



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS**

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**SÍNTESIS, ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y PRUEBAS
BIOLÓGICAS DE COMPLEJOS METÁLICOS QUE
CONTENGAN METALOHETEROCICLOS DE As(III) Y
Sb(III) Y UN LIGANTE DITIOFOSFONATO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRIA EN CIENCIAS

P R E S E N T A :

Q. I. DAVID ALEJANDRO SOSA GARCÍA

ASESOR: DRA. ELIA MARCELA LÓPEZ CARDOSO

La presente tesis se realizó en el laboratorio No.309 en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección de la Dra. Elia Marcela López Cardoso (CIQ-UAEM).

Este trabajo de tesis se realizó gracias al apoyo otorgado por la beca de maestría no. 738390 asignada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) durante el periodo de enero 2016–diciembre 2017.

JURADO DE TESIS

Presidente:	Dr. Vojtec Jancik	UAEM–UNAM
Secretario:	Dr. Hugo Tlahuext Romero	CIQ–UAEM
Vocal:	Dra. Mónica Moya Cabrera	UAEM–UNAM
Suplente:	Dra. Virginia Montiel Palma	CIQ–UAEM
Suplente:	Dra. Elia Marcela López Cardoso	CIQ–UAEM

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fuerza, la capacidad y conocer las personas indicadas para llegar hasta aquí.

A mis padres y hermanos gracias por todo el apoyo brindado y por todo el cariño que me han dado. Gracias por creer en mí e impulsarme a ser cada día una mejor persona en todos los sentidos. ¡Gracias!

A mi abuelito Santiago, gracias por enseñarme tantas cosas de la vida con su ejemplo, por todo ese tiempo, por todas las risas, por escucharme ayudarme y darme ánimo.

A mi tía Patricia García que me encaminó a que me gustara la ciencia en especial el área de química sintética, por el apoyo, la ayuda y todas las enseñanzas.

A toda mi familia por su apoyo, cariño, comprensión, escucharme y creer en mí.

Al Dr. Cea y la Dra. Marcela por enseñarme tantas cosas, por todas esas risas, apoyarme en cualquier tipo de problema, aceptarme en su laboratorio y creer en mí.

A mis compañeros de laboratorio (Alan, Elena, Aldo, Marco, Daniela, Aldair y Giovana) que se han convertido en mis hermanos muchas gracias por esa convivencia, amistad, cariño y apoyo.

A mi compañera Vero que estuvo conmigo durante todo este tiempo gracias por su aprecio, compañía, apoyo y solidaridad.

A mis amigos por estar conmigo en todo momento y apoyarme.

A todos mis maestros, comité revisor y sinodales que me ayudaron y enseñaron.

A todos los técnicos académicos por su paciencia y sus enseñanzas.

ÍNDICE

pág.

Lista de tablas	i
Lista de figuras	i
Lista de esquemas.....	ii
Lista de abreviaturas	iv
1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes.	5
I. Ligantes Diti fosfonato.....	5
II. Colesterol	7
III. Complejos de coordinación con As y Sb	7
IV. Metaloheterociclos de 8 miembros (metalocanos).....	8
V. Metaloheterociclos de 5 miembros.	10
VI. Complejos de diti fosfonatos con As y Sb.....	11
VII. Complejos con metaloheterociclos de arsénico y antimonio	11
4. Hipótesis.....	13
5. Objetivos y Metas.	
Objetivo general.....	14
Objetivos particulares	14
6. Discusión de resultados.	
I. Síntesis del ligante diti fosfonato 4	14
II. Síntesis de metaloheterociclos 8–13	19
III. Síntesis de los compuestos 14–19	21
IV. Estudio antimicrobiano de los compuestos 4, 8–13 y 14–19	34
7. Parte experimental.	
Generalidades	36
I. Síntesis del ligante diti fosfonato 4	37
II. Síntesis de metaloheterociclos 8–13	39
III. Síntesis de los compuestos 14–19	45
IV. Estudio antimicrobiano de los compuestos 4, 8–13 y 14–19	51
8. Conclusiones	52
9. Bibliografía	53
10. Anexos	55

LISTA DE TABLAS**pág.**

Tabla 1 Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4	19
Tabla 2 Comparación de puntos de fusión reportados respecto a los experimentales de los compuestos 8–13	20
Tabla 3 Comparación de bandas ν del grupo PS_2 de los compuestos 14–19	22
Tabla 4 Concentración mínima inhibitoria (CMI) en μM de los compuestos ditiofosfonatos 4, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y materias primas 8, 9, 10, 11, 12, 13 en Colección Estadounidense de Cultivos Tipo (ATCC) y bacterias multiresistentes.	34

LISTA DE FIGURAS**pág.**

Figura 1 Estructuras de los ditiofosfonatos 4 y 14–19	2
Figura 2 Modos de coordinación de los ligantes ditiorganofosforados	3
Figura 3 Metaloheterociclos de 5 miembros 8–9 y metalocanos 10–13	4
Figura 4 Estructura del compuesto 4	6
Figura 5 Estructura del colesterol.	7
Figura 6 Ditiolato de arsénico con actividad antileucémica. $\text{R}_2 = \text{NHCOCH}_3$ Y $\text{R}_3 = \text{OH}$	
Figura 7 Estructura de los metalocanos con átomos de As, Sb y Bi.....	9
Figura 8 Compuestos $[\text{M S}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}]$ M = As(III), Sb(III) ó Bi (III).....	11
Figura 9 Estructura de $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Sb}[\text{S}_2\text{P}(\text{OCH}_2)_2\text{CET}_2]$	12
Figura 10 Estructura de $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Sb}[\text{S}_2\text{P}(\text{OCH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{Pr}]$	12
Figura 11 Estructura de 1,3-ditio-2-estibociclopentano 2,3-butilenoditiofosfato.	12
Figura 12 Estructura de $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{S}_2\text{As}\{\text{S}_2\text{P}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Me}-m)_2\}]$	13
Figura 13 Estructura de $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{AsS}_2\text{PPh}_2$	13
Figura 14 Espectro de infrarrojo del compuesto 4	16
Figura 15 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4 en CDCl_3	16

Figura 16 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4 en CDCl_3	17
Figura 17 Expansión de espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4 en CDCl_3	18
Figura 18 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 15 en CDCl_3	23
Figura 19 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 16 en CDCl_3	24
Figura 20 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 19 en CDCl_3	25
Figura 21 Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto 18 en CDCl_3	26
Figura 22 Espectro de masas FAB^+ del compuesto 14	26
Figura 23 Efecto isotópico experimental (A) y calculado (B) del pico base del compuesto 14	27
Figura 24 Espectro de masas FAB^+ del compuesto 16	27
Figura 25 Efecto isotópico experimental (A) y calculado (B) del fragmento de 513 del compuesto 16	27
Figura 26 Espectro de masas FAB^+ del compuesto 19	28
Figura 27 Efecto isotópico experimental (A) y calculado (B) del pico base del compuesto 19	28
Figura 28 Estructuras moleculares de 15a y 15b con elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad térmica.....	29
Figura 29 Interacciones de la molécula 15A	30
Figura 30 Geometría del Sb de la molécula 15A	31
Figura 31 Interacciones de la molécula 15B	31
Figura 32 Geometría del Sb de la molécula 15B	32
Figura 33 Estructura cristalina del compuesto 16 con elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad térmica.	32
Figura 34 Geometría del Sb de la molécula 16	33

LISTA DE ESQUEMAS

pág.

Esquema 1 Metodología sintética en la formación de sales de amonio o sodio de $[\text{S}_2\text{PR}(\text{OR}')^-]$	6
Esquema 2 Equilibrio conformacional dinámico de los metalocanos.	10

Esquema 3 Preparación directa de complejos ditiofosfonatos.....	11
Esquema 4 Síntesis del compuesto 4	15
Esquema 5 Síntesis general de metaloheterociclos de cinco miembros.....	19
Esquema 6 Síntesis general de metalocanos de arsénico y antimonio.	20
Esquema 7 Síntesis de los compuestos 14–19	21
Esquema 8 Síntesis del compuesto 8	39
Esquema 9 Síntesis del compuesto 9	40
Esquema 10 Síntesis del compuesto 10	41
Esquema 11 Síntesis del compuesto 11	42
Esquema 12 Síntesis del compuesto 12	43
Esquema 13 Síntesis del compuesto 13	44
Esquema 14 Síntesis del compuesto 14	45
Esquema 15 Síntesis del compuesto 15	46
Esquema 16 Síntesis del compuesto 16	47
Esquema 17 Síntesis del compuesto 17	48
Esquema 18 Síntesis del compuesto 18	49
Esquema 19 Síntesis del compuesto 19	50

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Angstrom
a	ancho
cm ⁻¹	centímetros elevado a la menos uno
d	débil
ecua	ecuatorial
EM-FAB ⁺	Espectrometría de masas-bombardeo de átomos rápidos
f	fuerte
g.	gramos
h	hora
Het	heterociclo
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
L	ligante
M	metal
Me	metilo
MHz	megahertz
ml	mililitro
mmol	milimol
µg	microgramo
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
m	señal multiple
d	doblete
dd	doble de dobles
dt	doble de triples de triples
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente
q	cuarteto
CMI	concentración mínima inhibitoria
ATCC	colección estadounidense de cultivos
M.H.	Muller-Hinton

RESUMEN

Para la síntesis de los compuestos **14–19** se usó el ligante ditiofosfonato **4** cuyo método de síntesis está descrito en la literatura¹. La estructura molecular de los compuestos **14–19** se propone considerando los resultados por espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P. Las estructuras de los compuestos **15** y **16** fueron determinadas por difracción de rayos X para monocristal. Los estudios por RMN (¹H, ¹³C y ³¹P) en solución sugieren que en los compuestos **14** y **15** los heteroátomos As y Sb están tetracoordinados. El estudio cristalográfico de **15** mostró que el ligante (**4**) se enlaza de una manera anisobidentada al átomo de antimonio. Los átomos de As y Sb en **16–19** adquieren una pentacoordinación debida a las interacciones transanulares As...S, As...O, Sb...S y Sb...O. El estudio cristalográfico de **16** también mostró que el ligante (**4**) se coordina de una manera anisobidentada al átomo de As. Además de los estudios espectroscópicos para los complejos **14–19** se realizó un estudio preliminar de actividad biológica frente a: microorganismos del tipo Gram-negativas: Escherichiacoli 4036 (ATCC 25922), Klebsiellapneumoniae (ATCC 700603); y Gram-positivas: Extended-spectrumβ-lactamases-producing (ESBL), Enterococcusfaecalis (ATCC 29212), Staphylococcus aureus (ATCC 33591), Staphylococcus aureus (ATCC 43300) y methicillin-resistant (MR). Adicionalmente se consideraron siete cepas aisladas multi-resistentes, dos Gram-negativas: ESBL Escherichiacoli 4036 y MR Escherichiacoli 1042; y cinco Gram-positivas: MR Staphylococcus aureus 29213 y 25923, MR Staphylococcus haemolyticus 1036 y 1163, y Staphylococcus hominis 592.

En esta tesis se informa de la síntesis de los compuestos **4** y **14–19** (Fig. 1):

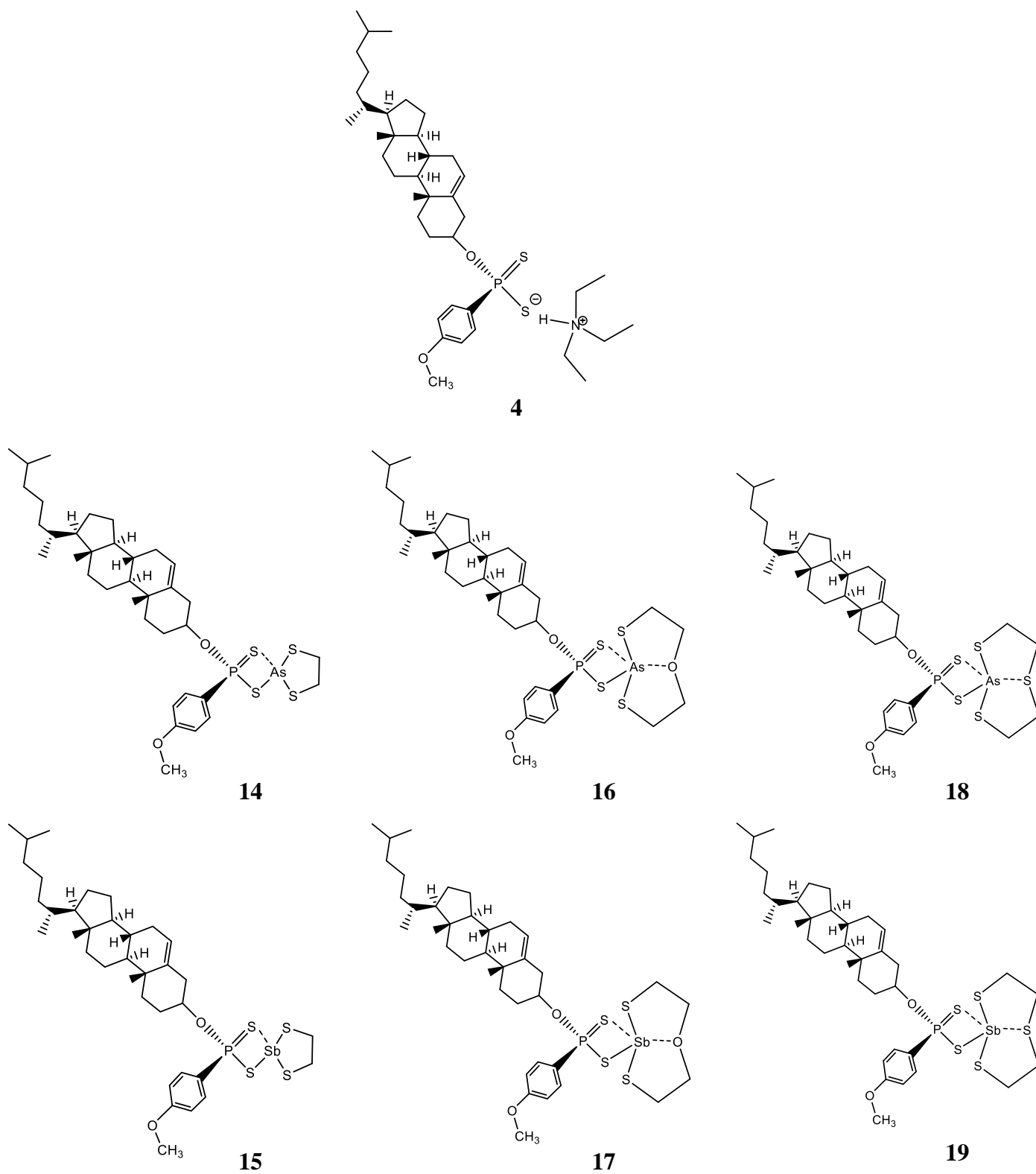
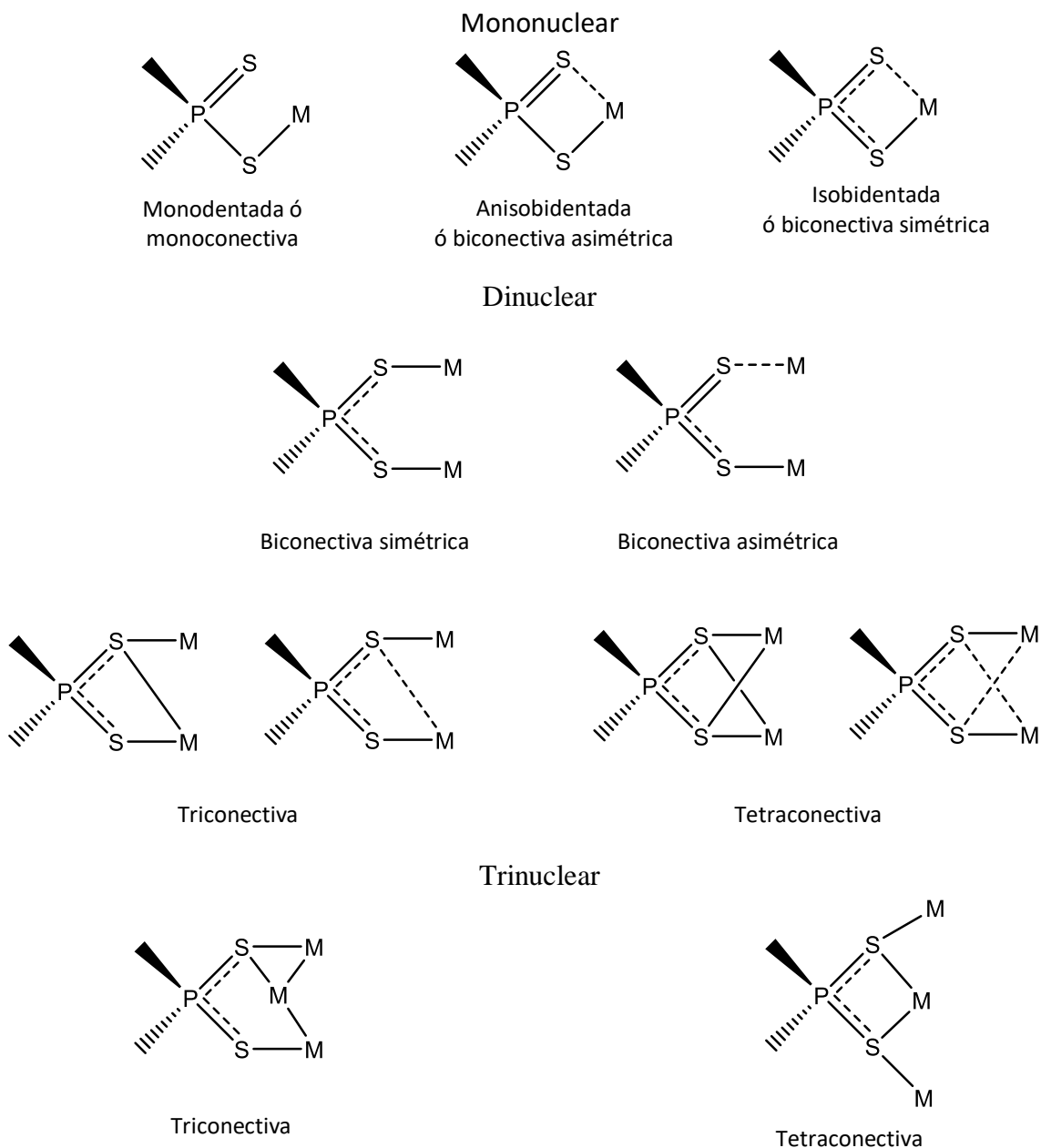


Figura 1.- Estructuras de los ditiofosfonatos **4 y **14–19****

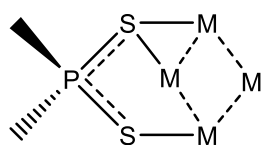
INTRODUCCIÓN

Los ligantes ditiorganofosforados son de gran interés en investigación básica, así como por sus potenciales y actuales aplicaciones. En la industria del petróleo se utilizan como aditivos antioxidantes,² actualmente los ditiofosfatos de zinc se utilizan como aditivos lubricantes y antioxidantes.³ Los ditiorganofosforados también se emplean en la industria agrícola como pesticidas⁴ y en la industria minera se aprovechan para la extracción de metales.⁵

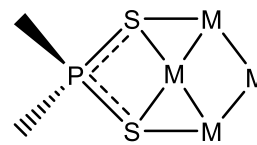
Los ligantes ditiorganofosforados son versátiles en sus modos de coordinación con iones metálicos tanto de transición como representativos, siendo las más comunes las coordinaciones monodentada y bidentada (isobidentada y anisobidentada) (Fig 2).⁶



Tetranuclear



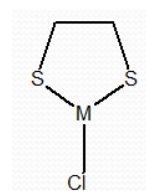
Triconectiva



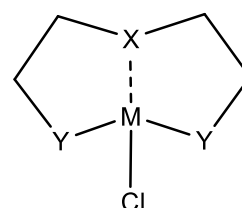
Tetraconnectiva

Figura 2.- Modos de coordinación de los ligantes ditiorganofosforados.

En este trabajo de tesis se prepararon los compuestos **14–19** (Fig. 1, ver resumen) a partir de la reacción del ligante ditioposfonato **4** con los cloruros de los metaloheterociclos **8–13** (Fig. 3).



8 M = As
9 M = Sb



10 M = As X = O
11 M = Sb X = O
12 M = As X = S
13 M = Sb X = S

Figura 3.- Metaloheterociclos de 5 miembros **8-9** y metalocanos **10-13**.

El ligante (**4**) se preparó a partir de la reacción del reactivo de Lawesson con el colesterol (ver parte experimental).

Las estructuras moleculares de los compuestos **14–19** fueron determinadas por espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y RMN multinuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P . Las estructuras de los compuestos **15** y **16** adicionalmente fueron determinadas por difracción de rayos X de monocristal. A los compuestos **14–19** se les realizaron estudios de actividad biológica frente a: microorganismos: Gram-negativos Escherichiacoli 4036 (ATCC 25922), Klebsiellapneumoniae (ATCC 700603); y Gram-positivos Extended-spectrum β -lactamases-producing (ESBL), Enterococcusfaecalis (ATCC 29212), Staphylococcusaureus (ATCC 33591), Staphylococcusaureus (ATCC 43300) y methicillin-resistant (MR). Adicionalmente, se consideraron siete cepas aisladas multi-resistentes, dos Gram-negativas: ESBL Escherichiacoli 4036 y MR Escherichiacoli 1042; y cinco Gram-positivas: MR Staphylococcusaureus 29213 y 25923, MR Staphylococcushaemolyticus 1036 y 1163, y Staphylococchominis 592.

ANTECEDENTES

Los compuestos ditiorganofosforados tienen un amplio uso, tanto en investigación básica como en diferentes e importantes áreas industriales, tienen aplicación como aditivos antioxidantes en la industria del petróleo,² particularmente el ditioposfonato de zinc es usado como aditivo lubricante.^{3, 7} También se han aplicado como pesticidas,^{4, 8} así como en la industria minera como reactivos de flotación.⁵

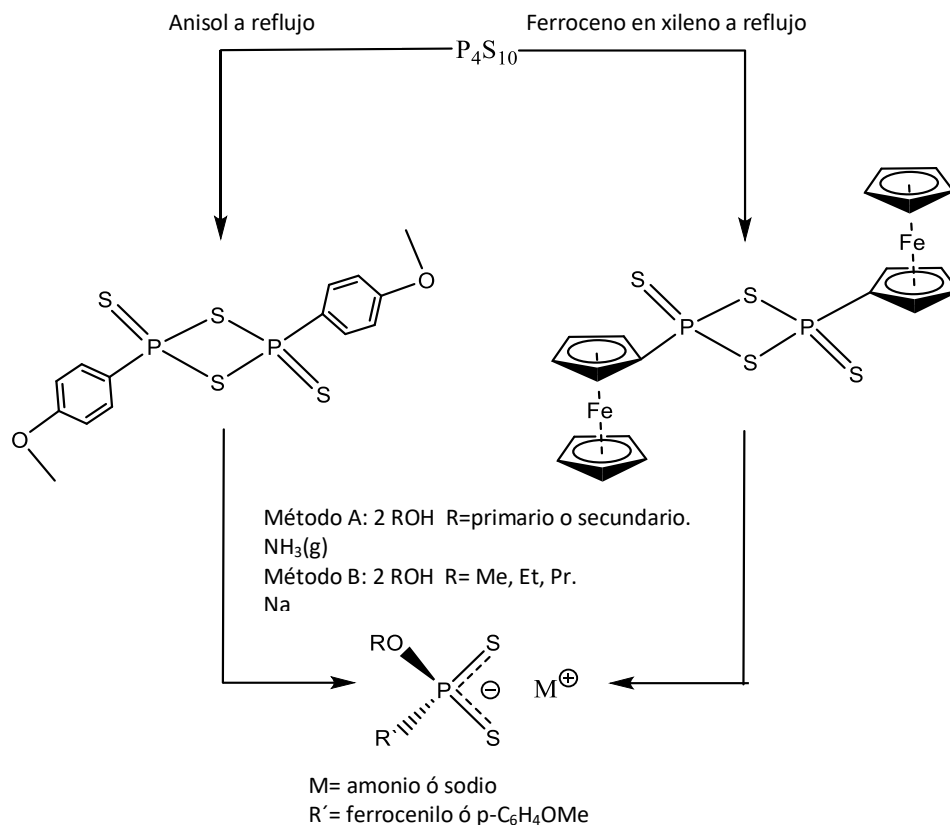
I.- Ligantes Ditioposfonatos.

La química de los ligantes simétricos ditioposfato $[S_2P(OR)_2]^-$ y ditioposfinato $[S_2PR_2]^-$ ha sido ampliamente desarrollada,⁹ en el caso de los elementos representativos, cabe destacar la síntesis de sus complejos con antimonio, arsénico y bismuto.¹⁰

Es importante indicar que los ligantes ditioposfonato $[S_2PR(OR')]^-$ ha sido menos estudiado y sin embargo estos ligantes poseen diversas ventajas:

(1) Comparativamente con la química de los ligantes ditioposfato y ditioposfinato los complejos de ditioposfonato de los iones representativos y transicionales son relativamente escasos; (2) De la reacción entre los precursores diméricos (usualmente reactivo de Lawesson) y algún compuesto que contenga una función alcohol primario ó secundario un gran número de nuevos y variados derivados podrían ser obtenidos de manera sencilla; (3) La metodología sintética usada permite modular sus propiedades de solubilidad, efectos estéricos y propiedades como materiales; (4) La incorporación en la estructura de un ligante quiral puede generar compuestos con aplicación en diversas áreas de investigación y desarrollo; (5) Una herramienta de gran utilidad para el estudio estructural de estos derivados es la RMN de ^{31}P que puede generar información sobre la forma de coordinación de estos compuestos presentan variadas actividades biológicas como antibactericida, antifungicida y antitumoral.¹¹

En 1978 Lawesson y sus colaboradores reportaron la reacción entre el anisol y el P_4S_{10} produciendo el dímero 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiodifosfetano-2,4-disulfuro $[(4-MeOC_6H_4)P(\mu-S)S]_2$, este dímero es conocido como el reactivo de Lawesson. El método sintético para la formación de los ligantes ditioposfonatos consiste en hacer reaccionar un equivalente del reactivo de Lawesson o bien con su derivado reemplazando el anisol por el ferroceno con dos equivalentes del alcohol. El anión ditioposfonato se obtiene por adición de una base (esquema 1).⁶



Esquema 1- Metodología sintética para la formación de las sales de amonio o sodio de $[S_2PR(OR')]^-$.

Uno de los ligantes ditiofosfonato sintetizados y que ha llamado la atención por el alcohol utilizado es el que se muestra en la fig. 4 del cual se conoce la estructura a través de difracción de rayos X. Sin embargo con dicho ligante no se han reportados complejos ni se han hecho estudios de actividad biológica.¹ La quiralidad del fragmento colesterilo en el compuesto puede ser usado para la síntesis de complejos metálicos que tienen un uso potencial en catálisis asimétrica y su carácter alifático puede afectar la liposolubilidad de los complejos aumentando la actividad biológica de estos.

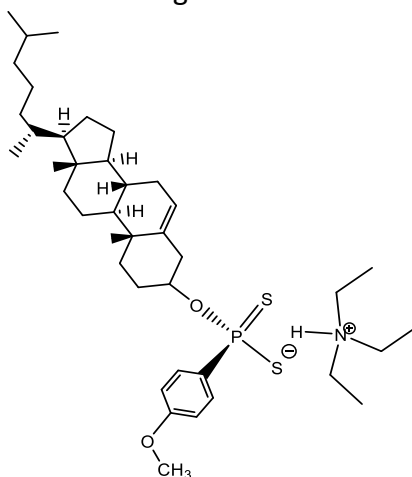


Figura 4.-Estructura del compuesto 4.

II.- Colesterol

El colesterol es un esteroide, tiene dos grupos funcionales, una olefina (carbono 5 y 6) y un grupo alcohol (carbono 3). Posee cinco grupos metilos, dos de ellos están enlazados a carbonos cuaternarios y los restantes a carbonos terciarios. Consta de una cadena lineal de 6 carbonos, dos de ellos tienen un metilo como ramificación (carbono 25 y 20), 4 anillos alquílicos siendo 3 de ellos de seis miembros y uno de cinco, y tiene 8 centros quirales (carbonos 3, 8, 9, 10, 13, 14, 17 y 20). El colesterol es un componente estructural de todas las membranas celulares, modula su fluidez y en especial su tejido, es precursor del ácido biliar, de hormonas esteroidales y de la vitamina D.¹²

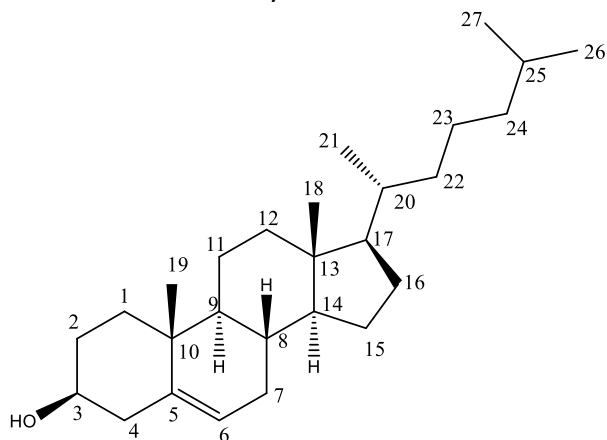


Figura 5.- Estructura del colesterol.

III.- Complejos de coordinación con As y Sb

Los complejos de arsénico han sido utilizados como reactivos analíticos, como aditivos lubricantes, para la regeneración de los catalizadores en los procesos catalíticos del cracking y como agentes antitumorales.¹³ Los ditiolatos de arsénico fueron usados ampliamente en la industria como veneno para roedores, aditivos en la manufacturación de caucho, y en la agricultura como fungicidas.¹⁴ El trióxido de arsénico es un componente activo en la química tradicional china que ha sido utilizado para tratar la leucemia promielocítica aguda y se ha demostrado que efectivamente induce la apoptosis en algunas células cancerosas de próstata, esófago y de ovario.¹⁵

Los complejos cíclicos de ditioarsenito son citotóxicos. Algunos complejos de arsénico fueron utilizados como agentes medicinales durante muchos años para el tratamiento de psoriasis, sífilis y reumatosis.¹⁶ Diversos derivados de arsénico también han manifestado actividad antileucémica *in vitro*, como el que se presenta en la figura 6.¹⁷

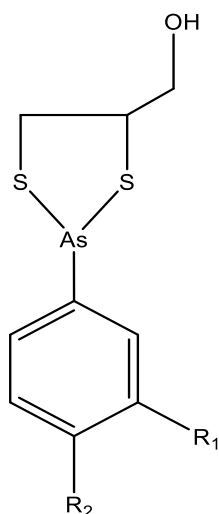


Figura 6.-Ditioiolato de arsénico con actividad antileucémica. $R_1 = \text{NHCOCH}_3$ y $R_2 = \text{OH}$.

Los complejos de antimonio son usados como agentes terapéuticos en contra de enfermedades tropicales ocasionadas por protozoarios, tales como leishmaniasis, esquistosomiasis, ascariasis, tripanosomiasis y bilharziasis. Los medicamentos pentostam y glucantime son fármacos que contienen antimonio pentacoordinado y son usados en el tratamiento de leishmaniasis. Los compuestos de antimonio fueron anteriormente utilizados contra el tratamiento de la sífilis.¹⁸

El compuesto de antimonio más utilizado actualmente es el trióxido de antimonio, el cual se utiliza en compuestos halogenados para inhibir la combustión en plásticos, caucho, pinturas y textiles, también se utiliza como catalizador en la producción del PET. Otros compuestos que son utilizados en la inhibición de la combustión son el pentóxido de antimonio y el antimoniato de sodio. Los óxidos de antimonio son usados como pigmentos blancos en pinturas mientras que el trisulfuro y el pentasulfuro de antimonio se utilizan en pigmentos negro, naranja y amarillo.¹⁹

IV.- Metaloheterociclos de ocho miembros (metalocanos).

Se conocen diversos compuestos del tipo $\text{X}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y})_2\text{MR}$ ($\text{M} = \text{As}, \text{Sb}$ o Bi ; $\text{X} = \text{NR}'$, O , S ; $\text{Y} = \text{O}$, S) que contienen anillos de ocho miembros, de ellos se han efectuado diversas determinaciones estructurales con compuestos que contienen diversos ligantes exocíclicos (R). Los anillos poseen una interacción transanular a través del aceptor ácido de Lewis M y el grupo donador X, lo que con lleva a un aumento en el número de coordinación del átomo central (fig. 7), generando en la práctica dos anillos de cinco miembros, lo cual le da al sistema una estabilidad adicional. Los factores que afectan la fuerza de la interacción transanular son principalmente la electronegatividad de los grupos Y, X y el tipo de ligante exocíclico (R).

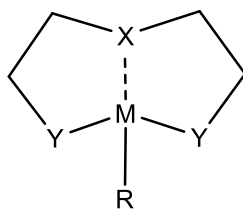


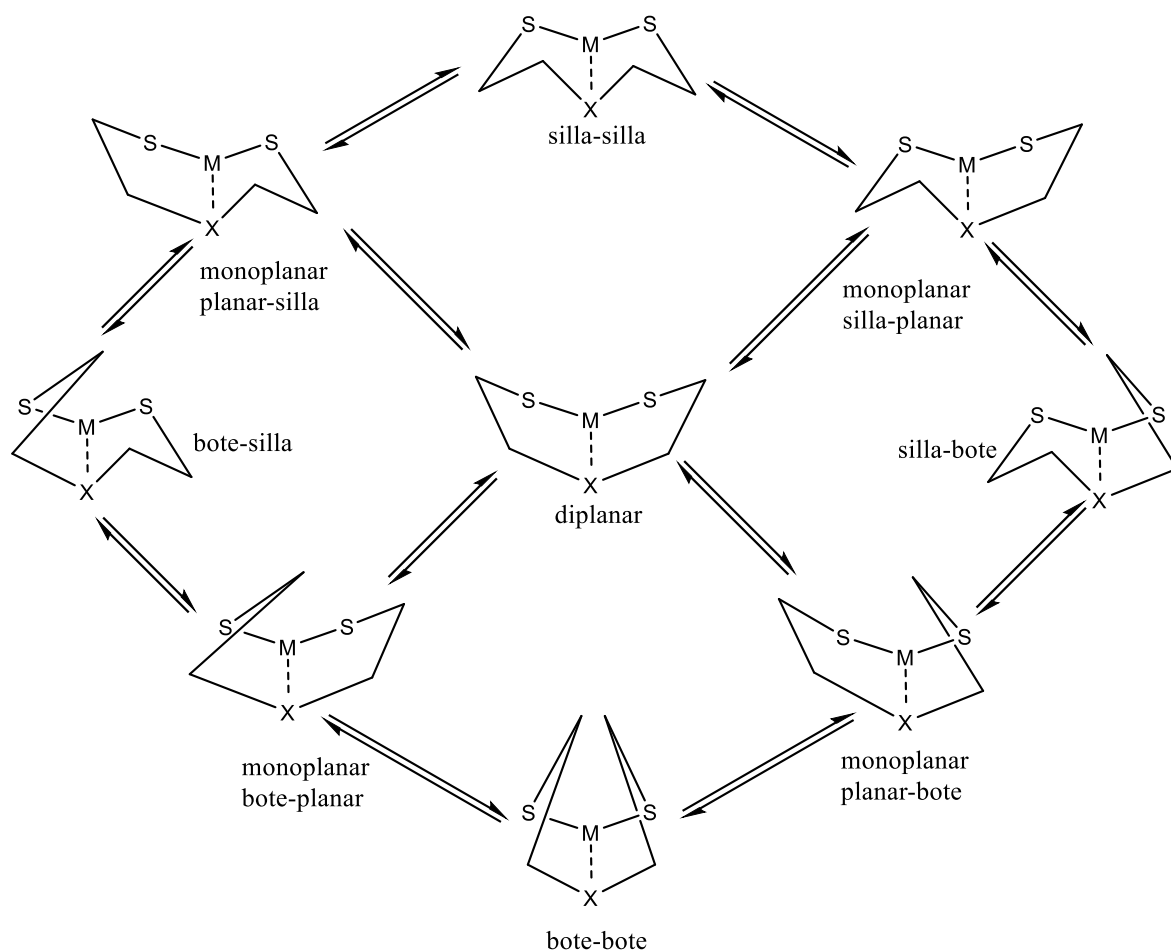
Figura 7.-Estructura de los metalocanos con átomos de As, Sb y Bi.

