

TESIS DE DOCTORADO

COMPLEJOS
METALOSUPRAMOLECULARES DE Cu(I),
Ag(I), Au(I), Pd(II) y Pt(II): SÍNTESIS,
CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y
PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Luis Miguel González Barcia

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**Complejos metalosupramoleculares de Cu(I), Ag(I), Au(I),
Pd(II) y Pt(II): síntesis, caracterización estructural y
propiedades biológicas**

D. Luis Miguel González Barcia

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 30 de septiembre de 2019

Fdo. Luis Miguel González Barcia





AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES / TUTOR DE LA TESIS

**Complejos metalosupramoleculares de Cu(I), Ag(I), Au(I),
Pd(II) y Pt(II): síntesis, caracterización estructural y
propiedades biológicas**

D. Manuel Rafael Bermejo Patiño

Dña. Ana María González Noya

Dña. Rosa María Pedrido Castiñeiras

INFORMAN:

*Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. **Luis Miguel González Barcia**, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

En Santiago de Compostela, 30 de septiembre de 2019

Fdo. Manuel R. Bermejo
Patiño

Fdo. Ana M^a González
Noya

Fdo. Rosa M^a Pedrido
Castiñeiras



Agradecimientos

A lo largo de todos estos años he tenido la oportunidad de aprender y rodearme de grandes personas y he de reconocer que gracias a ellas esta tesis ha podido materializarse. Por todo el trabajo y cariño recibido tengo mucho que agradecer.

En primer lugar, a mis directores de tesis: Manuel R. Bermejo, Ana M. González y Rosa Pedrido, su ayuda y apoyo ha sido un pilar fundamental durante todo este tiempo.

A mis compañeros de laboratorio que me han enseñado y guiado en el transcurso de esta aventura. En especial a Jose Luis, M^a José y Sandra con quienes he compartido grandes momentos y actividades de grupo.

Al profesor Antonio Sousa por sus largas charlas, ayuda y preocupación.

A todas las personas que forman parte del grupo Suprabioin.

A los profesores, compañeros y personal del departamento de Química Inorgánica.

A la Universidad de Santiago de Compostela y a todo su personal. A los diferentes servicios de la RIADT por su ayuda en la caracterización de los compuestos. Al Servicio Universitario de Residencias (SUR) por todos estos años compartidos. Al área de deportes, en especial al profesor Amancio Rial, por descubrirme el mundo de la meditación.

A la Xunta de Galicia por la concesión de un contrato predoctoral durante el transcurso de esta tesis.

To Trinity College Dublin, professor Thorfinnur Gunnlaugsson (Thorri) and Dr Sankarasekaran Shanmugaraju (Raju) that made feel at home during my stay. Also, to all my Irish mates: Sachi, Dermot, Eoin, Bjørn, Chris, Sandra, Elena, Amy, Hannah, Isabel, Jason, Bruno, June, Adam, Fergus, Emanuele, Anna, Sam, Oxana, Gearóid and Niklas, for all the good moments.

A mi familia por estar siempre ahí y demostrarme lo afortunado que soy. A mi madre Carmen, luchadora incansable, por ser una amiga y guía a lo largo de todo este tiempo. A mis padrinos José Luis e Isabel por su ayuda y afecto desinteresado. A mi abuela Maruja por todo su cariño. A mis primos Susana, Alejandro y Nicolás por su preocupación. A mi ahijado Ismael, con solo dos añitos has sido una luz en los momentos más duros de esta tesis. A las personas que desgraciadamente no están, mi abuelo Gumersindo y mi bisabuela Narcisa, gracias a vuestra ayuda he podido llegar hasta aquí.

A mis mascotas, Sultán, Petra, Melendi, Coque nuestros largos paseos han sido de gran ayuda en los momentos más duros.

A todas las personas que de alguna manera han estado involucradas en todo este viaje.

MUCHAS GRACIAS.



Índice

Summary

Abreviaturas

1. Introducción	1
1.1. Química Supramolecular	1
1.1.1. Autoensamblaje dirigido por iones metálicos	2
1.1.2. Interacciones no covalentes	3
1.1.2.1. Enlaces de hidrógeno.....	3
1.1.2.2. Apilamiento π - π	4
1.1.2.3. Fuerzas de Van der Waals.....	5
1.1.2.4. Interacción catión- π	5
1.2. Arquitecturas metalosupramoleculares autoensambladas	6
1.2.1. Helicatos	6
1.2.1.1. Partes de un helicato	7
1.2.1.2. Clasificación de helicatos.....	8
1.2.1.3. Los helicatos y el ADN.....	10
1.2.1.4. Aplicaciones de los helicatos	11
1.2.2. Mesocatos	14
1.2.2.1. Apliaciones de los mesocatos	15
1.3. Metales de transición	17
1.3.1. Paladio y platino	17
1.3.2. Cobre	18
1.3.3. Plata y oro.....	20
1.4. Ligandos	21
1.4.1. Ligandos base de Schiff.....	21
1.4.1.1. Aplicaciones de los ligandos base de Schiff y de sus complejos metálicos	22

1.4.2. Ligandos bistiosemicarbazona, tiosemicarbazona y semicarbazona	26
1.4.2.1. Modos de coordinación	27
1.4.2.2. Aplicaciones de los ligandos <i>bistiosemicarbazona</i> , tiosemicarbazona y de sus complejos metálicos	28
1.4.2.3. Aplicaciones de los ligandos semicarbazonas y de sus complejos metálicos	30
2. Objetivos y plan de trabajo.....	33
2.1. Objetivos.....	33
2.1.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn).....	34
2.1.2. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL ^R)	35
2.1.3. Ligandos fosfino-semicarbazona (HS ^R)	36
2.1.4. Ligandos <i>bistiosemicarbazona</i> (H ₂ L)	37
2.2. Plan de trabajo	38
3. Complejos metálicos derivados de ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn)	41
3.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn).....	42
3.1.1. Síntesis de los ligandos	44
3.1.2. Caracterización de los ligandos	45
3.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental	45
3.1.2.2. Espectroscopia infrarroja	46
3.1.2.3. Difracción de rayos X	47
3.1.2.4. Espectrometría de masas.....	49
3.1.2.5. Espectroscopia de RMN	50
3.2. Síntesis y caracterización de los complejos	53
3.2.1. Síntesis de los complejos	53
3.2.2. Caracterización de los complejos	56
3.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental	56
3.2.2.2. Espectroscopia infrarroja	57
3.2.2.3. Difracción de rayos X	60

3.2.2.4. Espectrometría de masas	64
3.2.2.5. Espectroscopia de RMN.....	66
3.2.2.6. Conductividad molar.....	72
3.2.2.7. Propuesta estructural	73
3.3. Estudios biológicos	75
3.3.1. Estudios de citotoxicidad.....	75
3.3.2. Interacción con ADN.....	78
3.4. Conclusions	83
4. Complejos metálicos derivados de ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R).....	85
4.1. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R)	91
4.1.1. Síntesis de los ligandos	92
4.1.2. Caracterización de los ligandos	93
4.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	93
4.1.2.2. Espectroscopia infrarroja.....	94
4.1.2.3. Difracción de rayos X	95
4.1.2.4. Espectrometría de masas	98
4.1.2.5. Espectroscopia de RMN.....	99
4.2. Síntesis y caracterización de los complejos	104
4.2.1. Síntesis química de los complejos	104
4.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	108
4.2.1.2. Espectroscopia infrarroja.....	109
4.2.1.3. Difracción de rayos X	113
4.2.1.4. Espectrometría de masas	124
4.2.1.5. Espectroscopia de RMN.....	127
4.2.1.6. Conductividad molar	133
4.2.1.7. Propuesta estructural para los complejos de síntesis química	134
4.2.2. Síntesis electroquímica de los complejos.....	136
4.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	140

4.2.2.2. Espectroscopia infrarroja	141
4.2.2.3. Difracción de rayos X	144
4.2.2.4. Espectrometría de masas	161
4.2.2.5. Espectroscopia de RMN	163
4.2.2.6. Conductividad molar.....	174
4.2.2.7. Propuesta estructural de los complejos de síntesis electroquímica	175
4.3. Similitudes y diferencias entre los complejos de síntesis química y electroquímica	176
4.4. Estudios de absorción Uv-Vis y emisión de fluorescencia	178
4.4.1. Estudios de absorción Uv-Vis.....	178
4.4.2. Estudios de emisión de fluorescencia.....	180
4.5. Estudios biológicos	182
4.5.1. Estudios de citotoxicidad.....	183
4.5.2. Estudios de inducción de la apoptosis.....	184
4.5.3. Interacción con ADN	186
4.5.4. Inhibición de la tiorredoxina reductasa (TrxR)	187
4.5.5. Estudios de biodistribución celular.....	189
4.6. Conclusiones	191
5. Complejos metálicos derivados de un ligando fosfino-semicarbazona (HS^{Ph})	193
5.1. Ligandos fosfino-semicarbazonas (HS^R).....	194
5.1.1. Síntesis del ligando	195
5.1.2. Caracterización del ligando HS ^{Ph}	195
5.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	196
5.1.2.2. Espectroscopia infrarroja	196
5.1.2.3. Espectrometría de masas	197
5.1.2.4. Espectroscopia de RMN	198
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos	201

5.2.1. Síntesis química de los complejos	201
5.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	203
5.2.1.2. Espectroscopia infrarroja.....	204
5.2.1.3. Difracción de rayos X	206
5.2.1.4. Espectrometría de masas	214
5.2.1.5. Espectroscopia de RMN.....	216
5.2.1.6. Conductividad molar	220
5.2.1.7. Propuesta estructural	221
5.2.2. Síntesis electroquímica de los complejos.....	222
5.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	224
5.2.2.2. Espectroscopia infrarroja.....	225
5.2.2.3. Difracción de rayos X	226
5.2.2.4. Espectrometría de masas	230
5.2.2.5. Espectroscopia de RMN.....	231
5.2.2.6. Conductividad molar	234
5.2.2.7. Propuesta estructural	234
5.3. Conclusions	235
6. Complejos de plata(I) derivados de un ligando <i>bistiosemicarbazona</i> (H₂L)	237
6.1. Ligando <i>bistiosemicarbazona</i> (H₂L).....	240
6.1.1. Síntesis del ligando	240
6.1.2. Caracterización del ligando H ₂ L	241
6.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	241
6.1.2.2. Espectroscopia infrarroja.....	241
6.1.2.3. Espectrometría de masas	242
6.1.2.4. Espectroscopia de RMN.....	243
6.2. Síntesis y caracterización de los complejos	245
6.2.1. Síntesis electroquímica del complejo de plata(I)	245
6.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental.....	245
6.2.1.2. Espectroscopia infrarroja.....	246

6.2.1.3. Difracción de rayos X	247
6.2.1.4. Espectrometría de masas	255
6.2.1.5. Espectroscopia de RMN de ^1H	256
6.2.1.6. Conductividad molar.....	257
6.2.2. Síntesis química de los complejos	257
6.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental	258
6.2.2.2. Espectroscopia infrarroja	259
6.2.2.3. Espectrometría de masas	261
6.2.2.4. Espectroscopia de RMN de ^1H	262
6.2.2.5. Conductividad molar.....	263
6.2.2.6. Propuesta estructural	264
6.3. Conclusions	265
Apéndice.....	267
A1. Disolventes y reactivos.....	267
A1.1. Disolventes	267
A1.2. Reactivos	268
A1.2.1. Anilinas, semicarbazidas y tiosemicarbazidas	268
A1.2.2. Metales	268
A1.2.3. Sales metálicas	269
A1.2.4. Otros compuestos	269
A2. Técnicas experimentales de estudio	270
A2.1. Análisis elemental.....	270
A2.2. Determinación de puntos de fusión.....	270
A2.3. Espectroscopia infrarroja	270
A2.4. Difracción de rayos X de monocristal.....	271
A2.5. Espectrometría de masas	271
A2.6. Espectroscopia de RMN	271
A2.7. Conductividad molar	272
A2.8. Espectroscopia Uv-Vis	272
A2.9. Emisión de fluorescencia.....	272

A3. Síntesis de precursores.....	272
A3.1. Síntesis del 2-difenilfosfinobenzaldehído (ALD)	272
A3.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental	274
A3.1.2. Espectroscopia infrarroja	275
A3.1.3. Espectrometría de masas	275
A3.1.4. Espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P	276
A3.2. Síntesis de la 4- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-3-tiosemicarbazida ($\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$)	278
A3.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental	279
A3.2.2. Espectroscopia infrarroja	279
A3.2.3. Espectrometría de masas	280
A3.2.4. Espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C	281
A4. Síntesis electroquímica de los complejos.....	282
A4.1. Montaje de la síntesis electroquímica	283
A4.2. Procedimiento de síntesis	284
A5. Ensayos de citotoxicidad	285
A6. Estudios de inducción de la apoptosis	287
A7. Inhibición de la tiorredoxina reductasa (trxR)	287
A8. Interacción con ADN.....	287
A8.1. Espectroscopia Uv-Vis	288
A8.2. Dicroísmo circular y lineal	289
A9. Estudios de biodistribución celular	289
A10. Datos de caracterización	291
A10.1. Datos de caracterización de los ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn) y de sus complejos de Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) y Au(I)	291
A10.2. Datos de caracterización de los ligandos fosfino- tiosemicarbazona (HL^{R}) y de sus complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I)	295

A10.3. Datos de caracterización del ligando fosfino-semicarbazona (HS ^{Ph}) y de sus complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I).....	305
A10.4. Datos de caracterización del ligando <i>bistiosemicarbazona</i> (H ₂ L) y de sus complejos de Ag(I).....	308
A11. Datos cristalográficos, distancias de enlace y ángulos.....	310
A11.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn) y complejos.....	310
A11.1.1. Ligandos LP1, LP2 y LP3	310
A11.1.2. [Pd ₃ (LP1) ₃]Cl ₆ ·nH ₂ O (n=57.5)	312
A11.2. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL ^R) y complejos.....	313
A11.2.1. Ligandos HL ^{MeOPh} y HL ^{NO₂Ph}	313
A11.2.2. [Ag ₇ (L ^{MeOPh}) ₆](NO ₃) y [Ag ₇ (L ^{NO₂Ph}) ₆](PF ₆)·3CH ₃ CN	315
A11.2.3. [Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂ ·CH ₃ CN·H ₂ O	317
A11.2.4. [Au(HL ^{NO₂Ph}) ₂]Cl·CH ₃ OH y [Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]·CH ₃ OH·H ₂ O	318
A11.2.5. [Cu _n L ^{Me} _n]·CH ₃ CN	320
A11.2.6. [Ag(L ^{Me})(HL ^{Me}) ₂]·CH ₃ CN	321
A11.2.7. [Ag ₄ (L ^{Et}) ₄]·6.549CH ₃ CN, [Ag ₄ (L ^{Ph}) ₄] y [Ag ₄ (L ^{MeOPh}) ₄]·2CH ₃ CN	322
A11.2.8. [Au ₂ (L ^{Me}) ₂], [Au ₂ (L ^{MeOPh}) ₂]·2CH ₃ CN y [Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]·2C ₂ H ₆ OS	325
A11.3. Complejos del ligando fosfino-semicarbazona (HS ^{Ph})	327
A11.3.1. [Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ COO)]	327
A11.3.2. [Ag(HS ^{Ph}) ₂](PF ₄)	328
A11.3.3. [Ag ₂ (HS ^{Ph}) ₂ (CH ₃ OH) ₂](NO ₃) ₂	329
A11.3.4. [Cu ₅ (S ^{Ph}) ₅]·4.7CH ₃ CN·5.2CH ₂ Cl ₂	330
A11.4. Complejos del ligando <i>bistiosemicarbazona</i> H ₂ L.....	331
A11.4.1. [Ag ₄ (L) ₂]	331

Summary

This thesis contains an exhaustive coordinative study that employs M(I) (M= Cu, Ag, Au), Pd(II) and Pt(II) ions and a wide variety of ligands functionalised with phosphine (Schiff bases, thiosemicarbazones and semicarbazone). With this set of precursors we pretend to isolate nice but functional supramolecular architectures like helicates or mesocates. The election of these metal ions is supported by the fact that they are involved in relevant metallodrugs like *Auranofin* or *Cisplatin* and also because some of these ions, eg. Au(I), Pd(II) and Pt(II), have been scarcely explored in terms of their Supramolecular Chemistry. Our aim is to get new and valuable information about the different factors involved in the supramolecular self-assembly process (metal ion, methodology, etc.).

