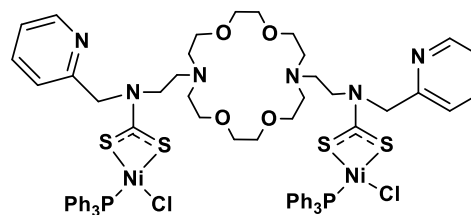
19



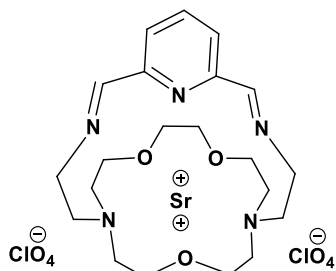
20



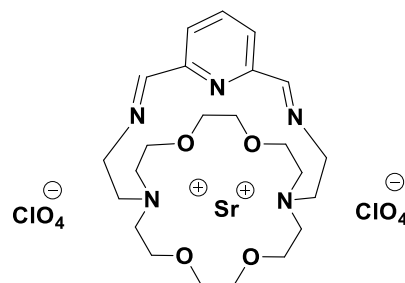
21



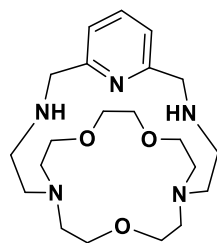
22



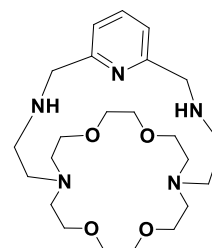
23



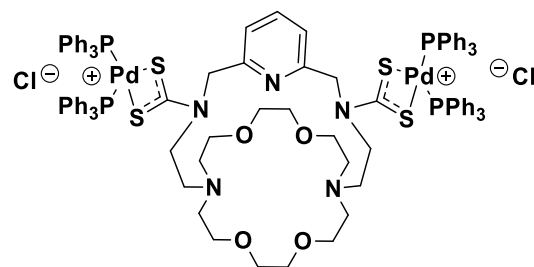
24



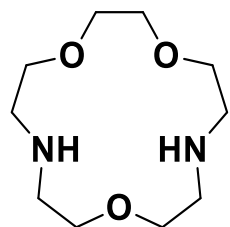
25



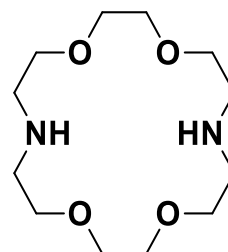
26



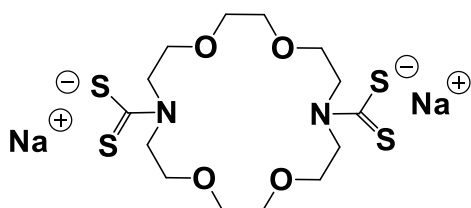
## Otros fragmentos usados



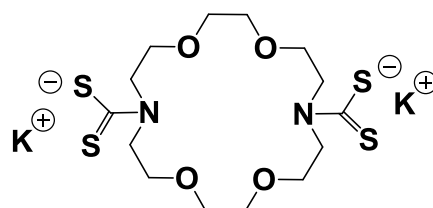
1,7-diaza-15-corona-5  
(DC5)



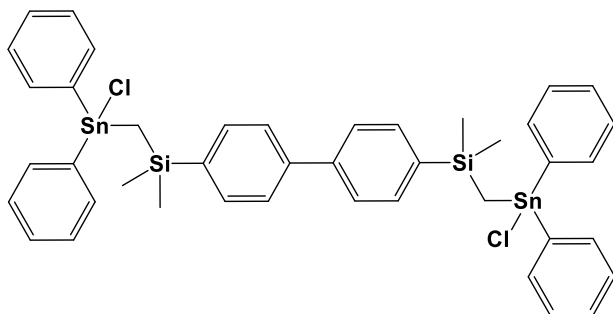
1,10-diaza-18-corona-6  
(DC6)



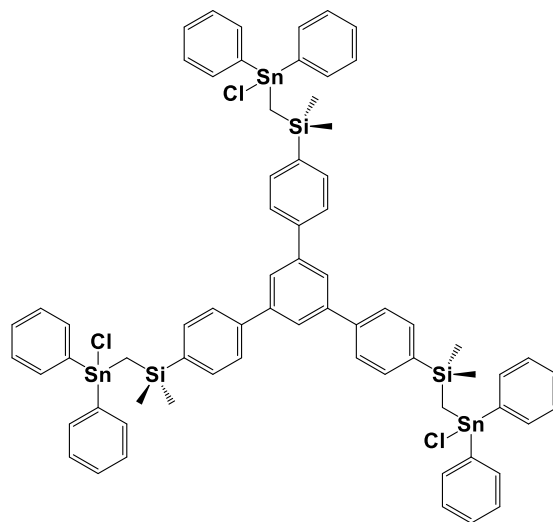
DC6-DTC-Na



DC6-DTC-K



DSn



TSn



## Abreviaturas usadas

$\alpha$	Alfa (°)
Å	Ángstrom (1 Å= 10 <sup>-10</sup> m)
X <sup>-</sup>	Anión
$\beta$	Beta, constante de protonación
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo de átomos acelerados
cm <sup>-1</sup>	Centímetros recíprocos (unidad para número de onda)
°C	Grados Celsius
<i>Ci</i>	Carbono aromático en posición ipso
<i>Co</i>	Carbono aromático en posición orto
<i>Cm</i>	Carbono aromático en posición meta
<i>Cp</i>	Carbono aromático en posición para
EtOH	Etanol
EtOH Abs.	Etanol absoluto
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Constante de estabilidad, constante de asociación, Potasio
$\delta$	Desplazamiento químico de RMN
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DMSO	Dimetilsulfóxido
UV-Vis	Espectrofotometría de Ultravioleta-Visible
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectroscopía de infrarrojo
$\nu$	Frecuencia de vibración
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentración Inhibitoria al 50%
IUPAC	Unión internacional de química pura y aplicada (del inglés)

d	Intensidad débil (en espectro de IR), señal doble (en espectro de RMN)
m	Señal múltiple (en espectro de RMN)
$\lambda$	Longitud de onda
MHz	Megahertz
Me	Metilo
$\mu\text{L}$	Microlitro
$\mu\text{M}$	Micromolar
mL	mililitro
M	Molaridad, molar, metal
$[\text{M}]^+$	Ión molecular
mg	Miligramos
mmol	Milimoles
MeOH	Metanol
nm	Nanómetro ( $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$ )
NC	Número de coordinación
ppm	Partes por millón en RMN
$\pi$	pi
P. f.	Punto de fusión
P. desc.	Punto de descomposición
PM	Peso molecular
Ph	Sustituyente fenilo
pH	concentración de iones hidronio
$\text{PPh}_3$	Trifenilfosfina
m/z	Relación masa sobre carga
Rdto.	Rendimiento
rH	Radio hidrodinámico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
COSY	Correlación espectroscópica (del inglés)

RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno $^1\text{H}$
RMN de $^{11}\text{B}$	Resonancia Magnética Nuclear de boro $^{11}\text{B}$
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono $^{13}\text{C}$
RMN de $^{29}\text{Si}$	Resonancia Magnética Nuclear de silicio $^{29}\text{Si}$
RMN de $^{119}\text{Sn}$	Resonancia Magnética Nuclear de estaño $^{119}\text{Sn}$
RMN de $^{31}\text{P}$	Resonancia Magnética Nuclear de fósforo $^{31}\text{P}$
<i>s</i>	Señal simple (en espectro de RMN)
<i>d</i>	Señal doble (en espectro de RMN)
<i>dd</i>	Señal Doble de dobles (para espectro de RMN)
<i>t</i>	Señal triple (en espectro de RMN)
$\theta$	Teta
T. A.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
K	Unidad de temperatura (Kelvin)
V	Volumen ( $\text{Å}^3$ )

## ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>XX</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1. ANTECEDENTES</b>	
<b>1.1. Propiedades de los macrociclos</b>	
1.1.1. Efecto quelato y efecto macrocíclico .....	7
1.1.2. Funcionalización en macrociclos tipo corona .....	7
<b>1.2. Propiedades químicas de los ditiocarbamatos</b>	
1.2.1. Coordinación química de los grupos ditiocarbamato .....	10
1.2.2. Caracterización espectroscópica de los ditiocarbamatos .....	14
1.2.3. Ditiocarbamatos metálicos derivados de éteres corona .....	15
<b>1.3. Ditiocarbamatos del grupo 10</b>	
1.3.1. Complejos de ditiocarbamatos con Platino .....	20
1.3.2. Complejos de ditiocarbamatos con Paladio .....	23
1.3.3. Complejos de ditiocarbamatos con Níquel .....	28
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	
<b>2.1. Hipótesis .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2. Objetivo general .....</b>	<b>30</b>
2.2.1. Objetivos específicos .....	30
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
<b>3.1. Capítulo I. Complejos metálicos de tipo M[1,10-diaza-18-corona-6]Cl<sub>2</sub> (M=Pd, Pb)</b>	
3.1.1. Metodología sintética y caracterización de aductos metálicos .....	32
3.1.2. Análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal .....	34
3.1.3. Análisis conformacional por cálculos computacionales .....	37
3.1.4. Conclusiones del capítulo I .....	42

<b>3.2. Capítulo II. Estudio de la Versatilidad del <i>N,N'</i>-bis(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6: Utilidad en el Rediseño de Antitumorales y en la Construcción de Metalamacrociclos.</b>	
<b>3.2.1. Complejos del <i>N,N'</i>-bis(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6 con Pd(II), Pt(II) y Ni(II) .....</b>	<b>44</b>
3.2.1.1. Síntesis y caracterización.....	44
3.2.1.2. Caracterización espectroscópica.....	47
3.2.1.3. Difracción de rayos-X de monocristal.....	52
3.2.1.4. Estudios de la citotoxicidad de los complejos .....	59
<b>3.2.2. Uso del <i>N,N'</i>-bis(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6 en la construcción de metalamacrociclos.....</b>	<b>68</b>
<b>3.2.3. Conclusiones del capítulo II .....</b>	<b>75</b>
<b>3.3. Capítulo III. Complejos dimetálicos empleando ditiocarbamatos de derivados disustituídos de los éteres 1,7-diaza-15-corona-5 (DC5) y 1,10-diaza-18-corona-6 (DC6)</b>	
<b>3.3.1. Ditiocarbamatos derivados de Éteres <i>Lariat</i> .....</b>	<b>78</b>
3.3.1.1. Síntesis y caracterización de las diaminas primarias .....	78
3.3.1.2. Síntesis y caracterización de las diaminas secundarias.....	85
3.3.1.3. Síntesis y caracterización de los complejos ditiocarbamato .....	91
<b>3.3.2. Ditiocarbamatos derivados de Macrobiciclos Laterales.....</b>	<b>97</b>
3.3.2.1. Síntesis y caracterización de las plataformas macrobíclicas .....	97
3.3.2.2. Síntesis y caracterización de los ditiocarbamatos .....	105
<b>3.3.3. Conclusiones del capítulo III.....</b>	<b>107</b>
<b>4. CONCLUSIONES GENERALES.....</b>	<b>108</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
5.1. Disolventes y reactivos usados.....	110
5.2. Instrumentación .....	111
5.3. Difracción de rayos-X de monocristal.....	112
5.4. Líneas celulares y condiciones de cultivo .....	112
5.5. Estudio de la citotoxicidad de los compuestos .....	113
5.6. Análisis y expresión de los resultados.....	114
5.7. Cálculos teóricos .....	115
5.8. Síntesis de compuestos .....	115

<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>134</b>
--------------------------	------------

**ANEXO**

Tablas de datos cristalográficos.....	139
Espectros de IR de los compuestos .....	142
Espectros de RMN de los compuestos .....	144
Espectros de masas de los compuestos .....	151
Artículo publicado .....	156

## Resumen

La presente tesis muestra la reactividad y el análisis estructural de éteres diaza corona. Se realizó la funcionalización sobre los átomos de nitrógeno mediante la inserción de grupos amina así como grupos ditiocarbamatos, los cuales se hacen reaccionar con metales del grupo 10 y Sn(IV) para favorecer la formación de complejos metálicos. El trabajo se encuentra dividido en tres capítulos como sigue:

El primer capítulo describe la preparación de complejos metálicos derivados del éter corona 1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6**) con Pd y Pb (compuestos **1** y **2**, respectivamente). Se llevó a cabo un análisis conformacional, encontrando la existencia de polimorfos que dependen del disolvente de cristalización. En el análisis por difracción de rayos-X de monocristal se compararon con las estructuras ya reportadas en la literatura. Además, se realizaron cálculos computacionales mediante DFT encontrando que la energía de transición entre los polimorfos es muy pequeña.

El segundo capítulo se refiere a la síntesis de complejos metálicos derivados de la sal de potasio del bis ditiocarbamato 1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6-DTC-K**) con centros metálicos Paladio, Platino y Níquel (**3**, **4** y **7**, respectivamente). Se analizó el intercambio aniónico por iones tetrafenilborato (**5** y **6**), ya que se observó que, en los derivados de paladio y platino, el átomo de cloro está presente como contraión. Para cuatro compuestos (**3**, **5-7**) se obtuvieron cristales adecuados, lo que permitió realizar un análisis cristalográfico por difracción de rayos-X de monocristal. También, para los compuestos **3** y **4**, se evaluó su actividad biológica *in vitro* como posibles agentes antitumorales contra tres líneas celulares de cáncer humano (A2780, A2780*cis* y HeLa) dando resultados muy prometedores. Adicionalmente, en este capítulo se describe la síntesis de estructuras



macrobíclicas (**8**) y de tipo caja (**9**), usando como bloque de construcción el mismo ligante (**DC6-DTC-K**) y derivados aromáticos de estaño(IV).

El tercer capítulo detalla la funcionalización de dos diaza-éteres corona (1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6**) y 1, 7- diaza-15-corona-5 (**DC5**)) para la obtención de nuevas aminas terminales (**12** y **13**). Éstos se hicieron reaccionar con aldehídos para obtener diiminas que posteriormente fueron reducidas a las respectivas diaminas secundarias obteniendo ligantes éteres corona tipo *lariat* (**14-17**). A continuación, estos nuevos ligantes se funcionalizaron con ditiocarbamatos mediante la reacción de dos equivalentes de base y disulfuro de carbono usando como centro metálico al paladio sustituido con trifenilfosfina (**18-21**). Asimismo, se muestra la formación de macrobíclos a partir de las diaminas terminales con 2,6-diformilpiridina (**23** y **24**) y la respectiva reducción para la obtención de las diaminas *bis*-macrocíclicas (**25** y **26**). El derivado **26** fue funcionalizado con grupos ditiocarbamato para la obtención de un complejo dinuclear de paladio (**27**).

## Abstract

The present thesis shows the reactivity and structural analysis of diaza crown ethers. Functionalization was carried out on nitrogen atoms by introducing amine groups as well as dithiocarbamate groups which are reacted with metals of group 10 and Sn (IV) to allow the formation of metal complexes. The work is divided into three chapters as follows:

The first chapter describes the preparation of metallic complexes derived from the 1,10-diaza-18-crown-6 (**DC6**) ether with Pd and Pb (compounds **1** and **2**, respectively), the conformational analysis was carried out finding the existence of polymorphs that depend of the crystallization solvent. The structures obtained from the analysis by single crystal X-ray diffraction were compared with those already reported in the literature. Furthermore, computational calculations were performed using DFT finding that the transition energy between polymorphs is very small.

The second chapter refers to the synthesis of metal complexes derived from the potassium salt of bis dithiocarbamate 1,10-diaza-18-crown-6 (**DC6-DTC-K**) with palladium, platinum and nickel metal centers (**3**, **4** and **7**, respectively). Since it was observed that the chlorine atom is present as a counterion in palladium and platinum derivatives, the anion exchange with tetraphenylborate ions was analyzed (**5** and **6**). Suitable crystals for four compounds (**3**, **5-7**) were obtained, which allowed performing a crystallographic analysis by single crystal X-ray diffraction analysis. In addition, for compounds **3** and **4**, biological activity was evaluated *in vitro* as possible antitumor agents against three human cancer cell lines (A2780, A2780*cis* and HeLa) giving very encouraging results. Additionally, this chapter describes the synthesis of macrobicyclic (**8**) and box-like (**9**)

structures, using the same (**DC6-DTC-K**) ligand and aromatic derivatives of tin(IV) as building blocks.

The third chapter details the functionalization of two diaza-crown ethers (1,10-diaza-18-crown-6 and 1,7-diaza-15-crown-5) to get new terminal amines (**12** and **13**). They were reacted with aldehydes to produce diimines that afterwards were reduced to secondary diamines obtaining lariat crown ether ligands (**14-17**). Subsequently, these new binders were functionalized with dithiocarbamates by reacting two equivalents of base and carbon disulfide using triphenylphosphine-substituted palladium (**18-21**) as the metal center. Likewise, the formation of macrocycles from the terminal diamines with 2,6-diformylpyridine (**23** and **24**) and the respective reduction to obtain *bis*-macrocylics **25** and **26** is reported. The last one was functionalized with dithiocarbamate groups for preparation of a dinuclear palladium complex (**27**).

## INTRODUCCIÓN

La química macrocíclica se ha expandido desde la década de 1960 para proporcionar una química novedosa. La entrega del Premio Nobel de Química en 1987 a Pedersen, Lehn y Cram<sup>1-3</sup> es un testimonio de la importancia de este campo que se expande rápidamente con los estudios sobre aspectos electroquímicos, espectroscópicos, estructurales, cinéticos y termodinámicos asociados a la formación de los complejos con ligantes macrocíclicos, mismos que han dado lugar a una novedosa área dentro de la Química Inorgánica: la *química de coordinación macrocíclica*.

Desde su nacimiento, el desarrollo de la química macrocíclica ha seguido dos líneas:<sup>4</sup> como modelos de los sistemas macrocíclicos naturales, que contienen predominantemente átomos donadores de nitrógeno y oxígeno; y como receptores diseñados para reconocimiento en química supramolecular.

La IUPAC considera como un macrociclo a “una macromolécula cíclica o una porción cíclica macromolecular de una macromolécula”.<sup>5</sup> De acuerdo con esta consideración, algunos químicos (preferente orgánicos) suelen entender por macrociclo “cualquier molécula que contiene un anillo con nueve o más átomos”. En química de coordinación, sin embargo, esta definición se acota y, en este ámbito, se considera que macrociclo es “cualquier estructura cíclica de, al menos, nueve miembros que posea, como mínimo, tres heteroátomos”.<sup>6</sup> Ésta última definición es la que hoy en día ha sido adoptada por todos los investigadores que desarrollan su actividad en el campo de la *Química Macrocíclica*.

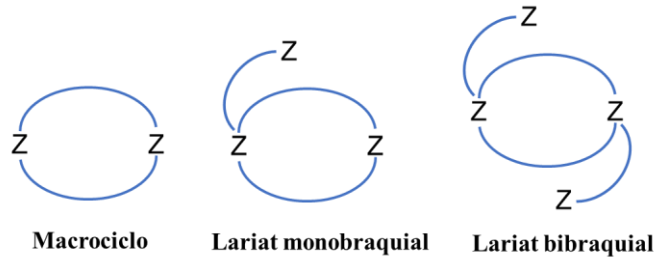
Los macrociclos presentan características que le otorgan propiedades particulares: son grandes, poseen cavidades y huecos de tamaño y forma apropiados para alojar diferentes sustratos. Propiedades que han sido ampliamente estudiadas en la química de coordinación macrocíclica, ya que estas macromoléculas pueden poseer numerosas ramas, puentes y conexiones que permiten la construcción de estructuras bi- o tridimensionales dotadas de características específicas.

En función de las subunidades empleadas en su formación y del número de conexiones que se establecen entre las mismas, se puede hacer una posible clasificación de los macrociclos. Así, se pueden distinguir (Esquema 1): <sup>7</sup>

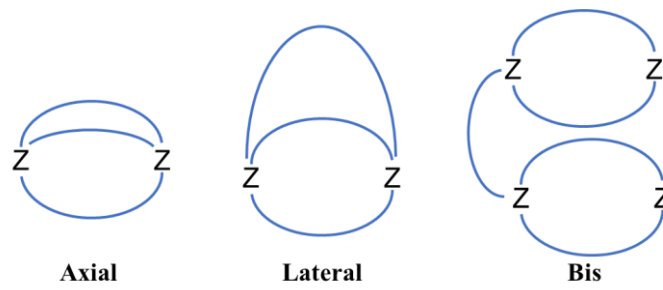
- 1.- **Macromonociclos:** resultado de la conexión de dos subunidades quelato.
- 2.- **Bis-macrociclos:** resultado de la unión de dos macromonociclos con una única unidad puente.
- 3.- **Macrobiciclos axiales:** que resultan de una disposición coaxial de dos subunidades trípode enlazadas entre sí por tres puentes.
- 4.- **Macrobiciclos laterales o macrobiciclo:** resultado de la conexión de una unidad quelante a un macromonociclo.
- 5.- **Macrotríciclos cilíndricos:** resultado de la unión de dos macromonociclos a través de dos unidades puente.
- 6.- **Macrotríciclos esféricos (esferandos):** con disposición esférica de cuatro subunidades trípode enlazadas entre sí o por cinco puentes e incluso sistemas con mayor número de ciclos.

Los bis-macrociclos y los macromonociclos permiten que el ión metálico esté alojado en el interior de la cavidad con una mayor flexibilidad para adoptar distintas disposiciones geométricas. Las cuatro últimas clases de macrociclos mencionados responden al término genérico de criptando<sup>2</sup> y se caracterizan por encapsular fuertemente a los iones metálicos, limitando su interacción con el medio e imponiéndole una estereoquímica determinada.

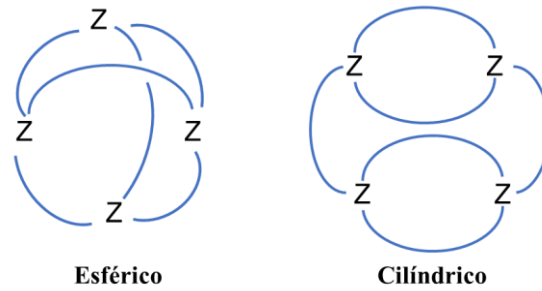
### Monociclos



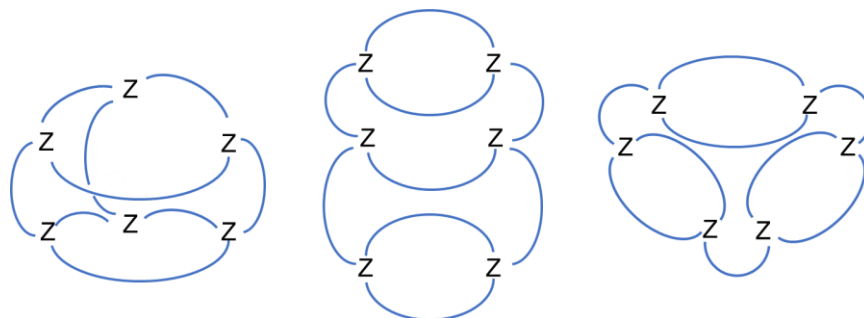
### Biciclos



### Triciclos



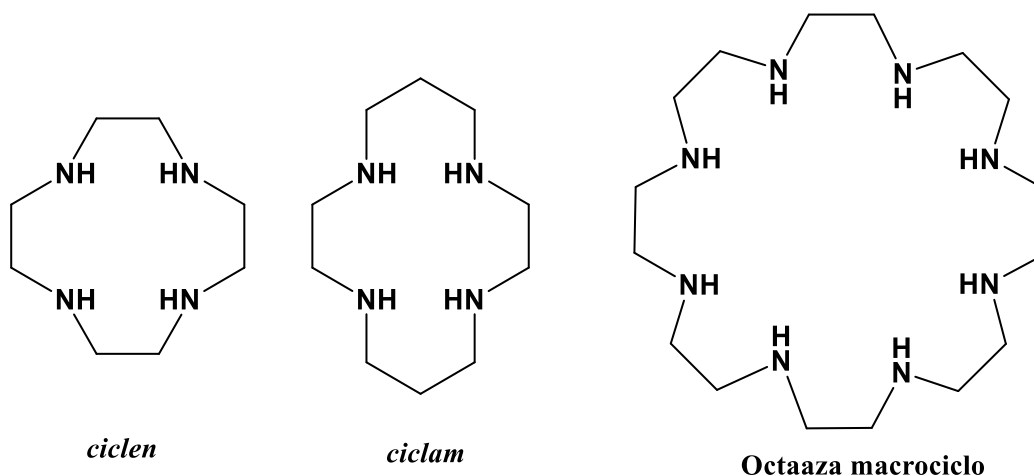
### Policiclos



**Esquema 1.** Representación esquemática de diferentes tipos de macrociclos.<sup>7</sup>

A su vez, los ligantes macrocíclicos con átomos donadores como oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, pueden formar complejos estables con iones metálicos dado que tienen nubes electrónicas fácilmente polarizables. Estos pueden clasificarse en función de la naturaleza de los átomos donadores presentes en un macrociclo:

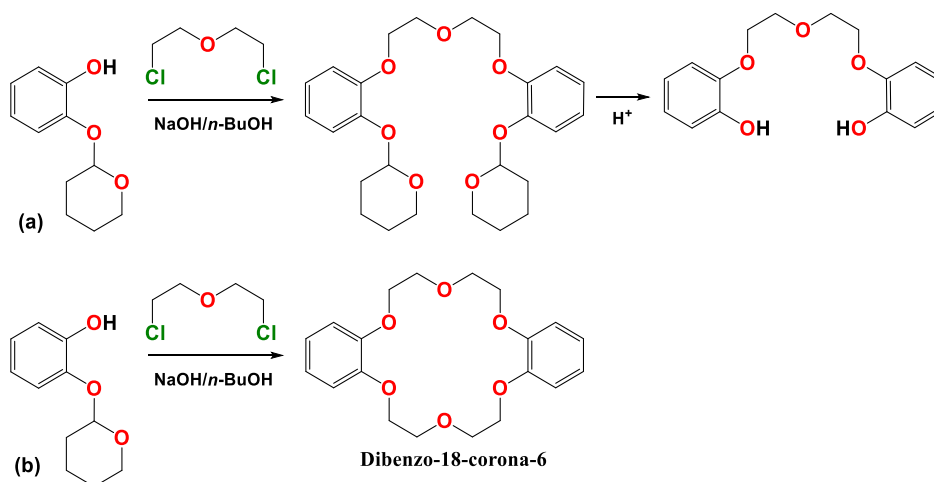
a) Los ejemplos más representativos son los derivados de nitrógeno denominados poliaza-macrociclos como el *ciclen*, *ciclam* y diferentes tamaños que incluyen cadenas alquílicas, grados de saturación o tamaños del anillo (Esquema 2).<sup>8,9</sup>



**Esquema 2.** Ejemplos de poliaza macrocíclicos.

b) Ligantes macrocíclicos con átomos dadores de oxígeno denominados en forma general éteres corona. La similitud con la corona se observa tras la coordinación a un metal y fueron reportados por primera vez por Charles Pedersen.<sup>10</sup> El describe la síntesis y las propiedades de unión a metales de casi 50 macrociclos que contienen el fragmento estructural  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ tratando de preparar bis[2-(hidroxifenoxi)etil]éter de 2-(hidroxifenoxi)tetrahidropirano y dicloruro de dietilenglicol, como se muestra en el Esquema 3.

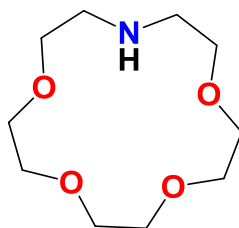




**Esquema 3.** Ruta seguida por Pedersen hacia la síntesis de dibenzo-18-crowna-6: **(a)** compuesto objetivo; **(b)** producto minoritario.<sup>11</sup>

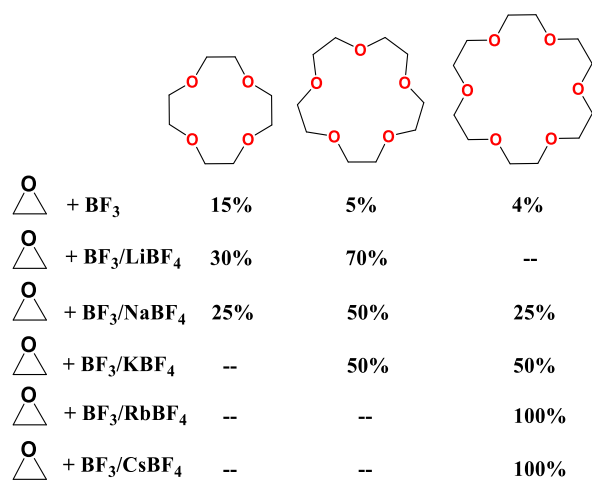
Pedersen propuso una nomenclatura basándose en el número de átomos del macrociclo. La convención es comenzar con el número de átomos de carbono o de otro tipo en el esqueleto del macrociclo, seguido por la palabra "crowna", en reconocimiento de la naturaleza cíclica de los compuestos, por último, el número de átomos de oxígeno en la estructura. Por lo tanto, un macrociclo de 18 miembros que contiene seis átomos de oxígeno se llama 18-crowna-6 en vez de 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (nombre sistemático IUPAC).

c) Cuando el macrociclo contiene diferentes heteroátomos (N, S, P, O) o grupos aromáticos, se incluye en el prefijo el nombre relacionado a este grupo o átomo. Por ejemplo, el compuesto original 18-crowna-6 descubierto por Pedersen, es nombrado como dibenzo-18-crowna-6 en vez de 2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadeca-2,11-dieno. En ese mismo sentido, el 15-crowna-5 conteniendo un átomo de nitrógeno en el lugar de uno de los átomos de oxígeno es nombrado aza-15-crowna-5 en vez de 1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciclopentadecano (Esquema 4).



**Esquema 4.** Aza-15-crowna-5.

La síntesis de Pedersen de dibenzo-18-crown-6 se realizó en una solución razonablemente concentrada de *n*-butanol.<sup>11</sup> Sin embargo, Pedersen reconoció que el ion metálico (Na<sup>+</sup>) empleado en la síntesis, organizó el estado de transición que condujo al macrociclo. Este principio organizativo ahora se conoce como 'el efecto *plantilla*' aunque Pedersen no le dio este nombre; fue su colega en DuPont, Robin Greene, quien primero aplicó el término en la síntesis de los poliéteres macrocíclicos. Años más tarde, Dale y sus colegas volvieron a investigar la macrociclación del óxido de etileno y demostraron que no solo se podía preparar el tetramero cíclico, sino que también era posible hacer una serie de macrociclos más grandes (Esquema 5).<sup>12</sup>



**Esquema 5.** Síntesis con *plantilla* de éteres coronas.

Se sabe que, se deben aplicar dos pruebas para reconocer que un proceso se lleva a cabo por el efecto de *plantilla*:<sup>13</sup>

- La organización de cada uno de los componentes moleculares causado por la *plantilla*.
- Las reacciones químicas que se efectúan, deben incluir un importante control espacial, topológico o geométrico.

En dichos procesos se han establecido los posibles roles para el ion metálico en una reacción *plantilla*: a) el ion metálico puede favorecer el producto cíclico de una mezcla en equilibrio promoviendo el macrociclo como su complejo metálico (efecto de *plantilla* termodinámica). b) el ion metálico puede dirigir el curso estérico de una condensación facilitando la formación del producto cíclico requerido (efecto de *plantilla* cinética).<sup>6,14</sup>

---

## 1. ANTECEDENTES

---

### 1.1. Propiedades de los macrociclos

#### 1.1.1. Efecto quelato y efecto macrocíclico

El efecto quelato es un término que se refiere a la formación de anillos que incluyen a un centro metálico en compuestos de coordinación. La formación de este tipo de compuestos se da cuando un ligante con más de un átomo donador se coordina a un mismo centro metálico. La formación de complejos empleando ligantes polidentados en comparación con sus análogos que no forman quelatos, proporciona un efecto de incremento de estabilidad llamado "Efecto Quelato"; el cual es un efecto entrópico.<sup>15</sup>

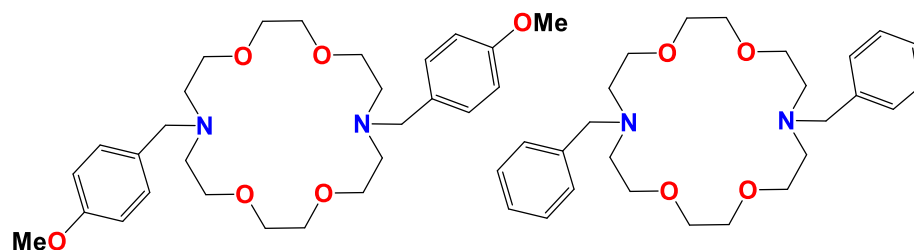
Por otra parte, el efecto macrocíclico se relaciona con la alta afinidad de los cationes metálicos por ligantes macrocíclicos, en comparación con sus análogos de cadena abierta.<sup>16,17</sup> Se sabe que la alta afinidad de los ligantes macrocíclicos es una combinación del efecto entrópico visto en el efecto quelato, junto con una contribución energética adicional que proviene de la naturaleza pre-organizada de los grupos donadores.<sup>18</sup>

#### 1.1.2. Funcionalización en macrociclos tipo corona

Las propiedades de los macrociclos dependen en gran medida del tamaño y la forma. A los macrociclos se les pueden agregar cadenas laterales (brazos) capaces de potenciar las capacidades coordinantes del sistema. Surgen, así estructuras más complejas como los macrociclos mono-, bi- y poli-braquiales, *bis*-macrociclos, etc.

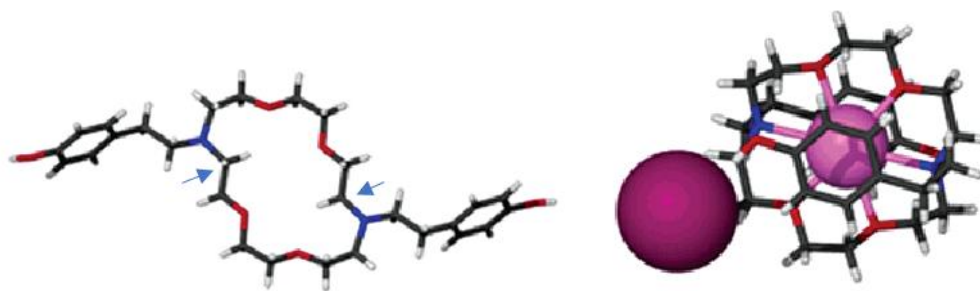
Así, en la literatura se encuentran reportados diversos macrociclos de este tipo derivados de **DC6** que involucran una *N,N'*-disustitución y así anclarle "brazos" con otros grupos donadores. El interés de estos nuevos compuestos radica en que mejoran la selectividad hacia cationes.<sup>19</sup> G. Gokel et. al.<sup>20,21</sup> han sintetizado y estudiado en detalle una serie de derivados del **DC6**, entre ellos el N, N'-dibencildiaza-18-corona-6 y N,N'-bis(metoxibencil)diaza-18-Corona-6 mostrados en el Esquema 6. Los cuales, resultaron ser buenos agentes complejantes para una amplia gama de metales, tanto dentro de la

cavidad actuando en su forma neutra como fuera de la cavidad empleando los brazos externos.



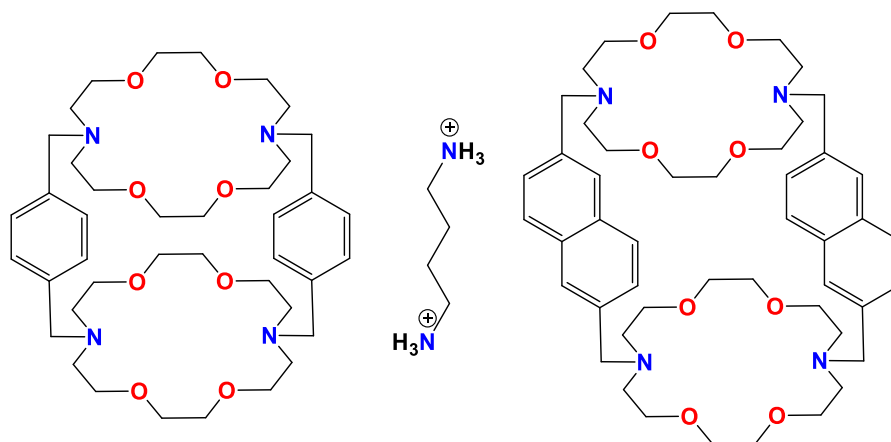
**Esquema 6.** N, N'-bis(metoxibencil)diaza-18-corona-6 (izquierda) y N, N'-dibencilidiaz-18-corona-6 (derecha).

Las estructuras obtenidas por difracción de rayos-X de monocristal, muestran la capacidad de unión del N, N'-bis(metoxibencil)diaza-18-corona-6 al catión cesio y la versatilidad de emplear brazos unidos al éter corona. En ausencia de un catión (Figura 1, izquierda), la corona adopta la forma típica de "paralelogramo" en la que dos grupos metileno se giran hacia adentro del anillo. Cuando se incluye el catión, éste se une en el centro del macrociclo (Figura 1, derecha), todos los grupos metileno se giran hacia afuera del anillo y los brazos del ligante actúan como grupos protectores hacia el metal.<sup>18</sup>



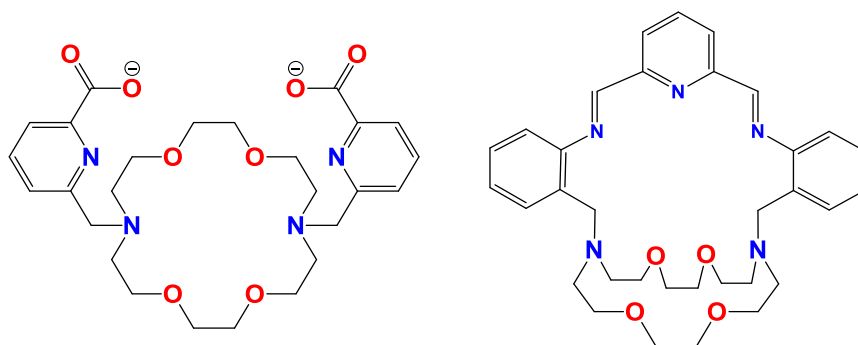
**Figura 1.** Estructura de N, N'-bis(metoxibencil)diaza-18-corona-6 sin catión (izquierda) y con catión (derecha).

Sutherland y colaboradores elaboraron compuestos tipo cilíndricos con doble éter corona. Fueron usados como receptores ditópicos, para sales de diamonio ya que pueden actuar de manera selectiva en función del tamaño de su cavidad (Esquema 7).<sup>22,23</sup>



**Esquema 7.** Receptores ditópicos basados en éteres corona para el reconocimiento de sales de diamonio.

El grupo de la Dra. Rodríguez-Blas ha llevado a cabo la síntesis de diversos y numerosos macrobiciclos y macrociclos tipo *lariat* mono y bibraquiales derivados de éteres azacoronas, algunos de los cuales han mostrado una excelente capacidad para la complejación selectiva de diferentes iones metálicos que incluyen lantánidos<sup>24,25</sup>, Sr(II)<sup>26</sup> y Pb(II)<sup>27,28</sup> (ver Esquema 8).

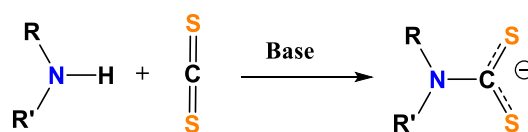


**Esquema 8.** Izquierda: Ligante dpa-18-corona-6 capaz de complejar selectivamente iones lantánidos, Sr(II) y Pb(II). Derecha: macrobiciclo lateral base de Schiff capaz de complejar selectiva y reversiblemente Pb(II).

## 1.2. Propiedades químicas de los ditiocarbamatos

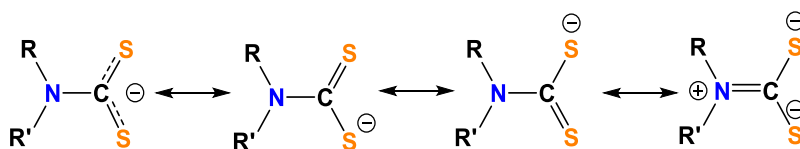
### 1.2.1. Coordinación química de los grupos ditiocarbamato

Los grupos ditiocarbamato (DTC's) son aquellos que tienen la función  $R_2NCS_2^-$ , donde el grupo R puede ser un grupo alquilo o arilo. A pesar de que fueron reportados primeramente como ácidos ditiocarbámicos en 1850.<sup>29</sup> Los ligantes DTC's han resultado muy versátiles en la formación de diferentes estructuras, dado que se obtienen fácilmente mediante la reacción de una amina secundaria y disulfuro de carbono en presencia de una base,<sup>30</sup> Esquema 9.



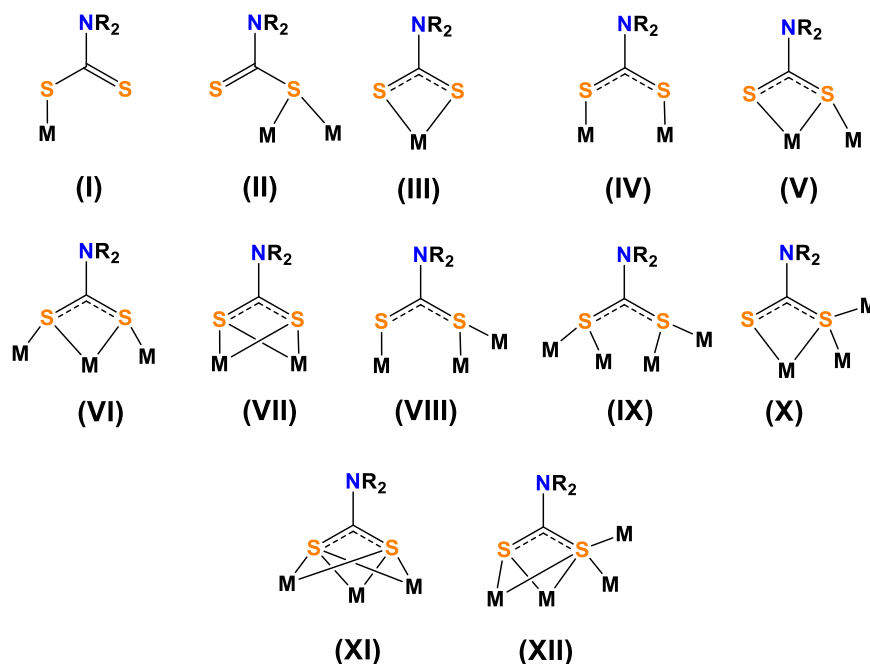
**Esquema 9.** Síntesis de ditiocarbamatos.

El anión que se obtiene en esta reacción presenta resonancia debido a la deslocalización de la densidad electrónica de los dos átomos de azufre (Esquema 10), de manera que puede estabilizar fácilmente la carga de iones metálicos.<sup>31,32</sup>



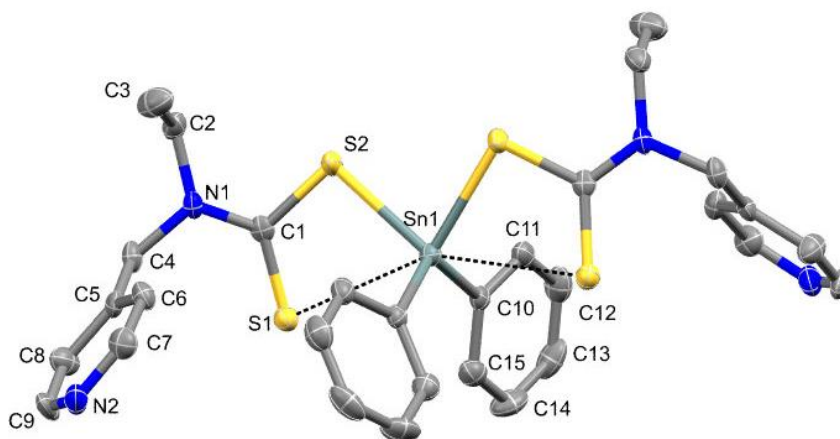
**Esquema 10.** Deslocalización electrónica en el anión DTC.

Se ha encontrado que los ligantes DTC tienen una variada gama de modos de coordinación, como los mostrados en el Esquema 11, el más común es la forma bidentada simétrica (**III**). Sin embargo, las formas monodentada (**I**), monodentada dinuclear (**II**) y bidentada dinuclear (**IV**) también se han observado en la formación de clústers y monómeros. Los modos **V-X** resultan de la combinación de éstos y se han observado en numerosos complejos poliméricos,<sup>33</sup> mientras que **XI** y **XII** se reportaron hace poco para polímeros con metales alcalinos.<sup>34</sup>



**Esquema 11.** Modos de coordinación del ligante ditiocarbamato a iones metálicos.

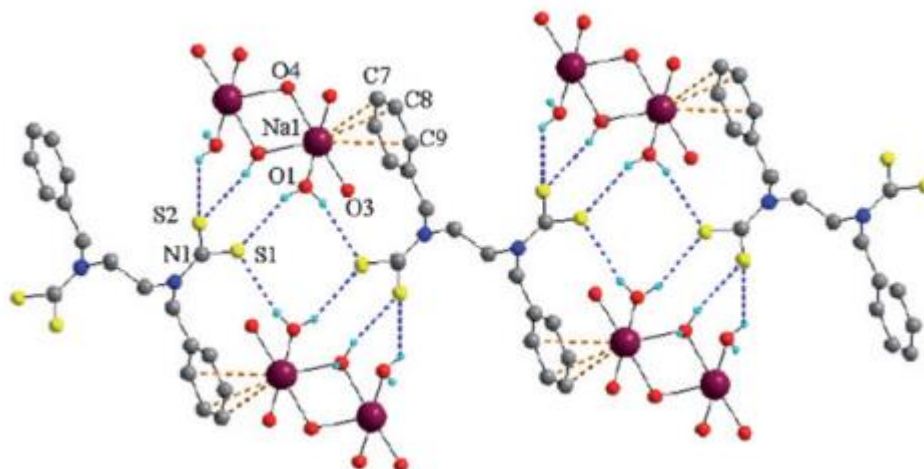
Cuando el grupo DTC se une a metales del grupo principal, el modo de coordinación más usual es el de tipo bidentado, ya sea simétrico o asimétrico, como se ha visto en muchos de los compuestos que se han sintetizado en el grupo de Barba,<sup>35,36</sup> en donde para un modo de coordinación tipo anisobidentado (asimétrico). Los enlaces Sn-S covalentes se encontraron en el rango de 2.4794-2.5428 Å, mientras que las distancias de enlaces Sn-S coordinativos varían de 2.943 a 3.033 Å (Figura 2).



**Figura 2.** Coordinación de ligantes ditiocarbamato en un compuesto de diorganoestaño mostrando un modo de coordinación anisobidentada.<sup>36</sup>

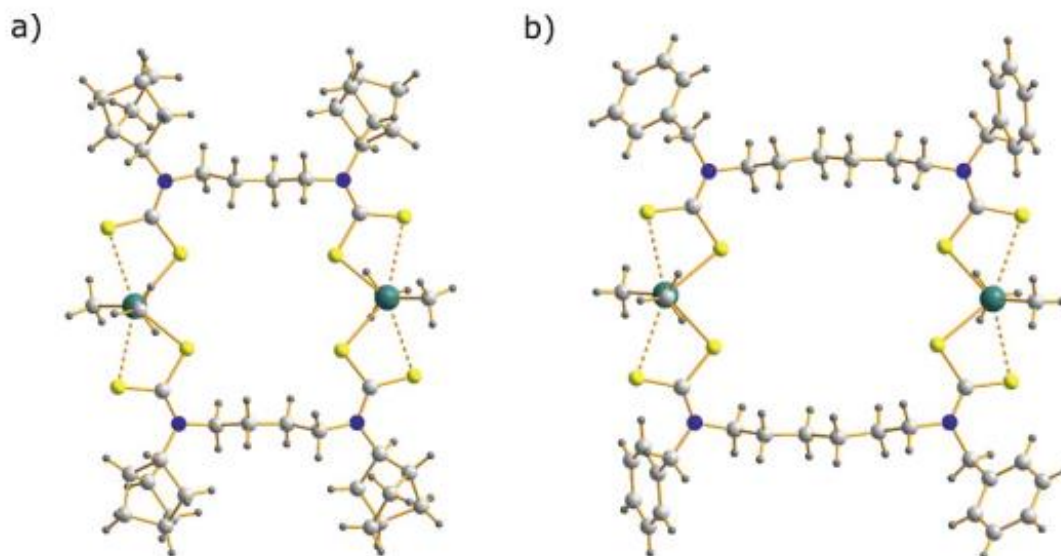


Con metales alcalinos, los ditiocarbamatos presentan mayor variedad del modo de unión. En un trabajo publicado por Tlahuext y colaboradores<sup>37</sup> se demostró que estos DTC pueden incluso no unirse directamente al metal. En cambio, presentan interacciones a través de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua presentes en la esfera de coordinación del metal (Figura 3). Los metales, además, presentan interacciones tipo catión- $\pi$ .



**Figura 3.** Estructura de *bis*-(*N,N'*-dibencil-1,2-etilendiamino)ditiocarbamato de sodio, mostrando interacciones DTC $\cdots$ H<sub>2</sub>O y catión- $\pi$ .<sup>37</sup>

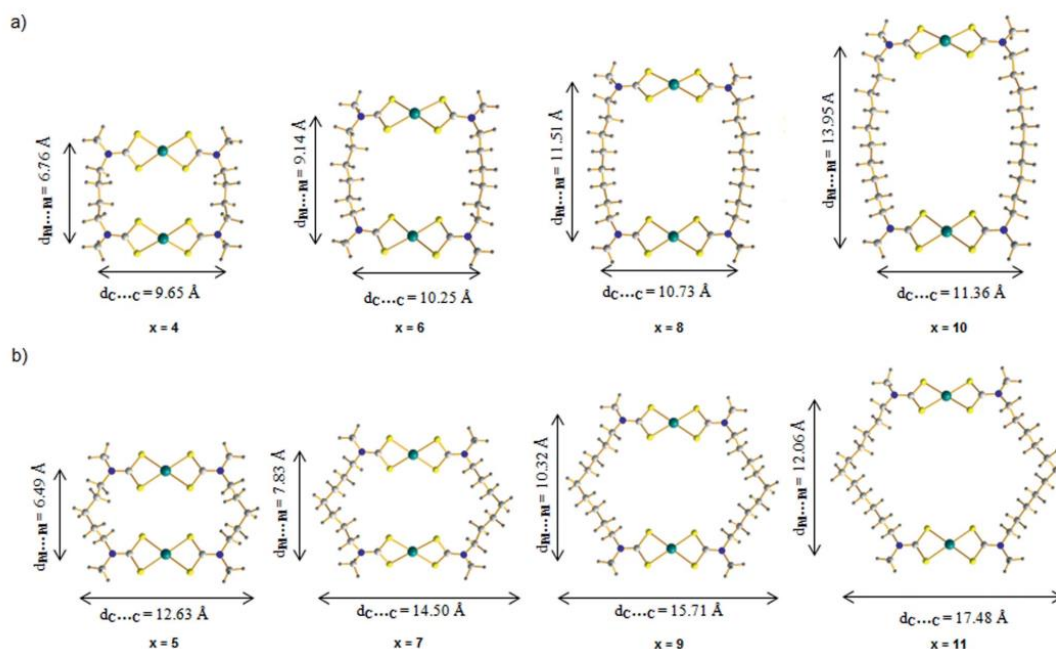
El grupo de Höpfl reportó la síntesis de complejos macrocíclicos empleando ligantes del tipo bis-DTC para favorecer la formación de compuestos macrocíclicos con los dos átomos de azufre en cada DTC coordinados a átomos de Sn(IV)<sup>38,39</sup> (Figura 4) y de Pd(II).<sup>40</sup> En los derivados de paladio se combinaron la serie homóloga de diaminas alifáticas H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NH<sub>2</sub> (x = 4–10) con isovaleraldehído seguido de la reducción de la imina resultante con borohidruro de sodio para producir las aminas secundarias *N,N*-sustituidas que se transformaron en DTC y combinados con Pd(II).



**Figura 4.** Estructuras macrocíclicas de órganoestaño que contienen a) cuatro<sup>41</sup> y b) seis<sup>42</sup> grupos metileno en el grupo espaciador que fueron caracterizados por difracción de rayos-X de monocristal.

Los complejos macrocíclicos obtenidos con Pd(II) muestran diferencias estructurales que dependen de si el número de grupos metileno en el espaciador es par o impar (Figura 5). Con número par, se obtuvieron estructuras rectangulares, mientras que los espaciadores de número impar condujeron a estructuras hexagonales con una forma de “V” para el grupo espaciador. La optimización de la geometría por medio de cálculos DFT, indicaron que la formación de estructuras macrocíclicas dinucleares es plausible, lo que es consistente con los otros resultados espectrométricas y espectroscópicos.

La estructura de la geometría optimizada mediante cálculos computacionales (B3LYP/def2-SVP) del macrociclo con cinco grupos metileno en el grupo espaciador concordaron con las geometrías moleculares encontradas en las estructuras cristalinas. Las variaciones en las longitudes de enlace Pd-S fueron menores de 0.07 Å, menores que 0.03 Å para los enlaces N-CS<sub>2</sub> y menores que 0.01 Å para los enlaces C-S.



**Figura 5.** Geometrías optimizadas de los *bis*-ditiocarbamatos macrocíclicos de paladio (II) con números a) pares e b) impares de unidades metileno en el grupo espaciador.

### 1.2.2. Caracterización espectroscópica de los ditiocarbamatos

Los grupos ditiocarbamato son fácilmente identificables mediante técnicas espectroscópicas comunes: UV-vis, IR y RMN de  $^{13}\text{C}$ . Por ejemplo, empleando la técnica de *UV-Vis* se conoce que los grupos ditiocarbamato poseen tres máximos de absorción en la región ultravioleta, distribuidos de la siguiente forma:<sup>43</sup>

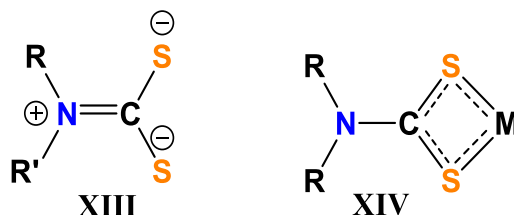
- I. Una absorción de baja intensidad ( $\log \varepsilon \sim 1.8$ ) en un máximo entre 330 y 360 nm.
- II. Una banda ( $\log \varepsilon \sim 4$ ) con máximo de absorción entre 275 y 296 nm.
- III. Una banda ( $\log \varepsilon \sim 4$ ) con máximo de absorción entre 240 y 260 nm.

El *infrarrojo* (IR) es otra herramienta muy útil en la identificación de grupos DTC, ya que estos muestran tres bandas fuertes en el espectro los cuales han recibido una especial atención.<sup>44</sup>

- a. Una banda de  $1450$  a  $1500\text{ cm}^{-1}$ , conocido como la banda de la “tiourea”, debido a la vibración  $\nu(\text{C-N})$  (forma **XIII**).

b. Una banda en la región de 950 a 1050  $\text{cm}^{-1}$  asociada a la vibración  $\nu(\text{C-S})$ , bidentado (forma **XIV**) y/o monodentado. El caso monodentado produce división de la banda con una separación mayor a 20  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>45</sup>

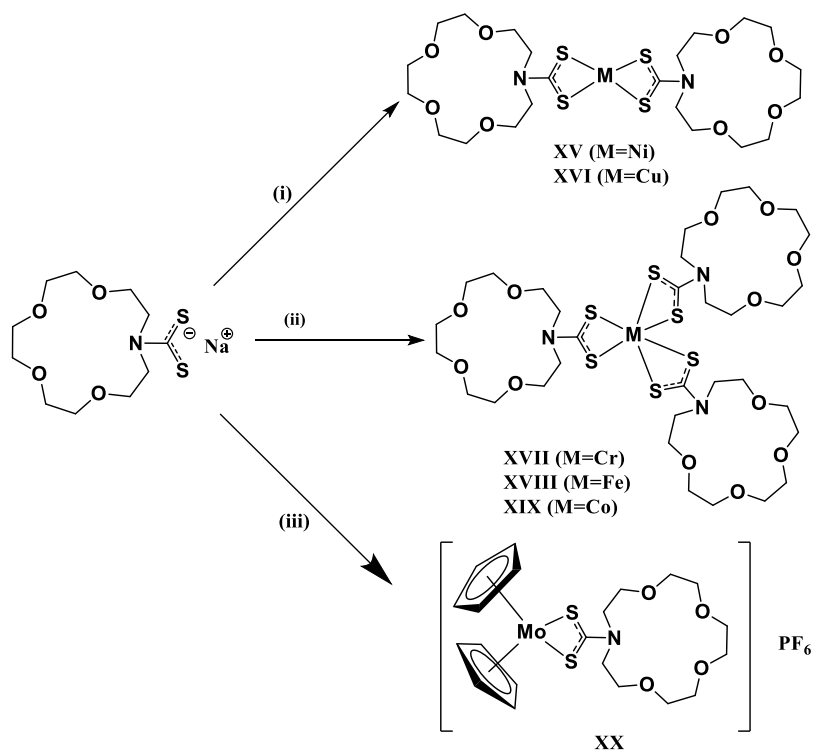
c. Una banda en la región de 350 a 450  $\text{cm}^{-1}$  asociada a las vibraciones  $\nu(\text{M-S})$ .



Otra de las técnicas es la *RMN de  $^{13}\text{C}$* . En ella se puede reconocer fácilmente la presencia del grupo ditiocarbamato, ya que el desplazamiento químico de la señal del carbono ( $\text{N}^{13}\text{CS}_2$ ) se encuentra a frecuencias bajas, en el rango de 185-220 ppm.<sup>46</sup> Se ha observado que la influencia en el desplazamiento depende generalmente de los tipos de sustituyentes que estén sobre el átomo de nitrógeno, pero en mayor medida del metal unido a los átomos de azufre del quelato y el modo de coordinación.<sup>47</sup>

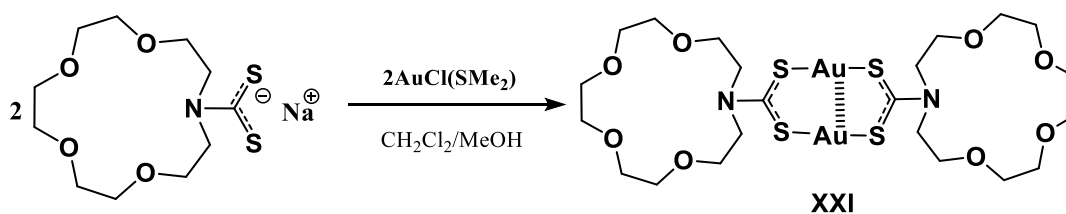
### 1.2.3. Ditiocarbamatos metálicos **derivados de éteres corona**

En la literatura existen pocos reportes sobre la formación de ditiocarbamatos derivados de éteres coronas. Los primeros compuestos DTC derivados de un éter corona con metales de transición se describieron en 1990 (Esquema 12).<sup>48</sup> Estos se prepararon en condiciones acuosas para obtener el ditiocarbamato como precipitado. En aquel reporte se observó que el compuesto de cobalto(II) es inestable con respecto al compuesto de cobalto(III); en general, todos los compuestos con excepción del derivado de molibdeno fueron insolubles en agua y acetona, ligeramente solubles en metanol, estables a la luz y se descomponen lentamente en presencia de humedad.

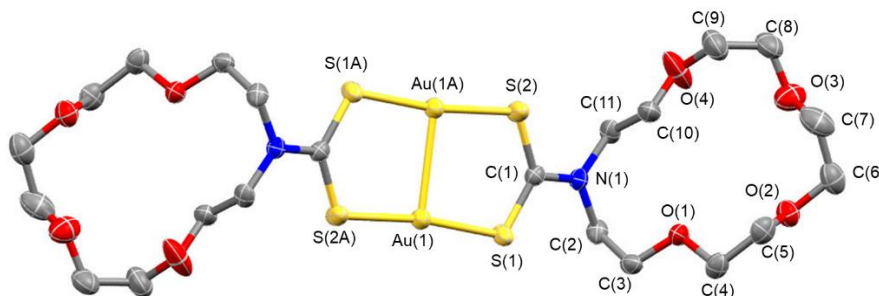


**Esquema 12.** (i) NiCl<sub>2</sub> (ac) o CuSO<sub>4</sub> (ac); (ii) CrCl<sub>3</sub>, THF, 1.5 h, o FeCl<sub>3</sub> (ac) o CoSO<sub>4</sub> (ac); (iii) [Mo(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>.

También se han obtenido compuestos a partir de un complejo de oro(I) con el mismo ligante aza-15-corona-5 (**XXI**, Esquema 13).<sup>49</sup> En estado sólido, mostró tener una estructura dinuclear que incluye dos anillos de éter de aza corona y presenta una distancia corta intramolecular de oro (I) ⋯oro (I) de 2.7820(5) Å. Esta corta distancia es notable en comparación con la suma de los radios de van der Waals de 3.32 Å (Figura 6). Además, presenta propiedades luminiscentes que son atribuidas a las interacciones aurofílicas.

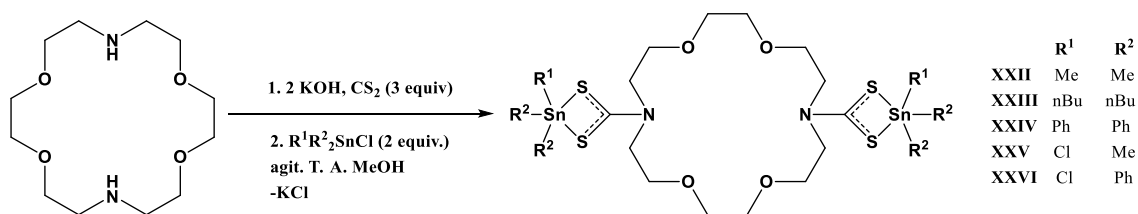


**Esquema 13.** Síntesis de un compuesto aza ditiocarbamato de oro (I).



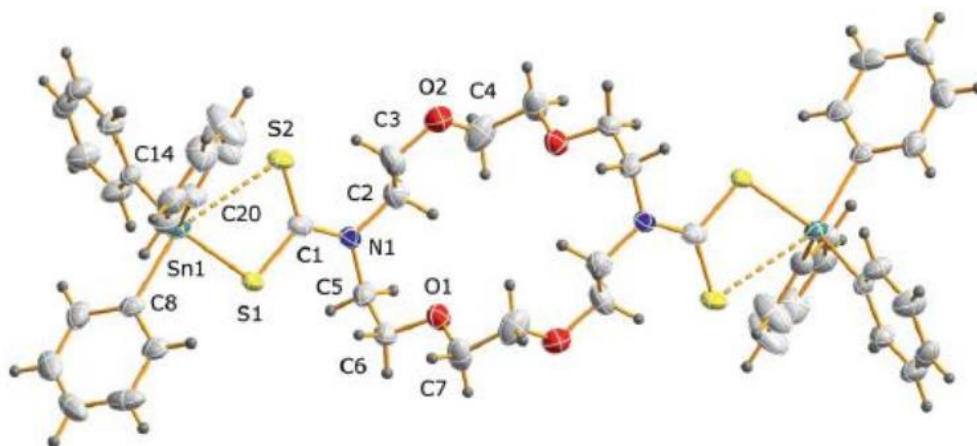
**Figura 6.** Estructura molecular de **XXI**, mostrado en elipsoides con 50% de probabilidad; hidrógenos fueron omitidos. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) selectas: Au(1)-S(1) 2.277(2), Au(1)-S(2A) 2.273(2), Au(1)⋯Au(1A) 2.7820(5); S(2A)-Au(1)-S(1) 171.92(7).

Nuestro grupo de investigación ha incursionado en la formación de ditiocarbamatos derivados de éteres corona desde 2013. En ese año se reportó la síntesis de estructuras discretas y macrocíclicas obtenidas con compuestos di- y tri-organoestaño a partir del éter corona 1,10-diaza-18-corona-6 difuncionalizado con grupos ditiocarbamato (Esquema 14).<sup>35</sup>



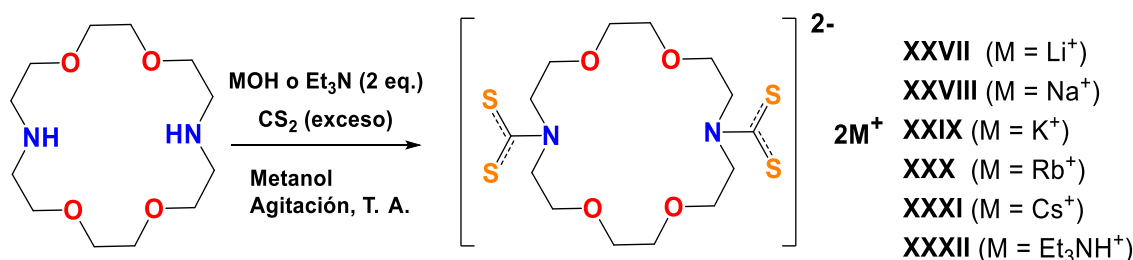
**Esquema 14.** Síntesis de DTC's de organoestaño a partir del éter corona **DC6**.

El análisis cristalográfico de estos compuestos dinucleares reveló variaciones en el número de coordinación del átomo de estaño, dependiendo de los sustituyentes R presentes y el modo de coordinación del ligante ditiocarbamato, adoptando una geometría del tipo bipirámide trigonal en número de coordinación 5 (Figura 7), mientras que para número de coordinación 6 se obtienen las geometrías bipirámide trapezoidal y octaédrica distorsionada.



**Figura 7.** Estructura de un *bis*-ditiocarbamato derivado de trifenilestaño con **DC6** (**XXIV**).

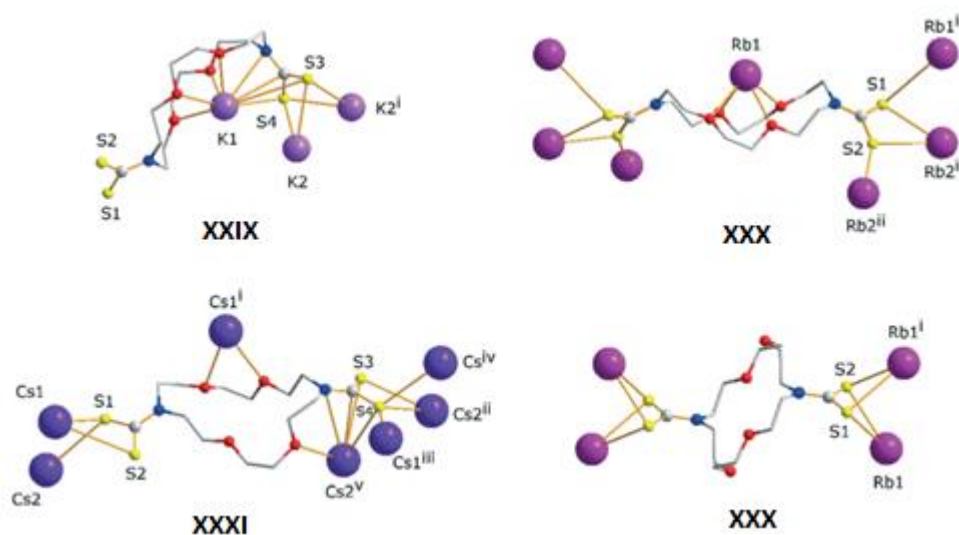
Recientemente, se reportó la síntesis de ditiocarbamatos de metales alcalinos usando el éter corona 1,10-diaza-18-corona-6 difuncionalizado con grupos ditiocarbamato. Se llevó a cabo una comparación en la formación del grupo DTC usando bases de diferente naturaleza, así como el efecto del contraion.<sup>34</sup> Para los compuestos **XXVII** a **XXXI** se llevaron a cabo las reacciones usando hidróxidos metálicos del grupo 1 y para **XXXII** se usó una base orgánica (Esquema 15).