Un buen número de metalocanos con átomos de As, Sb y Bi han sido preparados y estructuralmente investigados tanto en solución como en estado sólido.²⁰

Los homociclos orgánicos de ocho miembros (ciclooctanos) manifiestan una tensión debida a la repulsión transanular entre los átomos de hidrógeno de los metilenos mientras que en los metalocanos la interacción transanular estabiliza la molécula. De igual forma la tensión de Pitzer favorece la estabilidad de los heterociclos metálicos, ya que en los homociclos orgánicos los grupos metilénicos generan mayor impedimento y variación en los ángulos de torsión anticlinales, no así para los metalocanos al tener dos átomos de azufre se favorece la estabilidad. Un tercer efecto estabilizante frente a los homociclos orgánicos es el decremento de la tensión de Baeyer, que se relaciona con un decremento del ángulo de enlace del heterociclo a 110° con respecto al homociclo orgánico que tiene un valor medio de 116.5° , el cual no se desvía considerablemente del valor estándar de 112° .²¹

La interacción transanular entre el M y X puede describirse como un enlace secundario, este tipo de enlace se presenta en el intervalo del enlace covalente normal y la suma de los radios de van der Waals,²² lo cual conduce a un incremento del número de coordinación del metal, por lo que, estos compuestos son denominados hipervalentes.²³

La conformación adoptada por el anillo de ocho miembros en los metalocanos ha sido investigada en solución por RMN de ^1H y en estado sólido por difracción de rayos X. Dichos estudios han revelado que los metalocanos exhiben en solución un equilibrio dinámico entre las diferentes conformaciones (silla-silla S-S, bote-silla B-S y su enantiómero S-B y bote-bote B-B). Considerando que la interacción transanular se mantiene, el equilibrio conformacional dinámico involucra las conformaciones presentadas en el esquema 2:



Esquema 2.- Equilibrio conformacional dinámico de los metalocanos.

En estos conformeros es posible una interconversión a través de la inversión de una de las partes del anillo, se ha sugerido que la interconversión de los diferentes conformeros procede a través de un estado de transición monoplanar, mediante la inversión parcial del anillo, sin embargo se requiere un estado de transición diplanar, para una interconversión directa de B-S a S-B y S-S a B-B.²⁴

El efecto directo del equilibrio conformacional en los metalocanos sobre los espectros de RMN ^1H y ^{13}C en solución es que para el anillo de ocho miembros se observa solamente un conjunto de señales para cada núcleo.²⁵

V.- Metaloheterociclos de cinco miembros.

Se han sintetizado e investigado diversos metaloheterociclos de 5 miembros a través de enlaces covalentes de átomos de azufre hacia el metal, incluyendo compuestos con átomos como As (III), Sb(III) y Bi(III) (Figura 8). Estos metalociclos se han obtenido con fines de estudios citotóxicos y estructurales.^{15, 26}

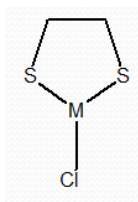
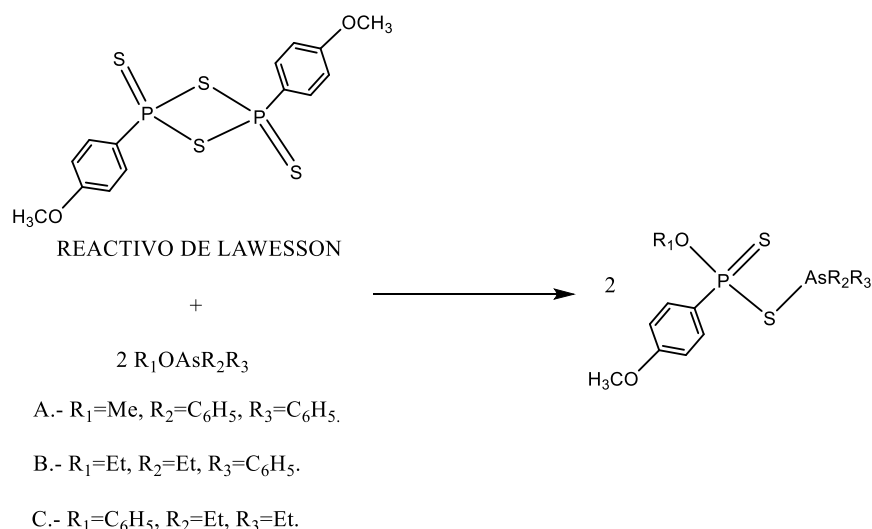


Figura 8.- Compuestos $[MS_2(CH_2)_2Cl]$ $M = As(III)$, $Sb(III)$ ó $Bi(III)$.

Es importante considerar que el efecto anomérico domina la colocación de forma axial del halogenuro en estos tipos de compuestos, debida a la repulsión que existiría en la forma ecuatorial entre los pares de electrones libres del halogenuro con los pares de electrones libres de los átomos de azufre.²⁷

VII.- Complejos de ditiofosfonato con As y Sb.

El grupo de I. S. Nizamov coordinó diversos ligantes ditiofosfonatos a los cationes As (III) y Sb (III). Dichos ligantes fueron preparados directamente a partir del reactivo de Lawesson ó su análogo con alcóxidos metálicos, como se muestra en el esquema 3 pero no se conocen las estructuras correspondientes.²⁸



Esquema 3.- Preparación directa de complejos de ditiofosfonatos.

VII.- Complejos con metaloheterociclos de arsénico y antimonio.

Existen diversos reportes de complejos con metalociclos de arsénico y antimonio, a continuación se mencionan algunos de ellos.

García y sus colaboradores han reportado complejos de antimonio utilizando ligantes ditiofosfatos (fig. 9 y 10) en los cuales se obtiene una coordinación del tipo anisobidentada y la geometría entorno al catión es del tipo bipirámide trigonal.²⁹

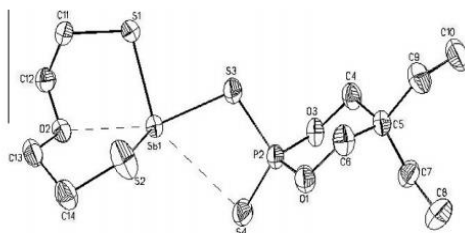


Figura 9.-Estructura de $O(CH_2CH_2S)_2Sb[S_2P(OCH_2)_2CET_2]$.

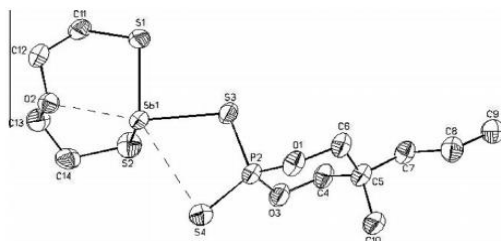


Figura 10.- Estructura de $O(CH_2CH_2S)_2Sb[S_2P(OCH_2)_2C(Me)Pr]$.

El grupo de Chauhan obtuvo 1,3-ditio-2-estibociclopentano 2,3-butilenoditiofosfato (fig. 11) en el cual presenta una coordinación del tipo monodentada.³⁰

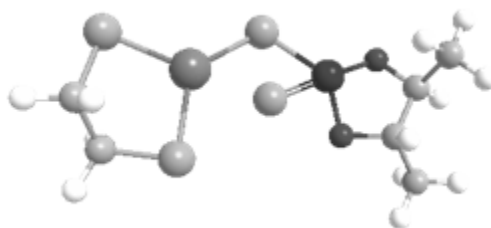


Figura 11.-Estructura de 1,3-ditio-2-estibociclopentano 2,3-butilenoditiofosfato.

Maheshwari y sus colaboradores reportaron varios complejos de ditiofosfato con metaloheterociclos de arsénico, una de sus estructuras elucidada por difracción de rayos X se presenta en la fig. 12, Dichos compuestos contienen una coordinación del tipo anisobidentada y la geometría entorno al átomo de arsénico corresponde a una bipirámide trigonal distorsionada, la cual es posiblemente debida al par electrónico estereoquímicamente activo en el átomo de arsénico.³¹

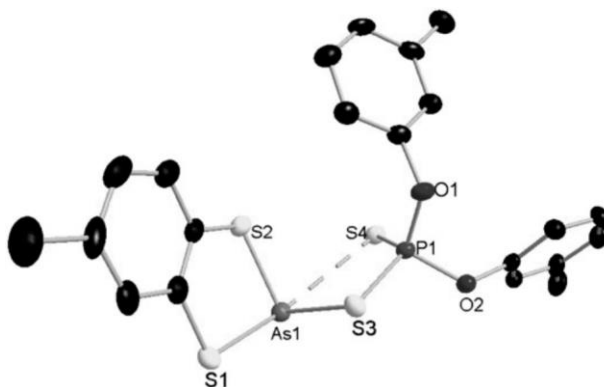


Figura 12.-Estructura de $[CH_3C_6H_3S_2As\{S_2P(OC_6H_4Me-m)_2\}]$

El grupo de Muñoz obtuvo diversos complejos de ditiofosfatos con metalocanos de As y Sb en donde se producen coordinaciones del tipo anisobidentado, un ejemplo se muestra en la fig. 13. ³²

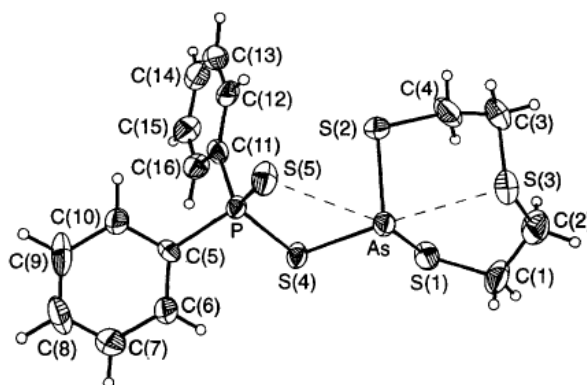


Figura 13.-Estructura de $S(CH_2CH_2S)_2AsS_2PPh_2$.

Los compuestos tipo ditiofosfonatos son también importantes debido a su actividad biológica. En este trabajo incorporamos como sustituyentes al grupo colesterilo y metaloheterociclos de As (III) y Sb (III), los cuales también presentan actividad biológica. Por lo tanto en este trabajo planteamos las siguientes hipótesis:

Hipótesis

- 1.- El grupo colesterilo al ser lipofílico, favorecerá la interacción entre los complejos y las biomoléculas, aumentando la reactividad de los nuevos complejos en comparación con los análogos no sustituidos.
- 2.-En los metalocanos los átomos de azufre y oxígeno modularán su actividad biológica. Las interacciones débiles de enlace $S \cdots As$, $O \cdots As$, $S \cdots Sb$, $O \cdots Sb$ podrían ser disociadas en presencia de grupos donadores de densidad electrónica provenientes de las biomoléculas.
- 3.- La utilización de compuestos metaloheterocíclicos de As (III) y Sb (III) tendrá ventajas importantes en la generación de compuestos de coordinación, aumentando su carácter covalente y por tanto su solubilidad y estabilidad térmica e incrementando su actividad biológica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Realizar la síntesis y estudio de actividad biológica de nuevos compuestos metaloheterocíclicos derivados de As (III) y Sb (III). En el ligante se incorpora el fragmento quiral colesterilo y la función ditiofosfonato, la cual es versátil para la formación de compuestos de coordinación.

OBJETIVOS PARTICULARES:

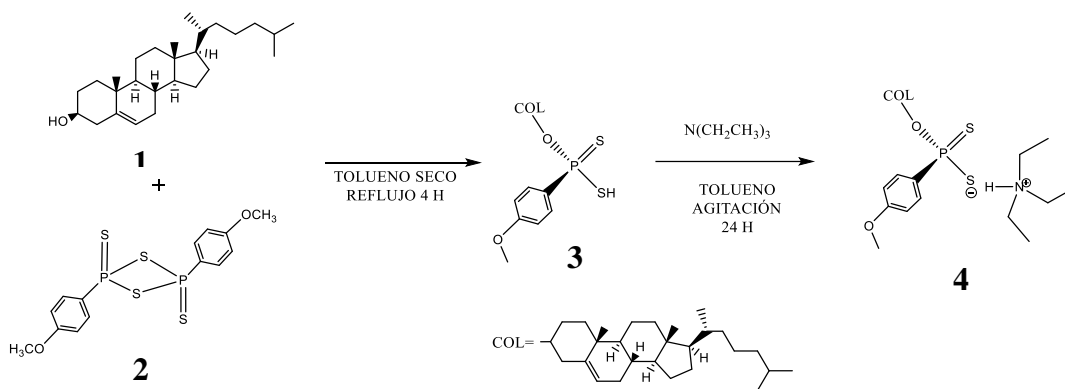
- 1.- Síntesis del ligante ditiofosfonato **4**.
- 2.- Síntesis de metaloheterociclos **8–13**.
- 3.- Síntesis de los complejos metálicos **14–19**.
- 4.- Propuesta de las estructuras moleculares de los nuevos complejos a partir de técnicas espectroscópicas (IR, RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P) y espectrometría de masas.
- 5.- Realizar el análisis estructural de los compuestos de coordinación obtenidos (conformaciones, patrón de coordinación del ligante, geometría de coordinación del ion metálico, interacciones intra e intermoleculares) por difracción de rayos X.
- 6.- Análisis de las estructuras por difracción de rayos X de monocristal en los casos que se obtengan cristales adecuados.
- 7.- Estudio de actividad biológica de los complejos sintetizados.

Discusión de resultados

I. Síntesis del ligante ditiofosfonato 4.

La síntesis del ligante ditiofosfonato **4** fue reportada previamente así como su estudio cristalográfico.¹ En esta tesis se optimizó la técnica de preparación de **4** y se realizó su caracterización espectroscópica, la cual no había sido reportada.

La síntesis del ligante ditiofosfonato **4** se realizó por medio de la reacción entre el colesterol **1** y el reactivo de Lawesson **2** en tolueno seco a reflujo, para producir el ácido correspondiente **3**, posteriormente se agregó trietil amina, se dejó en agitación a temperatura ambiente. Obteniéndose un polvo blanco (Esquema 4).



Esquema 4.- Síntesis del compuesto 4.

Caracterización espectroscópica del ditiofosfonato 4.

El ligante **4** mostró en su espectro de infrarrojo bandas en 1600 , 1150 y 1000 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones $C=C$, $O-C$ y $P-O$, respectivamente. Además se observaron dos bandas entre 800 y 700 cm^{-1} que son asignables a los modos de vibración del anillo aromático.

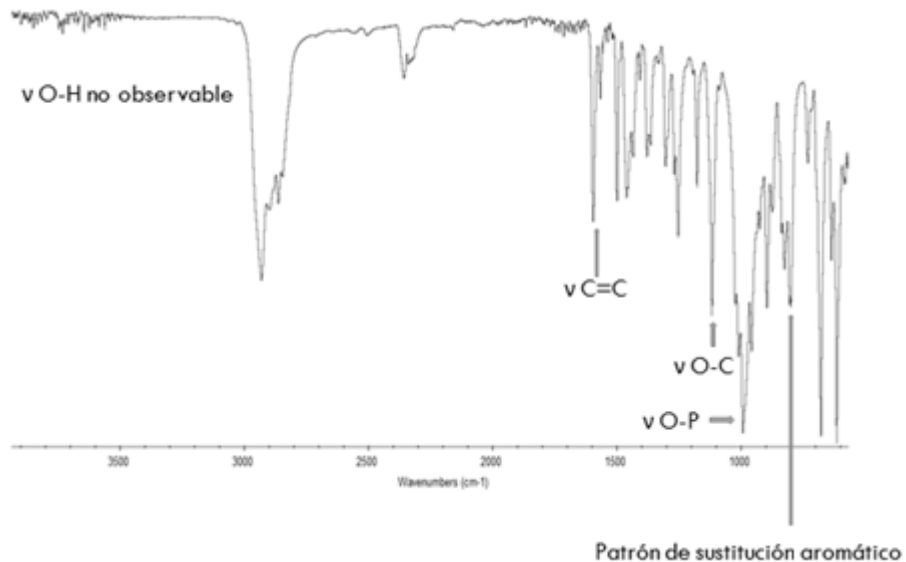


Figura 14.- Espectro infrarrojo del compuesto **4**.

El espectro de RMN de ^{31}P de **4** exhibe una señal sencilla en δ 105.9 ppm consistente con un compuesto de carácter iónico, de acuerdo con lo propuesto por Glidewell ($\delta >100$ ppm).³³

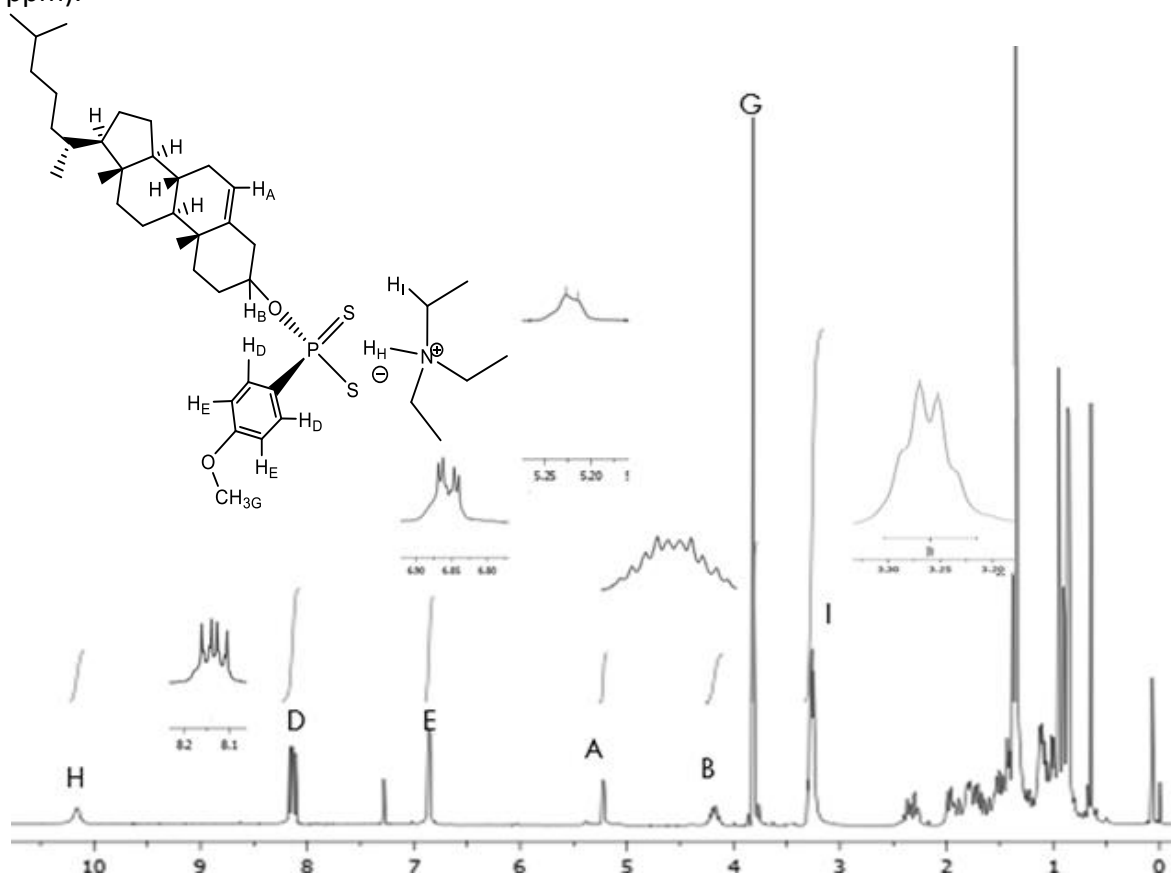


Figura 15.- Espectro de RMN ^1H del compuesto **4** en CDCl_3 .

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 15) se observa, una señal ancha en δ 10.17 ppm (que integra para un hidrógeno) y se asigna al hidrógeno α del nitrógeno, se observa una señal con una multiplicidad doble de dobles en δ 8.13 ppm (D) que integra para dos hidrógenos y se asigna a los H_o del grupo fenilo, los cuales se acoplan al átomo de fósforo generando las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HP}}$ de 12.0 Hz y $^3J_{\text{HH}}$ de 8.0 Hz. De la misma manera, en δ 6.85 ppm se observa una señal doble de dobles ($^4J_{\text{HP}}$ de 4.0 Hz y $^3J_{\text{HH}}$ de 8.0 Hz) (que integra para dos hidrógenos) asignable a los hidrógenos *meta* al átomo de fósforo y su desplazamiento a campo alto se debe a su protección diamagnética por el grupo metoxilo. El compuesto muestra una señal doble en δ 5.22 ppm (integra para un hidrógeno) con una $^3J_{\text{HH}}$ de 8 Hz. Esta señal corresponde al hidrógeno vinílico en el fragmento colesterilo. La señal en δ 4.18 ppm (B) (integra para un hidrógeno), y se asigna al hidrógeno α al oxígeno del grupo ditiofosfonato, la señal (B) tiene una multiplicidad doble de triples de triples con una constante de acoplamiento $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz (acoplamiento axial-axial) y una constante $^3J_{\text{HH}} = 4$ Hz (acoplamiento axial-ecuatorial) y la constante de acoplamiento $^3J_{\text{HP}}$ es de 16 Hz. La señal en δ 3.81 ppm (G) es un singulete que integra para tres hidrógenos que corresponden al grupo $-\text{OCH}_3$, en δ 3.26 ppm se observa un cuarteto, con una integración de seis y con una de $^3J_{\text{HH}} = 8.0\text{Hz}$ que corresponde a los protones de los carbonos alfa al nitrógeno del trietil amonio. Las señales restantes del espectro son de los hidrógenos alifáticos del fragmento de colesterol. Estos datos coinciden con los reportados en la literatura para la estructura del colesterol libre.³⁴

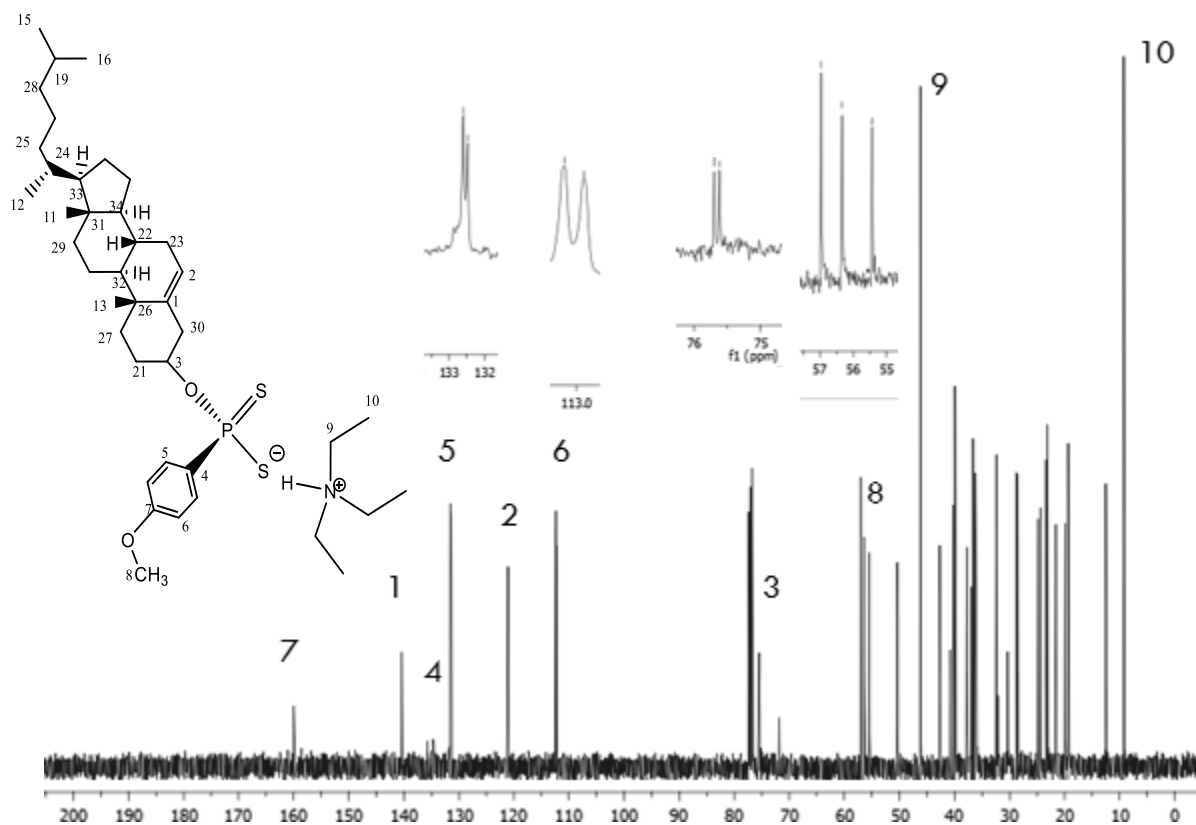


Figura 16- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4 en CDCl_3 .

En la Figura 16 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **4**. A continuación se describen las señales más relevantes, comenzando por las señales en campo bajo, en δ 161.0 ppm la señal correspondiente al carbono en posición *para* al fósforo, continuando con la señal del carbono cuaternario con enlace doble del fragmento del colesterol en δ 141.0 ppm, el siguiente es un doblete en δ 136.0 ppm asignado para el carbono aromático cuaternario α al fósforo lo que genera un doblete mostrando una $^1J_{\text{CP}}$ de 110 Hz, la señal en δ 132.5 ppm perteneciente al carbono en posición *orto* al fósforo lo que da lugar a un doblete con una $^2J_{\text{CP}}$ con una constante de 12.0 Hz, en δ 121.8 ppm la señal del carbono terciario con ligadura doble en el fragmento del colesterol, en δ 113.0 ppm aparece un doblete debido al carbono en posición *meta* al fosforo con una $^3J_{\text{CP}}$ de 13.0 Hz, en δ 75.3 ppm una señal doble debida al carbono α al oxígeno en el fragmento del colesterol con una $^2J_{\text{CP}}$ de 8.0 Hz, la señal en δ 55.5 ppm es debida al carbono $-\text{OCH}_3$, las señales en δ 46.0 y 8.7 ppm son de los carbonos del trietil amonio α y β al nitrógeno, respectivamente, las señales alifáticas correspondientes al fragmento del colesterol fueron asignadas de acuerdo a las reportadas para el colesterol libre y se muestran en la expansión del espectro (Fig. 17).³⁴ En la Tabla 1 se muestran todos los desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C del ligante **4**.

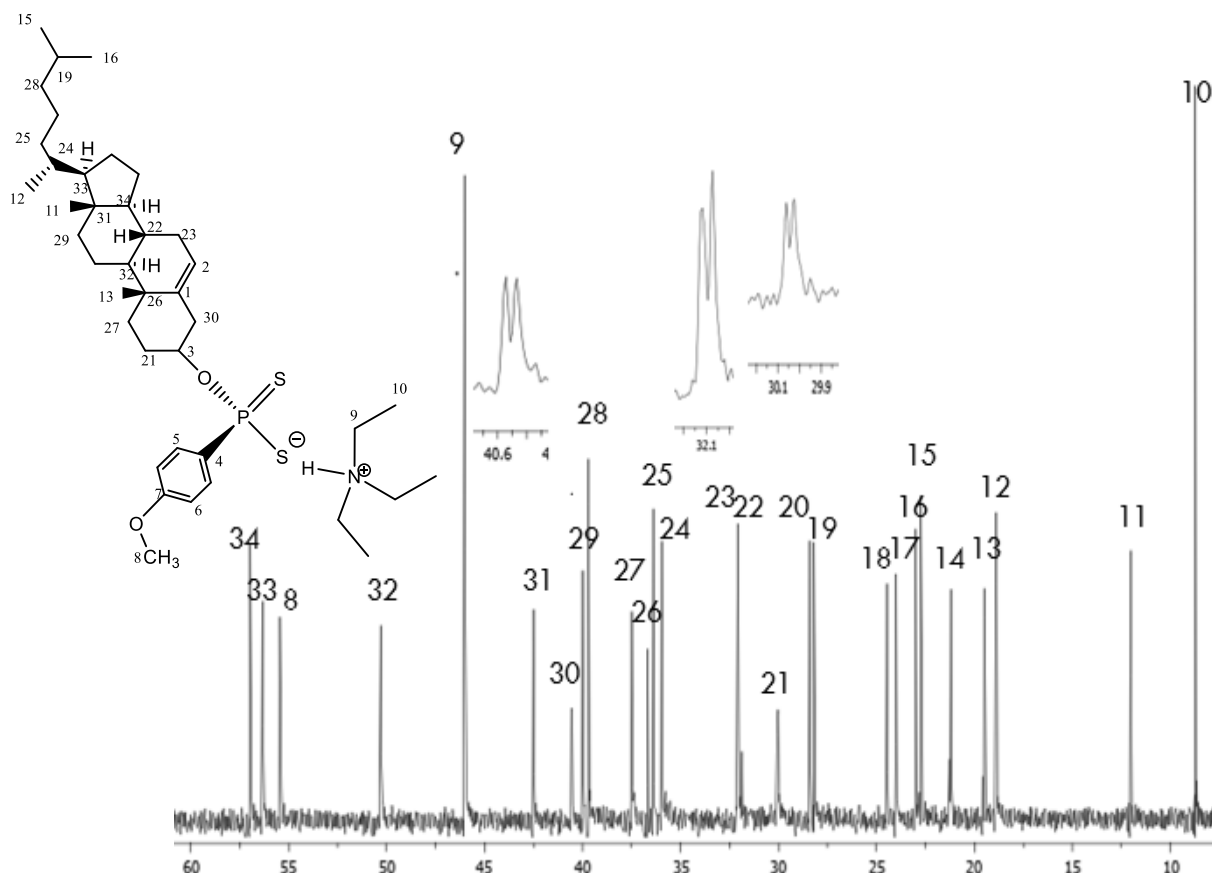


Figura 17.- Expansión de espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **4** en CDCl_3 .

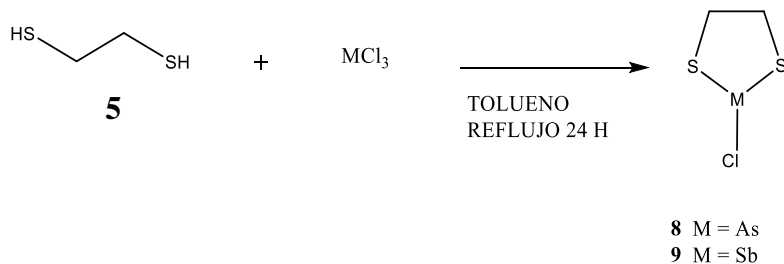
Tabla 1.- Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **4**.

SEÑAL	δ (ppm)	J	SEÑAL	δ (ppm)	J
1	141.0	-	18	24.5	-
2	121.8	-	19	28.2	-
3	75.3	$^2 J_{\text{PC}}=8$	20	28.4	-
4	136.0	$^1 J_{\text{PC}}=110$	21	30.0	$^3 J_{\text{PC}}=3$
5	132.5	$^2 J_{\text{PC}}=12$	22	32.1	-
6	113.0	$^3 J_{\text{PC}}=13$	23	32.1	-
7	161.0	-	24	36.0	-
8	56.0	-	25	36.4	-
9	46.0	-	26	36.7	-
10	8.7	-	27	37.5	-
11	12.0	-	28	39.7	-
12	18.9	-	29	40.0	-
13	19.5	-	30	40.6	$^3 J_{\text{PC}}=3$
14	21.2	-	31	42.5	-
15	22.7	-	32	52.3	-
16	23.0	-	33	56.3	-
17	24.0	-	34	57.0	-

En la parte alifática de **4** las señales más relevantes son las etiquetadas como 21 y 30 que corresponden a los carbonos en posición β al oxígeno del fragmento del colesterol, estas señales son dobles por el efecto del fósforo originando una $^3 J_{\text{CP}}$ de 3.0 Hz, la constante es la misma debido a que se encuentran a la misma distancia del fósforo. Los carbonos posteriores a 21 y 30 no son afectados por el fósforo mientras que en el anillo aromático de la molécula solo los carbonos etiquetados como 7 y 8 no son afectados.

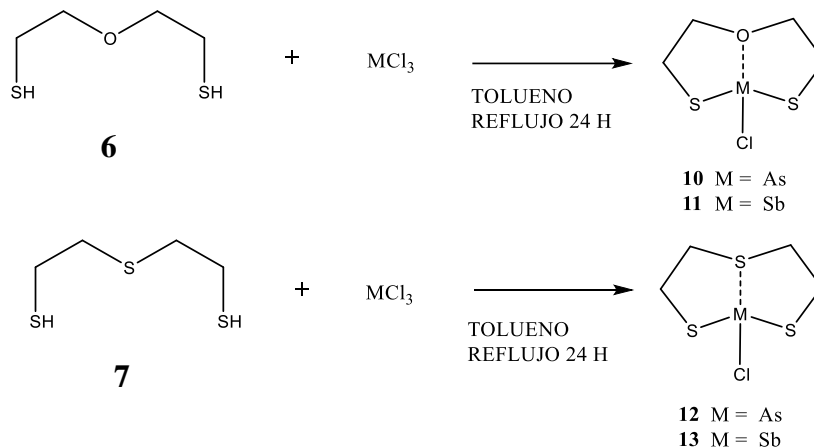
II. Síntesis de los metaloheterociclos 8–13

La síntesis de los metaloheterociclos de cinco miembros con arsénico **8** y antimonio **9** se realizó por los métodos descritos en la literatura.^{27, 35} Se hizo reaccionar el 1,2 etano ditiol **5** con un equivalente de MCl_3 ($\text{M} = \text{As}, \text{Sb}$) en tolueno a reflujo por 24 h (Esquema 5).



Esquema 5.- Síntesis general de metaloheterociclos de cinco miembros.