The strategy to incorporate a soft donor atom like phosphorus into the mentioned skeletons was successful as we have been able to isolate a wide number of M(I) (M= Cu, Ag, Au), Pd(II) and Pt(II) complexes. In most of cases two different synthetic methodologies have been employed for the synthesis of the metallocompounds: electrochemical synthesis that uses the pure metal as starting metallic material and chemical synthesis that employs metal salts. It is of special relevance the use of the electrochemical procedure in order to obtain new families of Au(I) complexes that may display different nature and properties than those prepared with gold salts.

A selection of the prepared compounds has been biologically studied. Thus, we have performed some cytotoxicity assays together with some preliminary studies of the targeted biomolecule (DNA or ThioRedoxin reductase), between others.

Besides, a rare but interesting desulfurization process in a silver(I) *bisthiosemicarbazone* cluster helicate driving to a sulphate dihelicate has been studied in detail. We have performed different probes that let us to propose a tentative mechanism that explain this desulfurization process.



Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
AEDT	ácido etilendiaminotetraacético
BSA	en estudios de inhibición de TrxR, albúmina de suero bovino
d	en RMN doblete
DC	dicroísmo circular
DCTB	matriz MALDI, T2-(3-(4-t-butilfenil)-2-metil-2-propeniliden)malononitrilo
dd	en RMN doble doblete
DL	dicroísmo lineal
DMF	N,N'-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTNB	ácido ditionitrobenzoico
EC ₅₀	concentración efectiva media
ESI	ionización por electrospray, técnica de masas
f	en IR intensidad de señal fuerte
FBS	fetal bovine serum, serum para inhibición del crecimiento celular
h	en IR y Uv-Vis bandas o señales que aparecen como hombros
IC ₅₀	en estudios de citotoxicidad, concentración inhibitoria
IR	espectroscopia infrarroja
L	ligando
M	centro metálico

m	en RMN multiplete, en IR intensidad de señal media
MALDI-TOF	desorción/ionización láser asistida por matriz, técnica de masas
mf	en IR intensidad de señal muy fuerte
MTT	bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazonio
NaDPH	en estudios de inhibición de TrxR, nicotidamina adenina nucleótico fosfato
P.f.	puntos de fusión
PBS	phosphate buffered saline, tampón
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
RPMI	Roswell Park Memorial Institute Medium, medio de cultivo celular
s	en RMN singlete
sa	en RMN singlete o señal ancha
T	temperatura
t	en RMN triplete, tiempo
TNB	ácido 2-nitro-5-tiobenzoico
Uv-Vis	ultravioleta-visible

1. Introducción

La Química es una ciencia fundamental para la comprensión de la vida. Desde su establecimiento como ciencia moderna en el siglo XVIII se han sintetizado e investigado un enorme número de compuestos con el fin de comprender sus propiedades. En este periodo es donde la Química Molecular, basada en la ruptura y formación de enlaces covalentes, ha resultado un pilar imprescindible.

A partir del siglo XX la Química mira *más allá de la molécula*, investigando otras interacciones diferentes al enlace covalente, estableciéndose así la Química Supramolecular.

1.1. Química Supramolecular

En el año 1978 el Premio Nobel de Química Jean-Marie Lehn introdujo el término Química Supramolecular,¹ unión de sistemas mediante fuerzas intermoleculares (interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, Van der Waals o apilamiento π - π , entre otras) de manera reversible.

La Química Supramolecular² ha resultado ser uno de los campos más prolíficos de la ciencia en los últimos cincuenta años debido, fundamentalmente, a su carácter multidisciplinar. La Química de Coordinación, Química Orgánica, la Ciencia de Materiales, la Biología o la Física son algunas de las áreas implicadas en este campo.

Precisamente, la combinación entre la Química Supramolecular y la Química de Coordinación dio lugar al diseño y estudio de estructuras

¹ J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871.

² a) J.-M. Lehn, *Science*, **1985**, *227*, 849. b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 89. c) M. C. T. Fife, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 393. d) J. F. Stoddart, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 14. e) S. I. Stupp, L. C. Palmer, *Chem. Mater.*, **2014**, *26*, 507. f) D. B. Amabilino, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2376.

metalosupramoleculares,³ surgidas de la unión entre metales y ligandos orgánicos.

1.1.1. Autoensamblaje dirigido por iones metálicos

La formación de un complejo metálico es un proceso espontáneo en el que existen una serie de factores que juegan un papel fundamental a la hora de obtener estructuras concretas. Las preferencias coordinativas de un centro metálico,⁴ los átomos dadores presentes en el ligando o las fuerzas de interacción presentes en la estructura son algunos de los factores que gobiernan ese proceso.

En los compuestos de coordinación los centros metálicos actúan como puntos de anclaje manteniendo unidos a los ligandos y orientándolos en una dirección espacial determinada (Figura 1).

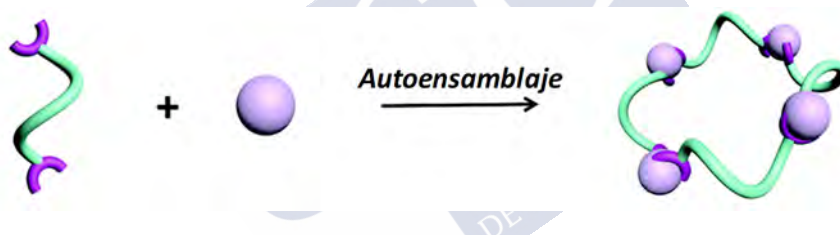


Figura 1. Representación del proceso de autoensamblaje dirigido por iones metálicos.⁵

En consecuencia, la elección de un centro metálico adecuado según sus preferencias coordinativas y su carácter duro/blando⁶ es un factor clave para determinar la metaloarquitectura que se desea obtener. Sin embargo, a pesar de tener en consideración la capacidad coordinativa del centro metálico no hay

³ a) P. J. Lusby, P. Müller, S. J. Pike, A. M. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16398. b) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 371. c) J. A. Findlay, C. J. McAdam, J. J. Sutton, D. Preston, K. C. Gordon, J. D. Crowley, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 3614.

⁴ a) L. Rulísek, J. Vondrásek, *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, *71*, 115. b) A. Lopez, J. Liu, *ChemNanoMat*, **2017**, *3*, 670. c) Y. Zhang, H. Li, Z. Wang, K. Liu, S. Jiao, Y. Liu, Z. Xiao, J. Xu, L. Wang, *J. Solid State Chem.*, **2019**, *275*, 124.

⁵ L.-J. Chen, H.-B. Yang, M. Shionoya, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2555.

⁶ a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533. b) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 581. c) R.-L. Ho, *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 1.

garantías de obtener la arquitectura deseada. El diseño de un ligando adecuado junto a otras magnitudes (interacciones intra- o intermoleculares) influyen también en la estructura resultante.

1.1.2. Interacciones no covalentes

*“La Química Supramolecular es la química de los enlaces intermoleculares, cubriendo las estructuras y funciones de las entidades formadas por asociación de dos o más especies químicas”.*⁷

A continuación, se exponen los aspectos más destacables de las interacciones de carácter no covalente más relevantes para esta tesis.

1.1.2.1. Enlaces de hidrógeno

El enlace de hidrógeno, $X-H^{\delta+}\cdots Y^{\delta-}$, es un tipo de interacción dipolo-dipolo de carácter débil que se forma entre un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo electronegativo (X= halógeno, O, N, S; habitualmente) y otro átomo electronegativo que presente pares electrónicos libres.⁸ La fortaleza de este enlace ($5-65 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) depende fundamentalmente de los átomos dadores (X) y aceptores (Y) que participan, clasificándose en débiles, moderados o fuertes.⁹

El enlace de hidrógeno está ampliamente presente en sistemas biológicos,¹⁰ como la molécula de ADN. La interacción mediante enlace de hidrógeno de las bases del ADN (Figura 2) une ambas cadenas de polinucleótidos y establece la estructura en forma de hélice β .¹¹

⁷ J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4763.

⁸ a) T. Steiner, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, **1998**, *0*, 891. b) G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, **2005**, 2995.

⁹ a) G. Gilli, P. Gilli, *J. Molec. Struct.* **2000**, *552*, 1. b) S. J. Grabowski, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 10739. c) T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48.

¹⁰ a) J. A. DiVerdi, S. J. Opella, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1761. b) G. K. Ackers, M. L. Doyle, D. Myers, M. A. Daugherty, *Science*, **1992**, *255*, 54. c) C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3581. d) E. D. Głowacki, M. Irimia-Vladu, S. Bauer, *J. Mater. Chem.*, **2013**, *1*, 3742.

¹¹ a) J. D. Crick, F. H. C. Crick, *Nature*, **1953**, *171*, 737. b) M. H. F. Wilkins, A. R. Stokes, H. R. Wilson, *Nature*, **1953**, *171*, 738. c) R. E. Franklin, R. G. Gosling, *Nature*, **1953**, *171*, 740. d) G. Wilkins, *Nature*, **2013**, *496*, 434.

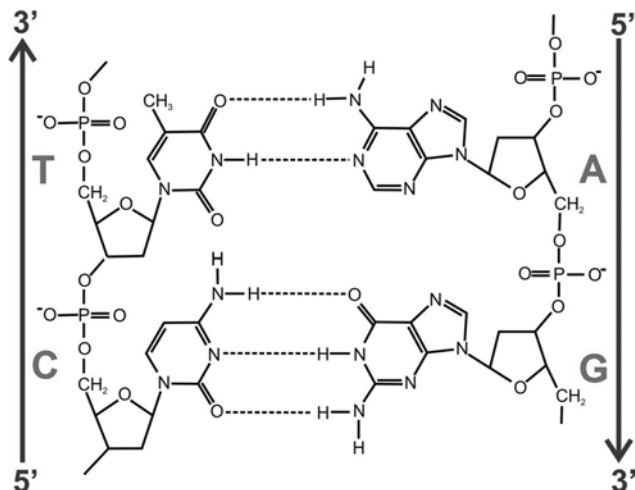


Figura 2. Enlaces de hidrógeno entre las bases complementarias del ADN.¹²

1.1.2.2. Apilamiento π - π

El apilamiento π - π es una interacción de carácter débil (≈ 2 Kcal·mol⁻¹) que se origina en sistemas con anillos aromáticos.¹³ Pueden ser en *forma-T* o *cara-cara* (Figura 3) según la disposición que adopten los anillos aromáticos: perpendicular o alineada, respectivamente. La gran repulsión electrostática de los electrones presentes en el orbital π hace que la disposición *cara-cara* sea menos estable.

Al igual que ocurre con el enlace de hidrógeno las interacciones de apilamiento π - π están presentes en multitud de biomoléculas como en la estructura β -ADN, contribuyendo al giro de la estructura¹⁴ y a la estabilización de la hélice,¹⁵ o en la formación de la estructura terciaria de muchas proteínas.¹⁶

¹² S. E. Harding, G. Channell, M. K. Phillips-Jones, *Biochem. Soc. Trans.*, **2018**.

¹³ a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525. b) C. R. Martínez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2191.

¹⁴ a) V. R. Cooper, T. Thonhauser, A. Puzder, E. Schröder, B. I. Lundqvist, D. C. Langreth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1304. b) C. D. M. Churchill, S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 16046. c) J. Poater, M. Swart, F. M. Bickelhaupt, C. F. Guerra, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4691.

¹⁵ P. Mignon, S. Loverix, J. Steyaert, P. Geerlings, *Nucleic Acids Res.*, **2005**, *33*, 1779.

¹⁶ a) J. Singh, J. M. Thornton, *FEBS Lett.*, **1985**, *191*, 1. b) S. K. Burley, G. A. Petsko, *Adv. Protein Chem.*, **1988**, *39*, 125. c) C. A. Hunter, J. Singh, M. Thornton, *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 15458.

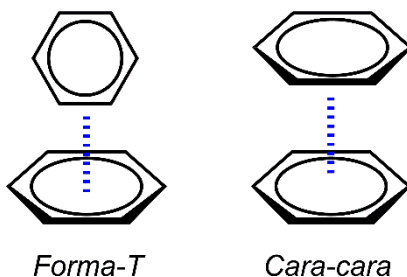


Figura 3. Disposición adoptada por los anillos en las interacciones de apilamiento π - π .

1.1.2.3. Fuerzas de Van der Waals

Son interacciones débiles que se establecen entre moléculas neutras debido a la atracción o repulsión eléctrica.¹⁷ Pueden ser de tres tipos de acuerdo con la polaridad de las moléculas:

- i. *dipolo-dipolo*: se establece una interacción entre los polos opuestos de moléculas polares;
- ii. *dipolo-dipolo inducido*: la aproximación de una molécula polar induce un dipolo transitorio a una molécula apolar;
- iii. *dispersión o fuerzas de London*: entre moléculas apolares se pueden inducir dipolos transitorios generando fuerzas atractivas muy débiles.

1.1.2.4. Interacción catión- π

Es una fuerza intermolecular no covalente de tipo electrostático que se establece entre un ión cargado positivamente y un sistema π perteneciente a un anillo aromático (Figura 4).¹⁸ Esta clase de interacciones están muy presentes en

¹⁷ a) H. Margenau, *Rev. Mod. Phys.*, **1939**, *11*, 1. b) S. Kawai, A. S. Foster, T. Björkman, S. Nowakowska, J. Björk, F. F. Canova, L. H. Gade, T. A. Jung, E. Meyer, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 11559.

¹⁸ T. J. Shepodd, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6085.

la naturaleza contribuyendo en la estabilización de las proteínas, entre otras funciones.¹⁹

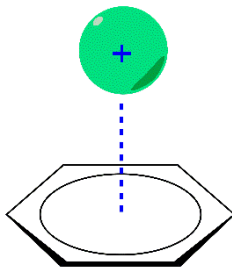


Figura 4. Representación esquemática de una interacción catión- π .

1.2. Arquitecturas metalosupramoleculares autoensambladas

La unión entre ligandos orgánicos e iones metálicos ha dado lugar a un gran número de metaloarquitecturas supramoleculares autoensambladas tales como helicatos, mesocatos, rejillas,²⁰ o dendrímeros,²¹ entre otras. A continuación, se describen en mayor profundidad las estructuras tipo helicato y mesocato por ser las de mayor relevancia para esta tesis.

1.2.1. Helicatos

En el año 1987 Jean Marie Lehn²² introdujo el término helicato para describir una metaloarquitectura que presentaba una disposición helicoidal. Un helicato metálico²³ está constituido por dos o más ligandos orgánicos coordinados a

¹⁹ a) J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 9459. b) R. S. Prajapati, M. Sirajuddin, V. Durani, S. Sreeramulu, R. Varadarajan, *Biochemistry*, **2006**, *45*, 15010.

²⁰ a) J. G. Hardy, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 7881. b) S.-Q. Wu, Q.-W. Xie, G.-Y. An, X. Chem, C.-M. Liu, A.-L. Cui, H.-Z. Kou, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 4369. c) X. Su, I. Aprhamian, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 1963. d) Q. Yang, J. Tang, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 769.

²¹ a) N. Baartzes, C. Szabo, M. Genriu, F. Imre-Lucaci, S. A. Dorneanu, E. Fischer-Fodor, G. S. Smith, *Inorg. Chem. Commun.*, **2018**, *98*, 75. b) M. Maroto-Díaz, N. S. del Olmo, L. Muñoz-Moreno, A. M. Bajo, M. J. Carmena, R. Gómez, S. García-Gallego, F. J. de la Mata, *Eur. Polym. J.*, **2019**, *113*, 229. c) B. Ali, S. Imar, F. Laffir, T. McCormac, *J. Electroanal. Chem.*, **2019**, *836*, 77.