**Esquema 15.** Formación de bis-DTC a partir de **DC6** con metales alcalinos.

El análisis estructural en estado sólido de los derivados de metales alcalinos, mostraron diferencias en el modo de coordinación del grupo DTC hacia el metal. Se observó una coordinación tipo (**VII**) para potasio, (**VI**) para rubidio y (**XII**) para cesio y un notable mayor número de interacciones de los oxígenos del éter corona con los metales potasio y rubidio (Figura 8). También se observaron interacciones entre el grupo ditiocarbamato y moléculas de disolvente (MeOH) de la esfera de coordinación del metal. En solución, este efecto no se observa, ya que los estudios espectroscópicos por RMN de

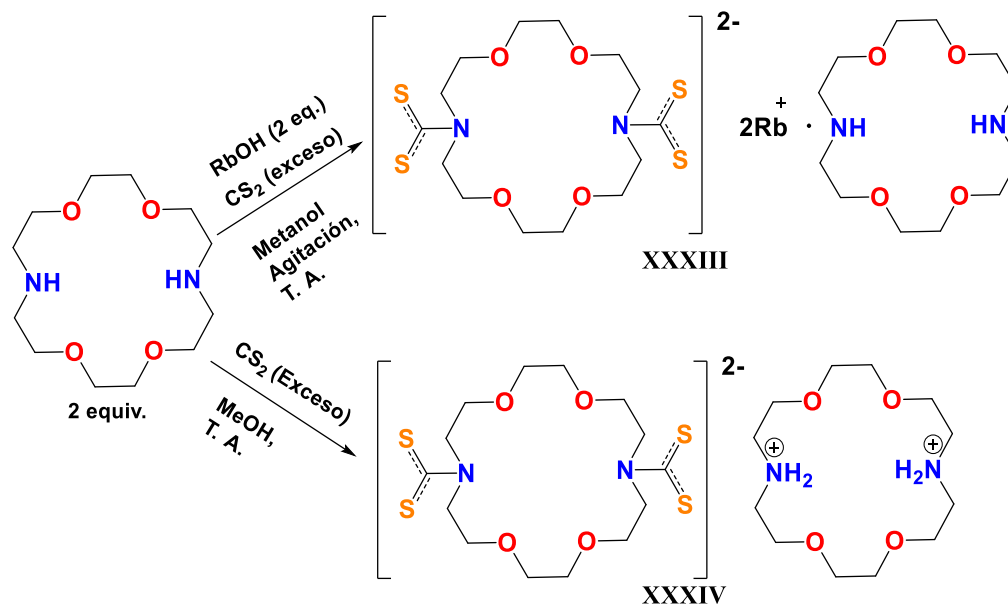
$^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  no mostraron diferencias significativas en el desplazamiento de las señales al variar el tamaño del catión.



**Figura 8.** Coordinación del grupo ditiocarbamato derivado del éter corona **DC6** hacia metales alcalinos.

Se hicieron además reacciones entre el **DC6** y variando el número de equivalentes de la base (Esquema 16). Por ejemplo, en ausencia de base se observó la disustitución por grupos ditiocarbamato en una molécula de diaza corona; mientras que, otra molécula queda como dicatión para generar la sal **XXXIV**. Por otra parte, al poner sólo un equivalente de base no se lleva a cabo la mono-funcionalización sino que se observó que se difuncionalizó una molécula completamente y la otra quedó sin reaccionar para formar **XXXIII**.



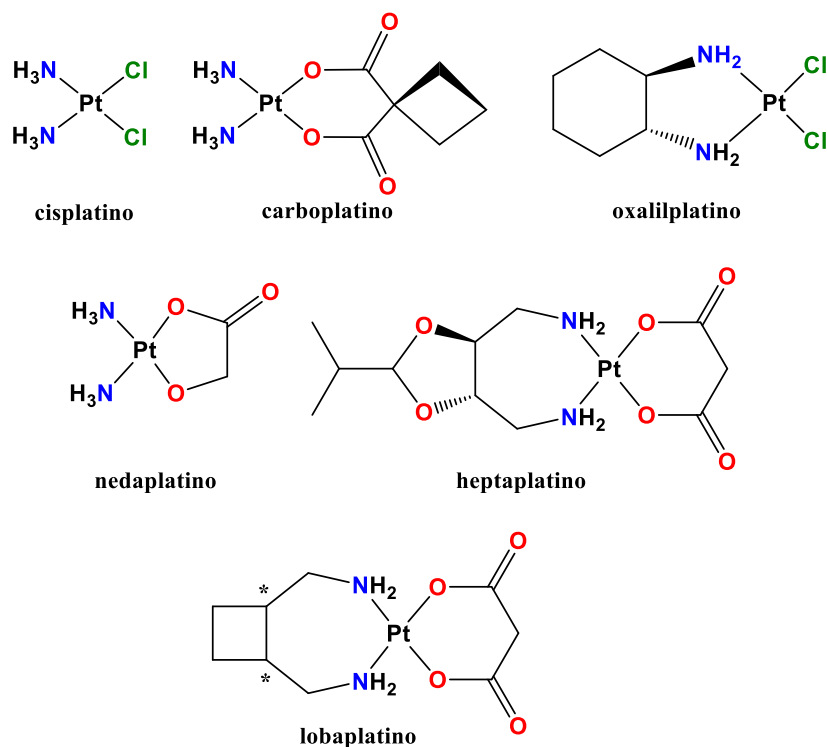


**Esquema 16.** Variación de la base en la difuncionalización con grupos DTC en DC6.

### 1.3. Ditiocarbamatos del grupo 10

#### 1.3.1. Complejos de ditiocarbamatos con Platino

Desde el descubrimiento en los años 60's de la propiedad anti proliferativa del *cisplatin* (cuyo uso médico fue aprobado en 1978) han sido mucho los esfuerzos puestos en marcha por numerosos grupos de investigación por encontrar sistemas análogos capaces de mantener su capacidad antitumoral pero limitando los indeseados efectos secundarios que presenta.<sup>50,51</sup> En el Esquema 17 se muestran, junto con el *cisplatin*, los cinco fármacos nuevos basados en platino aprobados para uso clínico, todos ellos incorporando grupos amino en posición *cis*. El carboplatino y el oxalilplatino se consideran fármacos de segunda generación mientras que los restantes (nedaplatino, lobaplatino y heptaplatino), cuyo uso médico solo se permite en determinados países asiáticos, se etiquetan como antitumorales de platino de tercera generación. Con todo, estos nuevos sistemas no han superado los efectos negativos secundarios que muestra el *cisplatin* y la investigación en este campo continúa activa.



**Esquema 17.** Fármacos anticancerígenos basados en platino.

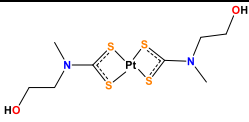
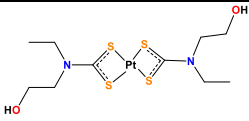
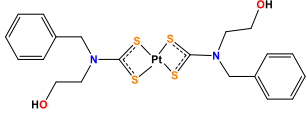
En esta dirección, se están diseñando nuevos fármacos de platino con ligantes ditiocarbamato, ya que estos exhiben algunas características relevantes que los hacen excelentes candidatos para la preparación de medicamentos contra el cáncer. Tales son: el efecto quelato de los ligantes DTC, estos forman complejos muy estables con metales de transición, lo que evita la descomposición de los complejos en medios fisiológicos. Otra característica es el fuerte efecto de influencia *trans* de los átomos de azufre evitando potencialmente la interacción del centro metálico con las enzimas que contienen un grupo tiol, reduciendo los efectos secundarios.<sup>52</sup>

Incluso, en casos de envenenamiento por platino-fármacos, se han administrado medicamentos que tienen donadores de azufre (especialmente tioles y ditiocarbamatos) en terapias de quelación.<sup>53,54</sup>

El grupo del Dr. Morales llevó a cabo estudios de actividad antitumoral de compuestos basados en ditiocarbamatos de platino(II) contra diferentes líneas celulares de cáncer,<sup>55</sup> en donde mostró que el complejo **XXXVII** que incluye N-(bencil)etanolamin-ditiocarbamato es el más activo de la serie (Tabla 1), exhibiendo

100% de inhibición contra las células gliales del sistema nervioso central (U251), leucemia (K562), colon (HTC-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1).

**Tabla 1.** Porcentaje de inhibición en el crecimiento de células tumorales humanas (a una concentración de 50 $\mu$ M).

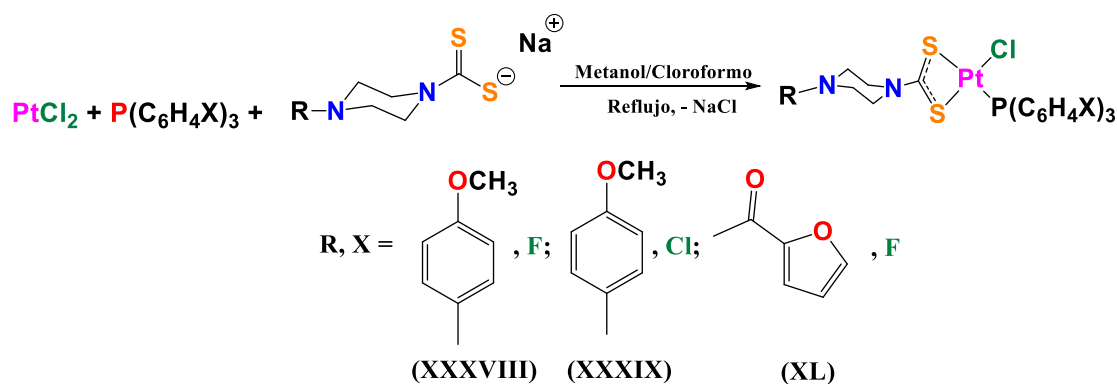
Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MFC-7	5KLU
 <b>XXXV</b>	7.6	NA	6.5	NA	28.5	NA
 <b>XXXVI</b>	81.0	NA	16.7	1.6	26.2	1.5
 <b>XXXVII</b>	100	100	100	100	100	100
<b>Cisplatino</b>	96.9	71.7	62.8	59.5	86.5	100

resultados por triplicado. NA= No activo

En otros estudios, se realizó la síntesis en un solo paso de ditiocarbamatos heterolépticos de platino (II) (Esquema 18), los cuales mostraron actividad anticancerígena *in vitro* contra cinco líneas celulares de cáncer diferentes.<sup>56</sup> La mayor actividad se observó para **XXXVIII** (en comparación con **XXXIX** y **XL**), los autores contemplan que el impedimento causado por los dos hidrógenos orientados axialmente. Esta protección axial puede conducir a la resistencia al ataque nucleofílico en el centro de Pt (II) y, por lo tanto, mejorar las posibilidades de que el complejo alcance su objetivo farmacológico de forma intacta. Estos complejos fueron varias veces más activos que el mismo *cisplatino* contra las líneas celulares de cáncer estudiados (Tabla 2), siguiendo la secuencia **XXXVIII** > **XL** > **XXXIX**.

**Tabla 2.** Valores de IC<sub>50</sub> (μM) de los complejos **XXXVIII-XL** contra cinco líneas celulares tumorales humanas.

Complejo	LU	MCF-7	Hepa-IcIc7	PC-3	MDA-MB-231
<b>XXXVIII</b>	3.7±1.5	14.2±2.0	4.8±0.8	6.2±1.0	8.8±2.9
<b>XXXIX</b>	49.27± 0.9	45.2±1.3	48.4±5.3	30.1±1.6	45.6±3.8
<b>XL</b>	20.12±7.4	4.9±0.7	18.8±3.6	21.2±4.3	22.3±2.0
<b>Estaurosporina</b>	0.025	0.02	0.020	0.01	0.03
<b>Cisplatino</b>	—	22.4 <sup>57</sup>	—	38 <sup>58</sup>	39±5.0 <sup>59</sup>



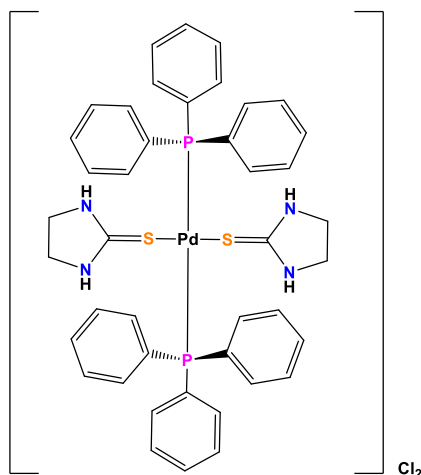
**Esquema 18.** Preparación de compuestos heterolépticos con platino.<sup>56</sup>

### 1.3.2. Complejos de ditiocarbamatos con Paladio

Los compuestos de paladio tuvieron aplicación médica para el tratamiento oportuno de la tuberculosis, pero debido a inconvenientes perjudiciales se buscaron otras opciones. Aplicaciones médicas adicionales del paladio son sus actividades como agentes anticancerígenos y antimicrobianos.<sup>60-62</sup>

En el año 2010 se reportó un complejo de paladio<sup>63</sup> con propiedades antimicrobianas conteniendo trifenilfosfinas en orientación *trans* (Esquema 19). Este complejo exhibió actividades significativas contra dos bacterias gramnegativas para *E. coli* (40 μg ml<sup>-1</sup>) y *P. aeruginosa* (90 μg ml<sup>-1</sup>). El complejo también poseía actividades

significativas contra levaduras para *C. albicans* ( $190 \mu\text{g ml}^{-1}$ ), *S. cerevisiae* ( $140 \mu\text{g ml}^{-1}$ ). Sin embargo, se observó poca actividad contra los mohos estudiados (*A. niger*, *P. citrinum*). La actividad biológica de los complejos podría atribuirse a que los complejos de paladio poseen una mayor tendencia hacia la sustitución en presencia de ligantes biológicos como proteínas y ADN. Esto sugiere que los ligantes unidos a Pd en el complejo son lábiles y es posible el reemplazo por ligantes biológicos.



**Esquema 19.** Complejo de paladio *trans*-[Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(2-tioimidazolidina)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.

Los complejos de paladio pueden considerarse como sustitutos de los medicamentos de platino para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer debido a la analogía estructural. Sin embargo, los complejos de paladio son  $10^5$  veces más reactivos que los complejos de platino y más susceptibles a la hidrólisis rápida acompañada de una isomerización. Esta última propiedad es responsable de la formación de isómeros *trans* inactivos que disminuyen la actividad anticancerígena.<sup>64</sup>

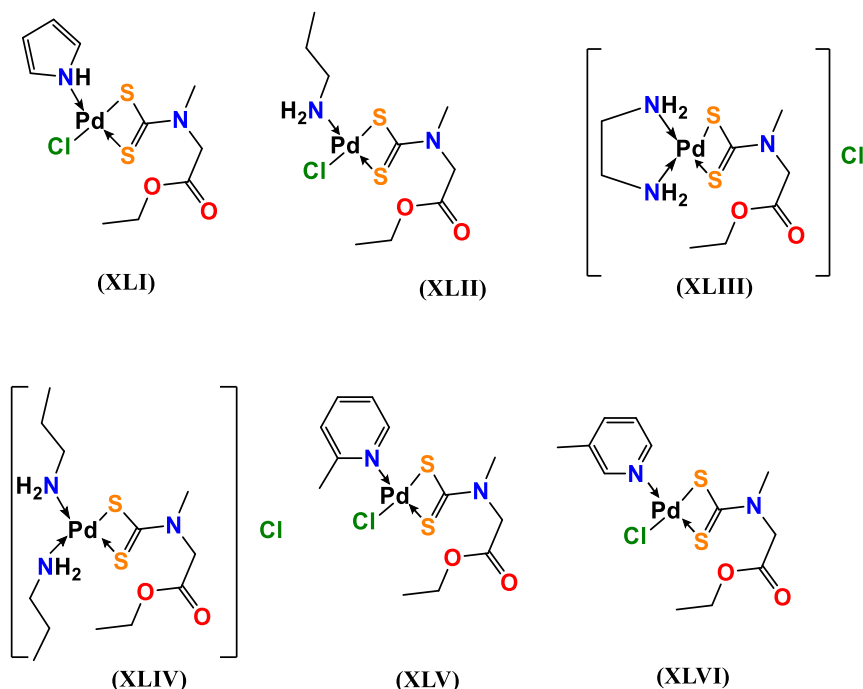
Recientemente se han diseñado complejos de paladio (II) que contienen átomos de N y S como donadores, con el fin de reducir los problemas asociados con la toxicidad del cisplatino y sus derivados, en un enfoque para estudios contra el cáncer. En la Tabla 3 se enlistan algunos compuestos y su estudio contra algunas líneas celulares de cáncer,<sup>65</sup> las estructuras correspondientes son mostrados en el Esquema 20. El complejo **XLI** resultó ser más activo que el *cisplatino* contra las células leucémicas humanas (HL-60) y las células de cáncer cervicouterino (HeLa). En particular, los complejos neutros **XLI** y

**XLII**, que tienen un cloruro directamente unido al paladio, tienen valores de  $IC_{50}$  más bajos que los complejos iónicos **XLIII** y **XLIV**, donde el cloruro es un ligante de la esfera externa.<sup>66</sup> Las citotoxicidades más altas de los complejos **XLI** y **XLII** pueden ser el resultado de la facilidad de formación de complejos fármaco-ADN.

Los complejos **XLV** y **XLVI**, inspirados en derivados de picolina, fueron menos activos que el *cisplatino* contra el adenocarcinoma cervical humano (HeLa) y las células leucémicas (HL60). Además, el complejo **XLV** derivado de 2-picolina es más activo que el complejo **XLVI** de 3-picolina. La alta actividad del primer complejo puede estar relacionada con la formación de un complejo 2-picolina-paladio más estable, debido a la presencia del grupo metilo cercana al sitio donante (Tabla 3, Esquema 20).

**Tabla 3.** Actividad inhibitoria de algunos compuestos de paladio.

Complejo	$IC_{50}$ ( $\mu$ M) contra líneas celulares		Referencia
	HL-60	HeLa	
<b>XLI</b>	3.11	5.61	66
<b>XLII</b>	5.83	7.50	66
<b>XLIII</b>	27.44	77.0	66
<b>XLIV</b>	24.27	59.99	66
<b>XLV</b>	59.62	69.54	67
<b>XLVI</b>	>100	>100	67
<i>Cisplatino</i>	3.40	6.33	67



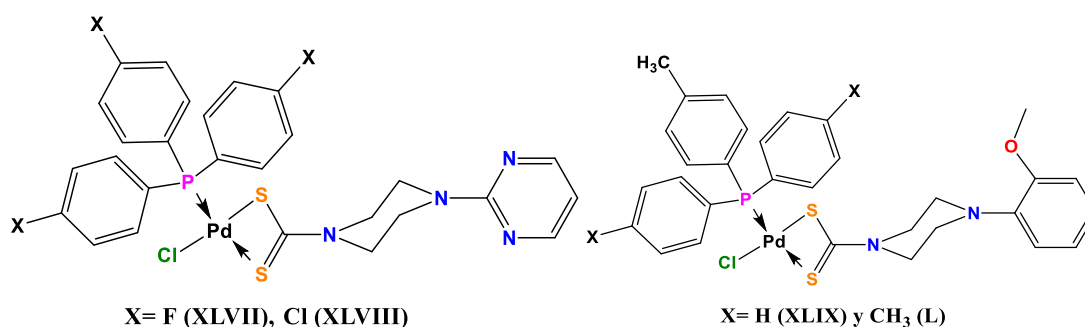
**Esquema 20.** Complejos de paladio derivados de N,N-(2-etoxi-2-oxoetil)metil-ditiocarbamato.

El grupo de Zia-ur-Rehman reportó la síntesis de complejos de paladio (II) usando triorganofosfinas como ligantes (**XLVII** y **XLVIII**) derivados de 4-(2-pirimidil)piperacina-1-ditiocarbamato (Esquema 21 izquierda),<sup>68</sup> los cuales fueron probados contra cinco líneas diferentes de cáncer: carcinoma de pulmón humano (LU), adenocarcinoma de mama humano (MCF-7), hepatoma de hígado de ratón (Hepa-IcIc7), adenocarcinoma de próstata humano (PC-3) y adenocarcinoma de mama humano (MDA-MB-231), comparados con Estaurosporina como fármaco estándar (Tabla 4).

Los valores de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) indican que ambos compuestos, **XLVII** y **XLVIII**, son más citotóxicos que *cisplatino* hacia las cinco líneas celulares de cáncer analizadas. La mayor potencia de los compuestos **XLVII** y **XLVIII** contra MCF-7, PC-3 y MDA-MB-231 se ve reflejada en sus valores bajos de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ).<sup>69-71</sup> La alta actividad de ambos compuestos se atribuye a la presencia de nitrógeno no coordinado en el anillo de pirimidilo en el ditiocarbamato que puede formar un enlace de hidrógeno fuerte con los nucleótidos del ADN.<sup>72</sup> El mayor potencial citotóxico del compuesto **XLVII** en comparación con **XLVIII** frente a las cinco líneas celulares cancerosas se atribuye a la presencia del grupo flúor en la trifenílfosfina, mismo que estabiliza el complejo de ADN

a través de la formación de enlaces de hidrógeno, por lo que conduce a la detención de la replicación.

También se ha reportado<sup>7373</sup> la síntesis de ditiocarbamatos de paladio conteniendo trifenilfosfina y 4-(2-metoxifenil)piperazina-1-ditiocarbamato (Esquema 21 derecha).<sup>73</sup> Donde se encontró que los complejos **XLIX** y **L** son activos contra las diferentes cinco líneas celulares descritos arriba siguiendo la secuencia MCF7 > Hepa-c1c7 > PC-3 > LU > MDA-MB-231 (ver Tabla 4). Además, el complejo **L** resultó que es dos veces más activo que **XLIX**. Se propone que, debido a la naturaleza más lipofílica y estable, el compuesto **L** puede alcanzar el ADN más rápidamente y, por lo tanto, intercalarse con el ADN con mayor fuerza.<sup>74</sup>



**Esquema 21.** Complejos de paladio derivados de 4-(2-pirimidil)piperacin-1-ditiocarbamato (izquierda) y 4-(2-metoxifenil)piperazina-1-ditiocarbamato (derecha).

**Tabla 4.** Actividad anticancerígena de los compuestos **XLVII-L**.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (mM) y [% de supervivencia celular]				
	LU	MCF-7	Hepa-IcIc7	PC-3	MDA-MB-231
<b>XLVII</b>	3.9 ± 0.6 [5.8 ± 0.7]	5.66 ± 1.6 [13.1 ± 2.5]	9.69 ± 2.6 [3.27 ± 0.79]	4.6 ± 0.91 [9.5 ± 0.2]	8.15 ± 1.4 [5.8 ± 0.3]
<b>XLVIII</b>	11.3 ± 2.8 [5.4 ± 0.8]	6.39 ± 1.3 [14.3 ± 5.4]	12.3 ± 3.8 [3.12 ± 0.64]	20.8 ± 1.8 [10.5 ± 2.9]	11.4 ± 1.2 [5.0 ± 0.8]
<b>XLIX</b>	21 ± 4.9 [5.4 ± 1.6]	9.1 ± 2.3 [6.3 ± 1.8]	11.6 ± 1.3 [22.94 ± 4.93]	16.2 ± 2.0 [5.9 ± 0.2]	22.3 ± 0.8 [6.6 ± 0.1]
<b>L</b>	12.45 ± 0.2 [3.8 ± 0.7]	5.5 ± 0.5 [4.3 ± 0.4]	5.9 ± 0.8 [19.64 ± 0.26]	6.3 ± 1.4 [7.3 ± 0.8]	2.3 ± 0.2 [7.6 ± 0.6]
<b>Estaurosporina</b>	0.023 ± 0.006	0.018 ± 0.002	0.020 ± 0.004	0.008 ± 0.024	0.039 ± 0.0038
<b>Cisplatino</b>	---	26.2 ± 1.1	---	19	128.2 ± 7



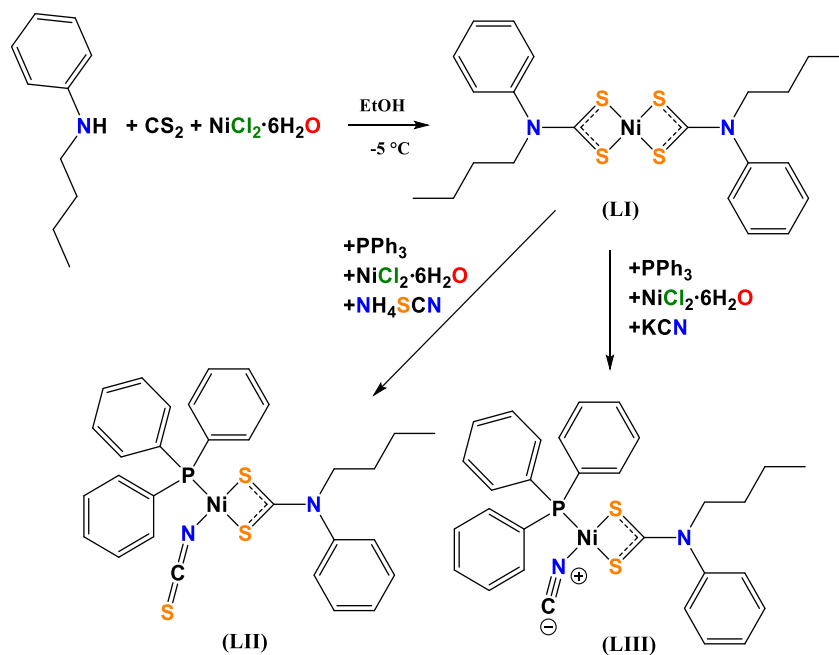
### 1.3.3. Complejos de ditiocarbamatos con Níquel

La diversidad estructural de complejos de níquel (II) basados en ligantes monodentados y quelantes les confiere capacidad potencial como catalizadores<sup>75</sup> y aplicaciones en el campo de la medicina.<sup>76</sup> Ditiocarbamatos de níquel (II) se han aplicado también para la síntesis de nanopartículas de NiS y NiO.<sup>77</sup> Se ha reportado también que exhiben actividades antibacterianas y antifúngicas. Las actividades antimicrobianas se atribuyen a la reacción del ditiocarbamato con grupos tiol de las enzimas fisiológicamente importantes mediante la transferencia del grupo alquilo del DTC a la función tiol de la enzima.<sup>78-80</sup>

Los ditiocarbamatos de níquel con ligantes trifenilfosfina mostraron actividad biológica contra algunas cepas de bacterias, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomonas aeruginosa* (Esquema 22). Los complejos mostraron potenciales antimicrobianos moderados a fuertes, con [Ni(buphdtc)<sub>2</sub>] (**LI**) mostrando la mejor actividad antimicrobiana.<sup>81</sup> Por el contrario, al sustituir uno de los ligantes DTC por PPh<sub>3</sub>, CN<sup>-</sup> y SCN<sup>-</sup> la actividad antimicrobiana disminuye (Tabla 5).

**Tabla 5.** Estudios antibacterianos de complejos de níquel contra seis bacterias patógenas.

Comp.	Conc. (Mg/mL)	Bacterias Gram Positivas			Bacterias Gram negativas		
		<i>Staphylococcus aureus</i> (mm)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (mm)	<i>Bacillus subtilis</i> (mm)	<i>Escherichia coli</i> (mm)	<i>Klebsiella oxytoca</i> (mm)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (mm)
<b>LI</b>	10	20.8±0	18.2±8	9±1	12.3±0	15.7±0.2	16±2
	5	19±2	9.7±0.4	5.3±0	2.3±0	-	8±1
	1	12±2	-	-	-	-	4.9±0
<b>LII</b>	10	12±1	10±1	6±2	7.5±0.4	10±1	5.6±0.9
	5	-	-	-	-	2±2	-
	1	-	-	-	-	-	-
<b>LIII</b>	10	8±2	4.9±0	12±1	2±3	-	1±1
	5	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-	-
Estreptomicina	10	21.4±0	28.3±0.4	30.0±0	26±2	37±1	32.0±0



**Esquema 22.** Síntesis de ditiocarbamatos de níquel conteniendo trifenílfosfina para el estudio con bacterias.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1. Hipótesis

Tanto los macrociclos éteres corona como los ligantes ditiocarbamato (DTC), han resultado muy versátiles en la síntesis de diversos complejos metálicos con propiedades biológicas interesantes. En este trabajo se pretenden diseñar nuevos ligantes basados en estructuras que contienen simultáneamente ditiocarbamato y diazacorona así como explorar su capacidad coordinativa hacia metales del grupo 10 y, eventualmente, estaño. Además, es de esperar que la incorporación de brazos de diferente naturaleza a la diazacorona aumente los centros de coordinación permitiendo formar ligantes politópicos, los cuales, en cuestiones de complejos con metales del grupo 10, podrían conducir a sistemas con potenciales aplicaciones biológicas.

### 2.2. Objetivo General

Estudiar las propiedades coordinativas de ligantes basados en azacoronas (1,10-diaza-18-corona-6 y 1,7-diaza-15-corona-5) y ditiocarbamatos, hacia diferentes cationes metálicos divalentes del grupo 10 (platino, paladio y níquel) y estaño. Se realizará un estudio comparativo basado en la reactividad, estructura y, en algunos casos, actividad biológica.

#### 2.2.1. Objetivos Específicos

- ⇒ Análisis de reactividad y estructura del complejo de paladio  $\kappa^2\text{-N,N}[1,10\text{-diaza-18-corona-6}]$ .
- ⇒ Síntesis, análisis estructural y actividad biológica de ditiocarbamatos derivados del éter 1,10-diaza-18-corona-6 con complejos metálicos del grupo 10 (M=Ni, Pd, Pt).
- ⇒ Analizar la formación de metalamacrociclos y capsulas moleculares empleando el ditiocarbamato de potasio derivado del éter 1,10-diaza-18-corona-6 y derivados de triorganoestaño.
- ⇒ Llevar a cabo una *N,N'*-disustitución en 1,10-diaza-18-corona-6 y 1,7-diaza-15-corona-5 para la generación de éteres *lariat* que incluyan aminas secundarias.
- ⇒ Funcionalización de los éteres *lariat* obtenidos con grupos ditiocarbamato y su análisis para la formación de complejos de paladio(II) y níquel(II).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

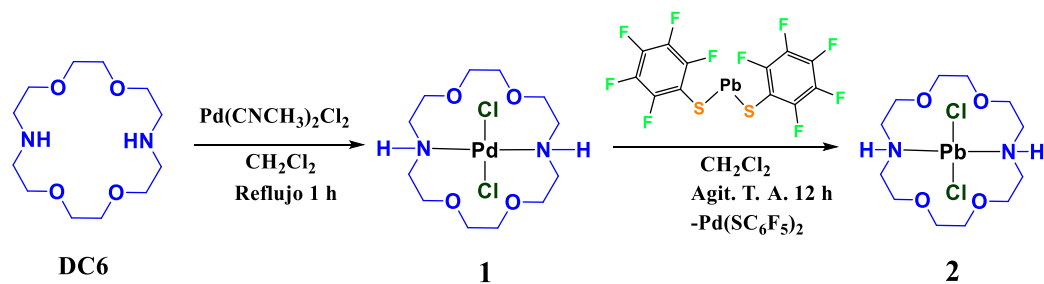
## Capítulo I

### **3.1. Complejos metálicos del tipo [M(1,10-diaza-18-corona-6)]Cl<sub>2</sub> (M=Pd, Pb)**

La síntesis de ditiocarbamatos metálicos puede llevarse a cabo de manera directa, mediante la reacción de  $\text{CS}_2$ , con una amina secundaria en presencia de una sal metálica, sin la intervención de una base (Ver *Antecedentes*, Esquema 22). Sin embargo, este método no funciona empleando éteres corona, dado que el metal puede coordinarse a los átomos de nitrógeno haciendo difícil la incorporación del  $\text{CS}_2$  para formar los grupos ditiocarbamato. En este capítulo se describe la obtención de un complejo de paladio(II) (**1**), como resultado de la reacción entre el éter corona 1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6**) y dicloruro de paladio en presencia de  $\text{CS}_2$  para tratar de obtener el DTC correspondiente. Como producto adicional, se aisló un complejo de plomo(II) mediante la reacción de **1** con un complejo de plomo.

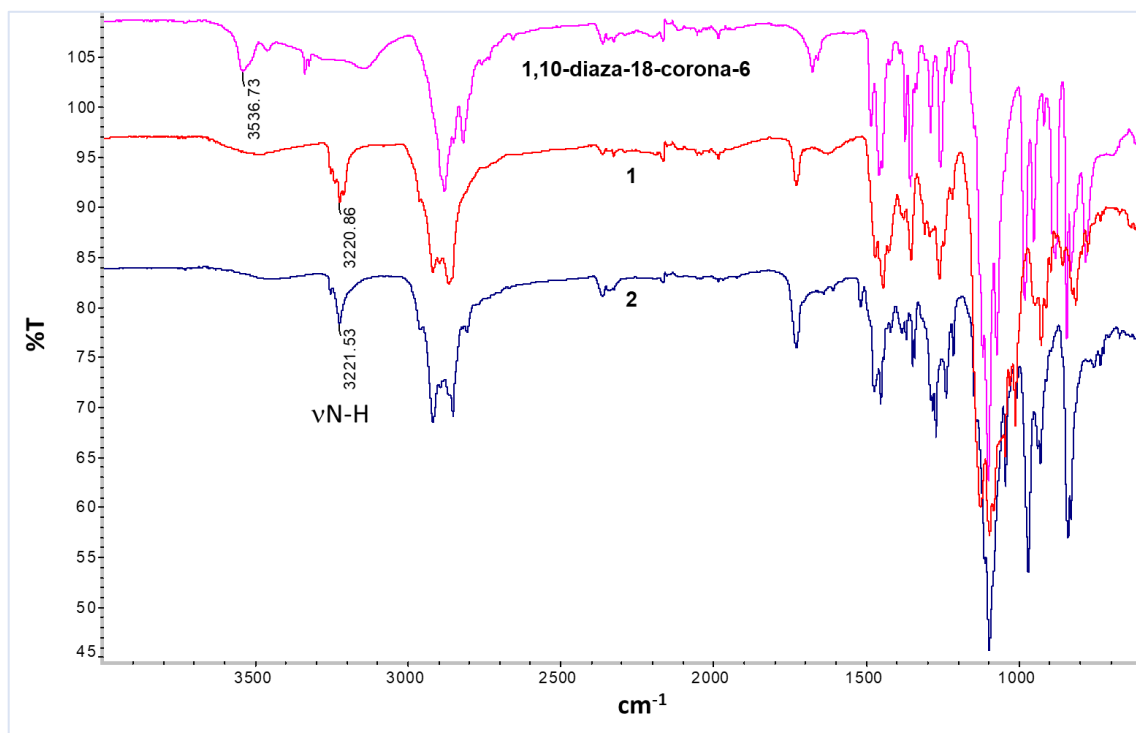
### 3.1.1. Metodología sintética y caracterización de aductos metálicos

Se hizo la reacción entre el **DC6** y  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$  en diclorometano a reflujo por una hora en presencia de  $\text{CS}_2$ , obteniendo un sólido naranja el cual, de acuerdo al análisis espectroscópico, el Pd(II) se encuentra coordinado al éter corona (**1**). Dado que no se observó la participación del  $\text{CS}_2$  en la reacción, se optimizó la formación de **1**, prescindiendo del reactivo  $\text{CS}_2$  como se muestra en el Esquema 23. Una vez formado el compuesto **1**, se intentó de hacerlo con  $\text{CS}_2$  variando las condiciones de reacción sin lograr el objetivo. Por lo cual, se trató de hacer un compuesto más reactivo, para ello, se hizo reaccionar con  $\text{Pb}(\text{SC}_6\text{F}_5)_2$  con el fin de llevar a cabo la sustitución de los átomos de cloro por grupos tiolato. Se observa, sin embargo, que se produce un intercambio metálico y el ion Pb(II) pasa a encontrarse ahora coordinado al **DC6** (compuesto **2**).



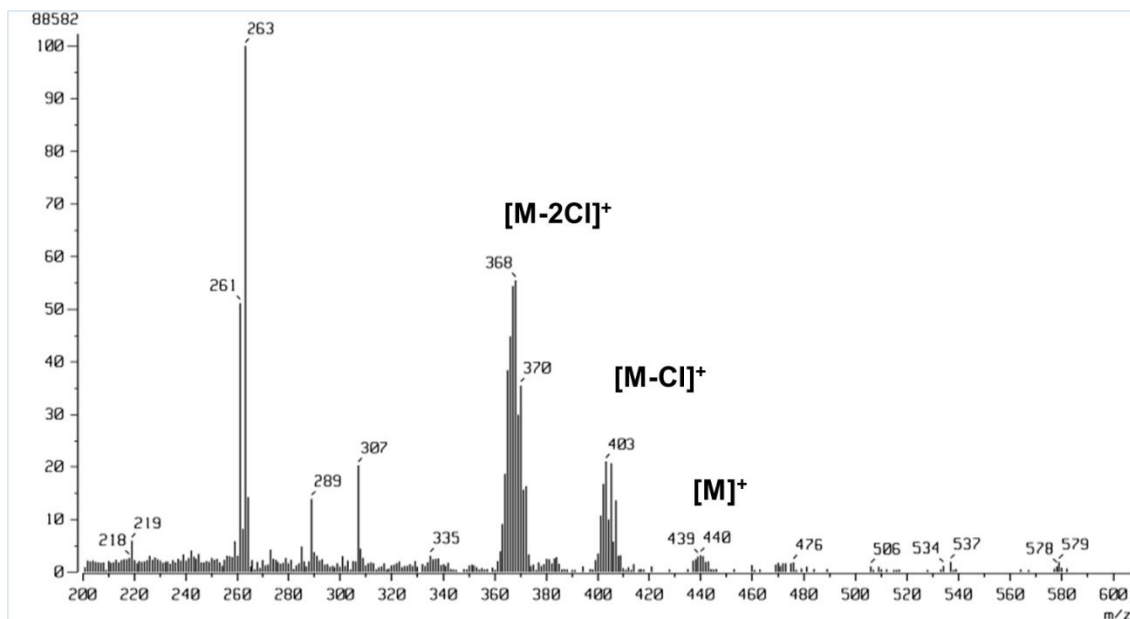
**Esquema 23.** Obtención de complejos de paladio y plomo derivados de **DC6**.

La caracterización espectroscópica de **1** y **2** muestra que en ambos compuestos el metal queda coordinado en la cavidad del éter corona. En los espectros de IR se pudo observar que la banda de tensión del grupo amino  $\nu(\text{N-H})$ , ésta se encontró a 3220 y 3221  $\text{cm}^{-1}$  (números de ondas más bajas) para **1** y **2**, respectivamente, respecto al ligante **DC6** libre (3536  $\text{cm}^{-1}$ ), indicando en ambos casos el cambio en el orden de enlace N-H de la amina, como se muestra en la Figura 9.



**Figura 9.** Absorciones en los espectros de IR de **DC6**, los complejos **1** y **2**.

Los espectros de masas corroboran la formación de los complejos. Como ejemplo, en la Figura 10 se muestra el espectro de masas del complejo **1** que fue obtenido por la técnica de  $\text{FAB}^+$  y muestra un pico en  $m/z = 439$  que corresponde al ion molecular  $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}]^+$ , sucesivamente se ve un pico que deriva de la pérdida de un átomo de cloro en  $m/z = 403$  correspondiente al ion molecular  $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Pd}]^+$ . Se observa también la especie  $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}]^+$  en  $m/z = 368$  correspondiente a la pérdida de los dos átomos de cloro. El espectro de alta resolución del compuesto **2**, el pico en 505.1364  $m/z$  corresponde a la pérdida de un átomo de cloro (calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{ClPb}]^+ = 505.13476$ ).



**Figura 10.** Espectro de masas por FAB<sup>+</sup> del complejo **1**.

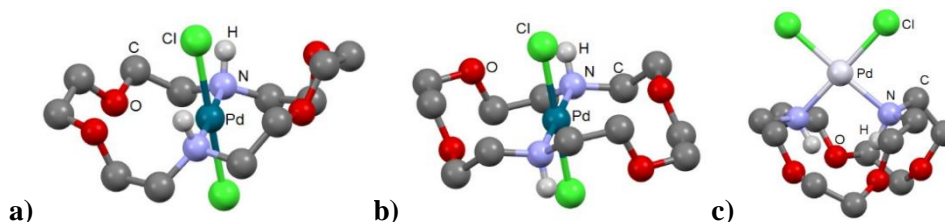
### 3.1.2. Análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal

La solución en diclorometano de las aguas madres se concentró y se dejó a evaporar, obteniendo monocristales del compuesto **1** adecuados para el análisis por difracción de rayos-X, etiquetados como **1a**. Mediante una recrystalización con una mezcla de disolventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:1) se obtuvo un polimorfo diferente (**1b**). Las estructuras de **1a** y **1b** resultaron bastante diferentes al polimorfo reportado en la literatura<sup>82</sup> que fue obtenido por recrystalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O (**1c**).

El polimorfo **1a** cristalizó en un sistema monoclinico *C2/c* (Figura 11a) y el **1b** en un sistema triclinico con grupo espacial *P1* (Figura 11b, **1b**). Mientas que el polimorfo ya reportado (**1c**) cristalizó en un sistema monoclinico y grupo espacial *P2<sub>1</sub>/c* (Figura 11c).

En los tres polimorfos, el átomo de paladio está tetracoordinado unido a dos átomos de cloro y dos átomos de nitrógeno del éter corona. Se encontraron pequeñas variaciones en las distancias de enlace tanto para Pd-N como Pd-Cl, pero en sus ángulos de enlace difieren de manera considerable, al igual que la conformación global del éter corona. De hecho, la presencia de diferentes isómeros (*cis* y *trans*), así como los cambios en la disposición de los hidrógenos en el fragmento HN-Pd-NH hace posible clasificarlos de la

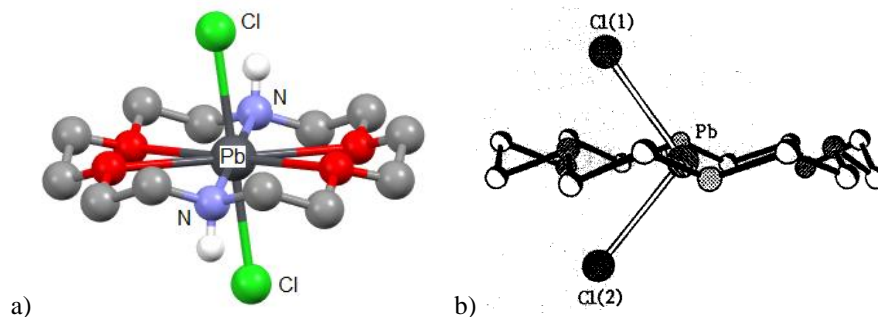
siguiente forma: *trans/syn* (**1a**), *trans/anti* (**1b**) y *cis/syn* (**1c**). Los complejos muestran también cambios en la conformación del fragmento del grupo éter corona tales como: *bote torcido* (**a**) *silla* (**b**) y *silla de montar* (**c**).



**Figura 11.** Isómeros conformacionales observados para el complejo **1**: **a)** *trans/syn*, **b)** *trans/anti* y **c)** *cis/syn*.

También para el complejo **2** fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X tras una recristalización en diclorometano. Este compuesto cristalizó en un sistema monoclinico y con un grupo espacial  $P2_1/c$  (**2a**). La estructura muestra al átomo de plomo octacoordinado, en donde dos átomos de nitrógeno, dos átomos de cloro y cuatro átomos de oxígeno del éter corona son parte de la esfera de coordinación. La disposición de los átomos de cloro y los hidrógenos unidos a los átomos de nitrógeno en el fragmento HN-Pd-NH se encontró en *trans*, mientras que la conformación del éter corona se encontró *pseudo plana*. En la literatura se encuentra reportada otra estructura para el mismo compuesto (**2b**) que fue obtenida de la recristalización del ligante macrocíclico **DC6** y  $PbCl_2$  en una mezcla de disolventes MeCN:EtOH (1:1),<sup>83</sup> este sistema cristalizó en el grupo espacial  $C2/c$ . Al igual que lo observado para el derivado de Pd(II), en estos dos polimorfos, las estructuras también difieren principalmente en los ángulos Cl-Pb-Cl, los cuales tienen un valor de  $180^\circ$  para el compuesto **2a** (Figura 12a) y  $105^\circ$  para el compuesto reportado (Figura 12b). La disposición no lineal para los átomos de cloro en el compuesto **2b** es debido al efecto del par  $6s^2$  del ion Pb(II), que en este último es activo. Mientras, la linealidad en la disposición de los átomos de cloro en el compuesto **2a** indica la inactividad de dicho par.



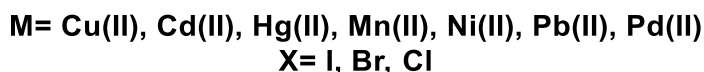
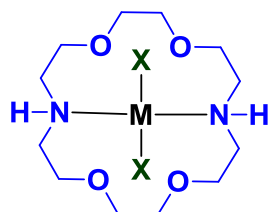


**Figura 12.** Comparación estructural de los compuestos **2**: **a)** *trans* sin el efecto del par inerte, **b)** *trans* incluyendo el efecto del par inerte (figura tomada de la referencia <sup>83</sup>).

El análisis estructural se llevó a cabo también en comparación con otros derivados del **DC6** ya reportados. En la Tabla 6 se resumen las disposiciones de los halógenos con respecto al metal (conf. X–M–X) incluido en el mismo éter corona **DC6**, el número de coordinación del metal (NC), así como la conformación del fragmento HN–Pd–NH (ver Esquema 24).

Se puede observar que el número de coordinación difiere según la naturaleza del metal, siendo cuatro para Pd(II), seis para Ni(II), Cd(II), Cu(II) y Mn(II), y ocho para Hg(II) y Pb(II). El ángulo X–M–X es normalmente casi lineal ( $\sim 180^\circ$ ), indicando una configuración *trans*; Sin embargo, cuando el efecto de par inerte está presente, como en **2b** el ángulo es menor ( $105.6^\circ$ ). Por el contrario, la única estructura que tiene una configuración *cis* informada hasta ahora es la de **1c**. Esta observación es importante, porque en la mayoría de los casos, la geometría *cis* se ha referido a derivados de Pd y Pt con aplicaciones biológicas o catalíticas, pero la geometría *trans*, parece ser más común.

A partir del análisis en estado sólido se observó la preferencia por la orientación *anti* de los átomos de hidrógeno en HN–Pd–NH. Por lo tanto, la posibilidad de conseguir diferentes estructuras isoméricas en un disolvente en específico puede convertirse en un factor importante en un proceso catalítico, dado que puede generar diferentes comportamientos en reactividad, rendimiento, velocidad, así como para posibles aplicaciones biológicas.



**Esquema 24.** Complejos metálicos derivados de DC6.

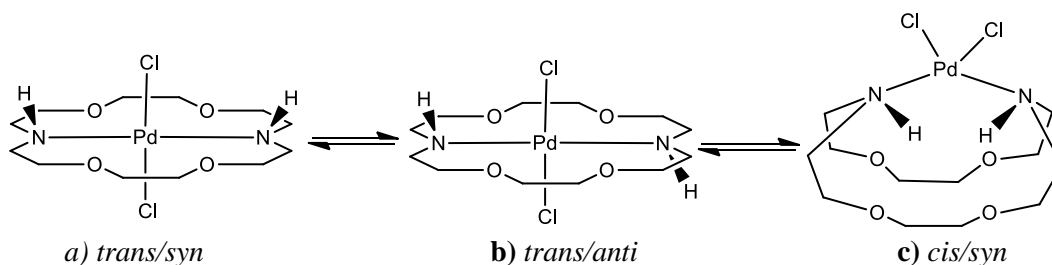
**Tabla 6.** Comparación de datos estructurales seleccionados de aductos metálicos con DC6.

M	X	NC	$\angle X-M-X$ (°)	Conformación X-M-X	$\angle N-M-N$ (°)	Disposición HN...NH	Referencia
<b>Pd (1a)</b>	Cl	4	180	<i>trans</i>	179.49(9)	<i>syn</i>	<i>presente tesis</i>
<b>Pd (1b)</b>	Cl	4	180	<i>trans</i>	180.0	<i>anti</i>	<i>presente tesis</i>
<b>Pd (1c)</b>	Cl	4	89.83(6)	<i>cis</i>	92.1(2)	<i>syn</i>	82
<b>Pb (2a)</b>	Cl	8	180	<i>trans</i>	180.0	<i>anti</i>	<i>presente tesis</i>
<b>Pb (2b)</b>	Cl	8	105.6	<i>trans</i>	Nd	Nd	83
<b>Cd</b>	I	6	180	<i>trans</i>	180	<i>anti</i>	84
<b>Hg</b>	I	8	180	<i>trans</i>	180	<i>anti</i>	84
<b>Ni</b>	Br	6	180	<i>trans</i>	180	<i>anti</i>	85
<b>Cu</b>	Cl	6	179.8(8)	<i>trans</i>	175.6(8)	<i>syn</i>	86
<b>Mn</b>	Cl	6	171.63(2)	<i>trans</i>	148.13(4)	<i>anti</i>	87

NC= número de coordinación; Nd=No disponible.

### 3.1.3 Análisis conformacional por cálculos computacionales

Al cambiar la polaridad del disolvente en el proceso de cristalización del compuesto **1**, se pueden obtener diferentes isómeros y polimorfos de la estructura cristalina, mostrando que en solución los isómeros del complejo (*trans/syn*, *trans/anti* y *cis/syn*) podrían sufrir una inter-conversión entre ellos (Esquema 25). Se llevaron a cabo cálculos teóricos de tipo DFT de las tres estructuras usando el funcional de densidad híbrido B3LYP<sup>88</sup> y la base def2-TZVP<sup>89</sup> en el programa Gaussian 09.<sup>90</sup> El perfil de energía para la transformación del isómero más estable *trans/syn* (0.0 kcal mol<sup>-1</sup>) hacia el isómero *cis/syn* muestra una diferencia energética de 8.7 kcal mol<sup>-1</sup>, mientras que para el isómero *trans/anti* la diferencia es de 5.6 kcal mol<sup>-1</sup>.



**Esquema 25.** Equilibrio propuesto para los diferentes conforméros de **1**.

El perfil de energía se muestra en la Figura 13 y describe los procesos de conversión de la especie *trans/syn* (especie **i**) al isómero *cis/syn* (especie **ix**). El primer paso corresponde a la formación de la especie **ii**, que se caracteriza por la formación de un enlace O–Pd (2.13 Å) y el alargamiento del enlace N–Pd (3.47 Å), lo que lleva a la formación del quelato C<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Pd con una conformación de tipo *bote-bote*.

La energía libre de activación calculada para ET-1 (estado de transición 1) fue de 28.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Luego, la formación de la especie **iii** se lleva a cabo mediante un cambio conformacional del ligante **DC6** en el complejo Pd(II), que tenía una energía de activación de 14.6 kcal mol<sup>-1</sup> y se formó a partir de ET-2 ( la energía libre de reacción para **iii** fue de 6.7 kcal mol<sup>-1</sup> con respecto a **ii**). Para la formación de la especie **iv**, el átomo de paladio se mueve desde el centro del ligante **DC6**, rompiendo el enlace O–Pd y produciendo un complejo que tiene una geometría en forma de T para el átomo de Pd, con una distancia N–Pd de 2.10 Å y distancias de enlace Pd–Cl de 2.24–2.26 Å, respectivamente. La energía de activación para este proceso es 6.8 kcal mol<sup>-1</sup> (ET-3). La especie **v** se formó a partir de ET-4. En este caso hubo un cambio en la disposición conformacional del éter corona que permitió la formación de un nuevo enlace O–Pd, dando lugar a una geometría cuadrada plana para el Pd con los átomos de cloro dispuestos en una orientación *cis*, una vez más formando el quelato C<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Pd pero con un tipo de conformación *bote-silla*, con distancias de enlace de N–Pd 2.19 Å, O–Pd 2.23 Å y Cl–Pd 2.27–2.29 Å, respectivamente (la energía de activación para este proceso es de 1.8 kcal mol<sup>-1</sup>). Para obtener la especie **vi**, el enlace O–Pd en **iv** se rompe y se forma el enlace N–Pd nuevamente, y el átomo de paladio adquiere una geometría cuadrada plana, pero con diferente esfera de coordinación comparada con **iv**; ya que ahora se encuentra rodeado

por dos átomos de nitrógeno y dos átomos de cloro. Las especies **vii**, **viii** y **ix** son obtenidas de los cambios conformacionales del ligante **DC6** de los estados ET-6, ET-7 y ET-8, para alcanzar la conformación tipo silla de montar característico para el isómero *cis/syn*.

El perfil de energía para la conversión de *trans/syn* en el isómero *trans/anti* se muestra en la Figura 14. Los dos primeros procesos de transformación resultaron ser los mismos que los anteriores. Sin embargo, para la formación de la especie **iv** se produce un cambio conformacional en el macrociclo causado por el ET-3 que tiene una energía de activación de 9 kcal mol<sup>-1</sup>. Para alcanzar la especie **v** desde ET-4, el enlace O-Pd en la especie **iv** se rompe y se forma de nuevo un enlace N-Pd, y el átomo de paladio cambia a una geometría de coordinación cuadrada plana (energía de activación de 2.5 kcal mol<sup>-1</sup>), con una relación *trans* con respecto a los grupos HN-Pd-NH. Finalmente, las especies **vi**, **vii** y **viii** se obtienen a partir de cambios conformacionales por los estados ET-5, ET-6 y ET-7, con el estado final correspondiente a la conformación de la silla exhibida en el isómero *trans/anti*.

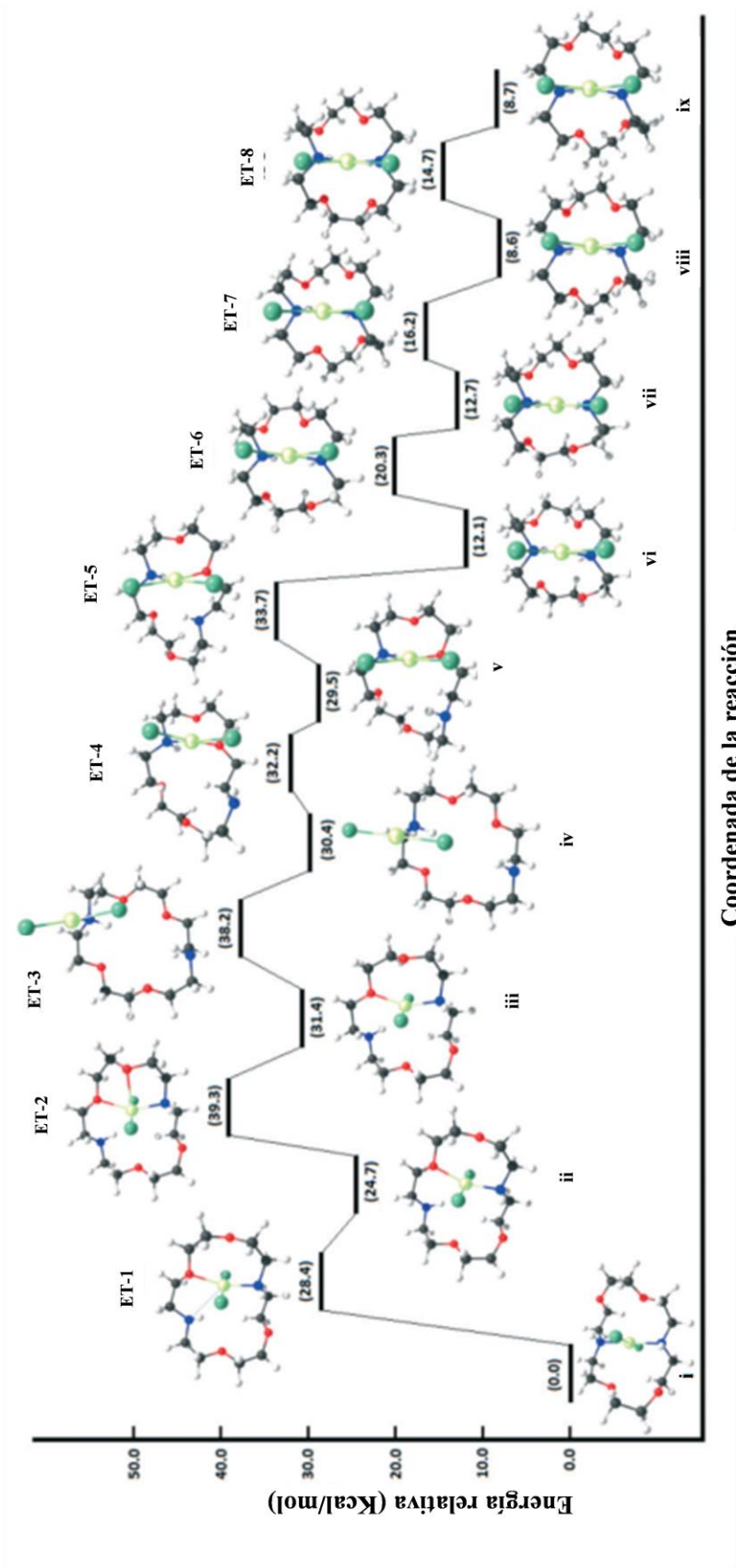


Figura 13. Perfil energético para el cambio estructural en **1** de *trans/syn* a *cis/syn*.

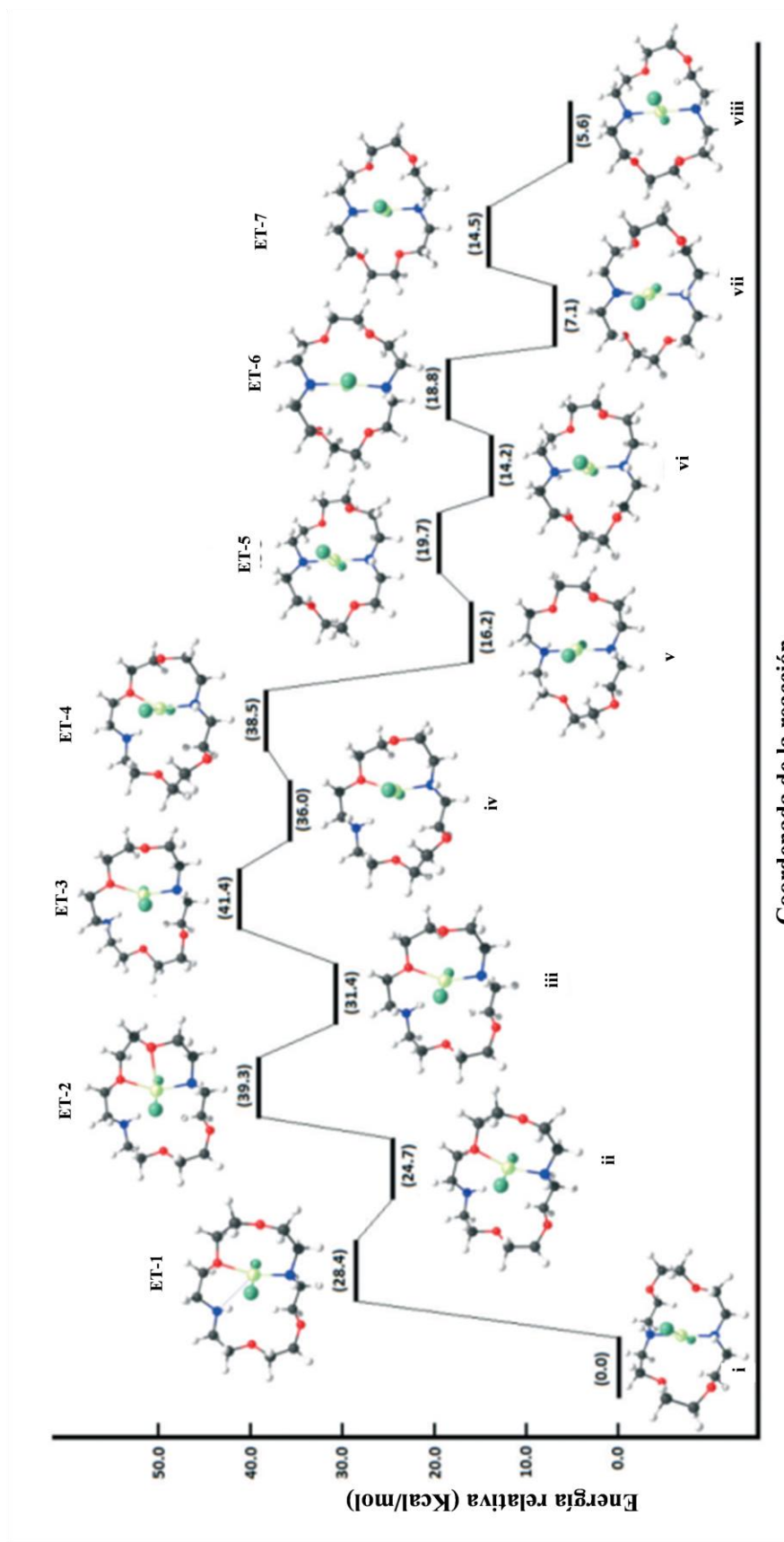


Figura 14. Perfil energético para el cambio estructural en **1** de *trans/syn* a *trans/anti*.

### 3.1.4 Conclusiones del capítulo I

Se observó que la reacción directa entre **DC6** y PdCl<sub>2</sub> en presencia de CS<sub>2</sub> no produce el ditiocarbamato correspondiente, se observa solo la formación del metal incluido en el éter corona (**1**). La recristalización en diferentes disolventes de **1** llevó a la obtención de diferentes arreglos estructurales, se obtuvieron dos isómeros los cuales resultaron ser diferentes de otro ya reportado. El análisis estructural ha mostrado que los ángulos de enlace Cl-Pd-Cl y la relación HN···NH determinan la relación entre los 3 isómeros determinados. Por medio de los cálculos teóricos (DFT), indican que los diferentes isómeros estructurales del complejo **1** podrían coexistir en solución, ya que las energías de inter-conversión son muy pequeñas.

Adicionalmente, en el complejo de plomo, el disolvente de cristalización también influye en la participación ‘o no’ de los electrones libres sobre la geometría estructural de los complejos. Así, la selección de un sistema solvente/solvente, es importante e influye en las estructuras conformacionales moleculares de la serie de complejos descrita, lo que afecta los resultados en posibles aplicaciones biológicas o en catálisis. Además, la conformación del éter corona, el número de coordinación y el ángulo X – M – X dependen del tamaño del metal y del halógeno presente, pero la disposición estructural es una función del medio de cristalización.

## Capítulo II

### **3.2. Estudio de la versatilidad del *N,N'*-*bis*(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6: Utilidad en el rediseño de antitumorales y en la construcción de metalamacrociclos**



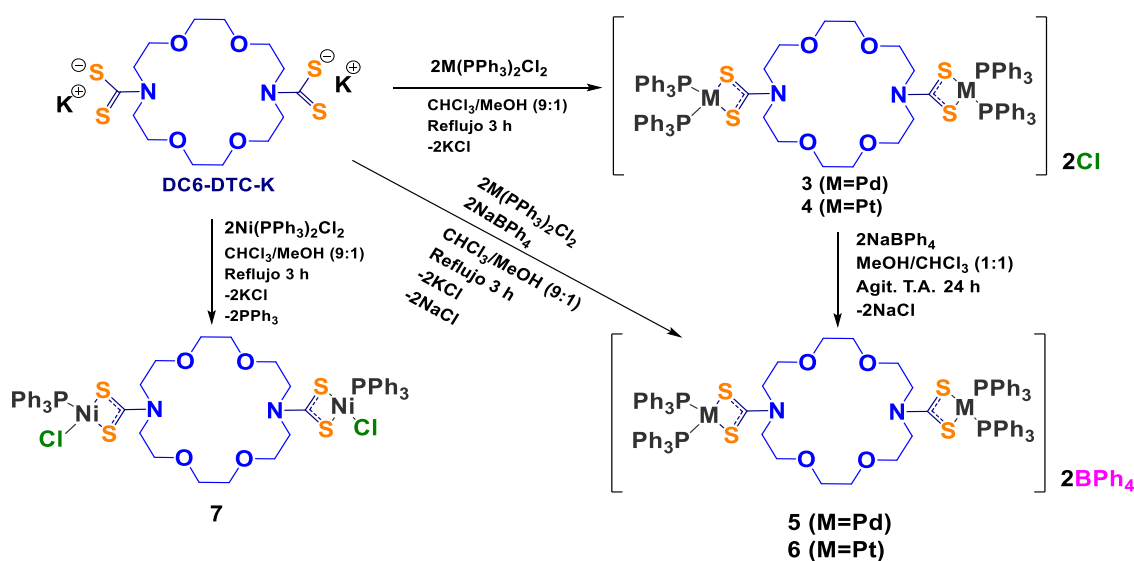
En este capítulo se describe la síntesis de complejos ditiocarbamato de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) empleando la sal de ditiocarbamato de potasio del éter corona 1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6**). Para ello, se preparó primero el compuesto **DC6-DTC-K** de acuerdo con la literatura<sup>34</sup> y se hizo reaccionar con dos equivalentes de los complejos de tipo  $M(PPh_3)_2Cl_2$  donde  $M = Ni, Pd$  y  $Pt$ . Los precursores trifenilfosfina fueron preparados siguiendo procedimientos ya reportados. El derivado de paladio  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$  se sintetizó a partir de  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$  con trifenilfosfina<sup>91</sup> en diclorometano y se aisló como un sólido de color amarillo. Por su parte, el derivado de platino  $[Pt(PPh_3)_2Cl_2]$  se preparó *in situ* a partir de  $Pt(PhCN)_2Cl_2$  o  $(COD)PtCl_2$  con trifenilfosfina<sup>92</sup>, cambiando el diclorometano por cloroformo. Finalmente, el derivado de níquel  $[Ni(PPh_3)_2Cl_2]$  se preparó a partir de cloruro de níquel hexahidratado y trifenilfosfina a reflujo en isopropanol, obteniendo un sólido de color azul oscuro. Tres compuestos fueron caracterizados completamente y se compararon las características físicas con los reportados, por ejemplo, los colores y punto de fusión, para el derivado de níquel es característico el color azul oscuro.

### 3.2.1. Complejos del *N,N'*-bis(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6 con Pd(II), Pt(II) y Ni(II)

#### 3.2.1.1. Síntesis y caracterización

Las reacciones para la preparación de los complejos ditiocarbamato **3-7** se llevaron a cabo en una estequiometría 1:2 en una mezcla de disolventes a reflujo por 2 a 3 h. Se aislaron como sólidos de color amarillo, blanco y violeta para los complejos **3**, **4** y **7**, respectivamente. Durante la caracterización de los complejos **3** y **4** se encontró que los centros metálicos retuvieron a los dos ligantes trifenilfosfina y que los átomos de cloro fueron sustituidos por el grupo ditiocarbamato quedando fuera de la esfera de coordinación como contraion para cada átomo metálico. En tanto, el ligante DTC coordina al metal de manera bidentada. Sin embargo, en la reacción para formar el complejo de níquel, éste retiene a un átomo de cloro de manera que su esfera de coordinación se completa solo con un ligante trifenilfosfina y el DTC bidentada como se muestra en el Esquema 26.

Dado que en los complejos **3** y **4** se tienen iones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) como contraiones, se realizaron reacciones de intercambio iónico con el anión tetrafenilborato ( $\text{BPh}_4^-$ ) con el fin de analizar su reactividad y para obtener estructuras más estables. Para ello, los complejos **3** y **4** se disolvieron en cloroformo y se adicionó  $\text{NaBPh}_4$  previamente disuelto en metanol. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente, obteniendo sólidos blancos (**5** y **6**), los cuales fueron recristalizados en metanol. Por otro lado, **5** y **6** se obtuvieron también de manera *in situ* agregando en el medio de reacción tetrafenilborato de sodio. De esta manera se lleva el intercambio aniónico y al mismo tiempo se reduce el tiempo de reacción.