Los metalocanos de arsénico **10** y **12**, metalocanos de antimonio **11** y **13** se prepararon por reacción de 2 mercapto etil éter **6** ó el 1,5-dimercapto-3-tiopentano **7** con un equivalente de (M = As, Sb) en tolueno a reflujo por 24 h (Esquema 6).³⁶



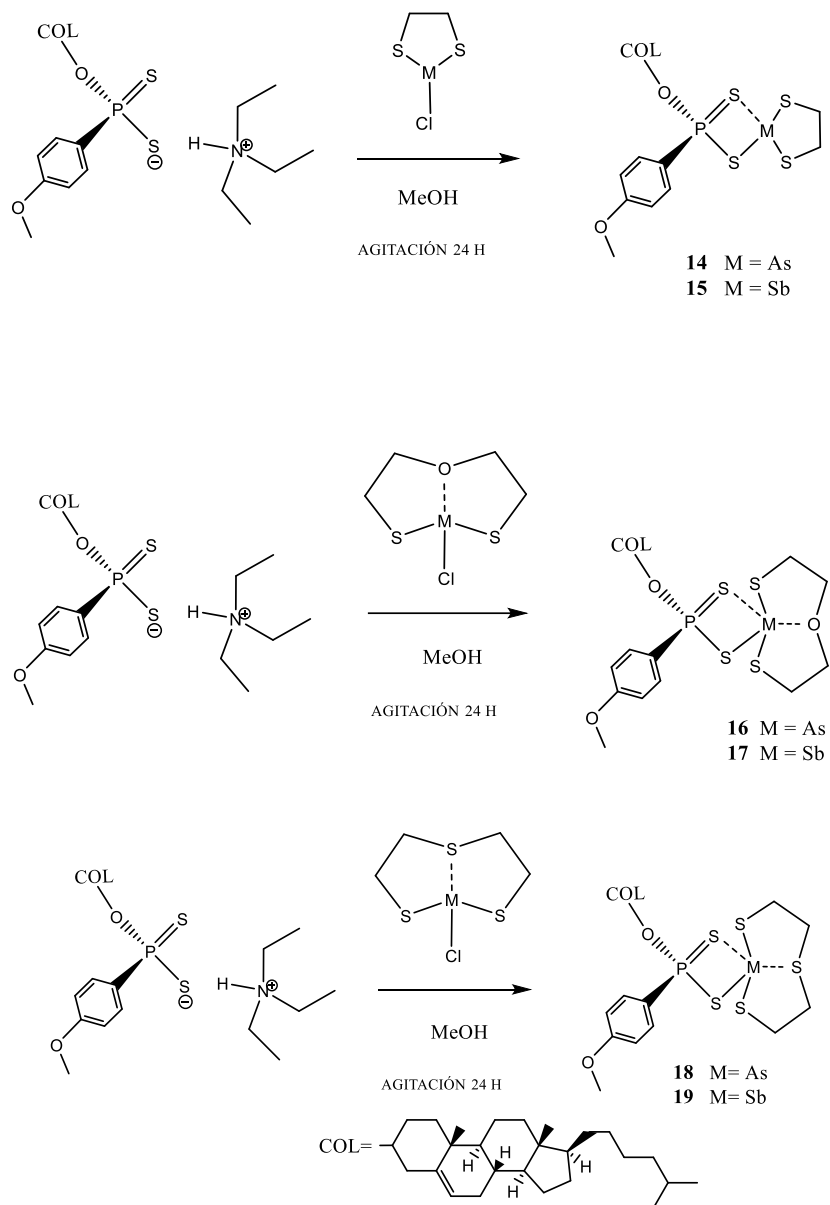
Esquema 6.- Síntesis general de los metalocanos de arsénico y antimonio.

Para corroborar que se habían obtenido los metaloheterociclos **8–13** se les determinó sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C así como sus puntos de fusión coincidiendo con los datos reportados en la literatura. En la tabla 2 se dan los puntos de fusión reportados en la literatura con los obtenidos experimentalmente, en la parte experimental se dan los datos de RMN de ^1H y ^{13}C .^{27, 35, 36}

Tabla 2.- Comparación de puntos de fusión reportados respecto a los experimentales de los compuestos 8–13.		
Molécula	Puntos de fusión reportados (°C)	Puntos de fusión experimentales (°C)
8	38–40	38–39
9	123–125	123–125
10	98–101	99–101
11	183–185	184–185
12	120–123	121–122
13	154–156	154–156

III. Síntesis de los ditiofosfonatos 14-19

Los ditiofosfonatos **14–19** se sintetizaron a través de la reacción del ditiofosfonato **4** con cada uno de los seis metaloheterociclos **8–13** (Esquema 7). Los compuestos **14–19** son sólidos blancos que se obtienen con un rendimiento del 60 al 70 %.



Esquema 7.- Síntesis de los compuestos 14–19.

Los compuestos **14–19** son estables a temperatura ambiente, solubles en CHCl_3 , CH_2Cl_2 y tolueno e insolubles en hexano y etanol.

Caracterización espectroscópica de los compuestos 14–19

Los espectros de IR de los compuestos **14–19** exhiben dos bandas correspondientes a las vibraciones PS_2 en los intervalos de $\bar{\nu}$ 614–627 cm^{-1} (asimétrica) y $\bar{\nu}$ 529–554 cm^{-1} (simétrica) (Tabla 3). En este sentido considerando que la diferencia entre estas dos bandas es aproximadamente de 80 cm^{-1} , no es posible distinguir si se trata de coordinación anisobidentada o isobidentada, según las observaciones de Haiduc,³⁷ donde una $\Delta\bar{\nu} \text{PS}_2 = 60\text{--}70 \text{ cm}^{-1}$ corresponde una coordinación isobidentada y $\Delta\bar{\nu} \text{PS}_2 = 90\text{--}100 \text{ cm}^{-1}$ corresponde a una coordinación anisobidentada.

Tabla 3.- Comparación de bandas ν del grupo PS_2 de los compuestos **14-19**.

COMPUESTOS	$\bar{\nu}$ asim. PS_2 (cm^{-1})	$\bar{\nu}$ sim. PS_2 (cm^{-1})	$\Delta \bar{\nu} \text{PS}_2$ (cm^{-1})
14	617	533	84.24
15	614	537	77.47
16	615	537	77.69
17	617	529	77.69
18	618	537	81.19
19	626	554	72.29

En los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno ^1H y de carbono ^{13}C no se aprecian las señales características de trietil amonio presente en **4** y aparecen nuevas señales pertenecientes al metaloheterociclo correspondiente. Las señales restantes del ligante ditiofosfonato no cambian significativamente, a continuación se describen las señales más características de cada compuesto:

La resonancia magnética nuclear de ^1H de **14** exhibe una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos en δ 3.54 ppm, que se asigna a los hidrógenos del metaloheterociclo. En resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C se observa solo una señal en δ 43.4 ppm para los dos carbonos del metaloheterociclo lo cual concuerda con lo reportado para este tipo de sistemas.²⁷

La RMN de ^1H de **15** presenta un singulete en δ 3.48 ppm, característico para la presencia del metaloheterociclo de cinco miembros,³⁵ que provienen de los cuatro protones magnéticamente equivalentes mientras que en resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C se observa solo una señal en 30.3 ppm para los carbonos del metaloheterociclo.

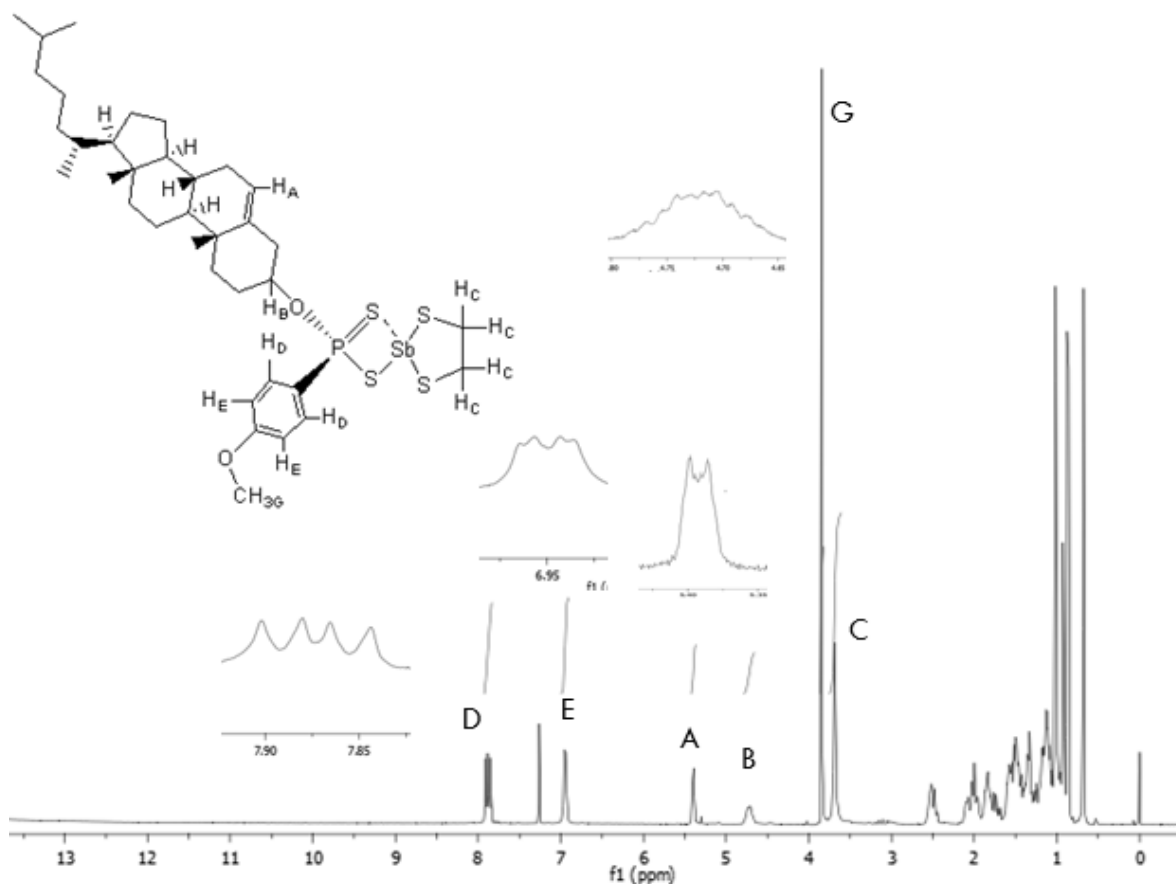


Figura 18.- Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15** en CDCl_3 .

La resonancia del compuesto **16** manifiesta tres señales múltiples, una de ellas más desplazada hacia campo bajo en δ 4.2 ppm que integra para dos hidrógenos, una señal en δ 3.55 ppm pertenecientes a dos protones, estas dos últimas señales pertenecen a los hidrógenos α al oxígeno del metaloheterociclo y en δ 3.08 ppm las señales de 4 hidrógenos α al átomo de azufre en el metaloheterociclo. En resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C aparecen dos señales procedentes del metaloheterociclo una en δ 73.9 ppm debida a los carbonos α al oxígeno y en δ 39.7 ppm de los átomos de carbono α al azufre. Estas señales son debidas a la presencia del respectivo metaloheterociclo de ocho miembros.³⁶

La RMN del compuesto **17** exhibe señales similares a **16** presentando tres señales múltiples debidas a los hidrógenos del metaloheterociclo, una de ellas en campo más bajo a δ 4.6 ppm provenientes de los dos hidrógenos α al oxígeno, una señal en δ 3.63 ppm debida a los dos hidrógenos α al oxígeno restantes y en δ 3.1 ppm una señal de los 4 hidrógenos α al átomo de azufre. En resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C se observan dos señales del metaloheterociclo, una en δ 74.5 ppm correspondiente a los carbonos α al oxígeno y en δ 30.25 ppm otra originada por los átomos de carbono α al azufre. Estas señales son debidas a la presencia del respectivo metaloheterociclo de ocho miembros.³⁶

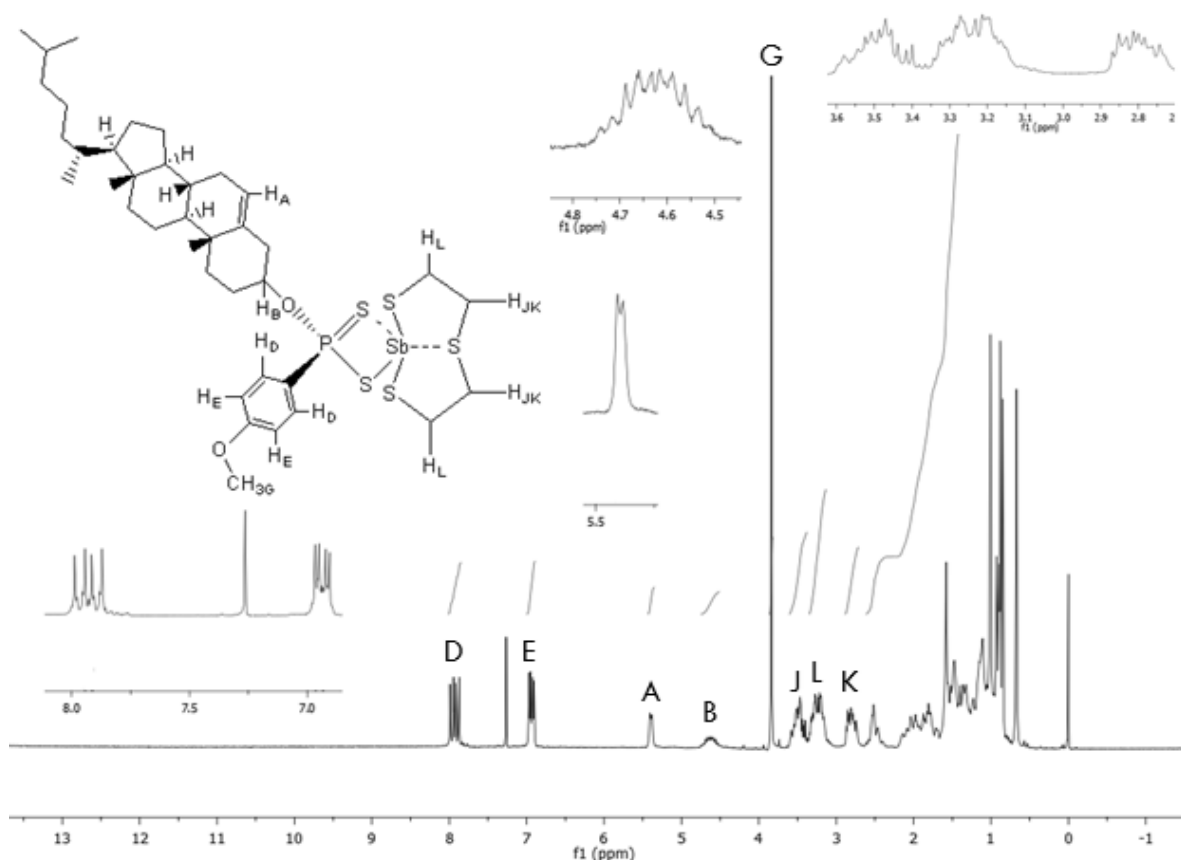


Figura 20.- Espectro de RMN de ^1H del compuesto **19** en CDCl_3 .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de fósforo ^{31}P de los compuestos **14–19** muestran una sola señal desplazada a campo más alto a comparación de **4**. Las señales se presentan en un intervalo de δ 89.7–84.1 ppm, como se mencionó antes, Glidewell ³⁴ menciona que según el desplazamiento químico del fósforo se puede saber el modo de coordinación hacia el átomo metálico; un desplazamiento menor a 87 ppm indica un modo de coordinación monodentado mientras que un desplazamiento entre δ 87–101 ppm indica una coordinación puenteada ó bidentada. De acuerdo a los resultados obtenidos en los espectros de infrarrojo y en resonancia magnética nuclear de fósforo ^{31}P los modos de coordinación en los compuestos **14–19** son bidentados.

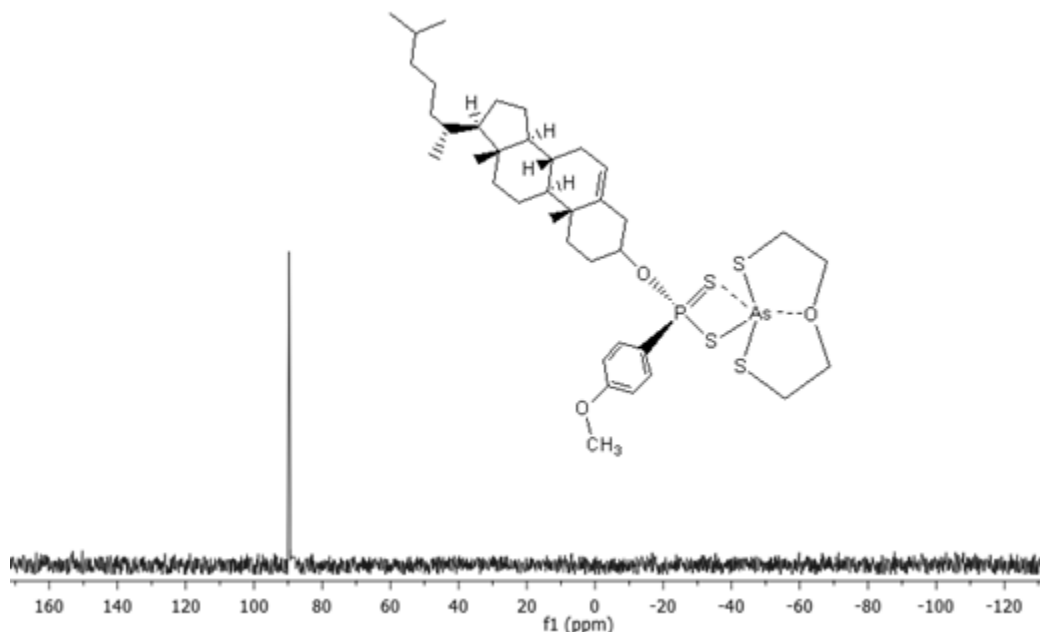


Figura 21.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto **18** en CDCl_3 .

Espectrometría de masas (FAB^+) compuestos **14**–**19**.

En los espectros de los compuestos **14**–**19** no se observa el ion molecular, sin embargo se observa dos fragmentos en cada espectro el cual indica la formación de cada uno de los compuestos.

En el espectro de masas de **14** se presenta el fragmento con una m/z de 553 con una abundancia del 65% así como el fragmento con una m/z de 513, el cual es el pico base.

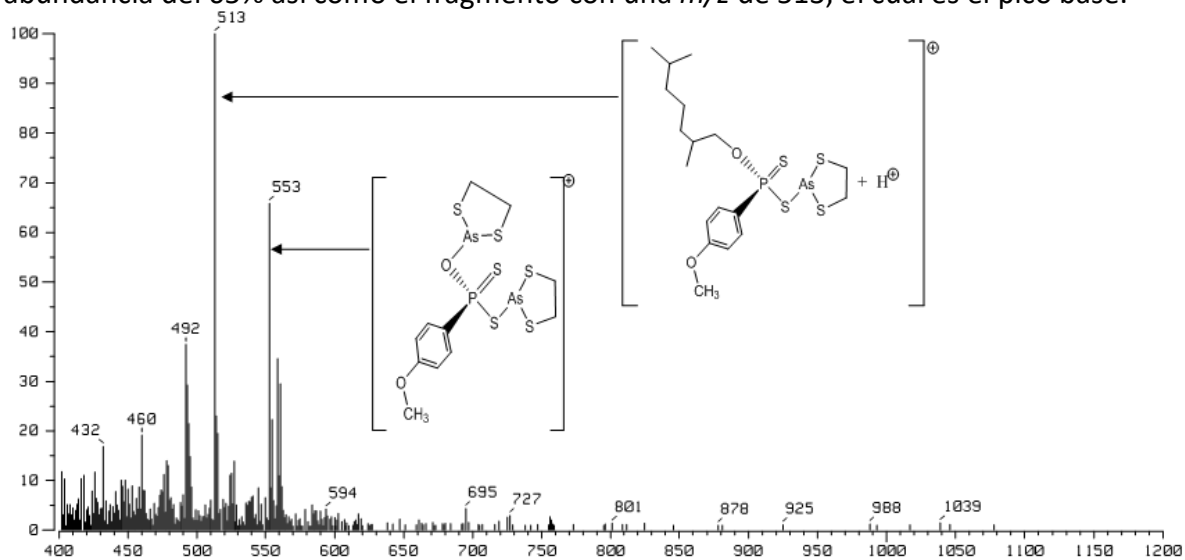


Figura 22.- Espectro de masas FAB^+ del compuesto **14**.

La comparación entre el efecto isotópico calculado y experimental del pico base de **14** se presenta en la figura 23.



Figura 23.- Efecto isotópico experimental (A) y calculado (B) del pico base del compuesto **14**.

El compuesto **15** se comporta de forma similar que el compuesto **14**.

En el espectro de masas de **16** presenta un fragmento con un m/z de 430 siendo este el pico base así como el fragmento con una m/z de 513 que tiene una abundancia del 70 %.

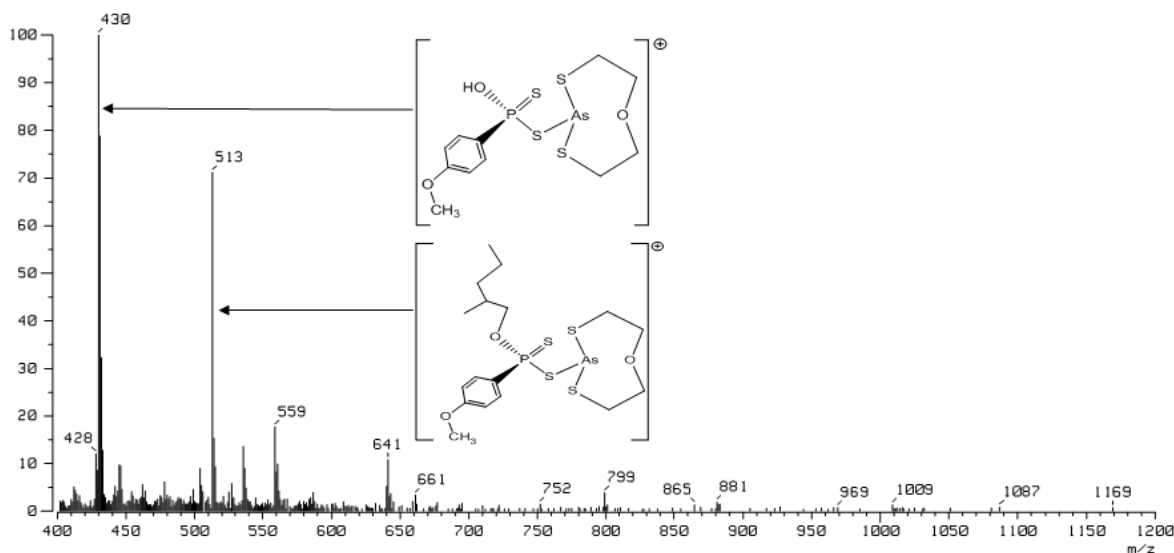


Figura 24.- Espectro de masas FAB⁺ del compuesto **16**.

Se realizó la comparación entre el efecto isotópico calculado y experimental del fragmento con valor m/z de 513 del espectro de **16** (fig.25).



Figura 25.- Efecto isotópico experimental (A) y calculado (B) del fragmento 513 del compuesto **16**.

El compuesto **17** se comporta de forma similar que el compuesto **16**.

En el espectro de masas de **19** presenta un fragmento con una m/z de 559 siendo este el pico base, así como el fragmento con una m/z de 525 que tiene una abundancia del 25 %.

considera como una interacción intramolecular. Las distancias de los átomos etiquetados como Sb1–S1 y Sb2–S5 son de 2.520 (2) y 2.537 (1) Å, respectivamente, lo cual es una distancia diferente entre los átomos Sb1–S2 y Sb2–S6. Por lo tanto la coordinación obtenida es del tipo anisobidentada.

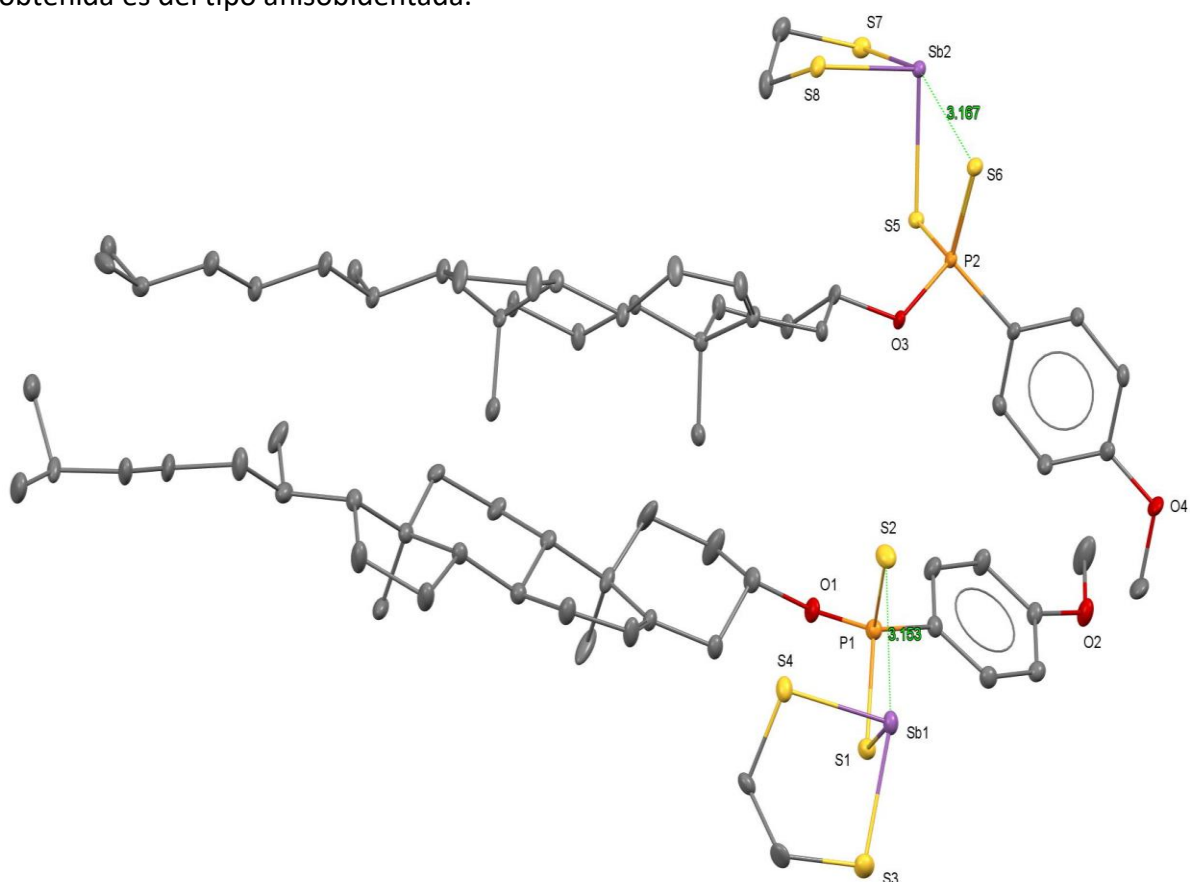


Figura 28- Estructuras moleculares de **15a** y **15b** con elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad térmica. Los átomos de hidrógeno se han omitido para efectos de claridad.

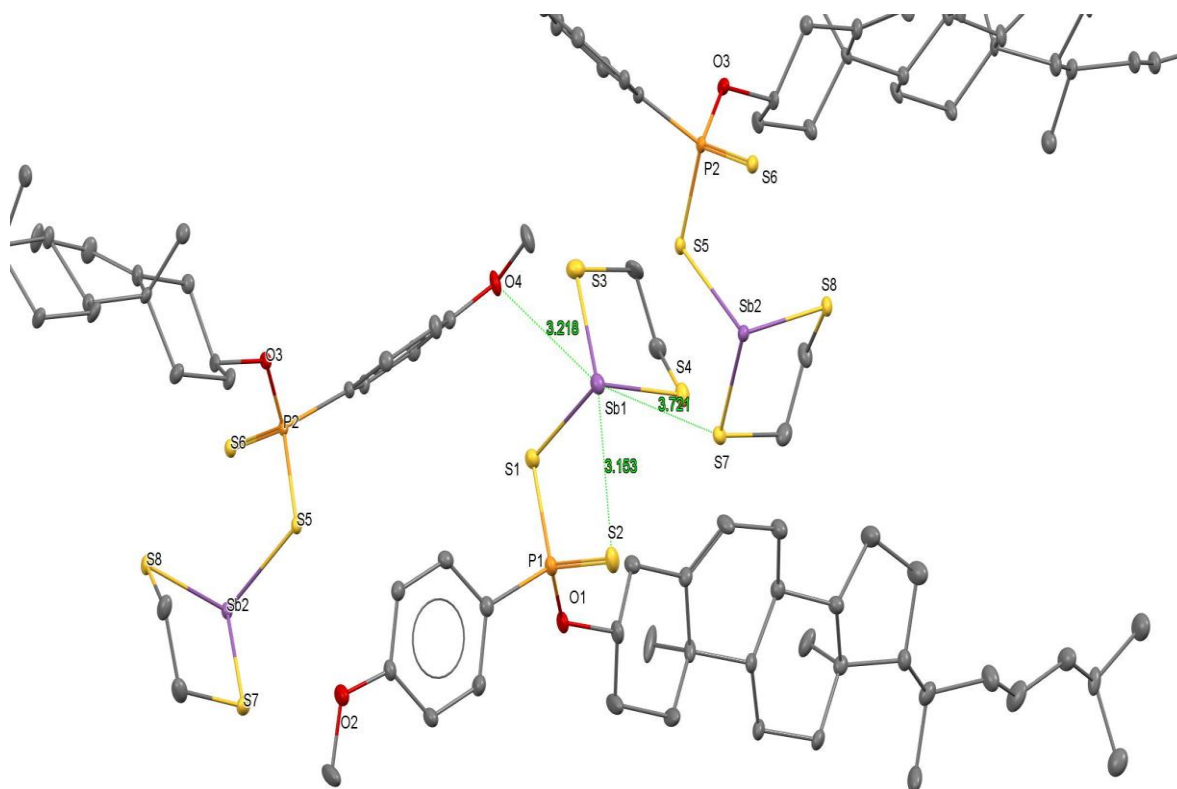


Figura 29.- Interacciones de la molécula **15A**.

En la molécula **15A** se observan dos interacciones intermoleculares con el átomo de antimonio, el cual interactúa con un átomo de oxígeno ($-\text{OCH}_3$) y con un átomo de azufre el cual se encuentra dentro del metaloheterociclo (fig. 29), sus valores son 3.218 y 3.721 Å respectivamente. Dichas distancias son menores que la suma de los radios de Van der Waals (3.52 y 3.8 Å) y mayores que la suma de sus radios covalentes (2.11 y 2.4 Å). Debido a los pares de electrones del antimonio se producen ángulos alrededor del metal diferentes a 90° pero por las interacciones antes descritas se propone una geometría molecular octaédrica distorsionada y una geometría electrónica de bipirámide pentagonal distorsionada.

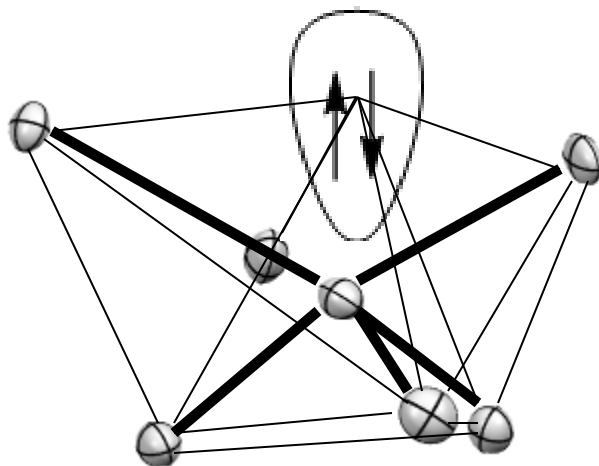


Figura 30.- Geometría del Sb de la molécula 15A.

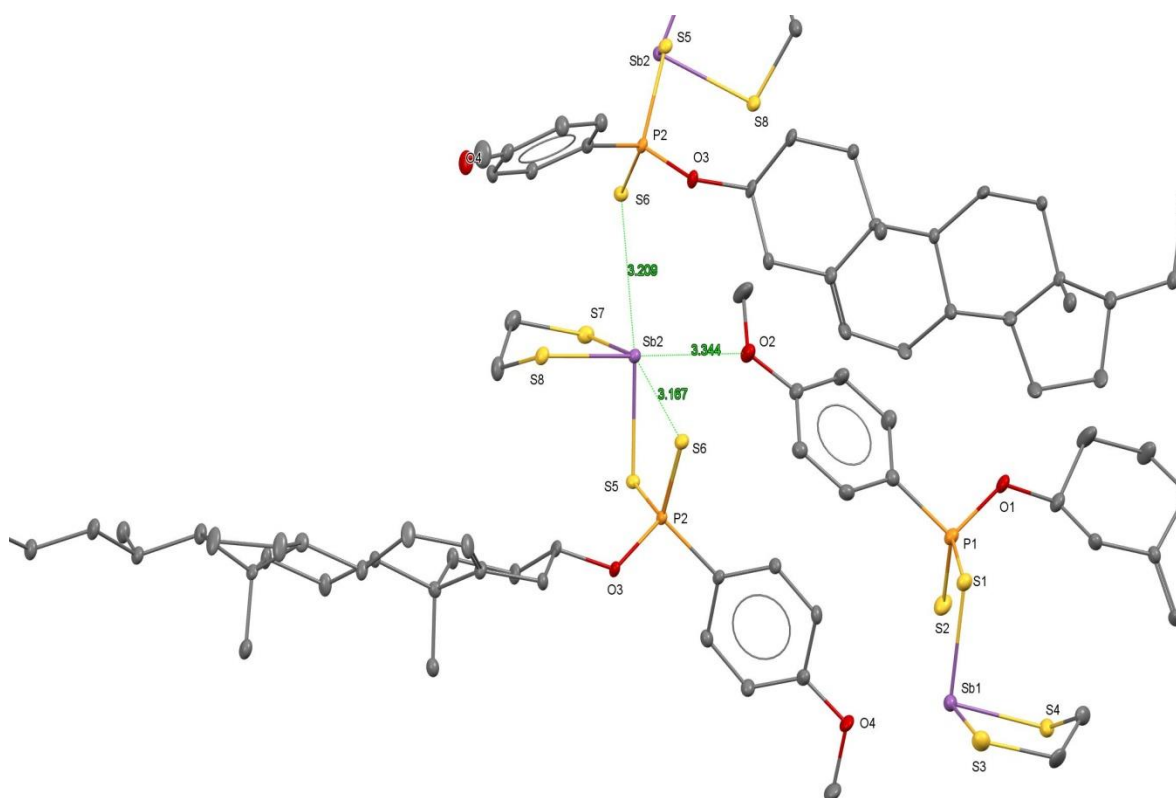


Figura 31.- Interacciones de la molécula 15B.

En la molécula **15B** se observan 2 interacciones intermoleculares con el átomo de antimonio el cual interacciona con un átomo de oxígeno ($-\text{OCH}_3$) y con un átomo de azufre ($\text{S}=\text{P}$) sus valores son 3.345 y 3.209 Å, respectivamente dichas distancias son menores que la suma de los radios de Van der Waals (3.52 y 3.8 Å) y mayores que la suma de sus radios covalentes (2.11 y 2.4 Å) (fig. 30). Debido a las 3 interacciones producidas y los ángulos alrededor del metal los cuales son cercanos a 90° , la geometría molecular del antimonio es octaédrica distorsionada y la geometría electrónica bipirámide pentagonal distorsionada.

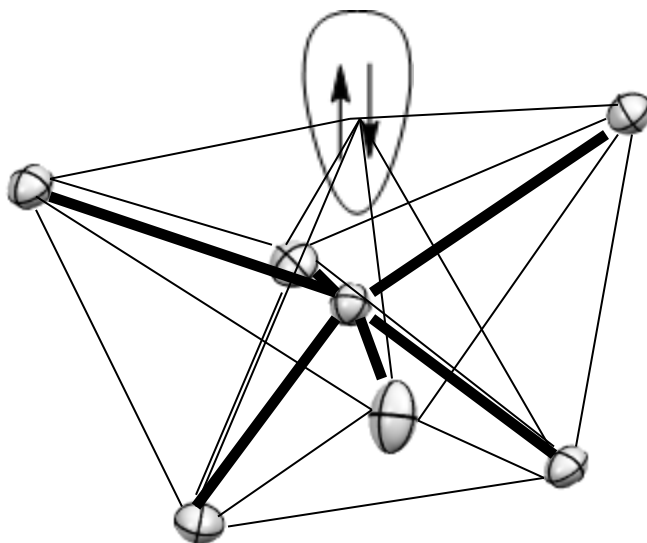


Figura 32.- Geometría del Sb de la molécula **15B**.

La estructura molecular del compuesto **16** (fig. 31) confirma la correcta formación de esta molécula junto con su asignación por las diferentes técnicas espectroscópicas con la que fue inicialmente elucidada.

En la celda unitaria se observa solo una molécula del compuesto **16**.

Por infrarrojo y resonancia magnética nuclear de fósforo ^{31}P se sugiere que el tipo de coordinación en este compuesto es del tipo bidentado.