²² J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, *84*, 2565.

²³ a) M. J. Romero, V. Suárez, S. Fernández-Fariña, M. Maneiro, E. Martínez-Núñez, G. Zaragoza, A. M. González-Noya, R. Pedrido, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 4884. b) V. C. Thi Le, H. D. Mai, P. Kang,

iones metálicos de tal forma que se enrollan alrededor de ellos (Figura 5). Esta disposición helicoidal determina una de sus propiedades fundamentales, son estructuras quirales.

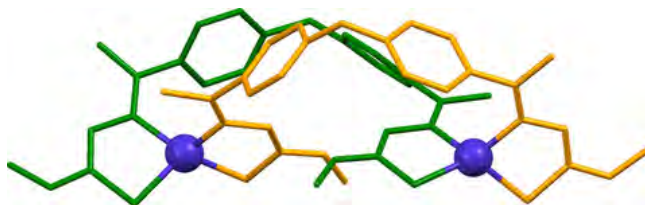


Figura 5. Representación de un helicato de cobalto.^{23a}

1.2.1.1. Partes de un helicato

Los helicatos metalosupramoleculares están constituidos por hebras orgánicas (ligandos) enrolladas alrededor de iones metálicos. Los ligandos, a su vez, están formados por dominios enlazantes donde se sitúan los átomos dadores, y un espaciador que actúa como separador entre las regiones enlazantes (Figura 6). Asimismo, el dominio espaciador puede contener o no átomos dadores. La helicidad de la estructura, como se ha dicho anteriormente, viene determinada por el cruzamiento o no de los ligandos alrededor de los centros metálicos (Figura 7).



Figura 6. Partes presentes en una hebra orgánica.

El espaciador presente en los ligandos orgánicos cumple un papel fundamental para la obtención de las estructuras helicoidales. Debe poseer la

H. Yoo, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 2472. c) E. Chinnaraja, R. Arunachalam, E. Suresh, S. K. Sen, R. Natarajan, P. Subramanian, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 4465.

suficiente rigidez para evitar la formación de compuestos mononucleares, pero a su vez permitir que los dominios enlazantes se enrollen en torno a los centros metálicos.

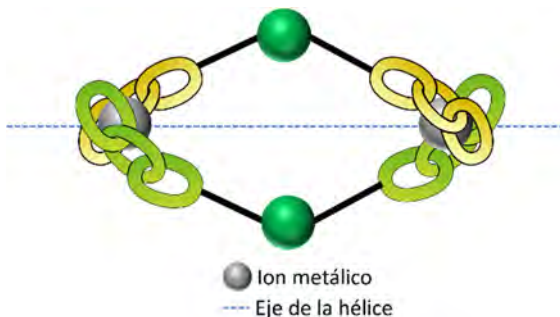


Figura 7. Representación esquemática de las partes que constituyen a un helicato.

En un helicato los centros metálicos siempre van a poseer la misma configuración absoluta (P o M), tal como se ilustra en la Figura 8. Esto implica que estos compuestos sean quirales y, por lo tanto, ópticamente activos.

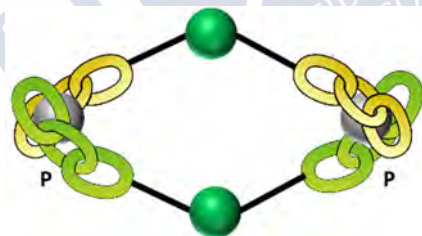


Figura 8. Quiralidad de un helicato.

1.2.1.2. Clasificación de helicos

Los helicos se puede clasificar atendiendo a diferentes motivos estructurales. Por un lado, según el número de hebras orgánicas que conforman la estructura:

monohelicato,²⁴ dihelicato,²⁵ trihelicato...²⁶ y también según el número de centros metálicos: mononuclear, dinuclear... Por ejemplo, un trihelicato dinuclear está constituido por tres ligandos orgánicos enlazados a dos centros metálicos (Figura 9).

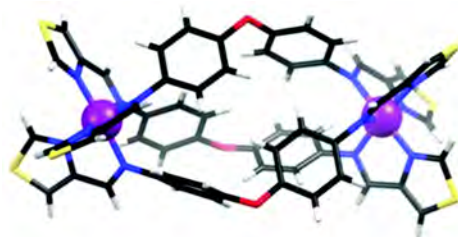


Figura 9. Trihelicato dinuclear de hierro(II).^{26a}

Otra manera de clasificar los helicatos es en función de la disposición de los centros metálicos. De tal forma, se puede diferenciar entre helicatos lineales,²⁷ circulares²⁸ o clústeres.^{29,30} En estos últimos los centros metálicos se orientan de tal forma que dan lugar a un poliedro de iones metálicos (Figura 10).

²⁴ a) C. Eerdun, S. Hisanaga, J.-i. Setsune, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 239. b) M. J. Lobo, S. C. Moratti, L. R. Hanton, *Chem. Asian. J.*, **2019**, *14*, 1184.

²⁵ a) B. Dey, S. Roy, A. K. Mondal, A. Santra, S. Konar, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2018**, 2429. b) A. Jarzebski, C. Tenten, C. Bannwarth, G. Schnakenburg, S. Grimme, A. Lützen, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 12380.

²⁶ a) L. Li *et al.*, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 2543. b) A. D. W. Kennedy, N. de Haas, H. Iranmanesh, E. T. Luis, C. Shen, P. Wang, J. R. Price, W. A. Donald, J. Andréasson, F. Huang, J. E. Beves, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 5708. c) D. Zare, Y. Suffren, H. Nozary, A. Hauser, C. Piguet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 14612.

²⁷ Y. Parajó, J. Malina, I. Meistermann, G. J. Clarkson, M. Pascu, A. Rodger, M. J. Hannon, P. Lincoln, *Dalton Trans.*, **2009**, *0*, 4868.

²⁸ a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervasi, A. Vand Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10956. b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, E. Leize, A. Van Dorsselaer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3265. c) T. N. Dais, M. J. Brown, M. P. Coles, F. Laur, J. R. Price, G. J. Rowlands, P. G. Plieger, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2019**, *94*, 175.

²⁹ M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, R. M. Pedrido, M. J. Romero, M. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4182.

³⁰ a) J.-Z. Hou, M. Li, Z. Li, S.-Z. Zhan, X.-C. Huang, D. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1711. b) M. Martínez-Calvo, M. Vázquez-López, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, E. Monzani, L. Casella, L. Sorace, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 14175. c) M.-X. Yao, L.-Z. Cai, X.-W. Deng, W. Zhang, S.-J. Liu, X.-M. Cai, *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 17652.

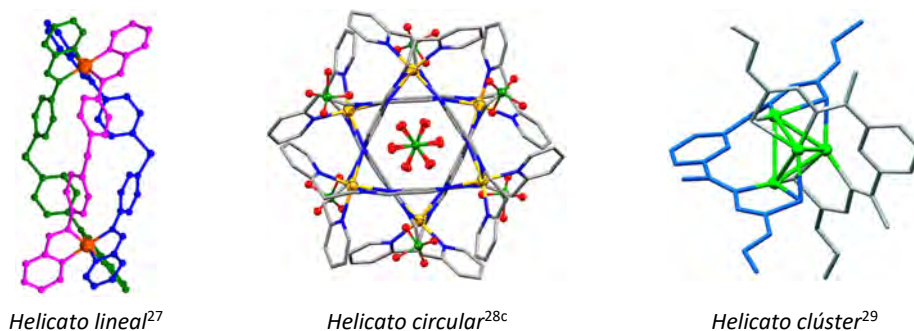


Figura 10. Representación de helicatos con diferente disposición de sus centros metálicos.

1.2.1.3. Los helicatos y el ADN

El ADN, en su forma estructural de hélice- β , es una de las biomoléculas más reconocidas. La disposición helicoidal de las hebras unidas mediante interacciones no covalentes recuerda en parte a la de los helicatos lineales. A pesar de ello, existen diferencias importantes entre ambas estructuras (Figura 11).

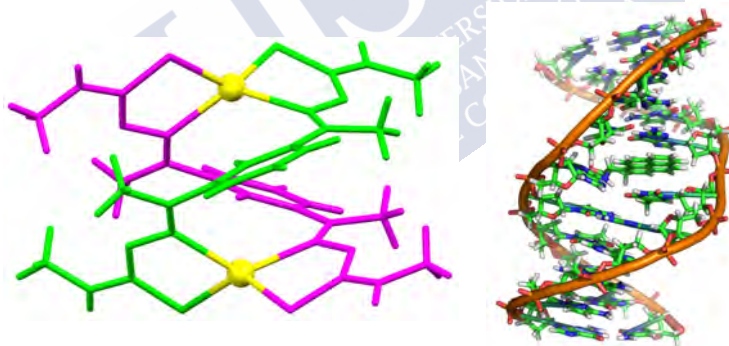


Figura 11. Comparativa estructural entre un helicato³¹ y el ADN.³²

En primer lugar, los helicatos se mantienen unidos a través de enlaces fuertes entre los centros metálicos y las diferentes unidades de ligando.

³¹ M. Martínez-Calvo, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. Cwiklinska, G. Zaragoza, M. R. Bermejo, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 4270.

³² Imagen bajo licencia CC BY-SA.

Sin embargo, las hebras presentes en el ADN se mantienen unidas, como se ha indicado con anterioridad, a través de interacciones débiles.

Otra gran diferencia viene dada por los surcos presentes en ambas estructuras. El ADN se caracteriza por poseer un surco mayor y uno menor, mientras que en los helicanos los ligandos tienden a disponerse de forma simétrica alrededor de los centros metálicos, generando surcos de igual tamaño. A pesar de ello, existen ejemplos de helicanos que presentan asimetría en su estructura dando lugar a surcos de diferente tamaño.³³

1.2.1.4. Aplicaciones de los helicanos

Los helicanos son compuestos que han despertado un gran interés desde el punto de vista estructural. En un principio, el atractivo por esta clase de compuestos residía en estudiar los factores que gobiernan el proceso de autoensamblaje para originar arquitecturas helicoidales. No obstante, en las últimas décadas se han encontrado diferentes aplicaciones relevantes para estos compuestos.³⁴

1.2.1.4.1. Química host-guest: sensores de aniones y otras moléculas

La capacidad de alojar y reconocer diferentes clases de moléculas de forma específica es un campo ampliamente extendido en la Química Supramolecular.³⁵ Los helicanos son arquitecturas metalosupramoleculares que poseen cavidades a lo largo de su estructura convirtiéndolos en potenciales candidatos para albergar moléculas.

³³ a) G. C. Van Stein, G. Van Koten, K. Vrieza, C. Brevard, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4486. b) M. J. Hannon, C. L. Painting, N. W. Alcock, *Chem. Commun.*, **1999**, *0*, 2023. c) M. Vázquez, M. R. Bermejo, M. Fondo, A. M. González, J. Mahía, L. Sorace, D. Gatteschi, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 1863.

³⁴ a) C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2005. b) V. G. Machado, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 431. c) M. J. Hannon, L. J. Childs, *Supramol. Chem.*, **2004**, *16*, 7.

³⁵ a) H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7698. b) H. Yang, B. Yuan, X. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2106. c) J. Zhou, G. Yu, F. Huang, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 7021. d) S. M. Mantooth, B. C. Munoz-Robles, M. J. Webber, *Macromol. Biosci.*, **2019**, *19*, 1800281.

Particularmente, existen ejemplos bibliográficos de heli-catos capaces de reconocer aniones.³⁶ Algunos tienen un papel vital en muchos procesos biológicos, tales como participando en la síntesis de ácidos grasos o en el mantenimiento del potencial eléctrico de la membrana celular, entre otros.

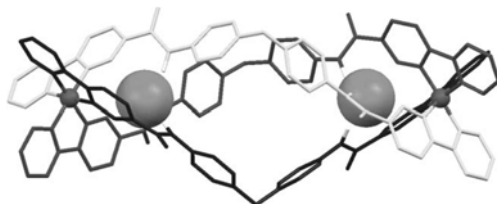


Figura 12. Trihelicato de hierro(II) capaz de albergar iones cloruro.^{36a}

El diseño de receptores específicos capaces de reconocer y transportar aniones nos permite comprender su mecanismo de acción y, posiblemente, contribuir al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Por otro lado, los heli-catos pueden almacenar otro tipo de moléculas. Concretamente, Mai y colaboradores han diseñado un heli-cato de cobalto con aplicación medioambiental ya que su empaquetamiento origina una caja molecular capaz de almacenar CO₂ (Figura 13).³⁷

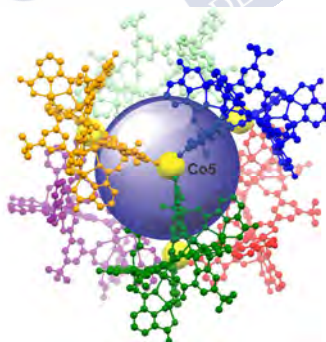


Figura 13. Caja molecular generada por el empaquetamiento de seis heli-catos de cobalto. La esfera azul representa la cavidad presente en la caja molecular.

³⁶ a) S. Goetz, P. E. Kruger, *Dalton Trans.*, **2006**, 1277. b) C. J. Massena, N. B. Wageling, D. A. Decato, E. M. Rodríguez, A. M. Rose, O. B. Berryman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 12398.

³⁷ H. D. Mai, P. Kang, J. K. Kim, H. Yoo, *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 43448.

1.2.1.4.2. Propiedades biológicas: comportamiento anticancerígeno

Uno de los campos más extendidos en la investigación con helicanos es evaluar su capacidad para unirse a biomoléculas como el ADN³⁸ mediante técnicas como el dicroísmo circular (DC), dicroísmo lineal (DL) o microscopía de fuerza atómica (AFM). Los cambios conformacionales que los helicanos inducen al unirse al ADN pueden condicionar diferentes procesos biológicos.

El ADN es una molécula diana importante para el desarrollo de compuestos anticancerígenos. El cisplatino³⁹ es uno de los metalofármacos más efectivos en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, presenta problemas de toxicidad sistémica por lo que es necesario desarrollar nuevos compuestos que posean actividad anticancerígena sin dar lugar a graves efectos secundarios.

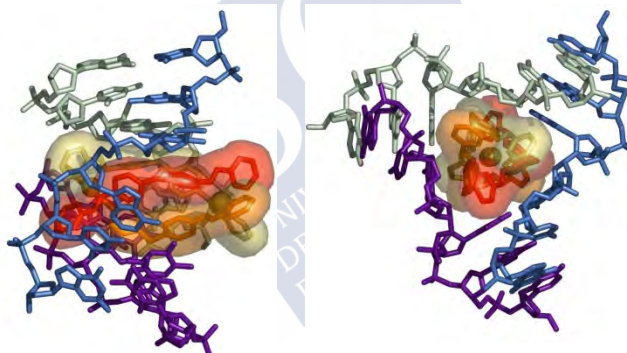


Figura 14. Vista lateral (izquierda) y del surco menor (derecha) de la estructura 3-way-junction del complejo ADN-helicato de hierro(II) presentado por Hannon y colaboradores.^{38d}

³⁸ a) B. Schoentjes, J.M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1. b) E. Moldrheim, M. Hannon, I. Meistermann, A. Rodger, E. Sletten, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2002**, *7*, 770. c) I. Meistermann *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 5069. d) A. Oleksi, A. G. Blanco, R. Boer, I. Usón, J. Aymamí, A. Rodger, M. J. Hannon, M. Coll, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1227. e) C. R. K. Glasson, G. V. Meehan, J. K. Clegg, L. F. Lindoy, J. A. Smith, F. R. Keene, C. Motti, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10535.
³⁹ a) B. Rosenber, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature*, **1965**, *205*, 698. b) Y.-P. Ho, S. Au-Yeng, K. K. W. To, *Med. Res. Rev.*, **2003**, *23*, 633.