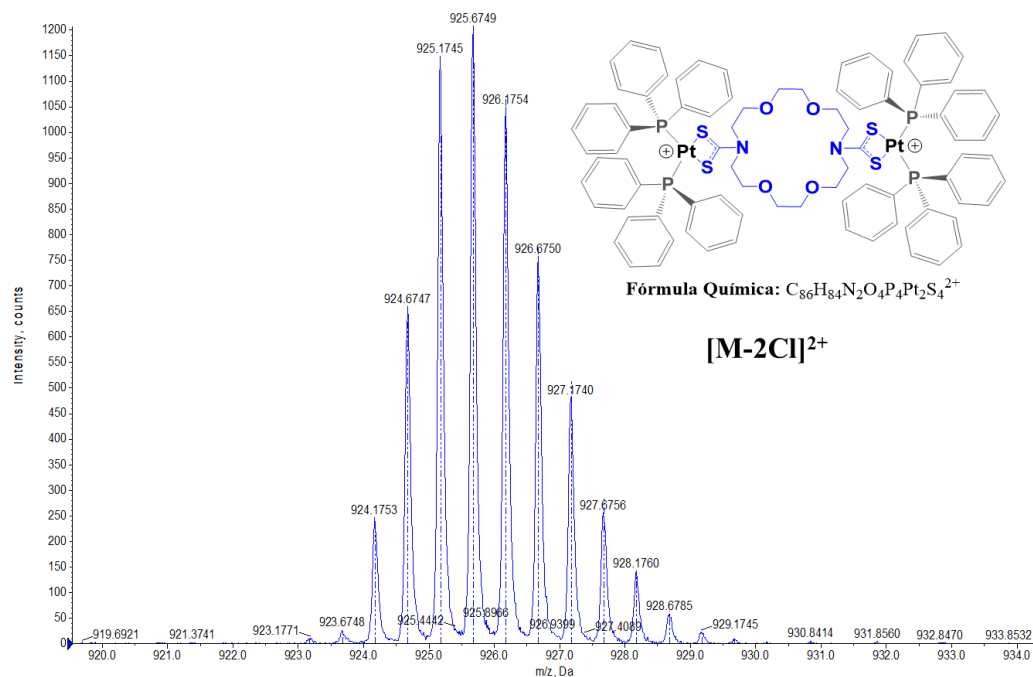


**Esquema 26.** Formación de complejos de níquel, paladio y platino a partir de **DC6-DTC-K**.

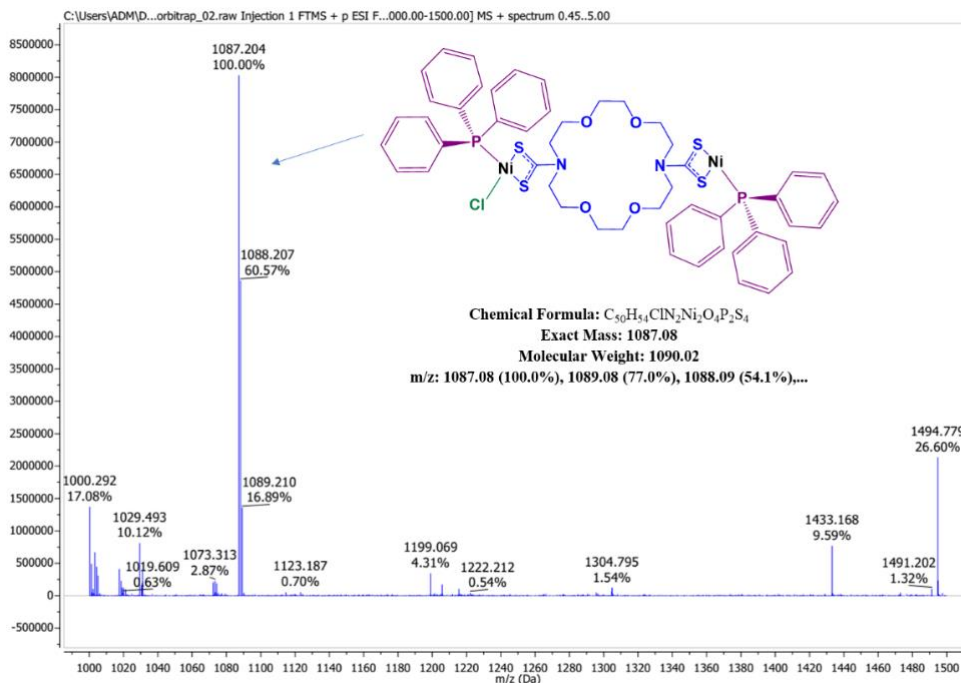
La formación de los complejos de paladio(II) y platino(II) se evidenció por medio de espectrometría de masas. Los espectros muestran la presencia de un pico correspondiente a una especie dicatiónica, es decir, solo se observa un valor  $m/z$  que corresponde a la mitad del peso del ion molecular ( $z=2$ ) de acuerdo a la literatura.<sup>93</sup>

Por otro lado, el espectro de masas del complejo **7** muestra el pico base en  $m/z = 1087$  para  $[\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_4\text{Ni}_2]^+$  que corresponde a la pérdida de un átomo de cloro, sugiriendo que, en esta molécula en un inicio, los átomos de cloro están unidos al centro metálico. La Figura 15 muestra el espectro de alta resolución del dicatión  $[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+}$  del

complejo **4** (las líneas punteadas corresponden al espectro simulado) y la Figura 16 muestra el espectro de masas (ESI<sup>+</sup>) para el complejo **7**.



**Figura 15.** Espectro de masas de alta resolución del dicatión [M-2Cl]<sup>2+</sup> en el complejo **4** (ESI<sup>+</sup>).



**Figura 16.** Espectro de masas del fragmento [M-Cl]<sup>+</sup> en el complejo **7** (ESI<sup>+</sup>).

### 3.2.1.2. Caracterización espectroscópica

Mediante espectroscopía de infrarrojo se identificaron bandas características de los grupos ditiocarbamato. Las correspondientes vibraciones de tensión  $\nu(\text{C-N})$  alrededor de  $1500\text{ cm}^{-1}$  a valores intermedios entre los observados para un enlace doble ( $1690\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$ ) y un enlace sencillo ( $1250\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ ). En nuestros complejos, los valores para la banda de tensión son mayores que el encontrado para la sal de ditiocarbamato de partida ( $1455\text{ cm}^{-1}$ ). También se observó una señal intensa alrededor de  $1095\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración  $\nu(\text{C-S})$ , indicando una coordinación isobidentada. Se localizaron también la banda de tensión del enlace  $\nu(\text{C-P})$  alrededor de  $1432\text{ cm}^{-1}$  (Tabla 7).

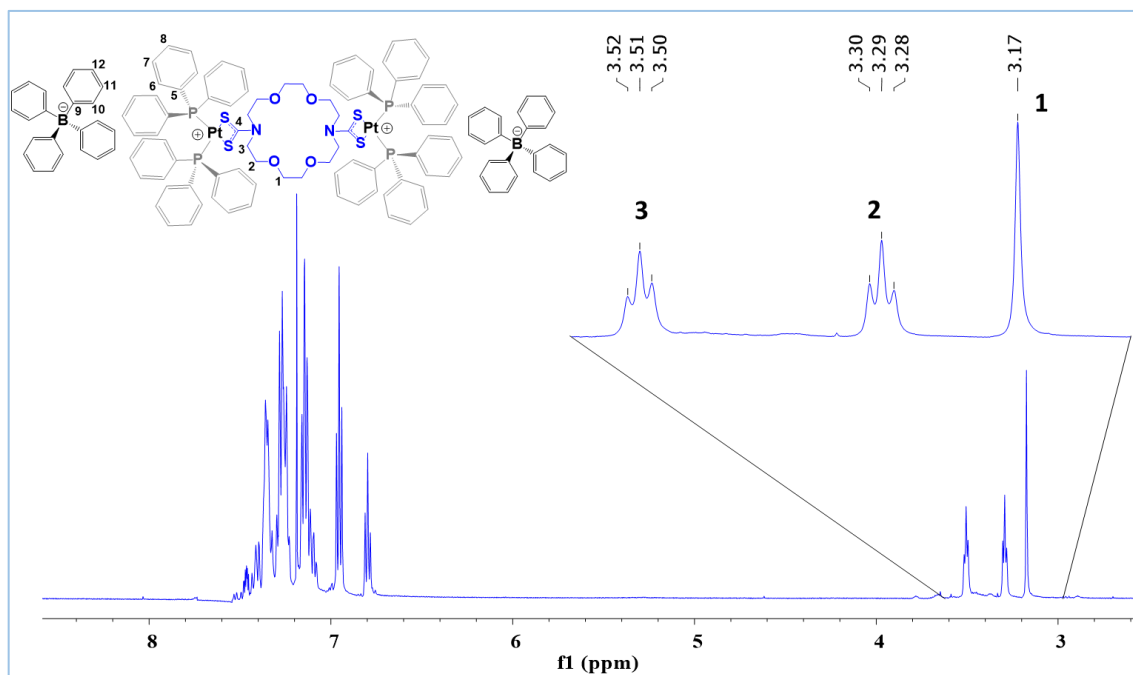
**Tabla 7.** Bandas de vibración selectas del infrarrojo de los compuestos **3-7**

Compuesto	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{C-P})$	$\nu(\text{C-S})$
<b>DC6-DTC-K</b>	1455		980
<b>3</b>	1521	1432	1092
<b>4</b>	1525	1434	1094
<b>5</b>	1529	1433	1095
<b>6</b>	1526	1434	1095
<b>7</b>	1510	1433	1096

Por medio de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  se identificaron las señales de los átomos de hidrógeno correspondientes de los compuestos **3-7**. Todos los espectros mostraron bastante similitud en la región de los grupos metilenos, incluso con el de la materia de partida. Debido a la alta simetría de las moléculas, en todos los casos se observa solo señales para la cuarta parte del éter corona. Las asignaciones se llevaron a cabo siguiendo el mismo patrón que el espectro de la materia prima (**DC6-DTC-K**).

Los átomos de hidrógeno de metileno del éter corona que fueron asignados como H2 y H3 acoplan entre sí, formando tripletes ( $^3J=5\text{ Hz}$ ), mientras que para H1 se observa una señal simple (Figura 17). Además, se observaron las señales correspondientes al ligante trifenilfosfina en la región aromática. Los mayores efectos en los desplazamientos

químicos observados para los protones después del intercambio metálico, se observa para los átomos más cercanos al grupo ditiocarbamato (H2 y H3), desplazándose a frecuencias bajas por alrededor de  $\Delta\delta = 0.3$  ppm (Tabla 8). Al llevarse a cabo el intercambio aniónico de estos mismos compuestos, las variaciones en los desplazamientos químicos son de alrededor de  $\Delta\delta = 0.3$  y  $0.4$  ppm hacia frecuencias bajas para los compuestos **5** y **6**, respectivamente. Esto podría atribuirse a que al aumentar el tamaño del anión existe un efecto de protección de los protones.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **4** a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

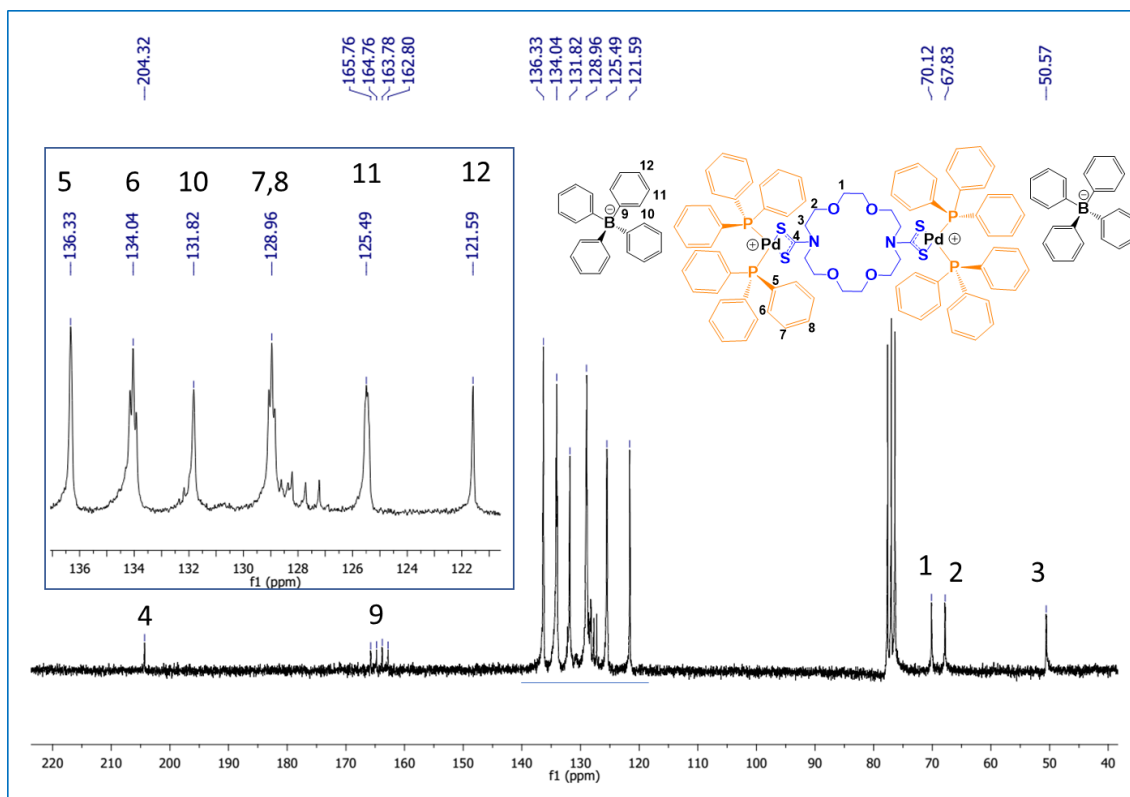
Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los complejos **3-7** mostraron que la señal del carbono del grupo DTC (C4), se desplazan a frecuencias más bajas (alrededor de  $\Delta\delta = 10\text{-}12$  ppm) en comparación con el precursor **DC6-DTC-K** ( $\delta = 214$  ppm), lo que confirma un evidente cambio en el ambiente químico del ligante ditiocarbamato. Este cambio indica que existe un mejor traslape de orbitales entre el quelato ditiocarbamato unido en modo simétrico al metal y como consecuencia, se lleva a cabo un efecto de donación  $\pi$  de densidad de carga del nitrógeno hacia el carbono del ditiocarbamato. El resto de los carbonos sufren una mínima variación en el desplazamiento, tanto en el éter corona como los carbonos de aromáticos de la trifenilfosfina. En la Tabla 8, se muestran

los desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$  más significativos para los compuestos **3-7**.

**Tabla 8.** Desplazamientos químicos representativos en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los complejos **3-7**.

Comp.	$^1\text{H}$ (ppm)			$^{13}\text{C}$ (ppm)			
	H1	H2	H3	C1	C2	C3	C4
<b>DC6-DTC-K</b>	3.48	3.64	4.22	70.2	68.9	53.4	214.6
<b>3</b>	3.56	3.64	3.97	69.9	67.5	50.1	203.9
<b>4</b>	3.59	3.68	3.91	70.4	67.9	51.2	202.6
<b>5</b>	3.25	3.36	3.68	70.1	67.8	50.5	204.3
<b>6</b>	3.17	3.29	3.51	70.3	67.9	51.1	203.0
<b>7</b>	3.49	3.58	3.78	70.3	68.3	50.3	205.7

En los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , los derivados que tienen como contraion tetrafenilborato (**5 y 6**) mostraron un acoplamiento  $^{13}\text{C}-^{11}\text{B}$  para la señal del carbono unido al boro del tetrafenilborato (C9), que se desdobra en cuatro señales debido al espín nuclear de 3/2 del boro. Es poco común observar este acoplamiento y para algunos compuestos esta señal ni siquiera se observa. En los compuestos **5 y 6** esta señal se resuelve muy bien con una constante de  $^1J(^{13}\text{C}-^{11}\text{B})=50$  Hz (Figura 18), lo que indica que el complejo dicatiónico encierra a los aniones en sus cavidades y el ambiente químico del átomo de boro es simétrico, reduciéndose el efecto cuadrupolar.<sup>94</sup>

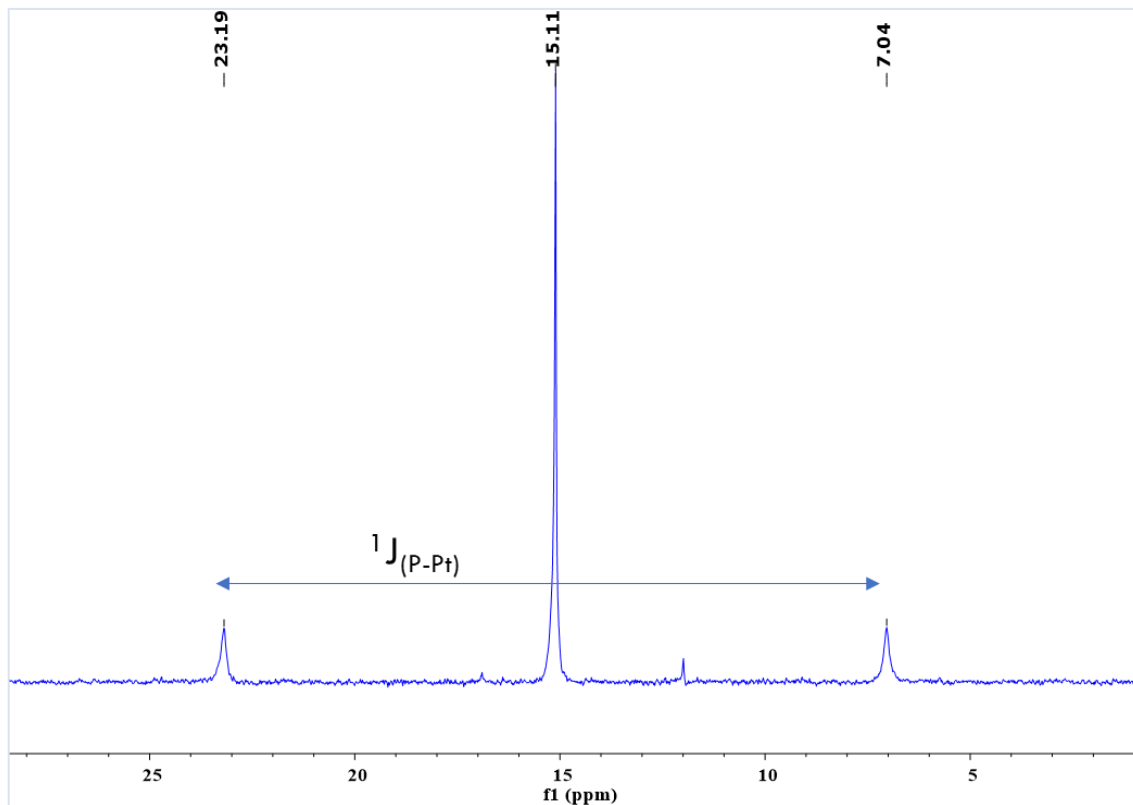


**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **5** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Para los compuestos **3-7** se obtuvieron también los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  para evidenciar que la fosfina está coordinada al metal. La señal de fósforo de trifenilfosfina libre se ha reportado que aparece a -5 ppm.<sup>95</sup> En los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  de los compuestos **3** y **5**, la señal se desplaza a frecuencias altas ( $\sim 26$  ppm) respecto al observado para el precursor  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  ( $\delta = 22.85$  ppm); el grupo DTC realiza un buen traslape de orbitales con el átomo metálico, lo que afecta en la retrodonación de carga en el enlace Pd-P (Tabla 9).

En los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  de los complejos con platino, las señales se desplazaron ligeramente a frecuencias bajas ( $\sim \Delta\delta = 0.4$  ppm) en relación con la materia prima ( $\delta = 15.5$  ppm para  $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ).<sup>96</sup> Además, estos muestran dos satélites debido a que existe un acoplamiento a un enlace con el isótopo de platino activo en resonancia  $^{195}\text{Pt}$  (spin nuclear  $1/2$ ). Se encontraron valores de acoplamiento a un enlace de  $^1J(^{31}\text{P}-^{195}\text{Pt})$  de 3269 y 3262 Hz, para los compuestos **4** y **6**, respectivamente.

Los valores de la constante  $^1J(^{31}\text{P}-^{195}\text{Pt})$  da indicio de la esteoquímica para estos compuestos, dado que, para una geometría *cis* los valores son cercanos a 3500 Hz y para una geometría *trans* los valores son aproximadamente 2500 Hz<sup>97,98</sup> (Tabla 9 y Figura 19).



**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  del compuesto **4** en  $\text{CDCl}_3$  a 202.46 MHz.

**Tabla 9.** Desplazamientos químicos en RMN de  $^{31}\text{P}$  para los compuestos **3-6**

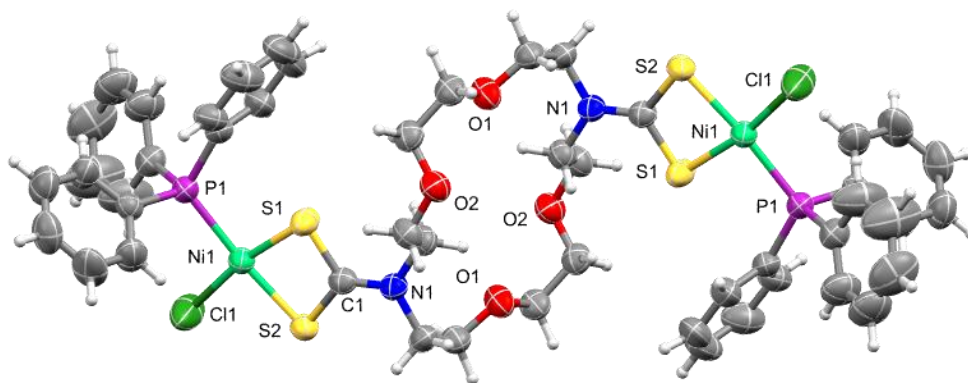
Compuesto	RMN de $^{31}\text{P}$ (ppm)	Compuesto	RMN de $^{31}\text{P}$ (ppm, $J=\text{Hz}$ )
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	22.85	$\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	15.5 $^1J(^{31}\text{P}, ^{195}\text{Pt})=3679$
<b>3</b>	26.06	<b>4</b>	15.11 $^1J(^{31}\text{P}, ^{195}\text{Pt})=3269$
<b>5</b>	25.96	<b>6</b>	15.14 $^1J(^{31}\text{P}, ^{195}\text{Pt})=3262$



### 3.2.1.3. Análisis por difracción de rayos-X de monocristal

A partir de la recristalización en cloroformo o en mezcla cloroformo: metanol, a través de evaporación lenta del disolvente, se obtuvieron monocristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X de los derivados **3**, **5**, **6** y **7**. El compuesto **3** cristaliza en un sistema monoclinico, grupo espacial  $C2/c$ ; **5** en un sistema triclinico, grupo espacial  $P-1$ , **6** en un sistema ortorrómbico con grupo espacial  $P2_1/n$  y **7** en un sistema monoclinico con grupo  $Pbca$  (ver tablas en anexo). Para las cuatro estructuras, la unidad asimétrica corresponde a la mitad de la molécula con el centro de simetría justo en el centro del éter corona.

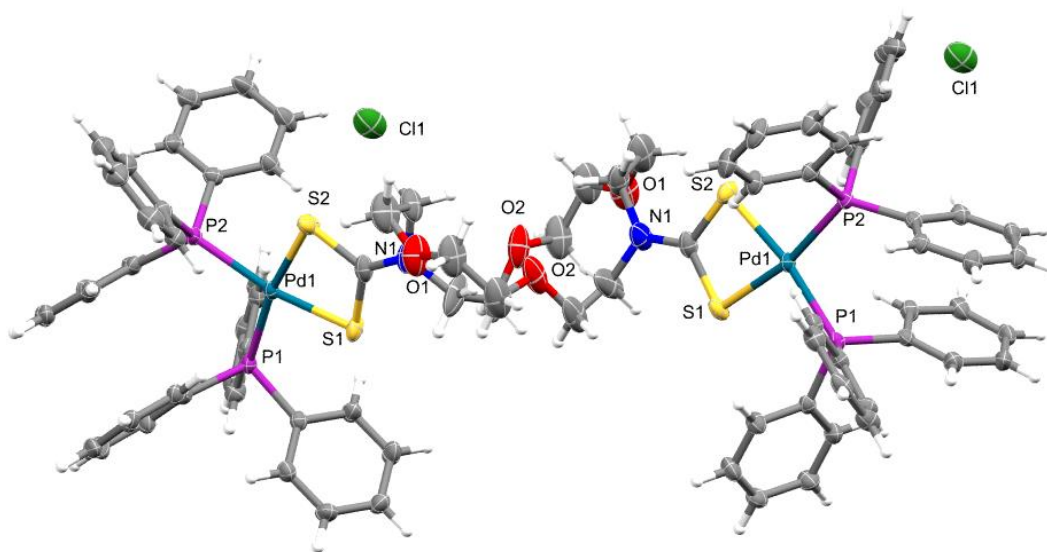
En la estructura de **7**, el átomo metálico se encuentra tetracoordinado con una geometría tipo cuadrada plana distorsionada, rodeado por cuatro átomos: uno es el cloro, uno de fósforo del ligante trifenilfosfina y dos de azufre por parte del ligante ditiocarbamato. Estos dos átomos de azufre junto con el metal y un átomo de carbono forman un anillo de cuatro miembros (Figura 20).



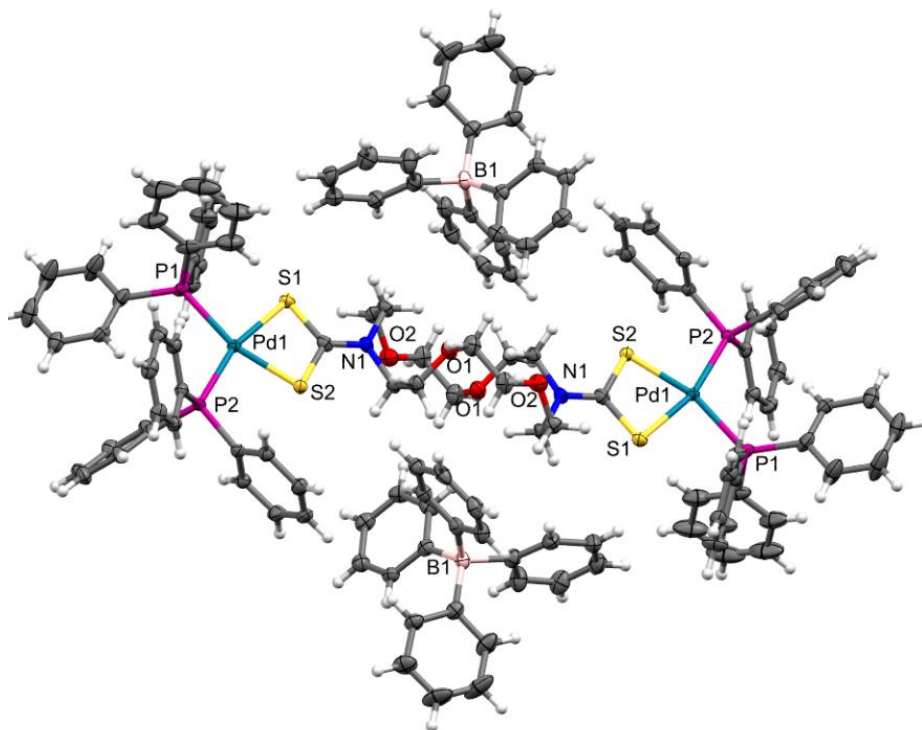
**Figura 20.** Estructura molecular del complejo **7**.

En la estructura molecular del complejo **3**, el átomo de paladio se encuentra rodeado por cuatro átomos, similar al derivado de níquel y tiene una geometría cuadrada plana distorsionada. En este caso, sin embargo, dos átomos son de fósforo de los ligantes trifenilfosfina y dos de azufre del ligante ditiocarbamato. Mientras, el anión cloruro queda fuera de la esfera de coordinación del metal y solo está presente como contraión para contrarrestar la carga del metal (Figura 21). Esta característica ha permitido llevar a cabo la reacción de intercambio aniónico para intercambiar a los iones cloruro por

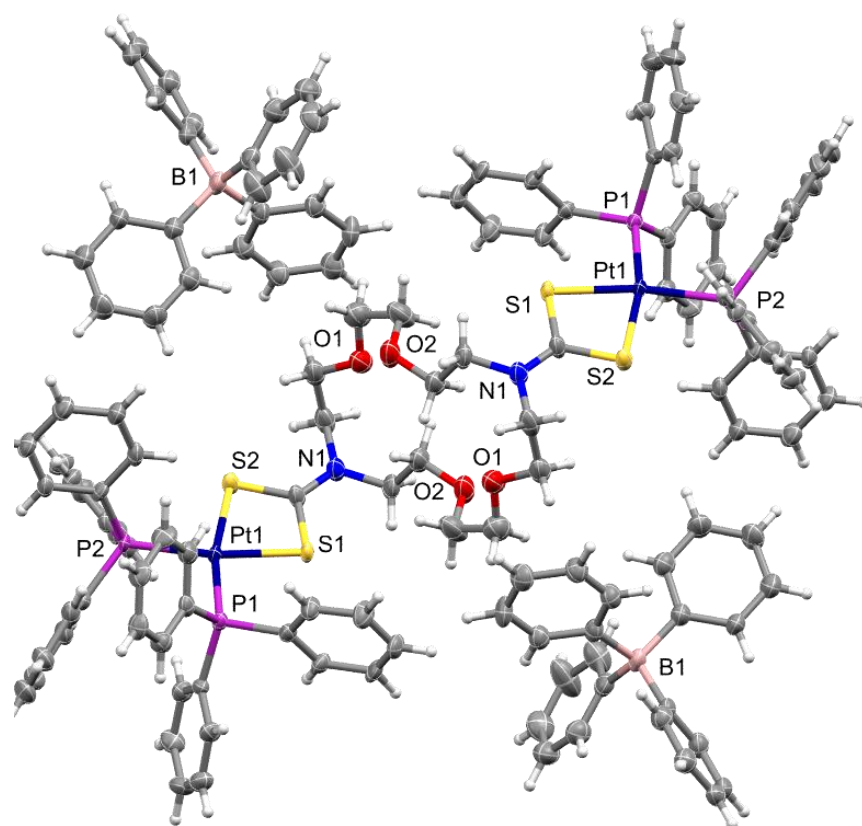
tetrafenilborato ( $\text{BPh}_4^-$ ), lo cual se llevó a cabo con éxito y se obtuvo la estructura cristalina del compuesto **5** (Figura 22). La estructura muestra un ambiente químico alrededor del paladio muy similar al observado en **3**. Para el derivado **6**, se observaron un complejo y arreglo isoestructural con el complejo **5** (Figura 23).



**Figura 21.** Estructura molecular del complejo **3**.



**Figura 22.** Estructura molecular del complejo **5**.



**Figura 23.** Estructura molecular del complejo **6**.

En el derivado **7** las dos distancias Ni-S son diferentes, siendo más largo el enlace S-Ni *trans* al átomo de fósforo con una distancia de 2.2310(10) Å, debido a que existe una mayor influencia *trans* por parte del ligante trifenilfosfina, mientras que la distancia Ni-S *trans* al cloro es más corta [2.1664(11) Å]. Para los derivados de paladio y platino, las distancias Pd-S son de 2.3338(9) y 2.354(1) en **3**; 2.3628(7) y 2.3175(8) en **5**; 2.341(4) y 2.365(5) Å en **6** indicando en las tres estructuras moleculares un carácter anisobidentado del grupo DTC hacia el átomo metálico (Tabla 10).

Respecto a los ángulos de enlace, se observa que el ángulo S1-M-S2 más abierto (con valores de 78.26°) corresponde al derivado de Ni, mientras que para los derivados de Pd(II) y Pt(II) (**3**, **5** y **6**) son de aproximadamente 74° (Tabla 11).

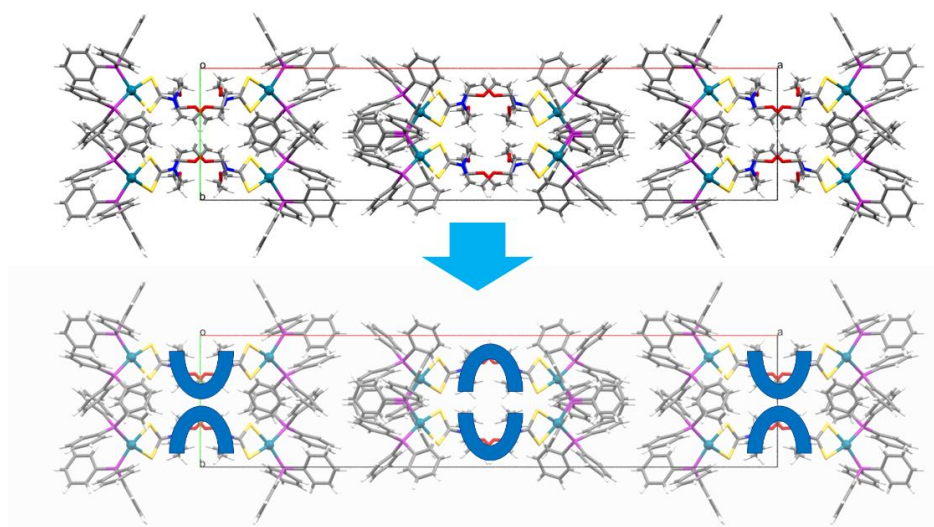
**Tabla 10.** Distancias de enlace (Å) seleccionados para los compuestos **3**, **5-7**.

Enlace	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
M-Cl	---	---	---	2.167(2)
M-P	2.2958(8) 2.3191(8)	2.3378(7) 2.3364(6)	2.285(3) 2.293(4)	2.216(1)
M-S	2.3338(9) 2.354(1)	2.3628(7) 2.3175(8)	2.341(4) 2.365(5)	2.166(1) 2.231(1)
N-C	1.309(3)	1.473(3)	1.319(11)	1.315(5)

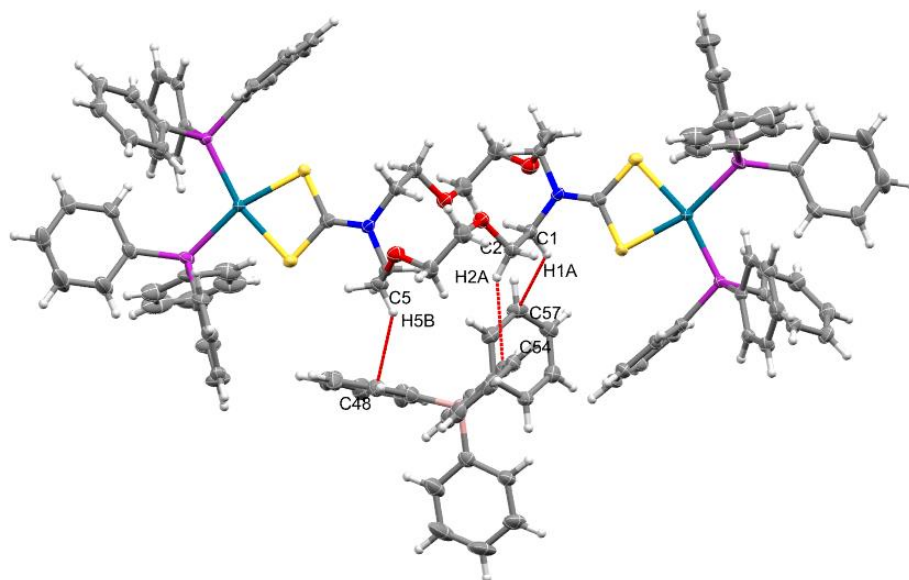
**Tabla 11.** Ángulos de enlace (°) seleccionados para los compuestos **3**, **5-7**.

Ángulo	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Cl-M-P	---	---	---	96.78(5)
Cl-M-S	---	---	---	169.98(6)
P-M-P	97.43(3)	107.14(2)	99.34(13)	---
P-M-S	94.75(3) 93.01(3)	89.15(2) 88.86(2)	92.86(13) 92.73(15)	93.12(4)
S-M-S	74.82(3)	74.83(2)	75.11(16)	78.25(4)

El análisis supramolecular se llevó a cabo considerando las interacciones intermoleculares tanto con otra misma molécula vecina como con el disolvente. Se observó que el compuesto **3** muestra simetría sobre el eje c y en la celda unitaria se observan dos fragmentos estructurales, en donde la configuración del éter corona es opuesta en forma de “U” de forma alternada (Figura 24).

**Figura 24.** Arreglo supramolecular del compuesto **3**.

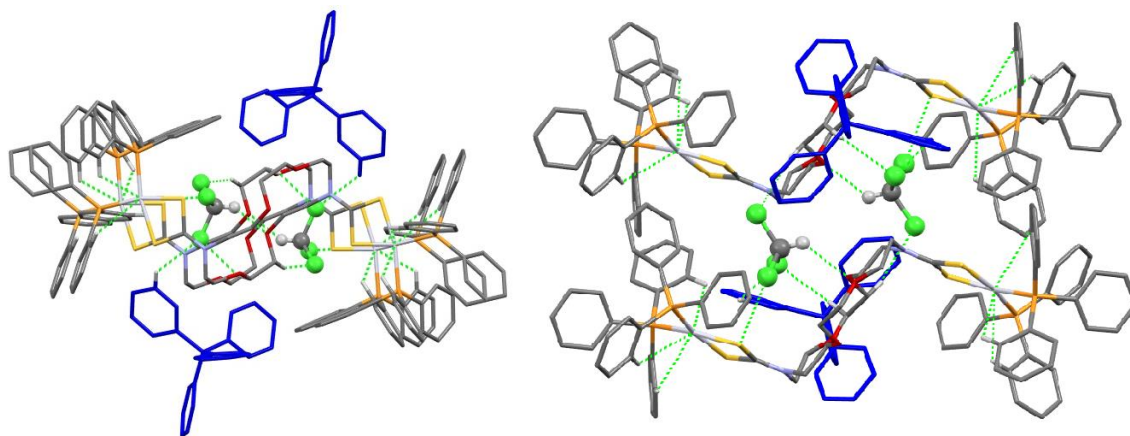
El compuesto **5** muestra tres interacciones del tipo C-H $\cdots$  $\pi$  en el arreglo cristalino, principalmente entre los metilenos del éter corona y carbonos de los anillos aromáticos del anión tetrafenilborato con distancias de interacción C1-H1A $\cdots$ C57 de 2.802, C2-H2A $\cdots$ C54 de 2.888 y C5-H5B $\cdots$ C48 de 2.804 Å (Figura 25), que forman cadenas poliméricas que se extienden en una dimensión.



**Figura 25.** Interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  entre metilenos del éter corona con el anión tetrafenilborato en el compuesto **5**.

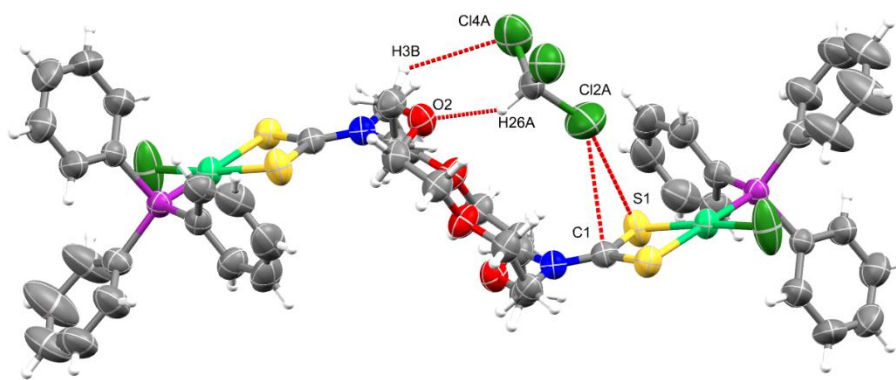
El arreglo cristalino para el compuesto **6** muestra interacciones no-covalentes similares a las observadas en el compuesto anterior de tipo C-H $\cdots$  $\pi$ , pero ahora, son de tipo bifurcadas, es decir, cada grupo C-H interactúa con dos carbonos de anillos aromáticos con distancias de C3-H3B  $\cdots$  C52 de 2.831 y C3-H3B  $\cdots$  C53 de 2.883 Å; C4-H4A $\cdots$ C54 de 2.870 y C4-H4A $\cdots$  de 2.833 Å. Se observa una interacción tipo C-H-halógeno C5-H5A $\cdots$ Cl3 de 2.858 Å. Ello se debe a que entre dos moléculas forman un dímero, en el cual se encuentran encapsuladas dos moléculas de cloroformo (Figura 26). Interacciones similares se observaron entre fenilos del ligante trifenilfosfina y otro trifenilfosfina de otra molécula con distancia C-H $\cdots$ C de 2.894 Å. Estas interacciones están dentro de los parámetros reportados por Jeffrey<sup>99</sup> para enlaces de hidrógeno

moderados (2.5-3.2 Å). Asimismo, se encontraron interacciones C-H $\cdots$ Pt (3.246 Å), los cuales son más cortos que la suma de los radios de van der Waals reportados (3.26 Å).<sup>100</sup>



**Figura 26.** Dos perspectivas en el arreglo supramolecular del compuesto **6** a través de interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  y C-H $\cdots$ Cl.

En el complejo **7**, las interacciones no covalentes se llevan a cabo entre la molécula de cloroformo y el éter corona, C26-H26A $\cdots$ O2 de 2.058, C3-H3B $\cdots$ Cl4A de 2.913 Å. Además, una interacción con la densidad electrónica del grupo ditiocarbamato con un átomo de cloro del cloroformo Cl2A $\cdots$ Cg de 3.241 Å (Figura 27).

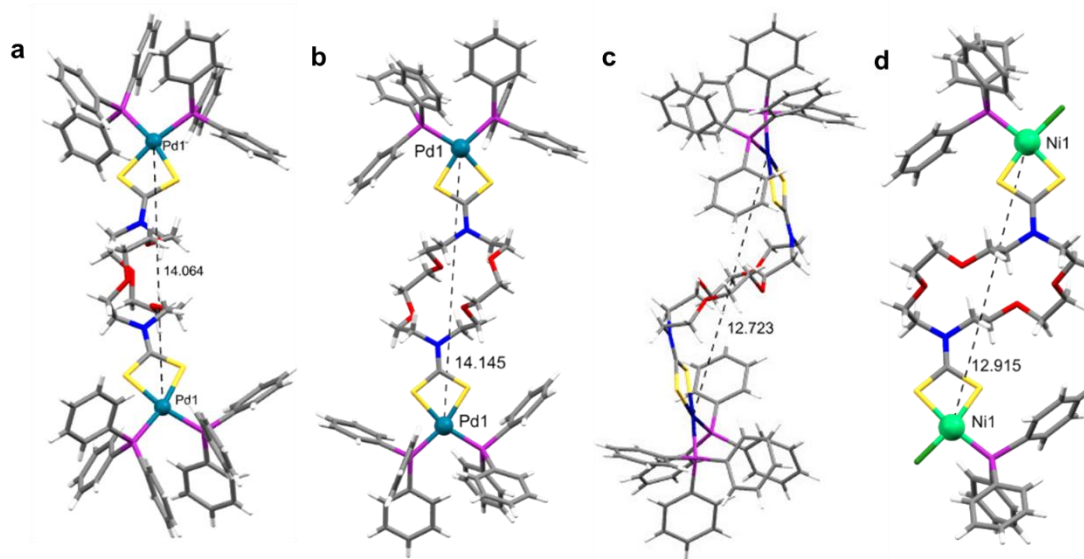


**Figura 27.** Interacciones no covalentes en la estructura cristalina del compuesto **7** entre el fragmento éter corona y una molécula de cloroformo.

Al analizar las conformaciones del anillo del éter corona en estado sólido se encontró que el compuesto **3** adopta la forma de una “U”, mientras que los compuestos **5** y **6** adopta formas altamente distorsionadas de nido y “S”, respectivamente. Esto debido



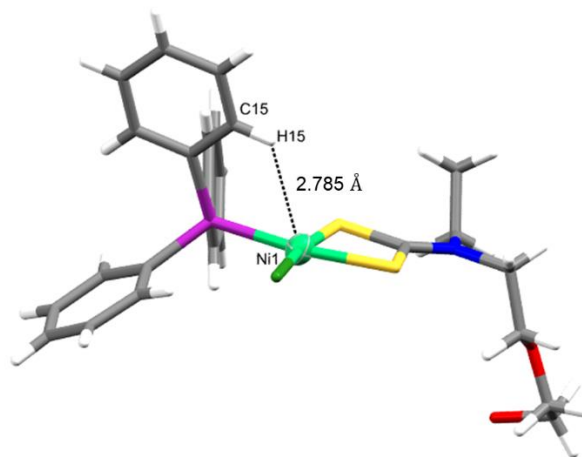
a que los grupos metileno del éter corona interaccionan con el anión, tal como se mencionó anteriormente. Por otra parte, las distancias entre los dos metales del complejo varían también a dependencia del empaquetamiento cristalino; se encontraron distancias  $M\cdots M$  de 14.064, 14.145, 12.757, 12.723 y 12.915 Å para los complejos **3**, **5**, **6** y **7**, respectivamente (Figura 28).



**Figura 28.** Conformación del éter corona en los compuestos en a) **3**, b) **5**, c) **6** y d) **7**.

Se ha reportado que en diversos ditiocarbamatos derivados del grupo 10 presentan interacciones supramoleculares débiles intra- o intermolecular tipo  $C-H\cdots M$ . Estas interacciones son clasificadas como agósticos o anagósticos dependiendo de la naturaleza de la interacción. Una interacción agóstica ocurre cuando una interacción  $C-H\cdots M$  involucra la formación de un enlace de tres-centros-dos-electrones ( $3c-2e$ ) siendo un metal deficiente de electrones y comportándose como ácido de Lewis. Una interacción anagóstica es típicamente de naturaleza electrostática, pero más débil.<sup>101,102</sup>

En la estructura cristalina del complejo **7** se observó una interacción de tipo anagóstica formada por un hidrógeno del anillo aromático (del ligante trifenilfosfina) y con el átomo de níquel con una distancia  $C15-H15\cdots Ni1$  de 2.785 Å (Figura 29) y un ángulo  $M-H-C$  de  $121.98^\circ$ . Para considerarse una interacción agóstica, la distancia  $M\cdots H$  debería estar entre 1.85 y 2.4 Å y el ángulo  $C-H-M$  menor a  $100^\circ$ .<sup>103</sup>



**Figura 29.** Interacción de tipo anagóstica observada en el complejo **7** (ángulo en °).

#### 3.2.1.4. Estudios de la citotoxicidad de los complejos

Mediante la determinación del  $IC_{50}$ , se evaluó la citotoxicidad de los complejos **3** y **4** que contienen, respectivamente, paladio y platino. Como líneas celulares para el estudio se seleccionaron tres: la línea celular de carcinoma de cuello uterino humano HeLa-229, y las líneas A2780 y A2780*cis*, ambas correspondientes al carcinoma de ovario humano. Esta última línea celular (A2780*cis*) es particularmente interesante porque exhibe una importante resistencia multifactorial al *cisplatino* que incluye disminución de la absorción celular, mejora de la reparación/tolerancia del ADN y niveles elevados de glutatión (GSH),<sup>104</sup> por lo que es muy útil para probar nuevas alternativas a este fármaco y a otros medicamentos a base de platino similares. Como disolvente para las medidas se empleó una mezcla de etanol:agua (3:1 v:v). La poca solubilidad en agua y etanol observada para los análogos **5** y **6**, que contienen BPh<sub>4</sub> como contraión, y el derivado de níquel (**7**), impidieron llevar a cabo estudios similares.

El  $IC_{50}$  (*Concentración Inhibitoria Media Máxima*) es una medida cuantitativa que indica la cantidad de una sustancia inhibidora particular (por ejemplo, un medicamento) que es necesaria para inhibir *in vitro*, en un 50%, un determinado proceso biológico. En nuestro caso, el proceso biológico se corresponde con el crecimiento de células tumorales. En los estudios de citotoxicidad el valor de  $IC_{50}$  se expresa en concentración micromolar y es obvio que, cuanto menor sea este valor, mayor será la efectividad antitumoral de la especie en estudio. Los resultados de  $IC_{50}$  obtenidos en nuestros ensayos, comparados



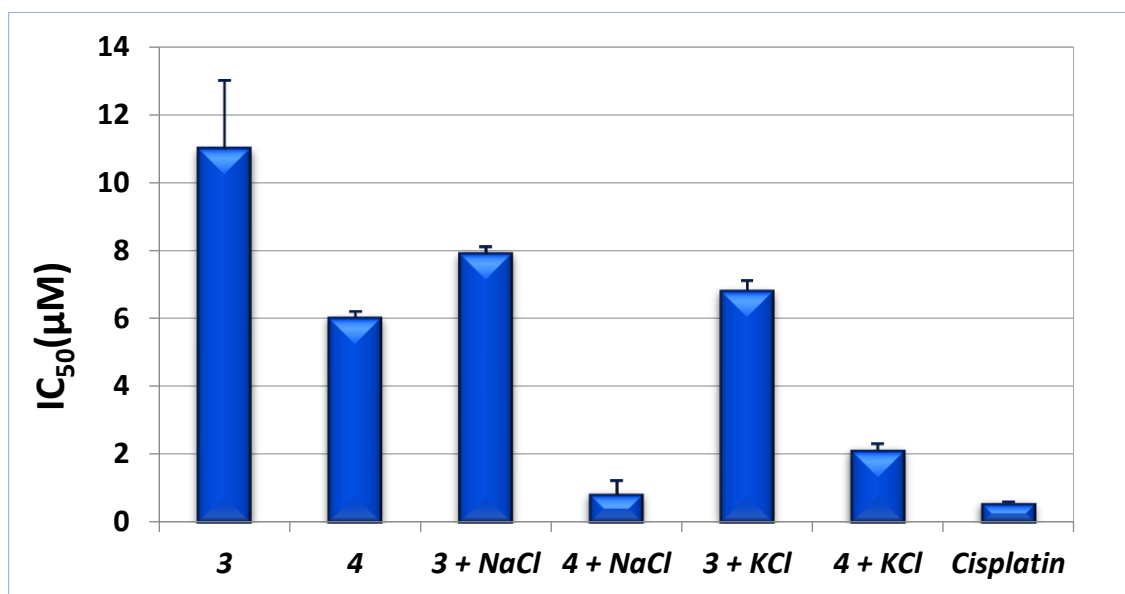
con los encontrados para el *cisplatino* en las mismas condiciones experimentales, se presentan en la Tabla 12 (véanse también las Figuras 30 y 31 donde se representan en gráficos de barras). Como puede verse, tanto **3** como **4** exhiben una actividad citotóxica significativa frente a las tres líneas celulares, con bajos valores de  $IC_{50}$  y comparables a los del *cisplatino*. En los tres casos, el complejo de Pt(II) (**4**) muestra mayor citotoxicidad que el de Pd(II) (**3**), siendo especialmente destacable que, frente a la línea resistente A2780*cis* el derivado **4** exhibe incluso una mejor actividad citotóxica que el fármaco usado en clínica, [ $IC_{50} = 2.3(0.2) \mu\text{M}$  para **4** frente a  $3.6(0.5) \mu\text{M}$  para el *cisplatino*].

Desde hace tiempo se ha venido estudiando el potencial de los éteres corona como agentes antitumorales,<sup>105</sup> encontrándose que pueden actuar asociados a otros quimioterapéuticos (por ejemplo funcionando como transportadores) o propiamente como antitumorales reales, en este caso bien por su capacidad para inhibir el crecimiento celular por interacción directa con el ADN o bien porque son capaces de interrumpir la homeostasis del ion potasio provocando perturbaciones del ciclo celular que finalmente conduce a la apoptosis.<sup>106</sup> Por esta razón, decidimos evaluar también la actividad antitumoral del ligante libre en forma de sus correspondientes sales de sodio y potasio (**DC6-DTC-Na** y **DC6-DTC-K**). No se encontró actividad en ningún caso, lo que nos permite concluir que la complejación de los iones Pt(II) o Pd(II) es un factor determinante en la capacidad inhibitoria del crecimiento tumoral que muestran los derivados **4** y **3**, respectivamente.

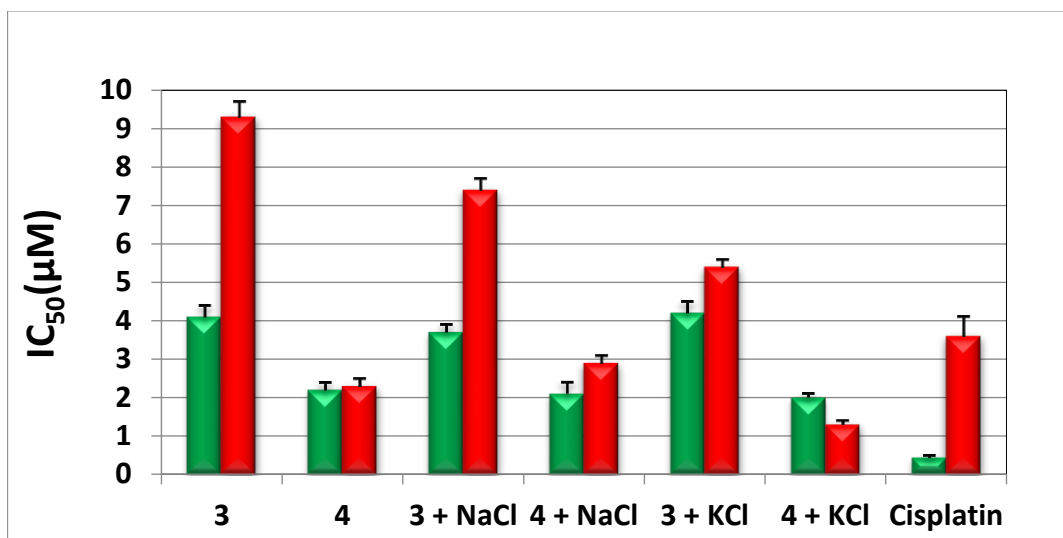
**Tabla 12.** Citotoxicidad de los compuestos **3** y **4** frente a las líneas celulares HeLa-229, A2780 y A2780*cis*.

Compuesto	HeLa-229	A2780	A2780 <i>cis</i>	RF <sup>(a)</sup>
	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	
<b>3</b>	11.0 (2)	4.1 (0.3)	9.3 (0.4)	2.2
<b>4</b>	6.4 (0.2)	2.2 (0.2)	2.3 (0.2)	1.0
[ <b>3</b> +NaCl]	7.9 (0.2)	3.7 (0.2)	7.4 (0.3)	2.0
[ <b>4</b> +NaCl]	0.8 (0.4)	2.10 (0.3)	2.9 (0.2)	1.4
[ <b>3</b> +KCl]	6.8 (0.3)	4.2 (0.3)	5.4 (0.2)	1.3
[ <b>4</b> +KCl]	2.1 (0.2)	2.0 (0.1)	1.3 (0.1)	0.65
<i>Cisplatin</i>	0.53 (0.06)	0.44 (0.06)	3.6 (0.5)	8.2

<sup>(a)</sup> RF=IC<sub>50</sub>(A2780*cis*)/IC<sub>50</sub>(A2780).



**Figura 30.** Citotoxicidad *in vitro* de los complejos **3** y **4** frente a la línea celular de carcinoma de cuello uterino HeLa-229.



**Figura 31.** Citotoxicidad *in vitro* de los complejos **3** y **4** frente a las líneas del carcinoma de ovario humano A2780 (barra verde) y A2780cis (barra roja).

Tal como se comentó en la *Introducción* de esta Tesis, es bien conocida la capacidad de los éteres corona para complejar iones alcalinos.<sup>107</sup> Por ello, decidimos evaluar si la presencia de los cationes Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> podría tener algún efecto en la actividad citotóxica observada para **3** y **4**, por lo que determinamos el IC<sub>50</sub> de ambos complejos en presencia de una cantidad equimolar de NaCl o KCl. Nuestros resultados (ver Tabla 12 y Figuras 30 y 31) muestran, en general, una mejora considerable en la respuesta antitumoral. Contra la línea celular HeLa-229, la respuesta de ambos complejos es considerablemente mejor en presencia de una cantidad equimolar del cloruro alcalino y, así, en el caso del derivado de paladio el IC<sub>50</sub> baja de 11.0(2) hasta 7.9(0.2) y 6.8(0.3) µM con la adición de NaCl y KCl, respectivamente. La mejora en la respuesta es todavía mayor para el derivado de platino (70-90% de mejora) alcanzando un valor de IC<sub>50</sub> = 0.8(0.4) µM cuando se adiciona NaCl, valor muy próximo al encontrado para el cisplatino [0.53(0.06) µM].

Frente a la línea de carcinoma de ovario humano A2780, la presencia de estas sales alcalinas apenas afecta al valor del IC<sub>50</sub> de ambos complejos (**3** y **4**); pero frente a la línea resistente al *cisplatino* (A2780cis) de nuevo se observa una considerable mejora. En el caso del derivado de paladio (**3**), los valores de IC<sub>50</sub> bajan de 9.3(0.4) a 7.4(0.3) y 5.4(0.2) µM, con la adición de NaCl y KCl, respectivamente. En el caso del análogo de platino (**4**), cuya actividad citotóxica ya supera a la del *cisplatino* sin la adición del haluro

alcalino, la mejora observada se sitúa en torno a un 40%, encontrando un valor de  $IC_{50} = 1.3(0.1) \mu M$  cuando se adiciona cloruro de potasio.

El *cisplatino* es el metalo-fármaco antitumoral de referencia por su capacidad de amplio espectro. Inicialmente (1978), su uso fue autorizado para sólo tratar el cáncer testicular y de ovarios, pero hoy en día se emplea en el tratamiento de muchos otros tumores que van desde el mesotelioma, y neuroblastoma a los cánceres de cérvix, pecho, vejiga, cabeza, cuello, esófago y pulmón, entre otros.<sup>108,109</sup> Prácticamente el 50% de los pacientes que se tratan hoy en día de cáncer reciben, en un momento determinado del tratamiento, alguna dosis de *cisplatino*. A pesar de su extendido uso, este fármaco antitumoral muestra numerosas limitaciones, principalmente derivadas de su falta de selectividad y, sobre todo, de la “resistencia celular” tanto intrínseca como adquirida que suele presentar. La resistencia celular al *cisplatino* es un tema muy importante, que no ha quedado superado con la llegada de los platino-fármacos de segunda y tercera generación (ver *Introducción*), y que parece tener que ver con cuestiones muy diversas entre las que destacan:<sup>110-112</sup> la pobre circulación del fármaco en el plasma sanguíneo, el mecanismo de entrada a la célula, su desactivación dentro de ella debida principalmente a niveles altos de metalotioneínas y glutatión, e incluso el propio mecanismo de interacción con el ADN, cuyo daño y efecto puede ser reconocido por la propia célula y contrarrestado por las proteínas reparadoras del ADN. Es obvio que, para tratar de superar la indeseada resistencia celular es necesario encontrar sistemas que, en la medida de lo posible, sean capaces de dar soluciones simultáneas a varias de estas cuestiones, lo que conlleva un reenfoque del diseño.

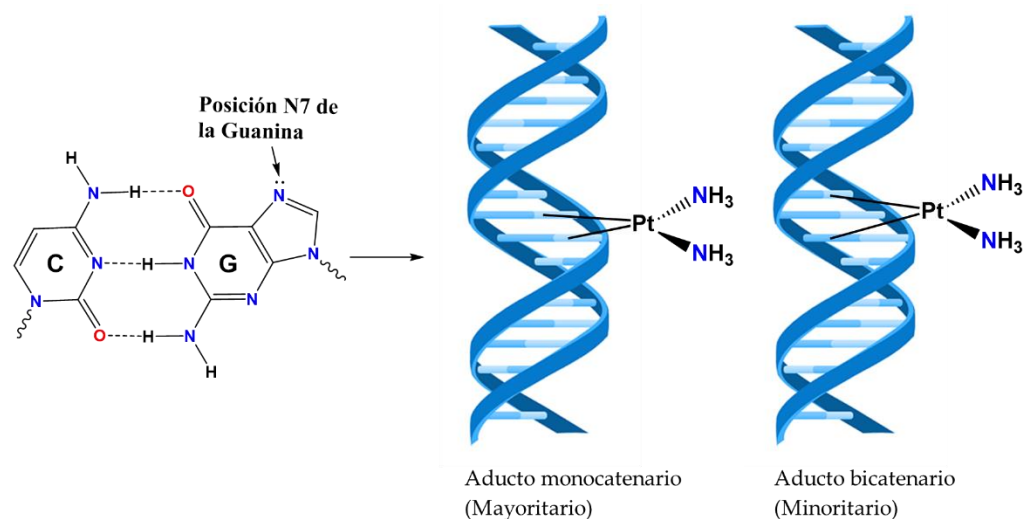
Un parámetro importante para medir si un potencial antitumoral es capaz de vencer la resistencia celular es el llamado *Factor de Resistencia* (RF),<sup>113</sup> que se calcula como el cociente de los valores de  $IC_{50}$  de la línea resistente y la parenteral (en nuestro caso las líneas A2780*cis* y A2780). Un valor de  $RF < 2$  es indicativo de que se consigue superar la indeseada resistencia celular. Tal como se muestra en la Tabla 12, el derivado **4** (con un valor de  $RF=1$ ) presenta una notoria capacidad para evitar la resistencia, lo cual todavía mejora considerablemente cuando se adiciona KCl ( $RF=0.65$ ). Asimismo, esta tabla también muestra que, en el caso del derivado de paladio (**3**) la adición del cloruro alcalino

consigue llevar ese valor de RF por debajo de 2, alcanzando el valor de 1.3 cuando se adiciona KCl. Precisamente los excelentes y prometedores resultados de nuestros derivados, en particular del derivado de platino (**4**), vienen de su cuidadoso y afinado diseño, en el que se han incorporado estratégicamente aspectos fundamentales que ayudan a contrarrestar simultáneamente varios de estos indeseados factores que parecen facilitar la “resistencia celular”.

La resistencia al *cisplatino* (y análogos como el carboplatino) provocada por niveles altos en citoplasma de especies que contienen átomos de azufre (especialmente glutatión y metalotioneínas) está totalmente probada. Estas proteínas son ricas en cisteína y metionina, aminoácidos con grupos funcionales tiol y tioéter capaces de enlazarse ávidamente con el derivado de Pt(II) dejándolo inactivado para interactuar con el ADN. Además, la conjugación del *cisplatino* al glutatión le confiere un carácter más aniónico haciendo que sea más fácilmente exportado de las células. Precisamente, las líneas celulares de carcinoma de ovario humano resistentes al cisplatino tienen elevados niveles de glutatión lo que sugiere que su resistencia viene de esta cuestión.<sup>114</sup> El papel de las metalotioneínas corre en el mismo sentido. En este punto, y tal como se comentó en la *Introducción*, los ditiocarbamatos (DTCs) se han mostrado como excelentes ligantes potenciales en el diseño de antitumorales de Pt(II) en virtud de su capacidad para reducir este indeseado efecto coordinativo de las especies citoplasmáticas azufradas.<sup>52</sup> Ello se debe al fuerte efecto *trans* de los átomos de azufre del grupo -NCSS, de forma que la presencia de estos quelantes DTC en los complejos planocuatros debería hacer mucho menos favorable la coordinación en *trans* de ligantes con donadores azufre, como los residuos de metionina y/o cisteína de las proteínas plasmáticas. Esto también conlleva un efecto positivo en la disminución de la nefrotoxicidad, que también se asocia a la coordinación del antitumoral de Pt(II) a las enzimas renales, ricas en residuos -SH.

Con respecto al mecanismo quimioterapéutico del cisplatino, tras numerosos debates y controversia en la comunidad científica, hoy en día se acepta que se debe al enlace del platino a la posición N7 del anillo imidazólico de la guanina (G) del ADN, así como, en menor extensión de la adenina (A), para formar aductos que implican a bases de una misma cadena o de las dos cadenas, provocando la interrupción de la replicación

del ADN y causando que la célula sufra apoptosis<sup>115-117</sup> ver Esquema 27. Si lo que se desea es buscar sistemas que interactúen con el ADN mediante mecanismos diferentes a los observados en los antitumorales mononucleares *cis*, ya que, como hemos indicado, también pueden estar comprometidos en la “resistencia celular”, una opción muy interesante son los complejos polinucleares. En concreto, se ha observado que la forma del enlace de complejos binucleares de platino con el ADN es muy diferente de encontrada en el cisplatino, y se caracteriza por la formación de un porcentaje mucho mayor de aductos tanto dentro de una cadena como entre cadenas de ADN, los cuales suelen ser de naturaleza no-direccional y bastante flexibles. Unido a esto, también se ha detectado la posibilidad que tienen estos sistemas polinucleares para introducir cambios conformacionales de gran envergadura en el ADN.<sup>118</sup>



**Esquema 27.** Mecanismo de actuación propuesto para la interacción del cisplatino con el ADN.<sup>109</sup>

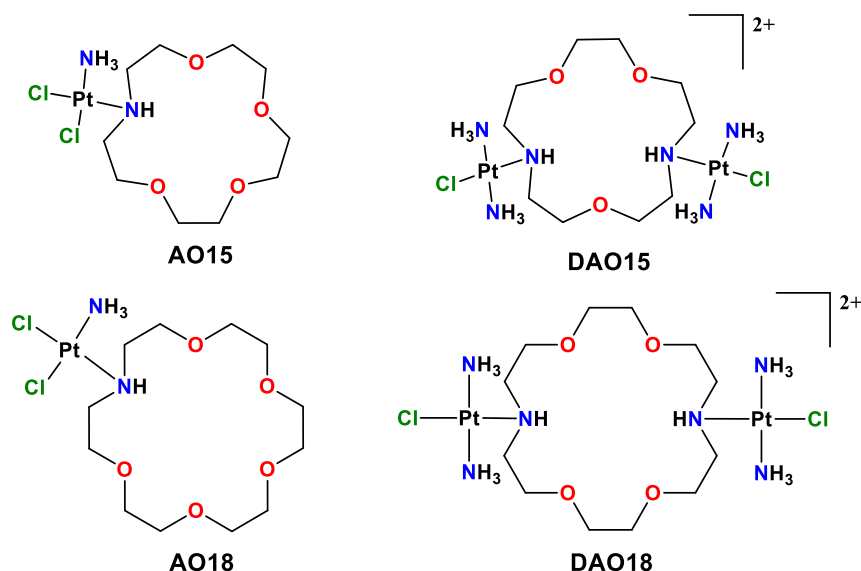
Por último, la forma de entrada del antitumoral a las células está muy influenciada por el pH, las concentraciones de los iones sodio y potasio, y la presencia de agentes reductores. Se contempla, además, que unido a la difusión pasiva, los transportadores o canales de entrada también tienen un importante papel a la hora de facilitar/impedir la entrada del fármaco.<sup>109</sup> A la hora de valorar la ayuda que puede prestar el pH es importante recordar que el pH extracelular de los tumores sólidos suele ser más ácido que

el de los tejidos normales, lo que se puede explotar a la hora de facilitar la entrada del fármaco. Con respecto a los transportadores y canales de entrada, es bien conocida la habilidad de los éteres corona para actuar como modelos de ionóforos naturales siendo capaces de transportar sodio y potasio a través de las membranas celulares.

Los tres puntos comentados están presentes en el derivado **4**, que se ha diseñado como un sistema binuclear de Pt(II), simétrico, con ambas esferas de coordinación cuadrado plano que incorporan dos posiciones de coordinación ocupadas por un grupo ditiocarbamato con fuerte efecto *trans*, grupo que a su vez se ancla directamente a un espaciador diazacorona, relativamente largo, grande y flexible (1,10-diaza-18-corona 6) capaz de coordinar cationes Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Es especialmente interesante que la notoria y la muy positiva respuesta citotóxica de **4** hacia la línea celular A2780*cis* en la que precisamente confluyen los tres aspectos negativos comentados: niveles elevados de glutatión que se pueden contrarrestar con complejos derivados de DTC, una tolerancia al daño causado en el ADN que se puede contrarrestar con la formación de aductos óptimos a los que los sistemas binucleares de Pt(II) parecen contribuir de forma muy eficaz, y la baja absorción por parte de la célula tumoral que en nuestro caso parece venir contrarrestada por la presencia de la diazacorona.

