

## COMPLEJOS DE METALES DE TRANSICIÓN CON LIGANTES TRIDENTADOS S, N, O-DONADORES.

Arjona Fernández Denisse (1), Conejo Dávila Efraín (1), Alvarado Monzón José Carlos (2), Cristobal Gasga Crispín Silvano (2), López Jiménez Jorge Albino (2)

<sup>1</sup> [Escuela del Nivel Medio Superior Centro Histórico de León] | [denisse.arjona.22@gmail.com] | [econejo23@gmail.com]

<sup>2</sup> [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | [albinol@ugto.mx]

### Resumen

Se preparó un ligante tridentino S,N,O-donador, a partir de la reacción de condensación entre la acetilacetona y la 2-tiometilanilina. La asignación inequívoca de las señales de los protones y los carbonos en RMN, fue realizada por medio de experimentos bidimensionales de RMN: HSQC, HMQC y HMBC. Se estudió la reactividad de este ligante hacia iones metálicos de la primera serie de transición: Cu(II), Cu(I), Co(II) y Zn(II). Mientras que con ZnBr<sub>2</sub>, bajo las condiciones de estudio, no reacciona, con los otros iones metálicos si lo hace. Los resultados preliminares de su caracterización sugieren que con Cu(I) forma un complejo de tipo [Cu(S,N,O)PPh<sub>3</sub>], el cual presenta un proceso dinámico en disolución, probablemente por la disociación de la fosfina. Se sugiere que con Co(III) y Cu(II) forma complejos homolépticos.

### Abstract

Tridentate S,N,O-donor ligand prepared from condensation reaction between acetylacetone and 2-thiomethylaniline has been obtained. The unambiguous assignment of H and C signals in NMR were performed by two-dimensional NMR experiments: HSQC, HMQC and HMBC. The reactivity of this compound to metal ions of the first transition series: Cu (II), Cu (I), Co (II) and Zn (II) was studied. While not reaction was observed with ZnBr<sub>2</sub>, under the study conditions, with the other metal ions it does. The preliminary results of its characterization suggest that Cu (I) forms a complex of type [Cu (S, N, O) PPh<sub>3</sub>], which presents a dynamic process in solution, probably due to the dissociation of phosphine. It is suggested that with Co (III) and Cu (II) it forms homoleptic complexes.

### Palabras Clave

Coordinación; Cobre; Cobalto; Zinc.

## INTRODUCCIÓN

La vida es un proceso dinámico que implica constantes transformaciones en la composición química. Muchas de estas transformaciones son regidas por reacciones catalíticas, las cuales a su vez son controladas por enzimas. Las enzimas son moléculas cuya actividad catalítica promueve la aceleración de la velocidad de las reacciones químicas, y permiten que el equilibrio de la reacción se alcance más rápido. La mayoría de las enzimas son moléculas de proteínas con estructuras tridimensionales particulares, capaces de reconocer un sustrato específico. Los sitios activos de todas las proteínas y enzimas contienen uno o más iones metálicos, de modo que los sistemas metalobiomoleculares son en esencia, complejos metálicos altamente elaborados [1].

Un número importante de estudios dentro de la Bioquímica, Química de Coordinación y Bioinorgánica, se ha enfocado en la comprensión de la naturaleza y reactividad de las metaloenzimas [2]. De estas investigaciones se puede concluir, que la actividad específica de estas especies está íntimamente relacionada con la estructura de sus centros activos. Dichos centros se caracterizan por contener cantidades estequiométricas de uno o varios elementos metálicos y son considerados complejos de coordinación en los cuales los metales están unidos de forma estratégica a determinados ligandos.

La relación entre las propiedades de algunos complejos de coordinación de tipo sintético y las observadas en ciertas metaloenzimas, ha permitido a los químicos el diseño y la preparación de especies de bajo peso molecular capaces de realizar transformaciones similares a las que ocurren en los seres vivos; con ello también se ha buscado desarrollar métodos novedosos que permitan llevar a cabo transformaciones químicas bajo condiciones de reacción suaves, para la obtención de productos de interés biológico, industrial y de aplicaciones sintéticas. En este sentido, los derivados de ligantes bidentados que contienen principalmente átomos donadores O, N o S, han permitido acceder fácilmente a una serie de nuevos productos o procesos, logrando mejoras en cuanto a tiempos de reacción, la

disminución de reactivos, así como la formación de subproductos [3].