En este campo, Hannon y colaboradores han sido pioneros en el desarrollo de helincatos de hierro⁴⁰ que se enlazan al ADN de forma no covalente (Figura 14), de modo diferente al cisplatino, provocando cambios conformacionales que se traducen en una elevada capacidad citotóxica en diferentes líneas celulares cancerígenas. Hannon y otros grupos han continuado esta línea de investigación con diferentes tipos de helincatos.⁴¹

1.2.1.4.3. Propiedades magnéticas y catalíticas

En los últimos años se han preparado diversos helincatos que presentan actividad catalítica⁴² o comportamiento magnético.⁴³ Esta variabilidad extiende las propiedades de este tipo de arquitecturas metalosupramoleculares pudiendo llegar a ser potenciales candidatos en la obtención de nuevos materiales o catalizadores.

1.2.2. Mesocatos

Los mesocatos⁴⁴ son estructuras metalosupramoleculares constituidas al menos por dos ligandos y dos iones metálicos de tal forma que los ligandos no se cruzan

⁴⁰ a) M. J. Hannon, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, I. Meistermann, C. J. Isaac, K. J. Sanders, A. Rodger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 880. b) J. Malina, M. J. Hannon, V. Brabec, *FEBS J.*, **2013**, *281*, 987. b) J. Malina, M. J. Hannon, V. Brabec, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 11189.

⁴¹ a) V. Brabec, O. Nováková, *Drug Resistance Updates*, **2006**, *9*, 111. b) J. Malina, M. J. Hannon, V. Brabec, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10408. c) S. E. Howson, A. Bolhuis, V. Brabec, G. J. Clarkson, J. Malina, A. Rodger, P. Scott, *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 31. d) A. D. Faulkner, R. A. Kaner, Q. M. A. Abdallah, G. Klarkson, D. J. Fox, P. Gurnani, S. E. Howson, R. M. Philips, D. I. Roper, D. H. Simpson, P. Scott, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 797. e) S. M. Mcneil, D. Preston, J. E. M. Lewis, A. Robert, K. Knerr-Rupp, D. O. Graham, J. R. Wright, G. I. Giles, J. D. Crowley, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 11129. f) A. Adhikary, H. S. Jena, S. Konar, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 15531.

⁴² a) C.-T. Yeung, H.-L. Yeung, C.-S. Tsang, W.-Y. Wong, H.-L. Kwong, *Chem. Commun.*, **2007**, 5203. b) E. Chinnaraja, R. Arunachalam, E. Suresh, S. K. Sen, R. Natarajan, P. S. Subramanian, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 4465.

⁴³ a) M. Vázquez, A. Taglietti, D. Gatteschi, L. Sorace, C. Sangregorio, A. M. González, M. Maneiro, R. M. Pedrido, M. R. Bermejo, *Chem. Commun.*, **2003**, 1840. b) T. Mochizuki, T. Nogami, T. Ishida, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 2254. c) Y. Zhang, B. Ali, J. Wu, M. Guo, Y. Yu, Z. Liu, J. Tang, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 3167.

⁴⁴ a) Y. Pang, S. Cui, B. Li, J. Zhang, Y. Wang, H. Zhang, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 10317. b) D. A. Safin, M. G. Babashkina, P. Kubisiak, M. P. Mitoraj, C. S. Le Duff, K. Kubisiak, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 5522. c) B. Shankar *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 922. d) M. J. Romero, R. Carballido, L. Rodríguez-Silva, M. Maneiro, G. Zaragoza, A. M. González-Noya, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 16162.

entre sí, a diferencia de lo que ocurre en los helicatos (Figura 15). Esta ausencia de helicidad repercute en una estructura que no presenta actividad óptica dado que la configuración absoluta de los centros metálicos es opuesta (Figura 16). La mayor parte de los mesocatos presentes en la bibliografía son compuestos dinucleares del estilo M_2L_2 .⁴⁴

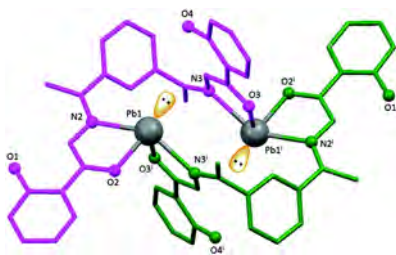


Figura 15. Mesocato dinuclear de plomo sintetizado en el grupo de investigación.^{44d}

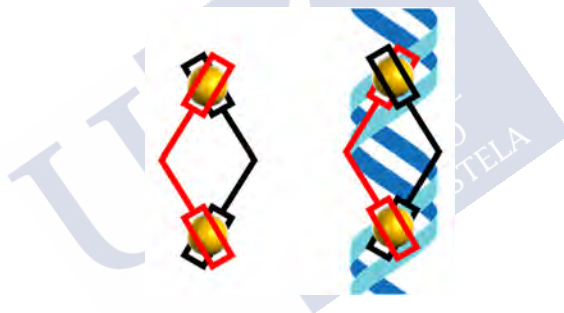


Figura 16. Representación de la disposición de los ligandos en un mesocato (izquierda) y un helicato (derecha).

1.2.2.1. Aplicaciones de los mesocatos

Los mesocatos son estructuras menos extendidas y estudiadas que los helicatos pero sus propiedades resultan interesantes, fundamentalmente, en el

e) M. Wałęsa-Chorab, D. Marcinkowski, M. Kubicki, Z. Hnatejko, V. Patronia, *Polyhedron*, **2016**, *118*, 1.

desarrollo de nuevos materiales. En este ámbito destacan por sus propiedades magnéticas⁴⁵ y luminiscentes.⁴⁶

La capacidad de los mesocatos de producir una respuesta química al estar en contacto con una determinada sustancia, unido a la presencia de una cavidad capaz de alojar moléculas en su interior, los convierte en compuestos muy relevantes para el desarrollo de sensores químicos. Por ejemplo, en el ámbito medioambiental en la detección de contaminantes del aire.⁴⁷

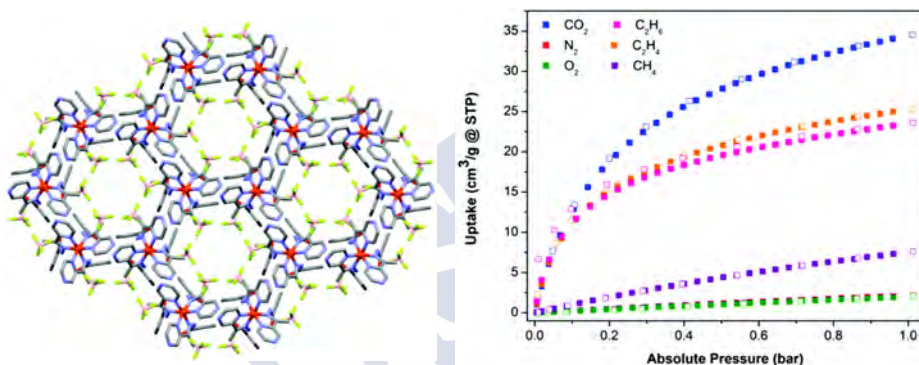


Figura 17. Empaquetamiento del mesocato de hierro e isotermas de adsorción a 295 K.⁴⁸

⁴⁵ a) N. Wu, C. F. C. Melan, K. A. Stevenson, O. Fleischel, H. Guo, F. Habib, R. J. Holmberg, M. Murugesu, N. J. Mosey, H. Nierengarten, A. Petijean, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 14991. b) M. A. Palacios, J. Morlieras, J. M. Herrera, A. J. Mota, E. K. Brechin, S. Triki, E. Colacio, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 10469. c) J. Mayans, M. Font-Bardia, L. Di Bari, L. Arrico, F. Zinna, G. Pescitelli, A. Escuer, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1.

⁴⁶ a) B. Shankar, S. Sahu, N. Deibel, D. Schweinfurth, B. Sarkar, P. Elumalai, D. Gupta, F. Hussain, G. Krishnamoorthy, M. Sathiyendiran, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 922. b) Q. Han, L. Wang, Z. Shi, C. Xu, Z. Dong, Z. Mou, W. Liu, *Chem. Asian J.*, **2017**, *12*, 1364. c) Q. Benito, C. M. Balogh, H. El Moll, T. Gacoin M. Cordier, A. Rakhmatullin, C. Latouche, C. Martineau-Corcous, S. Perruchas, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 18868.

⁴⁷ a) E. Elzov, A. Cohen, R. S. Marks, *Anal. Chem.*, **2015**, *87*, 3655. b) B. C. McDonald, J. A. de Gouw, J. B. Gilman, S. H. Jathar, A. Akherati, C. D. Cappa, J. L. Jimenez, J. Lee-Taylor, P. L. Hayes, S. A. McKeen, Y. Y. Cui, S.-W. Kim, D. R. Gentner, G. Isaacman-VanWertz, A. H. Goldstein, R. A. Harley, G. J. Frost, J. M. Roberts, T. B. Ryerson, M. Trainer, *Science*, **2018**, *359*, 760.

En este campo, Wilson y colaboradores⁴⁸ han desarrollado un mesocato de hierro cuyo empaquetamiento da lugar a un material microporoso (Figura 17) capaz de albergar de forma selectiva gases como N₂ o CO₂, este último de especial importancia como contaminante medioambiental.

1.3. Metales de transición

Los elementos químicos del *bloque d* del Sistema Periódico han sido fundamentales para el desarrollo de la Química de Coordinación y Metalosupramolecular. Cada metal posee características propias: tamaño, estados de oxidación, índices de coordinación, carácter duro/blando... que determinan su comportamiento químico. A continuación, se exponen los aspectos químicos más relevantes de los metales empleados en esta tesis doctoral: paladio, platino, cobre, plata y oro.

1.3.1. Paladio y platino

Paladio y platino son metales de transición pertenecientes al grupo 10 del Sistema Periódico, que pueden presentar estados de oxidación II, IV, V y VI. Los más comunes son II y IV, siendo este último más estable en platino.

Su química de coordinación en estado de oxidación M(II) está bastante extendida,⁴⁹ empleando ligandos bidentados que contienen átomos dadores duros y/o blandos. El índice de coordinación cuatro y la disposición plano-cuadrada es la preferida para Pd(II) y Pt(II).

⁴⁸ B. H. Wilson, H. S. Scott, O. T. Qazvini, S. G. Telfer, C. Mathonière, R. Clérac, P. E. Kruger, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 13391.

⁴⁹ a) K. Sharma, M. K. Biyala, M. Swami, N. Fahmi, R. V. Singh, *Russ. J. Coord. Chem.*, **2009**, 35, 142. b) C. J. Adams, M. F. Haddow, R. J. I. Hughes, M. A. Kurawa, A. G. Orpen, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 3714. c) M. Kořenková, M. Hejda, a P. Štěpnička, F. Uhlík, R. Jambor, A. Růžička, L. Dostál, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 5812. d) V. M. Rendón-López, A. J. A. Castro, J. C. Alvarado Monzón, C. Cristóbal, G. G. González, S. G. Montiel, O. Serrano, J. A. López, *Polyhedron*, **2019**, 162, 207.

Numerosos complejos de Pd(II) y Pt(II), obtenidos a partir de ligandos base de Schiff con átomos dadores de N, S u O, han despertado gran interés debido a sus propiedades anticancerígenas⁵⁰ o catalíticas.⁵¹

El interés en el estudio de las propiedades biológicas de estos complejos de coordinación radica, fundamentalmente, en el compuesto cis-diaminodicloroplatinato (II), denominado cisplatino (Figura 18), que es uno de los metalofármacos más extendidos para el tratamiento del cáncer.

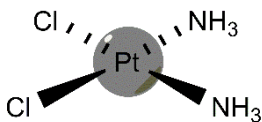


Figura 18. Cisplatino.

1.3.2. Cobre

El cobre es un metal de transición perteneciente al grupo 11, siendo uno de los metales menos reactivos de la primera fila del *bloque d*. Puede presentar diversos estados de oxidación: I, II, III y IV, aunque el más común es el II.

El Cu(II) tiene un carácter intermedio o frontera desde el punto de vista de la teoría de Pearson.⁵² En consecuencia, es común encontrar en la bibliografía compuestos de Cu(II) con ligandos que poseen átomos dadores N, O, S o P. El

⁵⁰ a) K. J. Barnham, M. I. Djuran, U. Frey, M. A. Mazid, P. J. Sadler, *J. Chem. Commun.*, **1994**, 65. b) A. G. Quiroga, J. M. Pérez, I. López-Solera, J. R. Masaguer, A. Luque, P. Román, A. Edwards, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1399. c) A. G. Quiroga, J. M. Pérez, E. I. Montero, D. X. West, C. Alonso, C. Navarro-Ranninger, *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, *75*, 293. d) A. Habtemarian, B. Watchman, B. S. Potter, R. Palmer, S. Parson, A. Parkin, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 1303. e) J. S. Butler, P. J. Sadler, *Cur. Opin. Chem. Biol.*, **2013**, *17*, 175. f) A. L. M. Batista de Carvalho, A. P. Mamede, A. Dopplapudi, V. García Sakai, J. Doherty, M. Frogley, G. Cinque, P. Gardner, D. Gianolio, L. A. E. Batista de Carvalho, M. P. M. Marques, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, *21*, 4162. g) A. S. Kritchenkov, Y. M. Stanishevskii, Y. A. Skorik, *Pharm. Chem. J.*, **2019**, *53*, 6.

⁵¹ a) F. Zhang, J. Jin, X. Zhong, S. Li, J. Niu, R. Li, J. Ma, *Green. Chem.*, **2011**, *13*, 1238. b) D. Vasilchenko, P. Topchiyan, S. Berdyugin, E. Filatov, S. Tkachev, I. Baidina, V. Komarov, E. Slaviskaya, A. Stadnichenko, E. Gerasimov, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 6075. c) S. O. Ojwach, J. Darkwa, *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, 2078. d) K. M. Pietrusiewicz, K. Szwazcko, B. Miroslaw, I. Dybala, R. Jasinski, O. M. Demchuk, *Molecules*, **2019**, *24*, 571.

⁵² R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533.

índice de coordinación y la geometría de los compuestos de Cu(II) es muy variada, pudiéndose obtener compuestos tetraédricos,⁵³ plano-cuadrados,⁵⁴ bipiramidales trigonales,⁵⁵ piramidales de base cuadrada⁵⁶ u octaédricos.⁵⁷ Los complejos de Cu(II) poseen diferentes propiedades destacando su actividad antimicrobiana⁵⁸ y citotóxica.⁵⁹ En los últimos años, se está investigando el uso de compuestos de cobre(II) en el tratamiento del Alzheimer. Así, algunos estudios han demostrado que la presencia de cobre reduce los niveles del péptido β -amiloide, componente principal de las placas seniles que conducen al Alzheimer.⁶⁰

Por otro lado, el Cu(I) es un centro metálico blando con tendencia a coordinarse a ligandos con átomos dadores blandos como S y P, aunque hay ejemplos bibliográficos de compuestos con átomos dadores de O y N.⁶¹ Habitualmente, presenta índices de coordinación dos, tres y cuatro en disposición lineal,⁶² plano trigonal⁶³ o tetraédrica distorsionada,⁶⁴

⁵³ N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Morroka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3210.

⁵⁴ E. Billig, R. Williams, I. Bernal, J. H. Waters, H. B. Gray, *Inorg. Chem.*, **1964**, *3*, 663.

⁵⁵ A. M. Dittler-Klingemann, F. Ekkehardt-Hahn, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 1996.

⁵⁶ M. Melnik, M. Kabešová, M. Dunaj-Jurčo, C. E. Holloway, *J. Coord. Chem.*, **1997**, *41*, 35.

⁵⁷ M. V. Veidis, G. H. Schreiber, T. E. Gough, G. J. Palenik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1859.

⁵⁸ a) K. Jayanthi, R. P. Meena, K. Chinthra, S. Kannan, W. Shanthi, R. Saravanan, M. Suresh, D. Satheesh, *J. Pharm. Chem. Biol. Sci.*, **2017**, *5*, 205. b) H. M. Krishnegowda *et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, *484*, 227. c) G. S. Hedge, S. P. Netalkar, V. K. Revankar, *Appl. Organometal Chem.*, **2019**, e4840.