Al respecto de la función o funciones que en nuestros derivados pueda desempeñar la diazacorona, no están del todo definidas ya que además de actuar potencialmente como ionóforo este grupo también podría llegar a prestar asistencia en el efecto propiamente antitumoral.<sup>105</sup> Y por ello sorprende que, con las variadas posibilidades que pueden prestar las coronas en este campo, existan tan pocos estudios sobre la citotoxicidad de complejos de platino que las incorporan.<sup>119-123</sup> Más aún, a día de hoy solo encontramos en la literatura un único trabajo en el que se estudia la citotoxicidad de complejos de Pt(II) conteniendo azacoronas. En este trabajo, publicado en 2002,<sup>124</sup> J. Reedijk describe la actividad antitumoral *in vitro* de los cuatro complejos que se muestran en el Esquema 28. frente a las líneas celulares A2780 y A2780*cis*, encontrando nula citotoxicidad frente a ambas líneas para los derivados binucleares (que contienen el **DC6**, compuesto **DAO18** y el **DC5**, compuesto **DAO15**) y muy escasa para los mononucleares, y en este caso solo frente a A2780. Este comportamiento contrasta radicalmente con la excelente actividad

citotóxica *in vitro* de nuestro compuesto **4** (también derivado del **DC6**) frente a las mismas líneas celulares. De manera que la adecuada funcionalización de la diazacorona con la incorporación de los grupos ditiocarbamato y la presencia de grupos voluminosos del tipo trifenilfosfina en posiciones *cis* en la esfera de coordinación del metal son puntos clave.



**Esquema 28.** Complejos de Pt(II) con azacoronas estudiados por J. Reedijk.<sup>124</sup>

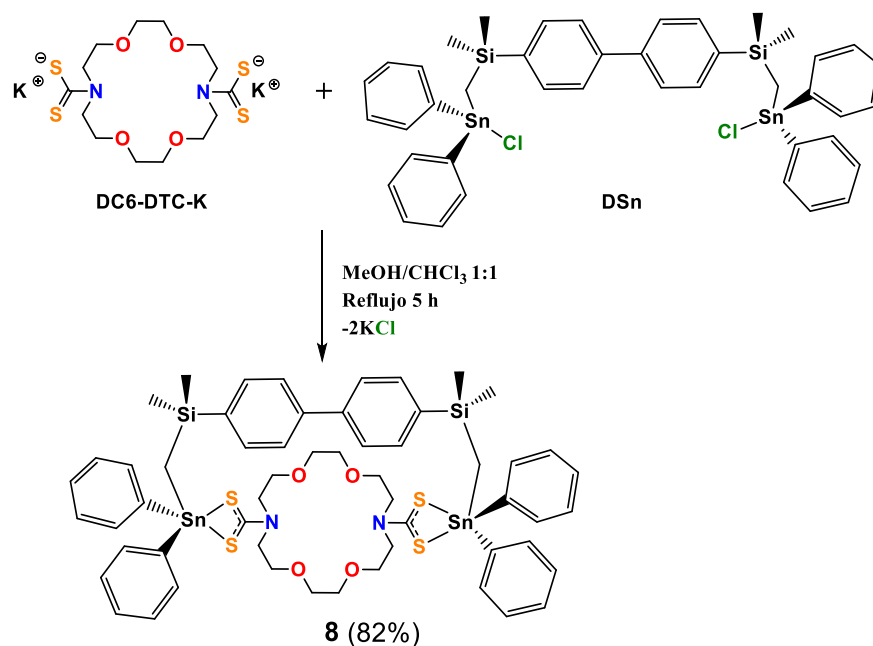
Finalmente, conviene destacar el efecto positivo que tiene, en la mejora de la citotoxicidad, la adición de cantidades equimolares de NaCl o KCl tanto en el caso del derivado de platino (**4**) como en el de paladio (**3**). En este punto, no podemos asegurar las razones que subyacen detrás de este comportamiento pero es evidente que no van ligadas a la naturaleza del ion metálico presente en el complejo [Pd(II) o Pt(II)] ya que este efecto de mejora, se observa en ambos casos. De nuevo, la presencia del **DC6**, capaz de interactuar con esos cationes alcalinos, parece ser la responsable, si bien el que ese efecto en la mejora de la citotoxicidad venga de permitir una mejor absorción del complejo por parte de la célula o sea por influencia en la interacción con el ADN, o incluso ambos, son cuestiones que no se pueden confirmar en este momento ya que requieren de más datos. En particular, para aclarar estos temas, y otros adicionales como el efecto que pueda tener la carga catiónica del sistema (que podría ayudar a la interacción con el ADN) son necesarios ensayos complementarios que necesariamente deben incluir el estudio



comparativo de la interacción de los diferentes sistemas con ADN y la determinación de la acumulación intracelular en los seis casos.

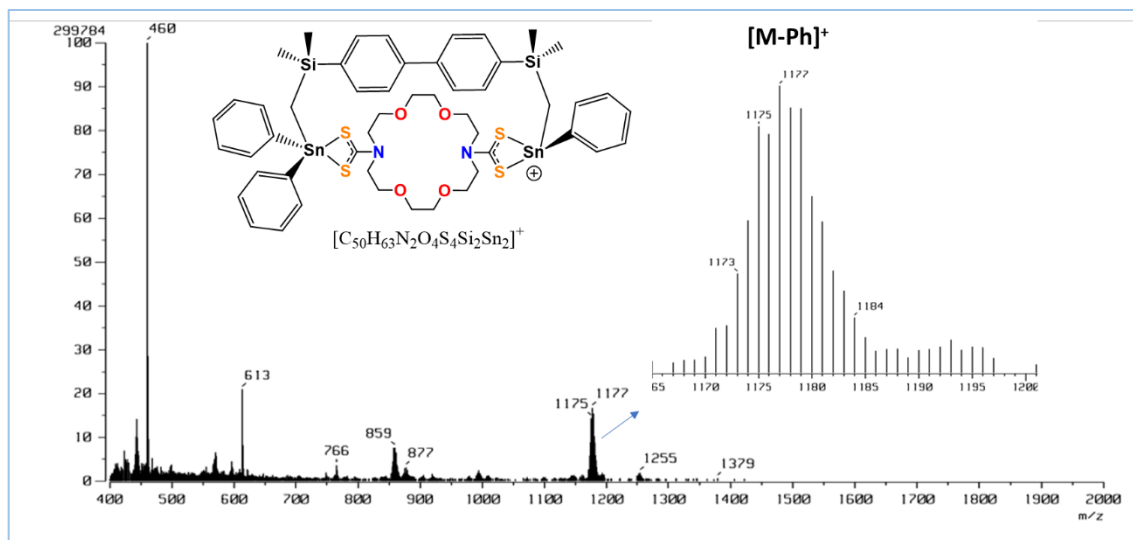
### 3.2.2. Uso del *N,N'*-bis(ditiocarbamato)-1,10-diaza-18-corona-6 en la construcción de metalamacrociclos

Tal como se muestra en el Esquema 29. A partir del **DC6-DTC-K**, se realizó la reacción con un equivalente del compuesto dinuclear de estaño (**DSn**) sintetizado previamente por el grupo de Höpfl.<sup>125</sup> La reacción se llevó a cabo bajo reflujo durante 5 h en una mezcla de disolventes metanol/cloroformo (1:1 v:v). Se obtuvo un sólido que se filtró y fue disuelto en cloroformo, se filtró y la solución se evaporó recuperando un sólido color blanco con un rendimiento del 82%.



**Esquema 29.** Ruta de síntesis del complejo **8**.

Mediante espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>) se observó un pico en  $m/z = 1255$  que corresponde al ion molecular. No obstante, el pico más notable corresponde a un fragmento encontrado en  $m/z = 1177$  con la pérdida de un grupo fenilo (Figura 32). La comparación entre el patrón isotópico calculado con el patrón experimental resultó bastante similar (ver Figura A28 en Anexo).



**Figura 32.** Espectro de masas FAB<sup>+</sup> del complejo **8**.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del complejo **8** se observan las señales correspondientes a los grupos metileno del éter corona a  $\delta = 4.09, 3.74$  y  $3.59$  ppm para los protones H3, H2 y H1, respectivamente, que fueron asignados por analogía a los complejos **5-7**. Por otro lado, se detectaron señales para los protones H5 del grupo metileno entre los átomos de silicio y estaño en  $\delta = 1.59$  ppm y los grupos SiMe<sub>2</sub> en  $\delta = 0.35$  ppm, así como los hidrógenos de los aromáticos en  $\delta = 7.25$  a  $7.61$  ppm (Figura 33).

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C permite observar que la coordinación del ditiocarbamato al átomo de estaño provoca un desplazamiento importante en la señal del C4 (ver Figura 34) con respecto a la posición que presenta en la sal de potasio (**DC6-DTC-K**). En el complejo **8** aparece a  $\delta=197$  ppm, mientras que en **DC6-DTC-K** lo hace a  $\delta=114$  ppm. Esto concuerda con lo reportado en la bibliografía para compuestos similares.<sup>125</sup>

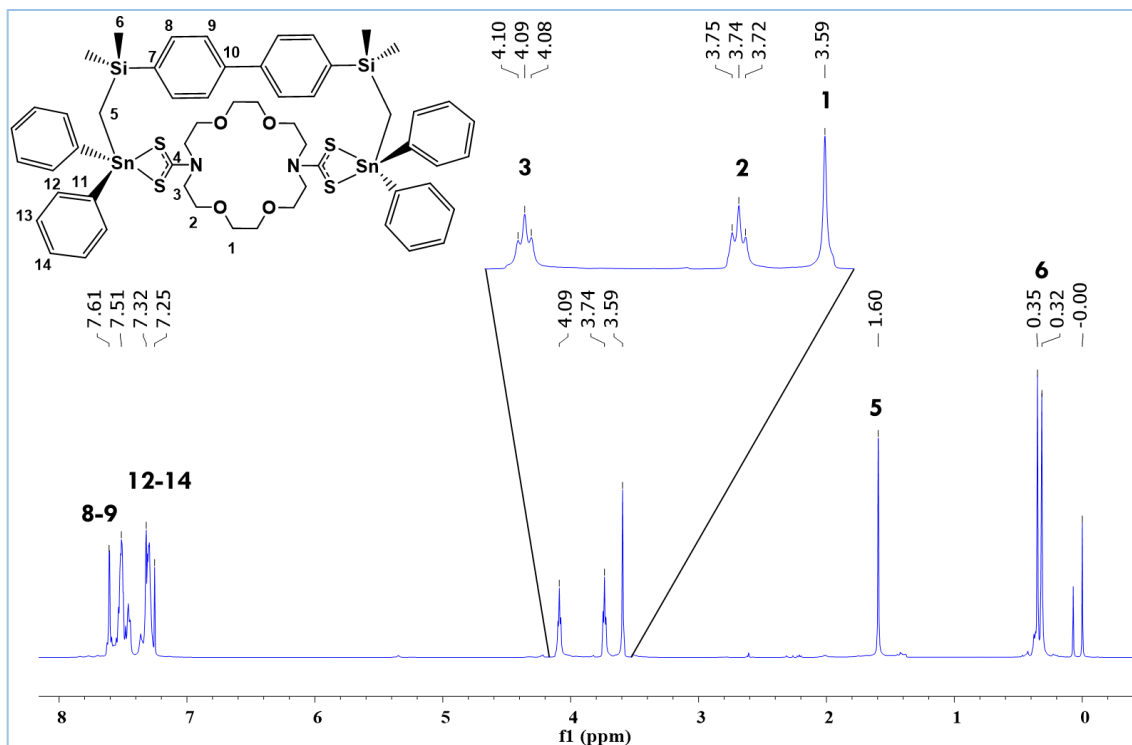


Figura 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8** a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

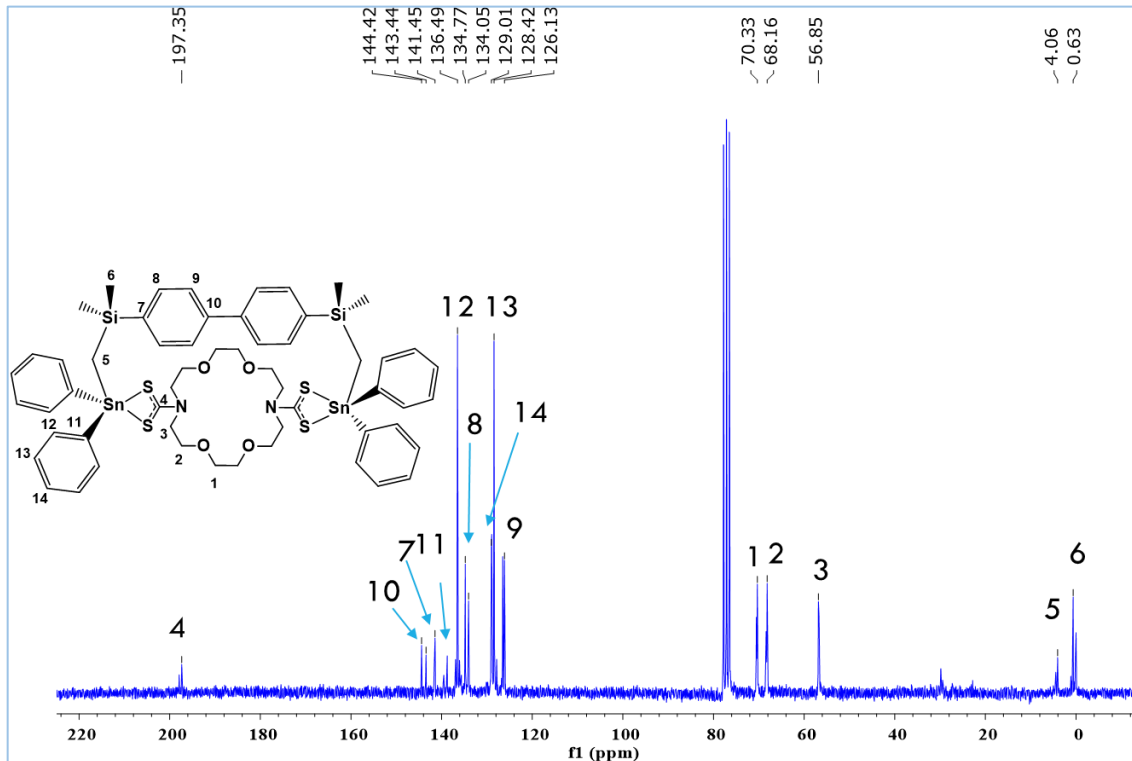
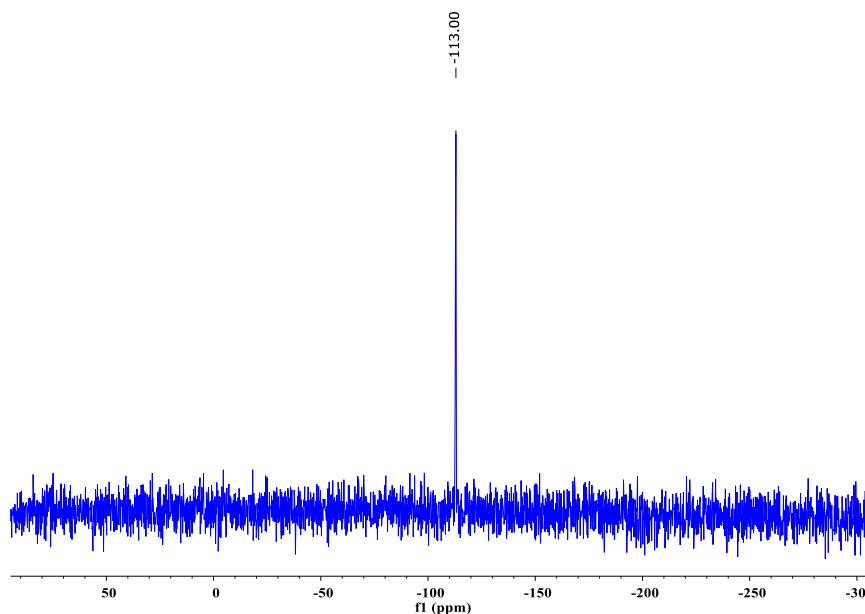


Figura 34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz del compuesto **8**.

Por su parte, la resonancia de  $^{119}\text{Sn}$  mostró una sola señal en  $\delta = -113$  ppm, sugiriendo una pentacoordinación en el átomo de estaño, y con una simetría global  $C_2$  de la molécula (Figura 35). Este valor de desplazamiento es similar al que se encuentra en la bibliografía para un compuesto de estaño con estructura similar teniendo el mismo ambiente químico y una señal en RMN de  $^{119}\text{Sn}$  reportado a  $\delta=108$  ppm.<sup>125</sup>

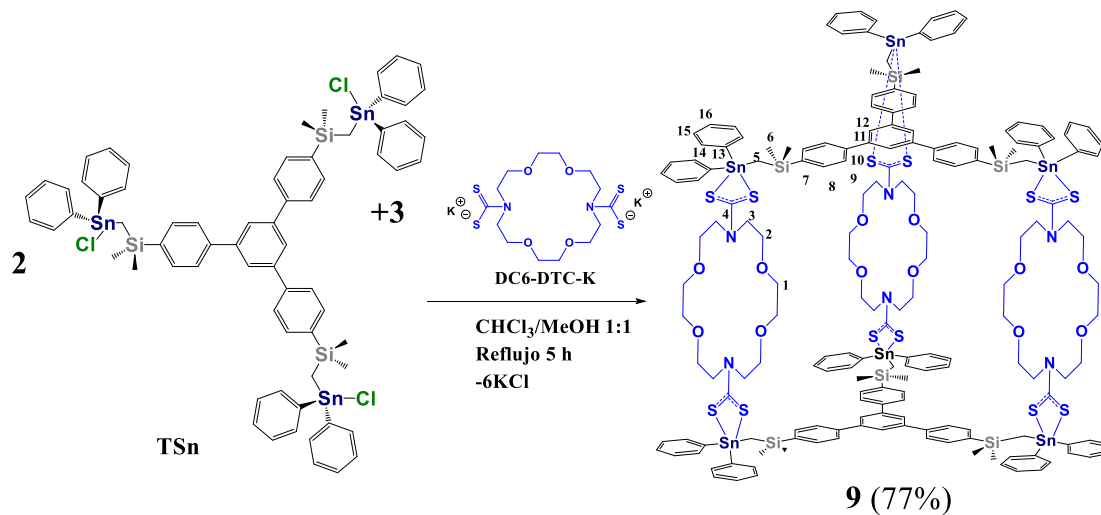


**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del complejo **8**.

El compuesto **9** se preparó a partir de un derivado tripodal, usando condiciones de síntesis similares al anterior (compuesto **8**). En concreto, se preparó a partir del compuesto trinuclear de estaño (**TSn**) que fue previamente sintetizado por el grupo de Höpfl<sup>126</sup> y **DC6-DTC-K** en una estequiometría 2:3 (Esquema 30), empleando una mezcla de cloroformo: metanol (1:1) como disolvente. Después de 5 horas de reflujo se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido blanco, el cual fue disuelto en cloroformo y se filtró. La solución obtenida se evaporó nuevamente para obtener el producto deseado en un rendimiento próximo al 80% como un sólido color blanco.

Los análisis espectroscópicos mostraron la obtención de un compuesto tipo jaula donde cada ligante de DTC interacciona con un átomo de estaño del compuesto tripodal. El compuesto **9** posee una cavidad cilíndrica, donde las paredes están definidas por los éteres corona y las tapas por los grupos aromáticos del fragmento de estaño. Este

compuesto es bastante interesante por su volumen y su carácter politópico, ya que podría alojar compuestos más pequeños en su cavidad o metales grandes. A su vez, al tener átomos de estaño podría fungir como ácido de Lewis y coordinar átomos donadores.



**Esquema 30.** Síntesis del complejo **9**.

Al igual que el complejo **8**, la caracterización del complejo **9** también se llevó a cabo por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ . Las asignaciones se hicieron con base a comparaciones de los desplazamientos con los compuestos reportados. Los cambios en los desplazamientos más afectados por la cercanía al átomo de estaño y al grupo DTC, por ejemplo, fueron para las señales H5 y C5 que se mueven a frecuencias más altas, en tanto que, las señales H6 y C6 se van a frecuencias más bajas (Tablas 13 y 14 y espectros en Anexo).

**Tabla 13.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{119}\text{Sn}$  (ppm) para **DSn** y **TSn** y los complejos **8** y **9** en  $\text{CDCl}_3$ .

Comp.	H1	H2	H3	H5	H6	H8	H9	H12	H13	H14	H15	H16	$^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$
<b>DSn</b>				1.01	0.41		7.38-7.57 (m)						26
<b>TSn</b>				1.07	0.48	7.66	7.67	7.81		7.55	7.44 (m)		26.1
<b>8</b>	3.60	3.74	4.09	1.59	0.35	7.49-7.53 (m)		7.29-7.37 (m)					-113
<b>9</b>	3.59	3.74	4.09	1.59	0.35	7.51-7.46 (m)		7.61		7.25-7.32 (m)			-123

**Tabla 14.** Desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para **DSn** y **TSn** y los complejos **8** y **9** en  $\text{CDCl}_3$ .

Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16
<b>DSn</b>					2.4	0.1	138.8	134.2	127.0	142.1	139.7	135.6	129.2	130.4		
<b>TSn</b>					2.3	0.1	139.1	134.3	127.1	142.6	142.1	125.6	139.7	135.9	129.2	130.4
<b>8</b>	70.3	68.1	56.8	<b>197.3</b>	4.0	0.6	143.4	134.7	126.1	144.4	141.4	136.4	128.4	129.0		
<b>9</b>	70.5	68.4	56.8	<b>197.7</b>	4.4	0.5	142.6	134.6	126.5	144.0	141.5	125.4	141.5	136.4	128.4	129.0

Un experimento de RMN muy útil es el espectro DOSY- $^1\text{H}$ , con el cual se puede analizar la presencia de diferentes especies en una mezcla y obtener información acerca del tamaño de una molécula en solución a partir de la medida de su velocidad de difusión. Se hizo dicho experimento para los compuestos **8** y **9**. A partir de los espectros obtenidos se llevó a cabo el cálculo del radio hidrodinámico ( $r_H$ ) mediante la ecuación de Stokes-Einstein.<sup>127</sup>

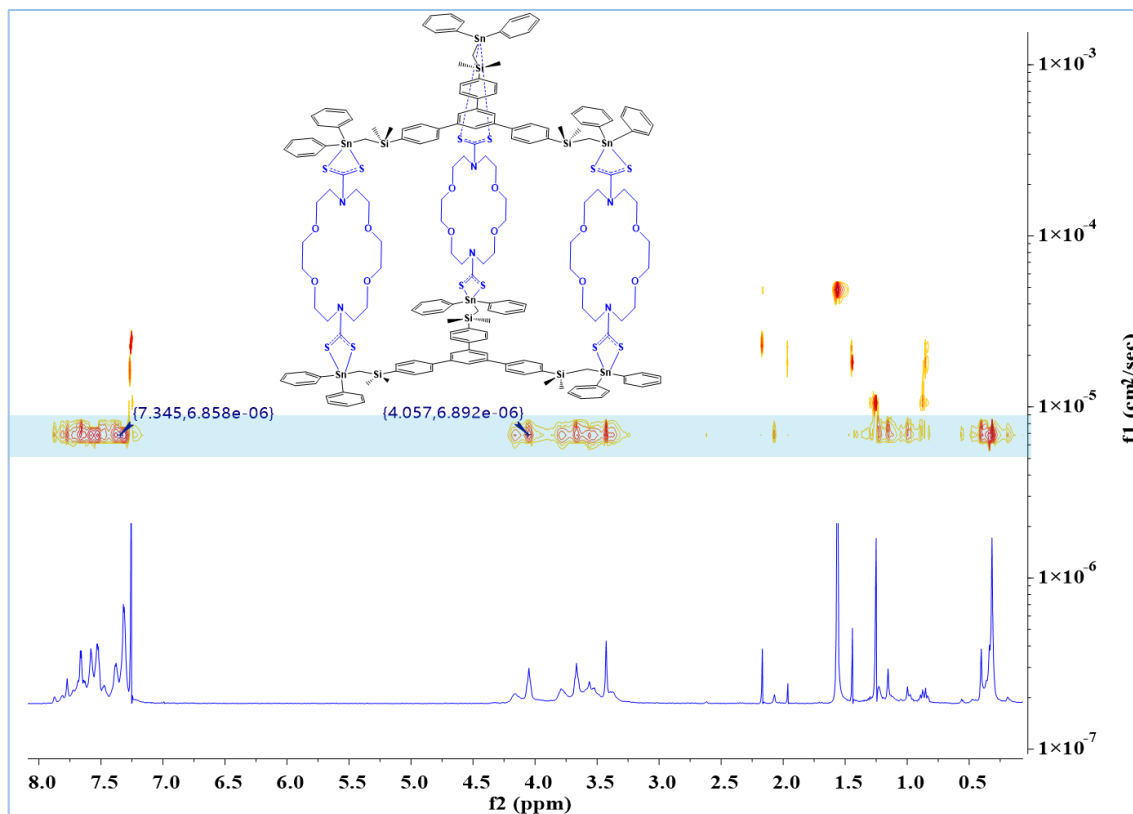
La ecuación está dada por:

$$r_H = \frac{kT}{6\pi\eta D}$$

siendo  $k$ =constante de Boltzmann;  $r_H$ = radio hidrodinámico;  $D$  = constante de difusión;  $T$  = temperatura en Kelvin;  $\eta$  = viscosidad del disolvente usado a la temperatura específica ( $\text{CDCl}_3$ ).

Para el compuesto **8** se obtuvo un coeficiente de difusión de  $6.08 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$  que corresponde a un radio hidrodinámico de  $6.6 \text{ \AA}$ ; mientras, para **9** el coeficiente de difusión es  $6.896 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ , con un radio hidrodinámico de  $9.85 \text{ \AA}$ . Ambos se encontraron en el rango de valores reportado en la literatura para compuestos muy similares conteniendo los fragmentos de **DSn** y **TSn** con carboxilatos o ditiocarbamatos.<sup>125,126</sup>

El espectro de la Figura 36 muestra en una franja sombreada la difusión del compuesto tipo jaula **9**. Se puede notar que las señales en 3.25-4.25 ppm correspondientes a los grupos metileno del éter corona y las señales en 7.25-7.75 ppm de los grupos aromáticos, tienen la misma velocidad de difusión en el espectro DOSY, por lo que se concluye que ambos fragmentos están unidos formando una sola especie. Además, no se observan señales de otras especies, es decir, diferente estequiometría, salvo señales del disolvente usado ( $\text{CDCl}_3$ ) y en su caso señales de agua. Por su parte, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  muestra señales múltiples para los grupos funcionales antes mencionados, por lo cual, podrían tratarse de otras conformaciones de la estructura tipo jaula, ya que, la parte del éter corona es bastante flexible y pueden tener diferentes arreglos estructurales, lo que provocaría entornos diferentes para los protones.



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$ -DOSY en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K del compuesto **9**.

### 3.2.3. Conclusiones del capítulo II

Se realizó la preparación, caracterización espectroscópica y el análisis estructural de rayos-X de monocristal de los complejos **3** y **4** que incluyen metales de transición del grupo 10 y ditiocarbamatos derivados de **DC6**, los cuales tienen cloruro como anión. Fue posible preparar los compuestos **5** y **6** por reacción de intercambio aniónico usando  $\text{NaBPh}_4$ . Los cuatro compuestos resultaron ser estables en condiciones normales del medio ambiente.

El análisis de rayos-X de monocristal mostró un modo de coordinación anisobidentado para el grupo  $\text{CS}_2$  en todos los casos. En las cuatro estructuras obtenidas por difracción de rayos-X, la geometría de coordinación encontrada para el centro metálico fue cuadrada plana distorsionada.

Se realizaron estudios de citotoxicidad para los complejos **3** y **4**, usando para ello líneas celulares cancerígenas humanas HeLa-229, A2780 y A2780*cis*. El complejo **4** muestra



una buena actividad contra la línea celular A2780*cis* que se incrementa considerablemente mediante la adición de una solución acuosa de NaCl o KCl. Los resultados fueron incluso mejores que el fármaco de referencia (*cisplatino*), por lo que se realizarán más estudios para continuar con la siguiente fase de pruebas.

También se han preparado estructuras tipo metalamacrociclo y jaula, a partir de dos compuestos de estaño di- y trinucleares, pero no se han obtenido cristales para difracción de rayos-X para poder analizar las estructuras moleculares y cristalinas. Sin embargo, los dos compuestos se han caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas a través de las cuales se ha evidenciado la existencia de la especie propuesta. Estos compuestos son estructuras bastante atractivas para estudios de reconocimiento selectivo de iones metálicos y de moléculas pequeñas.

## Capítulo III

### **3.3. Complejos dimetálicos empleando ditiocarbamatos de derivados disustituídos de los éteres 1,7-diaza-15-corona-5 (DC5) y 1,10-diaza-18-corona-6 (DC6)**

En este capítulo, se describe la preparación de nuevos ligantes a partir de los diaza éteres corona **DC5** y **DC6**, con la finalidad de anclar nuevos brazos con aminas terminales a dichos éteres corona y generar aminas secundarias, para poder usarlos como precursores en la formación de nuevos complejos de ditiocarbamatos con metales del grupo 10. Como se vio en los antecedentes, al funcionalizar los éteres corona generan un aumento en los sitios de coordinación, lo que puede hacer de la molécula un ligante politópico y más versátil en la formación de estructuras supramoleculares.

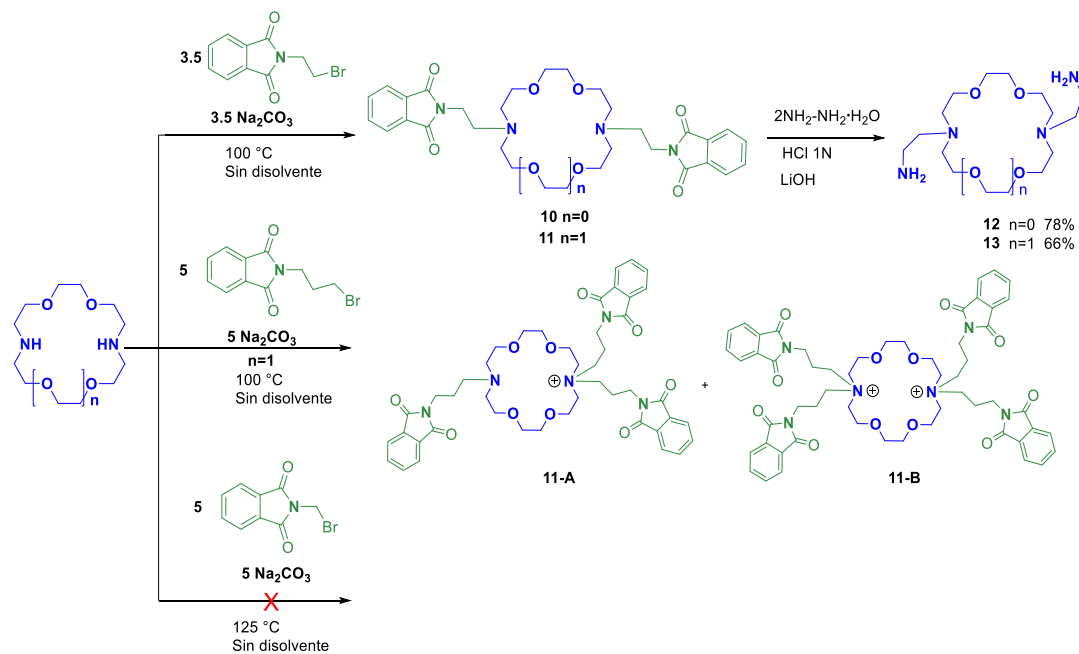
### 3.3.1. Ditiocarbamatos derivados de Éteres *Lariat*

#### 3.3.3.1. Síntesis y caracterización de diaminas primarias

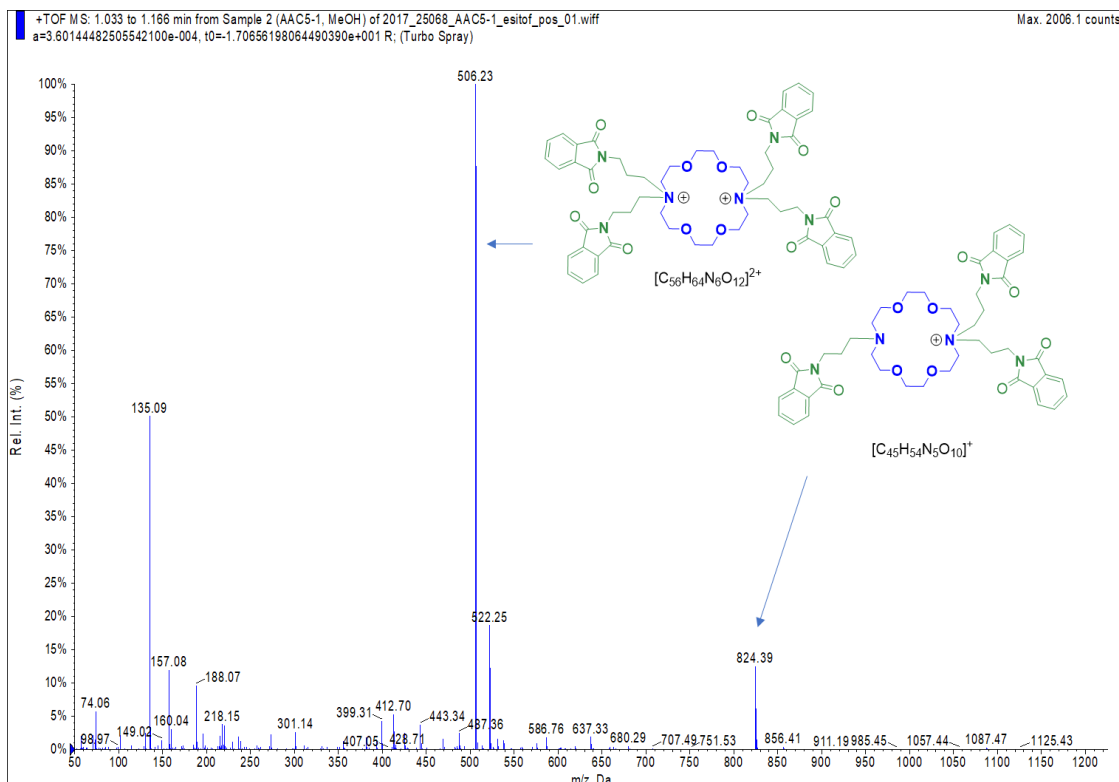
Las ftalimidas **10** y **11** se prepararon siguiendo una metodología descrita previamente por Lukyanenko.<sup>128</sup> Para ello, se partió de las diazacoronas **DC5** y **DC6**, las cuales se hicieron reaccionar con N-(2-Bromoetil)-ftalimida en presencia de carbonato de sodio en ausencia de disolvente. Aunque es una metodología sustentable, se hicieron algunas modificaciones con el fin de optimizarla (Esquema 31). Por ejemplo, se cambió el disolvente de extracción de los productos por tolueno (en vez de benceno) y se redujo el número de equivalentes de ftalimida de 5 a 3.5 obteniendo mejores rendimientos.

Se realizaron experimentos/ensayos para el anclaje de brazos ftalimida con grupos metilen y propilen, sin embargo, no condujeron a los derivados bibraquiales esperados. Al hacer reaccionar el **DC6** con el derivado con [N-(bromometil-ftalimida)] no se observa la formación del producto deseado y solo se aíslan las materias primas. Por otro lado, empleando el derivado [N-(3-bromopropil)ftalimida] se obtiene una mezcla que consiste de una trisustitución que incluye tres brazos (**11-A**) y una tetrasustitución incluyendo cuatro brazos (**11-B**), en bajos rendimientos (Esquema 31). En el espectro de masas se observaron picos en  $m/z = 824$  y  $506.23$ , correspondientes a **11-A** y **11-B**, respectivamente. Teniendo este último una carga de  $z=2$  (ver Figura 37). Se intentó la extracción en medio ácido ( $\text{pH} = 1$ ) de esta mezcla de productos en un primer paso para la desprotección de las aminas. Sin embargo, el espectro de masas, aunque se observa el pico del compuesto deseado que corresponde al éter corona con solo los dos brazos en  $m/z = 637.32$ , se observaron otros dos picos los cuales corresponden al éter corona libre

en  $m/z = 253$  y otro que indica la presencia del éter corona con un solo brazo en  $m/z = 450$ . Esto indica que en medio ácido se lleva a cabo la ruptura de los enlaces con los brazos en el éter corona. La separación de los productos fue complicada y no se pudo aislar ninguno de manera pura.



**Esquema 31.** Ruta de síntesis para la obtención de aminas terminales **12** y **13**.

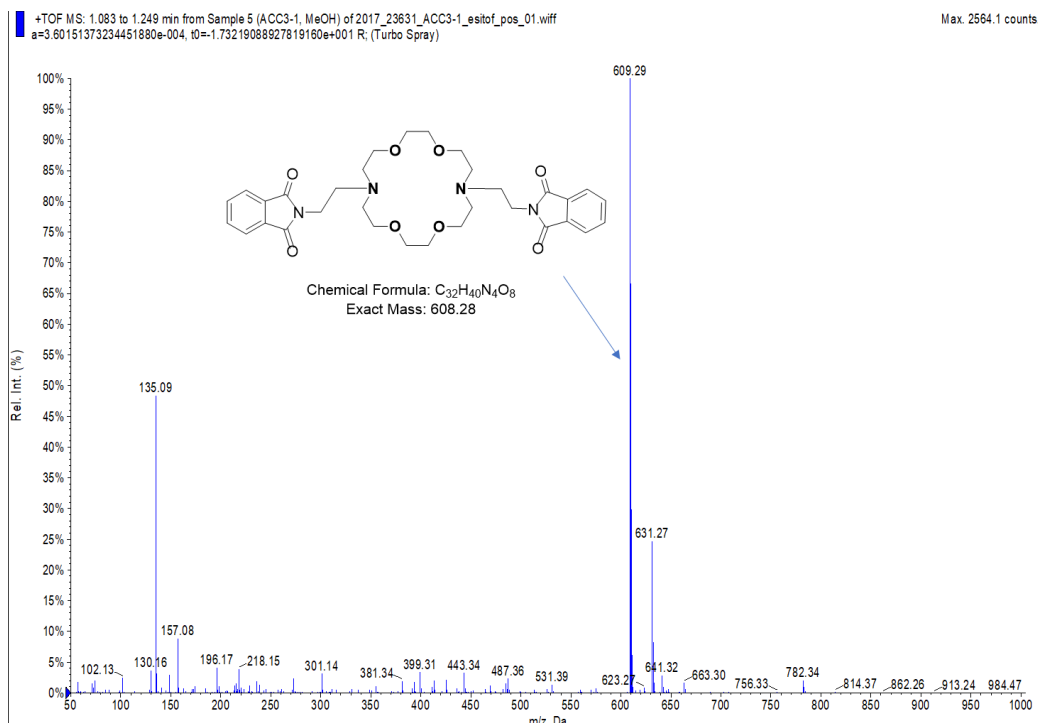


**Figura 37.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> del éter trisustituído (**11-A**) y tetrasustituído (**11-B**).

Debido a lo anterior nos enfocamos exclusivamente a la síntesis de los derivados con dos grupos metileno en los brazos laterales (**10** y **11**). La caracterización se realizó inicialmente mediante espectrometría de masas. Para el compuesto **11** el espectro mostró picos en  $m/z = 609.29$  y  $631.27$  que corresponden a  $[M+1]^+$  y  $[M+Na]^+$ , respectivamente (Figura 38), el espectro de masas del compuesto **10** se encuentra en el anexo. En la Tabla 15 se resumen los picos encontrados para los diferentes compuestos que se muestran en el Esquema 31.

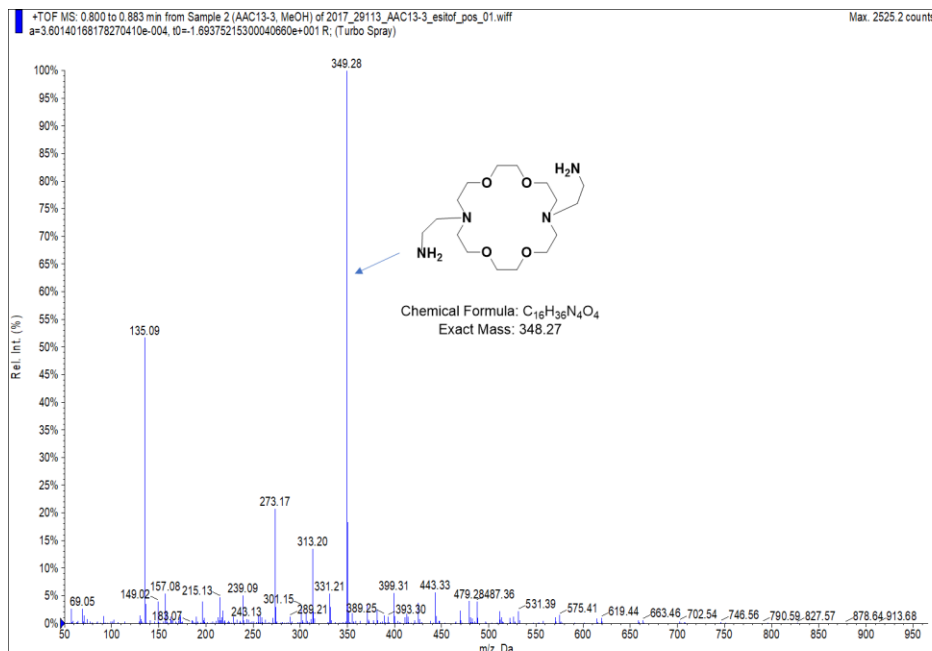
**Tabla 15.** Iones moleculares encontrados en los espectros de masas ESI<sup>+</sup> de los compuestos **10-13** y **11-A**, **11-B**.

Comp.	Formula molecular	PM (g/mol)	Ion molecular (m/z)	Especie
<b>10</b>	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	564.26	565.27	$[M+1]^+$
<b>11</b>	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub>	608.28	609.29	$[M+1]^+$
<b>12</b>	C <sub>14</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	304.25	305.26	$[M+1]^+$
<b>13</b>	C <sub>16</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	348.27	349.28	$[M+1]^+$
<b>11-A</b>	C <sub>45</sub> H <sub>53</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub>	824.95	824.39	$[M]^+$
<b>11-B</b>	C <sub>56</sub> H <sub>62</sub> N <sub>6</sub> O <sub>12</sub>	1012.46	506.23	$[M+2]^{2+}$



**Figura 38.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> del compuesto **11**.

La desprotección de los grupos ftalimida para producir las diaminas terminales **12** y **13** se llevó a cabo en dos etapas usando hidracina monohidratada (2 equivalentes). Primeramente, las ftalimidias **10** y **11** se llevan a pH ácido con 20 mL de HCl (0.1 N) seguido por la eliminación de los residuos por filtración. En un segundo paso, la solución se lleva a un pH de 10-11 con una solución saturada de hidróxido de litio y se extrae el producto con cloroformo, para obtener tras la evaporación del disolvente las diaminas libres **12** y **13**. Como ejemplo de su caracterización, en la Figura 39 se muestra el espectro de masas ESI<sup>+</sup> del compuesto **13**, el cual muestra el pico esperado a  $m/z = 349.28$  correspondiente al ion  $[M+1]^+$ .



**Figura 39.** Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>) del compuesto **13**.

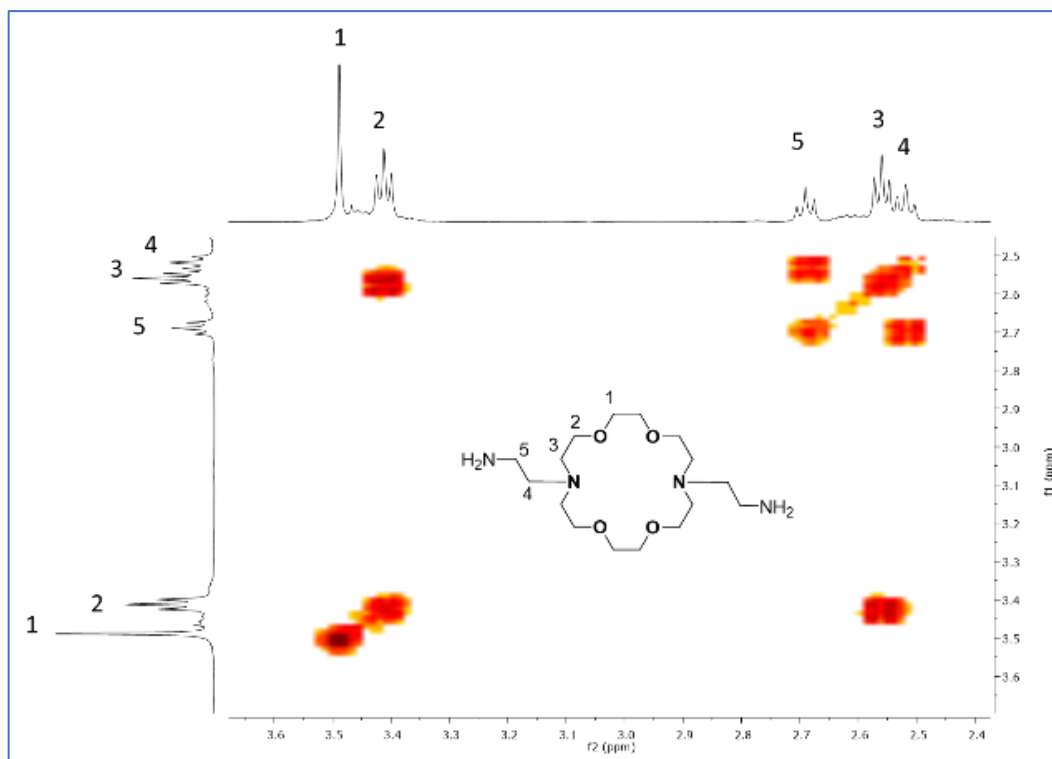
Las diaminas **12** y **13** y sus precursores **10** y **11** se caracterizaron también por RMN de <sup>1</sup>H. En la Tabla 16 aparecen asignados los correspondientes desplazamientos químicos para los compuestos **10-13**. Se puede notar que, el desplazamiento del hidrógeno unido a la amina del grupo ftalimida (H5) cambia después de la desprotección por alrededor de 1 ppm a frecuencias más bajas.

**Tabla 16.** Desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup>H (ppm) para los compuestos **10-13**.

Comp.	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9
	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	=CH	=CH
<b>10</b>	3.47	3.52	2.79	2.79	3.76	2.75	3.44	7.85	7.72
<b>11</b>	3.37	3.42	2.73	2.73	3.67			7.75	7.63
<b>12</b>	3.51	3.42	2.56	2.49	2.66	2.56	3.38		
<b>13</b>	3.49	3.41	2.56	2.52	2.69				

Debido a que en el artículo de Lukyanenko del cual se tomó la síntesis de estas diaminas (**12** y **13**) la caracterización no es completa, se obtuvieron espectros de RMN de <sup>13</sup>C y correlación en dos dimensiones, como COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, correlación hetero nuclear (HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) y correlación a larga distancia (HMBC) para la completa y correcta

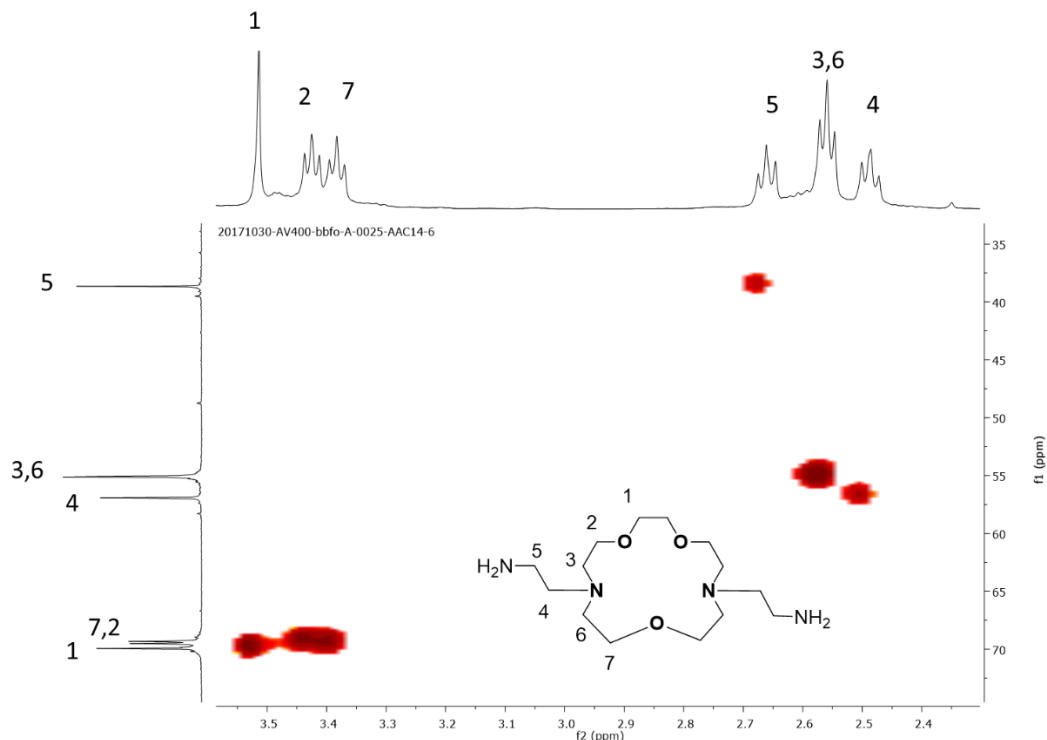
asignación. En los espectros de correlación homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  se observaron acoplamientos entre los protones H2 y H3 que forman parte del macrociclo, H4 y H5 del fragmento etileno del brazo añadido en el compuesto **13** (Figura 40). Mientras que para H1 no se observa acoplamiento alguno en ambos compuestos.



**Figura 40.** Espectro de correlación COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compuesto **13** a 500 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Con la ayuda de la correlación HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  se asignaron los desplazamientos observados en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante **12**. Debido a que algunas señales en el espectro obtenido de RMN de  $^1\text{H}$  se encuentran traslapadas (caen a la misma frecuencia de desplazamiento). Fue posible su asignación como se ejemplifica en la Figura 41 para los C2 y C7; C3 y C6 del compuesto **12**, estos desplazamientos son resumidos en la Tabla 17.



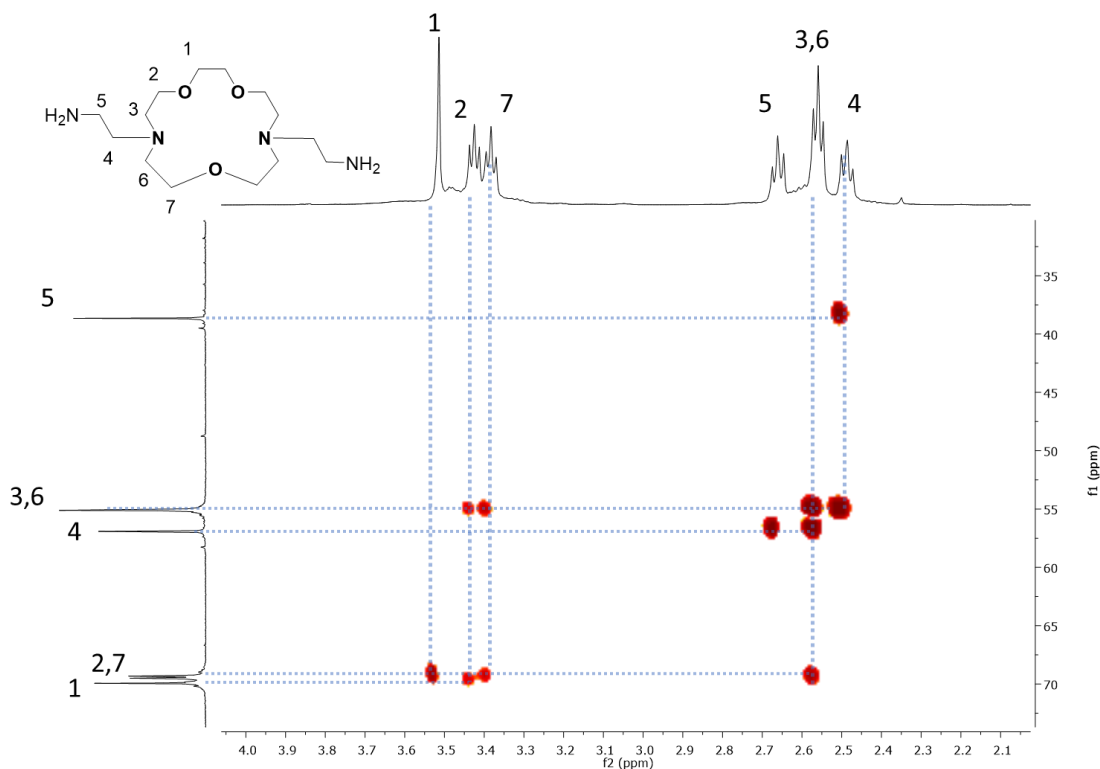


**Figura 41.** Espectro de correlación HSQC del compuesto **12** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabla 17.** Desplazamientos químicos en  $^{13}\text{C}$  (ppm) de los compuestos **10-13**.

Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
<b>10</b>	70.4	70.4	54.3	54.2	35.4	53.2	69.4	168.3	132.2	133.8	123.1
<b>11</b>	70.5	69.9	53.9	52.6	36.0	168.3	132.2	133.8	123.1		
<b>12</b>	69.9	69.3	55.1	56.9	38.6	55.0	69.5				
<b>13</b>	70.2	68.8	54.8	55.3	38.6						

Por último, el espectro de HMBC del compuesto **12** permitió la asignación inequívoca de cada par de señales de los fragmentos etileno. Para ello, se tomaron como referencia las señales del carbono central C1 y H1. Partiendo de ahí se asignaron sucesivamente las otras señales. En la Figura 42 se ve que H1 se correlaciona únicamente con C2, mientras que los protones H2 lo hacen con C3 y C1, los protones H7 con C6. Asimismo, los protones H4 lo hacen con C5 y C3, los H3 con C4 y C2, y los H5 con C4.



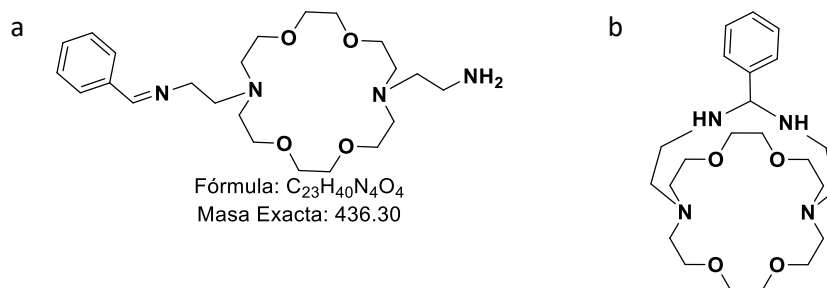
**Figura 42.** Espectro HMBC del compuesto **12** en  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.3.1.2. Síntesis y caracterización de las diaminas secundarias

Las aminas primarias reaccionan con cetonas y aldehídos para dar una imina N-sustituida (base de Schiff), la cual, a su vez, puede ser reducida con un agente reductor adecuado, dando lugar a una amina secundaria.<sup>129</sup> Así pues, una vez obtenidas las aminas terminales (**12** y **13**) se hicieron reaccionar con dos equivalentes de aldehído (benzaldehído y 2-formilpiridina) seguidos de una reducción con borohidruro de sodio rindiendo a las nuevas diaminas **14 -17**. Estas se prepararon como precursores para su posterior funcionalización con grupos ditiocarbamato.

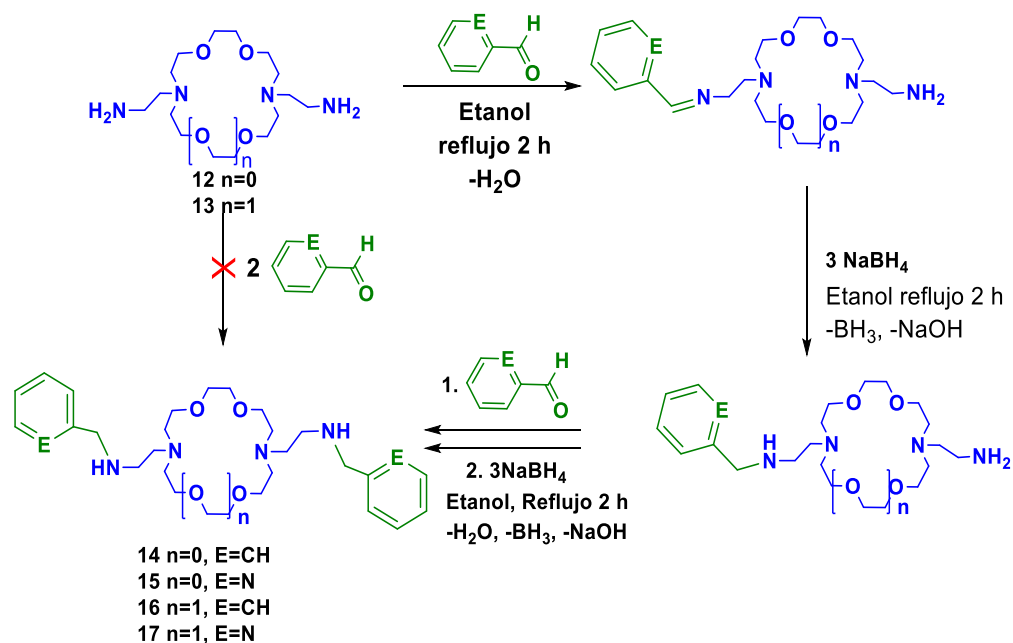
Para la síntesis de 14-17, se intentó de realizar primero una doble condensación directa. Sin embargo, se observó que, sin importar el aldehído empleado, se obtenían mezclas de compuestos. Por ejemplo, empleando benzaldehído y utilizando espectrometría de masas para la caracterización del producto se pudo deducir que la reacción se detuvo en el intermediario con un solo grupo imina (Esquema 32a); incluso, colocando un exceso de aldehído y una trampa dean stark (con regreso) para desplazar el

equilibrio hacia la formación de las iminas. Parece ser que también se obtiene un intermediario cíclico (Esquema 32b), lo cual impide el avance de la reacción. Ambas estructuras tienen la misma fórmula molecular y por lo tanto, generan los mismos iones molecular con la misma relación m/z.



**Esquema 32.** Estructuras propuestas para el intermediario que fueron obtenidas mediante la condensación directa entre **11** y benzaldehído.

En vista de este inconveniente, se procedió a realizar la síntesis de **14-17** en dos etapas. En la primera se hizo reaccionar con un equivalente de aldehído para la formación de la mono-imina; seguida de la reducción con borohidruro de sodio para obtener la mono-amina. Conviene señalar que estos compuestos no se aislaron, solo se identificaron al tomar alícuotas para su análisis por espectrometría de masas  $ESI^+$  y se continuó con el segundo paso de la reacción. En esta parte, se hizo reaccionar con otro equivalente del respectivo aldehído y se llevó a cabo nuevamente la reducción *in situ* para así obtener los ligantes esperados (**14-17**), tal como se muestra en el Esquema 33. Los cuatro ligantes obtenidos fueron aceites con colores amarillos a cafés. Fueron caracterizados por técnicas de RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$ , COSY, HSQC y HMBC así como espectrometría de masas  $EI^+$ .



**Esquema 33.** Síntesis de las aminas secundarias **14-17** a partir de las aminas terminales.

La caracterización de los compuestos **14-17** por espectrometría de masas evidenció la obtención de los compuestos propuestos. En la Figura 43 muestra el espectro del ligante **16**, donde se observa un pico en  $m/z = 529$  que corresponde a la masa del compuesto protonado. En la Tabla 18 se resumen los datos de los picos encontrados para esta serie de compuestos.

**Tabla 18.** Iones observados en los espectros de masas  $ESI^+$  para los compuestos **14-17**.

Comp.	F.M.	PM ( $gmol^{-1}$ )	$m/z$
<b>14</b>	$C_{28}H_{44}N_4O_3$	484.34	485.35 $[M+1]^+$
<b>15</b>	$C_{26}H_{42}N_6O_3$	486.33	487.34 $[M+1]^+$
<b>16</b>	$C_{30}H_{48}N_4O_4$	528.36	529.38 $[M+1]^+$
<b>17</b>	$C_{28}H_{46}N_6O_4$	530.35	531.36 $[M+1]^+$

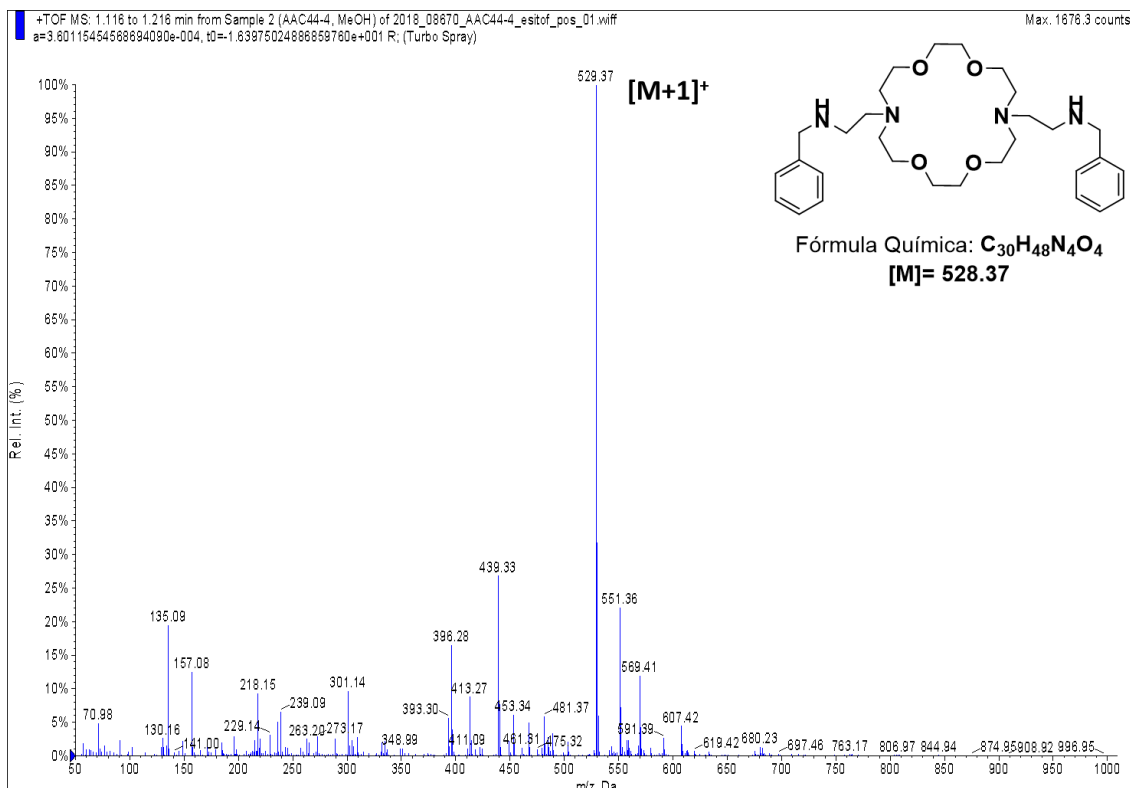
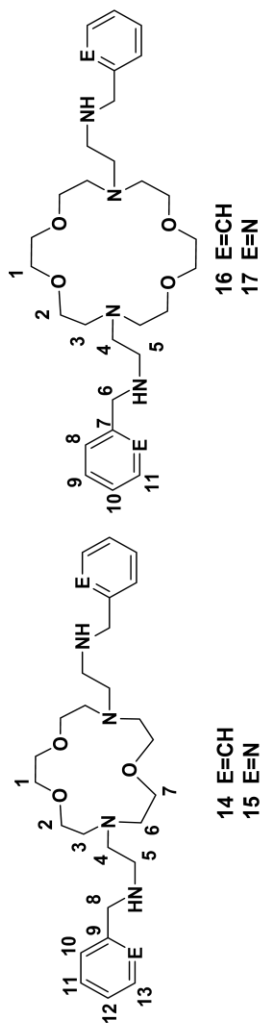


Figura 43. Espectro de masas del compuesto 16.

Una señal característica que prueba la obtención de la amina secundaria es la que aparece entre  $\delta = 3.5$  a  $3.7$  ppm en el espectro de RMN de  $^1H$  que corresponde a los protones del grupo metileno bencílico ( $Ar-CH_2-N$ , Ver Esquema 34 y Tabla 19). Por otro lado, en los espectros de RMN de  $^{13}C$  se observa que al incorporar tener piridilo, la señal para el grupo metileno unido (C8 para los ligantes **14** y **15** y C5 para los ligantes **16** y **17**), se desplaza por alrededor de  $\Delta\delta = 7$  ppm a frecuencias altas comparado con su análogo teniendo el sustituyente fenilo, como se puede observar en la Tabla 20.



**Esquema 34.** Numeración de los átomos de carbono en los ligantes 14-17.

**Tabla 19.** Resumen de desplazamientos en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de 14-17.

Comp.	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13
14	3.53 s	3.50 t (5.9)		2.58-2.67 m		3.48 t (5.1)	3.56		7.29-7.34 m				
15	3.49 s	3.45 t (4.9)		2.54-2.62 m		4.40 t (5.2)	3.50		7.28 d (8)	7.59 d,t (1.8,7.7)	7.09 d,t (1.9, 8)		8.43 d (8)
16	3.54 s	3.52 t (5.7)	2.69 t (5.7)	2.6 a		3.74 s	7.35	7.36	7.31				
17	3.60 s	3.57 t (5.2)		2.67-2.80 m		3.80 s	7.48 m	7.64 m	7.17 m	8.50 m			

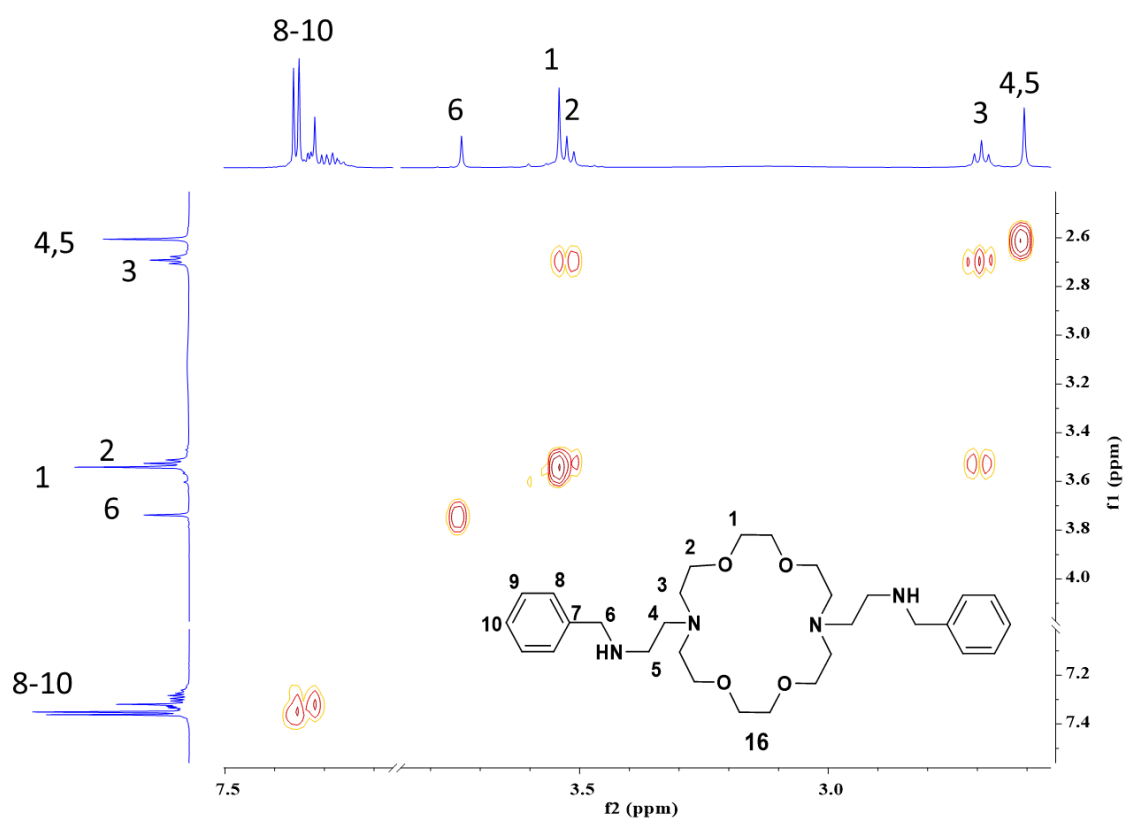
(J en Hz); *sombreado en verde* = hidrógeno de metileno ubicado entre amina y anillo aromático.