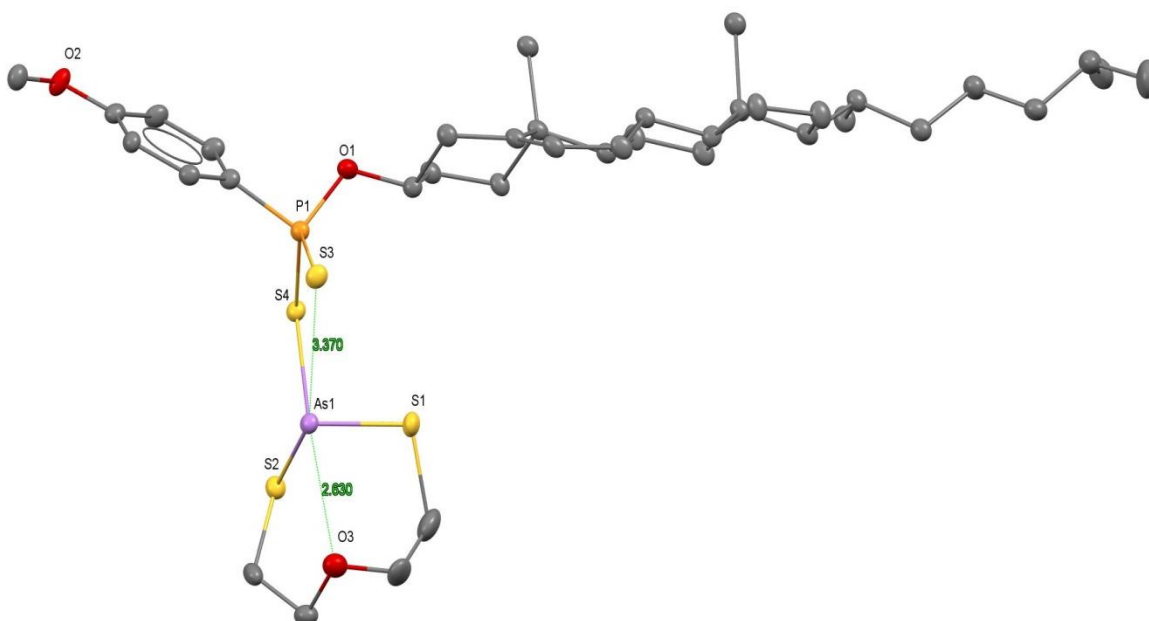


Figura 33.- Estructuras moleculares de **16** con elipsoides térmicos al 30 % de probabilidad térmica. Los átomos de hidrógeno se han omitido para efectos de claridad.

A través de difracción de rayos X de monocristal se confirmó que el tipo de coordinación es bidentada debido a que se observan distancias entre los átomos As1...S3 de 3.370 Å y dicho valor es menor que la suma de los radios de Van der Waals (3.65 Å) y mayor que la suma de los radios covalentes (2.21 Å) por lo cual se considera como una interacción intramolecular, por otro lado la distancia de los átomos As1-S4 es de 2.284 Å. Por lo tanto la coordinación obtenida es del tipo anisobidentada.

En el compuesto **16** no se observan interacciones intermoleculares en el arsénico, sin embargo la interacción transanular entre los átomos del metalocano (As...O) se mantiene ya que la distancia entre ellos es de 2.63 Å (fig. 32) dicho valor es menor que la suma de los radios de Van der Waals (3.37 Å) y mayor que la suma de los radios covalentes (1.92 Å). La distancia de la interacción transanular en **10** es de 2.451 Å, por lo tanto el debilitamiento de la interacción transanular en **16** posiblemente sea debido a la coordinación del arsénico a los átomos de azufre del ligante fosfonato. Por otro lado, debido a la interacción transanular la conformación del anillo es del tipo silla-silla.

La distorsión presente en una geometría alrededor de un centro metálico M pentacoordinado se puede determinar por el método propuesto por Addison y colaboradores,³⁸ donde se define un parámetro geométrico τ , denominado índice de trigonalidad. La fórmula está dada por $\tau = \frac{\alpha - \beta}{60}$; donde α y β son los dos ángulos más obtusos conformados por el centro metálico.

Para la molécula ideal de pirámide de base cuadrada, $\alpha = \beta = 180^\circ$ y, por lo tanto, $\tau = 0$ mientras que en una geometría de bipirámide trigonal, $\alpha = 180^\circ$ y $\beta = 120^\circ$, en cuyo caso $\tau = 1$.

En el caso de la estructura cristalina del compuesto **16** $\tau = 0.136$ por lo tanto la geometría molecular en torno al átomo metálico es pirámide de base cuadrada distorsionada mientras la geometría electrónica es octaédrica distorsionada.

La distorsión en las geometrías se atribuye a la presencia de un par electrónico del átomo de As.

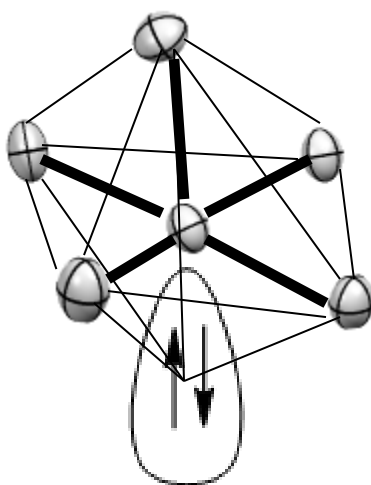


Figura 34.- Geometría del As de la molécula 16.

IV. Estudio antimicrobiano de los compuestos 4, 8–13 y 14–19

Los microorganismos utilizados para este estudio fueron de tipo ATCC (American Type Culture Collection) siendo dos de ellas Gram-negativas: *Escherichiacoli* 4036 (ATCC 25922), *Klebsiellapneumoniae* (ATCC 700603); Y cinco Gram-positivas: Extended-spectrum β -lactamases-producing (ESBL), *Enterococcusfaecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) y methicillin-resistant (MR). Además, se consideraron siete cepas aisladas multi-resistentes, dos Gram-negativas: ESBL *Escherichiacoli* 4036 y MR *Escherichiacoli* 1042; y cinco Gram-positivas: MR *Staphylococcus aureus* 29213 y 25923, MR *Staphylococcus haemolyticus* 1036 y 1163, y *Staphylococcus hominis* 592. Los cultivos se mantuvieron en medio de cultivo Muller-Hinton a 4 °C hasta antes de su uso. Las bacterias se inocularon en 4 ml de caldo M. H. a 37 ° C, 18 h antes del inicio del ensayo y después se ajustaron a estándar de 0.5 en la escala McFarland.

Tabla 4.- Concentración mínima inhibitoria (CMI) en μ M de los compuestos ditiofosfonatos **4, 14, 15, 16, 17, 18, 19** y materias primas **8, 9, 10, 11, 12, 13** en Colección Estadounidense de Cultivos Tipo(ATCC) y bacterias multiresistentes.

Compuesto	CMI (μ M)											
	ATCC				Cepas aisladas multiresistentes							
	Sa1	Sa2	Ef	Kp	Ec1	Sa3	Sa4	Sha1	Sha2	Sho	Ec2	Ec3
4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	50.12	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50.12	>100	>100	>100
10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50.69	>100
11	85.19	>100	42.60	>100	>100	85.19	>100	>100	>100	>100	>100	>100
12	47.59	>100	95.17	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
13	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
14	>100	>100	>100	16.56	16.56	>100	>100	33.11	33.11	>100	>100	16.56
15	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
16	>100	31.29	>100	>100	>100	>100	>100	31.29	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	14.78	14.78	>100	>100	>100	>100	>100	>100	14.78
18	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
19	>100	58.01	>100	>100	>100	>100	>100	29	29	>100	>100	>100
CAM	3.87	3.87	30.95	1.55	3.87	7.74	7.74	30.95	3.87	61.89	61.89	3.87
GEN	<1.31	41.88	>41.88	>41.88	>41.88	41.88	20.94	41.88	<1.31	>41.88	41.88	20.94
MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DMSO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Las ATCC: Sa1-Sa2: ESBL *S. aureus* ATCC 33591 y MR *S. aureus* 43300; Ef: *E. faecalis* ATCC 29212; Kp: *K. pneumoniae* ATCC 700603; y Ec1: *E. coli* 4036 ATCC 25922. Las cepas aisladas multiresistentes: Sa3-Sa4: MR *S. aureus* 29213 y 25923, respectivamente; Sha1 and Sha2: MR *S. haemolyticus* 1036 y 1136, respectivamente; Sho: MR *S. hominis* 592; y, Ec2-Ec3: MR *E. coli* 1042 y ESBL *E. coli* 4036. CAM y GEN: Cloramfenicol y gentamicina, respectivamente a [2 μ M]. MH: medio Muller-Hinton, DMSO: MH con DMSO 20%. +: Crecimiento de formación normal.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de los compuestos fue evaluada por ensayo in vitro (tabla 4). La CMI muestra la menor concentración de los compuestos al cual la actividad antibacteriana fue visible. Los compuestos **4, 8, 13, 15** y **18** fueron no activos (> 100 µM) sobre las ATCC y las cepas aisladas multiresistentes, mientras que **10** y **16** fueron no activos contra cepas ATCC; y **12** no fue activo contra cepas aisladas multiresistentes, ocho compuestos fueron activos. Comparados con los controles positivos, **9, 11, 12** y **19** muestran una menor actividad (<100 µM pero >MIC control positivo) contra *S. aureus* (ATCC 33591), *E. faecalis* (ATCC 29212), MR *S. aureus* (29213) y MR *S. haemolyticus* (1036). **14, 16, 17** y **19** (CMI = 14.78–58.01) fueron los más activos sobre MR *S. aureus* (ATCC 43300), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *E. coli* 4036 (ATCC 25922), MR *S. haemolyticus* 1036 and ESBL *E. coli* 4036. El compuesto **11** (CMI = 40.62 µM) fue el más activo contra ATCC *E. faecalis* y **10** (CMI = 50.69 µM) contra MR *E. coli*. El compuesto **19** exhibe una actividad excepcional contra *S. haemolyticus* 1036 comparado con CAM y GEN. El compuesto más potente resultó ser **14** debido a la actividad contra dos ATCC y tres cepas aisladas multiresistentes. Las cepas más resistentes fueron gram positivas (MR *S. aureus* 25923 and *S. hominis* 592) y la cepa más sensible fue la gram positiva (MR *S. haemolyticus* 1036).

Parte experimental

Generalidades

Los reactivos utilizados fueron de grado comercial siendo de la marca Aldrich.

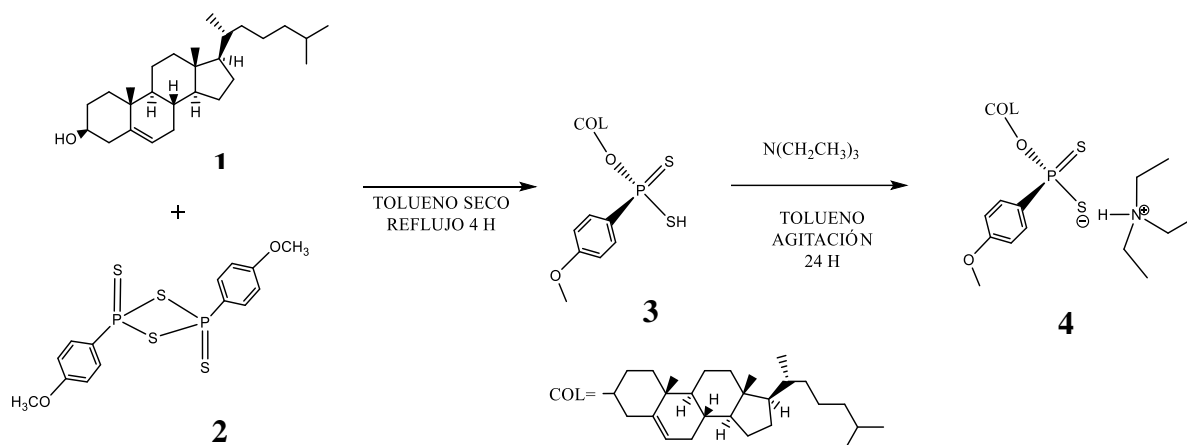
Las reacciones para la obtención del ligante **4** se realizaron en un matraz Schlenk de 200 ml, a reflujo constante con tolueno seco a agitación. Las reacciones para la obtención de los complejos se llevaron a cabo en un matraz bola de 50 ml utilizando como disolvente metanol, a temperatura ambiente y con agitación.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H), carbono (^{13}C) y fósforo (^{31}P) fueron obtenidos a temperatura ambiente en cloroformo deuterado, utilizando un espectrómetro Varian Unity 400 a 400 MHz, 100 MHz y 162 MHz, respectivamente como referencias para los espectros de ^1H y ^{13}C se utilizó tetrametilsilano y para ^{31}P trifenilfosfina.

Los espectros de masas se obtuvieron por el método de bombardeo por átomos rápidos (FAB⁺) fueron realizados en un equipo de JEOL-JMS-700.

I. Síntesis del ligante ditiofosfonato 4.

La síntesis del ligante ditiofosfonato **4** se realizó por medio de la reacción en relación molar 1:2 entre 1.9119 g (4.94 mmol) de colesterol **1** y 1 g (2.47 mmol) del reactivo de Lawesson **2** en tolueno seco a reflujo durante 4 horas para producir el mercaptano **3** correspondiente posteriormente se agregó en relación molar 1.5:1 1 ml (7.61 mmol) de trietil amina con agitación y se dejó en agitación durante 24 h a temperatura ambiente.



Esquema 4.- Síntesis del ditiofosfonato 4.

Posteriormente el producto de la reacción se filtró, la parte soluble se concentró a vacío generando un sólido blanco que es agitado en éter etílico por 24 h y posteriormente en acetona durante el mismo lapso de tiempo. El sólido fue filtrado y secado por medio de vacío.

Rendimiento: 67 %.

P.f. 160–163 °C.

Peso molecular: 690.08 g/mol

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 162 MHz) δ (ppm) = 105.89 (s).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 10.17 (s, 1H), 8.13 (dd, 2H, $^3J_{HH} = 8$ Hz y $^3J_{PH} = 12$ Hz), 6.85 (dd, 2H, $^3J_{HH} = 8$ Hz y $^4J_{PH} = 4$ Hz), 5.22 (d, 1H, $^3J_{HH} = 8$ Hz), 4.18 (dtt, 1H, $^3J_{HH} = 12$ Hz, $^3J_{HH} = 4$ Hz y $^3J_{PH} = 16$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.26 (q, 6H, $^3J_{HH} = 8$ Hz).

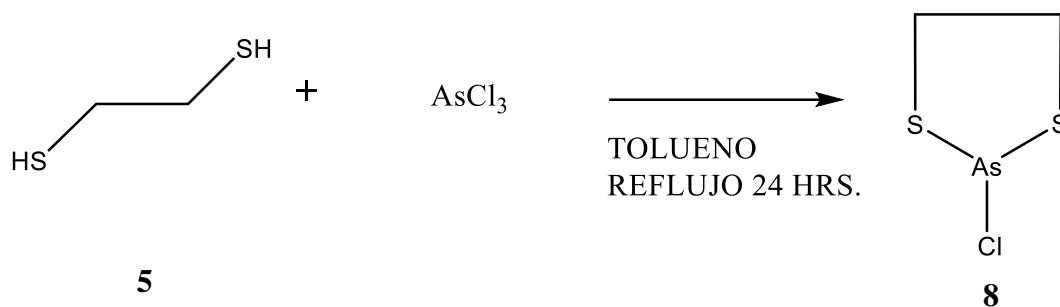
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161.01 (C-7), 140.95 (C-1), 136 (C-4 $^1J_{\text{PC}} = 110$ Hz), 132.54 (C-5, $^2J_{\text{PC}} = 12$ Hz), 121.76 (C-2), 113.015 (C-6, $^3J_{\text{PC}} = 13$ Hz) 75.29 (C-3, $^2J_{\text{PC}} = 8$ Hz), 56.97 (C-34), 56.34 (C-33), 52.30 (C-32), 51.96 (C-8), 46.02 (C-9), 42.50 (C-31), 40.55 (C-30 $^3J_{\text{PC}} = 3$ Hz), 39.99 (C-29), 39.71 (C-28), 37.48 (C-27), 36.68 (C-26), 36.38 (C-25), 35.96 (C-24), 32.12 (C-23), 32.07 (C-22), 30.03 (C-21 $^3J_{\text{PC}}=3$ Hz), 28.41 (C-20), 28.19 (C-19), 24.47 (C-18), 24.00 (C-17), 22.99 (C-16), 22.74 (C-15), 21.20 (C-14), 19.49 (C-13), 18.90 (C-12), 12.03 (C-11), 8.76 (C-10).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 624, 552 (P=S).

II. Síntesis de metaloheterociclos

2-Cloro-1,3,2-ditioarsolano ($(SCH_2)_2AsCl$) **8**

Se obtuvo el compuesto **8** mediante el método propuesto en la literatura²⁷ haciendo reaccionar en una relación molar 1:1 de 2 g (21.2 mmol) de 1,2-etano ditiol **5**, y 3.84 g (21.2 mmol) de tricloruro de arsénico en tolueno a reflujo en 24 h. Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 8.- Síntesis del compuesto 8.

Rendimiento: 85 %.

P.f. 38-40 °C.

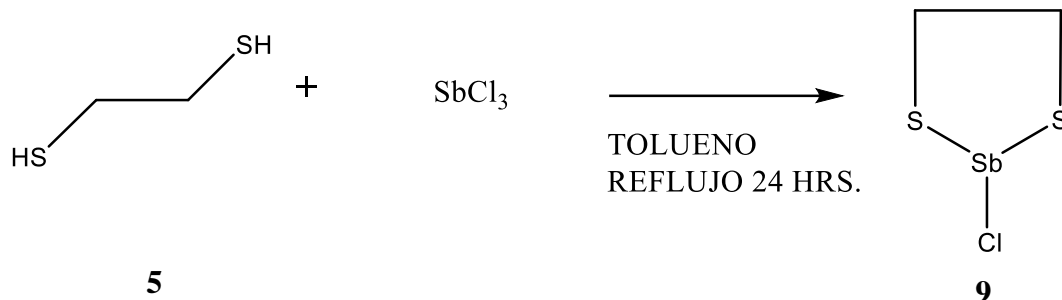
Peso molecular: 202.56 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 3.77 (m,4H) CH₂ – S.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 44.63 (CH₂ – S).

2-Cloro-1,3,2-ditioastibolano ($(SCH_2)_2SbCl$) **9**

La síntesis del compuesto **9** se llevo a cabo por el método reportado³⁵ en una relación molar 1:1 a partir de 2 g (21.2 mmol) de 1,2 etano ditiol **5**, y 4.84 g (21.2 mmol) de tricloruro de antimonio en tolueno a reflujo durante 24 h. Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 9.- Síntesis del compuesto 9.

Rendimiento: 72 %.

P.f. 123-128 °C.

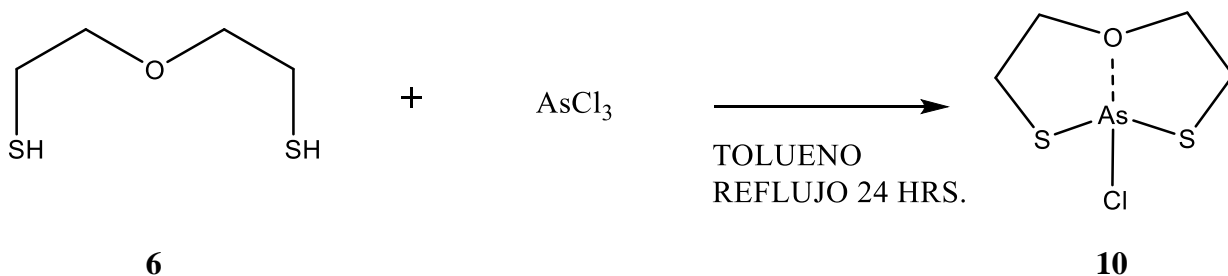
Peso molecular: 249.4 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 3.82 (s, 4H) $CH_2 - S$.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 42.75 ($CH_2 - S$).

5-cloro- 1,4,6,5-oxaditioarsocano $O(SCH_2CH_2)_2AsCl$ **10**

Se preparó el compuesto **10** en una relación molar 1:1 utilizando 2 g (14.4 mmol) de 2 mercapto etil éter **6** y 2.62 g (mmol) de tricloruro de arsénico en tolueno a reflujo durante 24 h conforme a la metodología discreta en la literatura.³⁶ Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 10.- Síntesis del compuesto 10.

Rendimiento: 46 %.

P.f. 99 –101 °C.

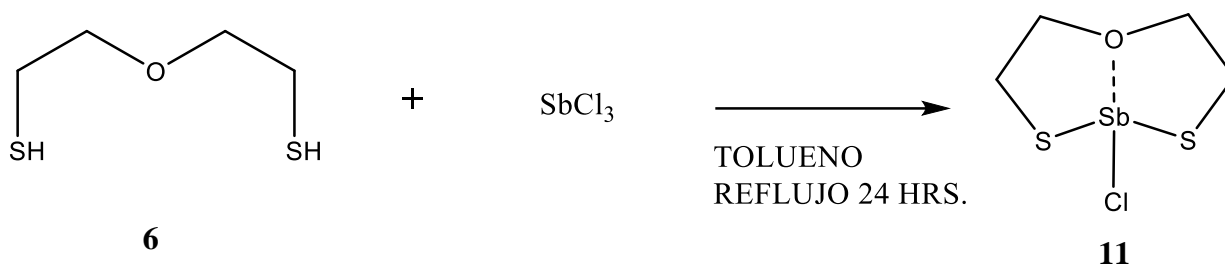
Peso molecular: 246.61 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 4.19 (m,2H), 3.55 (m,2H) CH_2-O , 3.23 (m,2H), 3.07(m,2H) CH_2-S .

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm)= 73.09 (CH_2-O), 33.49 (CH_2-S).

5-cloro- 1,4,6,5-oxaditioastibocano $O(SCH_2CH_2)_2SbCl$ **11**

Se preparó el compuesto **11** en una relación molar 1:1 utilizando 2 g (14.4 mmol) de 2 mercapto etil éter **6** y 3.28 g (14.4 mmol) de tricloruro de antimonio en tolueno a reflujo durante 24 h conforme a la metodología.³⁶ Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 11.- Síntesis del compuesto 11.

Rendimiento: 67 %.

P.f. 179-181 °C.

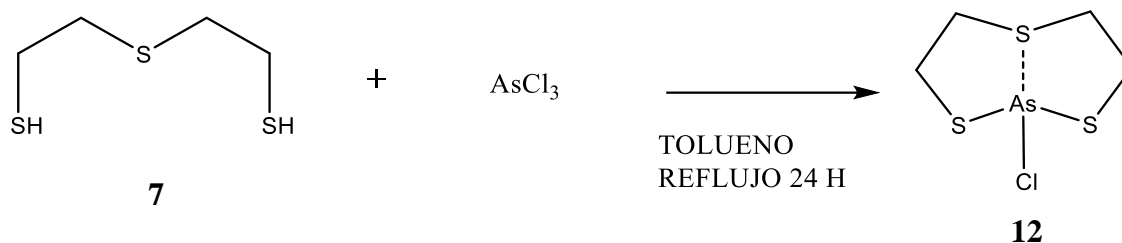
Peso molecular: 293.45 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 4.18 (m,2H), 3.62 (m,2H) $CH_2 - O$, 3.18 (m,4H) $CH_2 - S$.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm)= 72.2 ($CH_2 - O$), 28.7 ($CH_2 - S$).

2-cloro-1,3,6,2-tritioarsocano $S(SCH_2CH_2)_2AsCl$ **12**

Se sintetizó el compuesto **12** en una relación molar 1:1 utilizando 2 g (12.9 mmol) de 1,5-dimercapto-3-tiopentano **7** y 2.34 g (12.9 mmol) tricloruro de arsénico en tolueno a reflujo durante 24 h utilizando la metodología descrita en la literatura.³⁶ Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 12.- Síntesis del compuesto 12.

Rendimiento: 68 %.

P.f. 120–123 °C.

Peso molecular: 262.68 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 3.47 (m, 2H), 3.26 (m, 4H) CH_2-S ,
2.83 (m, 2H) CH_2-S-As .

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 41.05 (CH_2-S), 34.63 (CH_2-S-As).

2-cloro-1,3,6,2-tritioastibocano $S(SCH_2CH_2)_2SbCl$ **13**

Se sintetizó el compuesto **13** en una relación molar 1:1 utilizando 2 g (12.9 mmol) de 1,5-dimercapto-3-tiopentano **7** y 2.95 g (12.9 mmol) tricloruro de antimonio en tolueno a reflujo durante 24 h utilizando la metodología descrita en la literatura.³⁶ Se obtuvo un sólido blanco cristalino siendo este filtrado. Posteriormente para su purificación durante 24 h se mantuvo en agitación en diclorometano, filtrándose el sólido y secándose por medio de vacío.



Esquema 13.- Síntesis del compuesto 13.

Rendimiento: 64 %.

P.f. 154–156 °C.

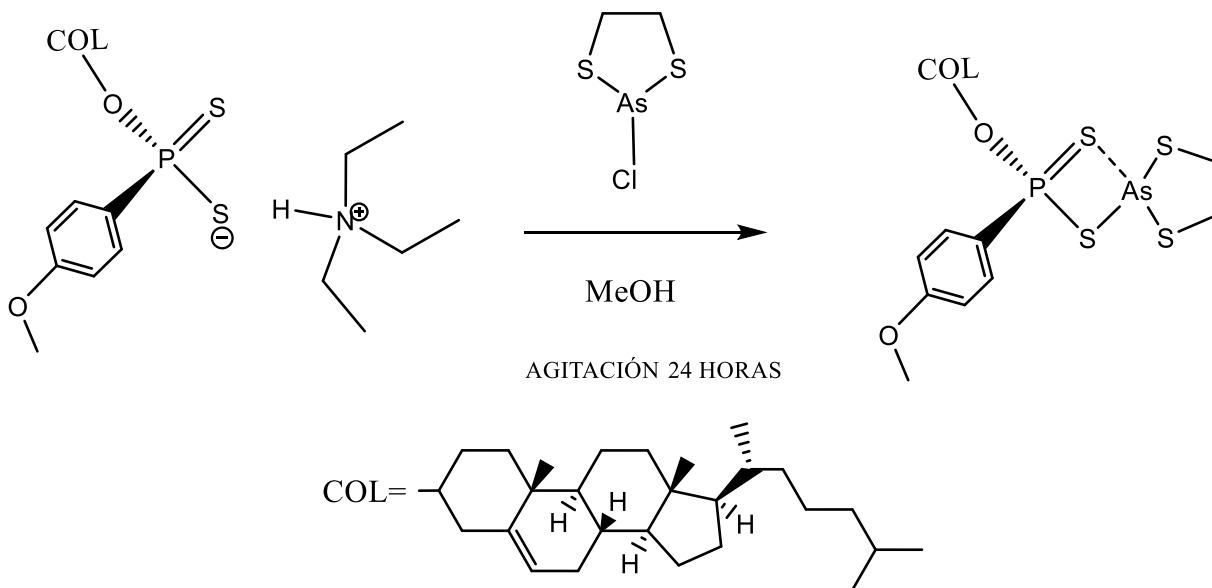
Peso molecular: 309.51 g/mol

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 3.43 (m,2H), 2.80 (m,4H) CH_2-S ,
3.23 (m,4H) CH_2-S-Sb .

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 40.89 (CH_2-S), 30.49 (CH_2-S-Sb).

III. Síntesis de los compuestos 14-19

La obtención del compuesto **14** se llevó a cabo a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.05 g de **8** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Esquema 14.- Síntesis del compuesto 14.

Rendimiento: 56 %.

P.f. 98–102 °C.

Peso molecular: 754.98 g/mol

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) = 84.15 (s).

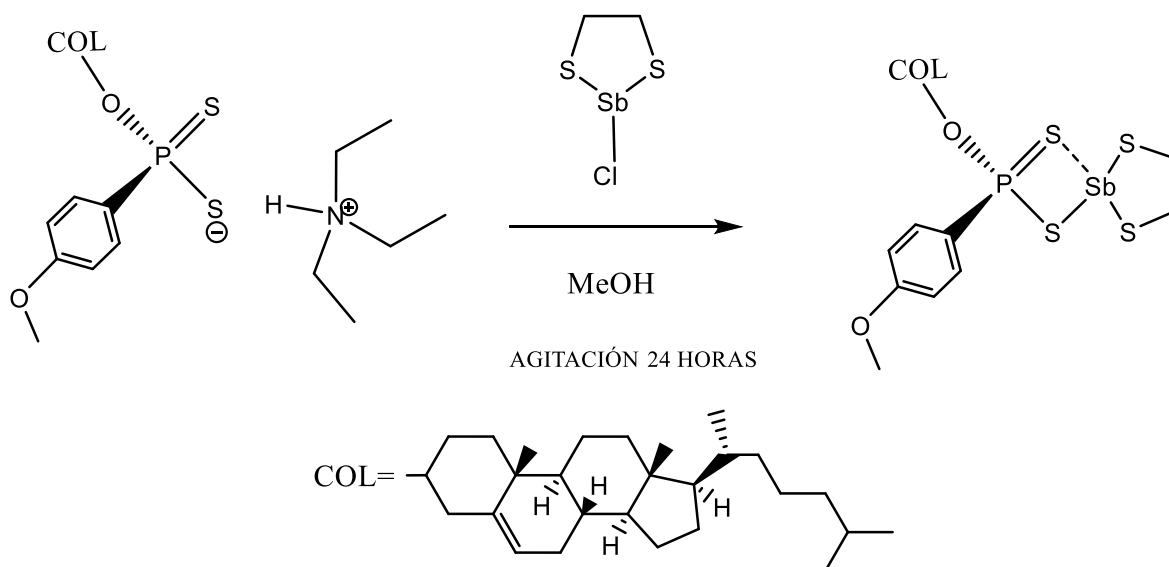
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7.86 (dd, 2H, ³J_{HH} = 9 Hz y ³J_{PH} = 14 Hz), 6.95 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ⁴J_{PH} = 4 Hz), 5.38 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4 Hz y ³J_{HH} = 8 Hz), 4.63 (dtt, 1H, ³J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz y ³J_{PH} = 15 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.54 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162.5 (C-7), 139.73 (C-1), 132.17 (C-5 ²J_{PC} = 14 Hz), 129.63 (C-4 ¹J_{PC} = 129 Hz), 122.80 (C-2), 113.59 (C-6 ³J_{PC} = 16 Hz), 77.33 (C-3 ²J_{PC} = 6 Hz), 55.40 (C-8), 43.37 (C-40), 40.21 (C-30 ³J_{PC} = 3 Hz), 29.92 (C-21 ³J_{PC} = 3 Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 617, 533 (P=S).

FAB⁺(m/z): (C₁₈H₃₁AsO₂PS₄)⁺ 513 (100%), (C₁₁H₁₅As₂O₂PS₆)⁺ 553 (65%).

La producción del compuesto **15** se efectuó a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.07 g de **9** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Esquema 15.- Síntesis del compuesto 15.

Rendimiento: 66 %.

P.f. 125–129 °C.

Peso molecular: 801.82 g/mol

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) = 86.21 (s).

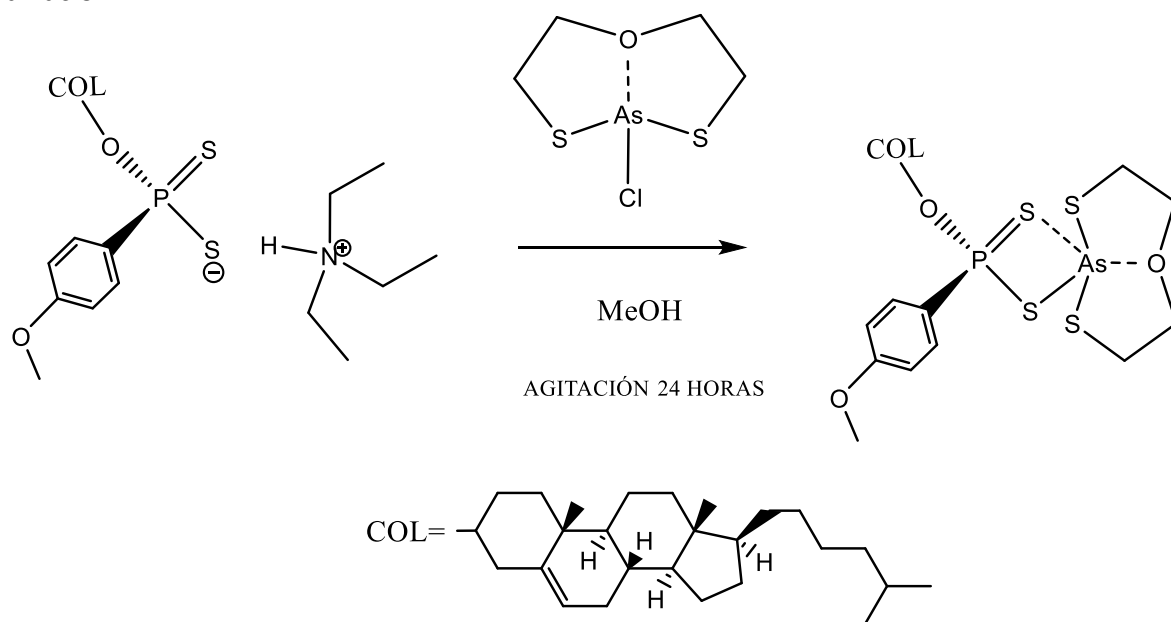
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7.87 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ³J_{PH} = 15 Hz), 6.96 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ⁴J_{PH} = 3 Hz), 5.39 (d, 1H, ³J_{HH} = 5 Hz), 4.62 (dt, 1H, ³J_{HH} = 8 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz y ³J_{PH} = 16 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.48 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162.72 (C-7), 132.16 (C-5 ²J_{PC} = 14 Hz), 139.92 (C-1), 129.68 (C-4 ¹J_{PC} = 133 Hz), 122.97 (C-2), 113.95 (C-6 ³J_{PC} = 16 Hz), 77.42 (C-3 ²J_{PC} = 7 Hz), 55.59 (C-8), 40.35 (C-30 ³J_{PC} = 4 Hz), 30.30 (C-39), 30.08 (C-21 ³J_{PC} = 3 Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 614, 536 (P=S).

FAB⁺(m/z): (C₁₈H₃₀O₂PS₄Sb)⁺ 559 (100%), (C₉H₁₂O₂PS₄Sb)⁺ 432 (20%).

La obtención del compuesto **16** se llevó a cabo a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.07 g de **10** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Rendimiento: 64 %.

P.f. 128–130 °C.

Peso molecular: 799.04 g/mol

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) = 89.69 (s).