⁵⁹ a) S. Ambika, S. Arunachalam, R. Arun, K. Premkumar, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 16456.

b) R. Kumar, S. Obrai, A. K. Jassal, M. S. Hundal, J. Mitra, S. Sharma, *J. Coord. Chem.*, **2015**, *68*,

2130. c) D. Ezhilarasan, M. M. Krishnan, M. N. Arumughan, *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.*,

2017, *4*, 44. d) K. N. Aneesrahman *et al.*, *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, *492*, 131.

⁶⁰ a) M. Di Vaira, C. Bazzicalupi, P. Orioli, L. Messori, B. Bruni, P. Zatta, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*,

3795. b) D. Raffa, A. Rauk, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, 3789. c) P. S. Donnelly,

A. Caragounis, T. Du, K. M. Laughton, I. Volitakis, R. A. Cherny, R. A. Shaples, A. F. Hill, Q.-X. Li, C.

L. Masters, K. J. Barnham, A. R. White, *J. Biol. Chem.*, **2008**, *283*, 4568.

d) C. Duncan, A. R. White, *Metallomics*, **2012**, *4*, 127.

⁶¹ a) D. M. Haddleton, C. B. Jasieczek, M. J. Hannon, A. J. Shooter, *Macromolecules*, **1997**, *30*,

2190. b) L. Yang, D. R. Powell, R. P. Houser, *Dalton Trans.*, **2007**, 955.

⁶² A. Habiyaqare, E. A. C. Lucken, G. Bernardinelli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1991**, 2269.

⁶³ R. Balamurugan, M. Palaniandavar, R. S. Gopalan, *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 2246.

⁶⁴ S. Igawa, M. Hashimoto, I. Kawata, M. Yashima, M. Hoshino, M. Osawa, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 542.

respectivamente. Los compuestos de Cu(I) destacan por sus propiedades luminiscentes⁶⁵ entre otras aplicaciones.

1.3.3. Plata y oro

Plata y oro son metales de transición del grupo 11 del Sistema Periódico que pueden presentar diferentes estados de oxidación (-I, I, II, III, V) siendo los más comunes I para la plata y III para el oro.

Plata (I) y oro(I) son iones metálicos con carácter blando con tendencia a formar complejos con átomos dadores de S, P o N (en el caso de la plata). Los complejos de Ag(I) suelen ser lineales o tetraédricos, aunque existe una gran variedad de números de coordinación (del 2 al 6).⁶⁶ Los complejos de Ag(I) destacan por su actividad antitumoral,⁶⁷ antibacteriana⁶⁸ y antimicrobiana.⁶⁹ Por otro lado, en oro(I) el modo de coordinación habitual es lineal, aunque también se pueden encontrar complejos con geometría trigonal plana o tetraédrica.⁷⁰ Los complejos de oro(I) presentan grandes aplicaciones en biomedicina,⁷¹ como el trietilfosfino de (2,3,4,6-tetra-6-acetil-1-tio-β-D-

⁶⁵ a) K. N. Jarzemska *et al.*, *Crystals*, **2019**, *9*, 36. b) K. Zhang, Y. Shen, X. Yang, J. Liu, T. Jiang, N. Finney, B. Spingler, S. Duttwyler, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 1. c) I. D. Strelnik *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 1048. d) B. Hupp, H. Nitsch, T. Schmitt, R. Betermann, K. Edkins, F. Hirsch, I. Fischer, M. Auth, A. Sperlich, A. Steffen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 13671.

⁶⁶ A. G. Young, L. R. Hanton, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 1346.

⁶⁷ a) A. Altay, S. Caglar, B. Caglar, Z. S. Sahin, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, *493*, 61. b) A. Habib, M. A. Iqbal, H. N. Bhatti, M. Shahid, *Transit. Met. Chem.*, **2019**, *1*. c) S. Şahin-Bölükbaşı, N. Şahin, *J. Organomet. Chem.*, **2019**, *891*, 78.

⁶⁸ a) S. Kandel, J. Stenger-Smith, I. Chakraborty, R. G. Raptis, *Polyhedron*, **2018**, *154*, 390. b) N. D. Sadvić *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *156*, 760. c) L. R. V. Favarin *et al.*, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, *492*, 235. d) Y. L. Loh, U. F. M. Haziz, R. A. Haque, A. A. Amirul, O. N. Aidda, M. R. Razali, *J. Coord. Chem.*, **2019**, *72*, 894.

⁶⁹ a) R. Sakamoto, S. Morozumi, Y. Yanagawa, M. Toyama, A. Takayama, N. C. Kasuga, K. Nomiya, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *163*, 110. b) E. M. Njogu, B. Omondi, V. O. Nyamori, *J. Mol. Struct.*, **2017**, *1135*, 118. c) D. Armstrong, S. M. Kirk, C. Murphy, A. Guerriero, M. Peruzzini, L. Gonsalvi, A. D. Phillips, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 6309.

⁷⁰ M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 511.

⁷¹ a) H. E. Abdou, A. A. Mohamed, J. P. Fackler, A. Burini, R. Galassi, J. M. López-de-Luzuriaga, M. E. Olmos, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1661. b) F. Di Sara, B. Resch, R. Bini, G. Saielli, A. Bagno, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2013**, 2718. c) V. G. Reddy, T. S. Reddy, S. H. Privér, Y. Bai, S. Mishra, D. Wlodkowic, N. Mirzadeh, S. Bhargava, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 5988.

glucopiranosato-S de oro(I)) comúnmente conocido como Auranofin® (Figura 19), que se emplea en el tratamiento de la artritis reumatoide.⁷²

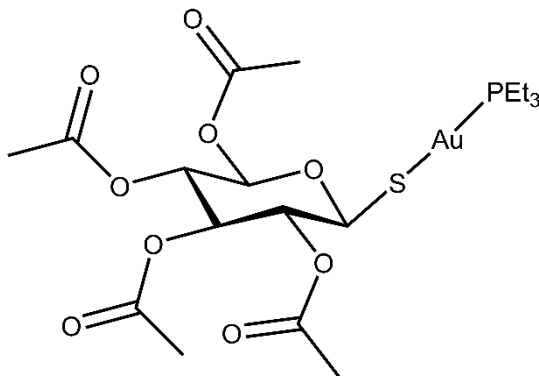


Figura 19. Auranofin.

El oro(III) presenta un carácter más duro que el oro(I), por ello la mayor parte de sus complejos poseen ligandos con átomos dadores N y O. El oro(III) es isoelectrónico al Pt(II) dando lugar a complejos con disposición plano-cuadrada distorsionada interesantes por su potencial actividad anticancerígena.⁷³

1.4. Ligandos

En la realización de este trabajo se han empleado diferentes tipos de ligandos. A continuación, se indican los aspectos más relevantes de todos ellos, agrupándolos en bases de Schiff, por un lado, y *bistiosemicarbazonas*, *tiosemicarbazonas* y *semicarbazonas*, por otro.

1.4.1. Ligandos base de Schiff

Las bases de Schiff (Figura 20) son compuestos orgánicos ampliamente conocidos que surgen de la condensación de un compuesto carbonílico,

⁷² B. M. Sutton, E. McGusty, D. T. Walz, M. J. DiMartino, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 1095.

⁷³ a) F. Hassan, S. A. A. Mohammed, A. Philip, A. A. Hameed, E. Yousif, *Sys. Rev. Pharm.*, **2017**, *8*, 76. b) B. Bertrand, M. R. M. Williams, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 11840. c) J. Quero, S. Cabello, T. Fuertes, I. Mármol, R. Laplaza, V. polo, M. C. Gimeno, M. J. Rodríguez-Yoldi, E. Cerrada, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 10832. d) F.-Y. Wang, H.-W. Feng, R. Liu, K.-B. Huang, Y.-N. Liu, H. Liang, *Inorg. Chem. Commun.*, **2019**, *105*, 55.

aldehído o cetona, con una amina primaria.⁷⁴ Su nombre se debe a su descubridor, Hugo Schiff.⁷⁵



Figura 20. Esqueleto básico de una base de Schiff.

Son ligandos muy empleados en la Química de Coordinación debido a su facilidad de síntesis y a su capacidad para coordinarse a una gran variedad de centros metálicos.

1.4.1.1. Aplicaciones de los ligandos base de Schiff y de sus complejos metálicos

Las bases de Schiff han demostrado a lo largo del tiempo ser compuestos muy versátiles en cuanto a sus aplicaciones. El grupo azometina o imino es clave para sus diferentes propiedades, destacando las biológicas.⁷⁶

1.4.1.1.1. Actividad antimicrobiana y antibacteriana

La resistencia que presentan muchos microorganismos y bacterias a los tratamientos existentes hace necesario el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Las bases de Schiff y algunos de sus complejos metálicos han contribuido enormemente al desarrollo de este campo.^{74a}

El estudio de bases de Schiff derivadas de 2-hidroxibenzaldehído, isatina o similares ha generado resultados interesantes debido a que estos compuestos presentan propiedades inhibitorias frente a patógenos como *Mycobacterium*

⁷⁴ a) C. M. da Silva, D. L. da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. B. Martins, Â. de Fátima, *J. Adv. Res.*, **2011**, 2, 1. b) A. L. Berhanu, Gaurav, I. Mohiuddin, A. K. Malik, J. S. Aulakh, V. Kumar, K.-H. Kim, *Trends Analyt. Chem.*, **2019**, 116, 74.

⁷⁵ H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118.

⁷⁶ G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. W. Jaroszewski, H. Ndongalasi, F. Mbago, R. Brun, S. B. Christensen, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 743.

tuberculosis (responsable de la mayoría de los casos de tuberculosis) o *Escherichia Coli*, entre otras.⁷⁷ En muchos de estos casos sus valores de concentración inhibitoria mínima están próximos o son superiores a los agentes terapéuticos establecidos.

1.4.1.1.2. Sensores químicos

La utilización de las bases de Schiff en la determinación de iones metálicos es un campo ampliamente extendido.^{74b,78} La interacción base de Schiff-ion metálico da lugar a sensores que pueden ser clasificados en función del tipo de señal que producen: colorimétricos, fluorogénicos o electroquímicos.

De esta manera, se han estudiado sensores derivados de bases de Schiff (Figura 21) en la detección de diferentes iones metálicos que pueden ser perjudiciales en sistemas biológicos o ecosistemas: Al^{3+} ,⁷⁹ Fe^{3+} ,⁸⁰ Cu^{2+} ,⁸¹ Hg^{2+} ,⁸² entre otros.

⁷⁷ a) L. C. Felton, J. H. Brewer, *Science*, **1947**, *105*, 409. b) M. J. Hearn, M. H. Cynamon, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2004**, *53*, 185. c) P. Panneerselvam, R. R. Nair, G. Vijayalakshmi, E. H. Subramanian, S. K. Sridhar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 225. d) L. Shi, H.M. Ge, S.-H. Tan, H. Q. Li, Y.-C. Song, H.-L. Zhu, R.-X. Tan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 558. e) R.-b. Xu, X.-t. Yang, H.-N. Li, P.-c. Zhao, J.-j. Li, Y.-x. Zhao, *J. Chem. Res.*, **2018**, *42*, 512.

⁷⁸ a) Z. Chen, H. Zhou, W. Gu, T. Liu, Z. Xie, L. Yang, L.-J. Ma, *J. Photochem. Photobiol. A*, **2019**, *379*, 5. b) L. Bai, Y. Xu, G. Li, S. Tian, L. Li, F. Tao, A. Deng, S. Wang, L. Wang, *Polymers*, **2019**, *11*, 573. c) V. Raju, R. Selva Kumar, Y. Thrakeswar, S. K. Ashok Kumar, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, *493*, 49. d) C. Anbuselvan, *Asian J. Chem.*, **2019**, *31*, 527.

⁷⁹ a) L. Fan, J.-c. Qin, T.-r. Li, B.-d. Wang, Z.-y. Yang, *J. Lumin.*, **2014**, *155*, 84. b) L. Peng, Z. Zhou, X. Wang, R. Wei, K. Li, Y. Xiang, A. Tong, *Anal. Chim. Acta*, **2014**, *829*, 54.

⁸⁰ a) H. J. Jung, N. Singh, D. Y. Lee, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3962. b) S.-R. Liu, S.-P. Wu, *Sens. Actuators B Chem.*, **2012**, *171-172*, 1110.

c) Z. Liu, W. Wang, H. Xu, L. Sheng, S. Chen, D. Huang, F. Sun, *Inorg. Chem. Commun.*, **2015**, *62*, 19.

⁸¹ a) S.-P. Wu, T.-H. Wang, S.-R. Liu, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9655. b) Y. Fu, C. Fan, G. Liu, S. Pu, *Sens. Actuators B Chem.*, **2017**, *239*, 295.

⁸² a) Q. Su, Q. Niu, T. Sun, T. Li, *Tetrahedron*, **2016**, *57*, 4297. b) Y.-W. Sie, C.-L. Li, C.-F. Wan, J.-H. Chen, C.-H. Hu, A.-T. Wu, *Inorganica Chim. Acta*, **2018**, *469*, 397.

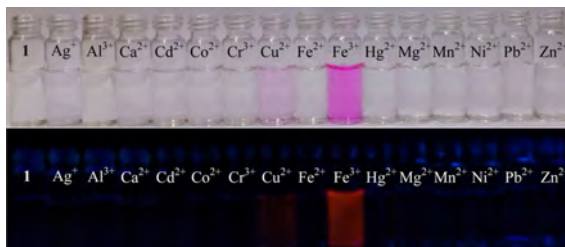


Figura 21. Señal de fluorescencia (imagen inferior) selectiva en la detección de Fe^{3+} frente a otros iones metálicos producida por una base de Schiff.^{80b}

Las bases de Schiff no solo se han empleado como sensores de iones metálicos sino también como detectores de aniones (Figura 22). De tal forma, existen ejemplos bibliográficos de compuestos capaces de detectar de forma selectiva aniones como F^- ,^{81b}, CN^- ⁸³ o I^- ,^{80a} entre otros.

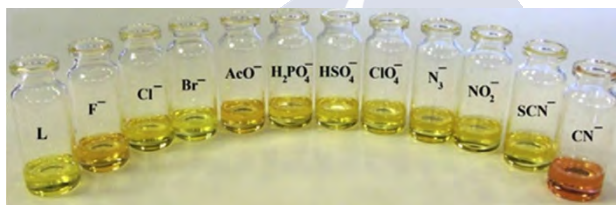


Figura 22. Respuesta colorimétrica como resultado de la detección del anión cianuro (derecha) por parte de una base de Schiff.⁸³

1.4.1.1.4. Actividad antitumoral

Las bases de Schiff han demostrado a lo largo del tiempo poseer una amplia variedad de aplicaciones biológicas, sobre todo como se ha indicado anteriormente como agentes antimicrobianos o antibacterianos. Sin embargo, en muchos casos se ha podido ir un poco más lejos, demostrando poseer un cierto carácter anticancerígeno.⁸⁴ Esta propiedad se evalúa habitualmente en sus complejos metálicos y no tanto en las bases de Schiff propiamente dichas.

⁸³ M. Orojloo, S. Amani, *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 415.