**Tabla 20.** Resumen de desplazamientos por RMN de <sup>13</sup>C de 14-17.

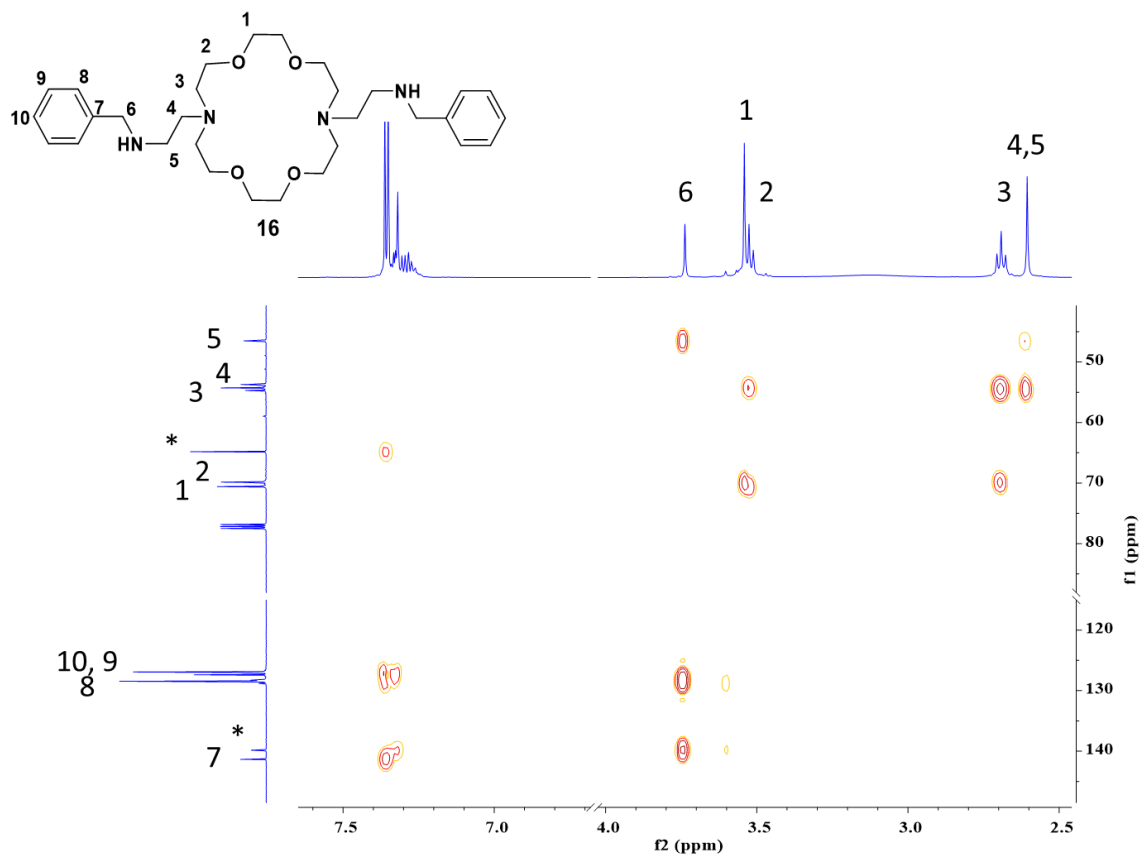
Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
14	70.51	69.65	54.68	54.85	46.89	55.48	70.27	53.94	140.28	128.32	128.47	126.92	
15	70.37	69.39	55.02	55.59	46.87	54.84	70.09	60.74	159.94	148.45	120.54	136.67	122.13
16	70.59	69.85	54.29	54.70	46.51	53.71	139.84	127.38	128.29	127.00			
17	70.60	69.90	53.06	54.33	46.94	60.83	159.70	122.93	136.46	121.94	148.96		

*Sombreado en color verde* = carbono de metileno ubicado entre amina y anillo aromático.

Los desplazamientos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron asignados inequívocamente con la ayuda de técnicas bidimensionales. El experimento de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  permite observar las correlaciones vecinales para los hidrógenos H2 con H3 y H4 con H5. En cambio, el protón del grupo metileno H6 no acopla debido a que no posee hidrógenos vecinos, como ejemplo de lo comentado se presenta el espectro COSY de **16** en la Figura 44. En el experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , por su parte, muestra que este protón (H6) correlaciona con los carbonos asignados como C5, C7 y C8, tal como se muestra en la Figura 45.



**Figura 44.** Espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 45.** Espectro de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  del compuesto **16** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  (\*Alcohol bencílico)

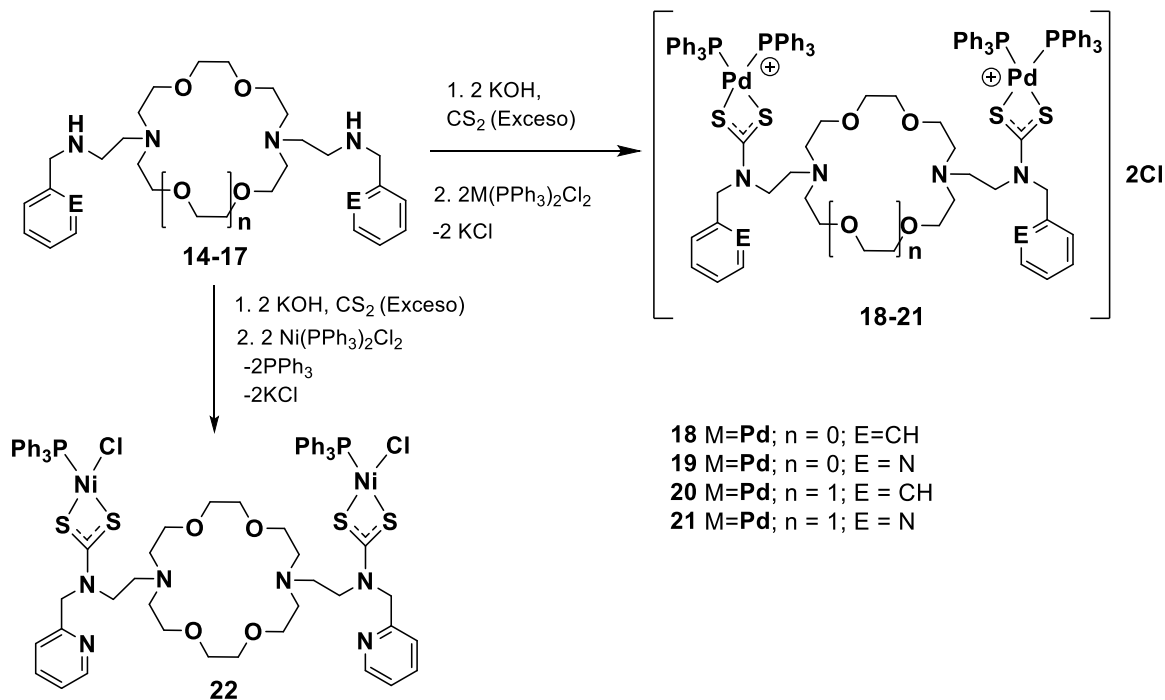
### 3.3.1.3. Síntesis y caracterización de los complejos ditiocarbamato

Las diaminas secundarias obtenidas (**14-17**) se hicieron reaccionar con dos equivalentes de hidróxido de potasio y un exceso de disulfuro de carbono para obtener los grupos ditiocarbamato. La reacción de complejación de Pd(II) se llevó a cabo *in situ* sin aislamiento del ligante libre tal como se muestra en el Esquema 35. Los complejos obtenidos (compuestos **18** a **21**) son sólidos de color café, parcialmente solubles en disolventes orgánicos y se obtuvieron en rendimientos moderados del 50-70%.

Para obtener el compuesto **22** de níquel, se emplearon condiciones similares a las anteriores. Primero se hizo reaccionar la diamina con hidróxido de potasio y un ligero exceso del disulfuro de carbono. Después de 12 h, la solución se llevó a sequedad y se agregaron dos equivalentes del complejo de níquel  $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$  y posteriormente se



agregó una mezcla de disolventes cloroformo/metanol (9:1, v/v). Se llevó a reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se volvió color canela. Se filtró y el filtrado se evaporó el disolvente dando un sólido color violeta.

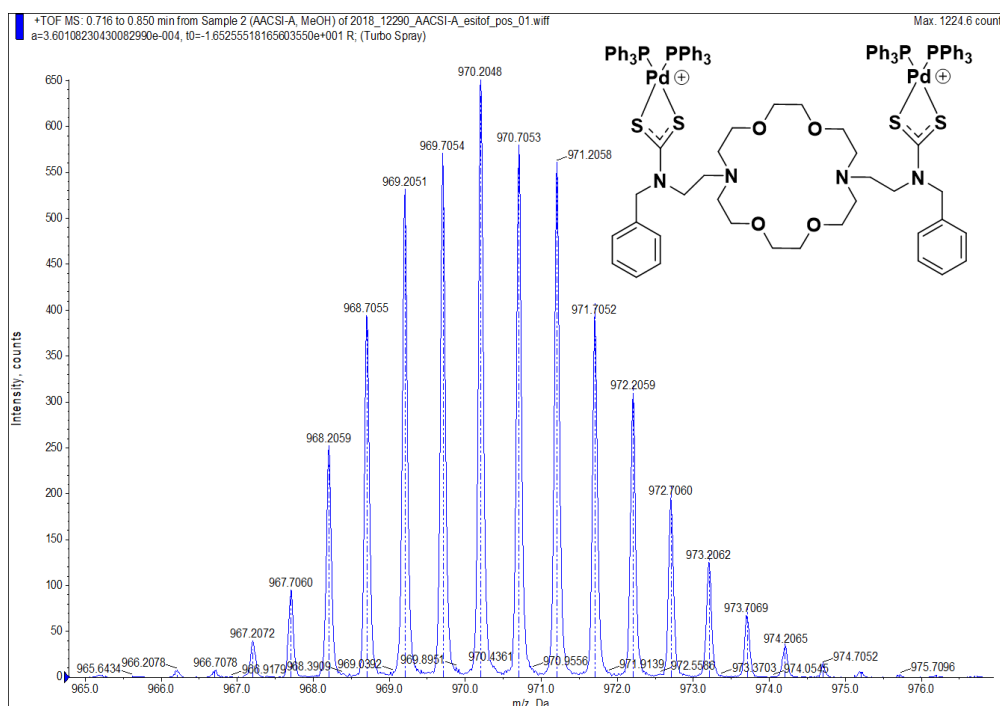


**Esquema 35.** Síntesis de complejos **18-22** a partir de los éteres *lariat* **14-17**. 1) MeOH agit., T. A., 12 h. 2) CHCl<sub>3</sub>/MeOH, reflujo, 4 h.

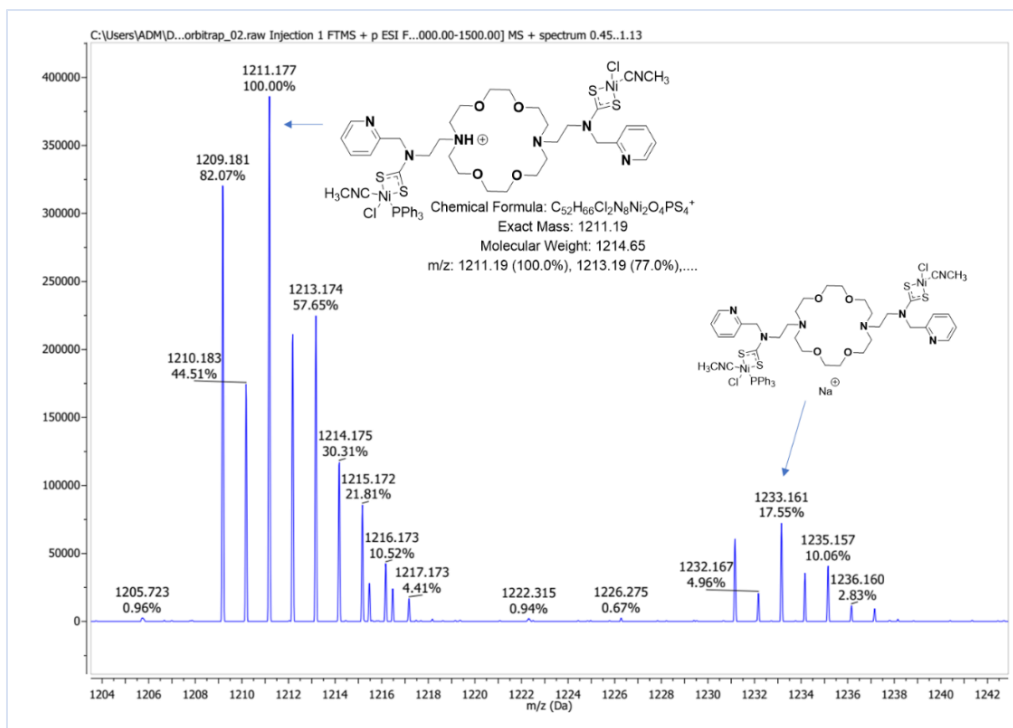
Los complejos **18-21** fueron caracterizados mediante espectrometría de masas por la técnica ESI<sup>+</sup>, tanto en baja resolución como en alta resolución. El pico observado para todos los complejos corresponde a una especie dicatiónica, es decir, cada átomo de paladio se encuentra cargada positivamente (Tabla 21), por lo que solo se observa un valor m/z que corresponde a la mitad del peso molecular. La carga se calculó mediante el inverso de la diferencia entre dos picos vecinos de acuerdo a la referencia.<sup>93</sup> Esto se ilustra a modo de ejemplo, en la Figura 46 se presenta el pico del espectro de alta resolución del compuesto **20** donde  $z = 1/(969.7054 - 969.2051) = 2$ .

**Tabla 21.** Picos encontrados por espectrometría de masas de alta resolución para **18-21**.

Comp.	Fórmula	m/z experimental	m/z teórico	Error, mDa	Error en ppm
<b>18</b>	$C_{102}H_{102}N_4O_3P_4S_4Pd_2^{2+}$	947.1916	947.1921	-1.1876	-0.6229
<b>19</b>	$C_{100}H_{100}N_6O_3P_4S_4Pd_2^{2+}$	948.1894	948.1874	3.9143	2.0641
<b>20</b>	$C_{104}H_{106}N_4O_4P_4S_4Pd_2^{2+}$	969.2051	969.2053	-2.4024	-1.2394
<b>21</b>	$C_{102}H_{104}N_6O_4P_4S_4Pd_2^{2+}$	970.1991	970.2005	-2.4024	-1.2394

**Figura 46.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> de alta resolución del complejo **20**.

A diferencia de lo observado en los complejos de Pd(II), en el espectro de masas del derivado de níquel (compuesto **22**) se detectó un pico en  $m/z = 1211.17$  que corresponde a un fragmento del ion molecular con la pérdida de un grupo trifenilfosfina y la unión de dos moléculas de acetonitrilo proveniente del disolvente usado en la preparación para la espectrometría de masas ( Figura 47). Se observó además el ion molecular incluyendo un ion de sodio  $[M-PPh_3+2CH_3CN+Na]^+$  en  $1233.16$   $m/z$ .

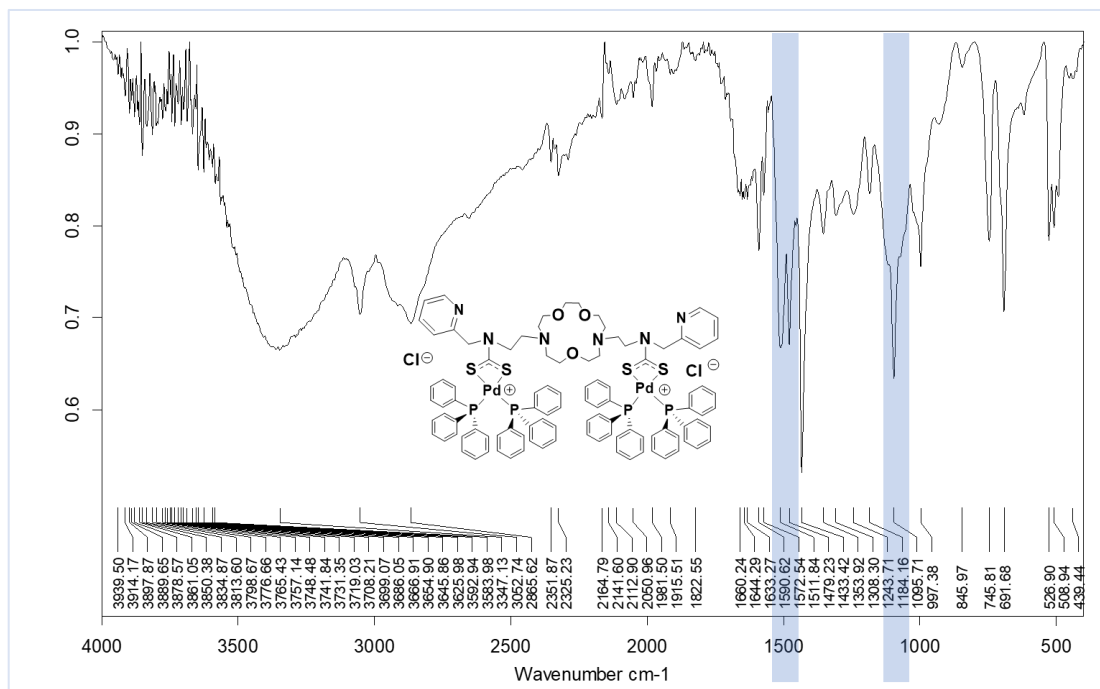


**Figura 47.** Espectro de masas del compuesto **22** (ESI<sup>+</sup>) en metanol/acetonitrilo.

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **18-22** mostraron absorciones características de la formación de los ditiocarbamatos en la región de  $1500\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace parcial del grupo C=N y en  $1095\text{ cm}^{-1}$  para el enlace doble C=S; Además, se observó la banda correspondiente al enlace C-P en  $1433\text{ cm}^{-1}$ . La presencia de una sola banda para este enlace en los espectros de IR se deduce que los dos grupos fosfina tienen un mismo ambiente químico en estado sólido (Tabla 22). Como ejemplo, se muestra el espectro del compuesto **19** en la Figura 48 con las bandas antes mencionadas sombreadas para facilitar su visualización.

**Tabla 22.** Bandas de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ) del espectro IR para los compuestos **18-22**.

Compuesto	C-N	C-P	C=S
<b>18</b>	1514	1433	1094
<b>19</b>	1511	1433	1095
<b>20</b>	1514	1433	1094
<b>21</b>	1513	1433	1095
<b>22</b>	1510	1433	1097



**Figura 48.** Espectro de infrarrojo para el compuesto **19**.

Para facilitar el estudio por RMN de los complejos **18-22**, se aisló una de las sales de ditiocarbamato de potasio (**17-DTC**) la cual se tomó como referencia para hacer comparaciones respecto a los desplazamientos de las señales. La señal correspondiente al carbono del ditiocarbamato aparece a  $\delta = 215.83$  ppm (Figura 49) en el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

Debido a la baja solubilidad de los compuestos **18-22** no se pudieron obtener espectros de buena calidad para los correspondientes complejos de Pd(II) y Ni(II), de manera que el análisis de los complejos por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fue complicado. Se empleó como disolvente DMSO- $d_6$  y para algunos de ellos se usó una mezcla  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$ . Esto permitió identificar el desplazamiento del carbono del grupo ditiocarbamato, el cual aparece entre  $\delta = 204$  y  $205$  ppm, lo que indica un desplazamiento a menor frecuencia respecto del ligante **17-DTC** causado por un efecto de protección por parte del metal (retro donación). Como ejemplo se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del complejo **20** en la Figura 50, en el que se observa la señal del carbono del ditiocarbamato en  $\delta = 205.26$  ppm, lo que indica una diferencia en desplazamiento de  $\Delta\delta = 10$  ppm a frecuencias más bajas; Los otros desplazamientos de los compuestos restantes se resumen en la Tabla 23.

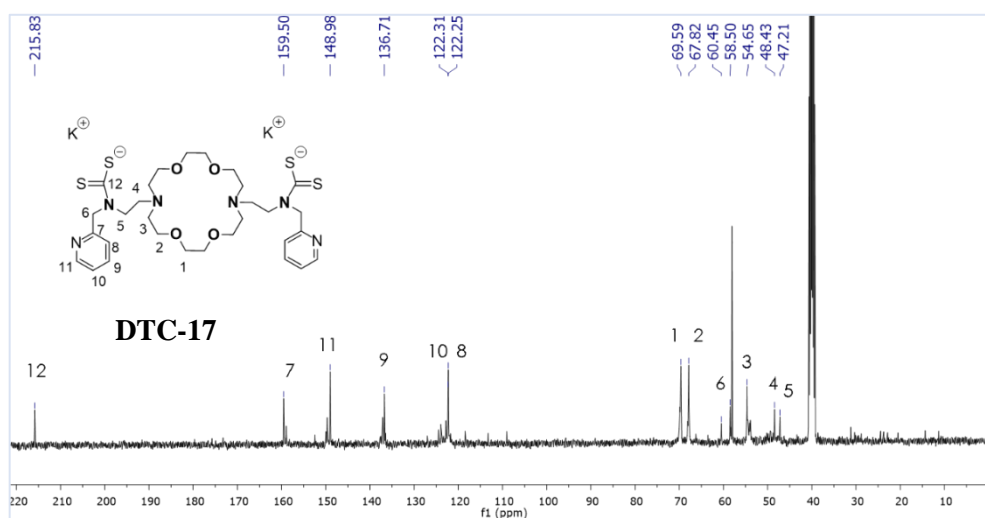


Figura 49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz del compuesto **18** en  $\text{DMSO-d}_6$ .

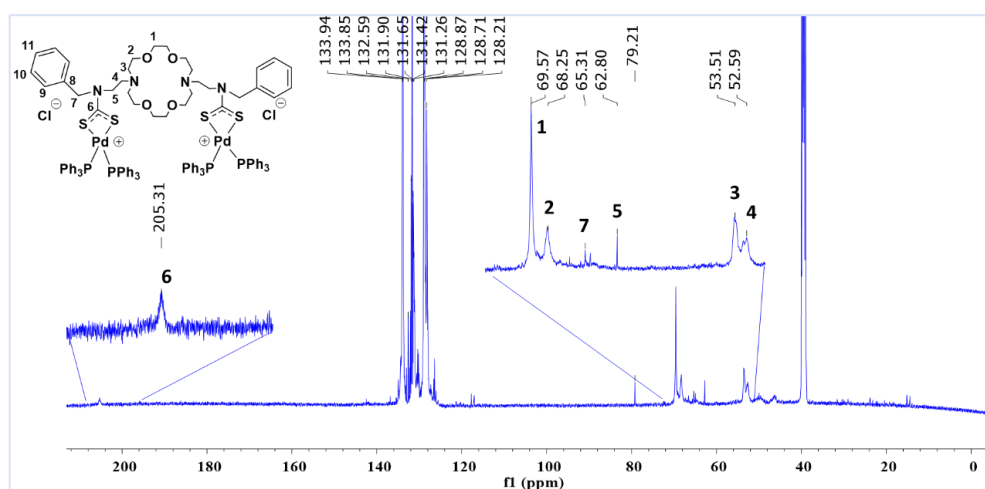


Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz del complejo **20** en  $\text{DMSO-d}_6$ .

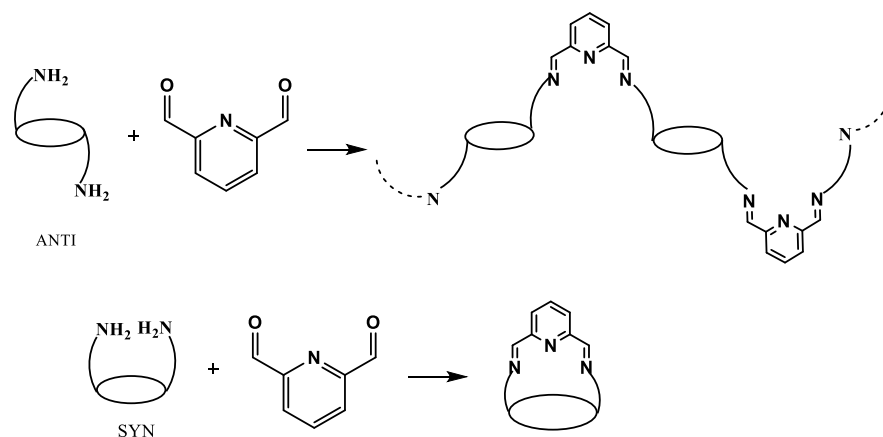
Tabla 23. Resumen de desplazamientos en RMN de  $^{13}\text{C}$  de los complejos **18-22** que fueron preparados de ditiocarbamatos con brazos añadidos (carbono de  $\text{N}^{13}\text{CS}_2$  en negrita)

Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
<b>17-DTC</b>	69.5	67.8	54.6	48.4	47.2	<b>215.8</b>	60.4	159.5	122.5
<b>18</b>	69.5	68.3	53.7	52.9	68.7	52.6	64.6	<b>205.1</b>	68.9
<b>19</b>	69.6	68.5	54.0	54.0	69.4	51.9	58.2	<b>205.8</b>	64.6
<b>20</b>	69.5	69.2	53.5	52.5	62.8	<b>205.3</b>	65.3	136.8	128.8
<b>21</b>	69.5	68.5	53.6	52.2	53.3	<b>204.1</b>	64.1	161.8	123.0
<b>22</b>	70.7	69.83	54.5	54.5	64.7	<b>205.6</b>	68.3	-	123.38



mismo lado). Tal como se puede ver en el Esquema 37, para que la condensación entre la diamina y el dialdehído conduzca de manera efectiva al macrobiciclo diimínico es necesario que la diamina precursora se encuentre en conformación *syn* ya que en caso de que se encuentre en conformación *anti* el producto final de la condensación será un polímero.<sup>132</sup>

Dada su relativa flexibilidad, se ha observado que en su forma libre (no coordinada) estas diaminas derivadas de diazacoronas (estructuralmente éteres *lariat*) adoptan siempre la conformación *anti* por ser la menos impedida estéricamente. Por ello, para que la ruta sintética propuesta sea eficaz es necesario “forzar/obligar” de alguna manera a estas diaminas precursoras a adoptar la necesaria conformación *syn*, lo que se ha visto que se puede conseguir fácilmente incorporando al sistema un centro metálico de tamaño y capacidad coordinativa adecuados para “obligar” a la diamina a disponerse en *syn*.

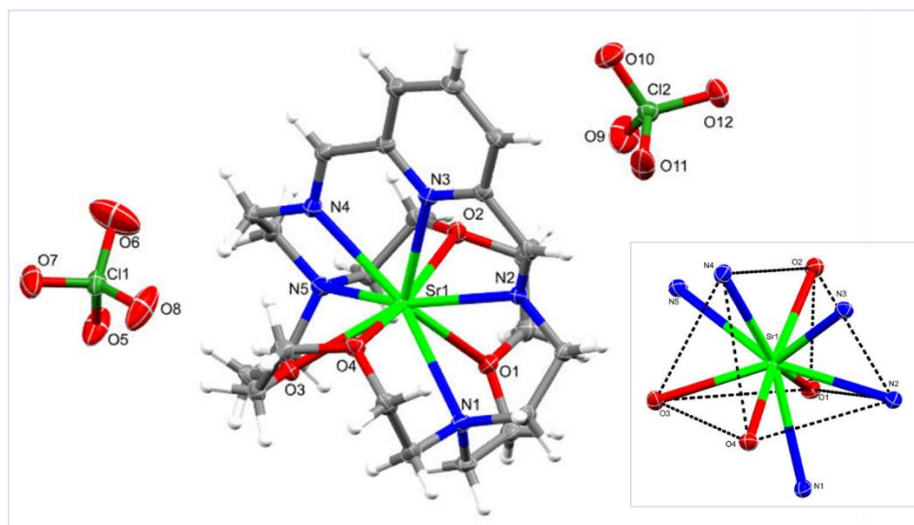


**Esquema 37.** Producto obtenido entre de las dos conformaciones de las cadenas de la etilamina: *syn* y *anti*.

En nuestro caso, se eligió el Sr(II) como plantilla y en ambos casos se observa que el macrobiciclo esperado se obtiene en buenos rendimientos, aislándose como el correspondiente complejo de este catión (**23** y **24**). Se concluye, por tanto, que el Sr(II) actúa como plantilla “permanente”. Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante espectrometría de masas, y espectroscopias IR y RMN. Además, para **24** se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos-X que inequívocamente confirman la presencia del metal en el interior de la cavidad macrobicíclica, al mismo

tiempo que dos moléculas de perclorato están presentes, pero estas, quedan fuera de la esfera de coordinación del metal y solo fungen como contraión (ver Figura 51).

La nona coordinación alrededor del metal estroncio está soportada por cuatro enlaces Sr-O de parte de los átomos de oxígeno del éter corona cuyas distancias de enlace son bastante similares (2.59 y 2.64 Å), dos enlaces Sr-N por parte de los átomos de nitrógeno del éter corona con distancias de 2.79-2.81 Å, dos enlaces Sr-N provenientes de los átomos de nitrógenos de iminas y un enlace Sr-N con piridina con distancias de 2.65-2.67 Å (Tabla 24). La geometría alrededor del metal resulta ser prisma trigonal triapicado que es comúnmente observada para un número de coordinación 9.<sup>133</sup>



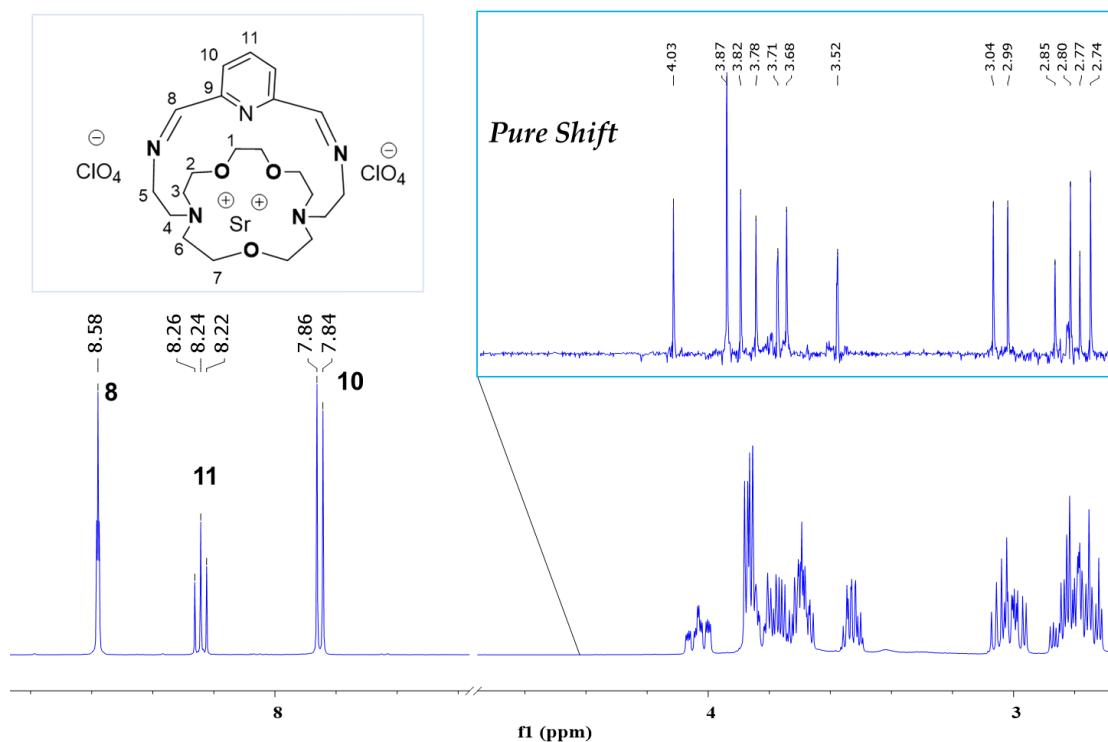
**Figura 51.** Estructura obtenida por difracción de rayos-X del compuesto **24**. En el cuadro se muestra el poliedro obtenido de la coordinación alrededor del metal.

**Tabla 24.** Distancias de enlace de la esfera de coordinación del átomo de estroncio para **24**.

Enlace	Distancia en Å
Sr-O1	2.6455(19)
Sr-O2	2.6158(17)
Sr-O3	2.5984(18)
Sr-O4	2.6409(16)
Sr-N1	2.812(2)
Sr-N2	2.658(2)
Sr-N3	2.666(2)
Sr-N4	2.675(2)
Sr-N5	2.797(2)

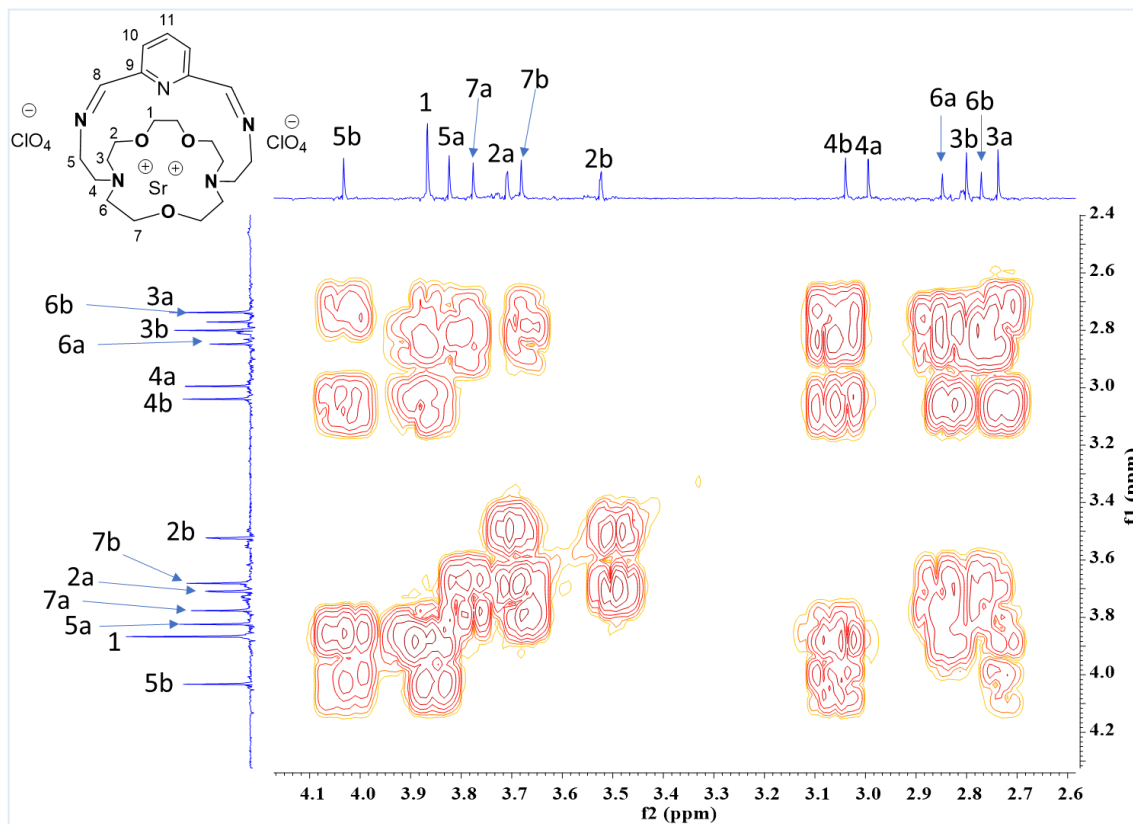


Para el compuesto **23** no se obtuvieron cristales adecuados para su análisis; por lo que se caracterizó por RMN de 1D y 2D y espectrometría de masas. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a frecuencias altas se identificaron las señales: grupo imino en 8.58 ppm, los hidrógenos del fragmento piridilo H11 como triplete ( $J=8$  Hz) y H10 como un doblete ( $J=8$  Hz), en 8.24 y 7.85 ppm, respectivamente. En la región alifática, mostraron señales con una importante complejidad (Figura 52 abajo), debido a que la estructura es bastante rígida y la mayoría de los hidrógenos se encuentran en entornos diferentes. No obstante, se llevó a cabo un experimento de *Pure Shift* RMN de  $^1\text{H}$  para reducir dicha complejidad. Esta técnica, específicamente, suprime los efectos del acoplamiento homonuclear, lo que permite que se produzcan espectros de RMN de  $^1\text{H}$  que contienen solo el desplazamiento químico, sin multiplicidad, lo que proporciona una mejora importante en la resolución.<sup>134</sup> El espectro de *Pure Shift* del compuesto **23** (Figura 52 arriba), nos ayudó para asignar los hidrógenos de los grupos metilenos, en combinación con espectros bidimensionales como COSY, HSQC y HMBC.



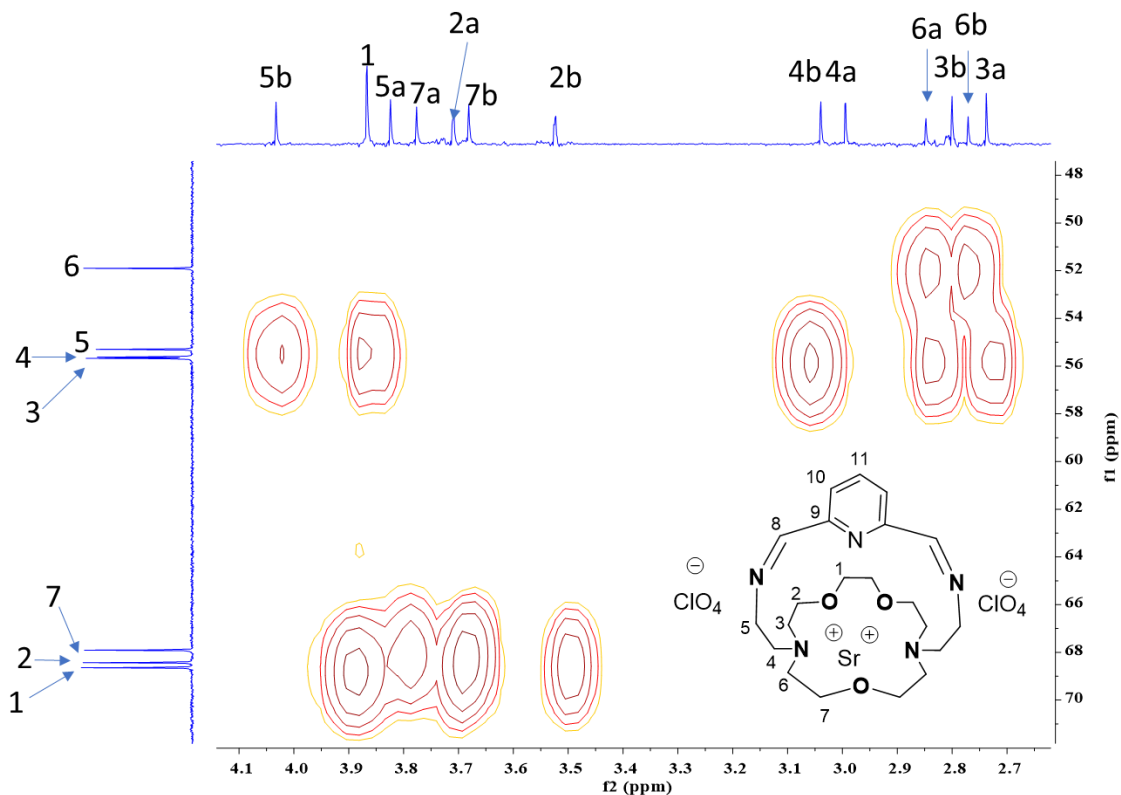
**Figura 52.** Espectros del compuesto **23**: RMN de  $^1\text{H}$  (abajo) y ampliación en la región de los grupos metilenos de la técnica *Pure Shift* RMN de  $^1\text{H}$  (arriba).

El espectro de correlación COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de la Figura 53 muestra las correlaciones correspondientes entre los protones H2 y H3, H4 y H5, H6 y H7. Aun así, los hidrógenos de cada grupo metileno aparecen como señales dobles ya que registran acoplamientos axial y ecuatorial, con excepción del hidrógeno H1. La asignación se tomó como referencia la señal de H5b y H5a que son los más afectados químicamente por la cercanía al enlace imínico, estos correlacionan con otro par asignados como H4a y H4b.



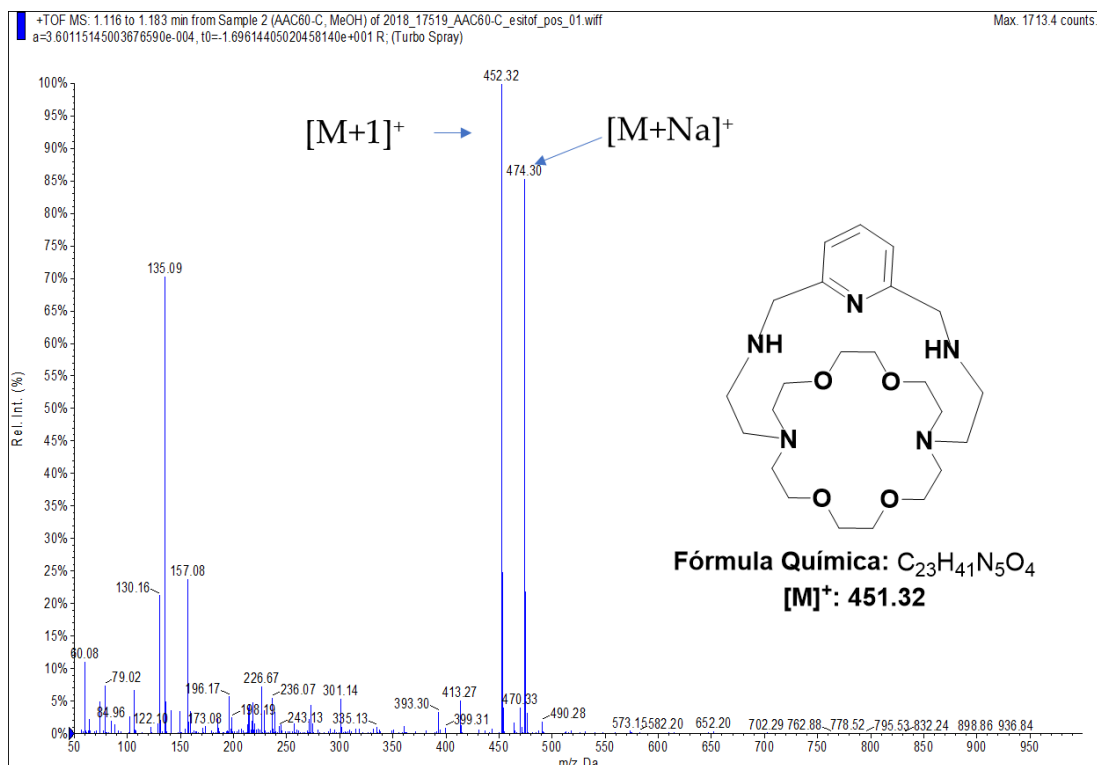
**Figura 53.** Espectro de correlación COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compuesto **23** (*Pure Shift* RMN de  $^1\text{H}$ ).

Los espectros HSQC fueron de gran ayuda para definir cada pareja de señales (Ha y Hb), ya que estos correlacionaban con una sola señal en carbono. En la Figura 54 se observa que los protones H6a y H6b correlacionan con una sola señal en el espectro (C6); H2a y H2b con la señal C2, aunque estos se traslapen con las señales de H5a y H5b que correlacionan con C5, pero se pueden diferenciar por la ligera diferencia en el desplazamiento de las señales. De la misma manera, el par de protones H4a y H4b correlaciona con la señal C4, mientras que H1 solo correlaciona con C1.



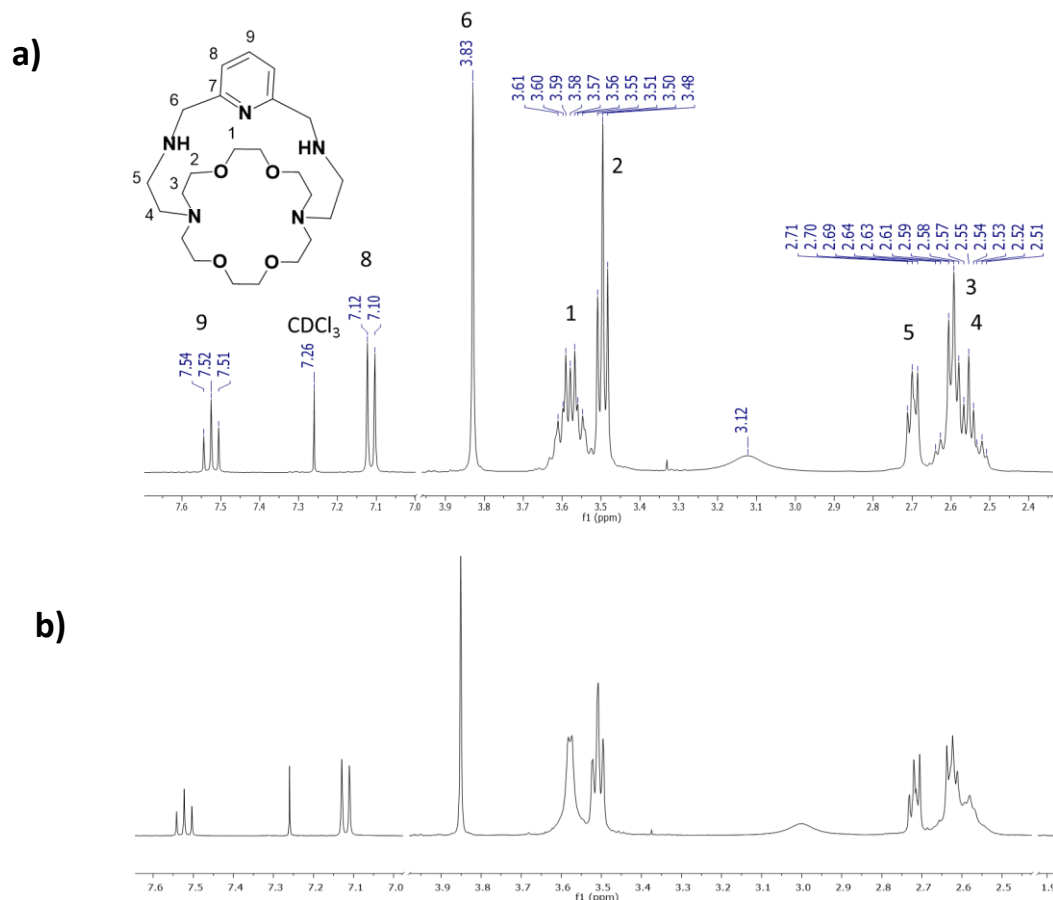
**Figura 54.** Espectro de correlación HSQC del compuesto **23**. (Se empleó, *Pure Shift* RMN de  $^1\text{H}$ )

Tal como se indicó arriba, los compuestos **25** y **26** se obtuvieron, respectivamente, por reducción con  $\text{NaBH}_4$  de **23** y **24**, y fueron convenientemente caracterizados por espectroscopía y espectrometría de masas. El espectro de masas del compuesto **25** se observó el pico del ion molecular en  $m/z = 408.30$   $[\text{M}+1]^+$  (Anexo), mientras que para el compuesto **26** se observaron dos picos en el espectro, uno en  $m/z = 452.32$  que corresponde al ion molecular del compuesto protonado  $[\text{M}+1]^+$  y otro pico en  $m/z = 474.30$  que correspondiente al ion  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Figura 55). Este último pico es debido al artefacto de ionización de la técnica ( $\text{ESI}^+$ ).

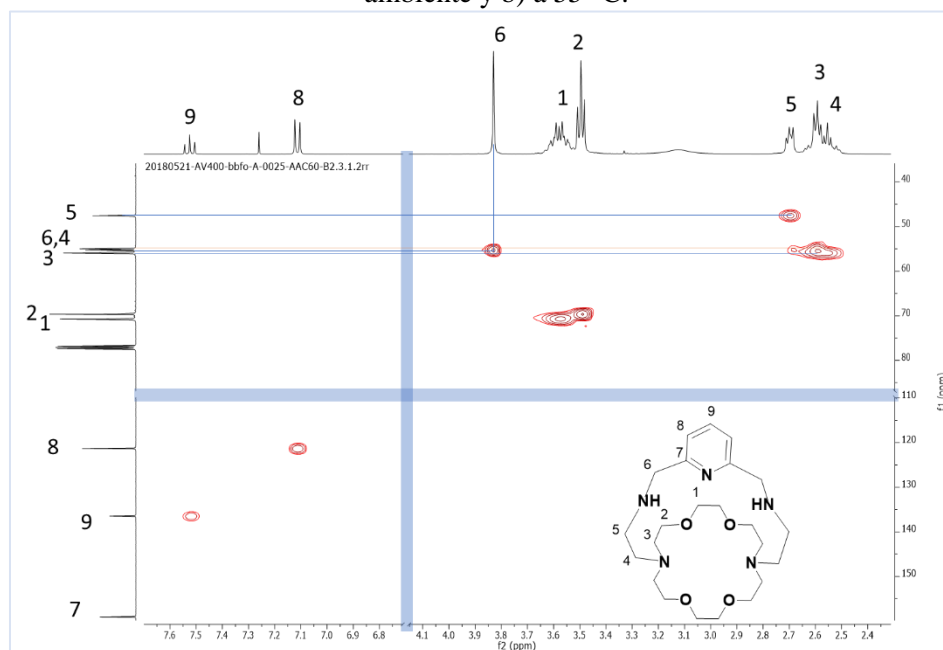


**Figura 55.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> para el compuesto **26**.

La caracterización por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, HSQC y HMBC completó la asignación del compuesto **26**. Del espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 56a) se puede deducir que el compuesto posee simetría C<sub>2</sub>, debido a que se observan señales simples, con excepción del protón H1. Este aparece como una señal doble de quintetos centrado en 3.58 ppm. Debido a ello, se hizo un experimento de RMN de <sup>1</sup>H a alta temperatura, para ver el comportamiento de este grupo de señales. Se observó que, a 55°C, la señal para H1 se simplifica (Figura 56b). Por otro lado, este grupo de señales solo correlaciona con un carbono (C1) en el espectro bidimensional HSQC (Figura 57), confirmando de que se trata del hidrógeno H1.



**Figura 56.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz del compuesto **26** en  $\text{CDCl}_3$  a) a temperatura ambiente y b) a 55 °C.

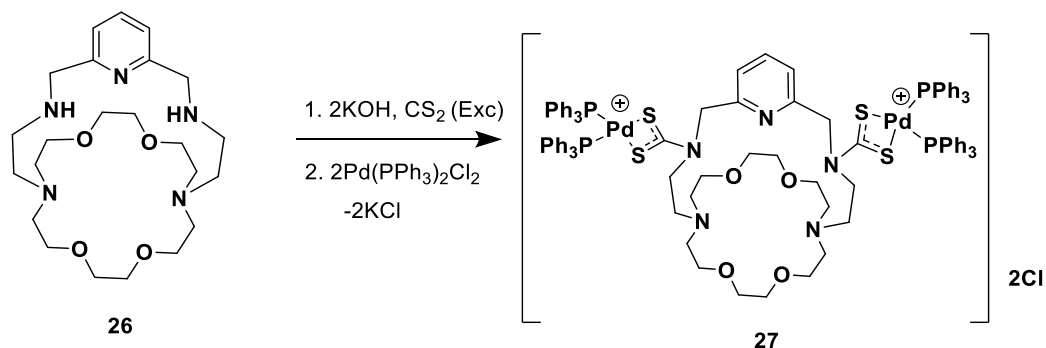


**Figura 57.** Espectro de HSQC del compuesto **26** en  $\text{CDCl}_3$ . (las bandas sombreadas indican recortes)

El ligante **25** se obtuvo impuro, ya que por espectrometría de masas a pesar de que se observó la completa reducción, se observó también la presencia del metal estroncio usado como *plantilla*. Esto se confirmó por RMN ya que se observaron señales dobles para la región alifática y aromática, ambos en una proporción 1:3 (Ver Figura A16 en Anexo), lo que se atribuye a que, dado el tamaño más pequeño de este macrobiciclo, el estroncio queda mejor encapsulado y más difícil ser liberado de la cavidad.

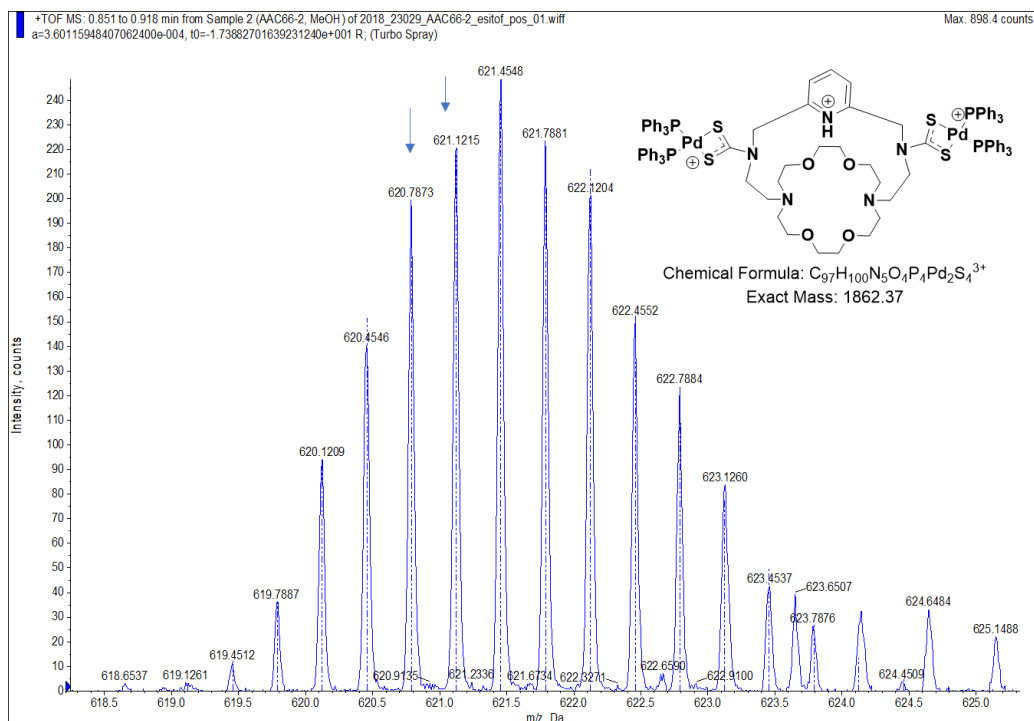
### 3.3.2.2. Síntesis y caracterización de los ditiocarbamatos

El macrobiciclo **26** se tomó como compuesto de partida para preparar ditiocarbamatos. Para ello, se hizo reaccionar este compuesto con dos equivalentes de disulfuro de carbono y 2 equivalentes de hidróxido de potasio, como se muestra en el Esquema 38. En el mismo matraz se llevó a cabo el intercambio metálico para la complejación con paladio, empleando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . Se obtuvo el complejo en forma de un sólido rojizo, el cual resultó ser soluble en cloroformo.



Esquema 38. Síntesis del complejo ditiocarbamato macrobicclico **27**.

Este complejo **27** se caracterizó mediante espectrometría de masas donde se identificaron dos picos. Una especie dicatiónica que resulta de la carga positiva en cada átomo de paladio (similares a los compuestos **18-21**) y un pico para una especie tricatiónica que resulta de la carga +2 de los dos átomos de paladio y de la protonación de uno de los átomos de nitrógeno. Este último ion se observó en  $m/z = 621.1215$ . El patrón isotópico del espectro de alta resolución (Figura 58) corresponde al calculado (líneas punteadas). La determinación de la carga  $z$  se llevó a cabo tomando el inverso de la diferencia de los picos señalados dando un valor de  $z=3$ .



**Figura 58.** Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>) de alta resolución del compuesto **27**.

La caracterización espectroscópica de este compuesto se llevó a cabo por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Esta última mostró el desplazamiento del carbono del ditiocarbamato en  $\delta = 212$  ppm, casi 7 ppm a frecuencias más altas comparado con los precursores sales de ditiocarbamatos alcalinos descritos anteriormente en la presente tesis. El desplazamiento muy distinto a sus análogos de cadena abierta (**18-21**) puede deberse a diferentes factores como son: el tener un grupo altamente electro atractor como lo es la piridina cerca del nitrógeno del ditiocarbamato, la rigidez de la molécula y/o la mezcla de disolventes DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>. No obstante, se observó una sola señal para este carbono, ver Figura 59.

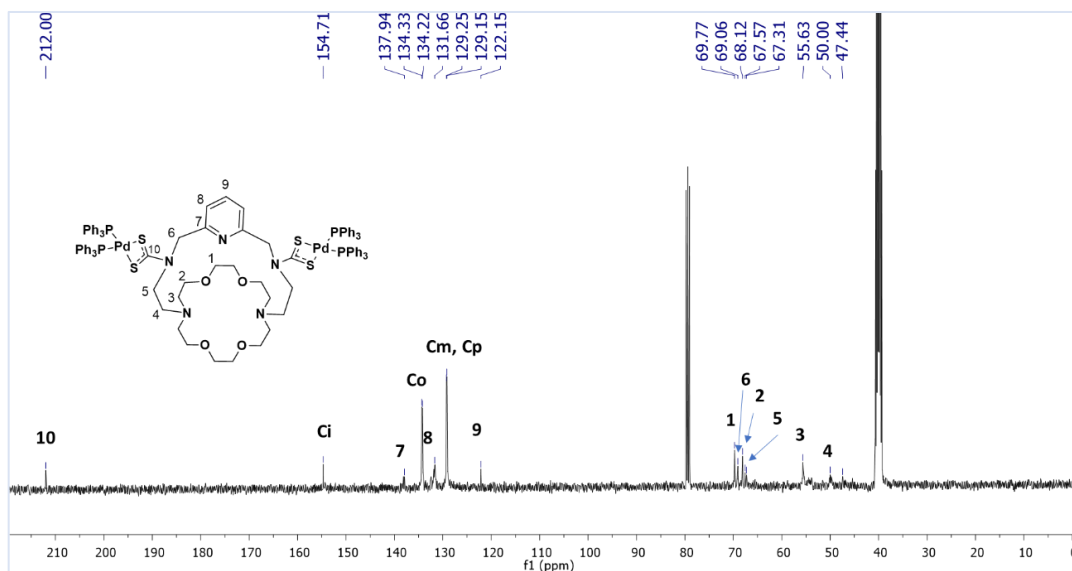


Figura 59. Espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **27** (100 MHz, DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$ ).

### 3.3.3 Conclusiones del capítulo III

Las rutas de síntesis de los complejos de paladio **18-22** y **27** resultaron largas. Por ello, se obtuvieron los compuestos deseados en bajos rendimientos, aunque, se lograron caracterizar completamente, no se obtuvieron muestras suficientes para su recristalización y llevar a cabo un análisis de su estructura molecular por difracción de rayos-X de monocristal. Dichos compuestos resultan ser bastante interesantes dado que se pueden considerar como ditópicos; por un lado, tienen átomos donadores en el éter corona que pueden alojar selectivamente a átomos metálicos y por el otro, los metales unidos al grupo DTC pueden funcionar como sistemas aceptores.

Por otro lado, se exploró la síntesis de macrobiciclos utilizando un metal como plantilla, estos compuestos pueden caracterizarse usando técnicas de resonancia poco comunes como suprimiendo el acoplamiento homonuclear, debido a que los hidrógenos adquieren ambientes químicos distintos y producen espectros complejos. La formación de ditiocarbamatos de estos mismos (**27**), pueden producir compuestos más selectivos, ya que, al tener una cavidad definida pueden alojar a un catión de tamaño específico y al igual que los anteriores pueden fungir como compuestos ditópicos.



## 4. CONCLUSIONES GENERALES

---

El primer capítulo mostró que el éter 1,10-diaza-18-corona-6 (**DC6**) puede formar complejos estables con diferentes metales de transición e inhibir la reactividad de los grupos amino para formar DTCs del éter corona. La recristalización de los complejos metálicos en diferentes disolventes derivó en la obtención de diferentes isómeros como se vio en los compuestos de Pd(II) y Pb(II). La geometría de coordinación y conformación de los complejos en estado sólido depende en gran medida del tamaño del catión metálico, así como del disolvente de cristalización empleado. Este último punto resulta importante si consideramos que los complejos metálicos referidos se han empleado como catalizadores en solución, de manera que la selección del disolvente para el proceso catalítico puede ser de vital importancia porque puede influir de manera directa en la velocidad de reacción al ser factor determinante la conformación del éter corona.

En el segundo capítulo se llevó a cabo la conversión de los grupos amina del éter **DC6** a ditiocarbamatos, los cuales se emplearon para formar complejos metálicos de Ni(II), Pd(II) o Pt(II). Se observó que, a pesar de usar condiciones de reacción y compuestos similares de partida, el derivado de níquel mostró un comportamiento diferente al obtener un complejo neutro, mientras que los derivados de Pd(II) y Pt(II) fueron iónicos, de manera que se observó la preferencia de unión del ligante trifenilfosfina hacia los metales más blandos como paladio y platino. El derivado de níquel, al tener una estructura diferente también tiene características físicas diferentes lo que fue un impedimento para realizar pruebas biológicas, ya que se descompone en solución. Para los complejos de Pd(II) y Pt(II) se llevó a cabo las reacciones de intercambio de los aniones cloruro por tetrafenilborato para formar complejos más estables.

La estabilidad de los complejos de Pd(II) y Pt(II) en solución acuosa permitió realizar un análisis de la actividad antitumoral *in vitro* contra las líneas celulares HeLa-229, A2780 y A2780*cis*. Encontrando una buena actividad anti proliferativa del compuesto de Pt contra la línea celular A2780*cis*, la cual es incluso mayor que la observada en la referencia (*cisplatino*). Esta actividad puede aumentarse mediante la adición de una solución acuosa de NaCl o KCl.

Adicionalmente, el mismo derivado de éter corona-DTC se hizo reaccionar con derivados de triorganoestaño. Se encontró que la geometría de los reactivos y el modo de coordinación promovieron la formación de estructuras metalomacrocíclicas y de tipo jaula, a diferencia de la reactividad mostrada con los metales del grupo 10 donde solo se obtuvieron estructuras discretas. Los metalomacrociclos sintetizados son bastante atractivos para estudios de reconocimiento selectivo para moléculas más pequeñas.

Finalmente, en el capítulo 3, la versatilidad de los ligantes **DC6** y **DC5** permitió la funcionalización en los grupos amina para la incorporación de nuevos brazos y así obtener ligantes del tipo bibraquial que incluyen aminas primarias y secundarias. Se sintetizaron 4 nuevos ligantes, mismos que fueron funcionalizados con grupos ditiocarbamato. La reactividad con derivados de Pd(II) permitió obtener nuevos complejos, los cuales mostraron poca solubilidad. Esta problemática afectó su caracterización, por ejemplo, en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se observaron señales anchas, posiblemente debido a la mayor movilidad estructural de los mismos y posible coordinación del metal a un mayor número de átomos donadores. Por lo anterior, el uso para posibles aplicaciones biológicas se ve restringido.

Sin embargo, dada la naturaleza macrocíclica de los nuevos ligantes bibraquiales, en donde los brazos adicionales incluyen grupos donadores adicionales, éstos podrían fungir como ligantes versátiles para el reconocimiento molecular o como bloques de construcción para la formación de estructuras metalasupramoleculares. La investigación en esta dirección aún continúa en el laboratorio.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

---

### 5.1. Disolventes y reactivos usados

#### 5.1.1. Disolventes para síntesis:

- Metanol grado reactivo
- Etanol absoluto
- Cloroformo grado reactivo
- Diclorometano grado reactivo
- Tolueno
- Acetonitrilo
- Isopropanol
- Éter etílico
- Éter isopropílico
- Hexano
- Agua Milli-Q

#### 5.1.2. Disolventes para RMN:

- Oxido de deuterio ( $D_2O$ )
- Cloroformo deuterado ( $CDCl_3$ )
- Dimetilsulfóxido deuterado ( $DMSO-d_6$ )
- Acetonitrilo deuterado ( $CD_3CN$ )

#### 5.1.3. Reactivos usados (obtenidas de sigma aldrich)

- 1,10-diaza-18-corona-6 (1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano) o **Kryptofix<sup>®</sup> 22** para síntesis Merck, (**DC6**).
- 1,7-diaza-15-corona-5 (1,4,10-Trioxa-7,13-diaza-cyclopentadecane) o **Kryptofix<sup>®</sup> 21** de Merk, (**DC5**).
- *Bis*-trifenilfosfinadichloroplatino  $(PPh_3)_2PdCl_2$
- 2,6-Piridincarboxaldehído
- Trifenilfosfina
- *Cis-bis*acetonitrilodichloroplatino  $(CH_3CN)_2PtCl_2$ .
- *Cis-bis*benzonitrilodichloroplatino  $(PhCN)_2PtCl_2$ .
- Ciclooctadienilodichloroplatino  $(COD)PtCl_2$ .
- Cloruro de níquel hexahidratado  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ .
- 2-Formilpiridina

- Benzaldehído
- Bromometilftalimida
- 2-Bromoetilftalimida
- 3-Bromopropilftalimida
- Ácido clorhídrico al 36%
- Carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )
- Hidróxido de potasio (KOH)
- Hidróxido de litio monohidratado ( $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ )
- Perclorato de Estroncio [ $\text{Sr}(\text{ClO}_4)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ]

## 5.2. Instrumentación

- Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Büchi B-540 digital utilizando capilares en un rango de 30 a 360 °C.
- Los espectros de infrarrojo fueron determinados mediante la técnica ATR en la región de  $500\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  en un espectrómetro Nicolet 6700 FT-IR Thermo Scientific y en un equipo Bruker Vector 22 con accesorio ATR de diamante Specac Golden Gate.
- La espectrometría de masas (EM) se realizó en un instrumento JEOLMStation 700 por la técnica  $\text{FAB}^+$  con un intervalo espectral de 1 a 1000 m/z. También se usó un equipo Q-TOF AB Sciex QStar Elite usando la técnica  $\text{ESI}^+$  con un intervalo espectral de 1-2000 m/z. además de un equipo Thermo LTQ-Orbitrap Discovery usando la técnica  $\text{ESI}^+$ .
- Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{119}\text{Sn}$  y  $^{11}\text{B}$  se determinaron en los equipos Varian Inova Unity 400 MHz, Varian Mercury 200 MHz, Bruker avance 300 MHz, Bruker AVANCE III HD 500 MHz y JEOL RMN 600 MHz. Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker AVANCE 500 equipado con criosonda dual  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  y sonda inversa BBI con desacoplamiento en banda ancha. Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker AVANCE III HD 400 equipado con sonda BBFO para observación en banda ancha y sonda HR-MAS  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  para muestras semisólidas. En todos los casos se usaron como referencia interna tetrametilsilano

(TMS,  $\delta=0.0$  ppm). Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamientos ( $J$ ) se describen en Hertz (Hz). Para procesar los FID's se utilizó el programa MestReNova v12.0.0-20080.<sup>135</sup>

### 5.3. Difracción de rayos-X de monocristal

Los datos de difracción de rayos-X para monocristales de los complejos **1a**, **1b**, **2a**, **3**, **5** y **6** se obtuvieron con un difractómetro Agilent SuperNova con detector de área MoK $\alpha$  ( $\lambda=0.71073$  Å) y CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1.54184$  Å) equipado con el detector de área EOsS2 CCD y un Oxford Instruments Cryogen cooler. El compuesto **7** en un equipo Enraf Nonius Kappa-CCD con radiación de MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0.7173$  Å) y el compuesto **22** se obtuvo en un equipo Bruker X8 APEX, con tubo de molibdeno, fuente de foco fino, con monocromador de grafito, y el método de medida es por rotación en omega y phi con narrow frames o narrow scan. Todos los datos fueron colectados a 100 K con excepción del compuesto **7** que fue a 296 K. Los parámetros de la celda fueron determinados utilizando las reflexiones colectadas en el programa Olex2-1.2<sup>136</sup> y la solución de las estructuras y refinamiento se llevaron a cabo con el programa ShelXTL.<sup>137</sup> Todos los átomos con excepción de hidrógenos fueron refinados anisotrópicamente. Las figuras fueron generadas con el programa Mercury.<sup>138</sup>

### 5.4. Líneas celulares y condiciones de cultivo

Los estudios de citotoxicidad de los compuestos se llevaron a cabo en las líneas celulares HeLa-229 (células de carcinoma de cérvix humano), proporcionadas por la Dra. Guadalupe Mengod (CSIC-IDIBAPS, Barcelona), y A2780 y A2780*cis* (células de carcinoma de ovario humano), procedentes de la European Collection of Cell Cultures a través de Sigma-Aldrich.