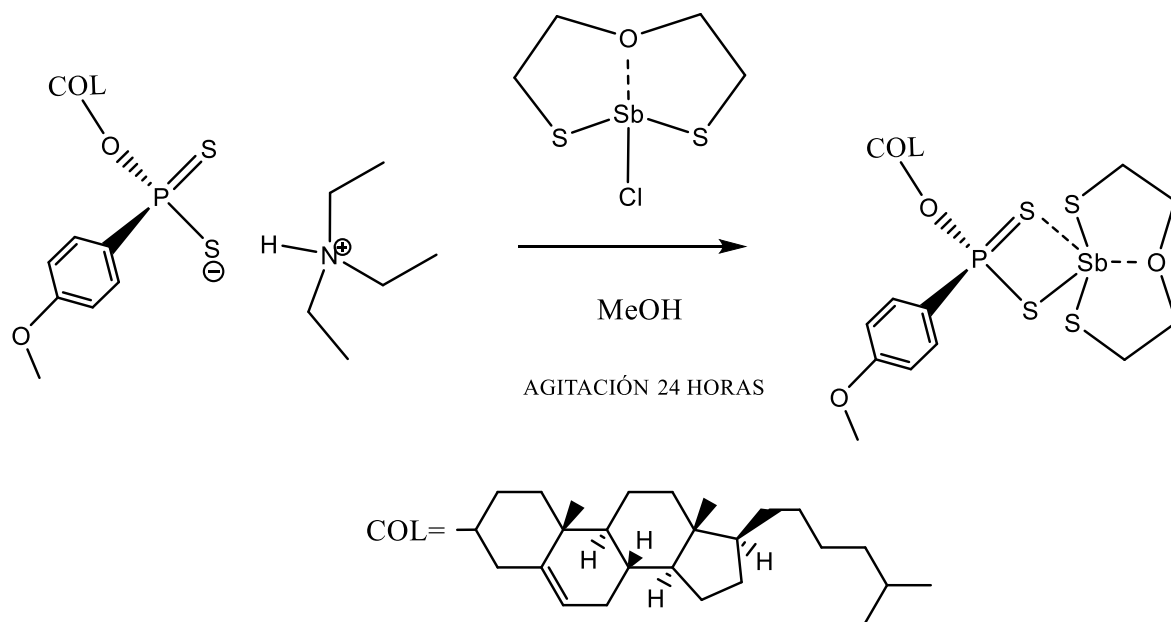
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7.91 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ³J_{PH} = 16 Hz), 6.94 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ⁴J_{PH} = 4 Hz), 5.40 (d, 1H, ³J_{HH} = 4 Hz), 4.60 (dtt, 1H, ³J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz y ³J_{PH} = 12 Hz), 4.2 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.08 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162.66 (C-7), 139.91 (C-1), 132.54 (C-5 ²J_{PC} = 14 Hz), 129.67 (C-4 ¹J_{PC} = 131 Hz), 122.97 (C-2), 113.81 (C-6 ³J_{PC} = 16 Hz), 77.65 (C-3 ²J_{PC} = 8 Hz), 73.86 (C-41), 55.82 (C-8), 40.29 (C-30 ³J_{PC} = 4 Hz), 39.70 (C-42), 30.05 (C-21 ³J_{PC} = 4 Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 614, 537 (P=S).

FAB⁺(m/z): (C₁₁H₁₆AsO₃PS₄)⁺ 430 (100%), (C₁₇H₂₈AsO₃PS₄)⁺ 513 (75%).

La síntesis del compuesto **17** se llevó a cabo a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.08 g de **11** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Rendimiento: 55 %.

P.f. 141–146 °C.

Peso molecular: 845.87 g/mol

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) = 87.59 (s).

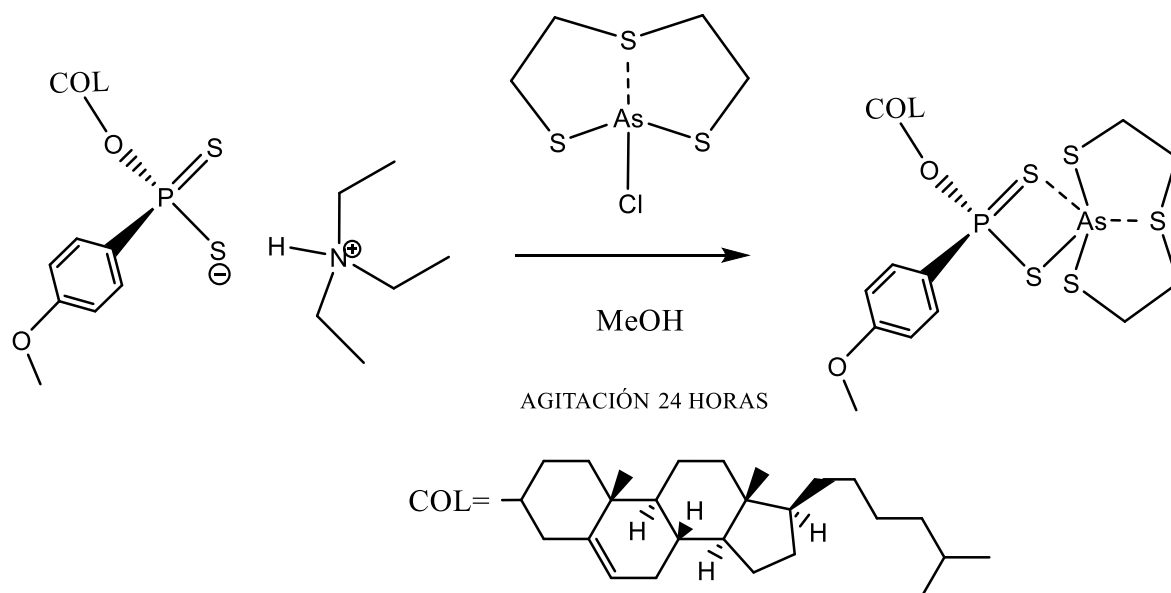
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7.91 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ³J_{PH} = 12 Hz), 6.93 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8 Hz y ⁴J_{PH} = 4 Hz), 5.40 (d, 1H, ³J_{HH} = 8 Hz), 4.60 (dtt, 1H, ³J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz y ³J_{PH} = 16 Hz), 4.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.10 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162.59 (C-7), 140.00 (C-1), 132.30 (C-5 ²J_{PC} = 14 Hz), 130.48 (C-4 ¹J_{PC} = 130 Hz), 122.98 (C-2), 113.83 (C-6 ³J_{PC} = 17 Hz), 77.55 (C-3 ²J_{PC} = 7 Hz), 74.50 (C-35), 55.61 (C-8), 40.38 (C-30 ³J_{PC} = 4 Hz), 30.25 (C-36), 30.12 (C-21 ³J_{PC} = 3 Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 617, 529 (P=S).

FAB⁺(m/z): (C₁₇H₂₈O₃PS₄Sb)⁺ 559 (100%), (C₁₁H₁₆O₃PS₄Sb)⁺ 476 (25%).

La síntesis del compuesto **18** se efectuó a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.07 g de **12** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Esquema 18.- Síntesis del compuesto 18.

Rendimiento: 71 %.

P.f. 111–115 °C.

Peso molecular: 815.1 g/mol

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) = 87.05 (s).

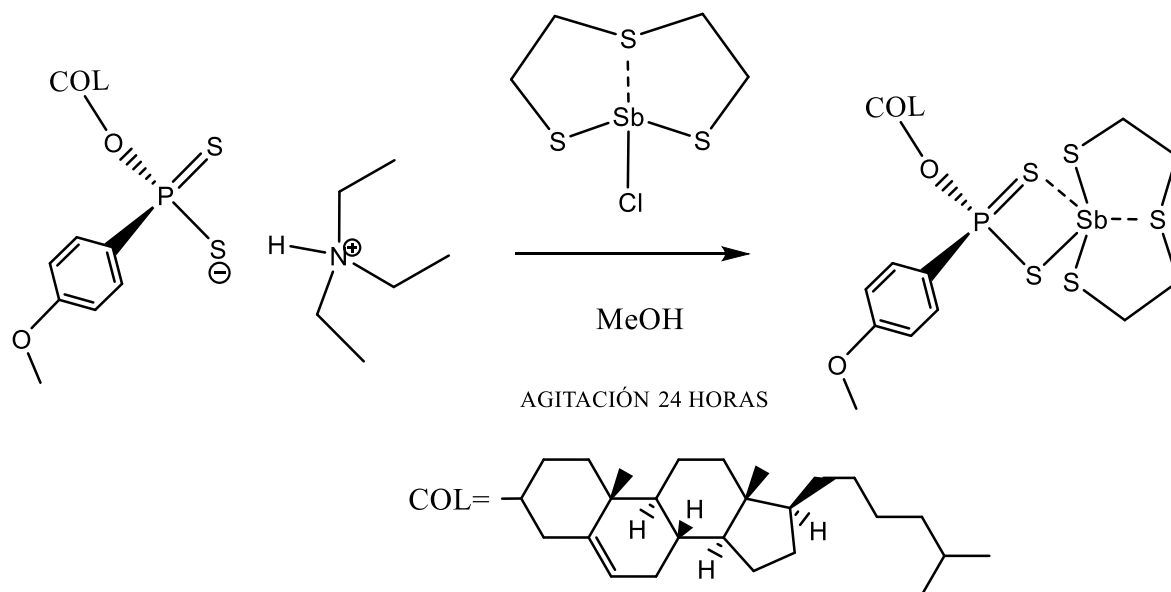
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7.91 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz y $^3J_{\text{PH}} = 12$ Hz), 6.94 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz y $^4J_{\text{PH}} = 3$ Hz), 5.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Hz), 4.62 (dtt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Hz y $^3J_{\text{PH}} = 11$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.80 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162.35 (C-7), 139.84 (C-1), 132.25 (C-5 $^2J_{\text{PC}} = 14$ Hz), 120.01 (C-4 $^1J_{\text{PC}} = 129$ Hz), 122.73 (C-2), 113.61 (C-6 $^3J_{\text{PC}} = 16$ Hz), 77.32 (C-3 $^2J_{\text{PC}} = 8$ Hz), 55.40 (C-8), 40.61 (C-30 $^3J_{\text{PC}} = 4$ Hz), 40.20 (C-43), 32.99 (C-44), 29.39 (C-21 $^3J_{\text{PC}} = 3$ Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 618, 536 (P=S).

FAB $^+$ (m/z): ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{AsO}_2\text{Cl}_2\text{PS}_5$) $^+$ 559 (100%), ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{AsOPS}_5$) $^+$ 513 (85%).

La síntesis del compuesto **19** se llevó a cabo a partir de 0.2 g (0.2898 mmol) de la **4** haciéndose reaccionar en relación 1:1 con 0.08 g de **13** a temperatura ambiente en metanol durante 24 h. Obteniéndose un sólido blanco, procediéndose a filtrarlo y secarlo a vacío.



Esquema 19.- Síntesis del compuesto 19.

Rendimiento: 80 %.

P.f. 182–184 °C.

Peso molecular: 861.94 g/mol

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz) δ (ppm) = 87.76 (s).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7.93 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 10$ Hz y $^3J_{\text{PH}} = 14$ Hz), 6.94 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9$ Hz y $^4J_{\text{PH}} = 4$ Hz), 5.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Hz), 4.62 (dtt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Hz y $^3J_{\text{PH}} = 14$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.80 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162.22 (C-7), 138.89 (C-1), 132.02 (C-5 $^2J_{\text{PC}} = 14$ Hz), 130.58 (C-4 $^1J_{\text{PC}} = 128$ Hz), 122.66 (C-2), 113.57 (C-6 $^3J_{\text{PC}} = 16$ Hz), 77.07 (C-3 $^2J_{\text{PC}} = 7$ Hz), 55.40 (C-8), 42.34 (C-38), 40.16 (C-30 $^3J_{\text{PC}} = 4$ Hz), 30.30 (C-37), 29.88 (C-21 $^3J_{\text{PC}} = 3$ Hz).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958, 2937, 2903, 2848 (CH), 1600 (C=C), 1150 (O-C), 1000 (P-O), 626, 553 (P=S).

FAB $^+$ (m/z): ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OPS}_5\text{Sb}$) $^+$ 559 (100%), ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClOPS}_5\text{Sb}$) $^+$ 525 (25%).

IV. Actividad biológica

Preparación de microorganismos e inóculos

Los microorganismos utilizados para este estudio fueron de tipo ATCC (American Type Culture Collection) siendo dos de ellas Gram-negativas: *Escherichiacoli* 4036 (ATCC 25922), *Klebsiellapneumoniae* (ATCC 700603); Y cinco Gram-positivas: Extended-spectrum β -lactamases-producing (ESBL), *Enterococcusfaecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) y methicillin-resistant (MR). Además, se consideraron siete cepas aisladas multi-resistentes, dos Gram-negativas: ESBL *Escherichiacoli* 4036 y MR *Escherichiacoli* 1042; y cinco Gram-positivas: MR *Staphylococcus aureus* 29213 y 25923, MR *Staphylococcus haemolyticus* 1036 y 1163, y *Staphylococcus hominis* 592. Los cultivos se mantuvieron en medio de cultivo Muller-Hinton a 4 °C hasta antes de su uso. Las bacterias se inocularon en 4 ml de caldo M. H. a 37 ° C, 18 h antes del inicio del ensayo y después se ajustaron a estándar de 0,5 en la escala McFarland.

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria. (MIC)

La prueba antibacteriana se realizó con una serie de diluciones utilizando el método de placas de micro-titulación.³⁹ Los compuestos y los antibióticos estándar (gentamicina y cloranfenicol) se disolvieron en DMSO (20% del volumen final) y agua estéril (80% de volumen final), luego se diluyeron en series usando los pocillos de la placa de microtitulación a un intervalo de concentración de 12,5-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Se añadieron cinco microlitros de cultivo a cada pocillo que contenía medio de cultivo (100 μL) y las muestras diluidas de los compuestos. Las placas de microtitulación se pusieron bajo incubación a 37 °C durante 24 h, y después de ese período, se añadieron 20 μL de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT 0,5 mg mL^{-1}) a cada pocillo de la microplaca. La formación de un color azul violáceo es indicativa de la viabilidad celular. El valor de Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) se determinó como la concentración más baja de la muestra ensayada que no formaba el color azul violáceo en el pocillo de la microplaca. Los resultados se repitieron por triplicado y se expresaron en concentración Micromolar (μM).

Conclusiones

1.- Se llevó a cabo la síntesis y caracterización completa del ligante ditiofosfonato **4** derivado del colesterol. Así como la obtención de seis nuevos compuestos derivados de dicho ligante ditiofosfonato, utilizando seis metaloheterociclos de As (III) y Sb (III), los cuales se caracterizaron mediante diversas técnicas espectroscópicas: espectrometría de masas (FAB⁺), espectroscopia infrarroja, RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P y en el caso de **15** y **16** por difracción de rayos X de monocristal.

2.-De acuerdo a la evidencia obtenida por las diferentes técnicas espectroscópicas se puede afirmar la formación de los seis nuevos compuestos, su forma de coordinación anisobidentada y el debilitamiento del enlace transanular en los compuestos que contienen metalocanos respecto a la materia prima correspondiente.

3.-Los espectros de RMN ³¹P e infrarrojo fueron comparados entre la sal del ligante ditiofosfonato utilizado y los seis complejos obtenidos determinándose que el desplazamiento químico y la diferencia entre las bandas $\tilde{\nu}$ PS₂ ayuda a sugerir el modo de la coordinación.

4.-Se determinó que los compuestos **14**, **16**, **17** y **19** presentan actividad antimicrobiana sobre MR *S. aureus* (ATCC 43300), *K. pneumoniae* (ATCC 700603), *E. coli* 4036 (ATCC 25922), MR *S. haemolyticus* 1036 and ESBL *E. coli* 4036.

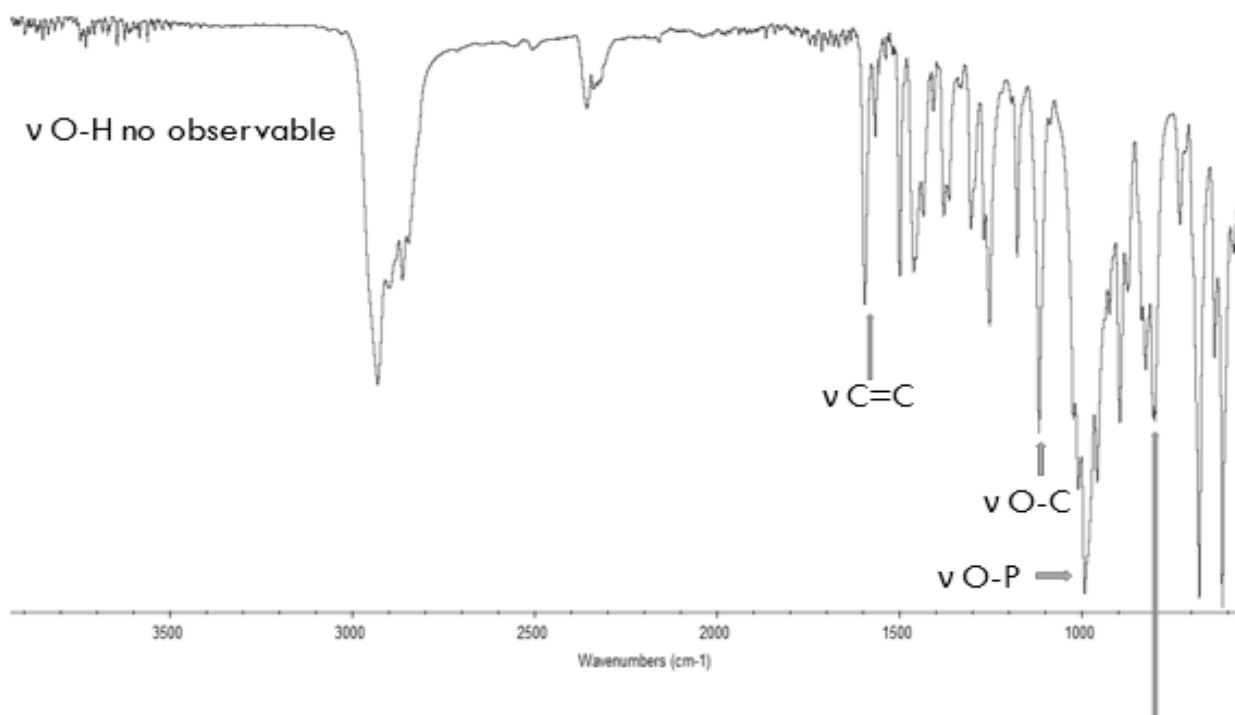
5.- La utilización de compuestos metaloheterocíclicos de As (III) y Sb (III) tuvo ventajas importantes para la construcción de compuestos de coordinación, ya que se obtuvieron sistemas con enlaces metal-ligante altamente covalentes y por lo tanto generó mayor solubilidad e incremento en la actividad biológica.

Bibliografía

- ¹H. Van Der Walt, A. Muller, W. E. van Zyl, *Acta Cryst.* **E66** (2010) o2146-o2147.
- ²D. Klamann, *Lubricants and Related Products*, Verlag-Chemie, Weinheim, (1984).
- ³A.M. Barnes, K.D. Bartle, V.R.A. Thibon, *Tribol. Int.* **34** (2001) 389.
- ⁴T.B. Gaines, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **14** (1969) 515.
- ⁵L. Bromberg, I. Lewin, A. Warshawsky, *Hydrometallurgy* **33** (1993) 59.
- ⁶W.E. van Zyl, J.D. Woollins, *Coordin. Chem. Rev.* **257** (2013) 718–731.
- ⁷M.A. Nicholls, T. Dob, P.R. Norton, M. Kasrai, G.M. Bancroft, *Tribol. Int.* **38** (2005) 15
- ⁸P. Patnaik, *A Comprehensive Guide to Hazardous Properties of Chemical Substances*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, (2007).
- ⁹(a) J.R. Wasson, G.M. Woltermann, H.J. Stoklosa, *Fortschr. Chem. Forsch.* **35** (1973)65; (b) I. Haiduc, *Rev. Inorg. Chem.* **3** (1981) 353; (c) I. Haiduc, D.B. Sowerby, S.F. Lu, *Polyhedron* **14** (1995) 3389; (d) I. Haiduc, *J. Organomet. Chem.* **623** (2001) 29; (e) R.C. Mehrotra, G. Srivastava, B.P.S. Chauhan, *Coord. Chem. Rev.* **55** (1984) 207; (f) K.C. Molloy, J.J. Zuckerman, *Acc. Chem. Res.* **16** (1983) 386; (g) E.R.T. Tiekink, *Main Group Met. Chem.* **15** (1992) 161, (h) E.R.T. Tiekink, *CrystEngComm* **5** (2003) 101.
- ¹⁰(a) C. Silvestru, I. Haiduc, *Coord. Chem. Rev.* **147** (1996) 117; (b) H.P.S. Chauhan, *Coord. Chem. Rev.* **173** (1998) 1; (c) S.S. Garje, V.K. Jain, *Coord. Chem. Rev.* **236** (2003) 35.
- ¹¹A. Saadat, A. Bannaee, P. McArdle, K. Zare, K. Gholivand, A. A. E. Valmoozi, *J. Chem. Sci.* **126** (2014) 1125–1133.
- ¹²Denise R. Ferrier, *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*, Lippincott Williams & Wilkins, E.U (2013).
- ¹³(a) Mehrotra, R. C.; Srivastava, G.; Chauhan, B. P. S. *Coord. Chem. Rev.* **55** (1984) 207–259. (b) Garje, S. S.; Jain, V. K. *Coord. Chem. Rev.* **236** (2003) 35–56. (c) Silvestru, C.; Haiduc, I. *Coord. Chem. Rev.* **147**(1996) 117–146.
- ¹⁴Ludwing, R. A.; Thorn, G. D. *Adv. Pest Control Res.* **3** (1960)219–252.
- ¹⁵H. P. S. Chauhan, Sumitbhatiya, Abhilashabakshi, K.S. Makwana, *Phosphorus Sulfur* **186** (2011) 511–519.
- ¹⁶Shaikh, T.A. (2007). New developments in cyclized arsenic and antimony thiolates. Doctoral dissertation, College of Arts and Sciences, University of Kentucky.
- ¹⁷A. Mudhoo, S. K. Sharma, V. K. Garg, C.-H. Tseng, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **41** (2011) 435–519.
- ¹⁸M. Filella, N. Belzile, Y.-W. Chen, *Earth-Science Reviews* **57** (2002) 125–176.
- ¹⁹C. G. Anderson, *Chemie der Erde* **72** (2012) 3–8.
- ²⁰R. Cea-Olivares, V. García-Montalvo, M. M. Moya-Cabrera, *Coordin. Chem. Rev.* **249** (2005) 859–872.
- ²¹M. Dräguer y R. Engler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **413** (1975) 229.
- ²²N. W. Alcock, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **15** (1972) 1.
- ²³(a) M. Dräguer, U. Kolb y M. Beuter, *Inorg. Chem.* **33** (1994) 4522; (b) M. Dräguer y U. Kolb, *Spectrochimica Acta, Part A* **53** (1997) 517.
- ²⁴(a) M. Dräguer y R. Engler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **482** (1981) 7; (b) M. Dräguer y L. Rob. *Chem, Ber.* **108** (1975) 1712.

-
- ²⁵M. Dräger y U. Kolb. *Spectrochimica Acta, Part A*, **53** (1997) 517.
- ²⁶ P. V. Ioannou, G. M. Tsivgoulis, *Monatsh. Chem.* **145** (2014) 897–909.
- ²⁷T. A. Shaikh, R. C. Bakus II, S. Parkin, D. A. Atwood; *J. Organomet. Chem.* **691** (2006) 1825–1833.
- ²⁸(a) I.S. Nizamov, V.A. Kuznetsov, E.S. Batyeva, *Heteroatom Chem.* **8** (1997) 323; (b) I.S. Nizamov, A.V. Matseevskii, E.S. Batyeva, N.M. Azancheev, I.I. Vandyukova, R.R. Shagidullin, *Heteroatom Chem.* **10** (1999) 399; (c) I. S. Nizamov, A. V. Matseevskii, E. S. Batyeva, B. E. Abalonin, N. M. Azancheev, V. A. Vladimir, *Heteroatom Chem.* **10** (1999) 670–675.
- ²⁹P. García, P. Martínez, S. Hernández, P. Román, M. López, M. C. Pérez, G. Vargas, A. M. Coteró, R. Cea, *Polyhedron* **37** (2012)48–53.
- ³⁰H.P.S. Chauhan, U.P. Singh, N.M. Shaik, S. Mathur, V. Huch, *Polyhedron* **25** (2006) 2841–2847.
- ³¹S. Maheshwari, K. Bundela, K. Gopal, *J. Coord. Chem.* **67** (2014) 1088–1096.
- ³² (a) M. Muñoz, R. Cea, G. Esinoza, S. Hernandez, *J. Chem. SOC., Dalton Trans.*, (1996) 4135–4141; (b) M. Muñoz, R. Cea, S. Hernandez, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **622** (1996) 1392–1398; (c) M. Muñoz, R. Cea, S. Hernandez, C. Silvestru, *Inorg. Chim. Acta* **236** (1995) 31–36.
- ³³C. Glidewell. *Inorg. Chim. Acta.* **25** (1977) 159.
- ³⁴Neil E. Jacobsen, *NMR SPECTROSCOPY EXPLAINED Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*, Wiley, E.U, (2007).
- ³⁵R. E. D. Clark, *J. Chem. Soc.* **0** (1932) 1826–1830.
- ³⁶R. Z. Engler, *Z. anorg. allg. Chem.* **405** (1974) 74.R. Z. Engler, *Z. anorg. allg. Chem.* **407** (1974) 35.
- ³⁷I. Haiduc, I. Silaghi-Dumitrescu, R. Grecu, R. Constantinescu, L. Silaghi-Dumitrescu, *J. Mol. Struct.* **114** (1984) 467–470.
- ³⁸A. Addison et al, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1984) 1349 –1356 .
- ³⁹J. L. Rios, M. C. Recio, A. Villar, *J ETHNOPHARMACOL* **23** (1988) 127-149.

Anexos



Patrón de sustitución de aromático

Figura 33.- Espectro de infrarrojo del compuesto 4.

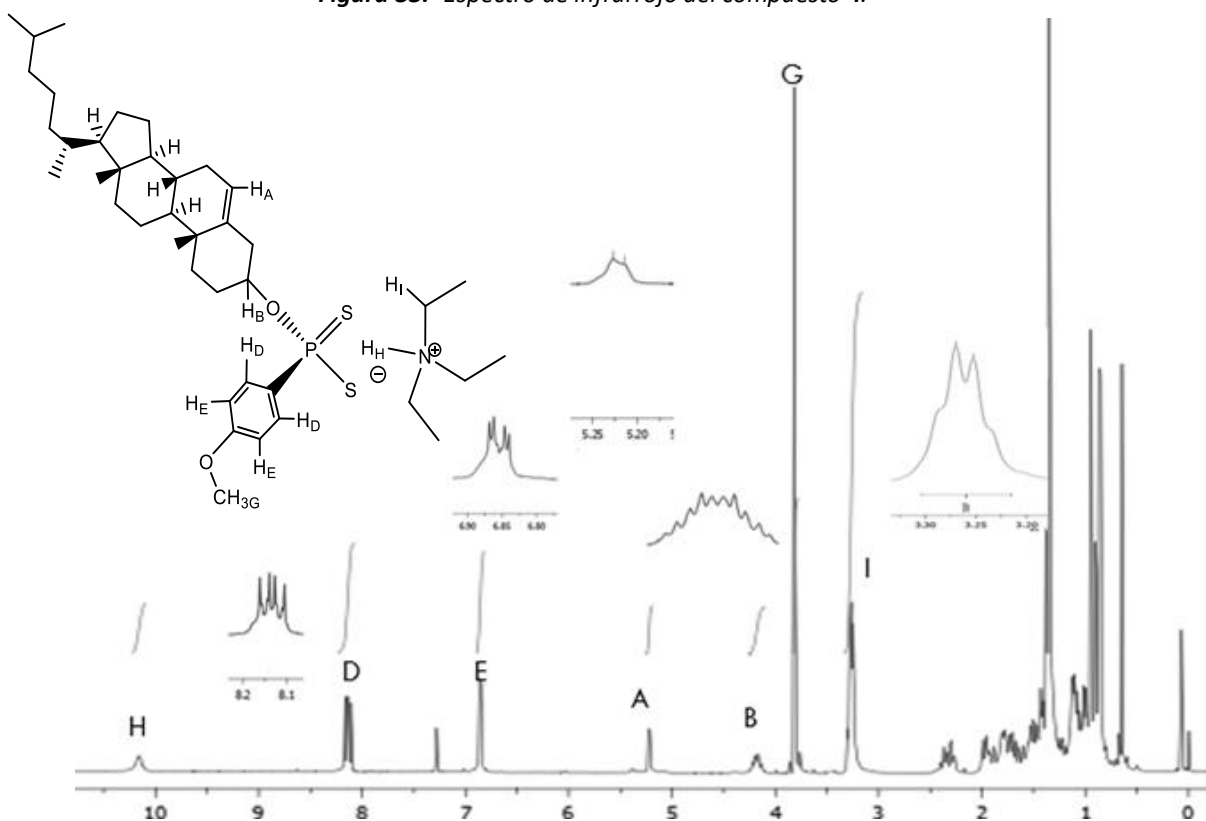


Figura 34.- Espectro de RMN ^1H del compuesto 4 en CDCl_3 .

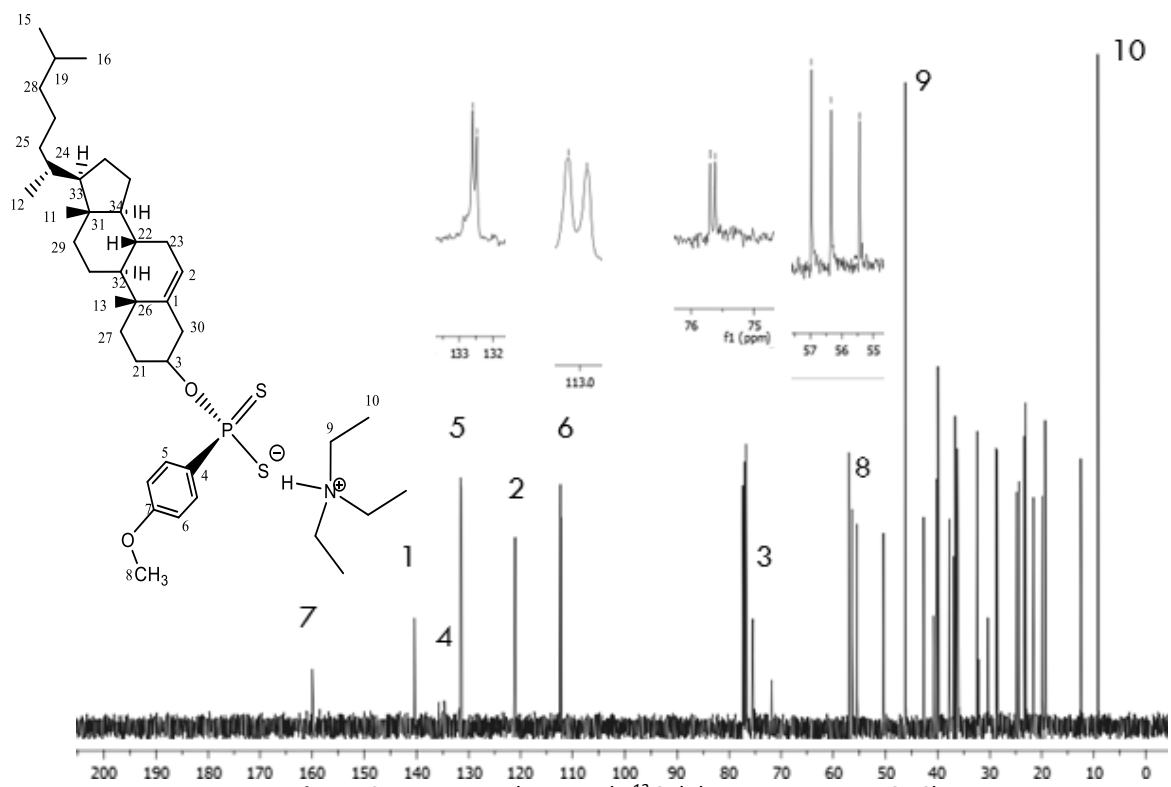


Figura 35.- Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 4 en CDCl_3 .

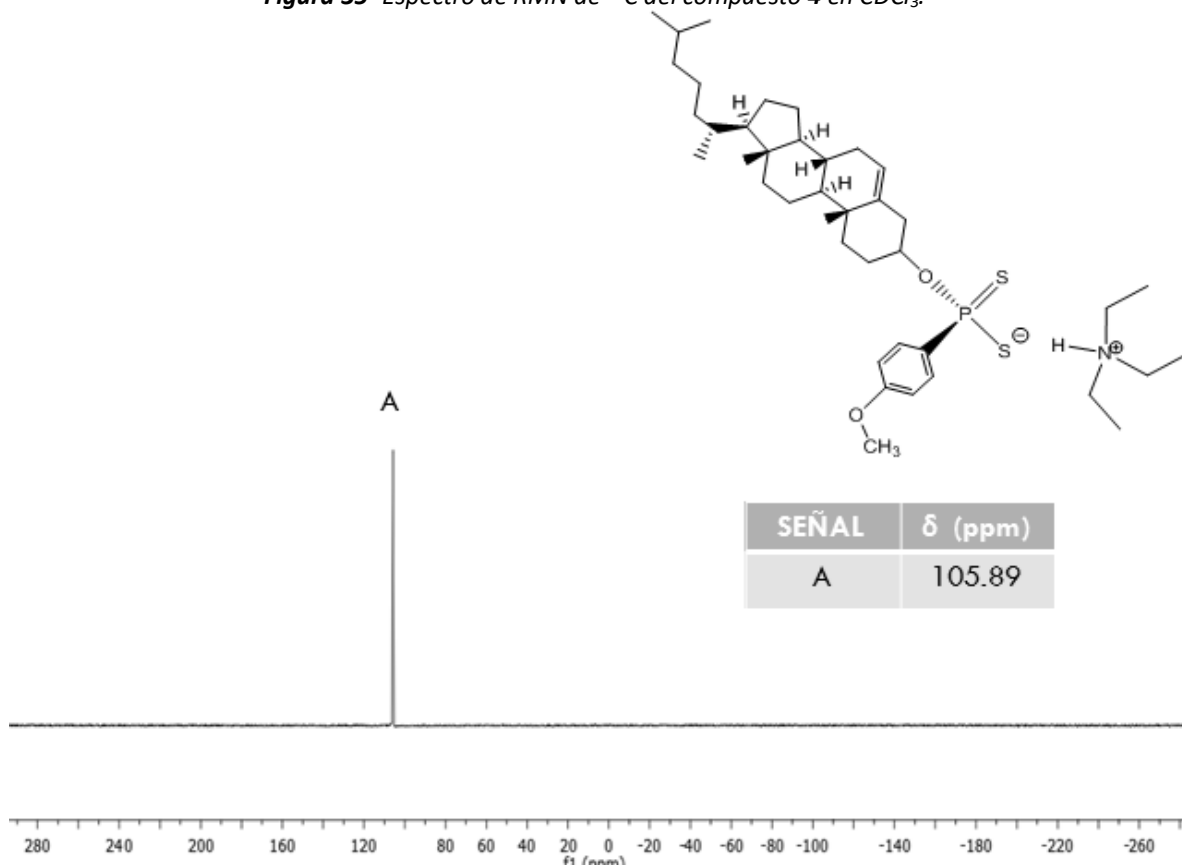


Figura 37.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto 4 en CDCl_3 .

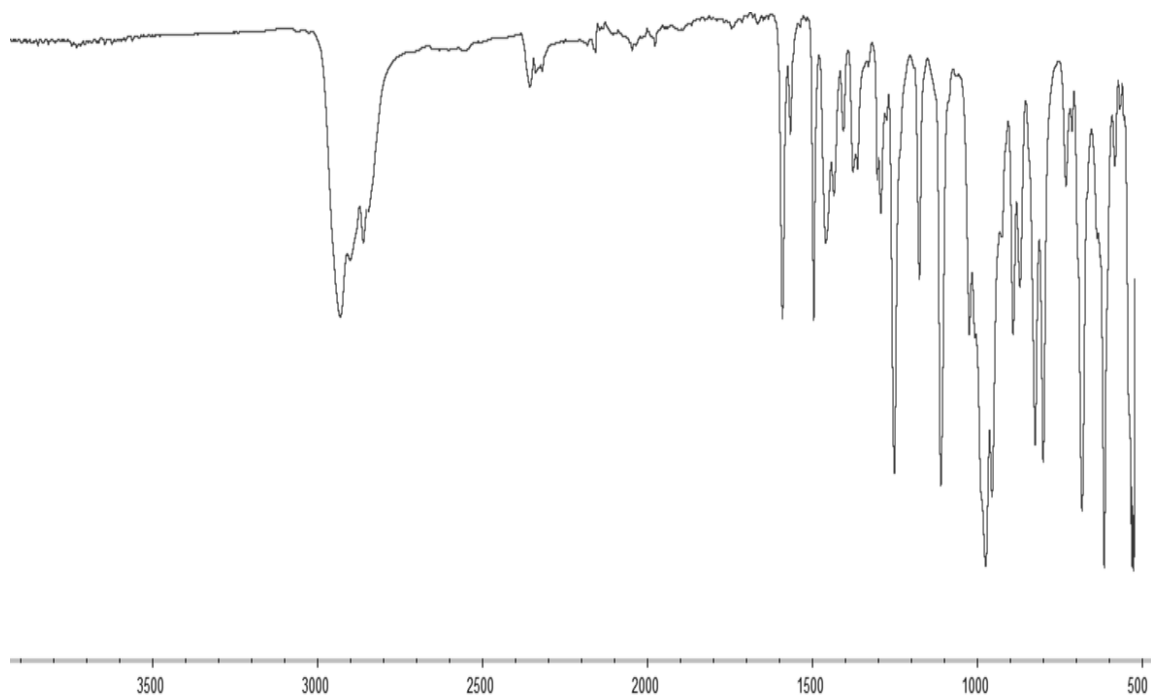


Figura 38.- Espectro de infrarrojo del compuesto **14**.