⁸⁴ a) M. Aidi, H. Keypour, A. Shoostari, M. Bayat, L. Hosseinzadeh, H. A. Rubdari, R. W. Gable, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, *490*, 294. b) D. Crans, J. T. Koehn, S. M. Petry, C. M. Glover, A. Wijetunga, R. Kaur, A. Levina, P. A. Lay, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 6383. c) A. P. King, H. A. Gellineau,

En la actualidad, Wei⁸⁵ y otros grupos⁸⁶ están investigando las propiedades anticancerígenas de diferentes bases de Schiff derivadas del tetrahydro curcumina (THC) (Figura 23). El THC se obtiene a partir de la curcumina, empleada en la medicina tradicional China, y posee interesantes propiedades biológicas: antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas.⁸⁷

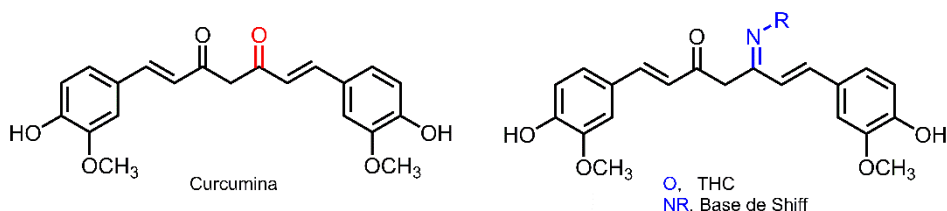


Figura 23. Estructuras de la curcumina, THC y derivados.⁸⁵

1.4.1.1.5. Materiales y tecnología

Al margen de las aplicaciones biológicas que muestran las bases de Schiff y/o sus complejos metálicos, en los últimos años existe un creciente interés por averiguar qué usos tecnológicos pueden aportar estos compuestos. De tal forma, podemos encontrar la aplicación de resinas epoxi derivadas de bases de Schiff en cromatografía de gases, como fase estacionaria debido a su estabilidad térmica,⁸⁸ o compuestos con propiedades fotocromáticas,⁸⁹ entre otras.

Actualmente, algunos grupos de investigación están trabajando en el uso de bases de Schiff (Figura 24) como retardantes de la corrosión del acero u otros materiales.⁹⁰

S. N. MacMillan, J. J. Wilson, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 5987. d) H. Bahron, S. S. Khaidir, A. M. Tajuddin, K. Ramasamy, B. M. Yamin, *Polyhedron*, **2019**, 161, 84.

⁸⁵ A. Mahal, P. Wu, Z.-H. Jiang, X. Wei, *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 266.

⁸⁶ a) J. R. Manjunatha, B. K. Bettadaiah, P. S. Negi, P. Srinivas, *Food Chem.*, **2013**, 136, 650. b) J. R. Manjunatha, B. K. Bettadaiah, P. S. Negi, P. Srinivas, *Food Chem.*, **2013**, 139, 332. c) T. Plyduang, L. Lomlim, S. Yenyogsawad, R. Wiwattanapatapee, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2014**, 88, 351.

⁸⁷ L. Pari, D. R. Amali, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2005**, 8, 115.

⁸⁸ A. M. Atta, N. O. Shaker, N. E. Maysour, *Prog. Org. Coat.*, **2006**, 56, 100.

⁸⁹ K. Tanaka, R. Shimoura, M. R. Caira, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 449.

⁹⁰ a) S. Chen, Y. Ren, B. Luo, Y. Guo, Y. Peng, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2019**, 14, 3824. b) P. Singh, D. S. Chauhan, S. S. Chauhan, G. Singh, M. A. Quraishi, *J. Mol. Liq.*, **2019**, 286, 110903. c) D. Ataş, E. Bayol, *Russ. J. Phys. Chem. A*, **2019**, 93, 359.

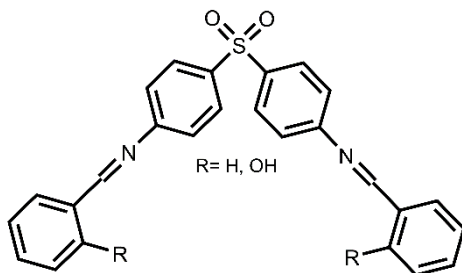


Figura 24. Bases de Schiff derivadas de Dapsona que presentan un comportamiento inhibitor de la corrosión.

1.4.2. Ligandos *bistiosemicarbazona*, *tiosemicarbazona* y *semicarbazona*

Las *bistiosemicarbazonas*, *tiosemicarbazonas* y *semicarbazonas* (Figura 25) son compuestos orgánicos muy conocidos por sus múltiples propiedades. Se obtienen por condensación de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) con una *bistiosemicarbazida*, *tiosemicarbazida* o *semicarbazida*, respectivamente.

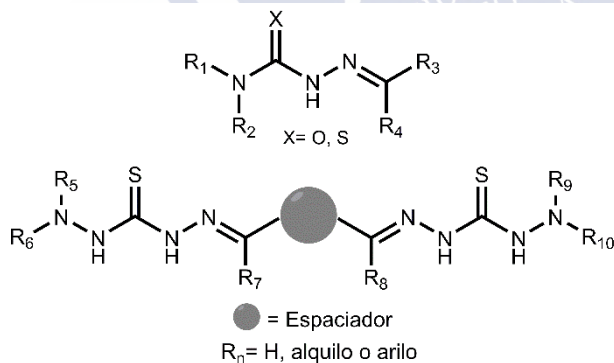


Figura 25. Esqueleto básico de los ligandos *tiosemicarbazona*/*semicarbazona* (superior) y *bistiosemicarbazona* (inferior).

Esta clase de ligandos tienen la peculiaridad de presentar dos formas tautoméricas en disolución (Figura 26) que dependen fundamentalmente del pH del medio. En la forma tiona/ceto actúan como ligandos neutros mientras que en la forma tiol/enol se pueden desprotonar y actuar como ligandos aniónicos.

Ambas formas tautoméricas implican una deslocalización de carga a lo largo de la estructura.

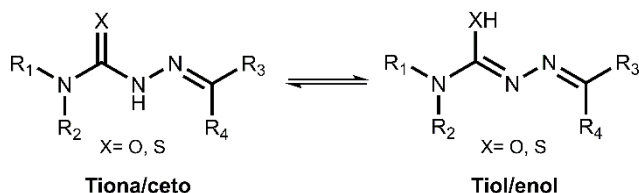


Figura 26. Equilibrio tautomérico de las tiosemicarbazonas/semicarbazonas en disolución.

1.4.2.1. Modos de coordinación

Esta clase de ligandos han sido muy empleados en la Química de Coordinación debido a la presencia de heteroátomos (N, O o S) que favorecen su coordinación a diferentes centros metálicos.

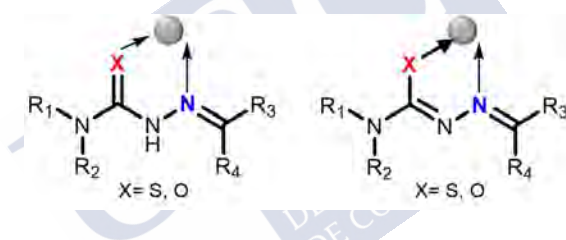


Figura 27. Modos de coordinación neutro (izquierda) e iónico (derecha) habituales en ligandos tiosemicarbazona/semicarbazona. Las flechas ilustran el enlace de coordinación a un centro metálico (esfera).

En la mayoría de los casos actúan como ligandos bidentados (tiosemicarbazonas/semicarbazonas) o tetradentados (*bistiosemicarbazonas*) a través de su forma neutra o iónica tal como se ilustra en la Figura 27. No obstante, la presencia de heteroátomos en los distintos grupos R_n o en el espaciador puede ampliar su denticidad.⁹¹ Particularmente, en el caso de los

⁹¹ a) A. I. Matesanz, C. Hernández, A. Rodríguez, P. Souza, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 1613. b) R. N. Prabhu, R. Ramesh, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5961. c) J. A. Lessa, K. S. O. Ferraz, J. C. Guerra, L. F. de Miranda, C. F. D. Romeiro, E. M. Souza-Fagundes, P. J. S. Barbeira, H. Beraldo, *Biometals*, **2012**, *25*, 587. d) A. P. King, H. A. Gellineau, J.-E. Ahn, S. N. MacMillan, J. J. Wilson, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 6609. e) H. Jeong, Y. Kang, J. Kim, B.-K. Kim, S. Hong, *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 9049.

ligandos *bistiosemicarbazona* al poseer dos dominios enlazantes diferenciados es habitual que se coordinen a más de un centro metálico.

Habitualmente, la cadena principal C=N-NH-CX-NH₂ (X= S, O) en las *bistiosemicarbazonas*, *tiosemicarbazonas* o *semicarbazonas* libres adopta una disposición planar, orientando el grupo azometino en *trans* con respecto al heteroátomo (S, O) (Figura 28).⁹² Este hecho se debe fundamentalmente a que la configuración *E* o *trans* favorece la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares.⁹³

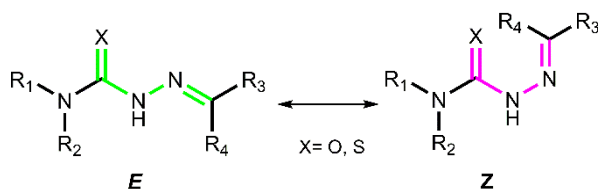


Figura 28. Configuraciones *E* o *Z* del grupo azometino respecto al heteroátomo (S, O) presentes en las *tiosemicarbazonas* o *semicarbazonas*.

1.4.2.2. Aplicaciones de los ligandos *bistiosemicarbazona* y *tiosemicarbazona* y de sus complejos metálicos

Las *bistiosemicarbazonas* y *tiosemicarbazonas*, así como sus complejos metálicos, son compuestos que han destacado fundamentalmente por sus propiedades biológicas, sobre todo como agentes antitumorales, antibacterianos o antifúngicos.

Algunos estudios han demostrado la influencia de los sustituyentes presentes en la posición 4*N*-terminal sobre las propiedades biológicas de estos compuestos.⁹⁴

⁹² J. S. Casas, M. S. García-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 209, 197.

⁹³ a) D. Chattopadhyay, S. K. Mazumdar, T. Banerjee, W. S. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **1989**, C45, 314. b) J. N. Brown, K. C. Agrawal, *Acta Cryst.*, **1978**, B34, 2038.

⁹⁴ a) M. C. Rodríguez-Argüelles, M. B. Ferrari, G. G. Fava, C. Pelizzi, P. Tarasconi, R. Albertini, P. P. Dall'Aglio, P. Lunghi, S. Pinelli, *J. Inorg. Biochem.*, **1995**, 58, 157. b) A. I. Matesanz, J. M. Pérez, P. Navarro, J. M. Moreno, E. Colazio, P. Souza, *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 76, 29.

En la actualidad, existe una gran variedad de ejemplos bibliográficos de compuestos derivados de ligandos *bistiosemicarbazona*⁹⁵ y *tiosemicarbazona*⁹⁶ que han demostrado poseer una importante actividad citotóxica frente a determinadas líneas tumorales. Particularmente, el Triapine® (3-aminopiridina-2-carboxialdehído-tiosemicarbazona)⁹⁷ y sus derivados⁹⁸ son potenciales fármacos que están bajo estudio para el tratamiento del cáncer. Estas tiosemicarbazonas interfieren en el crecimiento de las células cancerígenas al inhibir la enzima ribonucleótido reductasa.

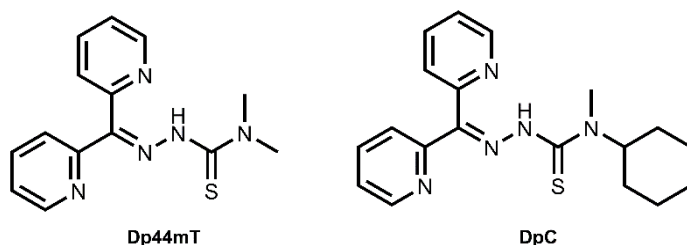


Figura 29. Tiosemicarbazonas comerciales con una importante actividad frente al carcinoma de células escamosas.

- ⁹⁵ a) A. I. Matesanz, P. Souza, *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, *101*, 245. b) B. M. Paterson, P. S. Donnelly, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3005. c) D. Palanimuthu, S. V. Shinde, K. Somasundaram, A. G. Samuelson, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 722. d) M. A. Cater, H. B. Pearson, K. Wolyniec, m. Bilandzic, B. M. Paterson, A. I. Blush, P. O. Humbert, S. La Fontaine, P. S. Donnelly, Y. Haupt, *ACS Chem. Biol.*, **2013**, *8*, 1621. e) F. N. Akladios, S. D. Andrew, C. J. Parkinson, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2016**, *21*, 931.
- ⁹⁶ a) B. Şen, H. K. Kalhan, V. Demir, E. E. Güler, H. A. Kayali, E. Subaşı, *Mater. Sci. Eng. C*, **2019**, *98*, 550. b) T. E. Kokina, L. A. Glinskaya, L. A. Sheludyakova, Y. A. Eremina, L. S. Klyushova, V. Y. Komarov. D. A. Piryazev, A. V. Tkachev, S. L. Larionov, *Polyhedron*, **2019**, *163*, 121. c) A. R. Aguirre, G. L. Parrilha, R. Diniz, B. C. Ribeiro, R. G. Dos Santos, H. Beraldo, *Polyhedron*, **2019**, *164*, 219. d) B. Kaya, Z. K. Yilmaz, O. Şahin, B. Aslim, Ü. Tükenmez, B. Ülküseven, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2019**, *24*, 365.
- ⁹⁷ a) R. A. Finch, M.-C. Liu, A. H. Cory, J. G. Cory, A. C. Sartorelli, *Advan. Enzyme Regul.*, **1999**, *39*, 3. b) A. M. Traynor, J.-W. Lee, G. K. Bayer, J. M. Tate, S. P. Thomas, M. Mazurzak, D. L. Graham, J. M. Kolesar, J. H. Shiller, *Invest. New Drugs*, **2010**, *28*, 91.
- ⁹⁸ a) R. Trondl, L. S. Flocke, C. R. Kowol, P. Heffeter, U. Jungwirth, G. E. Mair, R. Steinborn, E. A. Enyedy, M. A. Jakupec, W. Berger, B. K. Keppler, *Mol. Pharmacol.*, **2014**, *85*, 451. b) M. Rejmund, A. Mrozek-Wilckiewicz, K. Malarz, M. Pyrkosz-Bulska, K. Gajcy, M. Sajewicz, R. Musiol, J. Polanski, *PLoS ONE*, **2018**, *13*, e0188767.

Recientemente, Xu y colaboradores⁹⁹ han realizado ensayos *in vitro* de dos tiosemicarbazonas comerciales, DpC y Dp44mt (Figura 29), que se utilizan como agentes quelantes del hierro, y que han demostrado poseer una importante capacidad antitumoral frente al carcinoma de células escamosas mediante un mecanismo de apoptosis en las líneas celulares ensayadas.

Por otro lado, algunas tiosemicarbazonas han resultado ser eficaces contra bacterias,¹⁰⁰ como la *Mycobacterium tuberculosis* o la *Mycobacterium Leprae*, parásitos, como el responsable de la malaria,¹⁰¹ o algunos virus.¹⁰²

1.4.2.3. Aplicaciones de los ligandos semicarbazona y de sus complejos metálicos

Las semicarbazonas son compuestos menos estudiados a nivel biológico que las *bistiosemicarbazonas* y *tiosemicarbazonas*. Sin embargo, existen ejemplos de semicarbazonas que presentan propiedades interesantes como medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de la epilepsia,¹⁰³ anticancerígenos,¹⁰⁴ herbicidas o pesticidas,¹⁰⁵ entre otras.

⁹⁹ Y.-X. Xu, M.-L. Zeng, D. Yu, J. Ren, F. Li, A. Zheng, Y.-P. Wang, C. Chen, Z.-Z. Tao, *Oncol. Lett.*, **2018**, *15*, 7999.

¹⁰⁰ a) C. C. Shepard, D. L. Klayman, J. P. Scovill, N. E. Morrison, *Int. J. Lepr. Other Microbact. Dis.*, **1984**, *52*(1), 7. b) F. R. Pavan, P. I. da S. Maia, S. R. A. Leite, V. M. Deflon, A. A. Batista, D. N. Sato, S. G. Franzblau, C. Q. F. Leite, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 1898. c) G. P. Volynets, M. A. Tukalo, V. G. Bdzhola, N. M. Derkach, M. I. Gumeniuk, S. S. Tarnavskiy, S. A. Starosyla, S. M. Yarmoluk, *J. Antibiot.*, **2019**, *72*, 218.