Las células de tipo HeLa-229 se cultivaron con medio de crecimiento DMEM (Dulbecco Modified Eagle's Medium) suplementado con un 10% de FCS (Fetal Calf Serum) y L-Glutamina (2 mM) en una atmósfera de 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>, a una temperatura de 37° C, mientras que las líneas celulares A2780 y A2780*cis* se cultivaron

con medio de crecimiento RPMI 1640 suplementado con un 10% de FBS (Fetal Bovine Serum) y L-Glutamina (2 mM) en una atmósfera de 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>, a una temperatura de 37° C.

Las células se expandieron una vez por semana a placas de 150 mm de diámetro.

## 5.5. Estudio de la citotoxicidad de los compuestos

La inhibición del crecimiento celular inducida por los compuestos se evaluó usando un sistema basado en las sales de tretrazolio del MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl] -2,-5 diphenyltretrazolium bromid).

Las células se sembraron en una placa estéril de 96 pocillos a una densidad de 4000 células/pocillo en 100 µl de medio y se incubaron durante 4-6 horas (HeLa-229) o 24 horas (A2780 y A2780*cis*) en medio de crecimiento. Posteriormente se añadieron los compuestos disueltos en etanol/agua (75:25), manteniendo la misma proporción en cada pocillo. Al cabo de 48 horas (HeLa-229) o 96 horas (A2780 y A2780*cis*) (a 37° C y en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>/95% de O<sub>2</sub>) se añadió 10µl de MTT a cada pocillo y se incubó durante 4 horas. El MTT se preparó a una concentración de 5mg/ml en PBS (NaCl 0.136M, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.47mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 8mM y KCl 2.68mM).

Posteriormente se añadieron 100 µL de SDS al 10% en HCl al 0.01M y se incubó durante 12-14 horas bajo las mismas condiciones experimentales.

Finalmente se realizó una lectura de absorbancia de las placas a una longitud de onda de 595 nm (Tecan M1000 infinite Pro).

Todos los experimentos se realizaron con puntos por triplicado.

El intervalo de medida de absorbancias se valoró entre 1 punto (triplicado) que contenía 4000 células en DMEM (HeLa-229) o 4000 células en RPMI 1640 (A2780, A2780*cis*), en ausencia de factores de crecimiento (se mantiene estable la concentración celular) y otro punto (triplicado) que contenía el medio de crecimiento habitual (que permite medir el crecimiento máximo a las 48 h para las células HeLa-229 o a las 96 h para las A2780 y A2780*cis*).

Se incluyó en todos los experimentos un control con el etanol/agua en el que van disueltos los compuestos, en el que se observó una inhibición del crecimiento del 6-8% (HeLa-229) y del 5-8% (A2780, A2780*cis*), con respecto a un control en el que las células se encuentran en medio de crecimiento habitual.

## 5.6. Análisis y expresión de los resultados

Los experimentos se realizaron por triplicado. Los datos se expresaron como el % de inhibición del crecimiento. Este % de inhibición se calculó en base a la fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = 100 - ((AO * 100) / AT)$$

donde AO es la absorbancia observada en los pocillos con el compuesto objeto de estudio y AT es la absorbancia observada en los pocillos con etanol.

Se evaluó la potencia inhibitoria mediante el cálculo de la curva concentración-% inhibición de este y se ajustó a la ecuación:

$$y = \frac{Emax}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{x}\right)^n}$$

donde  $y$  es el efecto observado a una concentración  $x$ ,  $Emax$  se corresponde con el efecto máximo;  $IC_{50}$  es la concentración a la cual se obtiene una inhibición del crecimiento del 50% y  $n$  es la pendiente de la curva. Este ajuste no lineal se realizó con el programa de regresión GraphPad Prism Versión 2.01, 1996 (GraphPad Software Inc.).

Los parámetros utilizados para la evaluación del compuesto fueron la potencia inhibitoria (la inversa de la  $IC_{50}$ ) y la eficacia (expresada como el % máximo de inhibición alcanzado por el compuesto).

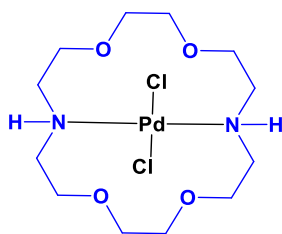
Estos ensayos se llevaron a cabo en la Unidad de Evaluación de Actividades Farmacológicas de Compuestos Químicos (USEF) de la RIAIDT, (Universidade de Santiago de Compostela).

## 5.7. Cálculos teóricos

Todos los cálculos de las estructuras fueron optimizados usando una base híbrida de DFT B3LYP,<sup>88</sup> en combinación con la base def2-TZVP<sup>89</sup> usando el programa G09.<sup>90</sup> Sus modos de frecuencias vibracionales fueron calculados al mismo nivel de teoría para caracterizar todas las estructuras su mínima energía o estado de transición.

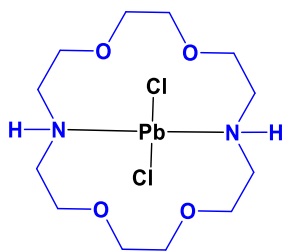
Los estados se caracterizaron por tener una frecuencia imaginaria y para encontrar cada uno de los intermediarios del mecanismo propuesto, en todos los casos siguiendo la vibración de la frecuencia imaginaria que generó el reactivo y el producto. Todos los resultados se visualizaron utilizando el programa Chemcraft v1.6.

## 5.8. Síntesis de los compuestos



**1**

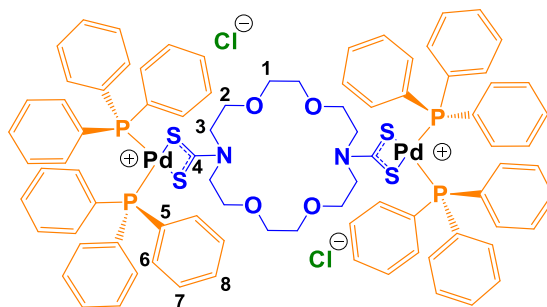
Se partió de 0.05 g de **DC6** el cual fue disuelto en 30 ml de diclorometano, posteriormente se adicionaron 0.049 g de  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ . La solución se agitó a reflujo por 1 hora, posteriormente se filtró y se evaporó el disolvente. Se obtuvo un sólido color naranja el cual fue recristalizado en diclorometano y mezcla diclorometano-metanol 1:1 para los polimorfos **1a** y **1b** respectivamente. P.f. 257–260 °C. **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**: calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pd}$ : 438.0304, experimental: 438.0327 m/z. FT-IR: 3220  $\nu(\text{N-H})$ , 1092  $\nu(\text{C-O})$ , 1042  $\nu(\text{C-O})$   $\text{cm}^{-1}$ .



**2**

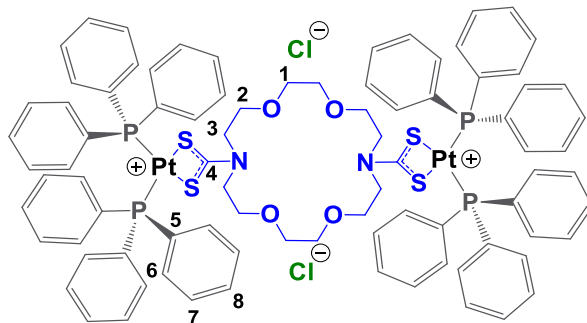


Se obtuvo a partir de 0.01 g de **1** el cual se hizo reaccionar con  $\text{Pb}(\text{S-C}_6\text{F}_5)_2$  en diclorometano por 12 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se obtuvo un precipitado sólido con mezcla **2**/[PdL(S-C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]. Se lavó el sólido con diclorometano para recuperar **2** y se dejó a recristalizar. P.F. 320–322 °C. **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>): calc. C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Pb: 540.1036, experimental: 540.1064 m/z. **FT-IR**: 3221  $\nu(\text{N-H})$ , 1093  $\nu(\text{C-O})$ , 1040  $\nu(\text{C-O})$  cm<sup>-1</sup>.



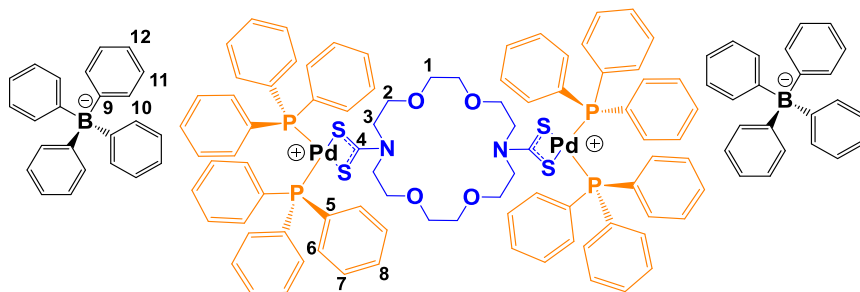
**3**

0.2 g del complejo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  fueron disueltos en 30 ml de cloroformo en un matraz bola de 100 ml, la solución fue agitada 5 minutos para que se disolviera completamente, después se le agregó una solución de metanol que contenía 0.069 g del ligante **DC6-DTC-K**. La solución se llevó a reflujo con agitación durante tres horas. Después, esta fue filtrada y se quitó el disolvente con el rota-evaporador, el sólido resultante fue disuelto en metanol y el residuo sólido se quitó por filtración. Finalmente, la solución se evaporó nuevamente y se recuperó un sólido color amarillo. **Rdto**: 163 mg (67%). **P. f.** = 77-80 °C. **IR-ATR** (cm<sup>-1</sup>) 1521  $\nu(\text{C-N})$ , 1432  $\nu(\text{C-P})$ , 1092  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  = 3.56 (8H1), 3.64 (8H2), 3.97 (8H3), 7.29-7.40 (60[H6, H7, H8]). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  = 69.9 (C1), 67.5 (C2), 50.1 (C3), 203.9 (C4), 133.6 (C6) 131.3 (C5) 128.5 (C7), 127.9 (C8). **RMN de <sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>, 81 MHz)  $\delta$  = 26.0 ppm. **ESI<sup>+</sup> MS-HR** (m/z) calculado para [C<sub>86</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P<sub>4</sub>S<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>: 836.1161. Encontrado: 836.1081.



4

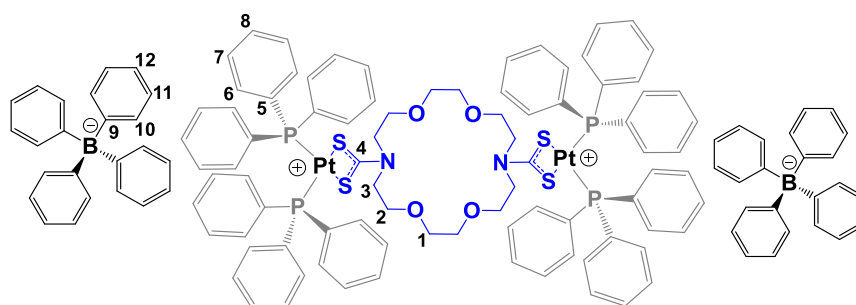
PtCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> fue preparado *in situ* a partir de 0.025 g de PtCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> en 30 ml de cloroformo en un matraz bola de 100 ml. La solución se agitó por 5 min y se agregaron lentamente 0.0275 g de trifenilfosfina. Se llevó a reflujo con agitación por 1 hora. Después, se agregó una solución metanólica que contenía 0.0129 g del ligante **DC6-DTC-K** gota a gota. La solución se dejó a reflujo por dos horas más. Posteriormente, la solución se filtró y se evaporó el disolvente, el sólido resultante fue disuelto en metanol y se removieron los residuos sólidos por filtración. Finalmente, la solución se evaporó obteniéndose un sólido color blanco. **Rdto:** 30 mg (59%). **P. f.:** 114-117 °C. **IR-ATR** (cm<sup>-1</sup>) 1525 ν(C-N), 1434 ν(C-P), 1094 ν(C-S). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.59 (8H1), 3.68 (8H2), 3.91 (8H3), 7.29-7.44 (60[H6, H7, H8]). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 70.4(C1), 67.9 (C2), 51.2 (C3), 202.6 (C4), 132.0 (C5), 134.2 (C6), 128.85 (C7), 128.74 (C8). **RMN de <sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>, 202.42 MHz) δ = 15.11 ppm <sup>1</sup>J(P-Pt) = 3269 Hz. **ESI<sup>+</sup> HRMS** (m/z) = calculado para [C<sub>86</sub>H<sub>84</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P<sub>4</sub>S<sub>4</sub>Pt<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>: 925.1774. encontrado: 925.1745.



5

A partir de 10 mg del compuesto **3** que se disolvieron en 2 ml de cloroformo. Se agregó lentamente una solución de metanol que contenía 3.9 mg de tetrafenilborato de sodio. Después, fue agitada 24 horas a temperatura ambiente y se dejó evaporar lentamente el disolvente. Pasados dos días se observaron cristales naranjas.

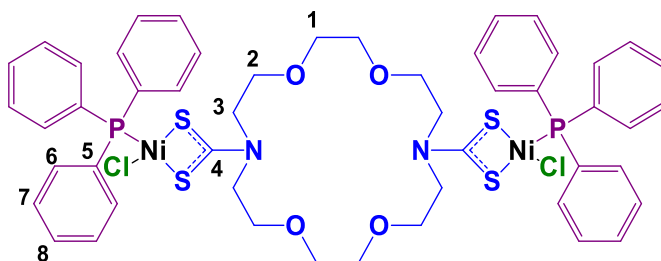
Este mismo compuesto se puede obtener en rendimientos moderados a partir de una reacción de un solo paso descrita para **6**. **Rdto.** 9 mg (68%) **P. f.** 177-180 °C. **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1529  $\nu(\text{C-N})$ , 1433  $\nu(\text{C-P})$ , 1095  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 3.25 (8H1), 3.36 (8H2), 3.68 (8H3), 7.40 (m, 16H10), 7.15 (m, 60[H6,7,8]), 6.98 (m, 16H11), 6.85 (m, 8H12) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 204.3 (C4), 70.1 (C1), 67.8 (C2), 50.5 (C3), 136.3 (C5), 134.0 (C6), 128.9 (C7, C8), 164.2 (C9, q,  $^1J(^{11}\text{B}-^{13}\text{C})=50$  Hz), 131.8 (C10), 125.4 (C11), 121.59 (C12). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 81 MHz)  $\delta$  = 25.9 ppm. **RMN de  $^{11}\text{B}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 160.46 MHz)  $\delta$  = -6.4 ppm.



**6**

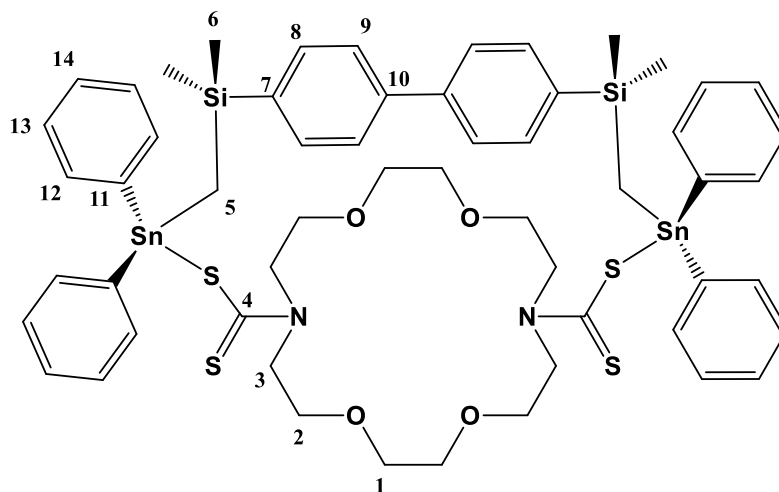
El complejo **6** fue sintetizado mediante dos métodos: a) directamente del complejo **4** siguiendo el mismo procedimiento que el complejo **5**. b) En síntesis *one pot*, a partir de 7 mg de **DC6-DTC-K** disuelto en 3 ml de metanol. Esta solución se añadió a un matraz que contenía 10 mg de  $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$  disuelto en 27 ml de cloroformo. Después, se añadieron 18 mg de trifenilfosfina, se llevó a reflujo por dos horas y se agregaron 9.8 mg de tetrafenilborato de sodio disuelto en 3 ml de metanol. La solución se puso a reflujo por una hora más. Posteriormente se evaporó el disolvente y el sólido fue disuelto y filtrado en metanol, donde se dejó evaporar lentamente. El sólido final se lavó con dietil éter. **Rdto.** 31 mg (87%). **P. f.** =252-255°C. **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1526  $\nu(\text{C-N})$ , 1434  $\nu(\text{C-P})$ , 1095  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 3.17 (s, 8H1), 3.29 (t,  $^1J=5$  Hz, 8H2), 3.51

(t,  $1J=5$  Hz, 8H3), 7.09-7.29 (m, 60[H6,7,8]), 7.36 (m, 16H10), 6.95 (m, 16H11), 6.78 (m, 8H12). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta = 203.07$  (C4), 70.36 (C1), 67.95 (C2), 51.14 (C3), 136.5 (C5), 134.3 (C6), 128.9 (C7), 128.9 (C8), 128.3 (C9), 164.5 (C10, q,  $^1J(^{11}\text{B}-^{13}\text{C})=50$  Hz), 132.1 (C10), 125.72 (C11), 121.84 (C12). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 81 MHz)  $\delta = 15.14$   $^1J(\text{P-Pt})= 3262$  Hz. **RMN de  $^{11}\text{B}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 160.46 MHz)  $\delta = -6.6$  ppm.



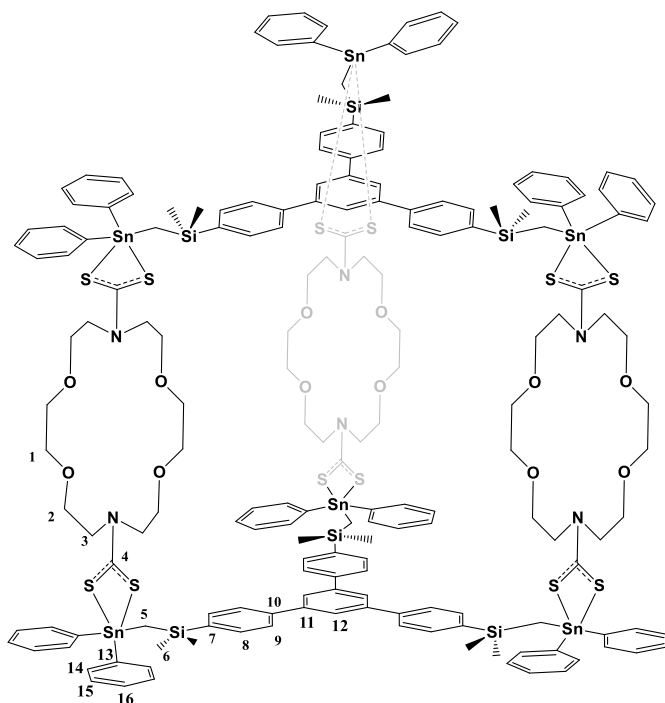
7

El complejo **5** fue sintetizado a partir de 0.10 g de **DC6-DTC-K** (0.2 mmol) y 0.26 g del complejo  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.4 mmol). Los reactivos fueron disueltos en una mezcla de cloroformo/metanol (45:5 v/v), la reacción se agitó bajo reflujo por 3 horas. Finalmente, la solución se filtró obteniendo un precipitado color verde que se desechó. La solución color púrpura se evaporó, el sólido resultante se lavó dos veces con hexano y fue secado a vacío. **Rdto:** 173 mg (52%). **P. f.** 59-62 °C. **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1510  $\nu(\text{C-N})$ , 1433  $\nu(\text{C-P})$ , 1096  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 3.49$  (8H1), 3.58 (8H2), 3.78 (8H3), 7.37 (m, 30[H6-8]). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 205.7$  (C4), 70.39 (C3), 68.3 (C2), 50.3 (C1), 133.9 (C5), 134.2 (C6), 129.4 (C7), 128.5 (C8). **RMN de  $^{31}\text{P}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 202.46 MHz)  $\delta = 42.7$  ppm. **ESI<sup>+</sup> HRMS** (m/z) = calculado para  $[\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{ClN}_2\text{Ni}_2\text{O}_4\text{P}_2\text{S}_4]^+$ : 1087.0837. encontrado: 1087.2037.



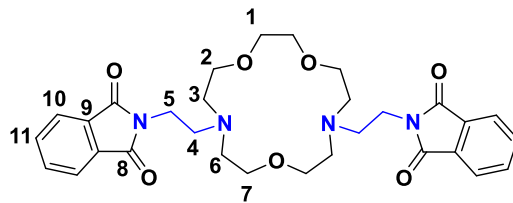
8

En un matraz bola de 200 ml se colocaron 0.2 g del compuesto **DSn** disuelto en 50 ml de cloroformo y se calentó a ebullición. Por separado en un embudo de adición se disolvieron 0.106 g del ligante **DC6-DTC-K** en 50 ml de metanol y se goteó lentamente en el matraz de la primera solución manteniendo el reflujo durante 5 horas. La solución se filtró en caliente y se llevó a sequedad. El sólido se lavó con hexano, se disolvió en cloroformo y se filtró un sólido blanco que se caracterizó como KCl, la solución se evaporó nuevamente. Rdto. 82 %. **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1478  $\nu(\text{C-N})$ , 996  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 0.35 (H6), 1.59 (H5), 3.60 (H1), 3.74 (H2), 4.09 (H3), 7.29-7.37 (H12, H13 y H14), 7.49-7.53 (H8 y H9). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 197.3 (C4), 144.4 (C10), 143.4 (C7), 141.4 (C11), 136.4 (C12), 134.7 (C8), 129.0 (C14), 128.4 (C13), 126.1 (C9), 70.3 (C1), 68.1 (C2), 56.8 (C3), 4.0 (C5), 0.6 (C6). **RMN de  $^{119}\text{Sn}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 186.44 MHz)  $\delta$  = -112.8 ppm. **EM (FAB+)**  $m/z$  = 1177 [M-Ph] $^+$ .



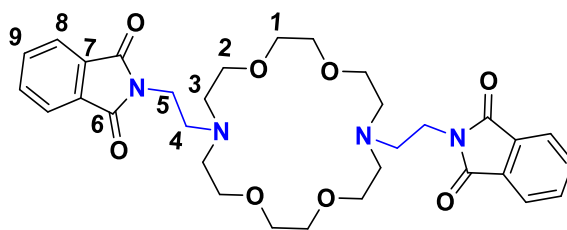
## 9

Se llevó a cabo en condiciones similares al anterior a partir de 0.2 g de **TSn** (2 eqv.) disueltos en 30 ml de cloroformo y se añadieron lentamente 0.1 g de **DC6-DTC-K** (3 eqv.) previamente disueltos en 30 ml metanol. La reacción se dejó a reflujo por 3 h. después se evaporó el disolvente y el sólido se disolvió en cloroformo y se filtró. La solución se evaporó nuevamente y se obtuvo un sólido color blanco, soluble en disolventes orgánicos. **Rdto:** 77%. **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1478  $\nu(\text{C-N})$ , 995  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta = 7.61$  (H12), 7.51-7.46 (H8 y H9), 7.32-7.25 (H14-H16), 4.09 (H1), 3.74 (H2), 3.59 (H1), 1.59 (H5), 0.35 (H6). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 197.7$  (C4), 144.0 (C10), 142.6 (C7), 141.5 (C11 y C13), 136.4 (C14), 134.6 (C8), 129.0 (C16), 128.4 (C15), 126.8 (C9), 125.4 (C12), 70.5 (C1), 68.4 (C2), 56.8 (C3), 0.5 (C6), 4.4 (C5). **RMN de  $^{119}\text{Sn}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 186.44 MHz)  $\delta = -123$  ppm.



10

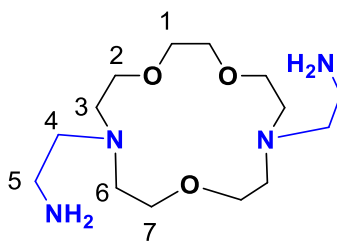
En un matraz bola de 100 ml se hizo reaccionar 0.5 g de **DC5**, 2.88 g de N-(2-bromoetil)ftalimida y 1.3 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 100 °C, sin disolvente con agitación constante por 12 h. Posteriormente se le agregaron 30 ml de cloroformo y se filtraron las sales. Se evaporó el cloroformo a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de HCl (1N) y tolueno. Se separó la fase acuosa y se extrajo tres veces con fracciones de 30 ml de tolueno. La solución acuosa se llevó a un pH de 9 con carbonato de sodio y se extrajo con 4 fracciones de tolueno de 30 ml. El tolueno se evaporó a presión reducida y se obtuvo un aceite color ámbar. **Rdto:** 78% (1.00 g). **EM (ESI<sup>+</sup>)** m/z = 565.27 [M+1]. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.47 (H1), 3.52 (H2), 2.79 (H3), 2.79 (H4), 3.76 (H5), 2.75 (H6), 3.41 (H7), 7.85 (H10), 7.72 (H11). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 70.4 (C1), 70.4 (C2), 54.2 (C3), 54.2 (C4), 35.4 (C5), 69.4 (C7), 168.3 (C8), 132.2 (C9), 133.8 (C10), 123.1 (C11) ppm.



11

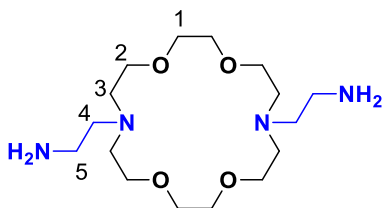
El procedimiento fue similar al anterior a partir de 0.5 g de **DC6**, 2.42 g de N-(2-bromoetil)ftalimida y 1.2 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se obtuvo un sólido color amarillo. **Rdto.** 79% (0.92 g). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.37 (H1), 3.42 (H2), 2.73 (H3), 2.73 (H4), 3.67 (H5), 7.75 (H8), 7.63 (H9). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 70.5 (C1), 69.9 (C2), 53.9 (C3), 52.6 (C4), 36.0 (C5), 168.3 (C6), 132.2 (C7), 133.8 (C8), 123.1 (C9)

ppm. **AE:** C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Calculado: C 63.14, H 6.62, N 9.20. Experimental: C 63.38, H 6.25, N 8.88. **EM (ESI<sup>+</sup>)** m/z = 609.29 [M+1]<sup>+</sup>.



**12**

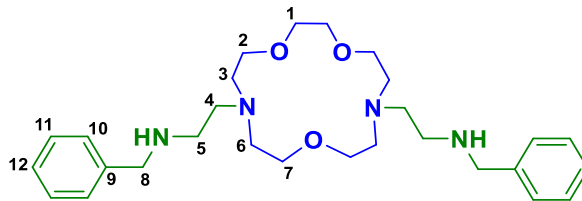
Se disolvieron 0.76 g del compuesto **10** en 60 ml de etanol y se llevó a reflujo en un matraz bola, posteriormente se le agregó gota a gota una solución etanólica que contenía 0.17 ml de hidracina monohidratada y se continuó el reflujo por 12 h. Después se le agregó 25 ml de HCl (0.1 N) y se evaporó el etanol. Al residuo se le agregó 50 ml de agua destilada y se filtró. Posteriormente se llevó a un pH de 10 con una solución saturada de LiOH. Luego se extrajo con cloroformo en un equipo de extracción por 60 h. Se evaporó el cloroformo y se obtuvo un aceite marrón. R: 96% (0.39 g) **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.51 (H1), 3.42 (H2), 2.56 (H3), 2.49 (H4), 2.66 (H5), 2.56 (H6), 3.38 (H7). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 69.9 (C1), 69.3 (C2), 55.1 (C3), 56.9 (C4), 38.6 (C5), 55.0 (C6), 69.5 (C7). **EM (ESI<sup>+</sup>)** m/z = 305.26 [M+1]<sup>+</sup>.



**13**

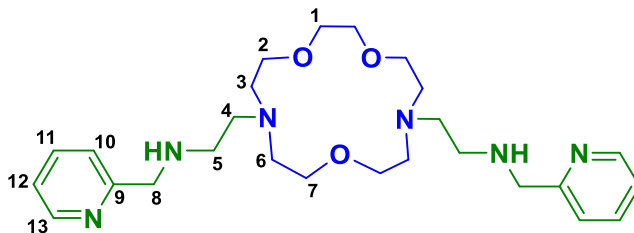
El procedimiento fue similar al anterior a partir de 0.6 g del compuesto **12** y 0.125 ml de hidracina monohidratada. Se obtuvo un aceite marrón. R: 74% (0.25 g). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 3.49 (H1), 3.41 (H2), 2.56 (H3), 2.52 (H4), 2.69 (H5). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 70.2 (C1), 68.8 (C2), 54.8 (C3), 55.3 (C4), 38.6 (C5). **EM (ESI<sup>+</sup>)** m/z = 349.28 [M+1]<sup>+</sup>.





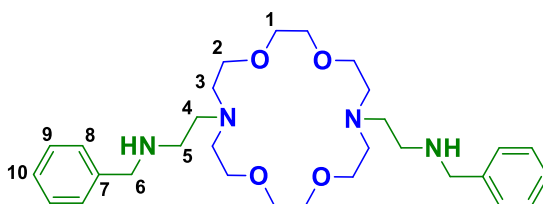
## 14

En un matraz bola de 100 ml se colocaron 0.2 g de **12** (0.66 mmol) y se disolvieron en etanol absoluto, posteriormente se agregaron 0.073 ml de benzaldehído (0.67 mmol) y se llevó a reflujo en agitación por 12 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y en el mismo matraz de reacción se le agregó 0.073 g de NaBH<sub>4</sub> (1.92 mmol) y se llevó a reflujo con agitación por 2 horas. Luego se filtró la solución y se llevó a sequedad. Al residuo se le agregó 20 ml de agua destilada y 20 ml de cloroformo y se extrajo en un embudo de separación con cuatro fracciones de 20 ml de cloroformo. Se juntaron las fracciones orgánicas y se evaporó el disolvente. Al residuo obtenido (0.25 g, 0.65 mmol) se disolvió en 40 ml de etanol en un matraz bola y se añadieron 0.066 ml de benzaldehído (0.65 mmol), se llevó a reflujo por una noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadió 0.072 g de NaBH<sub>4</sub> (1.89 mmol) y se llevó a reflujo por dos horas. Posteriormente se filtró la solución y se llevó a sequedad y el residuo se disolvió en 20 ml de agua y se extrajo con cuatro fracciones de cloroformo de 20 ml, la parte orgánica se evaporó y se obtuvo un aceite amarillo-marrón. Rendimiento global: 84.9%. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 3.53 (H1), 3.50 (H2), 2.58-2.67 (H3, H4, H5, H6), 3.48 (H7), 3.56 (H8), 7.29-7.34 (H10, H11, H12). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 70.51 (C1), 69.65 (C2), 54.68 (C3), 54.85 (C4), 46.89 (C5), 55.48 (C6), 70.27 (C7), 53.94 (C8), 140.28 (C9), 128.32 (C10), 128.47 (C11), 126.92 (C12). EM (**ESI**<sup>+</sup>) **m/z** = 485.35 [M+1]<sup>+</sup>.



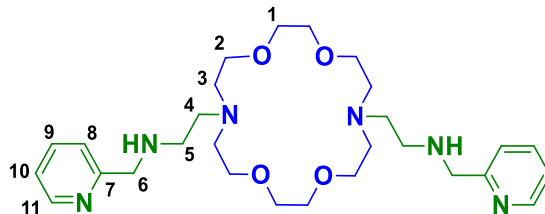
### 15

La síntesis de llevó de manera similar como **14** a partir de 0.34 g de **12** (1.12 mmol) efectuado en dos pasos: 1) 105  $\mu\text{l}$  de 2-formilpiridina y 0.13 g de  $\text{NaBH}_4$  (3 eq); 2) 105  $\mu\text{l}$  de 2-formilpiridina y 0.12 g de  $\text{NaBH}_4$  (3 eq). Se obtuvo un aceite amarillo oscuro. Rendimiento global: 0.448 g (82%). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.49 (H1), 3.45 (H2), 2.54-2.62 (H3, H4, H5, H6), 4.40 (H7), 3.50 (H8), 7.28 (H10), 7.59 (H11), 7.09 (H12), 8.43 (H13). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 70.37 (C1), 69.39 (C2), 55.02 (C3), 55.59 (C4), 46.87 (C5), 54.84 (C6), 70.09 (C7), 60.74 (C8), 159.94 (C9), 148.45 (C10), 120.54 (C11), 136.67 (C12), 122.13 (C13). **EM (ESI $^+$ ) m/z** = 487.34 [M+1] $^+$ .



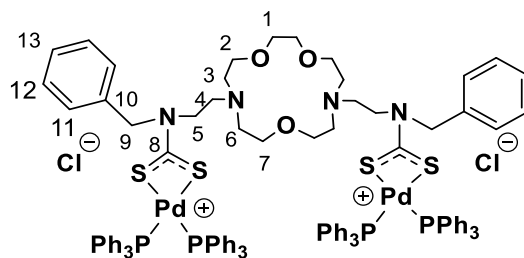
### 16

La síntesis fue similar que para **14** a partir de 0.527 g de la amina terminal **13** (1.51 mmol) efectuado en dos pasos: **1**) 152  $\mu\text{l}$  de benzaldehído y 0.172 g de  $\text{NaBH}_4$  (3 eq); **2**) 114  $\mu\text{l}$  de benzaldehído y 0.128 g de  $\text{NaBH}_4$  (3 eq). Se obtuvo un aceite amarillo oscuro. Rendimiento global: 0.57 g (72%). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.54 (H1), 3.52 (H2), 2.69 (H3), 2.6 (H4, H5), 3.74 (H6), 7.35 (H8), 7.36 (H9), 7.31 (H10). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 70.59 (C1), 69.85 (C2), 54.29 (C3), 54.70 (C4), 46.51 (C5), 53.71 (C6), 139.84 (C7), 127.38 (C8), 128.29 (C9), 127.0 (C10). **EM (ESI $^+$ ) m/z** = 529.38 [M+1] $^+$ .



17

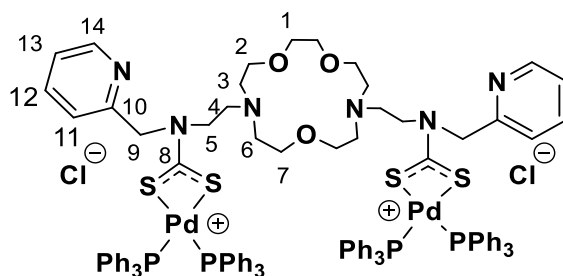
La síntesis fue de manera similar a **14** a partir de 0.432 g de la amina terminal **13** (1.24 mmol) efectuado en dos pasos: 1) 117  $\mu$ l de 2-formilpiridina y 0.137 g de NaBH<sub>4</sub> (3 eq); 2) 114  $\mu$ l de 2-formilpiridina y 0.128 g de NaBH<sub>4</sub> (3 eq). Se obtuvo un aceite amarillo oscuro. Rendimiento global: 0.597 g (90.9%). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 3.60 (H1), 3.57 (H2), 2.67-2.80 (H3, H4, H5), 3.80 (H6), 7.48 (H8), 7.64 (H9), 7.17 (H10), 8.50 (H11). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 70.60 (C1), 69.90 (C2), 53.06 (C3), 54.33 (C4), 46.94 (C5), 60.83 (C6), 159.70 (C7), 122.93 (C8), 136.46 (C9), 121.94 (C10), 148.96 (C11). **EM (ESI<sup>+</sup>) m/z** = 531.36 [M+1]<sup>+</sup>.



18

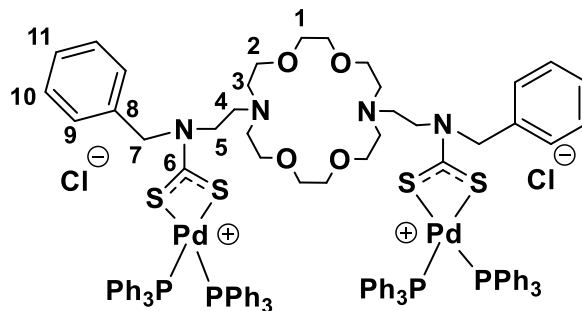
Se disolvieron 0.05 g del compuesto **14** en un matraz bola con 30 ml de metanol, después se agregaron 12 mg de KOH y se puso en baño de hielo con agitación por 5 min, luego se agregaron 0.5 ml de disulfuro de carbono (exceso). Se dejó en agitación por 12 horas, retirando el baño de hielo en la primera hora. La solución se concentró hasta 5 ml y se transfirió gota a gota a otro matraz provista con 144 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> disueltos en 45 ml de cloroformo. La mezcla se llevó a reflujo por 12 horas, se filtró y se evaporó el disolvente. El sólido se disolvió nuevamente en metanol y se filtraron los residuos. La solución se evaporó nuevamente, obteniendo un sólido color amarillo-naranja, el cual se lavó con éter dietílico y se secó al vacío. **Rdto.** 0.156 g (77%). **IR-ATR** (cm<sup>-1</sup>) 1514  $\nu$ (C-

N), 1433  $\nu(\text{C-P})$ , 1094  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  = 7.54 (m,  $\text{PPh}_3$ ), 7.35-7.42 (m, H11, H12, H13), 5.01 (H9), 4.88 (H5), 3.46 (m, H1, H2, H7), 2.54-2.63 (m, H3, H6), 2.28 (H4) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  = 69.5 (C1), 68.3 (C2), 53.7 (C3), 52.9 (C4), 68.7 (C5), 52.6 (C6), 64.6 (C7), 205.1 (C8), 128.8 (C9), 137.8 (C10), 129.3 (C11), 128.0 (C12), 125.8 (C13), 135.0 (Ci), 133.7 (Co), 129.9 (Cm, Cp). **EM-AR (ESI $^+$ )** m/z calculado para  $[\text{C}_{102}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}_4\text{Pd}_2\text{S}_4]^{2+}$  :947.1921, encontrado: 947.1916 [(M-2Cl) $^{++}$ ].



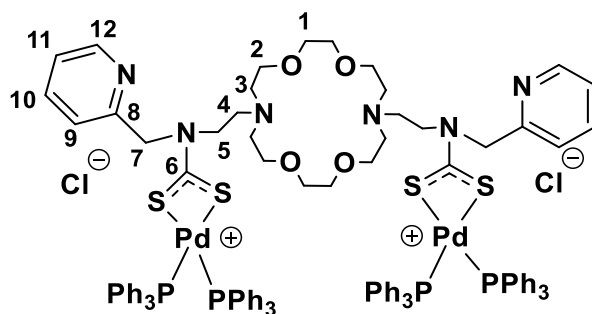
### 19

Se usaron condiciones y procedimientos similares al compuesto **18**. A partir de 50 mg del compuesto **15**, 12 mg de KOH y 0.5 ml de  $\text{CS}_2$ . Se usaron 144 mg del complejo de paladio  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ . Se obtuvo un sólido color naranja-café. **Rdto.** 161 mg (81%). **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1511  $\nu(\text{C-N})$ , 1433  $\nu(\text{C-P})$ , 1095  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  = 8.52 (m, H14), 7.80 (m, H11), 7.33 (m, H12, H13), 7.56 ( $\text{PPh}_3$ ), 5.11 (H9), 4.98 (H5), 3.42 (m, H1, H2, H7), 2.59 (m, H6, H3, H4) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz)  $\delta$  = 69.6 (C1), 68.5 (C2), 54.0 (C3), 54.0 (C4), 69.4 (C5), 51.9 (C6), 58.2 (C7), 205.8 (C8) 64.6 (C9), 158.0 (C10), 148.8 (C11), 137.1 (C12), 136.7 (C13), 123.0 (C14), 137.1 (Ci), 133.8 (Co), 129.1 (Cm), 131.8 (Cp). **EM-AR (ESI $^+$ )** m/z calculado para  $[\text{C}_{100}\text{H}_{100}\text{N}_6\text{O}_3\text{P}_4\text{Pd}_2\text{S}_4]^{2+}$ : 948.1874, encontrado: 948.1894 [(M-2Cl) $^{++}$ ].



## 20

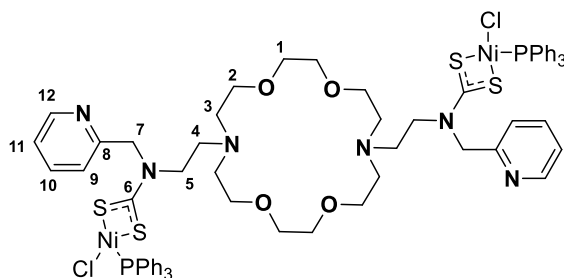
Se usaron las mismas condiciones y procedimiento como el compuesto **18**. Se partió de 65 mg del compuesto **16**, 11 mg de KOH y 0.5 ml de CS<sub>2</sub>. Se usaron también 172 mg del complejo de paladio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtuvo un sólido amarillo-naranja. **Rdto.** 0.11 g (48 %). **IR-ATR** (cm<sup>-1</sup>) 1514 v(C-N), 1433 v(C-P), 1094 v(C-S). **RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ = 7.55 (m, PPh<sub>3</sub>), 7.30 (m, H9, H10, H11), 5.00 (H7), 4.88 (H6), 3.41 (m, H1, H2), 2.56-2.67 (H3-H4) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz) δ = 69.5 (C1), 69.2 (C2), 53.5 (C3), 52.5 (C4), 62.8 (C5), 205.3 (C6), 65.3 (C7), 136.8 (C8), 128.8 (C9), 128.7 (C10), 128.2 (C11), 131.8 (C12), 149.6 (Ci), 133.8 (Co), 131.4 (Cm), 131.2 (Cp). **EM-AR (ESI<sup>+</sup>)** m/z calculado para [C<sub>104</sub>H<sub>106</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P<sub>4</sub>Pd<sub>2</sub>S<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>: 969.2053, encontrado: 969.2051 [(M-2Cl)]<sup>++</sup>.



## 21

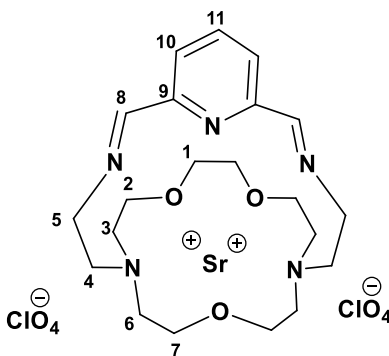
Se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento y condiciones que para **18**. A partir de 50 mg del compuesto **17**, 11 mg de KOH y 0.5 ml de CS<sub>2</sub>. Se usó además 0.134 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. **IR-ATR** (cm<sup>-1</sup>) 1513 v(C-N), 1433 v(C-P), 1095 v(C-S). **RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ = 7.66-7.31 (m, PPh<sub>3</sub>, H9-H12), 5.02 (H7), 4.54 (H5), 3.44-3.38

(H1, H2), 2.72-2.59 (H3, H4) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  = 69.5 (C1), 68.5 (C2), 53.6 (C3), 52.2 (C4), 53.3 (C5), 204.1 (C6), 161.8 (C8), 123.0 (C9), 136.4 (C10), 121.7 (C11), 153.7 (C12), 149.6 (Ci), 133.8 (Co), 128.9 (Cm), 128.4 (Cp) **EM-AR (ESI $^+$ )** m/z = Calculado para  $[\text{C}_{102}\text{H}_{104}\text{N}_6\text{O}_4\text{P}_4\text{Pd}_2\text{S}_4]^{2+}$ : 970.2005, encontrado: 970.1991  $[(\text{M}-2\text{Cl})]^{++}$ .



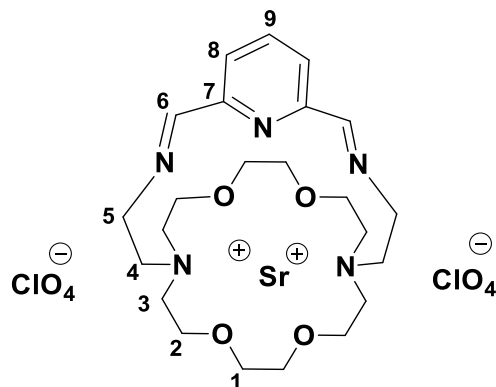
## 22

Se sintetizó de manera similar al procedimiento y condiciones que para **21**. A partir de 50 mg del compuesto **17**, 10 mg de KOH y 0.5 ml de  $\text{CS}_2$  (exceso). La reacción se llevó a cabo en metanol en un baño de hielo por 30 min, posteriormente se dejó agitando por 12 h. La solución se llevó a sequedad y se agregaron 0.123 g de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . Luego se agregó una mezcla de disolvente cloroformo/metanol 48:2 (v/v). La mezcla de reacción se llevó a reflujo por tres horas cambiando a un color violeta canela, se filtró y se evaporó el disolvente, el sólido violeta canela que se obtuvo se lavó con éter dietílico dos veces. **Rdto.** 47% (62 mg). **IR-ATR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1510  $\nu(\text{C-N})$ , 1433  $\nu(\text{C-P})$ , 1097  $\nu(\text{C-S})$ . **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 7.69 (a, H9-12), 7.45-7.35 (m, PPh3), 4.94 (a, H7), 4.21 (m, H5), 3.55 (a, H1, H2), 2.64 (a, H3, H4) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 70.7 (C1), 69.8 (C2), 54.5 (C3), 54.5 (C4), 54.8 (C5), 205.6 (C6), 68.3 (C7), 123.3 (C9), 136.2 (C10), 149.5 (C12), 132.3 (C13), 133.8 (C14), 128.8 (C15), 128.4 (C16) ppm. **EM-AR (ESI $^+$ )** m/z = Calculado para  $[\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{Ni}_2\text{O}_4\text{PS}_4]^+$ : 1211.19, encontrado: 1211.177  $[(\text{M}(\text{CNCH}_3)_2\text{-PPh}_3)]^+$ .



### 23

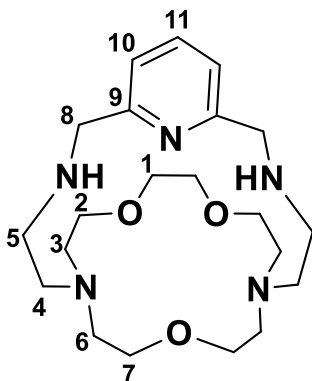
En un matraz de dos bocas de 250 ml se pusieron 0.432 g del compuesto **12** disueltos en 120 ml de etanol absoluto, se agregaron 0.396 g de perclorato de estroncio previamente disueltos en 40 ml de etanol absoluto. La solución se llevó a reflujo por una hora y se gotearon lentamente 0.187 g de 2,6-diformilpiridina previamente disueltos en 50 ml de etanol absoluto mediante un embudo de adición con presión compensada durante 3 horas. La solución se continuó con el reflujo y agitación constante durante 1.5 días. Después, la solución se filtró estando caliente y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 10 ml, apareciendo un precipitado color blanco-beige cristalino que se decantó y se lavó tres veces con etanol absoluto frío y se dejó secar. **Rdto.** 0.43 g (42%). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 8.55 (H8), 7.83 (H10), 7.22 (H11), 4.03 (H5b), 3.86 (H1), 3.82 (H5a), 3.70 (H2a), 3.68 (H7b), 3.52 (H2b), 3.09 (H4b), 2.90 (H4a), 2.84 (H6a), 2.80 (H3b), 2.77 (H6b), 2.73 (H3a). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta$  = 163.6 (C8), 153.0 (C8), 141.8 (C11), 128.4 (C10), 68.7 (C1), 68.5 (C2), 68.0 (C7), 55.8 (C3), 55.7 (C4), 55.4 (C5), 52.0 (C6). **EM (ESI $^+$ )**  $m/z$  = 491.16 [(M-2(ClO $_4$ )) $^+$ ].



24

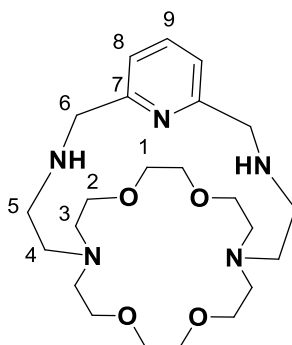
En un matraz de dos bocas de 250 ml se pusieron 0.32 g (0.91 mmol) del compuesto **13** disueltos en 120 ml de etanol absoluto, se agregaron 0.263 g (0.92 mmol) de perclorato de estroncio previamente disueltos en 40 ml de etanol absoluto. La solución se llevó a reflujo por una hora y se gotearon lentamente 2,6-diformilpiridina (0.91 mmol) previamente disueltos en 50 ml de etanol absoluto mediante un embudo de adición con presión compensada durante 4 horas. La solución se continuó con el reflujo y agitación constante durante 1.5 días. Una vez pasadas las 36 horas, la solución se filtró la solución estando caliente y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 10 ml, apareciendo un precipitado color blanco-beige cristalino que se decantó y se lavó tres veces con etanol absoluto y se dejó secar. **Rdto.** 0.35 g (53%). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz)  $\delta$  =3.7 (m, H1 y H2), 2.73 (t, H3), 2.6 (m, H4), 2.9 (m, H5), 8.47 (s, H6), 7.80 (d, H8), 8.18 (t, H9) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz)  $\delta$  =70.4 (C1), 69.9 (C2), 57.9 (C3), 58.6 (C4), 54.7 (C5), 164.8 (C6), 152.9 (C7), 129.1 (C8), 142.2 (C9) ppm. **Análisis Elemental:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Sr}$ . [Exp(teór)] %C: 36.91 (37.63), %N: 9.06 (9.66), %H: 4.82 (5.08). **EM (ESI $^+$ )**  $m/z$  = 534.18 [(M-2(ClO $_4$ )) $^+$ ].





25

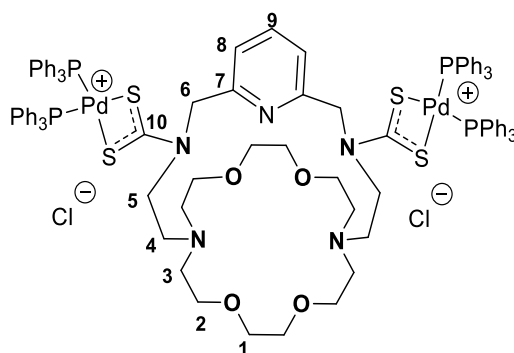
El procedimiento fue similar para la obtención de **24**. A partir de 0.2 g de **23** los cuales se disolvieron en etanol absoluto en donde se agregaron también 0.044 g de borohidruro de sodio, la solución se dejó a reflujo por 18 horas. Posteriormente se evapora completamente la solución y el sólido se extrae tres veces con cloroformo/agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evapora el disolvente obteniéndose un aceite color verde. **Rdto.** 77%. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.5 (m, H1 y H2), 2.6 (m, H3, H4, H5), 2.7 (m, H6), 3.5 (m, H7), 3.84 (s, H8), 7.04 (d, H10), 7.52 (t, H11) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 158.5 (C10), 136.7 (C9), 120.9 (C11), 70.68 (C1), 69.9 (C2), 68.2 (C7), 56.4 (C3 y C8), 54.8 (C5), 47.5 (C4) ppm. **EM-AR (ESI $^+$ )** m/z= Calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3]^+$ : 408.2969, experimental: 408.2982  $[(\text{M}+1)]^+$ .



26

Del macrobicyclo **24** se tomaron 0.264 g (0.36 mmol) y se pusieron en un matraz bola de 100 ml con 50 ml de etanol absoluto, aunque este no es soluble se puso en agitación añadiendo 0.054 g (1.4 mmol) de borohidruro de sodio. Al cabo de dos horas la solución

se vuelve transparente y se dejó reflujo por 14 horas. Posteriormente, la solución se llevó a sequedad y al sólido se le añadió 25 ml de agua destilada y 25 ml de cloroformo. Se extrajo cuatro veces con fracciones de 25 ml, recogiendo la parte orgánica y se evaporó el disolvente obteniéndose un aceite color verde claro. **Rdto.** 0.15 g (93 %). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 3.59 (H1), 3.55 (H2), 2.59 (H3), 2.54 (H4), 2.70 (H5), 3.83 (H6), 7.11 (H8), 7.52 (H9). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 70.76 (C1), 69.64 (C2), 55.94 (C3), 54.99 (C4), 47.57 (C5), 55.35 (C6), 159.07 (C7), 121.32 (C8), 136.47 (C9). **EM (ESI $^+$ )**  $m/z$  = 452.32  $[\text{M}+1]^+$ .



**27**

Se hicieron reaccionar 60 mg del compuesto **26** con 16 mg de KOH y 0.2 ml de  $\text{CS}_2$  en un matraz bola de 100 ml con 30 ml de metanol. Se agitó por 30 min en baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente un día. Después se concentró la solución hasta 5 ml aproximadamente y se transfirió gota a gota a un matraz que contenía 186 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  previamente disueltos en 45 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 3 horas. Posteriormente, se filtró y se evaporó el disolvente. El sólido se disolvió en metanol y se volvió a filtrar. La solución se evaporó quedando un sólido color rojizo. **Rdto.** 214 mg (83%). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7.81 (m, H7, H8), 7.43 (m, PPh3), 5.45 (m, H6), 4.67 (m, H5), 3.79 (m, H1, H2), 2.72 (m, H3, H4) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 212.00 (C10), 69.77 (C1), 69.06 (C2), 68.12 (C6), 67.67 (C5), 55.63 (C4), 50.00 (C3), 131.60 (C8), 154.7(Ci), 137.94 (C7), 134.33 (Co), 129.25 (Cm), 129.15 (Cp), 122.15 (C9). **EM-AR (ESI $^+$ )**  $m/z$  calculado para  $[\text{C}_{97}\text{H}_{99}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}_4\text{Pd}_2\text{S}_4]^{2+}$ : 930.68, encontrado 930.68  $[\text{M}-2\text{Cl}]^{++}$ .

## REFERENCIAS

1. C. J. Pedersen. *Anal Chem*, (1988) 27(8), 1021–1027.
2. J.-M. Lehn. *Angew Chem*, (1988) 27, 89–112.
3. D. J. Cram. *Angew Chem*, (1988) 27, 1009-1020.
4. K. Bowman-James. *Macrocyclic Ligands*. Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry, (2011).
5. Compendium of Chemical Terminology. *macrocycle*. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada,
6. L. F. Lindoy. *Cambridge Univ Press*, (1989)
7. F. Avecilla Porto. “Complejos de itrio y lantánidos con macrobiciclos axiales base de Schiff”. A Coruña: Tesis doctoral, University of Coruña; 1998.
8. V. Dahaoui-Gindrey M. Meyer, C. Lecomte, R. Guillard *Coord Chem Rev*, (1998) 178-180, 1313-1405.
9. K. Kuczera J. Wiórkiewicz-Kuczera, C. Bazzicalupi, A. Bencini, B. Valtancoli, A. Bianchi, K. Bowman-James. *New J Chem*, (1999) 23, 1007-1013.
10. C. J. Pedersen. *Journal of the American Chemical Society* ( (1967)) 89 (26), 7017–7036.
11. C. J. Pedersen. *J Am Chem Soc*, (1967) 89, 2495–2496.
12. J. Dale and P. O. Kristiansen. *Chem Commun*, (1971) 670.
13. J. L. Atwood J. W. Steed. *Supramolecular Chemistry*. 2nd Ed. . (2009).
14. D. H. Busch M. C. Thompson. *J Am Chem Soc*, (1964) 86,
15. Shiver & Atkins. *McGraw Hill* (2008) 4ª Ed., 494.
16. D. K. Cabbines; D. W. Margerum. *J Am Chem Soc* (1969) 91 (23), 6540–6541.
17. G. A. Melson. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. . (1979).
18. T. Overton M. Weller, J. Rourke, F. Armstrong. *Inorganic Chemistry*. Oxford University Press, (2014).
19. E. K. Elliott and G. W. Gokel M. E. Weber. *Org. Biomol. Chem.*, (2006) 4, 83.
20. E. S. De Wall S. L. Meadows, L. J. Barbour, G. W. Gokel. *Proc Natl Acad Sci USA* (2000) 97, 6271.
21. L. J. De Wall S. L. Barbour, G. W. Gokel. *J Am Chem Soc*, (1999) 5, 8405.
22. I. O. Sutherland. *Pure Appl Chem*, (1989) 61, 1547.
23. I. O. Sutherland A. M. Kumar. *Tetrahedron*, (1986) 42, 3291.
24. M. Mato-Iglesias A. Roca-Sabio, D. Esteban-Gómez, E. Tóth, A. de Blas, C. Platas-Iglesias, and T. Rodríguez-Blas. *J Am Chem Soc*, (2009) 131, 3331-3341.
25. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas Andrés M. de Blas Varela, Carlos Platas Iglesias, David Esteban Gómez, Marta Mato Iglesias, Adrián Roca Sabio., Inventor; ES 2340129 B1, assignee. “Compuesto para la Extracción Selectiva de los Iones Lantánidos”. 2011.
26. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas Andrés M. de Blas Varela, Carlos Platas Iglesias, David Esteban Gómez, Raquel Ferreirós Martínez., Inventor; ES 2354666 B1, assignee. “Compuesto para la Extracción Selectiva de Estroncio(II) y Plomo(II)”. 2012.
27. R. Ferreirós D. Esteban-Gómez, S. Fernández-Martínez, F. Avecilla, C. Platas-Iglesias, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas. *Inorg Chem*, (2005) 44, 5428.
28. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas Andrés M. de Blas Varela, Fernando F. Avecilla Porto, Carlos Platas Iglesias, David Esteban Gómez. , Inventor; ES 2233187 B1 assignee. “Compuesto para la Eliminación y Recuperación de Plomo en Aguas Residuales y Potables”. 2006.
29. H. Debus. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1850) 73, 26–34.
30. D. Curiel W. W. H. Wong, S. W. Lai, M. G. B. Drew, P. D. Beer. *Dalton Trans.* , (2005) 774-781.
31. G. Hogarth D. Cardell, S. Faulkner. *Inorg. Chim. Acta*, (2006) 359, 1321-1324.
32. G-H. Lee K-H. Yiah, S-L. Huang, Y. Wang. *J. Organomet. Chem.*, (2003) 665, 114-121.

33. M. R. Hill E. J. Mensforth, S. R. Batten. *Inorg Chim Acta*, (2013) 403, 9-24.
34. R. Villamil-Ramos A. Arenaza-Corona, J. Guerrero-Álvarez, H. Höpfl, V. Barba. *CrystEngComm*, (2020) 22, 1063-1077.
35. R. Villamil-Ramos N. A. Celis, H. Höpfl, V. Barba. *Eur J Inorg Chem*, (2013) 2912-2922.
36. B. Arenaza V. Barba, J. Guerrero, R. Reyes. *Heteroat Chem*, (2012) 23 (5),
37. H. Höpfl R. Reyes-Martínez, C. Godoy-Alcántar, F. Medrano, H. Tlahuext. *CrystEngComm*, (2009) 11, 2417-2424.
38. J. Cruz-Huerta E. Santacruz-Juárez, I. F. Hernández-Ahuactzi, R. Reyes-Martínez, H. Tlahuext, H. Morales-Rojas, H. Höpfl. *Inorg Chem*, (2008) 47, 9804-9812.
39. F. Medrano-Valenzuela A. Tlahuext-Aca, J. Guerrero-Alvarez, H. Tlahuext, K. Ochoa-Lara, V. Reyes-Márquez, M. Tlahuextl, H. Höpfl *Z Anorg Allg Chem*, (2012) 638, 1731-1738.
40. H. Höpfl A. Torres-Huerta, H. Tlahuext, I. F. Hernández-Ahuactzi, M. Sánchez, R. Reyes-Martínez, D. Morales-Morales. *Eur J Inorg Chem*, (2013) 2013, 61-69.
41. J. A. Guerrero-Alvarez I. Rojas-León, J. Hernández-Paredes, H. Höpfl. *Chem Commun*, (2012) 48, 401-403.
42. R. MejiaHuicochea R. Reyes-Martínez, J. A. Guerrero-Alvarez, H. Höpfl, H. Tlahuext. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U.S.)* (2008) 5, 19-30.
43. D. J. Halls. *Mikrochimica Acta [Wien]* (1969) 62-77.
44. W. K. Glass D. A. Brown, M. A. Burke. *Spectrochim Acta*, (1976) 32A, 137-143.
45. R. Ugo F. Bonati. *J Organomet Chem* (1967) 10, 257-268.
46. H. L. M. Van Gaal, J. W. Diesveld, F. W. Pijpers, J. G. M. Van der Linden. *Inorganic Chemistry*, (1979) 18, 3251-3260.
47. J. W. DIESVELD H. L. M. van GAAL, F. W. PIJPERS,1 and J. G. M. van der LINDEN. *Inorg Chem*, (1979) 18, No. 11 3251-3260.
48. M. L. H. Green J. Granell, V. J. Lowe. *Dalton Trans*, (1990) 605-614.
49. L. Wei-Hsin T. Biing-Chiau, L. Ju-Hsiou, L. Gene-Hsiang, P. Shie-Ming. *Cryst Growth Des*, (2004) 4, 573-577.
50. K. Suntharalingam T. C. Johnstone, S. J. Lippard. *Chem Rev*, (2016) 116(5), 3436-3486.
51. M. D. Hall R. A. Alderden, T. W. Hambley. *J Chem Educ*, (2006) 83 (5),
52. D. Fregona L. Ronconi. *Dalton Trans*, (2009) 10670-10680.
53. A. Trevisanb C. Marzanoa, L. Giovagnini, D. Fregona. *Toxicol In Vitro*, (2002) 16, 413.
54. L. Giovagnini D. Fregona, L. Ronconi, C. Marzano, A. Trevisan, S. Sitran, B. Biondi, F. Bordin., *J Inorg Biochem*, (2003) 93, 181.
55. H. Valdés Á. Ramos-Espinosa, 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.
56. Zia-ur-Rehman M. K. Amir, F. Hayat, S. Z. Khan, G. Hogarth, T. Kondratyuk, J. M. Pezzutode, M. N. Tahir. *RSC Adv*, (2016) 6, 110517-110524
57. M. Monim-ul-Mehboob M. Altaf, A. A. Seliman, M. Sohail, M. I. Wazeer, A. A. Isab, L. Li, V. Dhuna, G. Bhatia and K. Dhuna, . *Eur J Med Chem*, (2015) 95, 464-472.
58. P. Galettis and P. De Souza R. McPherson. *Br J Cancer*, (2009) 100, 649-655.
59. C. Bruce A. J. Pope, B. Kysela and M. J. Hannon. *Dalton Trans*, (2010) 39, 2772-2774.
60. A. F. Elhusseiny and H. H. A. M. Hassan. *Spectrochim Acta, Part A*, (2013) 103, 232-245.
61. H. H. Al-Sa'doni A. S. Abu-Surrah, and M. Y. Abdalla. *Cancer Therapy*, (2008) 6, 1-10.
62. T. Yung T. V. Serebryanskaya, A. A. Bogdanov et al. *J Inorg Biochem*, (2013) 120, 44-53.
63. T. R'uffer S. Ahmad, H. Lang et al. *Russ J Coord Chem*, (2010) 36, 520-524.
64. M. P. M. Marques. *ISRN Spectroscopy*, (2013) 29.
65. S. Zeb Khan M. Kashif Amir, F. Hayat, A. Hassan, I. S. Butler, Zia-ur-Rehman. *Inorg Chim Acta*, (2016) 451, 31-40.
66. D. Fregona G. Faraglia, S. Sitran, L. Giovagnini, C. Marzano, F. Baccichetti, U. Casellato, R. Graziani., *J Inorg Biochem*, (2001) 83, 31.