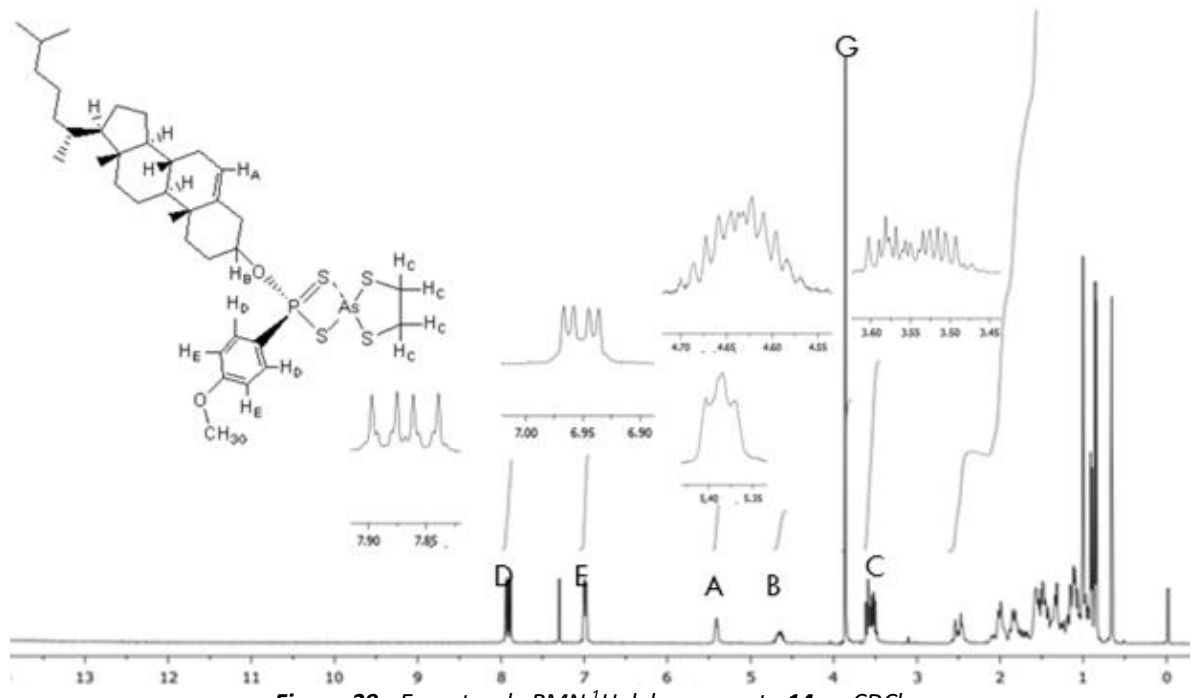


Figura 39.- Espectro de RMN ¹H del compuesto **14** en CDCl₃.

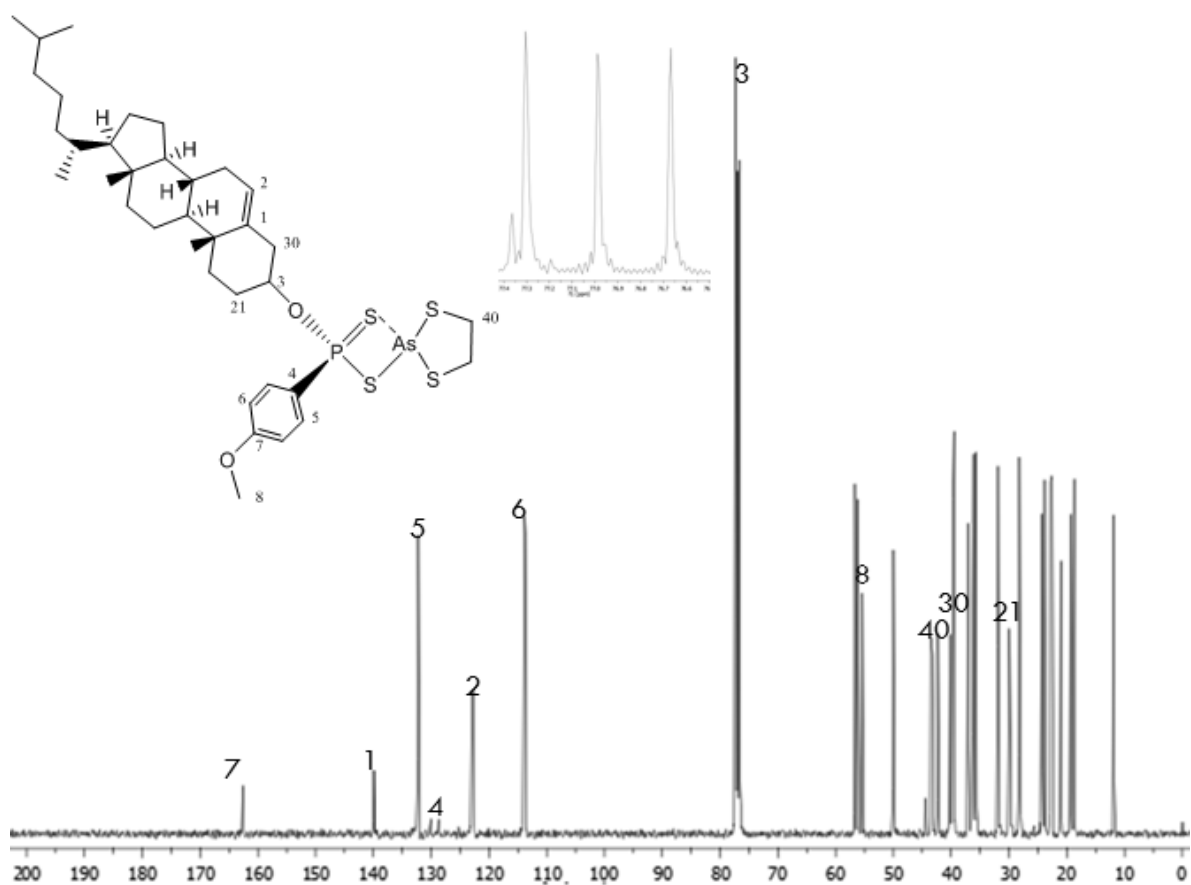


Figura 40.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **14** en CDCl_3 .

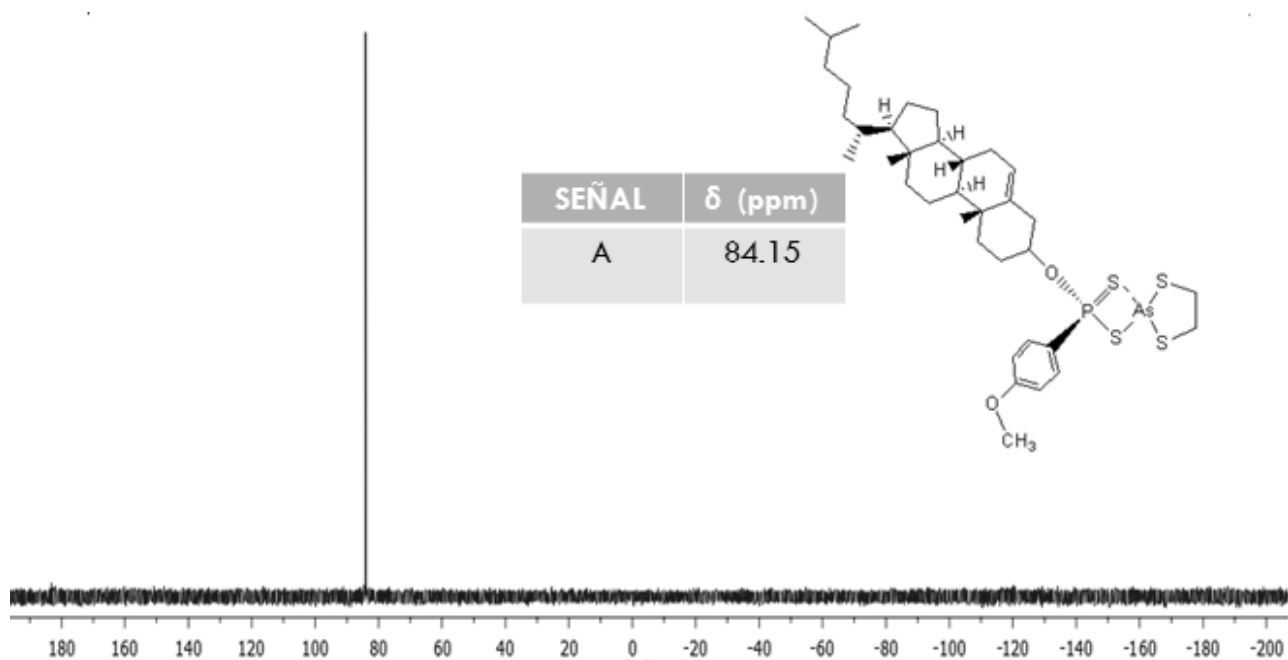


Figura 41.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto **14** en CDCl_3 .

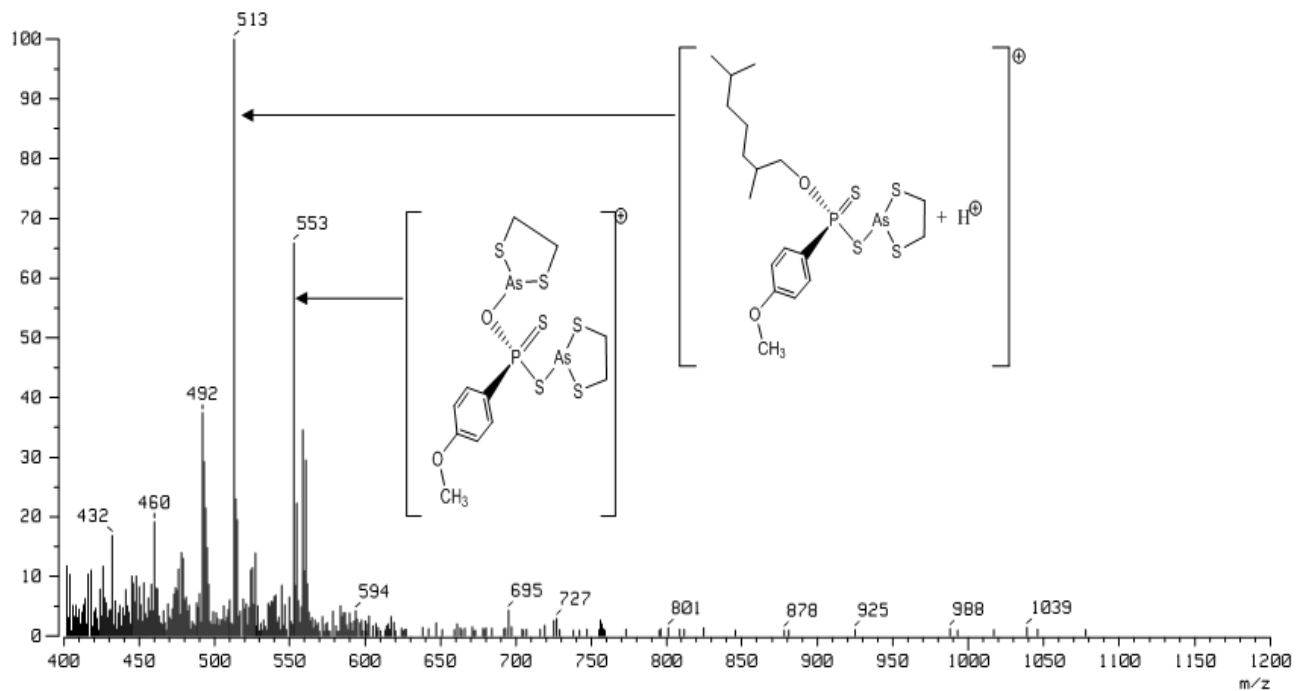


Figura 42.- Espectro de masas FAB⁺ del compuesto 14.

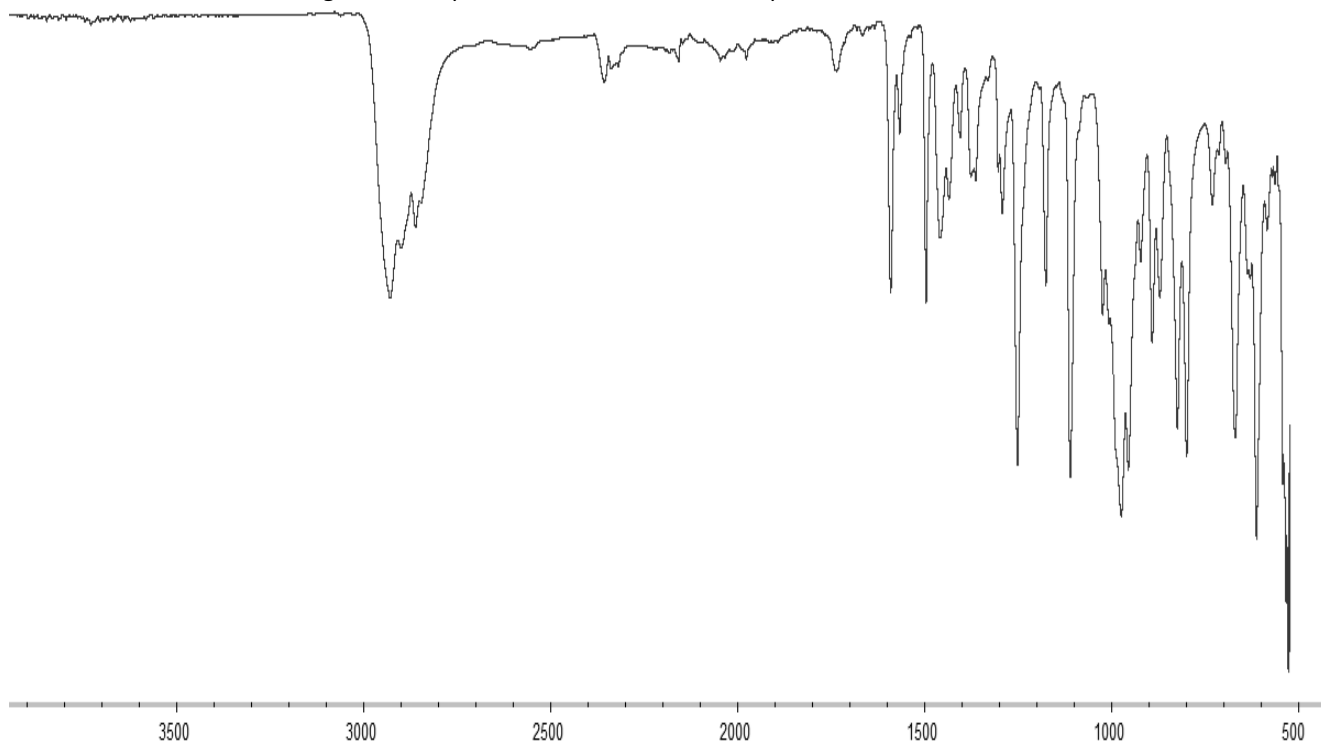


Figura 43.- Espectro de infrarrojo del compuesto 15.

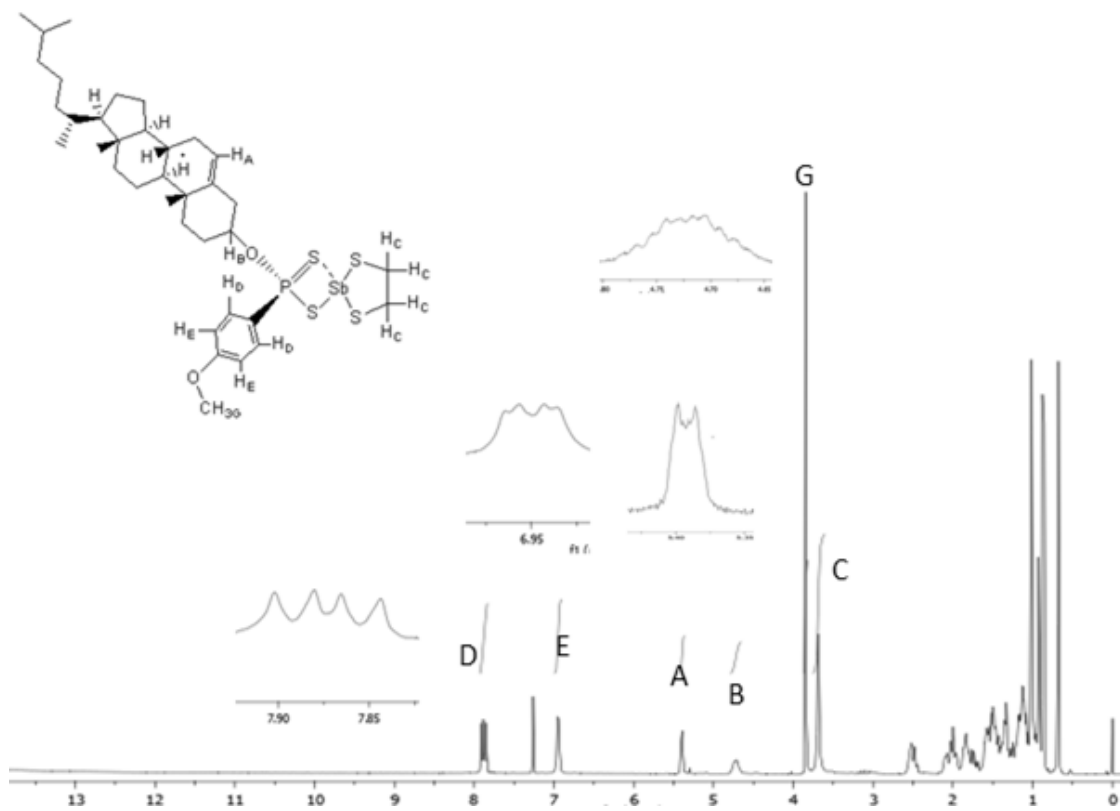


Figura 44.- Espectro de RMN ^1H del compuesto **15** en CDCl_3 .

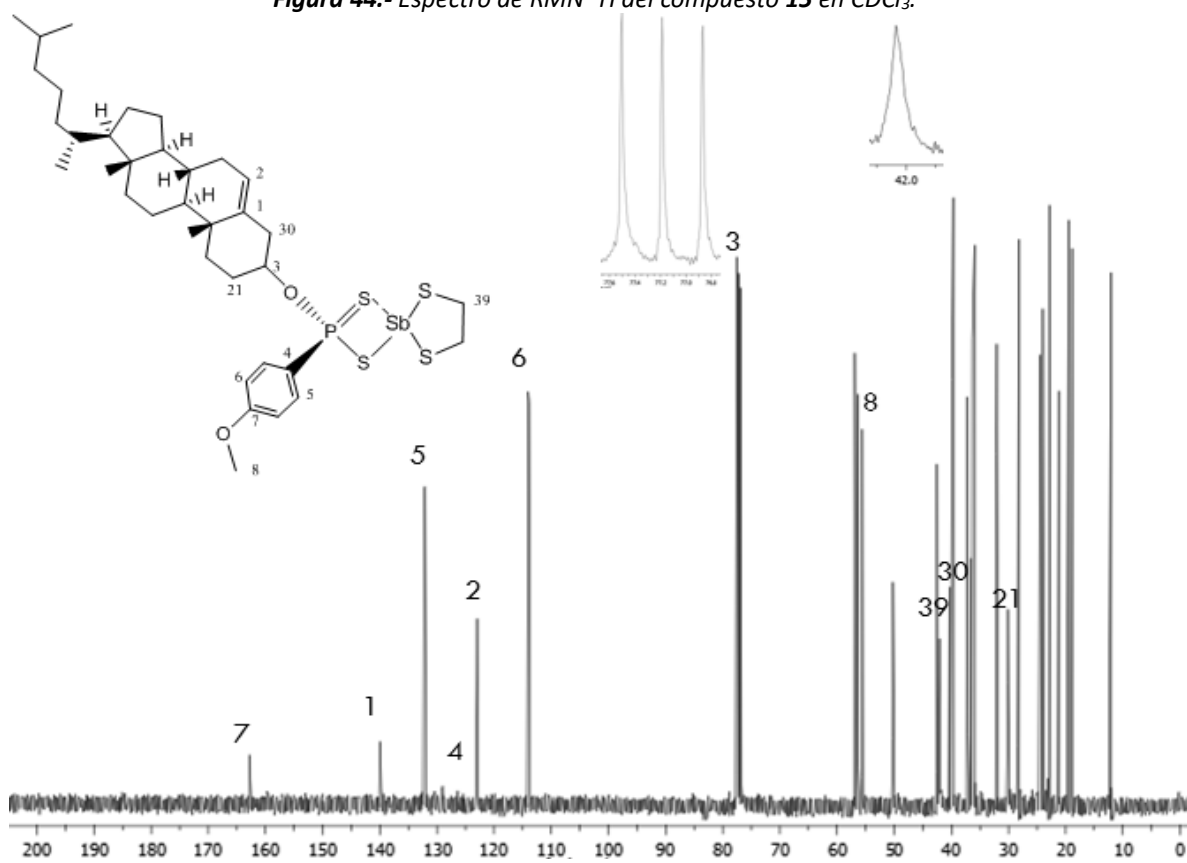


Figura 45.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **15** en CDCl_3 .

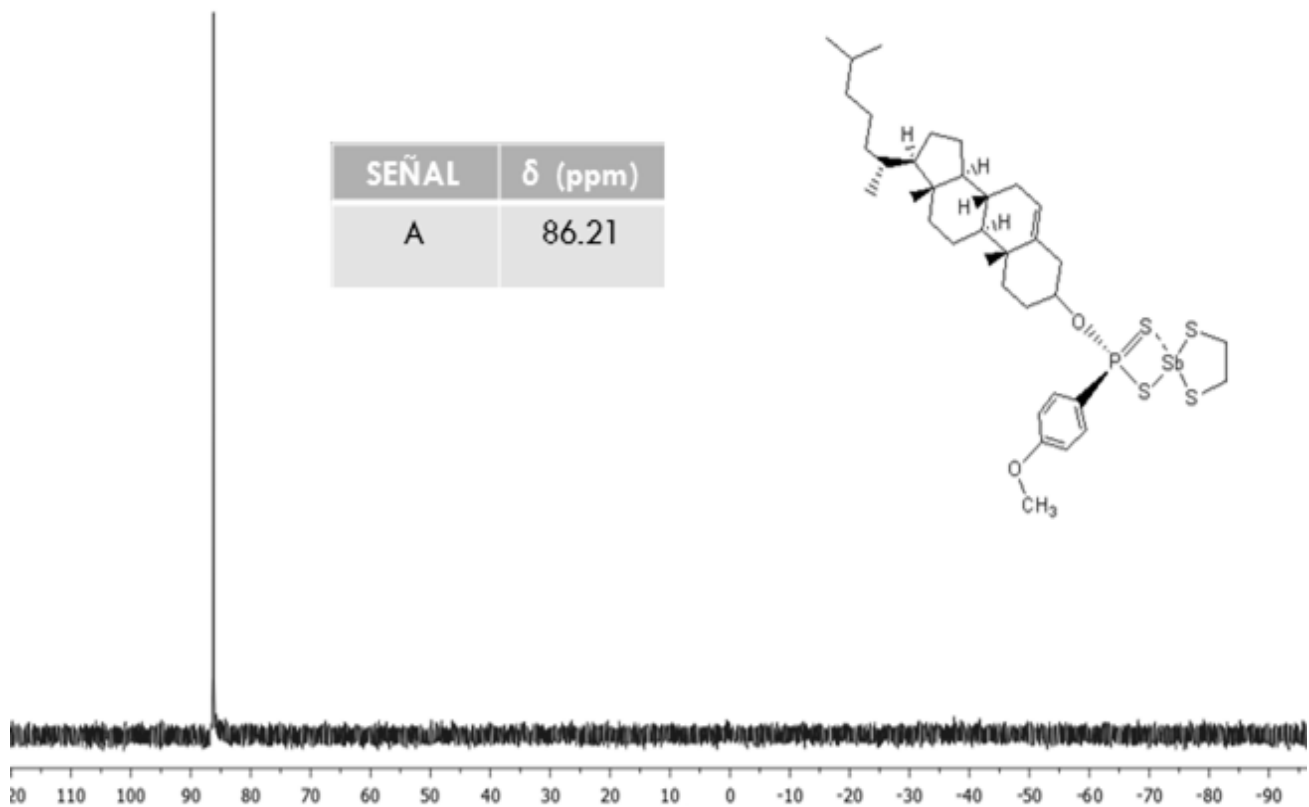


Figura 46.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto 15 en CDCl_3 .

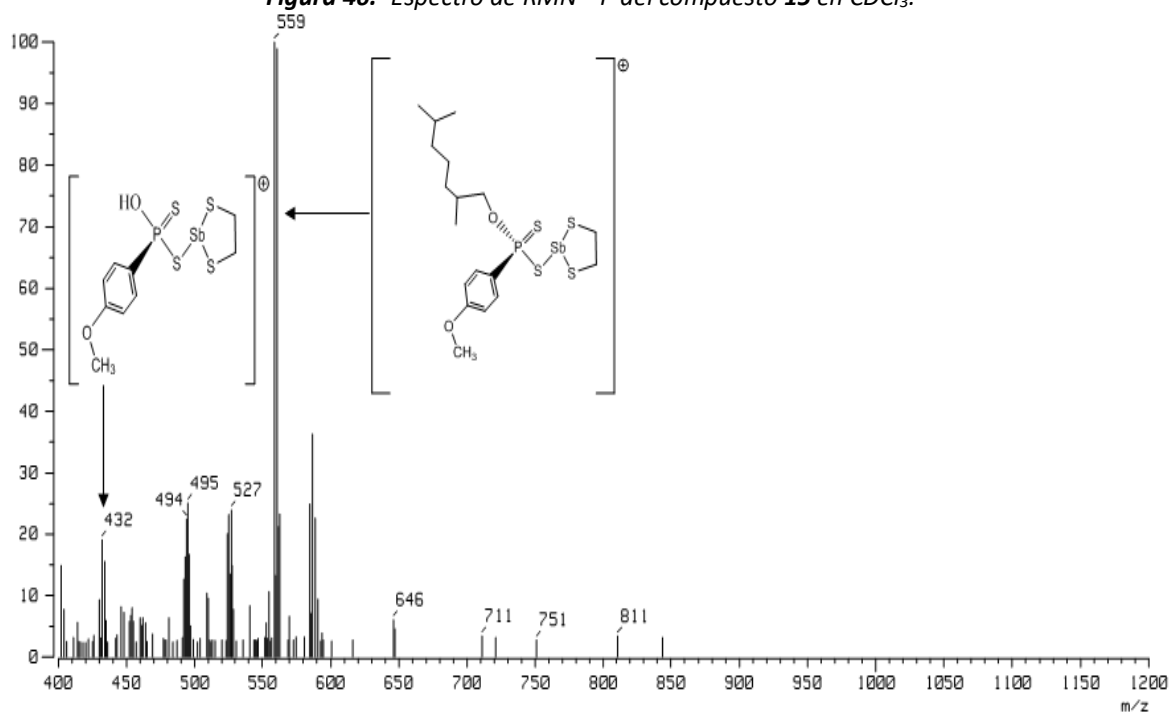


Figura 47.- Espectro de masas FAB^+ del compuesto 15.

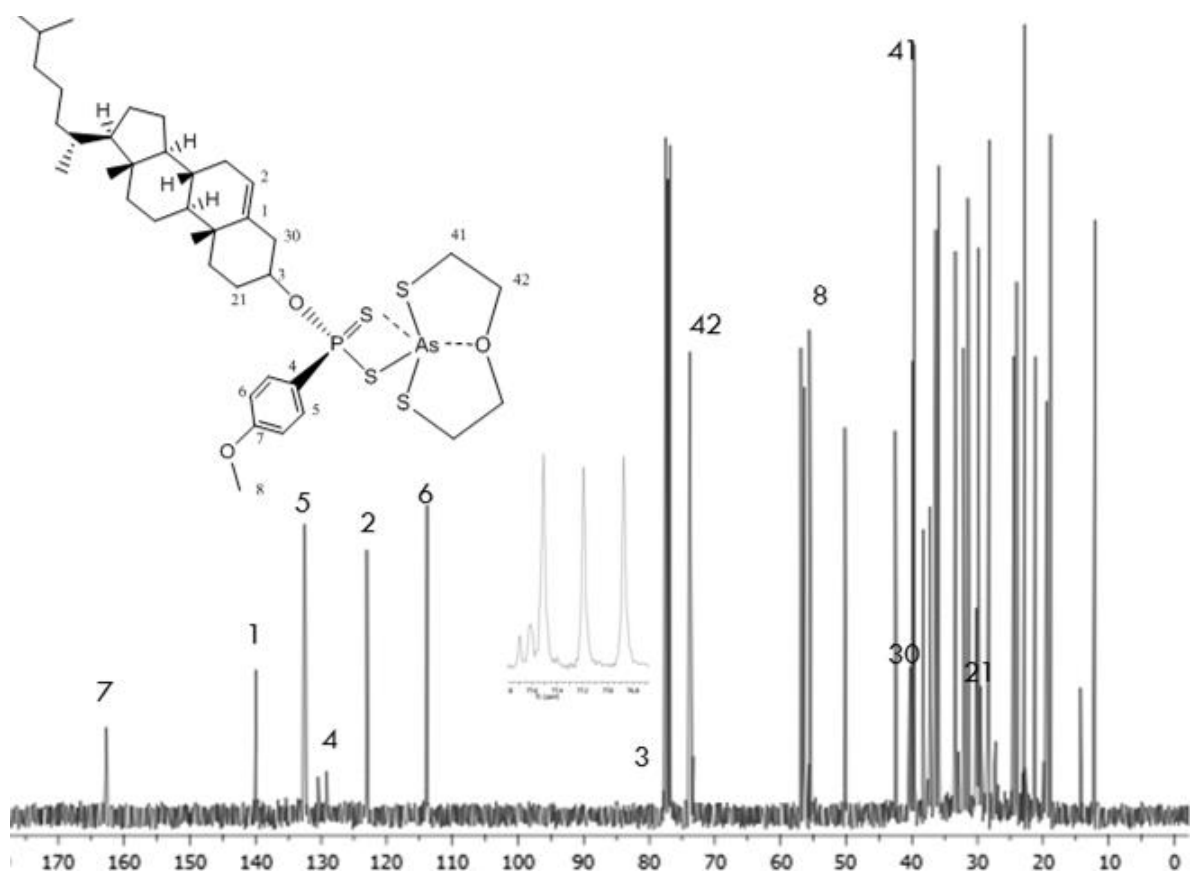


Figura 50.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 16 en CDCl_3 .

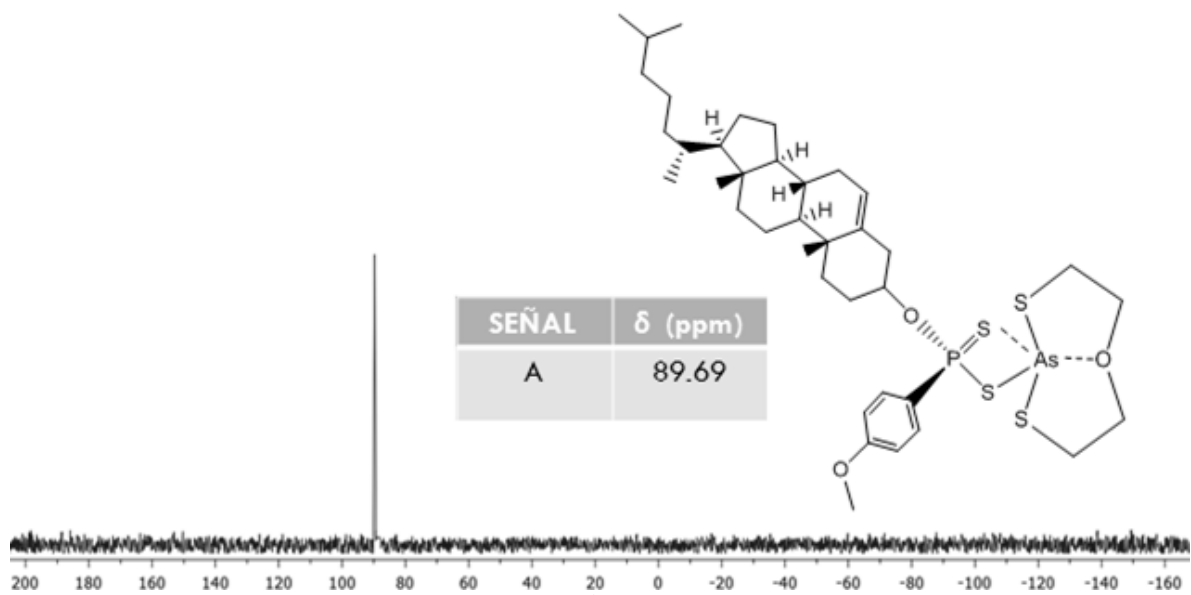


Figura 51.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto 16 en CDCl_3 .

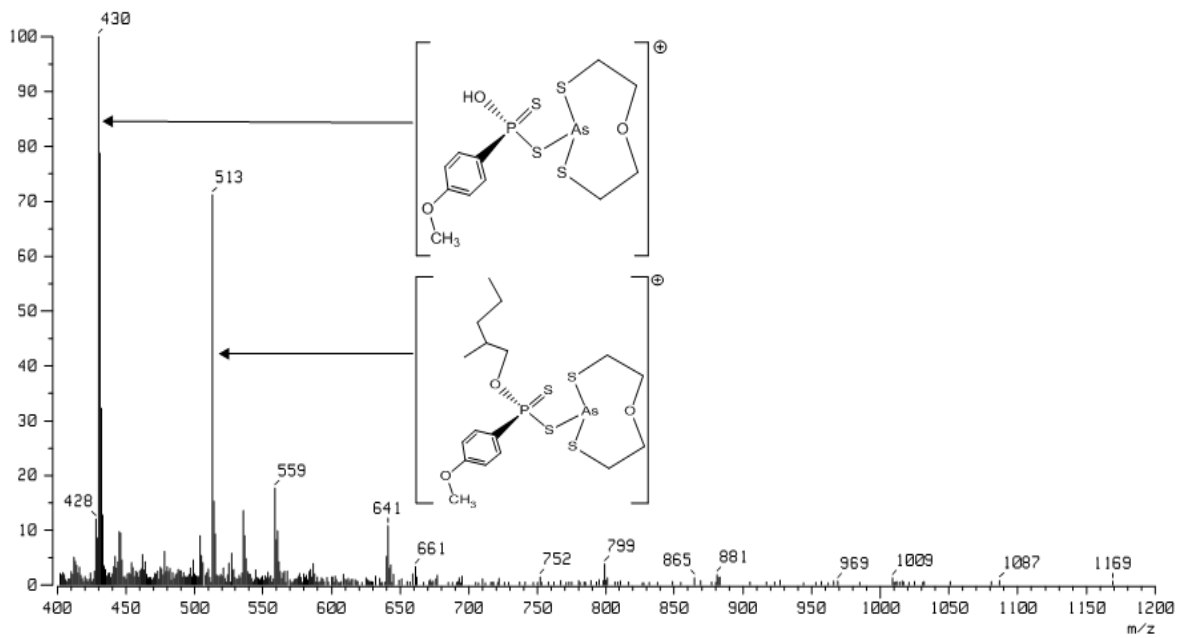


Figura 52.- Espectro de masas FAB⁺ del compuesto 16.