¹⁰¹ a) R. Pingaew, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, *Molecules*, **2010**, *15*, 988. b) O. T. Darrell, S. T. Hulushe, T. E. Mtshare, R. M. Beteck, M. Isaacs, D. Laming, H. C. Hoppe, R. W. M. Krause, S. D. Khanye, *S. Afr. J. Chem.*, **2018**, *71*, 174. c) K. L. Summers, *Mini-rev. Med. Chem.*, **2019**, *19*, 569.

¹⁰² a) G. Pelosi, F. Bisceglie, F. Bignami, P. Ronzi, P. Schiavone, M. C. Re, C. Casoli, E. Pilotti, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8765. b) P. Padmanabhan, S. Khaleefathullah, K. Kaveri, G. Palani, G. Ramanathan, S. Thennarasu, U. T. Sivagnanam, *J. Med. Virol.*, **2017**, *89*, 546.

¹⁰³ a) D. K. Jain, A. Singh, V. K. Patel, R. Veerasamy, N. Aggarwal, H. Rajak, *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, **2017**, *17*, 30. b) R. K. P. Tripathi, S. R. Ayyannan, *Biomed. Pharmacother.*, **2017**, *95*, 1451. c) M. K. Yadav, L. Tripathi, D. Goswami, **2017**, *10*, 359. d) R. Deshmukh, A. S. Thakur, A. K. Jha, S. P. Kumar, *Curr. Bioact. Compd.*, **2018**, *14*, 153.

¹⁰⁴ a) T. R. Todorocić, J. Vukasinovic, G. Portalone, S. Suleiman, N. Gligorijevic, S. Bjelogrljic, K. Jovanovic, S. Radulovic, K. Anđelkovic, A. Cassar, N. R. Filipovic, P. Schembri-Wismayer, *Med. Chem. Commun.*, **2017**, *8*, 103. b) R. Kumar, R. K. Roy, A. Singh, *WJPPS*, **2018**, *7*, 1316.

¹⁰⁵ a) L. Dawara, D. Singh, R. V. Singh, *Main Group Met. Chem.*, **2011**, *34*, 69. b) P. Kapoor, R. V. Singh, N. Fahmi, *J. Coord. Chem.*, **2012**, *65*, 262.

Sus propiedades biológicas, al igual que ocurre con las tiosemicarbazonas, están íntimamente relacionadas con su capacidad para coordinarse a un centro metálico. Dichas propiedades pueden ser mayores en el complejo metálico que en el ligando libre e incluso presentar propiedades que el ligando no posee. Por otro lado, las semicarbazonas también han resultado eficaces como posibles sensores de aniones (Figura 30)¹⁰⁶ o de iones metálicos.¹⁰⁷

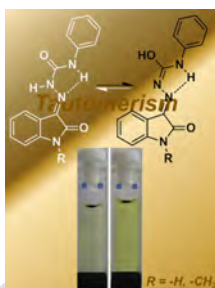


Figura 30. Tautomerismo inducido en una familia de isatinfenilsemicarbazonas en presencia de los aniones fluoruro y acetato.^{106b}

¹⁰⁶ a) S. Nadella, P. M. Selvakumar, E. Suresh, P. S. Subramanian, M. Albrecht, M. Giese, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16784. b) K. Jakusová, J. Donovalová, M. Cigáň, M. Gáplovský, V. Garaj, A. Gáplovský, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2014**, *123*, 421.

¹⁰⁷ O. Oter, K. Ertekin, C. Kirilmis, M. Koca, *Anal. Chim. Acta*, **2007**, *584*, 308.



2. Objetivos y plan de trabajo

2.1. Objetivos

La comprensión de los procesos de autoensamblaje, estructuras y propiedades de los complejos metálicos ha convertido a la Química Metalosupramolecular, tal como se ha relatado en la introducción de esta memoria, en un área científica de gran interés en las últimas décadas.¹ La gran variabilidad de factores (metodología de síntesis, disolvente, centros metálicos...), que influyen en la naturaleza de las diferentes arquitecturas metalosupramoleculares, pone de manifiesto el amplio camino que queda por recorrer en este campo.

El objetivo principal de esta tesis se centra en la obtención de especies supramoleculares derivadas de iones metálicos blandos como Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) y Au(I) con diferentes clases de ligandos: bases de Schiff, tiosemicarbazonas, bistiosemicarbazonas y semicarbazonas. La estrategia que se utilizará será la inclusión de grupos fosfina en los diferentes tipos de ligandos, lo que previsiblemente permitirá la estabilización de centros metálicos blandos que serán empleados en este trabajo. Excepto Cu(I) y Ag(I), de los que existen bastantes ejemplos en la bibliografía, el resto de los iones han sido poco utilizados en el ámbito de la obtención de especies supramoleculares. Es por ello que un estudio coordinativo, que utilice diferentes tipos de ligandos frente a los iones metálicos blandos mencionados, nos ha de proporcionar la información necesaria para comprender mejor los procesos que dirigen el autoensamblaje de especies metalosupramoleculares derivadas de estos iones.

¹ a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3276. b) D. W. R. Balkenede, S. Coulibaly, S. Balog, Y. C. Simon, G. L. Fiore, C. Weder, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10493. c) A. C. G. Hotze, B. M. Kariuki, M. J. Hannon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4839.

Por otra parte, dado que se utilizarán iones metálicos con amplia aplicación a nivel biológico y farmacológico, se intentarán evaluar las posibles aplicaciones a nivel biológico de alguno de los complejos sintetizados.

A continuación, se realizará una breve descripción de las diferentes familias de compuestos que serán empleadas en este trabajo.

2.1.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn)

La incorporación de un grupo espaciador del tipo 4,4'-metilendianilina o derivados en ligandos base de Schiff *bis*bidentados resultó clave para el desarrollo de estructuras de tipo helicato.² La presencia de un dominio espaciador voluminoso y semirrígido (Figura) impide de forma efectiva que ambas ramas del ligando se coordinen a un mismo centro metálico, haciéndolo adecuado como precursor de estructuras tipo helicato o mesocato.

En este capítulo se prepararán tres nuevos ligandos base de Schiff (Figura 31) *bis*bidentados que presentan variaciones en su espaciador tipo dianilina (serie LPn).

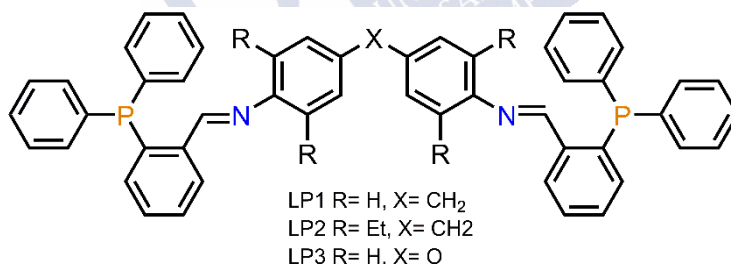


Figura 31. Serie de ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn).

Los ligandos de la serie LPn contienen dos dominios enlazantes [NP], siendo potencialmente tetradentados. La inclusión de grupos fosfina en sus

² a) A. Lavalette, J. Hamblin, A. Marsh, D. M. Maddleton, M. J. Hannon, *Chem. Commun.*, **2002**, 3040. b) F. Tuna, M. R. Lees, G. J. Clarkson, M. J. Hannon, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5737. c) U. McDonnell, M. R. Hicks, M. J. Hannon, A. Rodger, *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 2052. d) R. Boer, J. M. C. A. Kerckhoffs, Y. Parajo, M. Pascu, I. Usón, P. Lincoln, M. J. Hannon, M. Coll, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2336.

dominios enlazantes ampliará sus posibilidades desde el punto de vista de la química de coordinación. Se estudiará la capacidad de estos ligandos para estabilizar complejos metalosupramoleculares en presencia de Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) y Au(I). Asimismo, se tratará de determinar la posible influencia de los diferentes sustituyentes, en el dominio espaciador, en la naturaleza de las especies obtenidas.

2.1.2. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R)

Los ligandos tiosemicarbazona son ampliamente conocidos en la comunidad científica por sus interesantes e importantes propiedades a nivel biológico.³ En nuestro grupo de investigación se ha estudiado y diseñado ya un gran número de ligandos tiosemicarbazona. Entre ellos destacan la serie de ligandos fosfino-tiosemicarbazona (serie HL^R), que incorporan grupos fosfina en su estructura variando el sustituyente presente en la posición 4-*N*-terminal (Figura 32).⁴

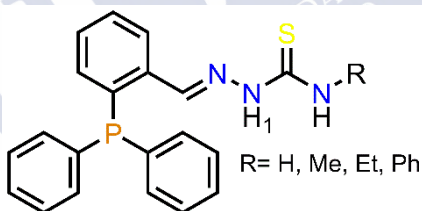


Figura 32. Serie de ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos previamente en el grupo de investigación con esta clase de ligandos, que demostraban la facilidad de estos sistemas para estabilizar iones metálicos monovalentes, hemos decidido

³ a) P. Heffeter, V. Pape, E. A. Enyedy, B. K. Keppler, G. Szakacs, C. R. Kowol, *Antioxid. Redox. Signal.*, **2019**, *30*, 1062. b) S. A. Almeida Batista *et al.*, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1179*, 252. c) M. Divar, A. Khalafi-Nezhad, K. Zomorodian, R. Sabet, Z. Faghih, M. Jamali, H. Pournaghz, S. Khabnadideh, *JPRI*, **2017**, *17*, 1.

⁴ a) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1363. b) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 3572. c) A. Castiñeiras, R. Pedrido, G. Pérez-Alonso, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 5106. d) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 5534. e) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 4847.

completar el trabajo previo incorporando a la familia HL^R los ligandos con los sustituyentes metoxifenil (MeOPh) y nitrofenil (NO₂Ph).

Los ligandos tiosemicarbazona (HL^R) estudiados son potencialmente tridentados [NSP] y presentan un hidrógeno de marcado carácter ácido en posición hidrazídica (H₁, Figura 32). Este hecho hace que sean aptos para el aislamiento de complejos por vía electroquímica. En el caso de esta metodología se realizará un estudio exhaustivo para la puesta a punto de la síntesis electroquímica para el aislamiento de complejos de oro(I). El tamaño pequeño de estos ligandos hace de esta familia potenciales precursores de especies tipo caja o clúster dependiendo de las preferencias coordinativas del ion metálico al que se coordine.

Además, se sintetizarán tanto los complejos iónicos como los neutros derivados de Cu(I), Ag(I) y Au(I), utilizando dos metodologías diferentes: síntesis electroquímica para los complejos neutros y síntesis química tradicional para los complejos iónicos. De esta manera podremos realizar un estudio comparativo sobre la naturaleza de los complejos preparados por ambas metodologías. También, se tratará de evaluar si existe alguna influencia de los diferentes sustituyentes 4-*N*-terminales (R, Figura 32) en los complejos obtenidos.

2.1.2. Ligandos fosfino-semicarbazona (HS^R)

De igual forma que los ligandos tiosemicarbazona, aunque mucho menos estudiados, los ligandos semicarbazona presentan aplicaciones interesantes.⁵ En esta tesis se ha tratado de sintetizar una nueva familia de ligandos fosfino-semicarbazona, de forma análoga a las fosfino-tiosemicarbazonas anteriormente mencionadas.

⁵ a) P. Agrawal, G. Jeyabalan, *Indian J. Pharm. Biol. Res.*, **2017**, *5*, 12. b) G. Singh, K. Thakur, *Orient. J. Chem.*, **2018**, *34*, 3095. c) J. Ma, X. Ni, Y. Gap, K. Huang, Y. Wang, R. Chen, C. Wang, *Med. Chem. Commun.*, **2019**, *10*, 465. d) A. Cavalcanti de Queiroz, M. A. Alves, E. J. Barreiro, L. M. Lima, M. S. Alexandre-Moreira, *Exp. Parasitol.*, **2019**, *201*, 57. e) R. I. Al-Wabli, A. R. Al-Ghamdi, H. A. Ghabbour, M. H. Al-Agamy, M. I. Attia, *Molecules*, **2019**, *24*, 200. f) J. Brahmi, S. Bakari, S. Nasri, H. Nasri, A. Kadri, K. Aouadi, *Mol. Biol. Rep.*, **2019**, *46*, 679.

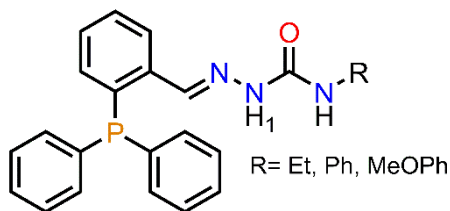


Figura 33. Serie de ligandos fosfino-semicarbazona (HS^R).

Esta nueva familia de ligandos semicarbazona son potencialmente tridentados [NOP] y presentan un hidrógeno en posición hidrazídica de marcado carácter ácido (H_1 , Figura 33). Al igual que ocurre con los ligandos tiosemicarbazona, el pequeño tamaño de estos ligandos los hace precursores adecuados para estructuras tipo mesocato o clúster.

Empleando esta nueva familia de ligandos fosfino-semicarbazona se estudiará la posibilidad de estabilizar los complejos neutros e iónicos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) tras sustituir un átomo de azufre (blando) por un átomo de oxígeno (duro). Se utilizarán también dos metodologías sintéticas, síntesis electroquímica y química tradicional. Además, en el caso de los complejos de Ag(I) obtenidos por síntesis química se realizará un estudio transversal que nos permita analizar la influencia del contraión de la sal de plata utilizada en la nuclearidad de los mismos.

2.1.3. Ligando *bistiosemicarbazona* (H_2L)

En nuestro grupo de investigación hay una amplia tradición en el estudio de la química de coordinación de ligandos *bistiosemicarbazona*.⁶ Así, se ha utilizado el ligando *bistiosemicarbazona* tetradentado H_2L (Figura 34)⁷ para la síntesis de complejos metálicos neutros divalentes de Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pb(II) y Cd(II) y monovalentes de Cu(I) y Ag(I). En este último caso, la recristalización

⁶ a) R. Pedrido, M. R. Bermejo, M. J. Romero, A. M. González-Noya, M. Maneiro, M. I. Fernández, *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**, *8*, 1036. b) M. Martínez-Calvo, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. J. Romero, M. Cwiklinska, G. Zaragoza, M. R. Bermejo, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9633. c) M. Martínez-Calvo, M. J. Romero, R. Pedrido, A. M. González-Noya, G. Zaragoza, M. R. Bermejo, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 13395.

⁷ M. Martínez Calvo, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. **2010**.

del sólido tetranuclear obtenido por síntesis electroquímica en cloroformo dio lugar a un helicato iónico con sulfato en su estructura, evidenciando un proceso de desulfurización del ligando.

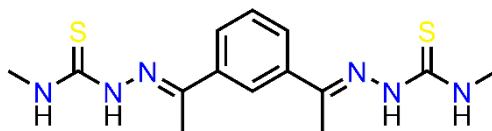


Figura 34. Ligando *bistiocarbazona* H_2L .

Se tratará de confirmar la naturaleza tetranuclear del sólido obtenido electroquímicamente, así como de reproducir el proceso de desulfurización, que será estudiado mediante la realización de diversas pruebas. De esta forma se propondrá un mecanismo plausible que explique la formación de un dihelicato iónico con un grupo sulfato en su estequiometría. Además, se empleará este ligando para la síntesis de nuevos complejos iónicos de plata(I) con diferentes contraiones. En el caso del contraión sulfato estudiaremos si el complejo obtenido es similar al aislado tras el proceso de desulfurización.