67. C. Marzano L. Giovagnini, F. Bettio, D. Fregona. *J Inorg Biochem*, (2005) 99, 2139.
68. Zia-ur-Rehman S. Z. Khan, M. K. Amir, I. Ullah, M. S. Akhter, F. Belanger-Gariepy. *Journal of Molecular Structure* (2018) 1156, 564-570.
69. N. Takigawa T. Matsumura, K. Kiura, T. Shibayama, M. Chikamori, M. Tabata, H. Ueoka, M. Tanimoto. *In Vivo*, (2005) 19, 717-721.
70. P. Temboot T. Nhugeaw, K. Hansongnern, A. Ratanaphan. *BMC cancer*, (2014) 14, 73.
71. S. Ramakrishnan M. Ganeshpandian, M. Palaniandavar, E. Suresh, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha. *J Inorg Biochem*, (2014) 140, 202-212.
72. S. Z. Khan M. K. Amir, F. Hayat, A. Hassan, I. S. Butler, Zia-ur-Rehman. *Inorg Chim Acta*, (2016) 451, 31-40.
73. M. Kashif Amira S. Zeb Khana, I. Ullaha, A. Aamira, J. M. Pezzutoc, T. Kondratyukc, F. Bélanger-Gariepye, A. Alia, S. Khanb, Zia-ur-Rehman. *Appl Organometal Chem* (2016) 30, 392-398.
74. P. Kalaivani E. Ramachandran, R. Prabhakaran, M. Zeller, J. H. Bartlett, P. O. Adero, T. R. Wagner, K. Natarajan, . *Inorg Chim Acta*, (2012) 385, 94.
75. M. Savignac J.-C. Galland, J.-P. Gentt. *Tetrahedron Lett*, (1999) 40, 2323-2326.
76. D. C. Onwudiwe A. C. Ekennia, C. Ume, E. E. Ebenso. *Bioinorg Chem Appl*, (2015)
77. G. Gurumoorthy E. Sathiyaraj, S. Thirumaran. *New J Chem*, (2015) 39, 5336-5349.
78. N. A. Ibrahim G. G. Mohamed, H. A. Attia. *Spectrochim Acta*, (2009) 72A, 610.
79. A. C. Ekennia D. C. Onwudiwe, E. Hosten. *J Coord Chem*, (2016) 69 (16), 2454–2468.
80. S.A.A. Nami A. Husain, S.P. Singh, m. Oves, K.S. Siddiqi. . *Polyhedron*, (2011) 30, 33.
81. A. C. Ekennia D. C. Onwudiwe, E. Hosten. *J Coord Chem*, (2016) 2454-2468
82. C. M. Hsu M. H. Hsu, J. C. Wang and C. H. Sun. *Tetrahedron*, (2008) 64, 4268–4274.
83. A. Khandar and F. Farshadi A. Soudi. *J Sci Islamic Repub Iran*, (1998) 9, 153-155.
84. L. A. Malmsten. *Acta Crystallogr, Sect B: Struct Sci*, (1979) 35, 1702–1704.
85. N. B. Generalova L. K. Minacheva, I. K. Kireeva, V. G. Sakharova, A. Yu. Tsvivadze and M. A. Porai-Koshits, . *Russ J Inorg Chem*, (1993) 38, 1666–1676.
86. P. M. Herceg; R. Weiss. *Acta Crystallogr, Sect B: Struct Sci*, (1973) 29, 542–547.
87. N. Chekhlov. *Russ J Inorg Chem*, (2007) 52, 181–185.
88. W. Yang C. Lee, R. G. Parr. *Phys Rev*, (1988) B37, 785-789.
89. R. Ahlrichs F. Weigend. *Phys Chem Chem Phys*, (2005) 7, 3297-3305.
90. G. W. Trucks M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, . *Gaussian, Inc., Wallingford CT*, (2016)
91. C. Claver N. Zahrtmann, C. Godard, A. Riisager, E. J. Garcia-Suarez. *ChemCatChem*, (2018) 10, 2450 –2457.
92. J. J. Bour F. De Jong, P. P. J. Schlebos. *Inorg Chim Acta*, (1988) 154, 89-93.
93. R. Bakhtiar S. A. Hofstadler, R. D. Smith. *J Chem Educ*, (1996) 73, A82-A88.
94. O. Yamamoto. M. Yanagisawa. *Org Magn Reson* (1980) 14, 76-77.
95. M. Lahtinen B. A. Prakasam, A. Peuronen, M. Muruganandham, E. Kolehmainen, E. Haapaniemi, M. Sillanpää. *Journal of Molecular Structure* (2016) 1108, 195-202.
96. H. C. Clark G. K. Anderson, J. A. Davies, G. Ferguson, M. Parvez. *J Crystallogr Spectro Res*, (1982) 12,

97. R. F. F. da Costa R. M. Matos, V. F. Knupp, J. A. D. Silva, B. F. T. Passos. *J. Braz. Chem Soc*, (2000) 11, 311-316.
98. R. E. Wasylishen. W. P. Power. *Inorg Chem*, (1992) 31, 2176-2183.
99. G. A. Jeffrey. *An introduction to hydrogen bonding*. Oxford University Press, (1997).
100. S. S. Batsanov. *Inorg Mater*, (2001) 37, 871-885.
101. V. Kumar-Maurya R. P. Singh, B. Maiti, K. Ahmad-Siddiqui, L. Bahadur-Prasad. *J Coord Chem*, (2018)
102. H. Lynn S. Poirier, C. Reber, E. Tailleur, M. Marchivie, P. Guionneau, M. R. Probert. *inorg Chem*, (2018) 57, 7713-7723.
103. M. Ceroni-Gallosio y K. Durand. *Rev Soc Quim Peru*, (2007) 73(2), 104-119.
104. E. I. Montero J. M. Perez, A. G. Quiroga, M. A. Fuertes, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger *Metal Based Drugs*, (2001) 8, 29-37.
105. L. Tušek-Božić M. Kralj, L. Frkanec. *ChemMedChem*, (2008) 3, 1478-1492.
106. M. Kralj M. Marjanović, F. Supek, L. Frkanec, I. Piantanida, T. Šmuc, L. Tušek-Božić *J Med Chem*, (2007) 50, 1007-1018.
107. J. W. Steed. *Coord Chem Rev*, (2001) 215, 171-221.
108. G. Giaccone. *Clinical Perspectives on Platinum Resistance Drugs*. (2000).
109. L. Kelland. *Nat Rev Cancer* (2007) 7, 573-584.
110. L. Senovilla L. Galluzzi, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer *Oncogene*, (2012) 31, 1869-1883.
111. L. M. Pouliot D. -W. Shen, M. D. Hall, M. M. Gottesman. *Pharmacol Rev*, (2012) 64, 706-721.
112. A. Nithyakumar C. Alexander, M. W. B. Paul, N. A. Samy *J Biol Inorg Chem*, (2018) 23, 833–848.
113. L. R. Kelland J. M. Perez, E. I. Montero, F. E. Boxall, M. A. Fuertes, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger. *Mol Pharmacol*, (2003) 63 933-944.
114. L. R. Kelland P. Mistry, G. Abel, S. Sidhar, K. R. Harrap *Br J Cancer* (1991) 64, 215–220.
115. J. L. van der Veer A. M. Fichtinger-Schepman, J. H. den Hartog, P. H. Lohman, J. Reedijk *Biochem*, (1985) 24, 707-713.
116. W. D. McFadyen M. D. Temple, R. J. Holmes, W. A. Denny, V. Murray. *Biochem*, (2000) 39, 5593-5599.
117. S. J. Lippard J. J. Wilson. *Chem Rev*, (2014) 114, 4470-4495.
118. N. U. Prajith C. Alexander, P. V. Priyanka, A. Nithyakumar, N. A. Samy. *J Biol Inorg Chem*, (2019) 24, 405-418.
119. W. J. Zeller S. Frühaufl. *Cancer Res*, (1991) 51, 2943-2948.
120. W. J. Zeller S. Frühaufl. *Cancer Chemother Pharmacol*, (1991) 27, 301-307.
121. B. K. Keppler A. Gund. *Angew Chem Int Ed*, (1994) 33, 186-188.
122. Y. S. Sohn J. S. Yoo, Y. K. Do *J Inorg Biochem*, (1999) 73, 187-193.
123. B. Keppler H. J. Keller, Inventor. Antineoplastic active platinum-crown ether complexes and a pharmaceutical containing them. 1986.
124. P. Wielaard B. A. J. Jansen, H. den Dulk, J. Brouwer, J. Reedijk. *Eur J Inorg Chem*, (2002) 2375-2379.
125. H. Alnasr I. Rojas-León, K. Jurkschat, M. G. Vasquez-Ríos, G. Gomez-Jaimes, H. Höpfl, I. F. Hernández-Ahuactzi, R. Santillan. *Organometallics* (2019) 38, 2443–2460.
126. H. Alnasr I. Rojas-Lejón, K. Jurkschat, M. G. Vasquez-Ríos, I. F. Hernández-Ahuactzi, H. Höpfl. *Chem Eur J*, (2018) 24, 4547 – 4551.
127. g. Ciancalconi A. Maccioni, C. Zuccaccia. *Chem. Soc. Rev.*, (2008) 37, 479-489.
128. T. I. Kirichenko N. G. Lukyanenko, S. V. Shcherbakov. *Chem Heterocycl Compd*, (2004) 40(3) 343-350.
129. L. G. Wade Jr. *Química Orgánica 5a Ed.*, (2004) 877-887.
130. C. Platas-Iglesias D. Esteban-Gómez, A. de Blas, L. Fabbrizzi T. Rodríguez-Blas. *Chem Eur J*, (2008) 14, 5829-5838.

131. D. Bañobre D. Esteban, R. Bastida, A. de Blas, A. Macías, A Rodríguez, T. Rodríguez-Blas, D. E. Fenton, H. Adams, J. Mahía. . *Inorg Chem*, (**1999**) 38, 1937-1944.
132. D. Esteban C. Platas-Iglesias, V. Ojea, F. Avecilla, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas. . *Inorg Chem*, (**2003**) 42, 4299-2307.
133. J. Agarwal C. Li, H. F. Schaefer. *J Phys Chem B*, (**2014**) 118, 6482–6490.
134. S. Faulkner J. A. Aguilar, M. Nilsson, G. A. Morris. *Angew Chem Int Ed*, (**2010**) 49, 3901-3903.
135. MesReNova. v12.0.0-20080. 2017; [www.mestrelab.com](http://www.mestrelab.com)
136. L. J. Bourhis O. V. Dolomanov, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann. *J. Appl. Cryst.*, (**2009**) 42, 339-341.
137. G.M. Sheldrick. *Acta Crystallogr, Sect C: Cryst Struct Commun*, (**2015**) 71 3-8.
138. P. R. Edgington C. F. Macrae, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, . *J Appl Crystallogr*, (**2006**) 39, 453-457.

## ANEXO

### Tablas de datos cristalográficos

**Tabla A1.** Datos cristalográficos de los complejos **1a**, **1b** y **2a**

Compound	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>2a</b>
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ClNO <sub>2</sub> Pd <sub>0.5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pd	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pb
Fw	219.82	439.65	540.44
Crystal System	<i>Monoclinic</i>	<i>Triclinic</i>	<i>Monoclinic</i>
Space group	C2/c	P-1	P2 <sub>1</sub> /c
<i>a</i> (Å)	16.2490(4)	6.5577(3)	7.46450(19)
<i>b</i> (Å)	10.2640(3)	7.8482(3)	7.6682(2)
<i>c</i> (Å)	9.9035(3)	7.8785(3)	16.3035(5)
$\alpha$ (deg)	90	83.909(3)	90
$\beta$ (deg)	96.976(2)	81.020(3)	100.063(3)
$\gamma$ (deg)	90	87.767(3)	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1639.48(8)	398.15(3)	918.84(4)
<i>Z</i>	8	1	2
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.781	1.834	1.953
$\mu$ mmol <sup>-1</sup>	1.474	1.517	9.486
<i>T</i> (K)	100.01(10)	100.00(10)	277.29(10)
2 $\theta$ range for data collection (deg)	6.064 to 58.258	5.222 to 58.294	5.542 to 58.322
reflections collected	6658	8570	4040
Independent reflections	1964 [R <sub>int</sub> = 0.0347, R <sub>sigma</sub> = 0.0399]	1929 [R <sub>int</sub> = 0.0406, R <sub>sigma</sub> = 0.0366]	2134 [R <sub>int</sub> = 0.0260, R <sub>sigma</sub> = 0.0470]
data/restraints/parameters	1964/0/97	1929/0/97	2134/0/97
R1, <sup>a</sup> wR2 <sup>b</sup> [I > 2 $\sigma$ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0263, wR <sub>2</sub> = 0.0500	R <sub>1</sub> = 0.0242, wR <sub>2</sub> = 0.0498	R <sub>1</sub> = 0.0262, wR <sub>2</sub> = 0.0418
R1, <sup>a</sup> wR2 <sup>b</sup> (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0309, wR <sub>2</sub> = 0.0532	R <sub>1</sub> = 0.0264, wR <sub>2</sub> = 0.0508	R <sub>1</sub> = 0.0405, wR <sub>2</sub> = 0.0470
<sup>c</sup> goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.063	1.080	1.010

**Tabla A2.** Datos cristalográficos de los complejos **3**, **5**, **6** y **7**

Compound	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Empirical formula	C <sub>86</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>1.35</sub> P <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	C <sub>134</sub> H <sub>124</sub> B <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>4</sub> Pd <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	C <sub>134</sub> H <sub>124</sub> B <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>4</sub> Pt <sub>2</sub> S <sub>4</sub> •2CHCl <sub>3</sub>	C <sub>50</sub> H <sub>54</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ni <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S <sub>4</sub> •2CHCl <sub>3</sub>
Formula weight	1722.24	2312.88	2729.0	1364.18
Temperature/K	100.0(3)	100.0(2)	100(2)	296.0(2)
Crystal system	monoclinic	triclinic	monoclinic	orthorhombic
Space group	C2/c	P-1	P2 <sub>1</sub> /n	Pbca
<i>a</i> /Å	50.6792(8)	11.6380(2)	9.5827(2)	11.1233(6)
<i>b</i> /Å	10.71684(12)	12.7897(3)	34.6376(7)	16.4948(9)
<i>c</i> /Å	17.4661(2)	19.7635(4)	18.0933(4)	33.104(2)



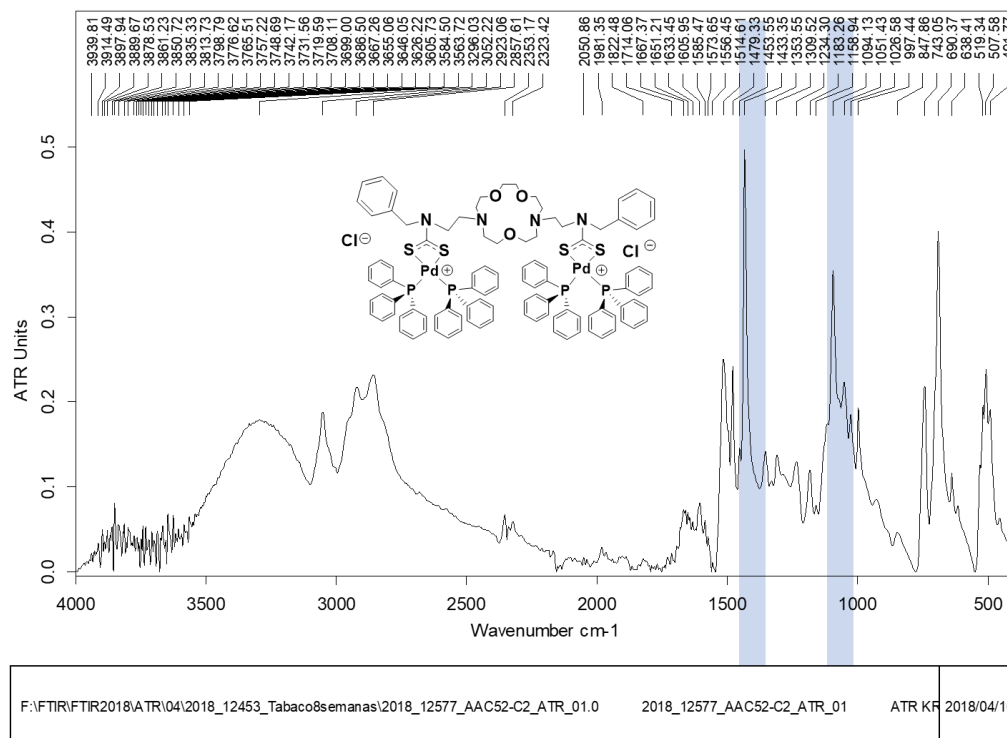
$\alpha/^\circ$	90	82.378(2)	90	90
$\beta/^\circ$	111.7711(16)	77.148(2)	94.345(2)	90
$\gamma/^\circ$	90	76.704(2)	90	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	8809.6(2)	2780.84(10)	5988.3(2)	6073.8(6)
Z	4	1	2	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.299	1.381	1.513	1.492
$\mu/\text{mm}^{-1}$	5.540	4.300	7.134	1.206
F(000)	3808.0	1200.0	2760.0	2800.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.24 \times 0.16 \times 0.12$	$0.18 \times 0.16 \times 0.12$	$0.28 \times 0.14 \times 0.12$	$0.43 \times 0.30 \times 0.21$
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54184$ )	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
2 $\theta$ range for data collection/ $^\circ$	4.200 to 72.454	3.552 to 72.684	3.538 to 72.756	2.210 to 22.490
Index ranges	$-61 \leq h \leq 61, -13 \leq k \leq 10, -21 \leq l \leq 19$	$-13 \leq h \leq 7, -15 \leq k \leq 14, -23 \leq l \leq 21$	$-11 \leq h \leq 11, -40 \leq k \leq 42, -22 \leq l \leq 21$	$-14 \leq h \leq 14, -19 \leq k \leq 22, -44 \leq l \leq 44$
Reflections collected	17788	18909	23775	88358
Independent reflections	8517 [ $R_{\text{int}} = 0.0243, R_{\text{sigma}} = 0.0333$ ]	10017 [ $R_{\text{int}} = 0.0288, R_{\text{sigma}} = 0.0414$ ]	11656 [ $R_{\text{int}} = 0.0467, R_{\text{sigma}} = 0.0604$ ]	7566 [ $R_{\text{int}} = 0.0967, R_{\text{sigma}} = 0.0577$ ]
Data/restraints/parameters	8517/147/525	10017/0/685	11656/0/743	7566/30/371
Goodness-of-fit on $F^2$	1.051	1.017	1.087	1.019
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0363, wR_2 = 0.0933$	$R_1 = 0.0301, wR_2 = 0.0745$	$R_1 = 0.0678, wR_2 = 0.1702$	$R_1 = 0.0529, wR_2 = 0.1210$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0392, wR_2 = 0.0953$	$R_1 = 0.0325, wR_2 = 0.0766$	$R_1 = 0.0755, wR_2 = 0.1755$	$R_1 = 0.1302, wR_2 = 0.1523$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	1.184/-0.473	0.767/-0.664	1.932/-1.926	0.467/-0.405

**Tabla A3.** Datos cristalográficos del macrobicyclo **22**.

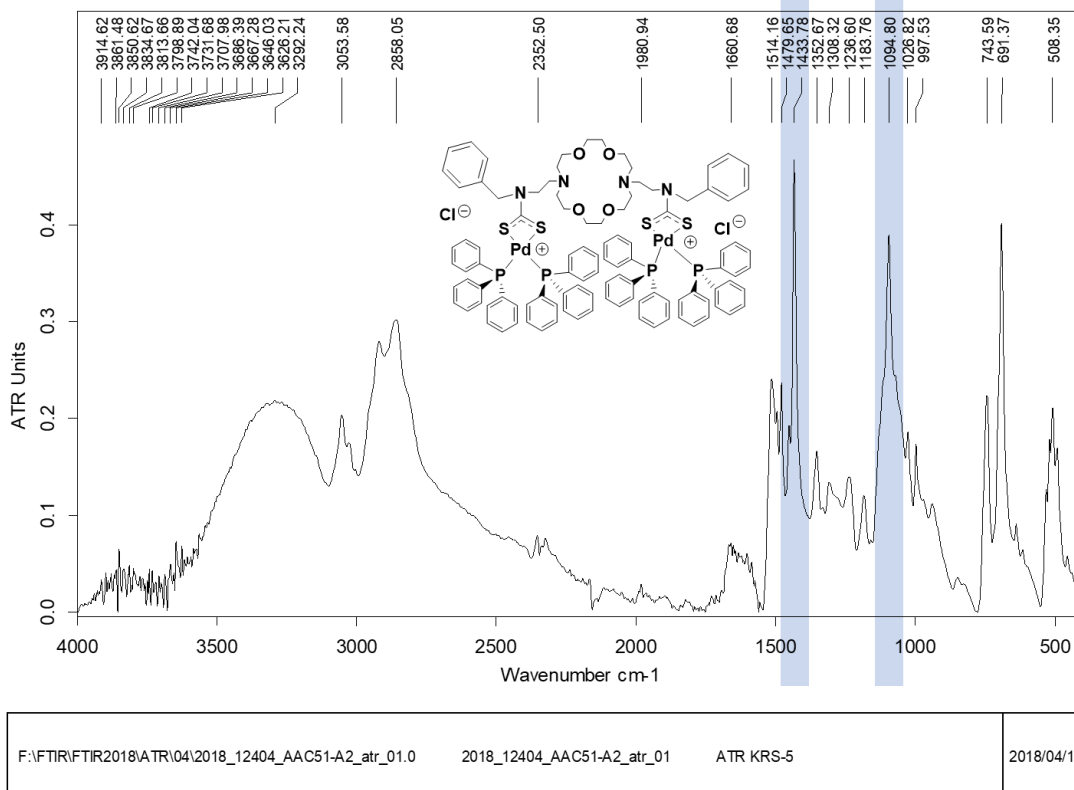
Empirical formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_{12}\text{Sr}$
Formula weight	734.09
Temperature/K	99.99
Crystal system	orthorhombic
Space group	$\text{P}2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	10.2837(4)
$b/\text{\AA}$	16.0865(7)
$c/\text{\AA}$	17.9347(8)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90

$\gamma/^\circ$	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	2966.9(2)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.643
$\mu/\text{mm}^{-1}$	2.067
F(000)	1512.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.24 \times 0.14 \times 0.1$
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
$2\Theta$ range for data collection/ $^\circ$	3.402 to 60.066
Index ranges	$-14 \leq h \leq 14, -22 \leq k \leq 22, -25 \leq l \leq 25$
Reflections collected	77421
Independent reflections	8680 [ $R_{\text{int}} = 0.0541, R_{\text{sigma}} = 0.0310$ ]
Data/restraints/parameters	8680/4/441
Goodness-of-fit on $F^2$	1.034
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0267, wR_2 = 0.0589$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0327, wR_2 = 0.0611$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.35/-0.27
Flack parameter	-0.0102(19)

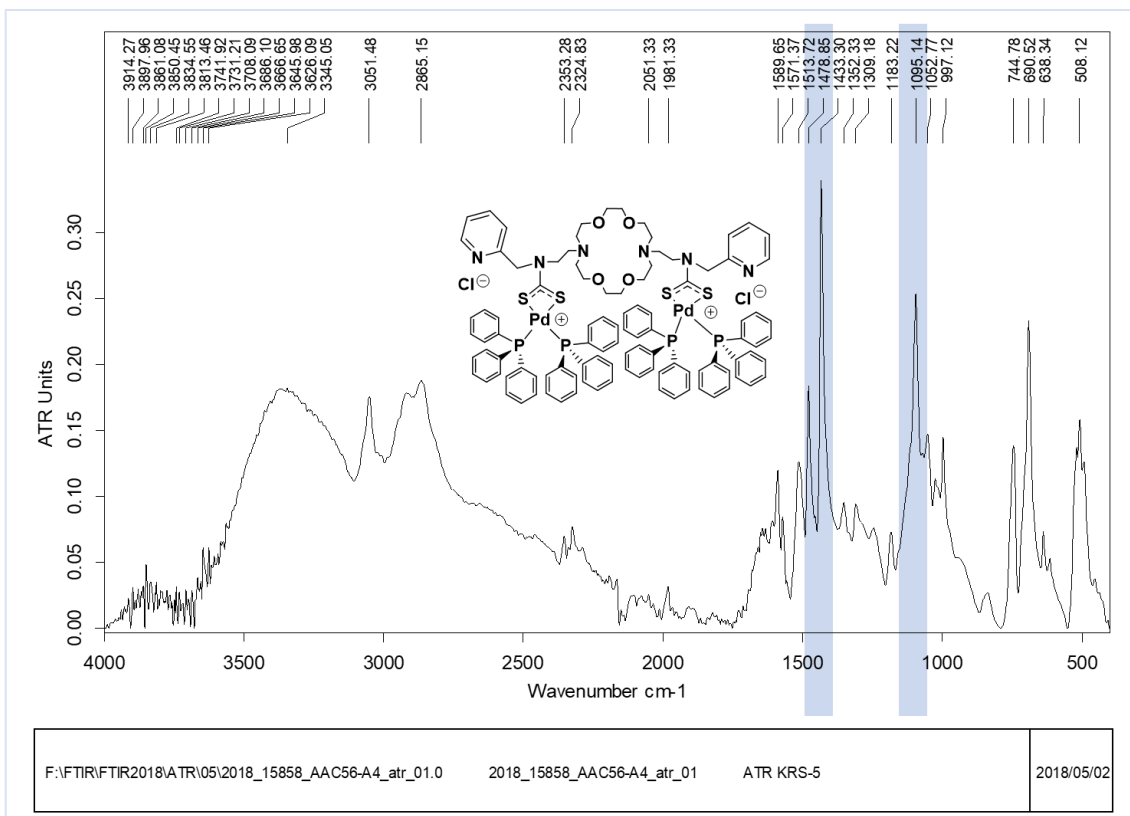
## Espectros de IR de los compuestos



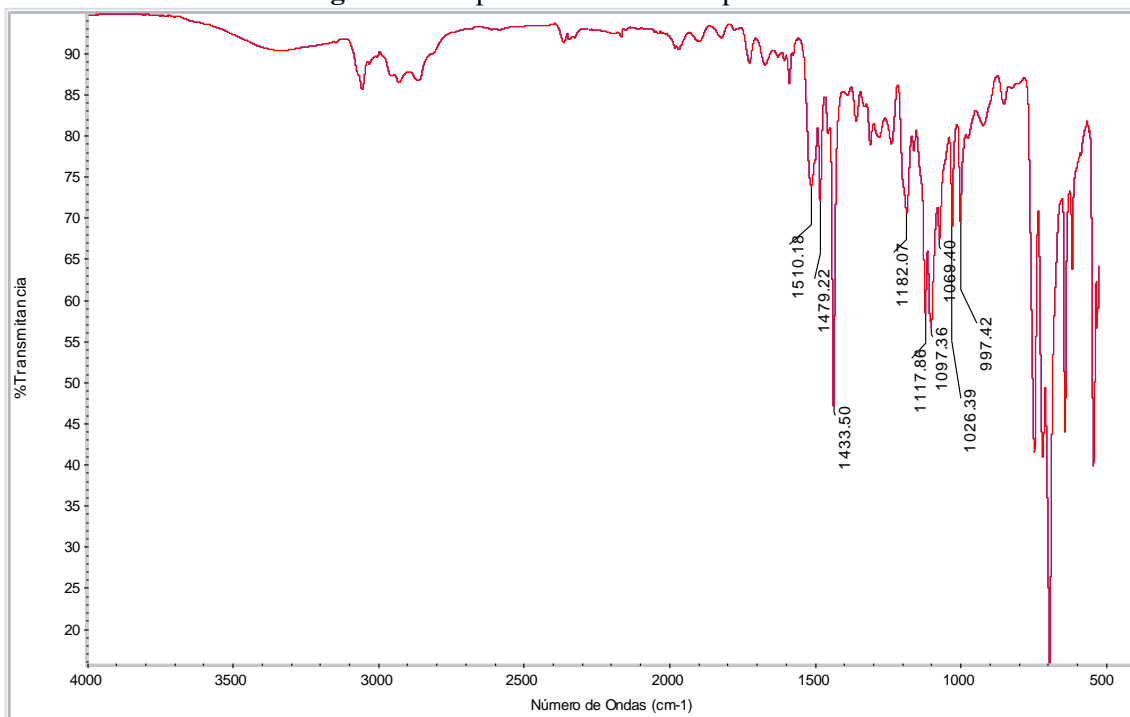
**Figura A1.** Espectro de IR del compuesto **18**



**Figura A2.** Espectro de IR del compuesto **20**



**Figura A3.** Espectro de IR del compuesto **21**



**Figura A4.** Espectro de IR del compuesto **22**

## Espectros de RMN de los compuestos

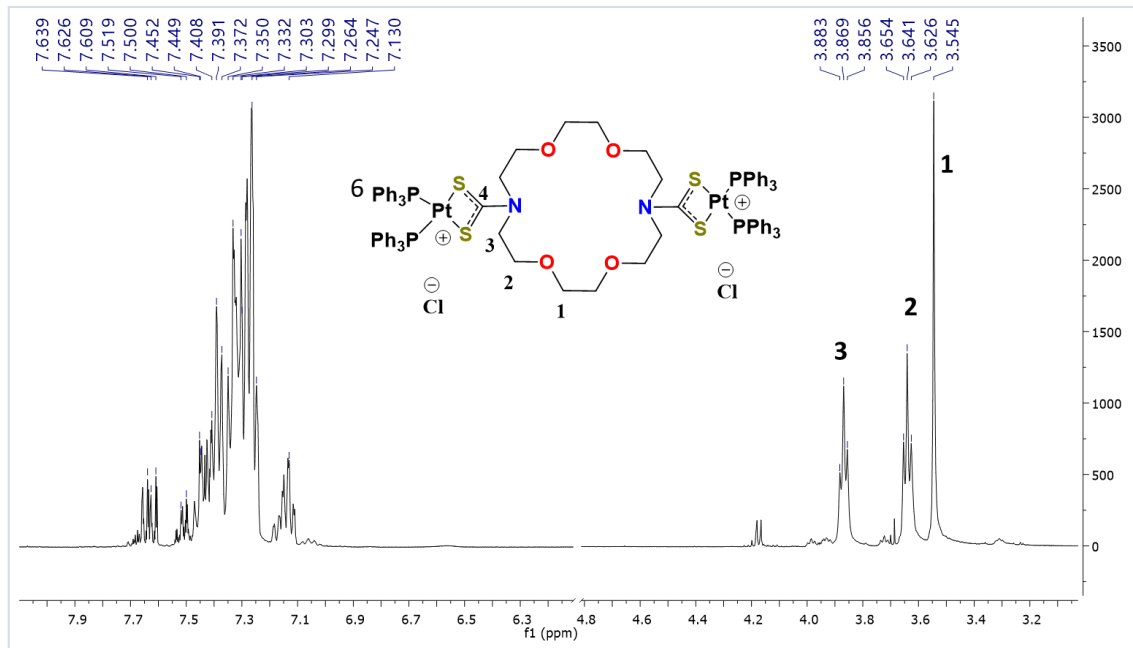


Figura A5. Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **4** a 200 MHz en  $\text{CDCl}_3$

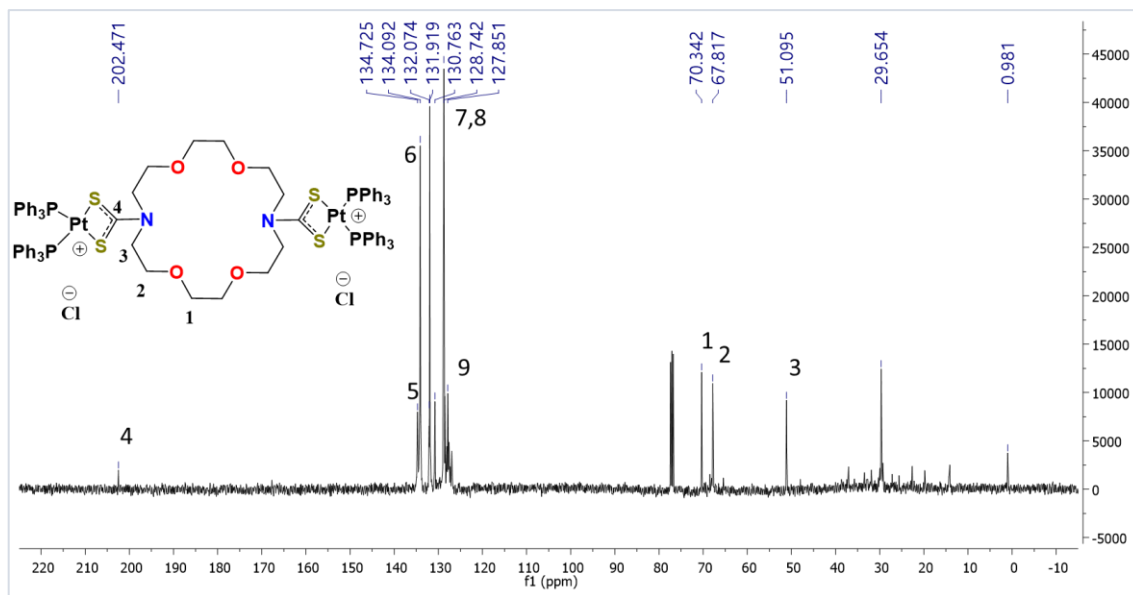


Figura A6. Espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **4** a 50 MHz en  $\text{CDCl}_3$

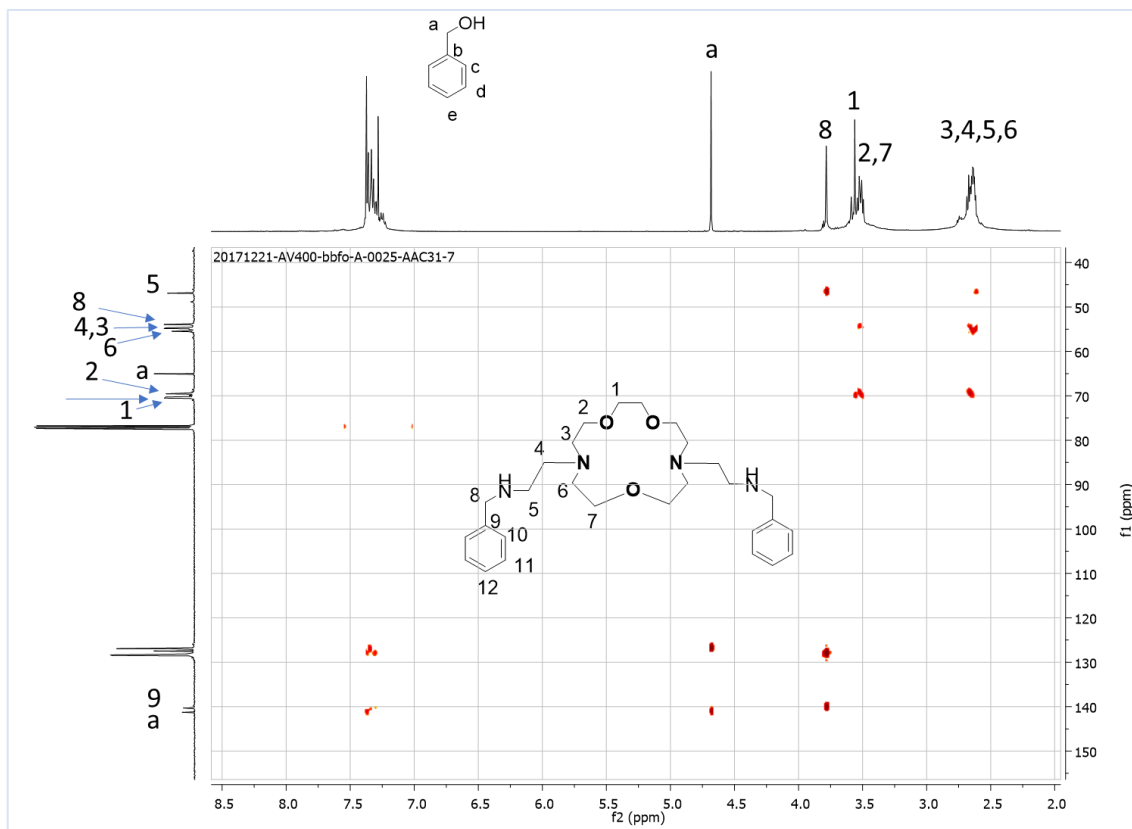


Figura A7. Espectro HMBC del compuesto **14** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

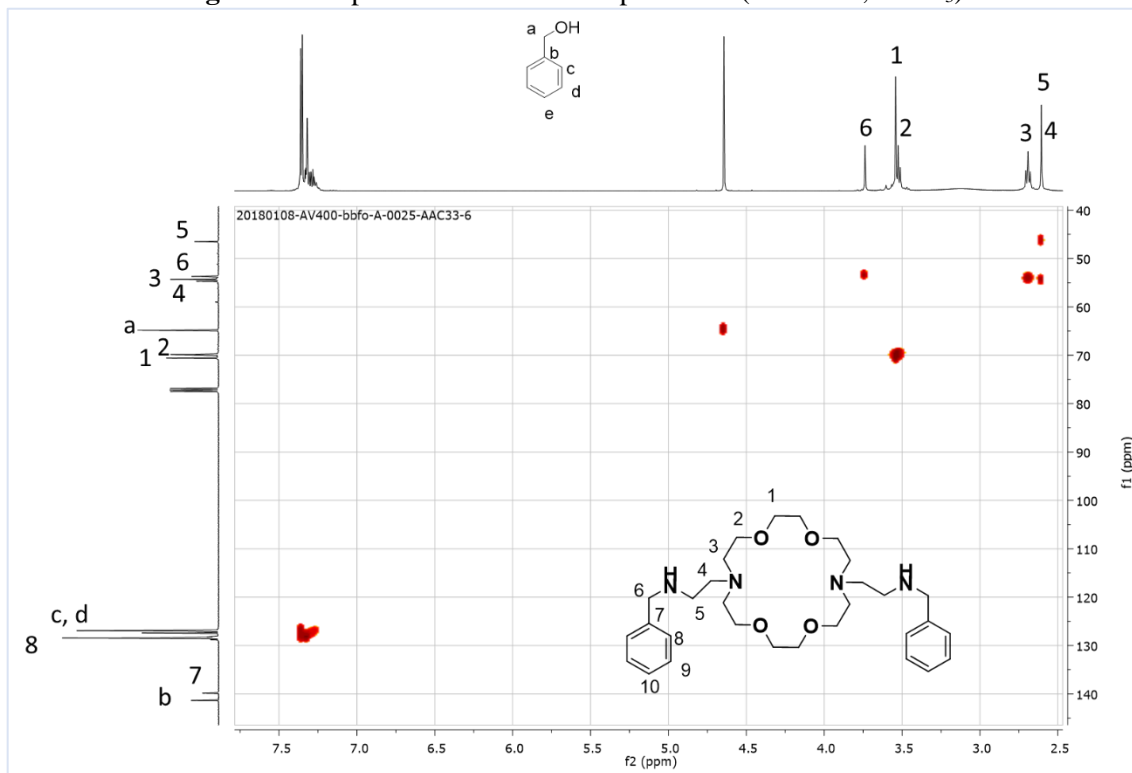
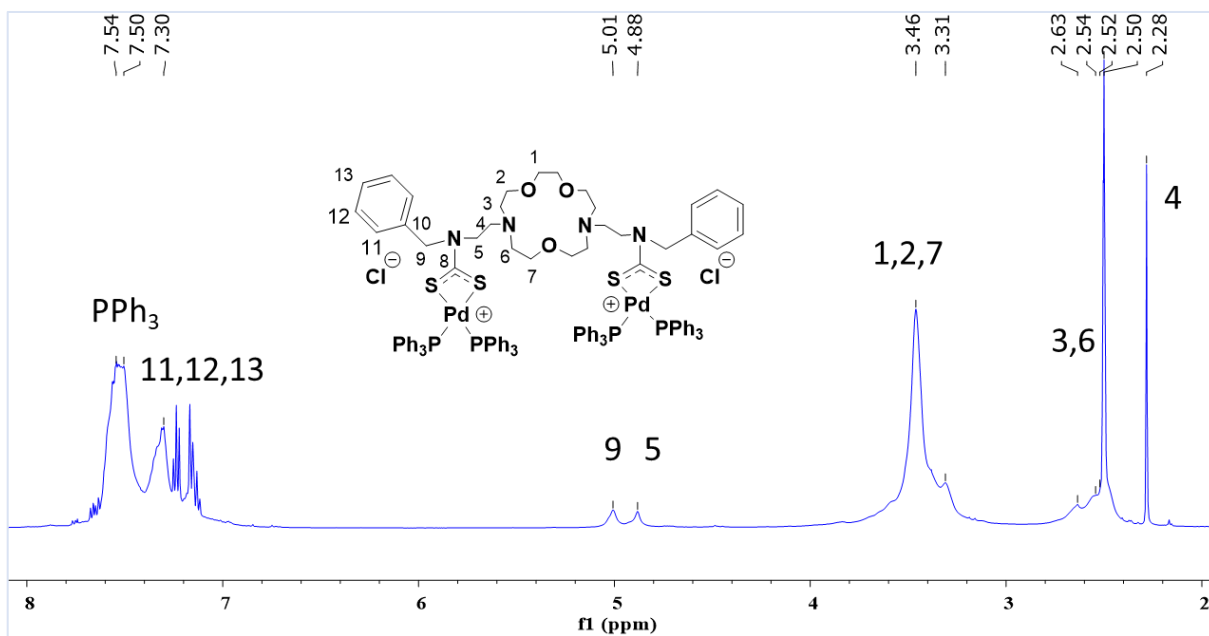
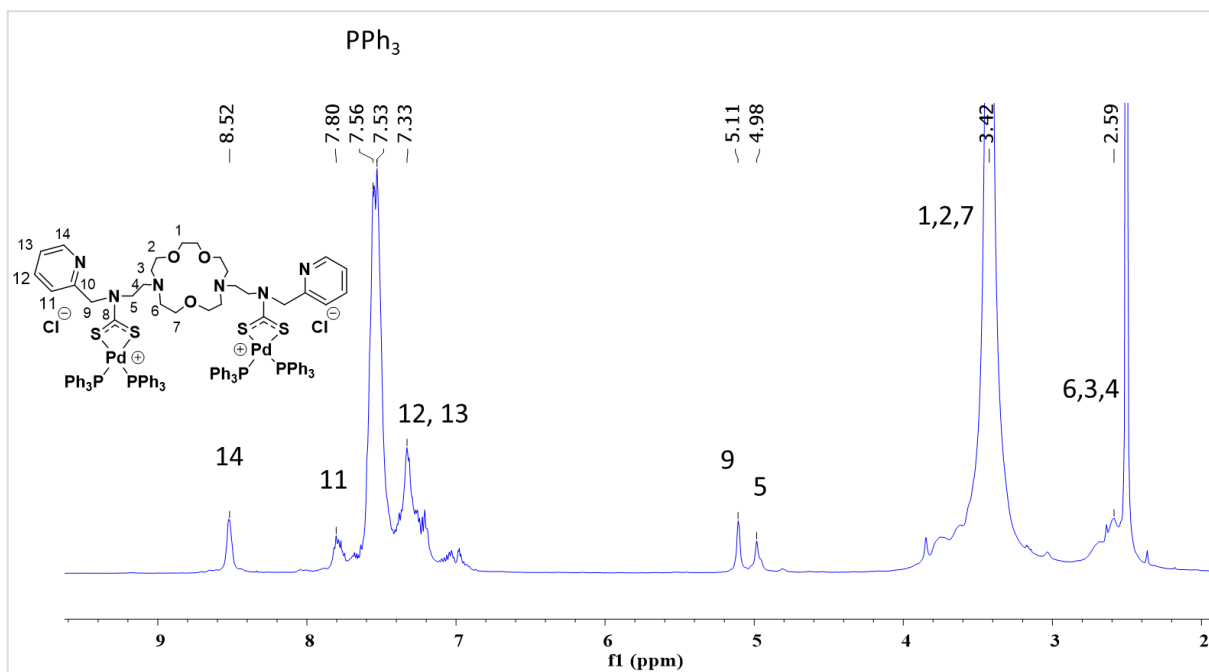


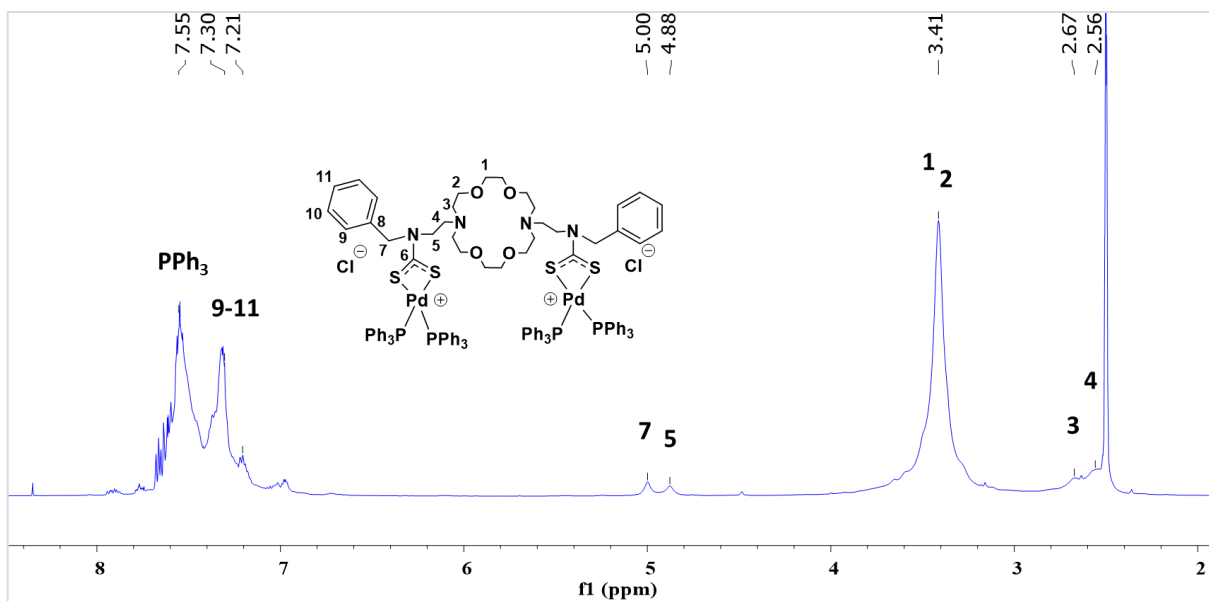
Figura A8. Espectro HSQC del compuesto **16** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



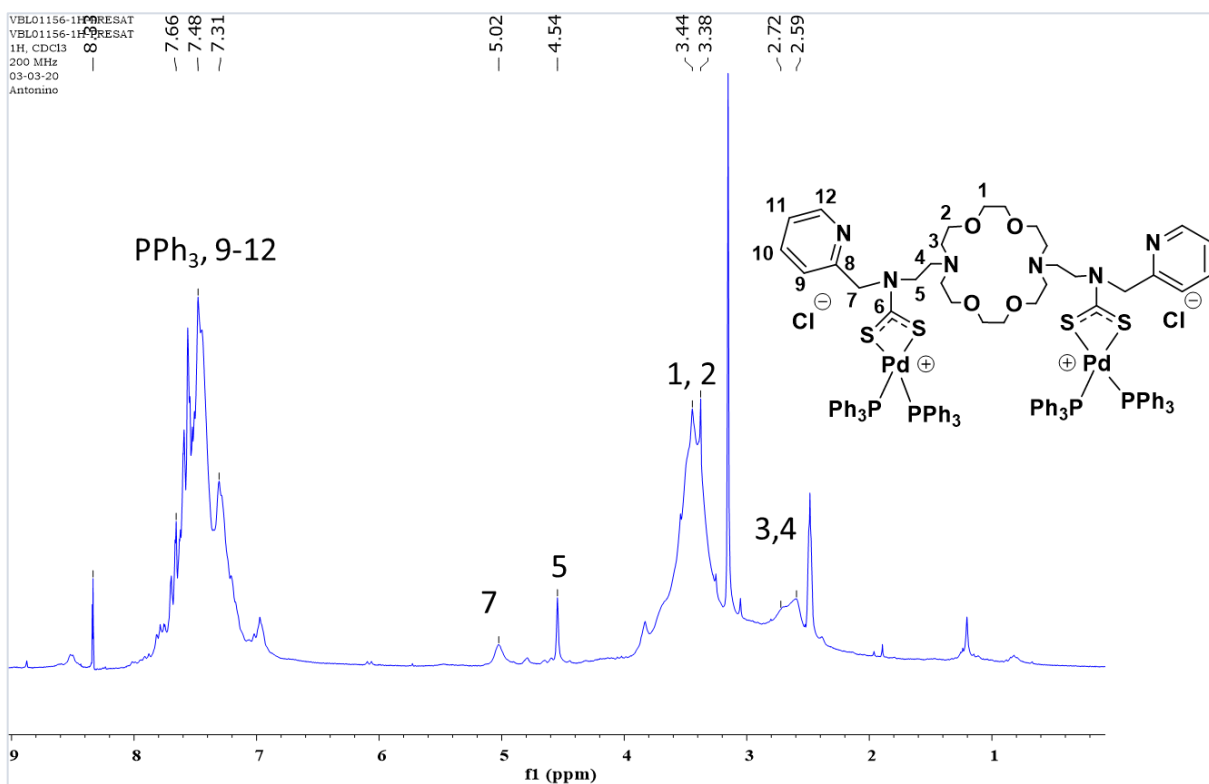
**Figura A9.** Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **18** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



**Figura A10.** Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **19** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



**Figura A11.** Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **20** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



**Figura A12.** Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto **21** (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )



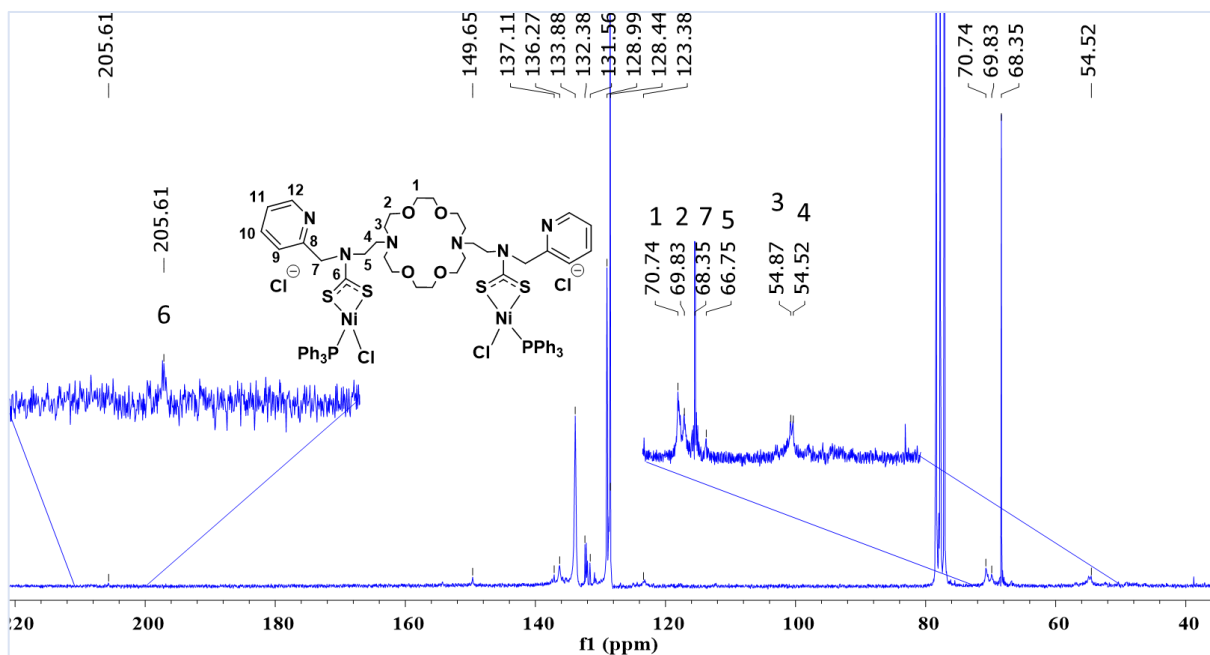


Figura A13. Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto 22 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

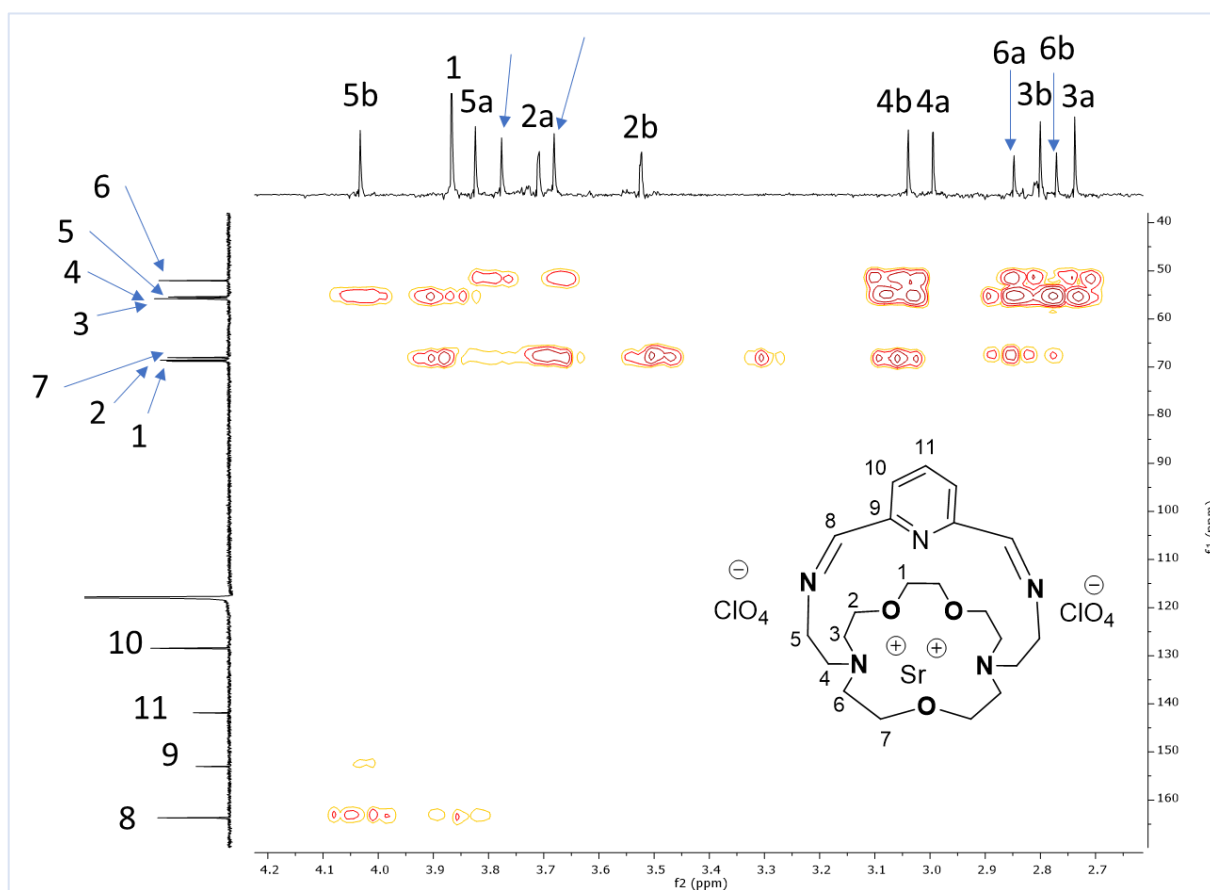
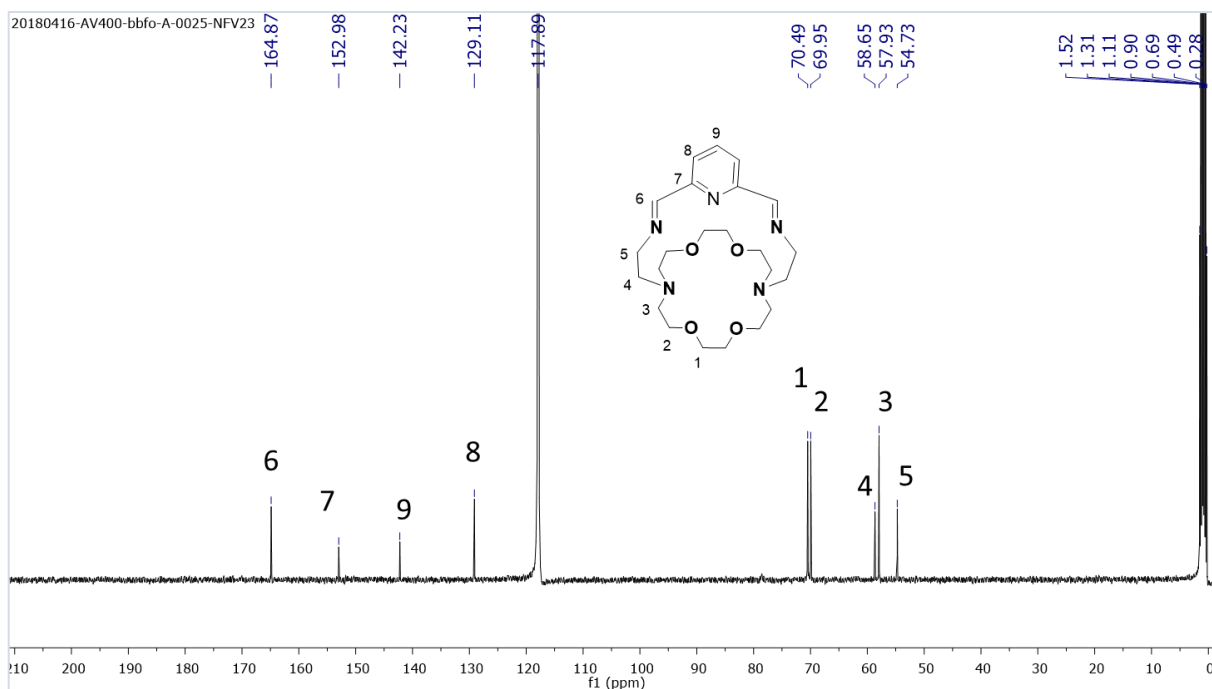
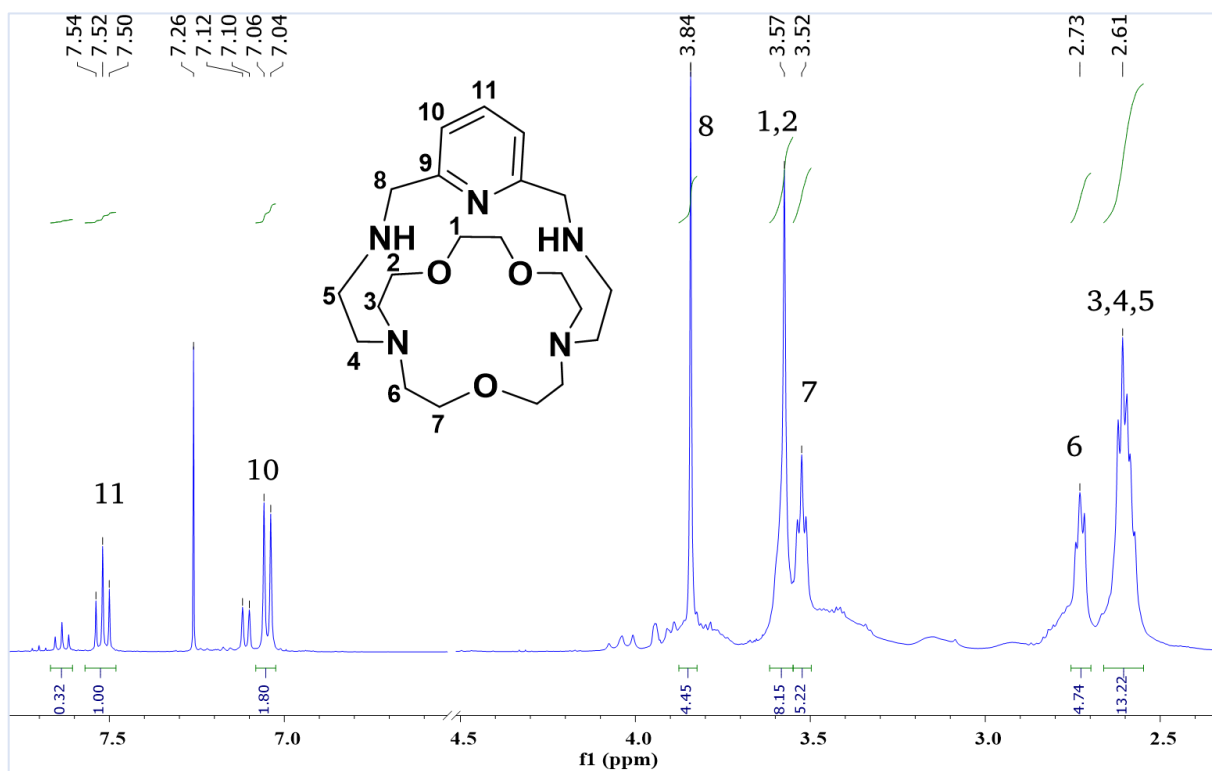


Figura A14. Espectro HMBC del compuesto 23.



**Figura A15.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **24** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )



**Figura A16.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **25** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

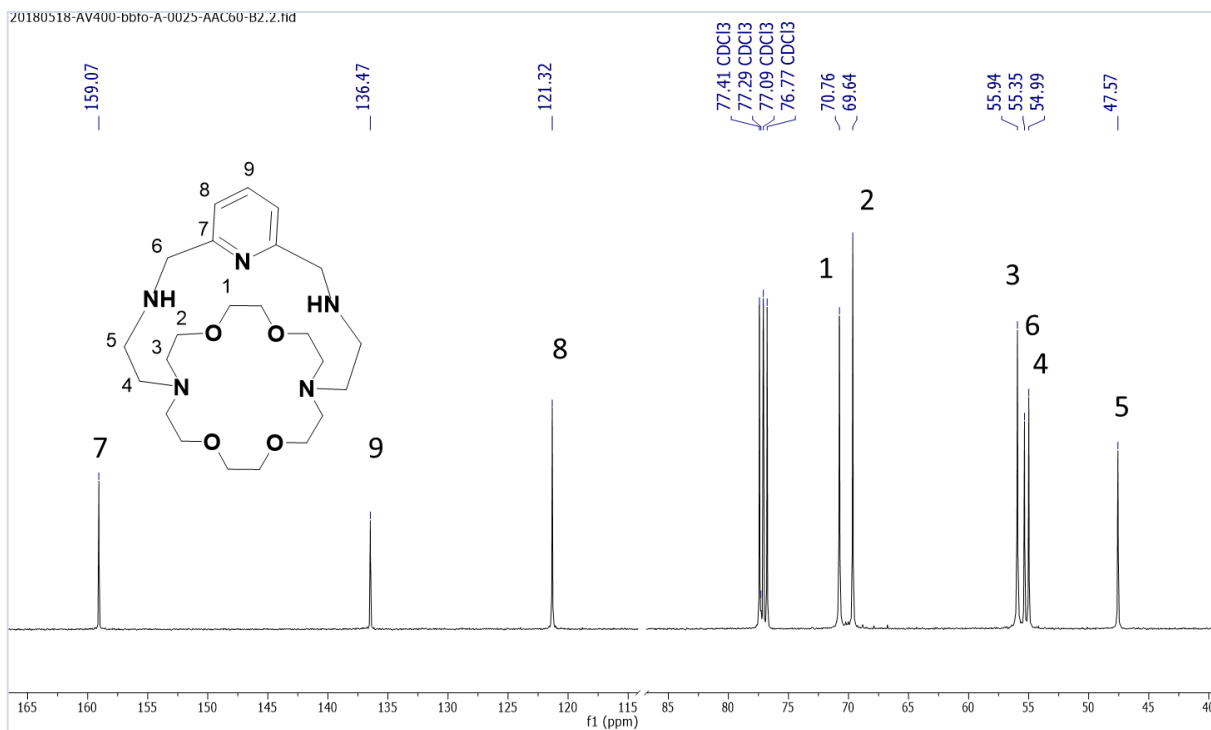


Figura A17. Espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 26 ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

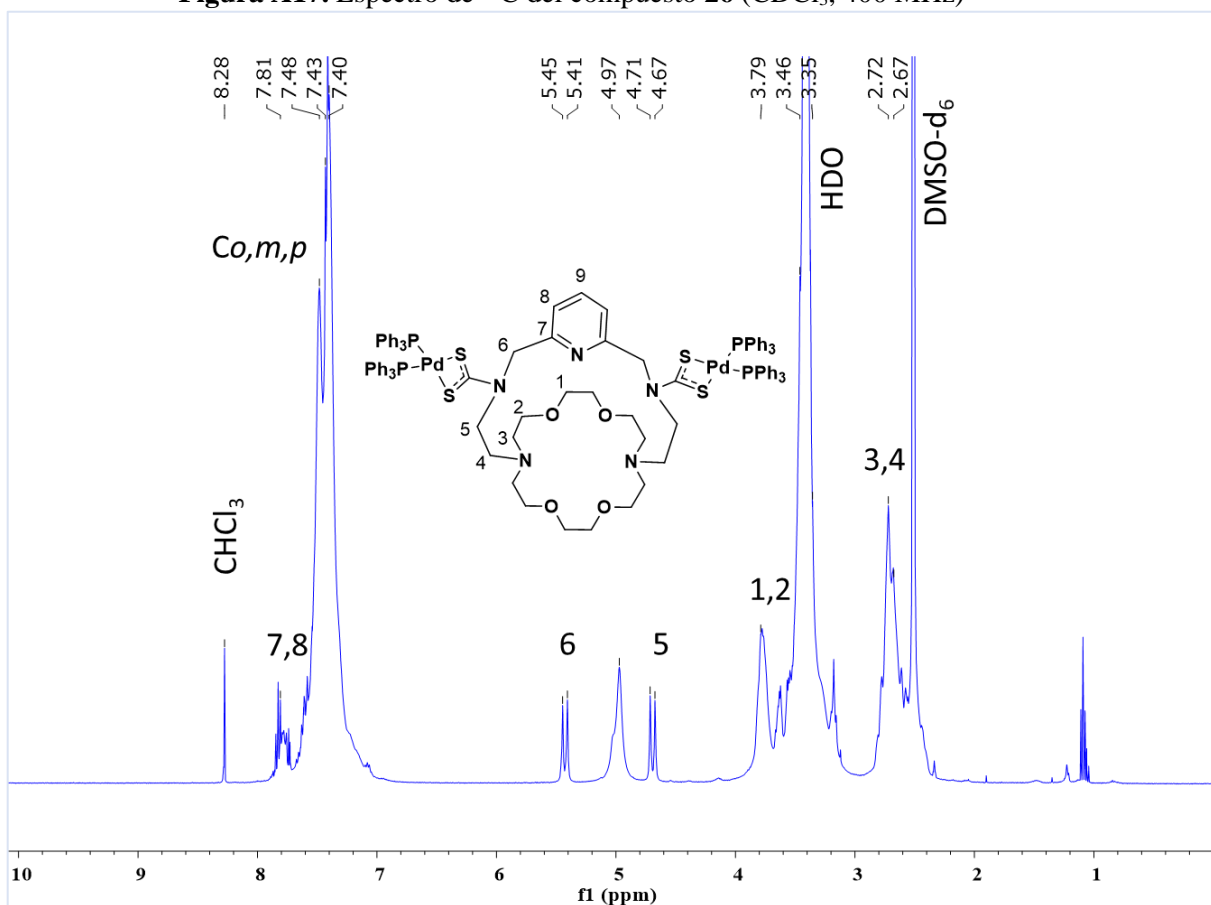
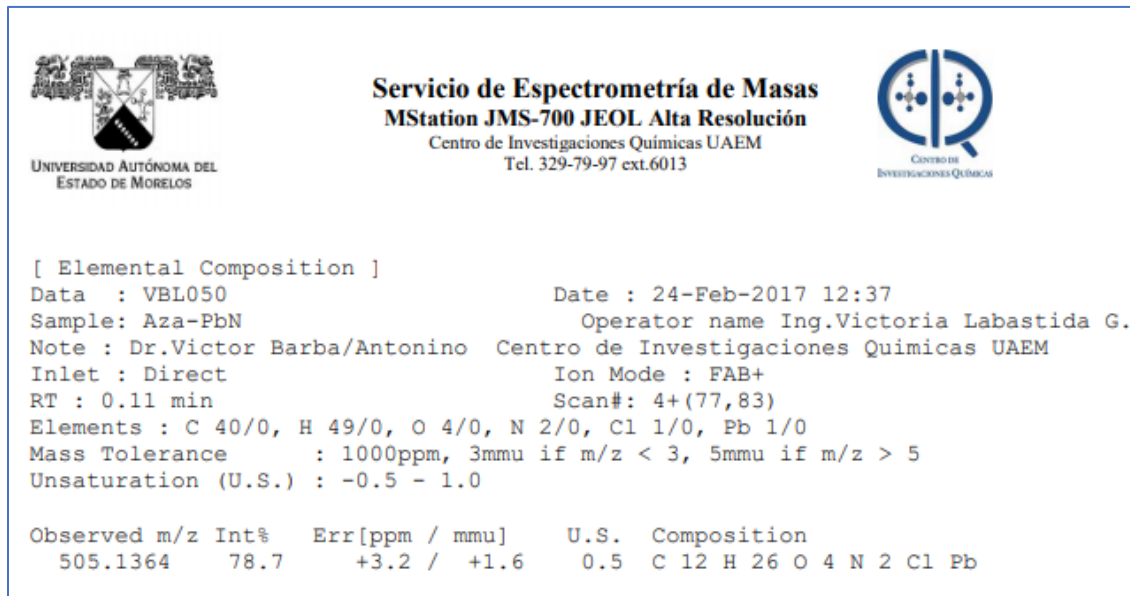
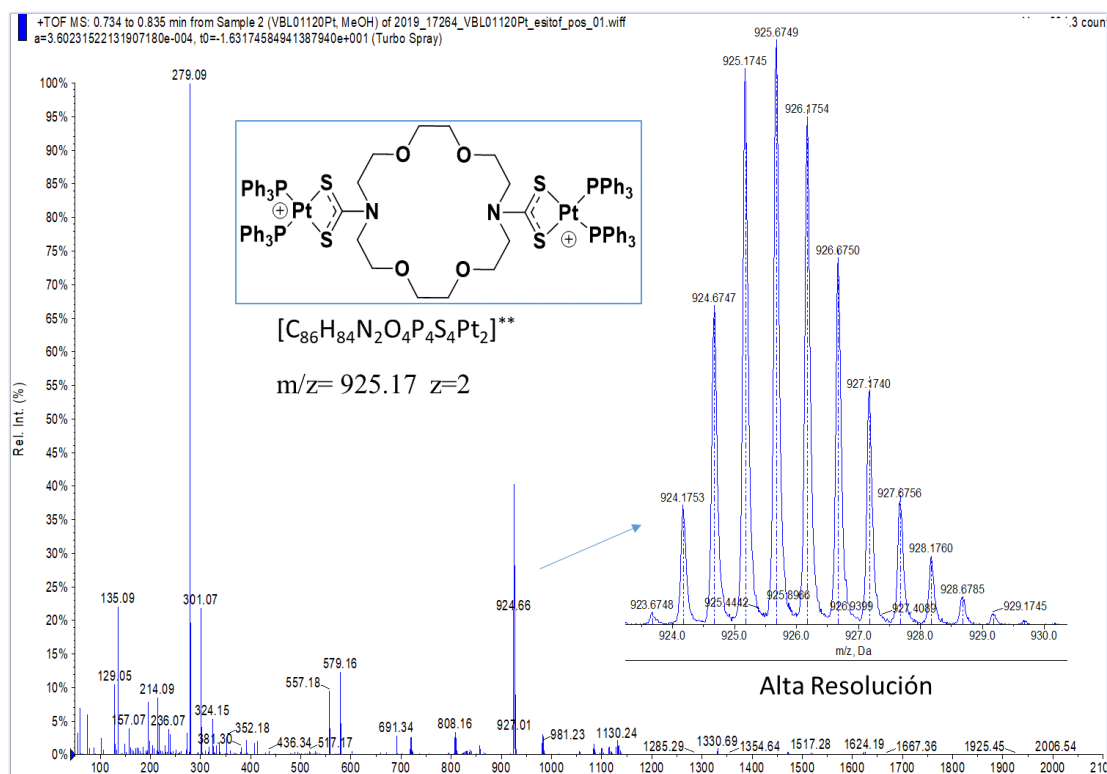


Figura A18. Espectro de  $^1\text{H}$  del compuesto 27 (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

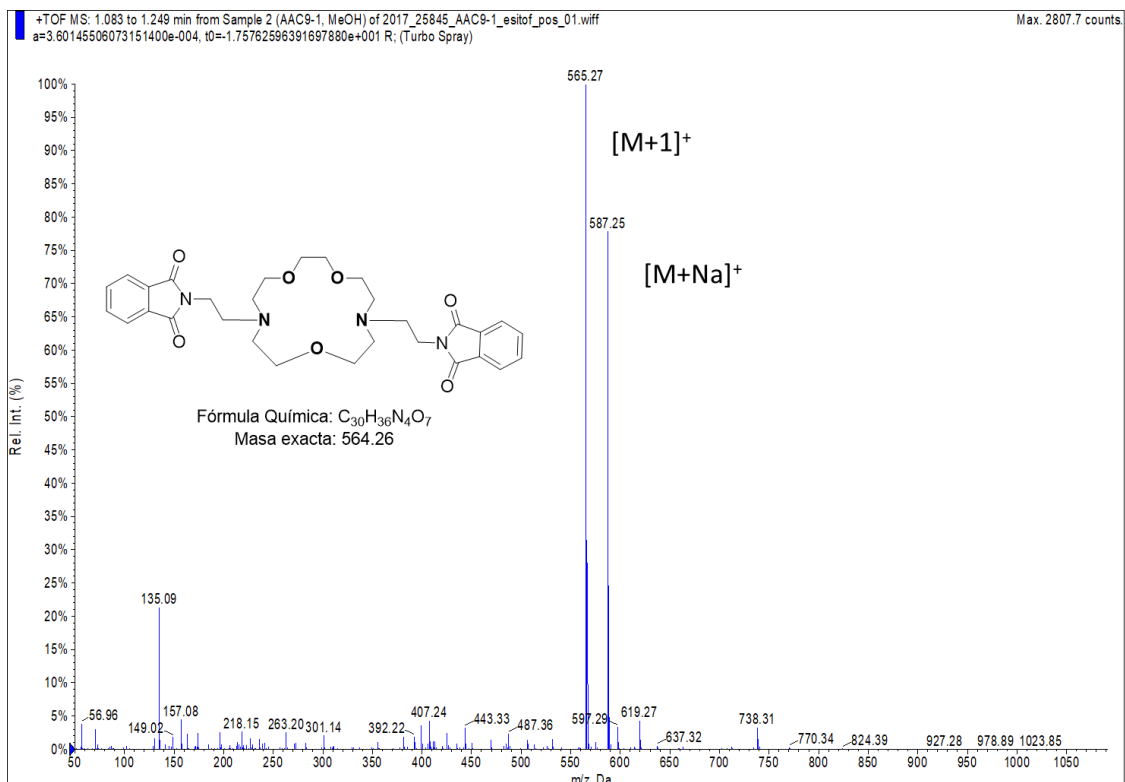
## Espectros de masas de los compuestos



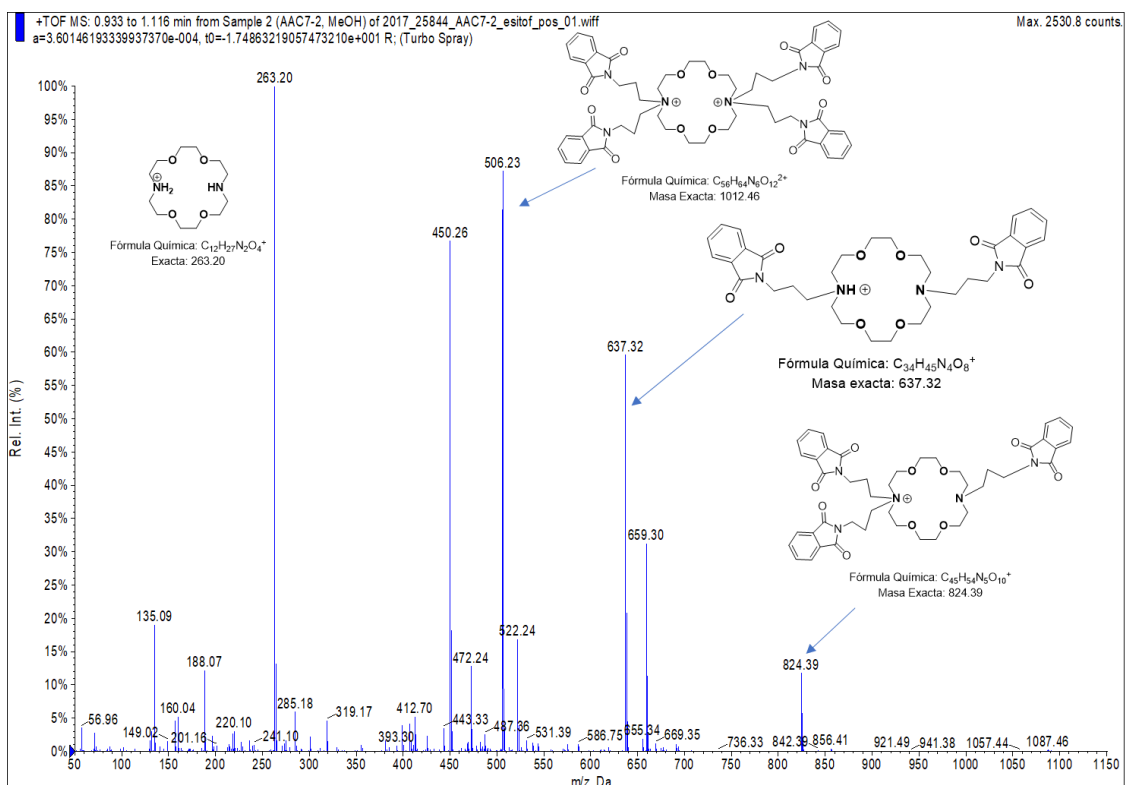
**Figura A19.** Informe de masas de alta resolución para el compuesto **2**.