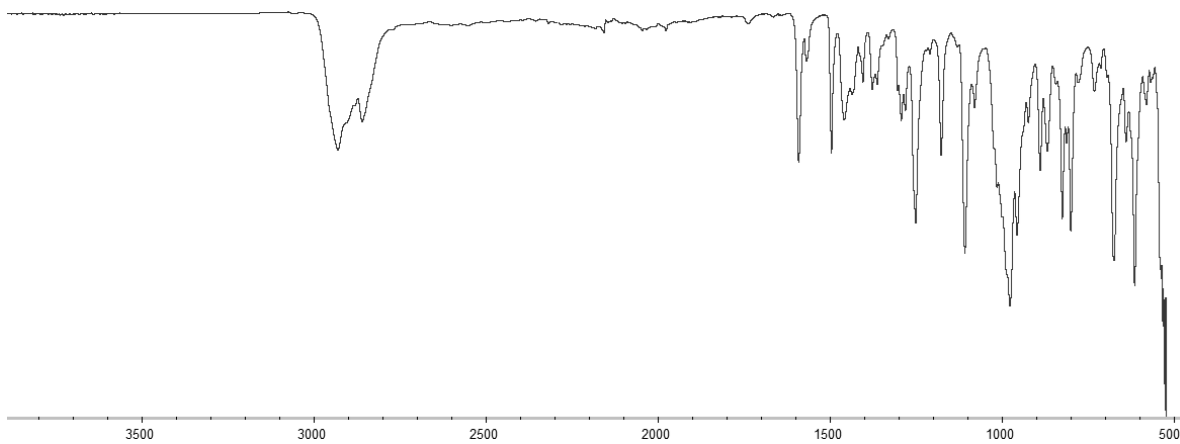


Figura 53.- Espectro de infrarrojo del compuesto 17.

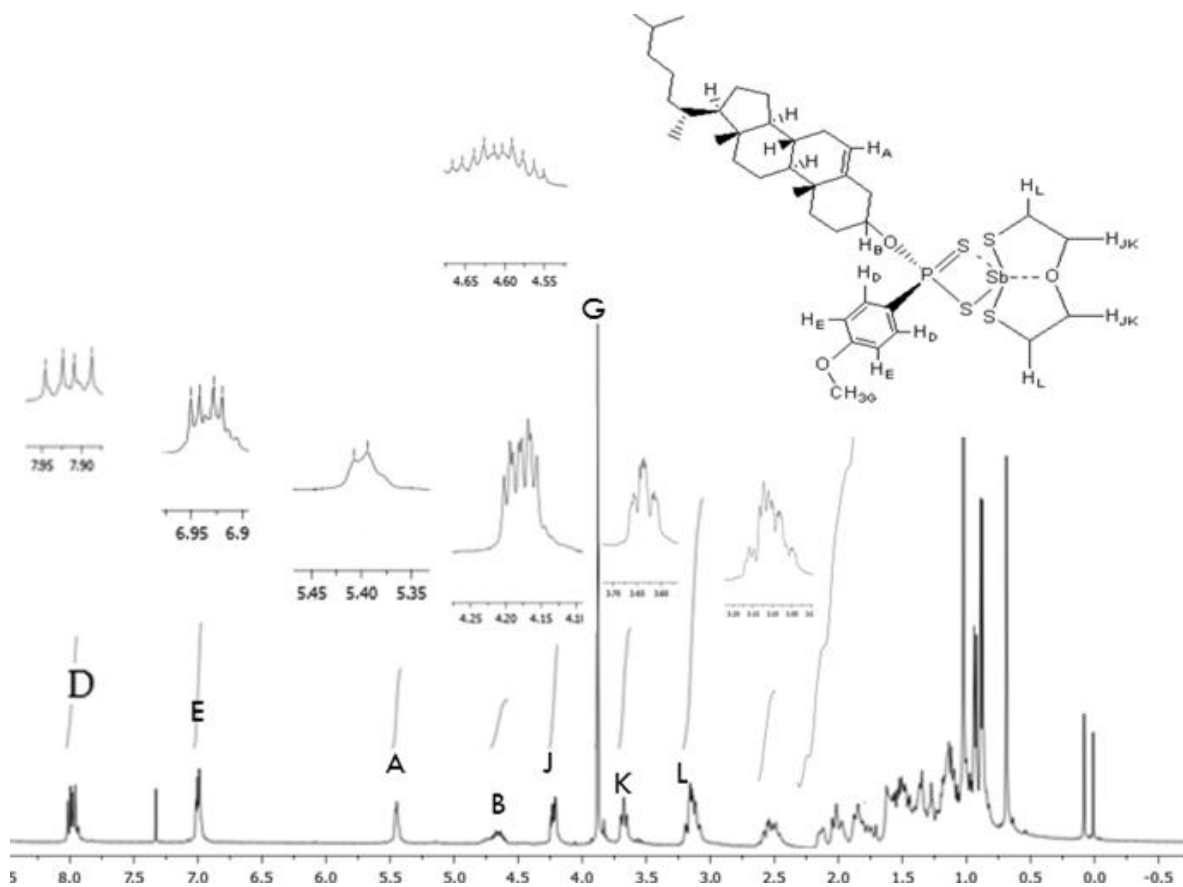


Figura 54.- Espectro de RMN ^1H del compuesto **17** en CDCl_3 .

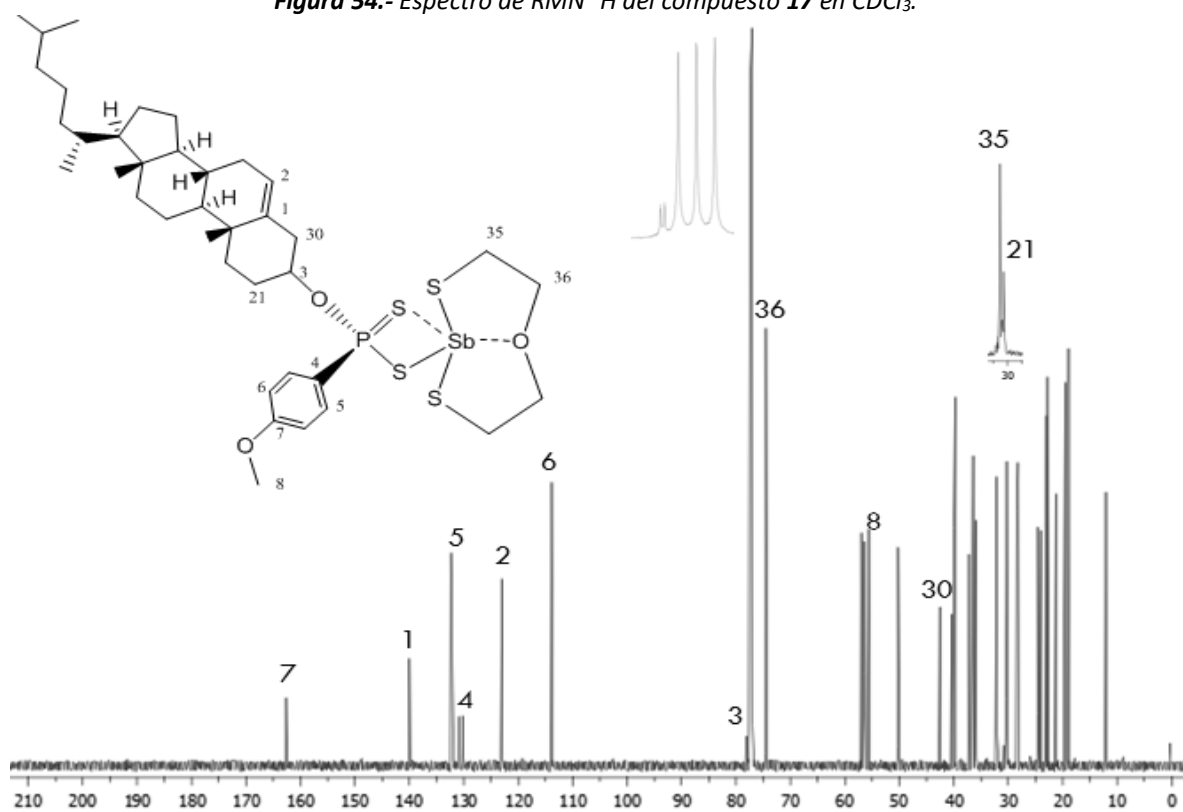


Figura 55.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **17** en CDCl_3 .

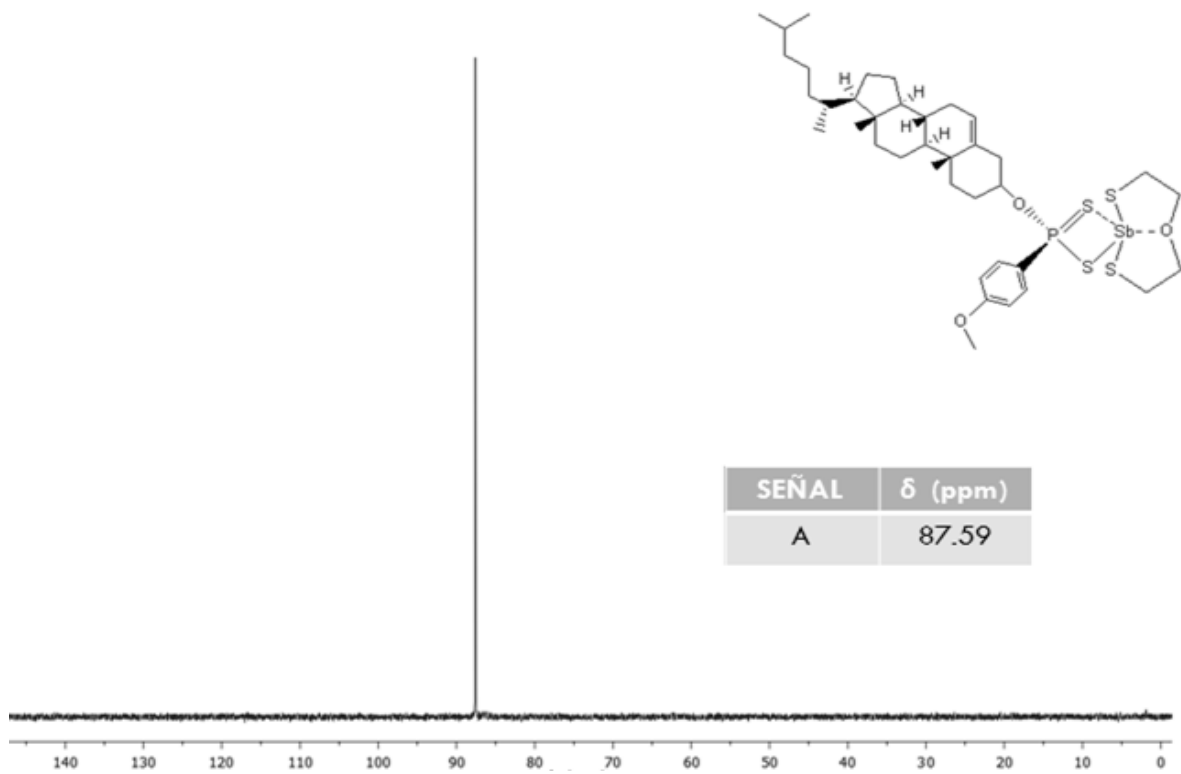


Figura 56.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto 17 en CDCl_3 .

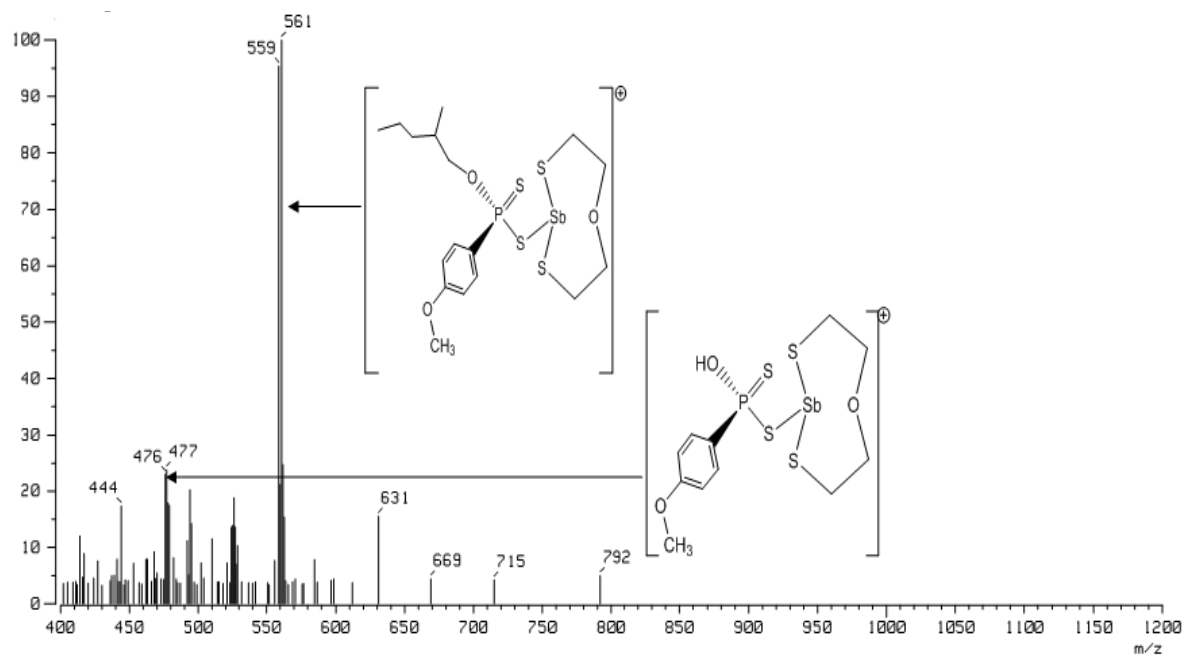


Figura 57.- Espectro de masas FAB^+ del compuesto 17.

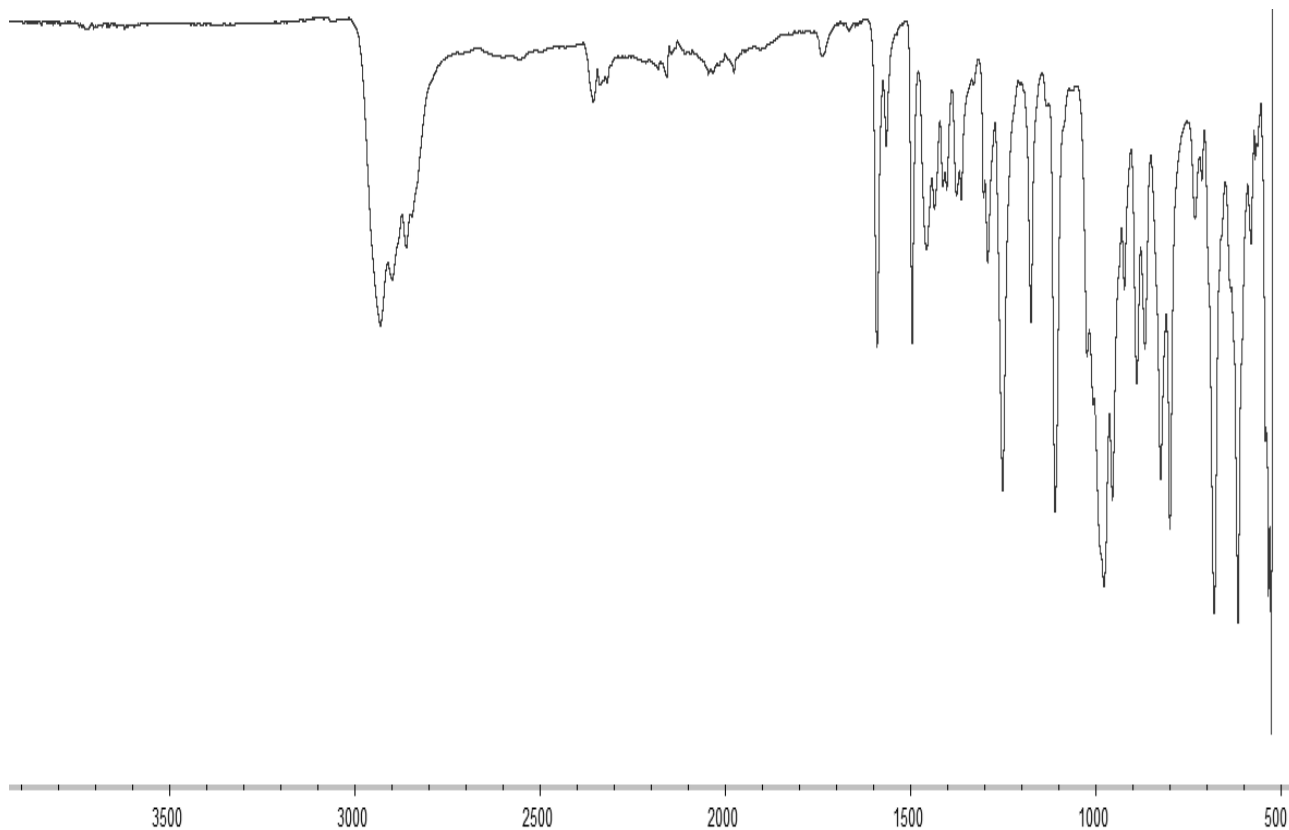


Figura 58.- Espectro de infrarrojo del compuesto 18.

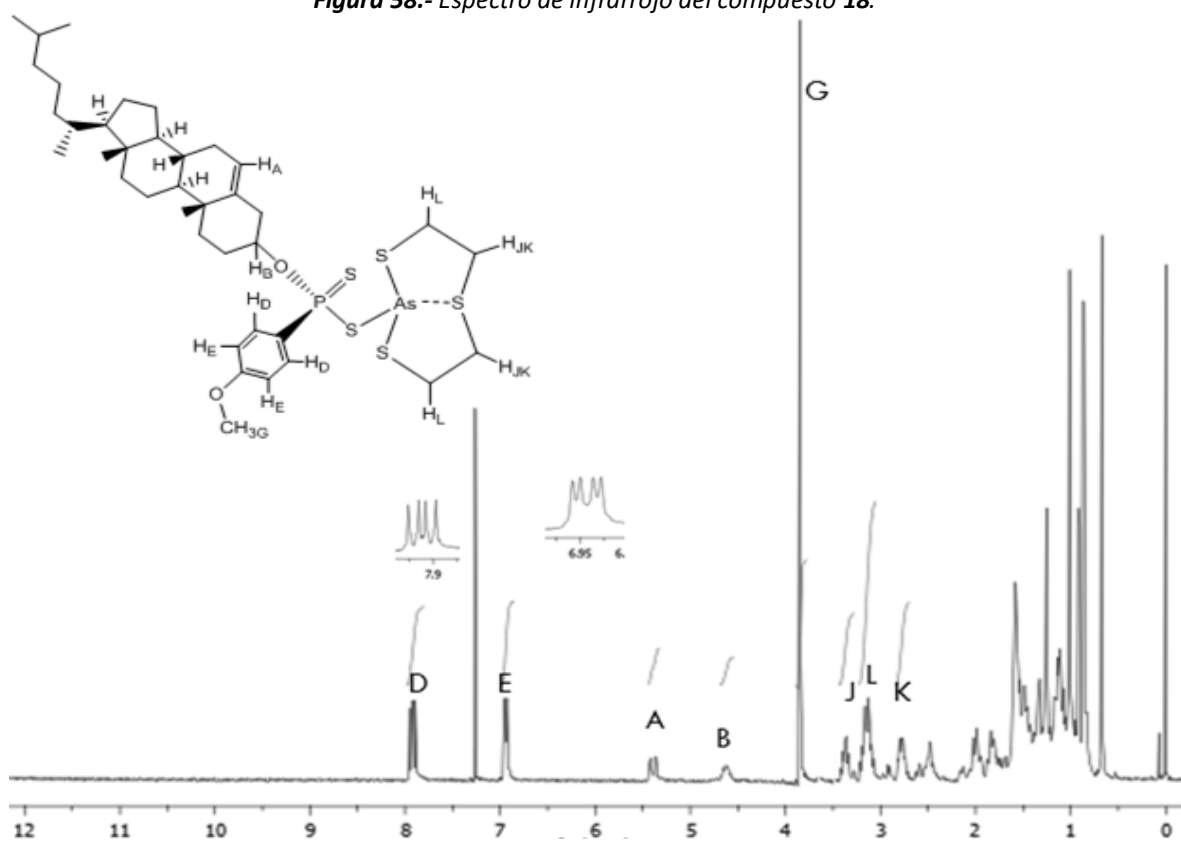


Figura 59.- Espectro de RMN ^1H del compuesto 18 en CDCl_3 .

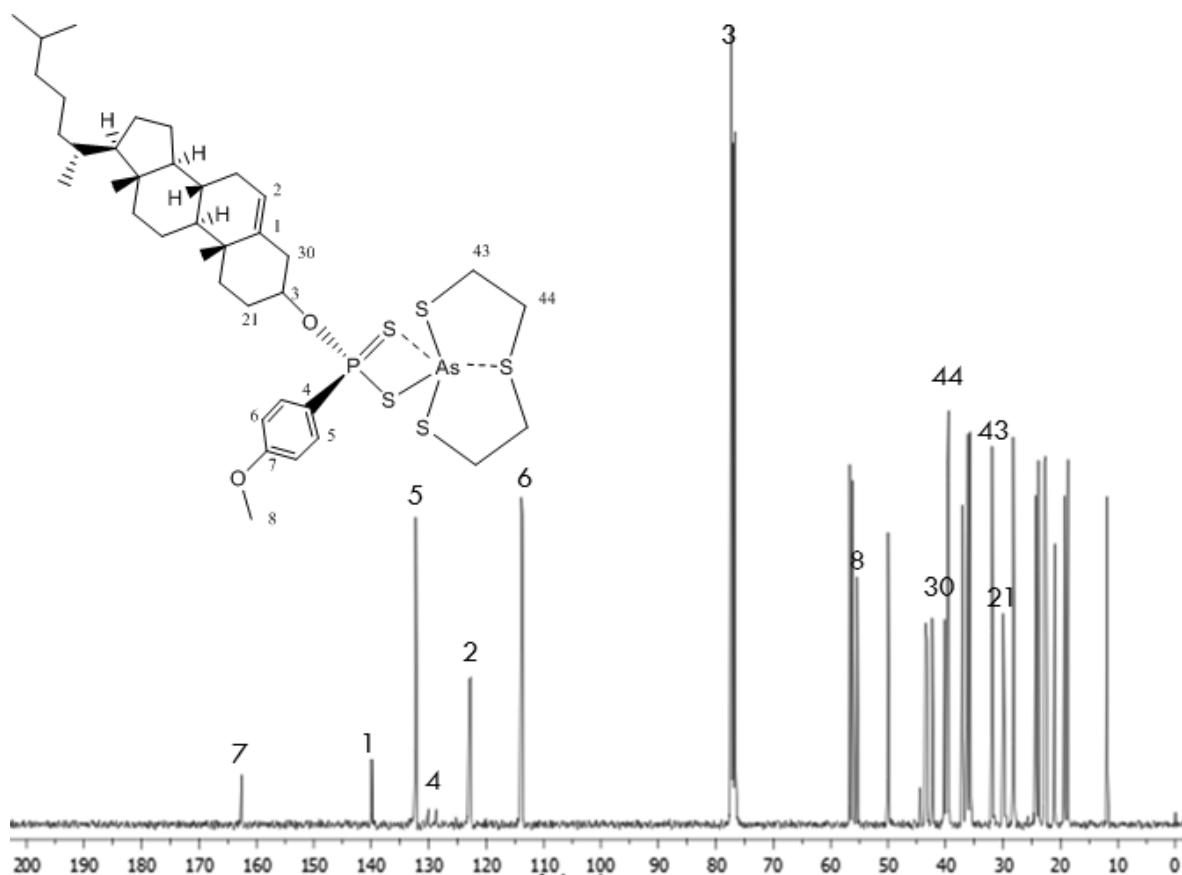


Figura 60.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **18** en CDCl_3 .

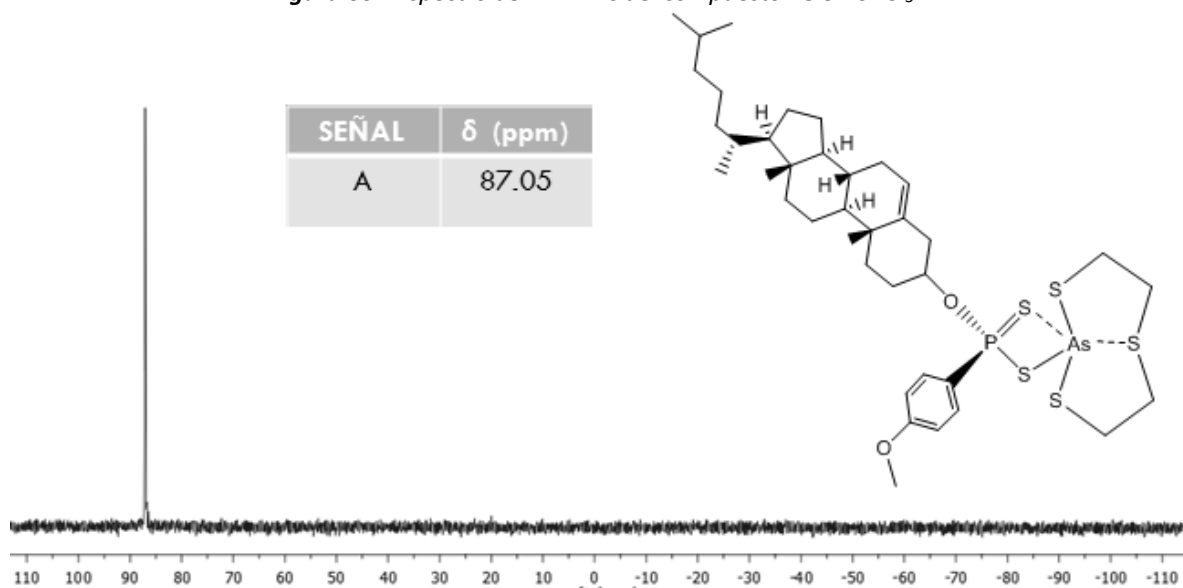


Figura 61.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto **18** en CDCl_3 .

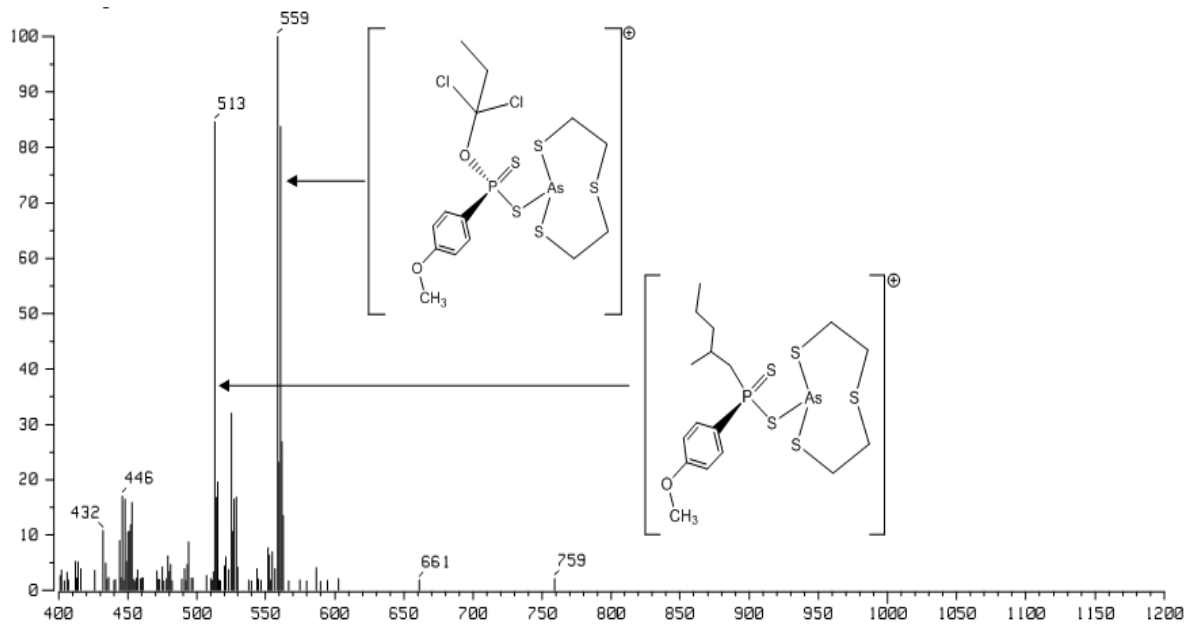


Figura 62.- Espectro de masas FAB⁺ del compuesto 18.

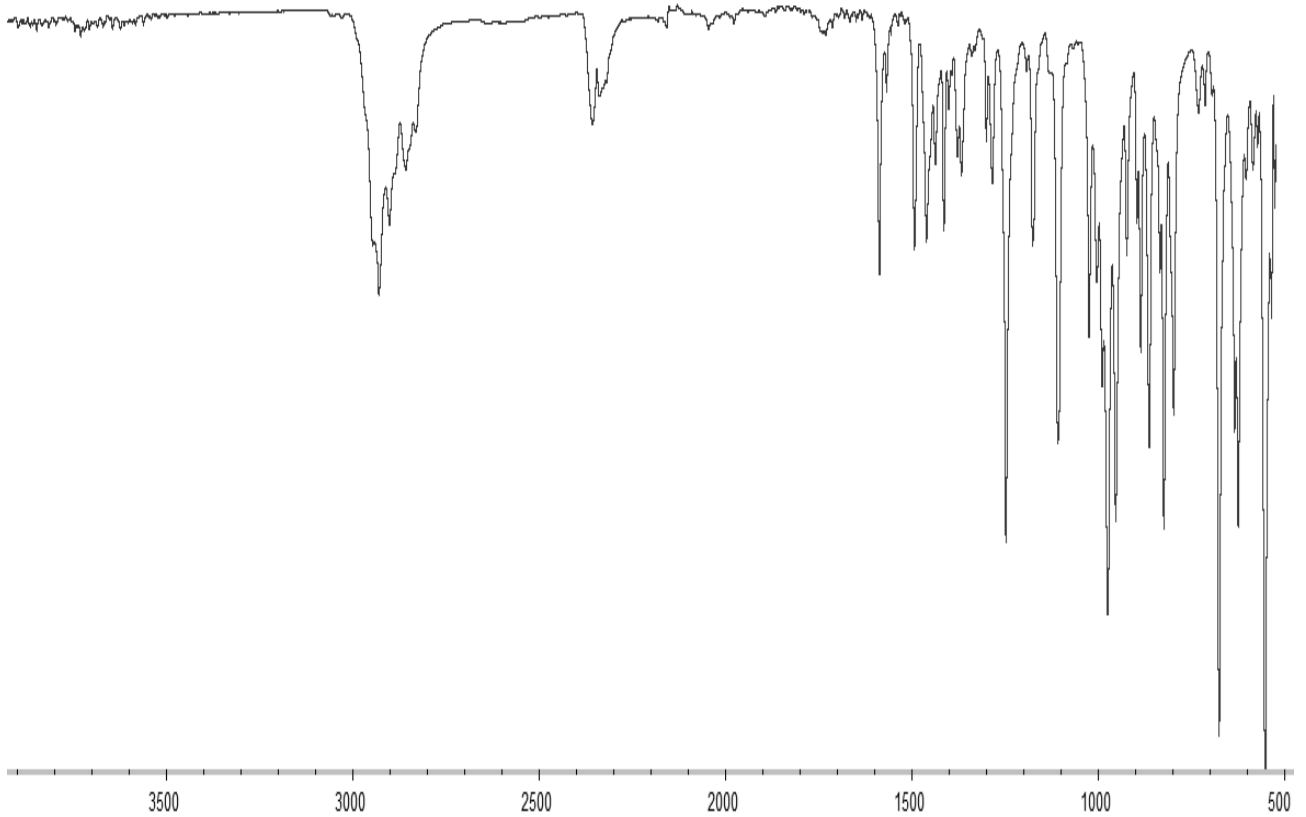


Figura 63.- Espectro de infrarrojo del compuesto 19.

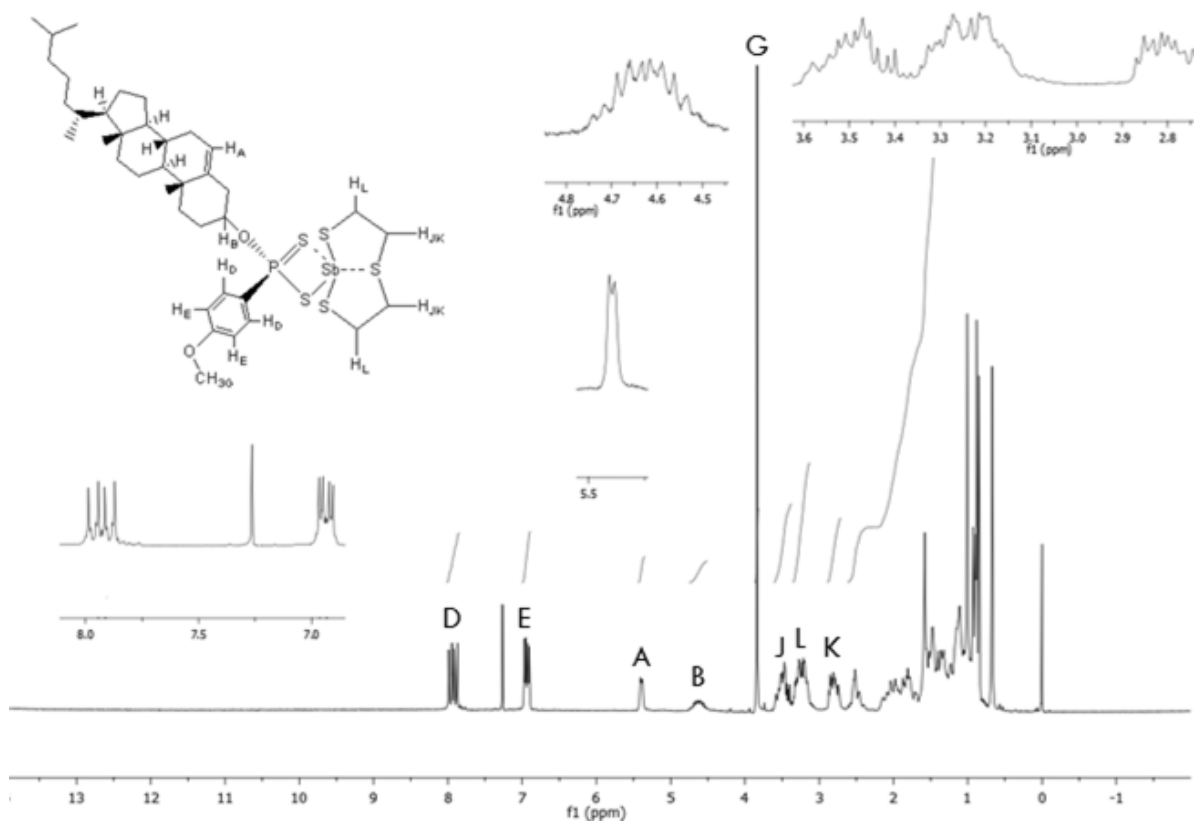


Figura 64.- Espectro de RMN ^1H del compuesto **19** en CDCl_3 .