Por otra parte, la introducción de iones metálicos en un sistema biológico ha demostrado ser útil para tratamiento y diagnóstico de enfermedades; este campo de conocimiento es la Química Inorgánica Medicinal [4]. En este sentido, el uso de fármacos basados en metales ha tomado importancia para los investigadores desde el descubrimiento de las propiedades contra el cáncer del cisplatino por Rosenberg en la década de los 60[5].

Recientemente, los complejos multi metálicos han demostrado ser herramientas moleculares prometedoras en funciones biológicas, específicamente como quimioterapéuticos, agentes de diagnóstico y nano-portadores. De hecho, en años recientes han sido publicados numerosos reportes que describen el uso de complejos multi metálicos (metalodendrimeros) como agentes anticancerígenos potenciales [6,7]. Estos estudios han demostrado que existe un efecto dendrítico positivo el cual mejora las citotoxicidades contra las células cancerosas in vitro [8-11].

La presente investigación está dirigida hacia la síntesis de nuevas especies de coordinación que contienen principalmente metales de la primera serie de transición (Fe, Ni, Cu, Co y Zn) soportados por ligantes tridentados con átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Se pretende que los nuevos complejos permitan la mimetización de sitios activos de metaloenzimas; por ello también se estudiará la reactividad de los nuevos complejos frente a moléculas pequeñas. Aquí, se presentan los resultados preliminares sobre la reactividad de un ligante S,N,O-donador hacia especies de Cu(I), Cu(II), Co(II) y Zn(II).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos y disolventes utilizados fueron de marca Sigma–Aldrich y KEM, usados sin previa purificación. El éter de petróleo y el THF se secaron con sodio metálico a reflujo. Mientras que el diclorometano se secó con hidruro de calcio. Para todas las reacciones que implicaron el uso de un metal, se utilizó la técnica Schlenck. Los ligantes y las sales de cobre de partida fueron

sintetizadas de acuerdo a la bibliografía. La espectroscopia IR se realizó con un equipo de transformada de Fourier marca Bruker, modelo Tensor 27 con óptica sellada y desecada; cada muestra se analizó en forma de pastilla de bromuro de potasio, IR de Fisher Scientific Inc., con 8 repeticiones, de resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ , en un rango de frecuencia de  $(4000\text{ a }400)\text{ cm}^{-1}$ . La espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}$ , así como los espectros bidimensionales COSY, NOESY, HMBC y HSQC, se obtuvieron en un equipo Bruker de 500 MHz y 400 MHz empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente con TMS como estándar interno. El análisis elemental fue obtenido en un equipo Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer.

#### Síntesis de 4-[[2-(tiometil)fenil]imino]pent-2-en-2ol, $\text{L}_{\text{S,N,O}}$ .

Una disolución de 2-tiometilanilina (15 mmol, 2.08 g) en 10 mL de etanol, se adiciona a una disolución de acetilacetona (16 mmol, 1.601 g) y 60 mg de p-TsOH en 40 mL de etanol. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo en un baño de aceite durante toda la noche, observando la coloración de la disolución a amarillo. Al cabo de este tiempo, el disolvente se lleva a sequedad en rotaevaporador y se cristaliza de una disolución de  $\text{Et}_2\text{O}$ . El ligante se obtiene en forma de cristales incoloros con un rendimiento mayor del 80%.

A continuación, se presenta como ejemplo metodológico para la preparación de los complejos, la:

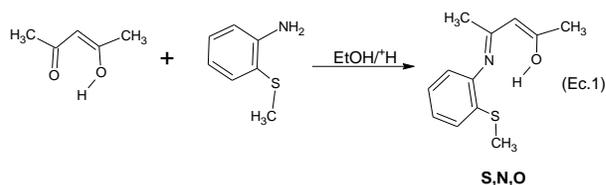
#### Síntesis del compuesto $[\text{Cu}(\text{S,N,O})\text{Cl}]_2$ .

En un matraz balón dotado con un sistema de reflujo, se coloca 0.5 mmol (115.6 mg) del ligante  $\text{S,N,O}$ -, 0.5 mmol (94.4 mg) de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 0.6 mmol de  $\text{Net}_3$ , en 30 mL de etanol. Después de una hora a reflujo, se evapora el disolvente a sequedad, y se cristaliza de diclorometano, obteniéndose un compuesto de color verde, con un rendimiento superior al 75%.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción de condensación entre la acetilacetona y la 2-tiometilanilina, en etanol a reflujo durante toda la noche y utilizando ácido paratoluensulfónico como catalizador, Ec. 1,

conduce con buenos rendimientos a la formación de un compuesto cristalino determinado como el ligante  $\text{S,N,O}$ , el cual ya ha sido reportado anteriormente utilizando otra metodología [12].