**Figura A20.** Espectro de masas del compuesto **4** (ESI<sup>+</sup>).



**Figura A21.** Espectro de masas del compuesto **10** (ESI<sup>+</sup>).



**Figura A22.** Espectro de masas de las especies **11-A** y **11-B** en medio ácido.

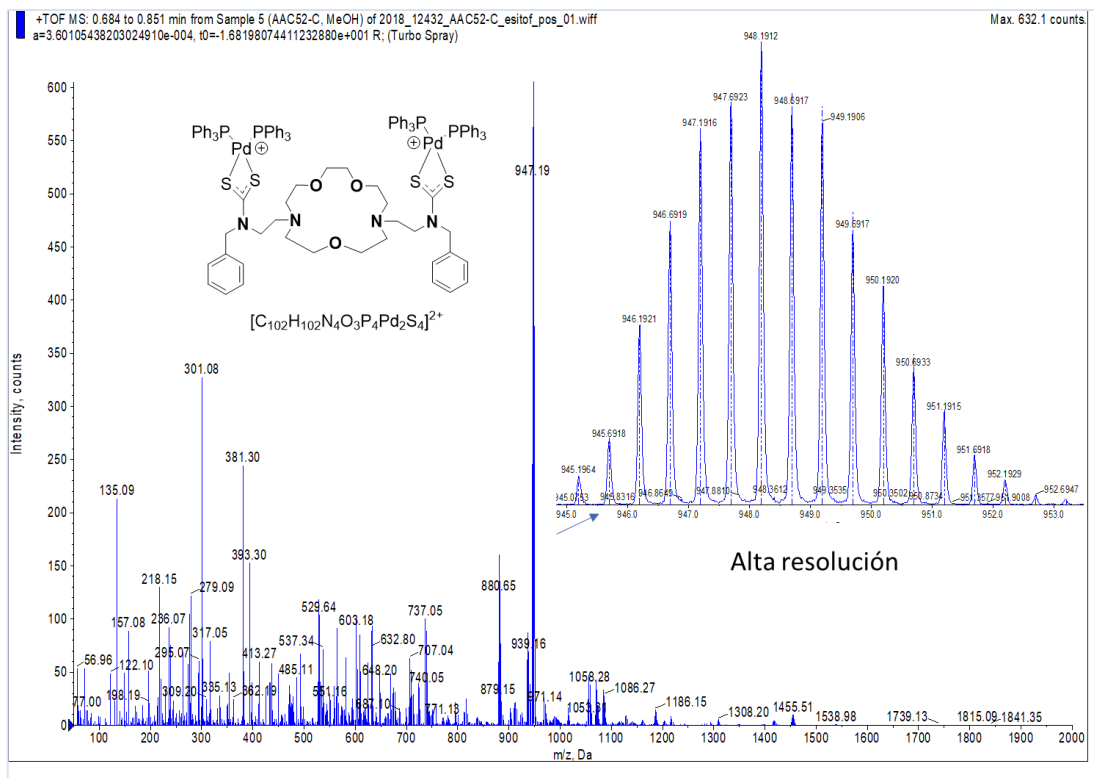


Figura A23. Espectro de masas del compuesto 18 (ESI<sup>+</sup>)

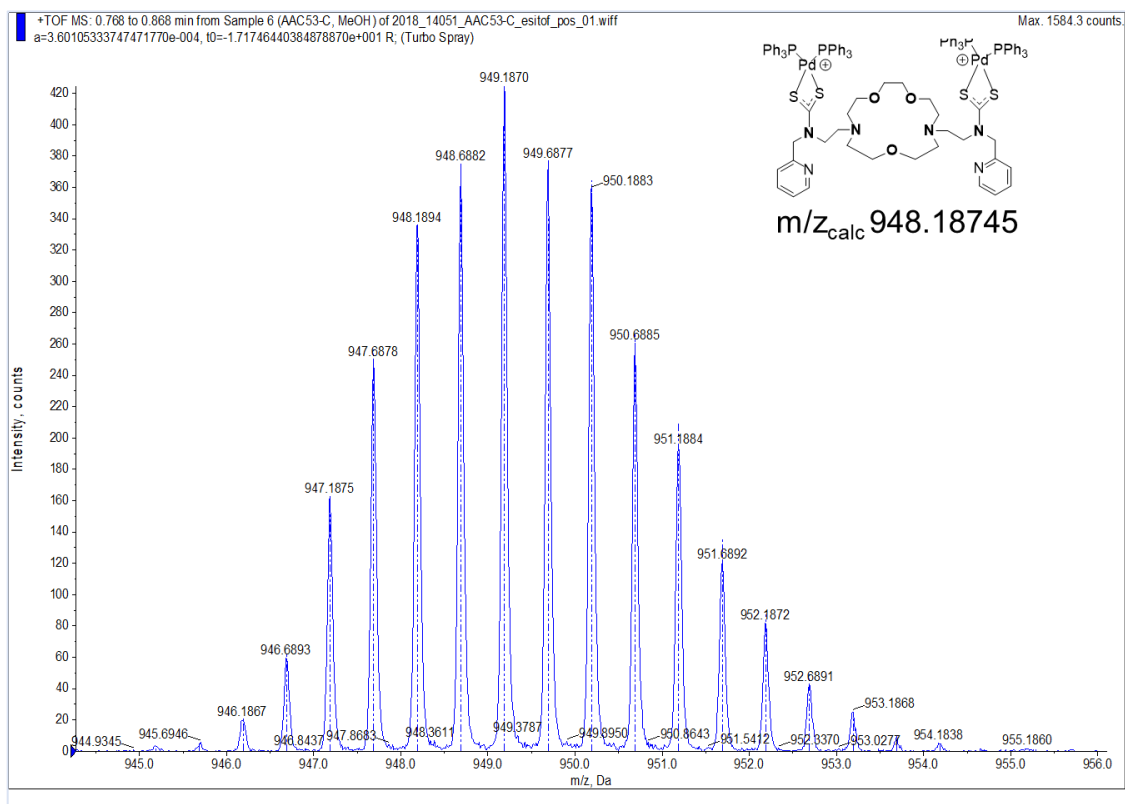
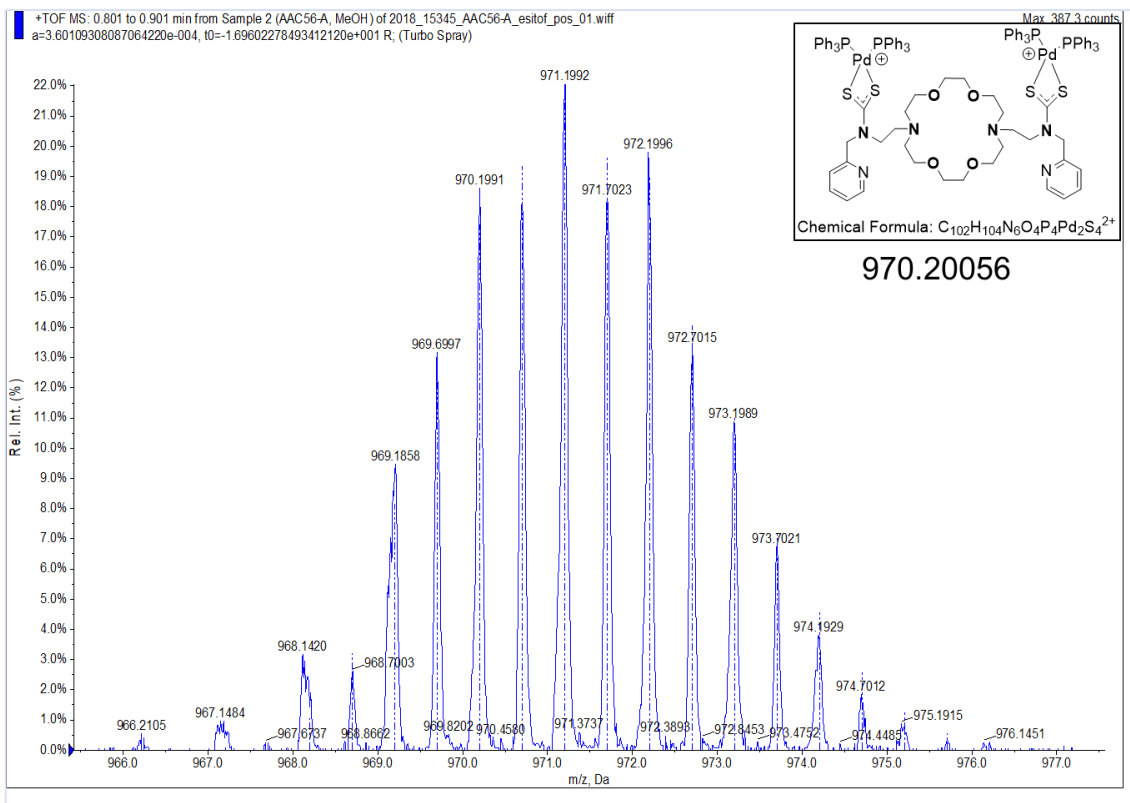
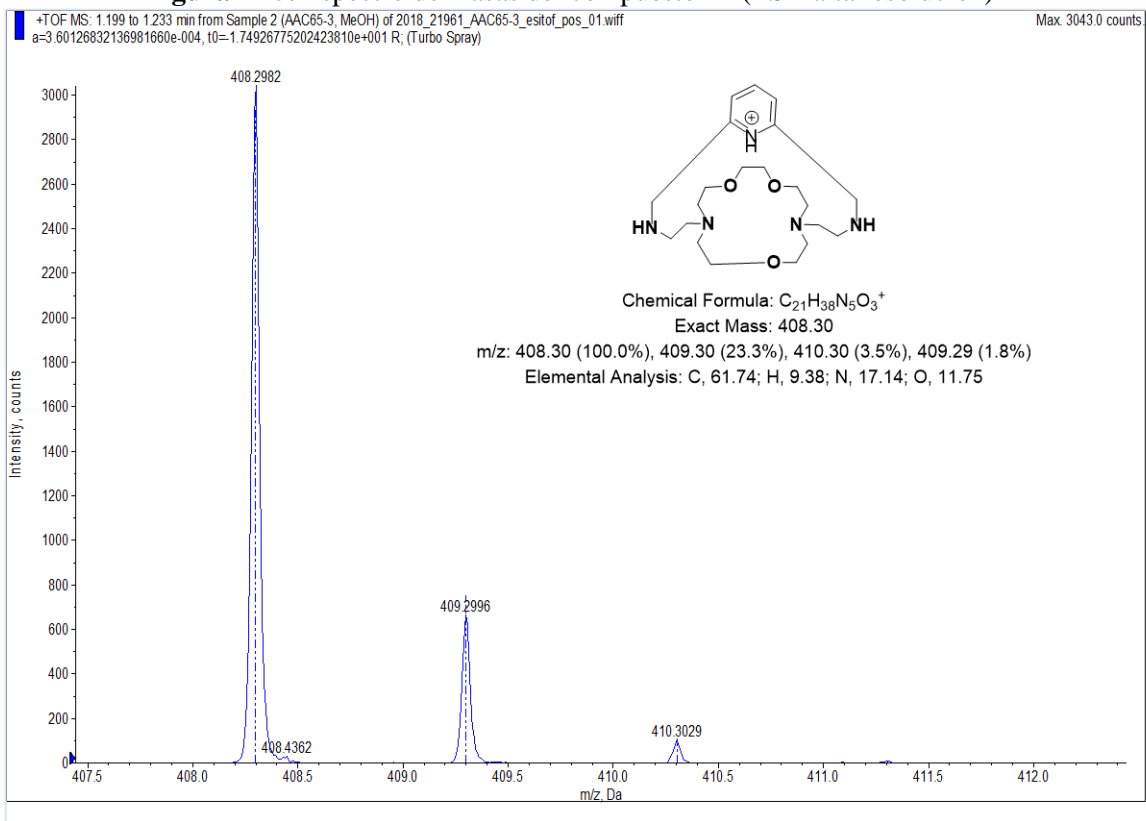


Figura A24. Espectro de masas del compuesto 19 (ESI<sup>+</sup> alta resolución)



**Figura A25.** Espectro de masas del compuesto **21** (ESI<sup>+</sup> alta resolución)



**Figura A26.** Espectro de masas del compuesto **25** (ESI<sup>+</sup> alta resolución)

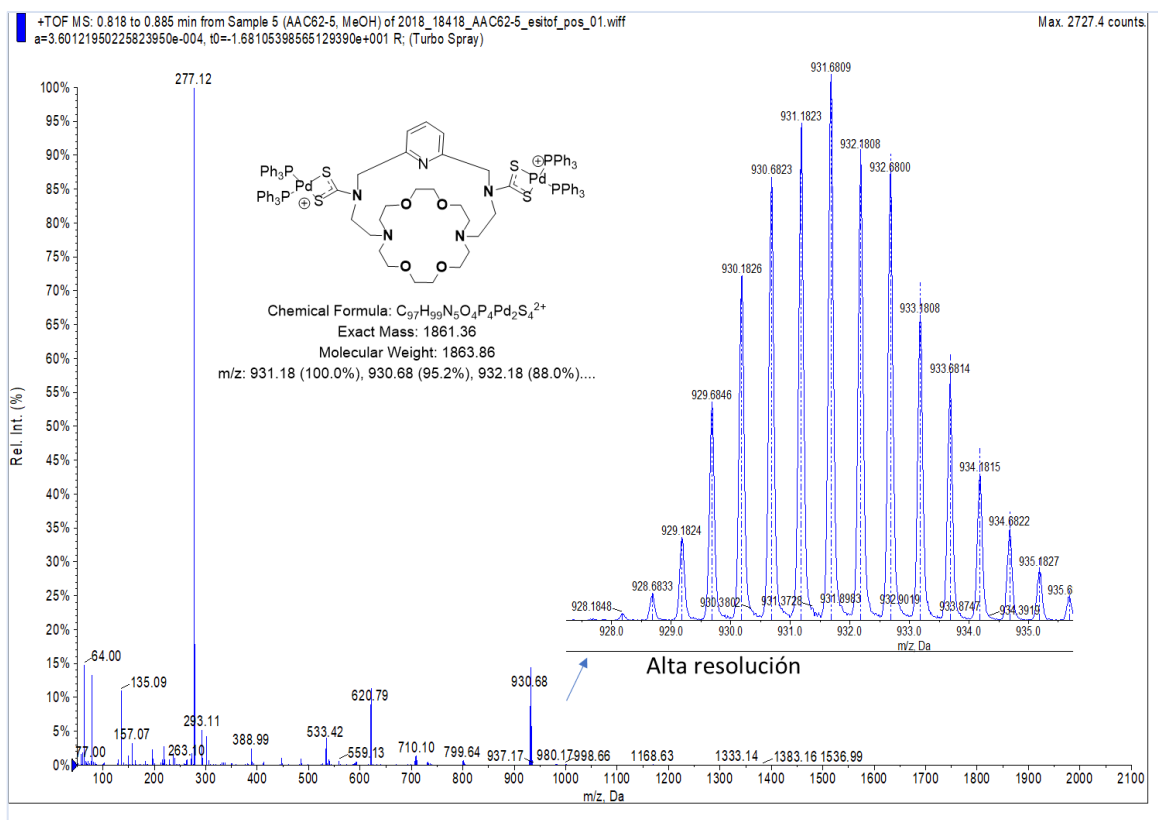


Figura A27. Espectro de masas del compuesto 27

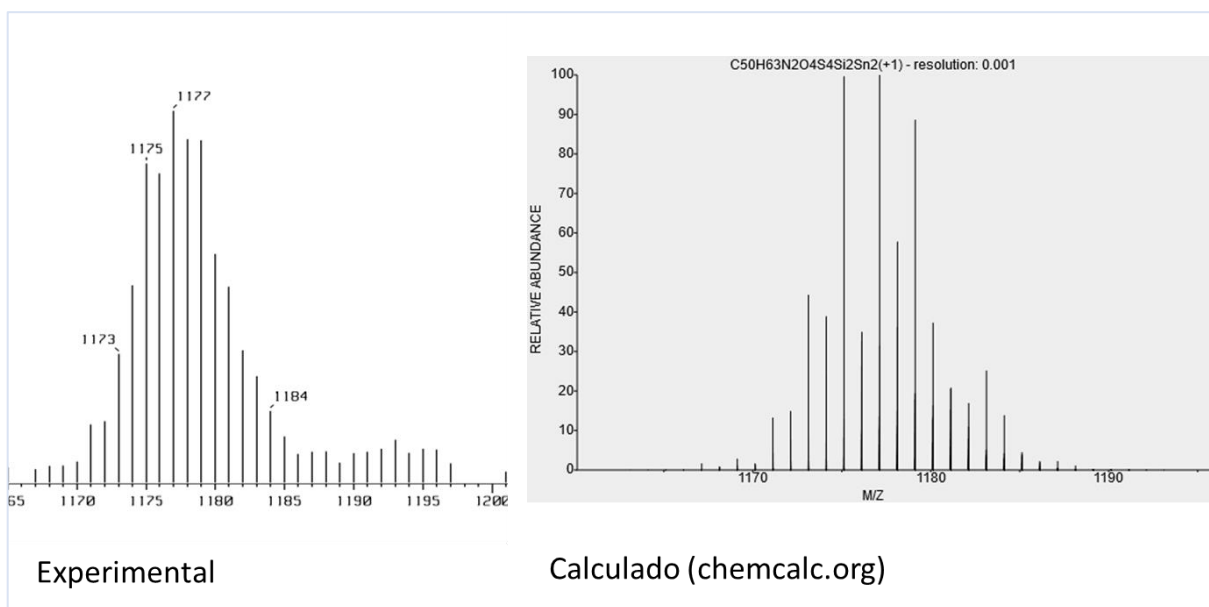


Figura A28. Distribución isotópica experimental y calculado para el fragmento  $[C_{50}H_{63}N_2O_4S_4Si_2Sn_2]^+$  del compuesto 8.



## PAPER



Cite this: *CrystEngComm*, 2018, 20, 6733

# Structural and conformational changes in [M(1,10-diaza-18-crown-6)Cl<sub>2</sub>] (M = Pd, Pb) complexes: a crystallographic and theoretical study†

Antonino Arenaza-Corona,<sup>a</sup> David Morales-Morales,<sup>b</sup> Iran F. Hernández-Ahuactzi<sup>c</sup> and Victor Barba<sup>a\*</sup>

The 1:1 adduct formation between crown ether (1,10-diaza-18-crown-6) and PdCl<sub>2</sub> was observed as an inclusion compound and the molecular structure of complex PdLCl<sub>2</sub> (L = 1,10-diaza-18-crown-6) was analyzed using a single crystal X-ray diffraction technique. Two different isomers were isolated upon changing the crystallization solvent system, *i.e.* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded isomer PdLCl<sub>2</sub>(a) and a 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH solvent system produced isomer PdLCl<sub>2</sub>(b); both structures were compared with a previously reported isomer PdLCl<sub>2</sub>(c) that exhibited a different structural arrangement. The three crystalline structures showed *trans/syn*, *trans/anti* and *cis/syn* relationships in relation to the Cl–Pd–Cl angle and the hydrogen atoms at the HN–Pd–NH moieties, respectively. In addition, DFT computational studies revealed the *trans/syn* isomer to be the most stable conformation by 5.8 kcal mol<sup>−1</sup> and allowed the proposal of a potential mechanism for the conversion of this isomer into the *trans/anti* and *cis/syn* isomers. Along the same line, the related lead complex PbLCl<sub>2</sub>(d) was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and analyzed using a single crystal X-ray diffraction technique, which showed to be structurally different to another previously reported structure of this complex PbLCl<sub>2</sub>(e), due to the inert pair effect. The analysis was expanded by comparing both series of structures with other relevant analogous complexes of different transition metals.

Received 1st September 2018,  
Accepted 25th September 2018

DOI: 10.1039/c8ce01478g

rsc.li/crystengcomm

## Introduction

Crown ethers are macrocyclic ligands with a variety of applications mainly in the fields of inclusion phenomena and molecular recognition.<sup>1,2</sup> From the large number of metal complexes they form, the alkali metals are among the most explored due to their excellent affinity and size.<sup>3</sup> One of the most common crown ethers studied in host–guest chemistry is the 18-crown-6 ether in which the function of its size, flexibility and electron-donor ability is used for complexation with alkali, alkaline earth and less commonly with transition metals.<sup>4,5</sup> Interestingly the coordination ability and affinity of this ligand can be tuned, thus, the introduction of different substituents

or heteroatoms, such as N, S and Se, into its basic structure modifies the binding nature of this type of ligand.<sup>6,7</sup>

For instance, the 1,10-diaza-18-crown-6 ether (1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane) has been recognized as a good host macrocyclic ligand. The versatility of this ligand also allows the inclusion, with high selectivity, of alkali metals such as Na and K<sup>8</sup> and the stabilization of organic ions like anilinium due to the presence of donor and acceptor hydrogen bonding groups.<sup>9</sup>

In addition, proof of the good macrocyclic effect of the 1,10-diaza-18-crown-6 ether can also be found in a large number of reports involving transition metals leading to complexes with additional thermal stability.<sup>10</sup> Besides, the excellent affinity of this ligand for some metals has allowed its use as a carrier for the transport of metal ions, this being particularly true in the case of Cu(II).<sup>11</sup> However, most analyses studying the molecular receptor activity of 1,10-diaza-18-crown-6 have been conducted in solution,<sup>12</sup> whereas studies in the solid state are scarce. In fact, only a reduced number of single crystal X-ray diffraction analyses have been found for complexes of formula MLX<sub>2</sub> (L = 1,10-diaza-18-crown-6, M = transition metal and X = halogen).<sup>13–18</sup> Thus, it would be highly relevant to study the structures of MLX<sub>2</sub> type complexes in the solid state as these studies would help in the better understanding of molecular recognition processes in

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, C.P. 62209, Cuernavaca, Morelos, Mexico.

E-mail: vbarba@uaem.mx

<sup>b</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, 04510 México D.F., Mexico.

E-mail: damor@unam.mx

<sup>c</sup> Centro Universitario de Tonalá, UdG, Campus CU Tonalá, Av. Nuevo Periférico, No. 555 Ejido San José Tatepozco, CP 45425 Tonalá, Jalisco, Mexico.

E-mail: fernando1034@gmail.com

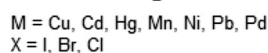
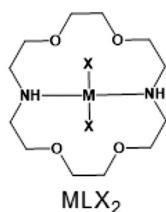
† CCDC 1855024–1855026 contain the supplementary crystallographic data for PdLCl<sub>2</sub>(a), PdLCl<sub>2</sub>(b) and PbLCl<sub>2</sub>(d), respectively. For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c8ce01478g

reactions such as catalyzed cross-couplings<sup>19,20</sup> and fixation and transformation of atmospheric greenhouse gases, such as carbon dioxide.<sup>21</sup> Finally, knowing the bonding mode of the 1,10-diaza-18-crown-6 ether with transition metals would be a very important factor in the analyses of their action mechanisms at the molecular level.

Thus, in this study we describe the X-ray diffraction analyses of two conformational isomers of a PdLCl<sub>2</sub> complex and their comparison with a previously reported structure with a different conformation (Scheme 1).<sup>13</sup> This analysis is complemented with DFT theoretical calculations. Analogously, complex PbLCl<sub>2</sub> was also crystallized and compared with a reported conformational isomer, exhibiting the influence of the inert pair effect.<sup>14</sup> Finally, comparative crystallographic data, bond distances, angles and conformational arrangements were correlated for related derivatives MLX<sub>2</sub> including Cd(II),<sup>15</sup> Hg(II),<sup>15</sup> Ni(II),<sup>16</sup> Cu(II),<sup>17</sup> and Mn(II).<sup>18</sup>

## Results and discussion

Complex PdLCl<sub>2</sub> was obtained as an orange solid by the equimolar reaction of 1,10-diaza-18-crown-6 ether (L) and [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sup>22</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under reflux. The slow evaporation from a concentrated solution of PdLCl<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> afforded suitable crystals for X-ray diffraction analysis. The complex PdLCl<sub>2</sub> crystallized in a monoclinic system with a C2/c space group (PdLCl<sub>2</sub>(a)) (Tables 1 and 2). However, changing the solvent system from neat CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to a 1 : 1 mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH affords crystals of PdLCl<sub>2</sub> found in a triclinic system with a P $\bar{1}$  space group (PdLCl<sub>2</sub>(b)). Both structures were different in comparison with a polymorph reported in the literature (PdLCl<sub>2</sub>(c)),<sup>13</sup> which was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>O in a monoclinic system with a P2<sub>1</sub>/c space group. The three crystal structures clearly show marked structural differences (Fig. 1). Besides this, all bond distances for the three different conformations exhibit only very small variations. For instance, the Pd–N bond distances have values of 2.0544(18), 2.0618(17) and 2.093(5)/2.082(5) Å, while the Pd–Cl bond distances have values of 2.3392(7)/2.3196(7), 2.3259(5) and 2.293(2)/2.300(2) Å, respectively, for molecules (a), (b) and (c). However, as a consequence of the different crystalline systems, there are important differences related to their geometric and conformational dispositions.



**Scheme 1** MLX<sub>2</sub> complexes compared here by X-ray diffraction analysis (Tables 1 and 2).

Thus, for molecules (a) and (b), the chloride atoms are in a *trans* disposition (Cl–Pd–Cl angle = 180°, Table 3), whereas in polymorph (c),<sup>13</sup> the chlorine atoms exhibit a *cis* disposition (Cl–Pd–Cl angle = 92.1°). In addition, the torsion angle for HN–NH moieties varies, with values of 20.67° for PdLCl<sub>2</sub>(a) and 20.62° for PdLCl<sub>2</sub>(c) indicative of NH moieties having a *syn* relationship, whereas the same torsion angle in PdLCl<sub>2</sub>(b) has a value of 180° good for an *anti* disposition. Hence, depending upon the relationship between the X–M–X angle and the HN–NH torsion angle, three of the possible isomeric structures *trans/syn*, *trans/anti* and *cis/syn* have been isolated (Fig. 1, Scheme 2), with the *cis/anti* isomer remaining to be observed. These arrangements cause interesting changes in the conformation of the crown ether rendering significantly different structures such as *twisted-boat* (a), *chair* (b) and *saddle-shaped* (c) (Fig. 1).

The fact that the three different structural isomers were crystallized by simply changing the polarity of the solvent media indicates their easy interconversion in solution (Scheme 2). Thus, with the aim of further understanding this process, theoretical calculations of the energy profiles for conformational changes undergone by the palladium complexes PdLCl<sub>2</sub> were performed. The three crystallized structures were optimized by using the B3LYP hybrid density functional, in combination with the def2-TZVP basis set using the program G09.<sup>23</sup> The energy profiles for transformation of the more stable *trans/syn* isomer (0.0 kcal mol<sup>-1</sup>) into the *cis/syn* isomer (8.7 kcal mol<sup>-1</sup>) and the *trans/anti* isomer (5.6 kcal mol<sup>-1</sup>) are shown in Fig. 2 and 3, respectively.

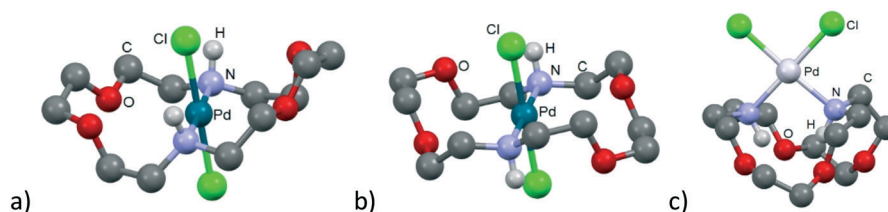
The energy profile shown in Fig. 2 describes the conversion processes from species I (*trans/syn*) to the *cis/syn* isomer (species IX). The first step corresponds to species II formation which is characterized by the formation of the O–Pd bond (2.13 Å) and the elongation of the N–Pd bond (3.47 Å), leading to the formation of the macrocycle C<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Pd with a *boat-boat* conformation type<sup>24</sup> from TS1 (transition state 1). The activation free energy calculated for TS1 was 28.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Then the formation of species III was carried out through a conformational change of the ligand 1,10-diaza-18-crown-6 in the Pd(II) complex, which had an activation energy of 14.6 kcal mol<sup>-1</sup> and was formed from TS2 (the reaction free energy for III was 6.7 kcal mol<sup>-1</sup> with respect to II). For the formation of species IV, the palladium atom moves from the center of the ligand 1,10-diaza-18-crown-6 breaking the bond O–Pd and producing a complex that has a T-shaped geometry for the Pd atom, with a N–Pd distance of 2.10 Å and Pd–Cl bond distances of 2.24–2.26 Å, respectively, and the activation energy for this process is 6.8 kcal mol<sup>-1</sup> from the TS3. Species V is formed from TS4, here there is a change in the conformational arrangement of the crown ether allowing the formation of a new O–Pd bond which gives rise to a flat square geometry for the Pd with the chlorine atoms arranged in a *cis* orientation, once again forming the macrocycle C<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Pd but with a *boat-chair* conformation type instead,<sup>24</sup> having bond distances of N–Pd 2.19 Å, O–Pd 2.23 Å and Cl–Pd 2.27–2.29 Å, respectively (the activation energy for this

**Table 1** Selected crystallographic data for compounds PdLCl<sub>2</sub>(a), PdLCl<sub>2</sub>(b) and PbLCl<sub>2</sub>(d)

Complex	PdLCl <sub>2</sub> (a)	PdLCl <sub>2</sub> (b)	PbLCl <sub>2</sub> (d)
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pd	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pd	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pb
Formula weight	439.65	439.65	540.44
<i>T</i> (K)	100	100	100
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P1</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<i>a</i> (Å)	16.2490(4)	6.5577(3)	7.46450(19)
<i>b</i> (Å)	10.2640(3)	7.8482(3)	7.6682(2)
<i>c</i> (Å)	9.9035(3)	7.8785(3)	16.3035(5)
$\alpha$ (°)	90	83.909(3)	90
$\beta$ (°)	96.276(2)	81.020(3)	100.063(3)
$\gamma$ (°)	90	87.767(3)	90
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1639.48(8)	398.15(3)	918.84(4)
<i>Z</i>	4	1	2
$\rho_{\text{Calc}}$ (Mg m <sup>-3</sup> )	1.781	1.834	1.953
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.474	1.517	9.486
<i>F</i> (000)	896.0	224.0	520.0
Crystal size (mm <sup>3</sup> )	0.28 × 0.24 × 0.18	0.4 × 0.34 × 0.23	0.15 × 0.12 × 0.08
Radiation	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0.71073)
2 $\theta$ range for data collection	6.064 to 58.258	5.222 to 58.294	5.542 to 58.322
Index ranges	-20 ≤ <i>h</i> ≤ 17, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Reflections collected	6658	8570	4040
Independent reflections	1964 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0347, <i>R</i> <sub>sigma</sub> = 0.0399]	1929 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0406, <i>R</i> <sub>sigma</sub> = 0.0366]	2134 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0260, <i>R</i> <sub>sigma</sub> = 0.0470]
Data/restraints/parameters	1964/0/97	1929/0/97	2134/0/97
Goodness-of-fit (GOF) on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.063	1.080	1.010
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> ≥ 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0263, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0500	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0242, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0498	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0262, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0418
Final <i>R</i> indices [all data]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0309, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0532	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0264, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0508	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0405, <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0470
Largest difference peak/hole (e Å <sup>-3</sup> )	0.44/-0.68	0.50/-0.95	1.16/-1.10

**Table 2** Comparative selected crystallographic data for complexes MLX<sub>2</sub> (L = 1,10-diaza-18-crown-6)

M	X	Space group	Crystal system	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	$\beta$ (°)	<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	<i>Z</i>	Ref.
Pd(a)	Cl	<i>C2/c</i>	Monoclinic	16.2490(4)	10.2640(3)	9.9035(3)	96.276(2)	1639.48(8)	4	This work
Pd(b)	Cl	<i>P1</i>	Triclinic	6.5577(3)	7.8482(3)	7.8785(3)	81.020(3)	398.15(3)	1	This work
Pd(c)	Cl	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	9.8941(9)	8.6939(12)	20.4466(19)	103.336(8)	1711.36	4	13
Pb(d)	Cl	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	7.46450(19)	7.6682(2)	16.3035(5)	100.063(3)	918.84(4)	2	This work
Pb(e)	Cl	<i>C2/c</i>	Monoclinic	7.90(2)	14.75(3)	17.36(3)	101.75(3)	1980.486	4	14
Cd	I	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	8.664(4)	11.783(4)	10.737(5)	114.78(4)	995.192	2	15
Hg	I	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	8.723(1)	11.437(2)	10.916(5)	115.64(2)	981.798	2	15
Ni	Br	<i>A2/a</i>	Monoclinic	15.655	7.569	21.285	137.07	1717.734	4	16
Cu	Cl	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	12.209(19)	10.813(16)	12.588(5)	93.65(13)	1658.45	4	17
Mn	Cl	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Monoclinic	11.827(2)	7.580(1)	19.715(3)	98.76(1)	1746.806	4	18

**Fig. 1** Molecular arrangements for compounds PdLCl<sub>2</sub>: a) *trans/syn*, b) *trans/anti* and c) *cis/syn*<sup>13</sup> referring to Cl–M–Cl and HN–NH dispositions, respectively.

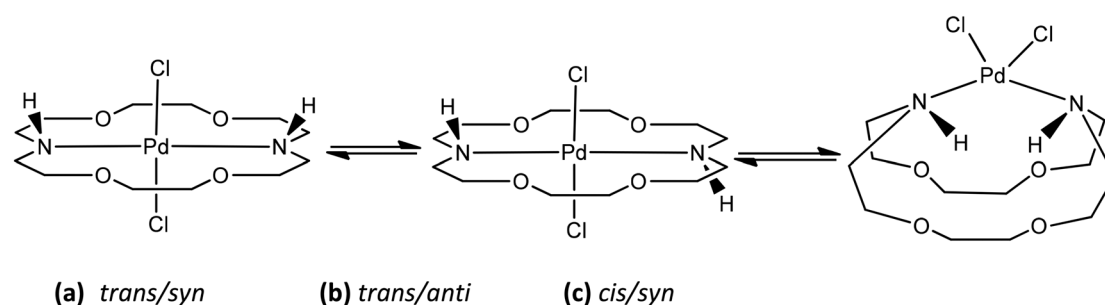
process is 1.8 kcal mol<sup>-1</sup>). To give rise to species VI the O–Pd bond in IV is broken and the N–Pd bond is formed again,

and the Pd atom acquires a flat square geometry but with a different coordination sphere compared to IV, since it is now

**Table 3** Selected structural data including the coordination number (CN), relationship between the halogen atoms (conf. X–M–X), dihedral angles for NH groups (conf. HN–NH), bond lengths (Å) and angles (°) for different complexes of type MLX<sub>2</sub>

M	X	CN	Conf. X–M–X	Conf. HN–NH	<i>d</i> M–X (Å)	<i>d</i> M–N (Å)	<i>d</i> M–O (Å)	<i>d</i> N–N (Å)	∠X–M–X (°)	∠N–M–N (°)	∠X–M–N (°)	Ref.
Pd(a)	Cl	4	<i>trans</i>	<i>syn</i>	2.3391(7) 2.3196(7)	2.0544(18)	NB	4.108	180.0	177.49(9)	88.74(5) 91.26(5)	This work
Pd(b)	Cl	4	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.3259(5)	2.0618(17)	NB	4.123	180.0	180.0	88.56(5) 91.44(5)	This work
Pd(c)	Cl	4	<i>cis</i>	<i>syn</i>	2.293(2) 2.300(2)	2.093(5) 2.082(5)	NB	3.005	89.83(6)	92.1(2)	178.6(1) 88.8(2) 89.4(1) 174.4(2)	13
Pb(d)	Cl	8	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.8010(10)	2.734(3)	2.834 2.825	5.468	180.0	180.0	98.92(7) 81.08(7)	This work
Pb(e)	Cl	8	<i>trans</i>	nd	2.51(4) 2.57(4)	2.36(1) 2.70(4)	2.41(3) 2.57(3)	nd	105.6	nd	nd	14
Cd	I	6	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.827(1)	2.482(22)	2.811(20) 2.841(20)	4.964(44)	180	180	86.3(4)	15
Hg	I	8	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.680(1)	2.724(10)	2.909(9) 2.935(9)	5.448(20)	180	180	86.2(2)	15
Ni	Br	6	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.623	2.055	2.227	4.110	180	180	85.05 94.95	16
Cu	Cl	6	<i>trans</i>	<i>syn</i>	2.284(2) 2.337(2)	2.030(5) 2.039(6)	2.709(5) 2.754(5)	4.065	179.8(8)	175.6(2)	92.3(2) 91.6(2)	17
Mn	Cl	6	<i>trans</i>	<i>anti</i>	2.4450(5) 2.4804(5)	2.284(1) 2.357(1)	2.360(1) 2.335(1)	4.462(2)	171.63(2)	148.13(4)	83.10(3) 92.74(3) 84.79(3) 95.14(3)	18

CN = coordination number, NB = no bond found, nd = not described in the reference and CIF file not available in the CCDC.

**Scheme 2** Equilibrium between the three different isomers isolated for PdLCl<sub>2</sub>.

surrounded by two nitrogen and two chloride atoms. Species **VII**, **VIII** and **IX** are obtained from conformational changes of the 1,10-diaza-18-crown-6 ligand from TS6, TS7 and TS8 states to attain the *saddle-shaped* conformation characteristic of the *cis/cis* isomer (Fig. 2).

The energy profile for the conversion of the *trans/syn* into the *trans/anti* isomer is shown in Fig. 3. It is important to remark that the first two transformation processes resulted to be the same as those above. However, for the formation of species **IV** a conformational change occurs at the macrocycle caused by the TS3 having an activation energy of 9 kcal mol<sup>-1</sup>. To reach species **V** from TS4, the O–Pd bond in species **IV** is broken and a new N–Pd bond is formed, and the palladium atom now has a flat square coordination geometry (activation energy of 2.5 kcal mol<sup>-1</sup>), with a *trans* relationship

with respect to the HN–Pd–NH groups. Finally, species **VI**, **VII** and **VIII** are obtained from conformational changes by TS5, TS6 and TS7 states, with the final state corresponding to the *chair* conformation exhibited in the *trans/anti* isomer (Fig. 3).

It is important to remark that neither Cl⋯Cl nor Cl⋯Pd interactions were found in the solid state at the supramolecular level, and instead C–H⋯O and N–H⋯Cl secondary bonds were the predominant interactions (Fig. 4). For instance, for the isomer (b) a polymeric linear structure is formed by C–H⋯O (2.533 Å) and N–H⋯Cl (2.704 Å) interactions, whereas for the isomer (a) only a discrete dimeric system supported by C–H⋯O (2.577 Å) and N–H⋯Cl (2.966 Å) interactions is observed. For (c), the two NH groups are oriented inside the crown ether, this condition inhibits the presence of donor hydrogen bonds from this group, nevertheless the presence of

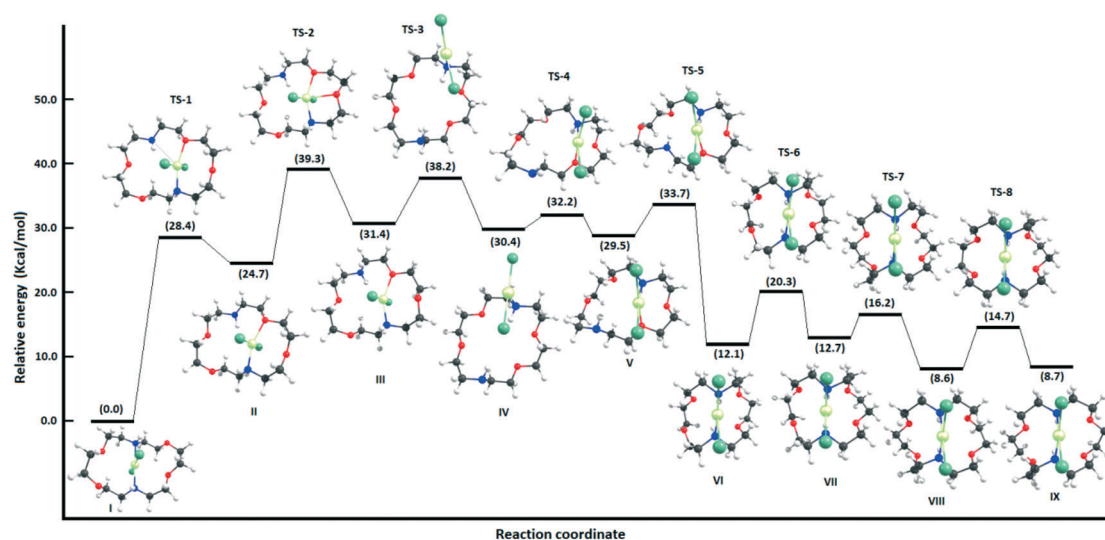


Fig. 2 Energy profiles for structural changes in PdLCl<sub>2</sub> from *trans/syn* to *cis/syn*.

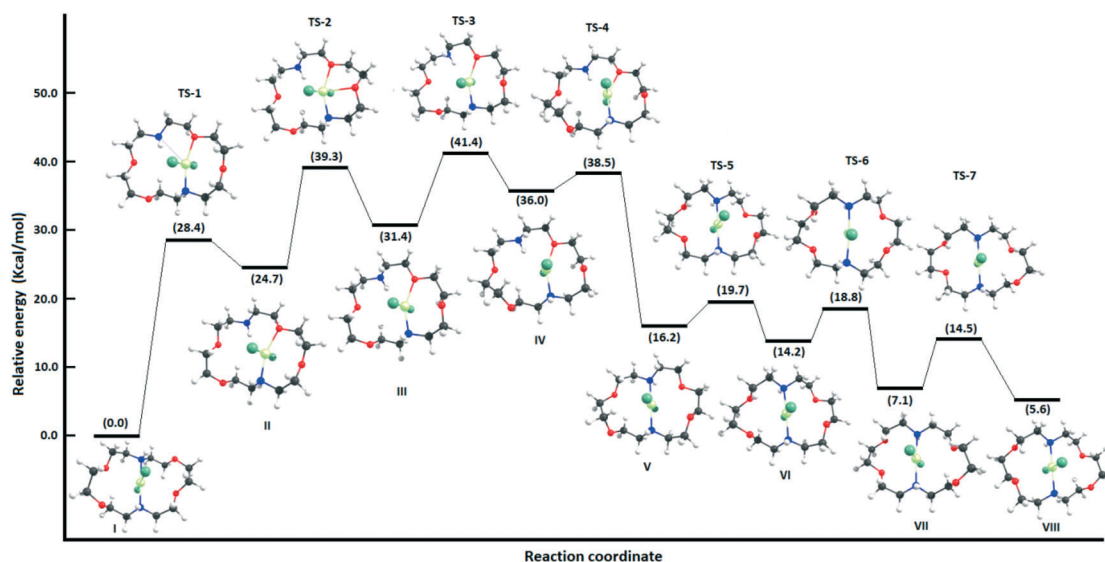


Fig. 3 Energy profiles for structural changes in PdLCl<sub>2</sub> from *trans/syn* to *trans/anti*.

six C–H···Cl intermolecular interactions (2.795 Å) supports each molecule to be surrounded by three additional molecules (Fig. 4).

By the way, suitable crystals for X-ray diffraction analysis of the PbLCl<sub>2</sub>(d) complex were obtained from slow evaporation of a concentrated CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution. The complex crystallized in a monoclinic system with a *P*<sub>2</sub><sub>1</sub>/*c* space group (Tables 1 and 2). The crystal structure shows an octacoordination number in which all the oxygen atoms from the crown ether are bonded to the Pb center and two nitrogen atoms and two chloride atoms complete the coordination sphere (Fig. 5d). The chloride atoms have a *trans* relationship, and the same behavior is observed for the two NH groups. The whole conformation of the crown ether system is

*pseudo planar*. In contrast, a reported structure obtained from direct reaction between the macrocyclic ligand L and PbCl<sub>2</sub> and recrystallized from a 1:1 MeCN:EtOH solvent system (PbLCl<sub>2</sub>(e)) showed different crystallographic data; this compound crystallized in a *C*<sub>2</sub>/*c* space group.<sup>14</sup> The more relevant difference between the two crystal structures can be observed in the Cl–Pb–Cl bond angle, which has a value of 180° for (d) whereas for (e) it is only 105° (Fig. 5e). The feature of the chloride disposition in a not linear disposition for the reported structure (e) is attributed to the influence of the lone pair valence shell electrons of the Pb(II) ion, which in the latter case is stereochemically active. In contrast, the linearity of the Cl–Pb–Cl fragment in (d) indicates the inactivity of the lone pair electrons of the Pb(II) ion. The last



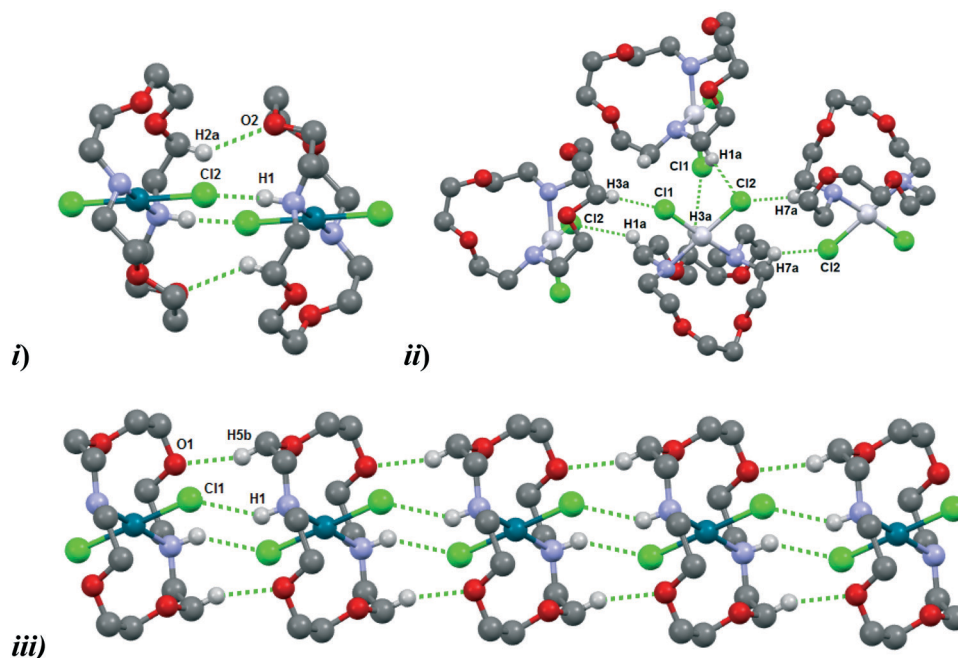


Fig. 4 i) Dimeric structure of  $\text{PdLCl}_2(\text{a})$  formed by  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  (2.577 Å) and  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$  (2.966 Å) interactions. ii) Supramolecular arrangement for  $\text{PdLCl}_2(\text{c})$  formed by  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$  (2.787 Å) interactions. iii) Polymeric structure of  $\text{PdLCl}_2(\text{b})$  formed by  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  (2.533 Å) and  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$  (2.704 Å) interactions. Most hydrogen atoms are omitted for clarity.

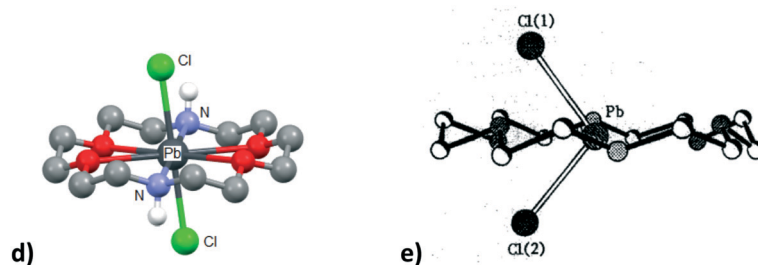


Fig. 5 Structural comparison for compounds  $\text{PbLCl}_2$ : d) *trans* without the inert pair effect and e) *trans* including the inert pair effect (figure taken from ref. 14).

observation causes some differences in the  $\text{Pb-Cl}$ ,  $\text{Pb-N}$  and  $\text{Pb-O}$  bond distances which are slightly longer for the complex (d) (Table 3). The supramolecular analysis for (d) reveals that each chloride atom interacts with three additional molecules having two  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$  intermolecular hydrogen bond contacts and one  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$  intermolecular hydrogen bond contact (Fig. 6). Once more to highlight the relevance of changing the recrystallization solvent medium to make the attaining of different isomeric structures possible, metals with different coordination geometries, radius sizes and chemistry properties were even considered.

Looking for analogous systems in the CCDC, it is surprisingly interesting to find only five additional structures having the formula  $\text{MLX}_2$  ( $\text{M} = \text{Mn}(\text{II})$ ,  $\text{Hg}(\text{II})$ ,  $\text{Cd}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$ , and  $\text{Ni}(\text{II})$ ), especially because this macrocyclic ligand is widely used.<sup>25–27</sup> Table 2 shows a comparison between selected crystallographic data for all found  $\text{MLX}_2$  type complexes. From this, it

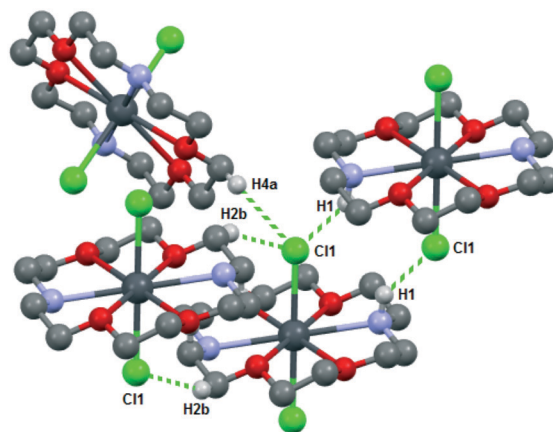


Fig. 6 Fragment of the supramolecular arrangement for  $\text{PbLCl}_2(\text{d})$  formed by  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$  (2.773 Å) and  $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$  (2.485 Å) interactions. Most of the hydrogen atoms are omitted for clarity.

is important to observe that the chloride atom is the most common halogen found, with two structures including iodine and only one having bromine. Most compounds crystallized in a monoclinic crystal system with  $P2_1/c$  being the predominant space group, and a triclinic system was observed only for the  $\text{PbLCl}_2(\text{b})$  complex described here. Table 3 shows a structural comparison including the coordination number (CN), relationship between the halogen atoms (conf. X–M–X), dihedral angles for NH groups (conf. HN–NH), bond lengths (Å) and angles ( $^\circ$ ). It can be observed that the coordination number differs depending on the nature of the metal, being four for Pd, six for Ni, Cd, Cu and Mn, and eight for Hg and Pb. In general, the relationship between the halogen atoms (X–M–X angle) is almost linear, nearly  $180^\circ$  indicating a *trans* configuration, nevertheless when the inert pair effect is present, such as in  $\text{PbLCl}_2(\text{e})$ , the angle is smaller ( $105.6^\circ$ ). By contrast, the only structure having a *cis* configuration reported thus far is that of  $\text{PdLCl}_2(\text{c})$ . This observation is important because in most cases the *cis* geometry has been referred to Pd and Pt derivatives with biological or catalytic applications, but as observed here, the *trans* geometry is more common and depends on the solvent crystallization media. Furthermore, modulation of the torsion angle for HN–NH groups may give rise to an additional isomeric *syn* or *anti* relationship in these types of compounds; however, from the analysis at the solid state the *anti* disposition is preferred. Thus, the possibility to have/attain different isomeric structures in a given solvent medium can become a big influence on a given catalytic process generating different behaviors on reactivity/yield/rate reactions as well as for potential biological applications.

## Experimental section

### General procedures

All the experiments were performed at room temperature and standard pressure. Reagents were purchased from Aldrich Chemical Co. and used without further purification. The solvents used were of reagent grade. IR spectra were recorded on a NICOLET 6700 AT-IR Thermo Scientific instrument in the range of  $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ . Melting points were measured on a Büchi B-540 apparatus. Mass spectra were recorded on a JEOL-MStation 700 instrument in  $\text{FAB}^+$  mode with a spectral interval of  $1\text{--}1000\text{ m/z}$ .

**Synthesis of *trans*-(1,10-diaza-18-crown-6)dichloro palladium(II) ( $\text{PdLCl}_2$ ).** A mixture of 1,10-diaza-18-crown-6 (50 mg, 0.19 mmol) and  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{22}$  (49 mg, 0.19 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) was stirred for 1 h under reflux. The resulting reaction mixture was allowed to reach room temperature and filtered, and the solvent evaporated under vacuum, to produce an orange solid in 78% yield. Suitable crystals for X-ray diffraction analysis were obtained from slow evaporation of a concentrated  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution ( $\text{PdLCl}_2(\text{a})$ ) or from a 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH solvent system ( $\text{PdLCl}_2(\text{b})$ ). m.p.  $257\text{--}260\text{ }^\circ\text{C}$ . HRMS ( $\text{FAB}^+$ ): calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pd}$ : 438.0304, found: 438.0327  $m/z$ . IR:  $3220\text{ (}\nu\text{N-H)}$ ,  $1092\text{ (}\nu\text{C-O)}$ ,  $1042\text{ (}\nu\text{C-O)}$   $\text{cm}^{-1}$ .

**Synthesis of *trans*-(1,10-diaza-18-crown-6)dichloro lead(II) ( $\text{PbLCl}_2$ ).** Complex  $\text{PbLCl}_2$  was obtained as a by-product from the reaction of 13 mg of lead salt  $[\text{Pb}(\text{S-C}_6\text{F}_5)_2]^{28}$  and 10 mg of complex  $\text{PdLCl}_2$  in 50 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The mixture was stirred at room temperature for 12 hours, after this time the solvent was partially evaporated and cooled to room temperature. A red solid precipitate corresponding to the mixture of  $\text{PbLCl}_2/[\text{Pd}(\text{S-C}_6\text{F}_5)_2]^{28}$  was isolate, pure  $\text{PbLCl}_2$  was recovered by washing with dichloromethane. Suitable crystals for X-ray diffraction analysis were obtained from slow evaporation of the solvent. m.p.  $320\text{--}322\text{ }^\circ\text{C}$ . HRMS ( $\text{FAB}^+$ ): calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pb}$ : 540.1036, found: 540.1064  $m/z$ . IR:  $3221\text{ (}\nu\text{N-H)}$ ,  $1093\text{ (}\nu\text{C-O)}$ ,  $1040\text{ (}\nu\text{C-O)}$   $\text{cm}^{-1}$ .

### Crystal structure studies

Intensity data for compounds  $\text{PdLCl}_2(\text{a})$ ,  $\text{PdLCl}_2(\text{b})$  and  $\text{PbLCl}_2(\text{d})$  were collected at  $T = 100\text{ K}$  with a Mo- $\text{K}\alpha$  radiation source ( $\lambda = 0.71073\text{ \AA}$ ) and graphite monochromator on an Agilent Technologies SuperNova diffractometer equipped with an EOS2 CCD area detector and an Oxford Instruments Cryogen cooler. The crystal data, data collection parameters and convergence results are listed in Table 1. The measured intensities were reduced to  $F^2$  and corrected for absorption using spherical harmonics (CryAlisPro).<sup>29</sup> Intensities were corrected for Lorentz and polarization effects. Structure solution, refinement, and data output were performed with the OLEX2 program package<sup>30</sup> using SHELXL-2014<sup>31</sup> for the refinement. Non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were placed in geometrically calculated positions using the riding model. Intermolecular distances were analyzed with MERCURY.<sup>32</sup>

### Theoretical calculations

All the calculated structures were optimized by using the B3LYP hybrid density functional, in combination with the def2-TZVP basis set using the program G09.<sup>23</sup> Their vibrational frequencies were calculated at the same level of theory to characterize all structures as minima or transition states. The transition states were characterized by having one imaginary frequency and to find each one of the intermediaries of the mechanism proposed, in every case following the vibration of the imaginary frequency which generated the reactant and the product. All results were visualized using the program Chemcraft v1.6.

## Conclusions

Complexes of type  $\text{MLX}_2$  ( $\text{L} = 1,10\text{-diaza-18-crown-6 ether}$ ) produce inclusion complexes in the solid state. In this series of complexes coordination numbers may vary from 4 to 8 depending on whether the oxygen atoms coordinate or not. In general, halogen atoms are in a *trans* disposition, and only for one  $\text{PdLCl}_2$  isomer (e) a *cis* relationship is observed. For the  $\text{PdLCl}_2$  derivatives the isolation of three conformational isomers was possible by varying the crystallization solvent

system. Thus, it is fair to conclude that selection of a given solvent/solvent system is important and influences the molecular conformational structures of the present series of complexes, thus affecting the results on possible applications. Furthermore, it was noticed that the crown ether conformation, coordination number and X–M–X angle depend on the size of the metal and the halogen chosen, but the structural arrangement is a function of the solvent crystallization media.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

The authors thank Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for financial support, project 158098. We also thank Dr. Mario Sanchez for the computational support for our calculations.

## Notes and references

- 1 J. S. Bradshaw and R. M. Izatt, *Acc. Chem. Res.*, 1997, **30**, 338–345.
- 2 R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, K. Pawlak, R. L. Bruening and B. J. Tarbet, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 1261–1354.
- 3 I. H. Chu, H. Zhang and D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 5736–5744.
- 4 J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **215**, 171–221.
- 5 H. M. Colquhoun, D. F. Lewis, J. F. Stoddart and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1983, 607–613.
- 6 V. Thanabal and V. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3643–3650.
- 7 P. N. Bartlett, M. J. D. Champion, M. E. Light, W. Levanson, G. Reid and P. W. Richardson, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 2953–2955.
- 8 R. D. Boss and A. I. Popov, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 1747–1750.
- 9 M. Shamsipur and M. R. Ganjali, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 1997, **28**, 315–323.
- 10 S. M. Hamzeh, I. I. Fasfous and J. N. Dawoud, *Asian J. Chem.*, 2015, **27**, 674–678 and references therein.
- 11 N. Parthasarathy and J. Buffle, *Anal. Chim. Acta*, 1991, **254**, 9–19.
- 12 N. Alizadeh and M. Shamsipur, *Talanta*, 1993, **40**, 503–506.
- 13 M. H. Hsu, C. M. Hsu, J. C. Wang and C. H. Sun, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 4268–4274.
- 14 A. Soudi, A. Khandar and F. Farshadi, *J. Sci., Islamic Repub. Iran*, 1998, **9**, 153–155.
- 15 L. A. Malmsten, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1979, **35**, 1702–1704.
- 16 L. K. Minacheva, N. B. Generalova, I. K. Kireeva, V. G. Sakharova, A. Yu. Tsivadze and M. A. Porai-Koshits, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 1993, **38**, 1666–1676.
- 17 P. M. Herceg and R. Weiss, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1973, **29**, 542–547.
- 18 N. Chekhlov, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 2007, **52**, 181–185.
- 19 M. Navidi and B. Movassagh, *Monatsh. Chem.*, 2013, **144**, 1363–1367.
- 20 E. Mohammadi and B. Movassagh, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 1613–1615.
- 21 D. E. Janzen, M. E. Botros, D. G. VanDerveer and G. J. Grant, *Dalton Trans.*, 2007, 5316–5321.
- 22 P. Braunstein, R. Bender, J. Jud, H. Vahrenkamp, G. C. Vogel and G. L. Geoffroy, *Inorg. Synth.*, 2007, **26**, 341–350.
- 23 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, Jr., J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, M. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.
- 24 P. Hug, S. Kolly, H. Meier, R. Pitteloud, D. Poppinger, G. Ribs and G. Rist, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 618–625.
- 25 E. Mohammadi and B. Movassagh, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 1613–1615.
- 26 B. Movassagh and N. Rezaei, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 8885–8892.
- 27 M. Navidi and B. Movassagh, *Monatsh. Chem.*, 2013, **144**, 1363–1367.
- 28 F. Estudiante-Negrete, R. Redón, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano and D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta*, 2007, **360**, 1651–1660.
- 29 Agilent Technologies, *CrysAlisPro, Version 1.171.37.35*, Yarnton, Oxfordshire, United Kingdom, 2014.
- 30 O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, **42**, 339–341.
- 31 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
- 32 C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2006, **39**, 453–457.