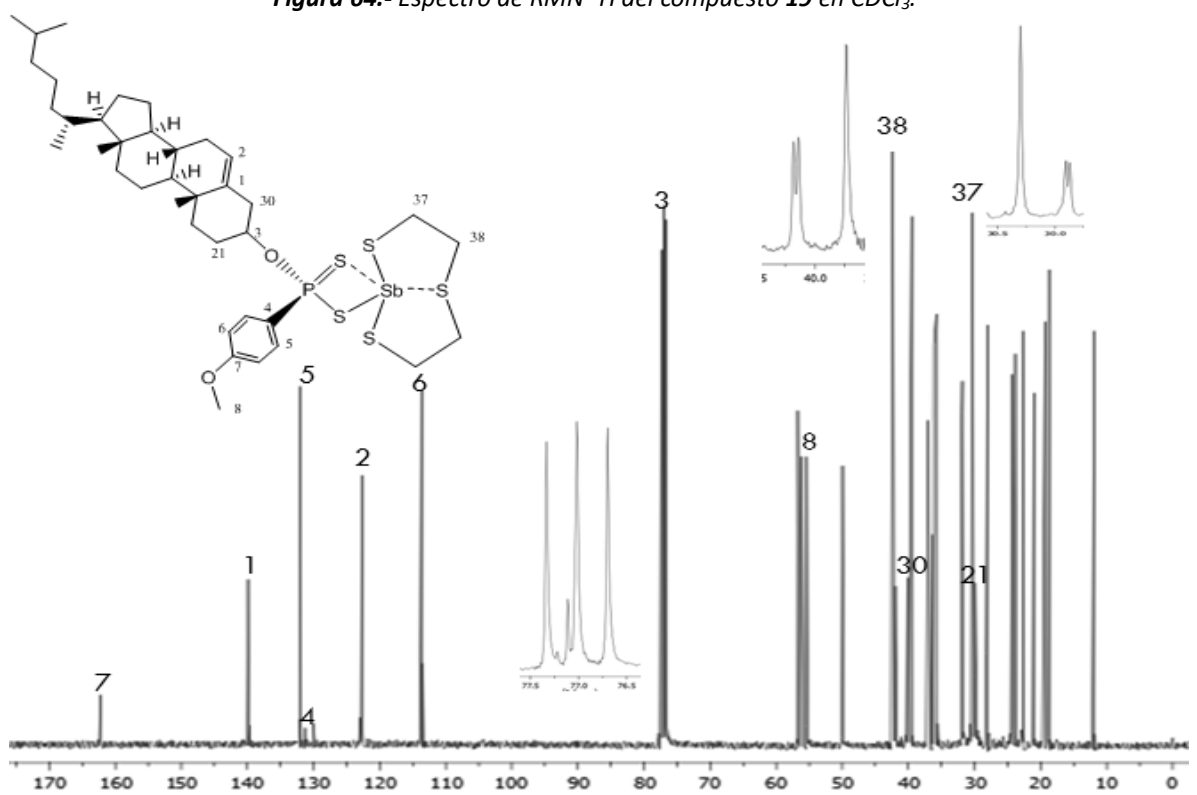


Figura 65.- Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **19** en CDCl_3 .

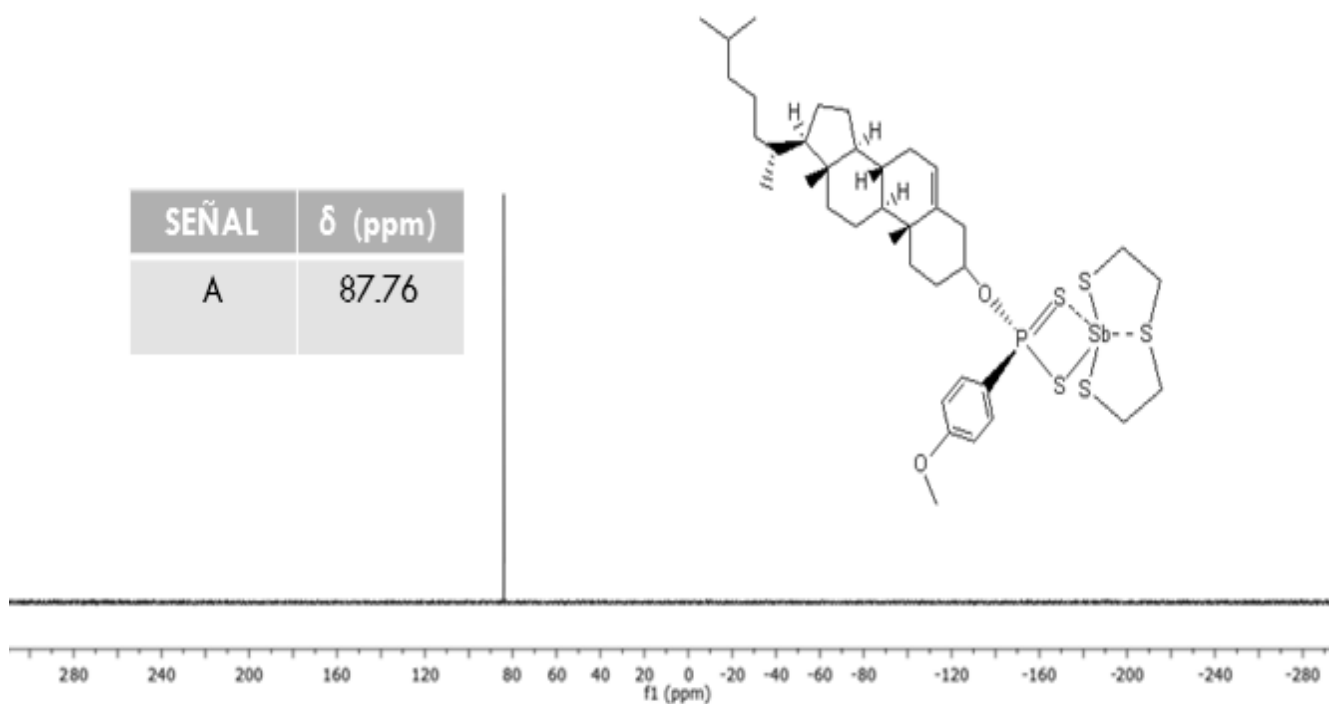


Figura 66.- Espectro de RMN ^{31}P del compuesto 19 en CDCl_3 .

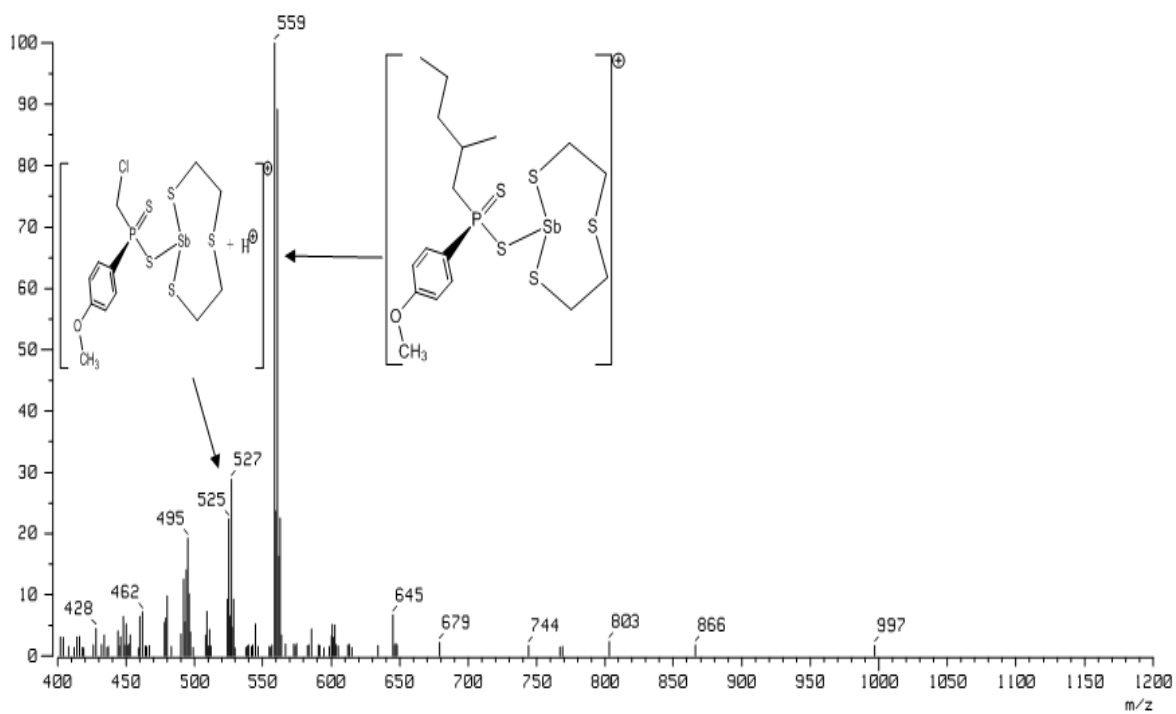


Figura 67.- Espectro de masas FAB $^+$ del compuesto 19.

DATOS Y REFINAMIENTO CRISTALOGRAFICO DEL COMPUESTO 15.

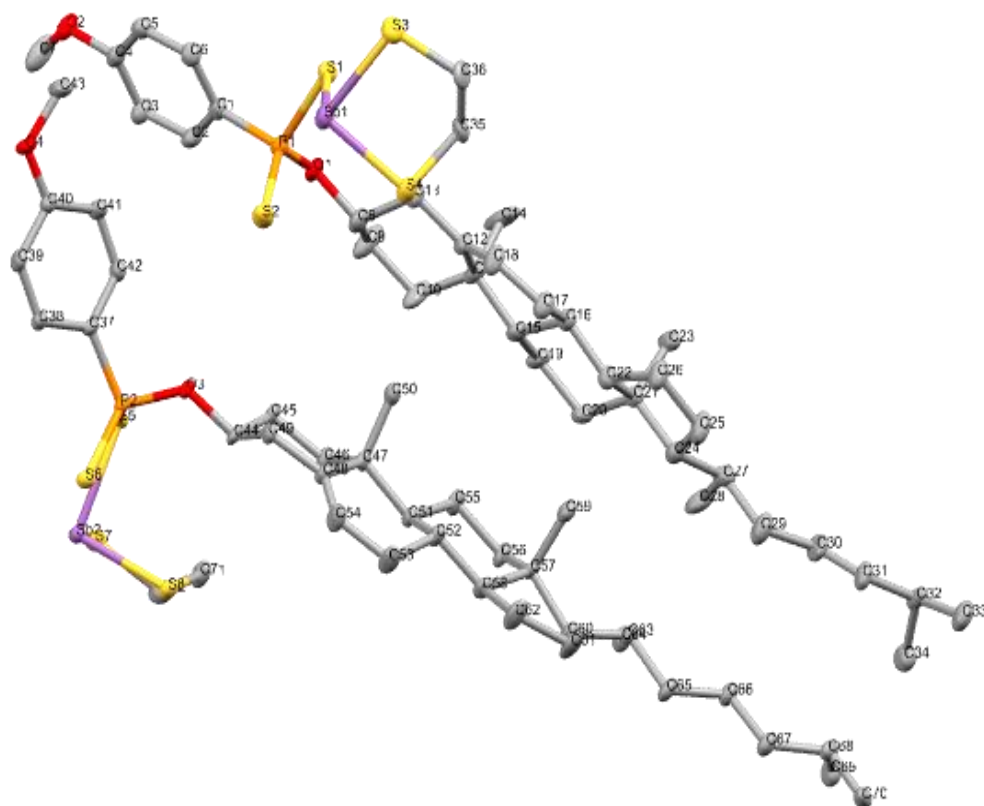


Figura 68.- Estructura cristalina del compuesto 15.

Tabla 5.- Información general de la estructura cristalina del compuesto **15**.

Código de identificación	DcolPS2Sb5
Formula empírica	C ₃₆ H ₅₆ O ₂ PS ₄ Sb
Peso molecular	801.76
Temperatura K	100.0(3)
Sistema cristalino	monoclinico
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	14.3082(5)
b/Å	10.8550(3)
c/Å	25.4241(8)
α/°	90
β/°	105.887(3)
γ/°	90
Volumen/Å ³	3797.9(2)
Z	4
ρ _{calc} g·cm ⁻³	1.402
μ/mm ⁻¹	1.019
F(000)	1672.0
Tamaño del cristal/mm ³	0.15 × 0.1 × 0.1
Radiación	MoK _α (λ = 0.71073)
2θ rango para coleccionar información/°	5.322 to 58.262
Rango de índices	-17 ≤ h ≤ 18, -14 ≤ k ≤ 14, -34 ≤ l ≤ 33
Reflexiones coleccionadas	34532
Reflexiones independientes	17329 [R _{int} = 0.0342, R _{sigma} = 0.0605]
información/restricciones/parámetros	17329/164/846
Mayor ajuste sobre F ²	1.018
Indices finales R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0404, wR ₂ = 0.0820
Indices finales R [all data]	R ₁ = 0.0466, wR ₂ = 0.0851
Diferencia más grande de señal/cavidad e Å ⁻³	0.88/- 0.61
Parametro flack	-0.015(7)

Tabla 6.- Distancias de la estructura cristalina del compuesto **15**.

Átomo	Átomo	Distancia Å	Átomo	Átomo	Distancia Å
C(1)	P(1)	1.801(6)	C(32A)	C(34)	1.613(15)
C(1)	C(2)	1.392(8)	C(35)	C(36)	1.504(13)
C(1)	C(6)	1.398(8)	C(35A)	C(36A)	1.50(2)

O(1)	P(1)	1.598(4)	P(2)	O(3)	1.592(3)
O(1)	C(8)	1.458(7)	P(2)	S(5)	2.0677(18)
P(1)	S(1)	2.074(19)	P(2)	S(6)	1.9734(18)
P(1)	S(2)	1.958(2)	P(2)	C(37)	1.790(5)
S(1)	Sb(1)	2.518(15)	Sb(2)	S(5)	2.537(1)
Sb(1)	S(3)	2.469(15)	Sb(2)	S(7)	2.453(1)
Sb(1)	S(4)	2.413(15)	Sb(2)	S(8)	2.421(1)
C(2)	C(3)	1.396(8)	O(3)	C(44)	1.460(6)
O(2)	C(4)	1.360(7)	O(4)	C(40)	1.359(6)
O(2)	C(7)	1.425(7)	O(4)	C(43)	1.438(7)
C(3)	C(4)	1.392(8)	S(7)	C(72)	1.832(6)
S(3)	C(36)	1.835(12)	S(8)	C(71)	1.830(5)
S(3)	C(36A)	1.82(3)	C(37)	C(38)	1.407(7)
C(4)	C(5)	1.401(7)	C(37)	C(42)	1.399(7)
S(4)	C(35)	1.791(8)	C(38)	C(39)	1.369(7)
S(4)	C(35A)	1.88(3)	C(39)	C(40)	1.412(7)
C(5)	C(6)	1.373(8)	C(40)	C(41)	1.393(7)
C(8)	C(9)	1.508(8)	C(41)	C(42)	1.372(7)
C(8)	C(13)	1.513(7)	C(44)	C(45)	1.506(7)
C(9)	C(10)	1.559(8)	C(44)	C(49)	1.532(7)
C(10)	C(11)	1.530(8)	C(45)	C(46)	1.528(7)
C(11)	C(12)	1.535(7)	C(46)	C(47)	1.556(7)
C(11)	C(14)	1.552(8)	C(47)	C(48)	1.530(7)
C(11)	C(15)	1.554(7)	C(47)	C(50)	1.539(7)
C(12)	C(13)	1.501(8)	C(47)	C(51)	1.564(7)
C(12)	C(18)	1.336(8)	C(48)	C(49)	1.513(7)
C(15)	C(16)	1.524(8)	C(48)	C(54)	1.334(8)
C(15)	C(19)	1.554(7)	C(51)	C(52)	1.538(7)
C(16)	C(17)	1.530(7)	C(51)	C(55)	1.547(6)
C(16)	C(22)	1.508(8)	C(52)	C(53)	1.540(7)
C(17)	C(18)	1.477(8)	C(52)	C(58)	1.532(7)
C(19)	C(20)	1.535(7)	C(53)	C(54)	1.493(8)
C(20)	C(21)	1.533(8)	C(55)	C(56)	1.518(7)
C(21)	C(22)	1.552(7)	C(56)	C(57)	1.538(7)
C(21)	C(23)	1.540(7)	C(57)	C(58)	1.538(7)
C(21)	C(24)	1.557(8)	C(57)	C(59)	1.540(7)
C(22)	C(26)	1.533(8)	C(57)	C(60)	1.548(7)
C(24)	C(25)	1.558(8)	C(58)	C(62)	1.530(7)
C(24)	C(27)	1.542(7)	C(60)	C(61)	1.560(8)
C(25)	C(26)	1.539(9)	C(60)	C(63)	1.569(7)

C(27)	C(28)	1.530(9)	C(61)	C(62)	1.553(8)
C(27)	C(29)	1.540(9)	C(63)	C(64)	1.525(8)
C(29)	C(30)	1.521(8)	C(63)	C(65)	1.520(7)
C(30)	C(31)	1.416(10)	C(65)	C(66)	1.527(7)
C(30)	C(31A)	1.653(17)	C(66)	C(67)	1.526(8)
C(31)	C(32)	1.514(11)	C(67)	C(68)	1.522(8)
C(31A)	C(32A)	1.588(16)	C(68)	C(69)	1.537(8)
C(32)	C(33)	1.487(12)	C(68)	C(70)	1.512(8)
C(32)	C(34)	1.527(10)	C(71)	C(72)	1.497(8)
C(32A)	C(33A)	1.559(18)			

Tabla 7.- Ángulos de la estructura cristalina de compuesto **15**.

Átomo	Átomo	Átomo	Angulo°	Átomo	Átomo	Átomo	Angulo°
C(2)	C(1)	P(1)	120.7(5)	C(36)	C(35)	S(4)	113.0(7)
C(2)	C(1)	C(6)	118.4(6)	C(36A)	C(35A)	S(4)	110.8(17)
C(6)	C(1)	P(1)	120.7(4)	C(35)	C(36)	S(3)	113.5(7)
C(8)	O(1)	P(1)	123.4(3)	C(35A)	C(36A)	S(3)	112.4(18)
C(1)	P(1)	S(1)	107.1(2)	O(3)	P(2)	S(5)	107.90(14)
C(1)	P(1)	S(2)	116.07(19)	O(3)	P(2)	S(6)	115.46(15)
O(1)	P(1)	C(1)	99.6(2)	O(3)	P(2)	C(37)	98.3(2)
O(1)	P(1)	S(1)	107.89(15)	S(6)	P(2)	S(5)	110.67(8)
O(1)	P(1)	S(2)	114.38(18)	C(37)	P(2)	S(5)	109.10(18)
S(2)	P(1)	S(1)	110.91(9)	C(37)	P(2)	S(6)	114.63(17)
P(1)	S(1)	Sb(1)	96.85(7)	S(7)	Sb(2)	S(5)	87.73(4)
S(3)	Sb(1)	S(1)	88.43(5)	S(8)	Sb(2)	S(5)	95.33(5)
S(4)	Sb(1)	S(1)	99.64(5)	S(8)	Sb(2)	S(7)	89.50(5)
S(4)	Sb(1)	S(3)	87.32(6)	C(44)	O(3)	P(2)	123.0(3)
C(1)	C(2)	C(3)	121.1(6)	C(40)	O(4)	C(43)	117.4(4)
C(4)	O(2)	C(7)	118.1(5)	P(2)	S(5)	Sb(2)	97.41(6)
C(4)	C(3)	C(2)	119.9(6)	C(72)	S(7)	Sb(2)	98.19(19)
C(36)	S(3)	Sb(1)	100.2(3)	C(71)	S(8)	Sb(2)	97.05(19)
C(36A)	S(3)	Sb(1)	96.7(6)	C(38)	C(37)	P(2)	122.1(4)
O(2)	C(4)	C(3)	124.8(5)	C(42)	C(37)	P(2)	119.3(4)
O(2)	C(4)	C(5)	116.3(5)	C(42)	C(37)	C(38)	118.5(5)
C(3)	C(4)	C(5)	118.9(6)	C(39)	C(38)	C(37)	120.2(5)
C(35)	S(4)	Sb(1)	97.4(3)	C(38)	C(39)	C(40)	120.6(4)
C(35A)	S(4)	Sb(1)	102.1(5)	O(4)	C(40)	C(39)	115.4(4)
C(6)	C(5)	C(4)	120.8(6)	O(4)	C(40)	C(41)	125.3(5)

C(5)	C(6)	C(1)	120.9(5)	C(41)	C(40)	C(39)	119.2(5)
O(1)	C(8)	C(9)	107.1(5)	C(42)	C(41)	C(40)	119.7(5)
O(1)	C(8)	C(13)	111.1(5)	C(41)	C(42)	C(37)	121.6(5)
C(9)	C(8)	C(13)	110.1(5)	O(3)	C(44)	C(45)	109.8(4)
C(8)	C(9)	C(10)	109.8(5)	O(3)	C(44)	C(49)	106.0(4)
C(11)	C(10)	C(9)	114.0(6)	C(45)	C(44)	C(49)	110.7(4)
C(10)	C(11)	C(12)	107.7(4)	C(44)	C(45)	C(46)	109.9(4)
C(10)	C(11)	C(14)	110.5(5)	C(45)	C(46)	C(47)	114.4(4)
C(10)	C(11)	C(15)	109.9(5)	C(46)	C(47)	C(51)	108.7(4)
C(12)	C(11)	C(14)	108.0(5)	C(48)	C(47)	C(46)	107.9(4)
C(12)	C(11)	C(15)	109.8(4)	C(48)	C(47)	C(50)	109.1(4)
C(15)	C(11)	C(14)	110.9(4)	C(48)	C(47)	C(51)	110.0(4)
C(13)	C(12)	C(11)	116.6(5)	C(50)	C(47)	C(46)	109.1(4)
C(18)	C(12)	C(11)	123.3(5)	C(50)	C(47)	C(51)	111.9(4)
C(18)	C(12)	C(13)	120.0(5)	C(49)	C(48)	C(47)	116.4(4)
C(12)	C(13)	C(8)	112.3(5)	C(54)	C(48)	C(47)	122.9(5)
C(16)	C(15)	C(11)	112.6(5)	C(54)	C(48)	C(49)	120.7(5)
C(16)	C(15)	C(19)	111.2(4)	C(48)	C(49)	C(44)	111.6(4)
C(19)	C(15)	C(11)	114.0(4)	C(52)	C(51)	C(47)	112.3(4)
C(15)	C(16)	C(17)	110.1(4)	C(52)	C(51)	C(55)	111.7(4)
C(22)	C(16)	C(15)	110.5(4)	C(55)	C(51)	C(47)	112.6(4)
C(22)	C(16)	C(17)	110.1(5)	C(53)	C(52)	C(51)	109.8(4)
C(18)	C(17)	C(16)	112.8(5)	C(58)	C(52)	C(51)	109.3(4)
C(12)	C(18)	C(17)	124.6(5)	C(58)	C(52)	C(53)	110.9(4)
C(20)	C(19)	C(15)	115.1(5)	C(54)	C(53)	C(52)	112.2(5)
C(21)	C(20)	C(19)	111.6(5)	C(48)	C(54)	C(53)	125.4(5)
C(20)	C(21)	C(22)	105.4(4)	C(56)	C(55)	C(51)	114.3(4)
C(20)	C(21)	C(23)	110.6(5)	C(55)	C(56)	C(57)	112.0(4)
C(20)	C(21)	C(24)	117.9(4)	C(56)	C(57)	C(58)	107.2(4)
C(22)	C(21)	C(24)	99.4(4)	C(56)	C(57)	C(59)	109.6(4)
C(23)	C(21)	C(22)	112.7(5)	C(56)	C(57)	C(60)	117.9(4)
C(23)	C(21)	C(24)	110.3(4)	C(58)	C(57)	C(59)	111.7(4)
C(16)	C(22)	C(21)	115.2(5)	C(58)	C(57)	C(60)	100.1(4)
C(16)	C(22)	C(26)	117.5(5)	C(59)	C(57)	C(60)	110.1(4)
C(26)	C(22)	C(21)	105.2(4)	C(52)	C(58)	C(57)	115.8(4)
C(21)	C(24)	C(25)	104.1(5)	C(62)	C(58)	C(52)	118.3(4)
C(27)	C(24)	C(21)	119.2(5)	C(62)	C(58)	C(57)	104.0(4)
C(27)	C(24)	C(25)	111.1(5)	C(57)	C(60)	C(61)	101.8(4)
C(26)	C(25)	C(24)	107.1(5)	C(57)	C(60)	C(63)	119.2(4)
C(22)	C(26)	C(25)	103.9(5)	C(61)	C(60)	C(63)	113.7(5)

C(28)	C(27)	C(24)	111.9(5)	C(62)	C(61)	C(60)	106.0(5)
C(28)	C(27)	C(29)	110.9(5)	C(58)	C(62)	C(61)	104.4(4)
C(29)	C(27)	C(24)	111.0(5)	C(64)	C(63)	C(60)	110.8(5)
C(30)	C(29)	C(27)	116.5(5)	C(65)	C(63)	C(60)	111.8(4)
C(29)	C(30)	C(31A)	102.2(7)	C(65)	C(63)	C(64)	111.3(5)
C(31)	C(30)	C(29)	119.0(7)	C(63)	C(65)	C(66)	116.1(5)
C(30)	C(31)	C(32)	118.4(8)	C(67)	C(66)	C(65)	113.5(5)
C(32A)	C(31A)	C(30)	114.0(11)	C(68)	C(67)	C(66)	116.7(5)
C(31)	C(32)	C(34)	112.1(7)	C(67)	C(68)	C(69)	112.8(5)
C(33)	C(32)	C(31)	109.1(8)	C(70)	C(68)	C(67)	110.3(5)
C(33)	C(32)	C(34)	108.8(8)	C(70)	C(68)	C(69)	110.4(5)
C(31A)	C(32A)	C(34)	108.9(10)	C(72)	C(71)	S(8)	112.6(4)
C(33A)	C(32A)	C(31A)	112.4(11)	C(71)	C(72)	S(7)	112.7(4)
C(33A)	C(32A)	C(34)	110.8(12)				

DATOS Y REFINAMIENTO CRISTALOGRAFICO DEL COMPUESTO 16.

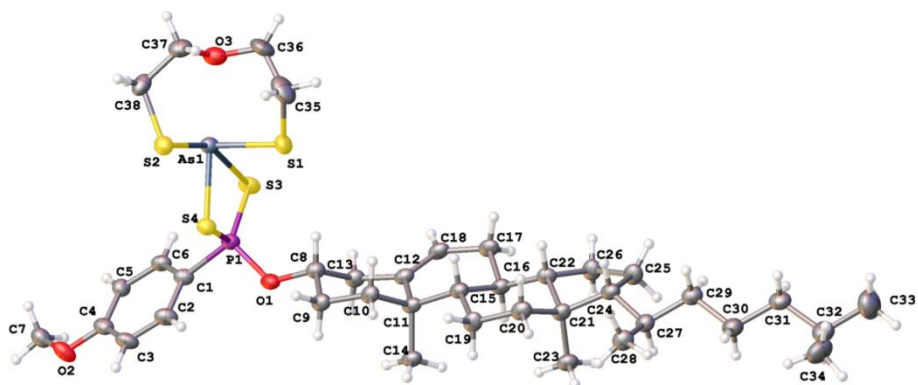


Figura 69.- Estructura cristalina del compuesto 16.

Tabla 8.- Información general de la estructura cristalina del compuesto 16.

Código de identificación	DCoIPs2AsS2Ob
Formula empírica	C ₃₈ H ₅₉ AsO ₃ PS ₄

Peso molecular	797.98
Temperatura K	99.99(11)
Sistema cristalino	monoclinic
Grupo espacial	P2 ₁
<i>a</i> /Å	7.92850(10)
<i>b</i> /Å	8.7019(2)
<i>c</i> /Å	30.0140(5)
α /°	90
β /°	96.746(2)
γ /°	90
Volumen/Å ³	2056.42(6)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} g·cm ⁻³	1.289
μ /mm ⁻¹	3.639
<i>F</i> (000)	846.0
Tamaño del cristal/mm ³	0.4 × 0.32 × 0.12
Radiación	CuK α (λ = 1.54184)
2 θ rango para coleccionar información/°	8.9 to 145.53
Rango de índices	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -37 ≤ <i>l</i> ≤ 36
Reflexiones coleccionadas	31848
Reflexiones independientes	8064 [<i>R</i> _{int} = 0.0470, <i>R</i> _{sigma} = 0.0293]
información/restricciones/parámetros	8064/1/430
Mayor ajuste sobre <i>F</i> ²	1.081
Índices finales <i>R</i> [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0502, <i>wR</i> ₂ = 0.1389
Índices finales <i>R</i> [all data]	<i>R</i> ₁ = 0.0509, <i>wR</i> ₂ = 0.1397
Diferencia más grande de señal/cavidad e Å ⁻³	1.41/- 0.51
Parametro flack	0.027(13)

Tabla 9.- Distancias de la estructura cristalina del compuesto **16**.

Átomo	Átomo	Distancia Å	Átomo	Átomo	Distancia Å
As(1)	S(1)	2.257(2)	C(11)	C(15)	1.555(9)
As(1)	S(2)	2.261(2)	C(12)	C(13)	1.514(9)
As(1)	S(3)	3.370(2)	C(12)	C(18)	1.331(9)
As(1)	S(4)	2.284(2)	C(15)	C(16)	1.550(8)
C(1)	P(1)	1.790(7)	C(15)	C(19)	1.551(8)
C(1)	C(2)	1.419(9)	C(16)	C(17)	1.535(8)
C(1)	C(6)	1.370(10)	C(16)	C(22)	1.501(9)
P(1)	O(1)	1.596(5)	C(17)	C(18)	1.487(10)

P(1)	S(3)	1.935(2)	C(19)	C(20)	1.527(10)
P(1)	S(4)	2.096(2)	C(20)	C(21)	1.542(8)
S(1)	C(35)	1.810(9)	C(21)	C(22)	1.543(8)
O(1)	C(8)	1.463(8)	C(21)	C(23)	1.530(9)
C(2)	C(3)	1.372(10)	C(21)	C(24)	1.548(10)
O(2)	C(4)	1.358(8)	C(22)	C(26)	1.534(8)
O(2)	C(7)	1.420(9)	C(24)	C(25)	1.559(8)
S(2)	C(38)	1.818(7)	C(24)	C(27)	1.547(9)
O(3)	C(36)	1.409(10)	C(25)	C(26)	1.564(10)
O(3)	C(37)	1.440(9)	C(27)	C(28)	1.527(9)
C(3)	C(4)	1.385(10)	C(27)	C(29)	1.549(10)
C(4)	C(5)	1.389(9)	C(29)	C(30)	1.537(10)
C(5)	C(6)	1.395(10)	C(30)	C(31)	1.518(10)
C(8)	C(9)	1.504(9)	C(31)	C(32)	1.529(10)
C(8)	C(13)	1.531(8)	C(32)	C(33)	1.512(13)
C(9)	C(10)	1.532(9)	C(32)	C(34)	1.524(13)
C(10)	C(11)	1.552(8)	C(35)	C(36)	1.486(14)
C(11)	C(12)	1.534(8)	C(37)	C(38)	1.498(11)
C(11)	C(14)	1.546(8)			

Tabla 10.- Ángulos de la estructura cristalina del compuesto **16**.

Átomo	Átomo	Átomo	Angulo°	Átomo	Átomo	Átomo	Angulo°
S(1)	As(1)	S(2)	101.5(1)	C(18)	C(12)	C(11)	122.8(6)
S(1)	As(1)	S(3)	93.0(1)	C(18)	C(12)	C(13)	120.6(6)
S(1)	As(1)	S(4)	93.4(1)	C(12)	C(13)	C(8)	112.1(5)
S(2)	As(1)	S(3)	155.9(1)	C(16)	C(15)	C(11)	112.0(5)
S(2)	As(1)	S(4)	89.8(1)	C(16)	C(15)	C(19)	111.5(5)
S(4)	As(1)	S(3)	70.1(1)	C(19)	C(15)	C(11)	113.7(5)
C(2)	C(1)	P(1)	119.4(5)	C(17)	C(16)	C(15)	108.9(5)
C(6)	C(1)	P(1)	121.0(5)	C(22)	C(16)	C(15)	110.5(5)
C(6)	C(1)	C(2)	119.2(6)	C(22)	C(16)	C(17)	111.6(5)
C(1)	P(1)	S(3)	116.7(2)	C(18)	C(17)	C(16)	113.1(5)
C(1)	P(1)	S(4)	103.9(2)	C(12)	C(18)	C(17)	125.1(6)
O(1)	P(1)	C(1)	100.5(3)	C(20)	C(19)	C(15)	114.6(5)
O(1)	P(1)	S(3)	117.1(2)	C(19)	C(20)	C(21)	111.9(6)
O(1)	P(1)	S(4)	103.7(2)	C(20)	C(21)	C(22)	105.2(5)
S(3)	P(1)	S(4)	113.1(2)	C(20)	C(21)	C(24)	116.5(6)
C(35)	S(1)	As(1)	102.9(3)	C(22)	C(21)	C(24)	101.1(5)
C(8)	O(1)	P(1)	121.1(4)	C(23)	C(21)	C(20)	110.9(5)

C(3)	C(2)	C(1)	119.5(6)	C(23)	C(21)	C(22)	112.3(5)
C(4)	O(2)	C(7)	116.4(5)	C(23)	C(21)	C(24)	110.4(5)
C(38)	S(2)	As(1)	96.8(3)	C(16)	C(22)	C(21)	115.7(5)
P(1)	S(3)	As(1)	74.56(7)	C(16)	C(22)	C(26)	117.7(5)
C(36)	O(3)	C(37)	114.1(7)	C(26)	C(22)	C(21)	104.0(5)
C(2)	C(3)	C(4)	121.2(6)	C(21)	C(24)	C(25)	103.6(5)
P(1)	S(4)	As(1)	102.2(1)	C(27)	C(24)	C(21)	119.4(5)
O(2)	C(4)	C(3)	116.2(6)	C(27)	C(24)	C(25)	111.6(5)
O(2)	C(4)	C(5)	124.5(6)	C(24)	C(25)	C(26)	106.8(5)
C(3)	C(4)	C(5)	119.3(6)	C(22)	C(26)	C(25)	103.5(5)
C(4)	C(5)	C(6)	120.0(6)	C(24)	C(27)	C(29)	110.4(5)
C(1)	C(6)	C(5)	120.7(6)	C(28)	C(27)	C(24)	112.2(5)
O(1)	C(8)	C(9)	108.0(5)	C(28)	C(27)	C(29)	110.3(6)
O(1)	C(8)	C(13)	107.0(5)	C(30)	C(29)	C(27)	114.3(5)
C(9)	C(8)	C(13)	111.8(5)	C(31)	C(30)	C(29)	111.9(6)
C(8)	C(9)	C(10)	109.7(5)	C(30)	C(31)	C(32)	114.9(6)
C(9)	C(10)	C(11)	112.6(5)	C(33)	C(32)	C(31)	111.4(7)
C(10)	C(11)	C(15)	108.6(5)	C(33)	C(32)	C(34)	111.3(8)
C(12)	C(11)	C(10)	108.2(5)	C(34)	C(32)	C(31)	111.0(7)
C(12)	C(11)	C(14)	108.4(5)	C(36)	C(35)	S(1)	115.2(7)
C(12)	C(11)	C(15)	110.2(5)	O(3)	C(36)	C(35)	111.7(6)
C(14)	C(11)	C(10)	109.9(5)	O(3)	C(37)	C(38)	108.8(6)
C(14)	C(11)	C(15)	111.5(5)	C(37)	C(38)	S(2)	113.0(5)
C(13)	C(12)	C(11)	116.6(5)				