La caracterización de este compuesto se llevó a cabo mediante la comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) con los reportados en la bibliografía. Aunado a lo anterior, se registraron espectros bidimensionales con objeto de asignar cada hidrógeno y cada carbono en la molécula. En las figuras 1 y 2 se muestran los espectros de RMN HSQC y HMQC del ligante.

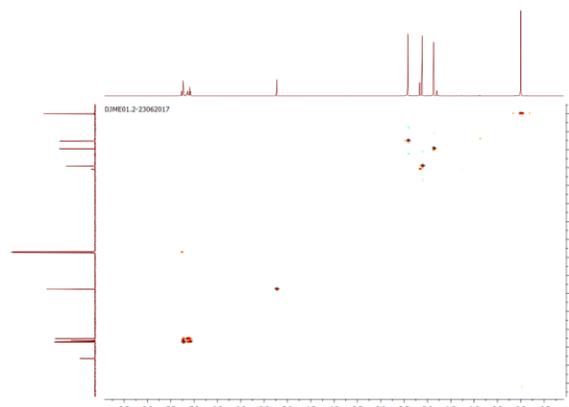
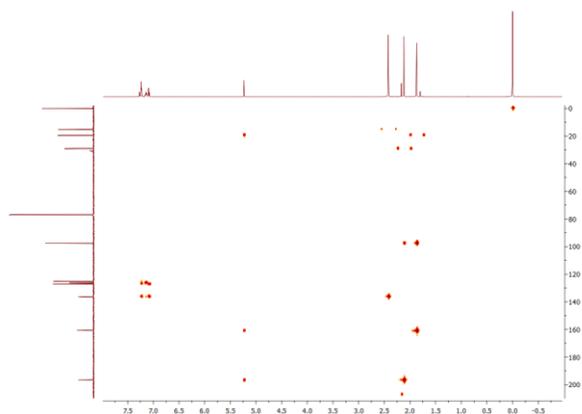


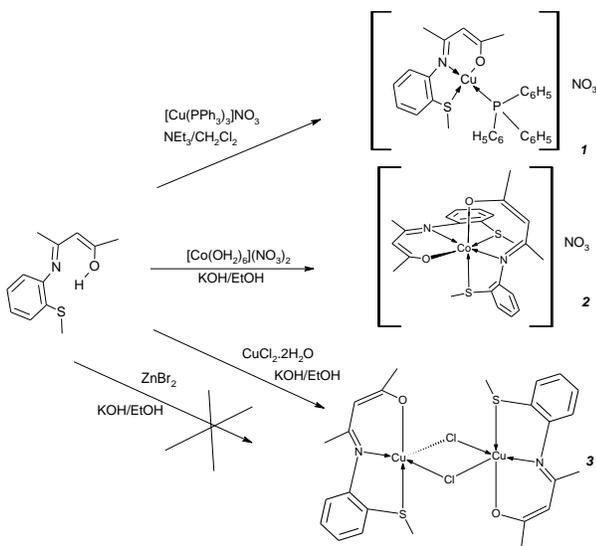
Figura 1. Espectro de RMN HSQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del Ligante  $\text{S,N,O}$ .

Así, los protones del grupo metilo que se encuentra unido al  $\text{C}=\text{O}$ , se encuentran desplazados a 1.87 ppm, y el carbono del mismo a 19.66 ppm. Por su parte, los protones y el carbono del metilo unido al  $\text{C}=\text{N}$ , se hallan a 2.11 y 29.31, respectivamente; mientras que, los protones y el carbono del metilo unido al azufre están en 2.42 y 15.34, respectivamente. El protón metínico y su carbono a 5.22 y 97.60. Finalmente, los carbonos correspondientes a los grupos carbonilo e imino se encuentran como singuletes desplazados a campo bajo, 160.80 y 196.53 ppm.



**Figura 2. Espectro de RMN HMQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del Ligante S,N,O**

Se probó la reactividad del ligante S,N,O con diversos iones metálicos. De esta manera, mientras que no hay reacción con ZnBr<sub>2</sub>, ni aún después de dos horas a reflujo, si reacciona con Co(II), Cu(II) y Cu(I), Esquema 1.



**Esquema 1. Reactividad del ligante S,N,O con diversos iones metálicos.**

La medida de la susceptibilidad magnética de los complejos **1** y **2**, en disolución, están de acuerdo para compuestos diamagnéticos, mientras que para **3**, su medida arroja resultados para un compuesto paramagnético. Cabe señalar, que los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} de **1**,

muestran señales anchas, posiblemente debido a un proceso dinámico en disolución, donde la fosfina puede estar dissociándose. Por lo anterior, es necesario realizar experimentos a temperatura variable.

Con respecto al complejo de cobalto, **2**, su medida del momento magnético implica que el cobalto se ha oxidado de (II) a (III).

## CONCLUSIONES

Se obtuvo un ligante tridentado de tipo AcNac, conteniendo átomos donadores S,N,O, el cual se caracterizó por las técnicas espectroscópicas y analíticas comunes. Se obtuvieron complejos de Cu(II), Cu(I), y Co(II). Las pruebas preliminares de caracterización sugieren que el complejo de Cu(II) es un dímico con fórmula [Cu(S,N,O)Cl]<sub>2</sub>, el de cobalto es un complejo homoléptico con fórmula [Co(S,N,O)]Cl y el de cobre un monómero de tipo [Cu(S,N,O)PPh<sub>3</sub>], el cual presenta un proceso dinámico en disolución.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a las SEP "Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015" por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto

## REFERENCIAS

- [1] In Bioinorganic Enzymology, R. Holm, E.I. Solomon, (1996) Eds., Chem. Rev. 96.
- [2] In Bioactive Molecules, "Metalloproteins: Chemical Properties and Biological Effects", S. Otsuka and T. Yamanaka, (1998) Eds., Elsevier, vol. 8, 311-317.
- [3] J.A. Ibers and R. H. Holm, (1980) Science, 204, 4453.
- [4] In Encyclopedia of Inorganic Chemistry, R.B. King, (2011) Ed., John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, Chapter 1, pp 1-10.
- [5] B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, (1969) Nature 222, 385.
- [6] A.K. Iyer, G. Khaled, J. Fang, H. Maeda, (2006) Drug Discov. Today, 11, 812.

[7] D.F. Baban, L.W. Seymour, (1998) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 34, 109.

[8] (a) B.A.J. Jansen, J. van der Zwan, J. Reedijk, H. Den, Dulk, J. Brouwer, (1999) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1429; (b) T.Kapp, A. Dullin, R. Gust, (2006) *J. Med.Chem.*, 49, 1182; (c) X. Zhao, S.C.J. Loo, P.P-F. Lee, T.T.Y. Tan, C.K. Chu, (2010) *J. Inorg. Biochem.*, 104, 105.

[9] (a) P. Govender, B. Therrien, G.S. Smith, (2012) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2853; (b) P. Govender, N.C. Antonels, J. Mattson, A.K. Renfrew, P.J. Dyson, J.R. Moss, B. Therrien, G.S. Smith, (2009) *J. Organomet. Chem.*, 694, 3470.; (c) P.C. Chellan, K.M. Land, A. Shoker, A. Au, S.H. An, D. Taylor, P.J. Smith, T. Riedd, P.J. Dyson, K. Chibale, G.S. Smith, (2014) *Dalton Trans.*, 43, 513.

[10] (a) P. Govender, A.K. Renfrew, C.M. Clavel, P.J. Dyson, B. Therrien, G.S. Smith, (2011) *Dalton Trans.* 40, 1158; (b) P. Govender, L.C. Sudding, C.M. Clavel, P.J. Dyson, B. Therrien, G.S. Smith, (2013) *Dalton Trans.* 42, 1267; (c) P. Govender, F. Edafe, B.C.E. Makhubela, P.J. Dyson, B. Therrien, G.S. Smith, (2014) *Inorg. Chim. Acta* 409, 112.

[11] (a) B.C.E. Makhubela, A.M. Jardine, G. Westman, G.S. Smith, (2012) *Dalton Trans.* 41, 10715; (b) M. Enamullah, A.K.M.R. Uddin, A.-C. Chamayou, C. Janiak, *Z. Naturforsch.* 62b, 2007, 807; (c) CCDC 987697.

[12] H. Katsuma, M. Onishi and K. Kurita (1983) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56, 1410-1413