2.2. Plan de trabajo

Para alcanzar los objetivos propuestos en esta tesis se realizará el siguiente plan de trabajo:

i. Diseño y síntesis de los ligandos. Se prepararán once ligandos que se agrupan en cuatro familias:

- a) tres ligandos base de Schiff con grupos fosfina, espaciadores derivados de anilinas y dos dominios enlazantes (serie LPn).
- b) seis ligandos fosfino-tiocarbazona con grupos fosfina y diferentes sustituyentes en posición 4-*N*-terminal (serie HL^R).
- c) un ligando fosfino-semicarbazona con grupo fosfina y sustituyente fenilo en posición 4-*N*-terminal (serie HS^R).
- d) un ligando *bistiocarbazona* con un espaciador fenilo y dos dominios enlazantes (ligando (serie HL^R)).

ii. Caracterización de los ligandos empleando las técnicas habituales tanto en estado sólido como en disolución: determinación del punto de fusión, análisis elemental, espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X (en los casos que ha sido posible), espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

iii. Síntesis de los complejos metálicos. Se emplearán diferentes iones metálicos monovalentes de carácter blando, como Cu(I), Ag(I) y Au(I) para la obtención de los diferentes complejos. Particularmente, en el caso de los ligandos base de Schiff con grupos fosfina se utilizarán, además, Pd(II) y Pt(II).

Para los ligandos fosfino-tiosemicarbazona, fosfino-semicarbazona y *bistiosemicarbazona* se prepararán los complejos mediante síntesis electroquímica y síntesis química. En el caso de Au(I), se realizará una puesta a punto de las condiciones específicas necesarias para la estabilización de Au(I) en la celda electroquímica, puesto que no existen complejos de este ion preparados electroquímicamente.

En el caso de los ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LP_n) solamente se empleará la síntesis tradicional, dado que estos ligandos no presentan átomos de hidrógeno con carácter ácido que los hagan potencialmente adecuados para la obtención de complejos mediante una metodología electroquímica.

iv. Caracterización de los complejos metálicos. Los complejos metálicos se caracterizarán en estado sólido y en disolución: determinación del punto de fusión, análisis elemental, espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X (en los casos que ha sido posible), espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P . Asimismo, también se evaluará su conductividad molar y cuando sea necesario se estudiarán mediante espectroscopia infrarroja lejana.

v. Análisis de los resultados obtenidos. Los resultados de caracterización obtenidos nos proporcionarán información para comprender el tipo de

arquitecturas formadas en función de los diferentes ligandos y los centros metálicos empleados. De esta forma, se tratará de tener una mayor comprensión de los factores que gobiernan el autoensamblaje de sistemas derivados de Pd y Pt(II), así como de Cu, Ag y Au(I). Particularmente, en esta tesis haremos especial incidencia en la influencia de la metodología de síntesis, la presencia o ausencia de átomos donadores de tipo blando y de sustituyentes en el esqueleto de los ligandos precursores, sobre el tipo de compuestos metálicos obtenidos. En algún caso particular se estudiará también la influencia del contraión en la estructura y nuclearidad de las especies aisladas.

vi. Potenciales aplicaciones a nivel biológico. Se realizará una selección de los compuestos en base a su solubilidad y estabilidad en medio acuoso para estudiar sus potenciales aplicaciones biológicas.

Se evaluará el carácter citotóxico de los complejos seleccionados frente a diferentes líneas celulares. Posteriormente, se tratará de comprender el mecanismo de acción que explique su carácter citotóxico, estudiando su interacción con diferentes moléculas diana como el ADN o la tiorredoxina reductasa.

3. Complejos metálicos derivados de ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn)

En el presente capítulo se abordará la preparación de nuevos heli-catos metalosupramoleculares autoensamblados derivados de fosfina, así como un estudio preliminar de su capacidad para unirse al ADN. Se pretende de este modo ampliar el arsenal de herramientas químicas disponibles para el estudio de los mecanismos moleculares que rigen diversos procesos biológicos.

Como es bien sabido, el ADN codifica muchos aspectos de la vida que van desde la apariencia física hasta la susceptibilidad a sufrir enfermedades. Su estructura más común es la de doble hélice, descrita por Watson y Crick, que consiste en dos hebras de azúcares fosfato que se mantienen unidas entre si mediante enlaces de hidrógeno entre pares de bases. La información que guarda el ADN depende de la secuencia de bases que lo componen, siendo ésta reconocida por otras biomoléculas en función del tamaño y de la forma molecular de los surcos mayor o menor del ADN, de la existencia de cavidades hidrofóbicas o de átomos donadores o aceptores de hidrógeno.¹

En el interior de las células existe una gran variedad de sistemas cargados positivamente que son capaces de enlazarse al ADN. Muchos de ellos modifican la estructura de éste para poder así realizar su función biológica o bien para facilitar o impedir el enlace de otras moléculas. Es por ello que el diseño y la síntesis de agentes que controlen la estructura del ADN es un área que presenta un gran número de aplicaciones, destacando el diseño de nuevos agentes anticancerígenos.

De entre los metalofármacos anticancerígenos más conocidos, aquellos que contienen platino, como el cisplatino y sus análogos carboplatino, nedaplatino y oxaplatino, y que se enlazan covalentemente al ADN a través del

¹ L. Stryer, *Biochemistry*, New York, 1988.

nitrógeno N7 de las bases adenina y guanina (Figura 35),² han demostrado estar entre los medicamentos más efectivos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.^{3,4} Sin embargo, los tratamientos de quimioterapia originan numerosos problemas colaterales, como la toxicidad, la falta de selectividad y la resistencia adquirida. Todo ello hace que sea necesario proseguir con investigaciones en este campo para la puesta a punto de nuevas sustancias que actúen a menores dosis, de forma más específica y efectiva, a diferentes niveles moleculares y con un mayor espectro de actividad.

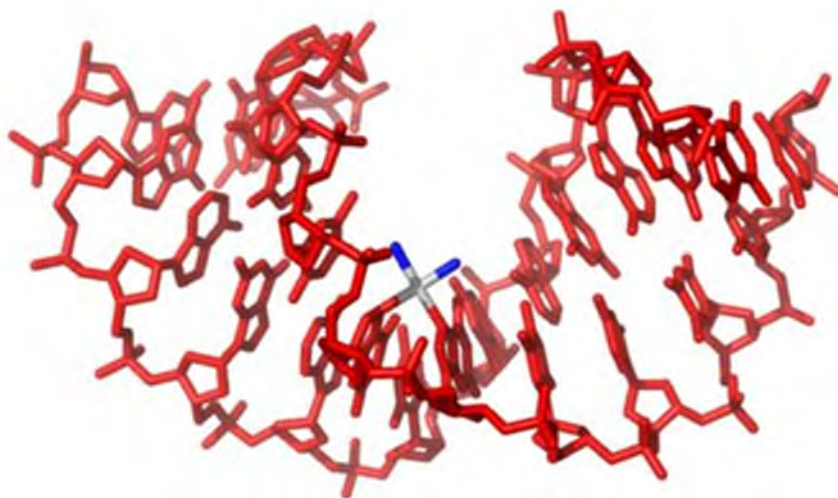


Figura 35. Enlace covalente entre el cisplatino y el ADN.²

3.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn)

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se utilizará una familia de ligandos imínicos con un espaciador semirrígido tipo anilina con diferentes grados de funcionalización en los anillos aromáticos, dada la efectividad de estos

² T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2015**, 373, 20140185.

³ *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of a leading anti-cancer drug*, Ed. B. Lippert, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

⁴ a) J. Reedijk, *Chem. Commun*, **1996**, 801. b) Z. J. Guo, P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, **2000**, 49, 183. c) A. M. Pizarro, N. P. E. Barry, P. J. Sadler, *Compr. Inorg. Chem. II*, **2013**, 3, 751.

espaciadores a la hora de generar especies metalohelicoidales.⁵ Como unidades enlazantes se utilizarán grupos trifenilfosfina y átomos de nitrógeno imínicos, generándose así un sistema dador $[N_2P_2]$ (Figura 36).

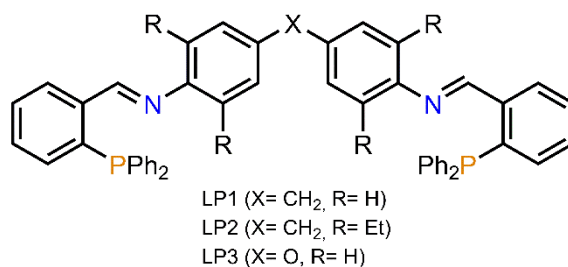


Figura 36. Ligandos de la serie LPn.

La introducción de átomos de fósforo en los ligandos, con su carácter de donadores blandos, permitirá la estabilización de helicanos derivados de Cu(I), Ag(I), Au(I), Pd(II) y Pt(II), iones metálicos asociados a un amplio espectro de actividades farmacológicas. Además, mientras el número de helicanos de Cu(I)⁶ y Ag(I)⁷ descritos es relativamente numeroso, los casos derivados de Au(I), Pd(II) y Pt(II) son muy escasos.⁸

⁵ a) M. J. Hannon, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, I. Meistermann, C. J. Isaac, K. J. Sanders, A. Rodger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 880. b) C. Uerpman, J. Malina, M. Pascu, G. J. Clarkson, V. Moreno, A. Rodger, A. Grandas, M. J. Hannon, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 1750. c) G. I. Pascu, A. C. G. Hotze, C. Sánchez-Cano, B. M. Kariuki, M. J. Hannon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4374. d) C. Ducani, A. Leczkowska, N. J. Hodges, M. J. Hannon, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2010**, *49*, 8942.

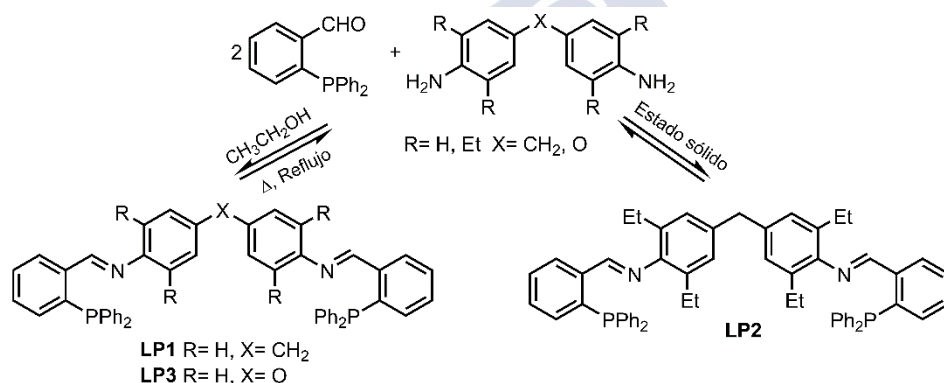
⁶ a) R. Ziessel, A. Harriman, A. El-ghayoury, L. Douce, E. Leice, H. Nierengarten, A. Van Dorsselaer, *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 729. b) M. Greenwald, D. Wessely, E. Katz, I. Willmer, Y. Cohen, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1050. c) V. Amendola, M. Boiocchi, V. Brega, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 997.

⁷ a) T. M. Garret, U. Koert, J.-M. Lehn, A. Rigault, D. Meyer, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 557. b) J. Hamblin, A. Jackson, N. W. Alcock, M. J. Hannon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 1635. c) A.-M. Stadler, N. Kyritsakas, G. Vaughan, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *13*, 59. d) Q. Sun, Y. Bai, G. He, C. Duan, Z. Lin, Q. Meng, *Chem. Commun.*, **2006**, 2777. e) C. S. Purohit, S. Verma, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3488.

⁸ a) H.-L. Kwong, H.-L. Yeung, W.-S. Lee, W.-T. Wong, *Chem. Commun.*, **2006**, 4841. b) D. Tripathy, A. K. Pal, G. S. Hanan, D. K. Chand, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 11273. c) A. I. Matesanz, J. Perles, P. Souza, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 12538.

3.1.1. Síntesis de los ligandos

Los ligandos de la serie LPn se han preparado por condensación de 2-difenilfosfinobenzaldehído y diferentes anilinas (Esquema 1). El aldehído precursor ha sido preparado previamente mediante un proceso que se detalla en el apéndice (A3.1). El procedimiento experimental empleado no ha sido el mismo para los tres ligandos. Los ligandos LP1 y LP3 se obtuvieron mediante condensación imínica a reflujo y en disolución. A modo de ejemplo, se detalla el procedimiento experimental para la obtención de LP1. En el caso del ligando LP2 esta metodología condujo a la formación de mezclas, por lo que se probó como alternativa la síntesis en estado sólido, que también se detalla a continuación. Las condiciones de síntesis de cada uno de los ligandos se recogen en la Tabla 1.



Esquema 1. Síntesis de los ligandos LPn.

	Anilina (g, mmol)	Aldehído (g, mmol)	Tiempo/ h
LP1	0.34, 1.7	1.00, 3.4	4
LP2	0.27, 0.85	0.50, 1.7	8
LP3	0.34, 1.7	1.00, 3.4	4

Tabla 1. Condiciones de síntesis de los ligandos.

LP1. A una disolución de 2-difenilfosfinobenzaldehído (1.00 g, 3.4 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (10 mg) en etanol absoluto (30 mL) se añadió 4,4'-metilendianilina (0.34 g, 1.7 mmol) también disuelta en etanol (20 mL). La disolución resultante se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La mezcla

azeotrópica etanol/agua se purgó periódicamente utilizando un colector Dean-Stark. Al cabo de este tiempo el volumen de la disolución se redujo aproximadamente a la mitad. Finalizada la reacción, el enfriamiento de la disolución dio lugar a la formación de un precipitado amarillo que se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío. Rendimiento: 1.11 g (88%).

LP2. En un mortero de cerámica se homogeniza una mezcla sólida de 0.50 g (3.4 mmol) de 2-difenilfosfinobenzaldehído y 0.54 g (1.7 mmol) de 4,4'-metilénbis(2,6-dietilanilina) y, posteriormente, se introduce en un vial. Dicho vial se agita en un baño de ultrasonidos a 60 °C durante 8 horas (Figura 37). Transcurrido el tiempo de reacción se obtiene un sólido viscoso de color anaranjado del cual se elimina el agua generada mediante vacío. Rendimiento: 1.16 g (78%).



Figura 37. Montaje para la síntesis en fase sólida de LP2.

3.1.2. Caracterización de los ligandos

Para la caracterización de los ligandos se han utilizado las técnicas habituales para compuestos orgánicos, tanto en estado sólido (análisis elemental y espectroscopia infrarroja) como en disolución (espectrometría de masas, espectroscopia de RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P), las cuales han permitido verificar tanto su formación como su pureza. También ha sido posible determinar la estructura de los tres ligandos mediante difracción de rayos X de monocristal.

3.1.2.1. *Propiedades físicas y análisis elemental*

Los ligandos LPn son sólidos amarillos de aspecto pulverulento, estables frente a la acción de la luz y al aire. Presentan una alta solubilidad en dimetilsulfóxido

mientras que su solubilidad es menor en etanol, metanol, acetonitrilo y éter etílico.

Los datos analíticos obtenidos para los ligandos LPn se recogen en la Tabla 2. La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente revelan su obtención con un alto grado de pureza.

	Fórmula molecular	%C	%H	%N
LP1	C ₅₁ H ₄₀ N ₂ P ₂	81.1 (82.5)	5.7 (5.4)	3.8 (3.8)
LP2	C ₅₉ H ₅₆ N ₂ P ₂	82.4 (82.9)	6.9 (6.6)	3.2 (3.3)
LP3	C ₅₀ H ₃₈ N ₂ OP ₂	79.3 (80.6)	5.8 (5.1)	3.7 (3.8)

Experimental (Teórico)

Tabla 2. Datos analíticos de los ligandos LPn.

3.1.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de los ligandos de la serie LPn se han realizado empleando la técnica de transmisión (pastillas de KBr) en el intervalo 400-4000 cm⁻¹. En la Figura 38 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro IR del ligando LP1. La asignación de las bandas se ha realizado en base a la bibliografía especializada⁹ y a nuestra experiencia previa.¹⁰

La ausencia de la banda característica del grupo aldehído (≈ 1700 cm⁻¹), así como la aparición de la banda correspondiente al grupo imino (≈ 1600 cm⁻¹), confirman la formación de dicho enlace. Las modificaciones que experimenten las bandas del enlace imino en los complejos serán de utilidad para confirmar la coordinación de los ligandos a los diferentes iones metálicos.

⁹ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 1997, John Wiley & Sons, New York.

¹⁰ a) M. J. Romero, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. 2009. b) R. Carballido Piñeiro, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. 2016.

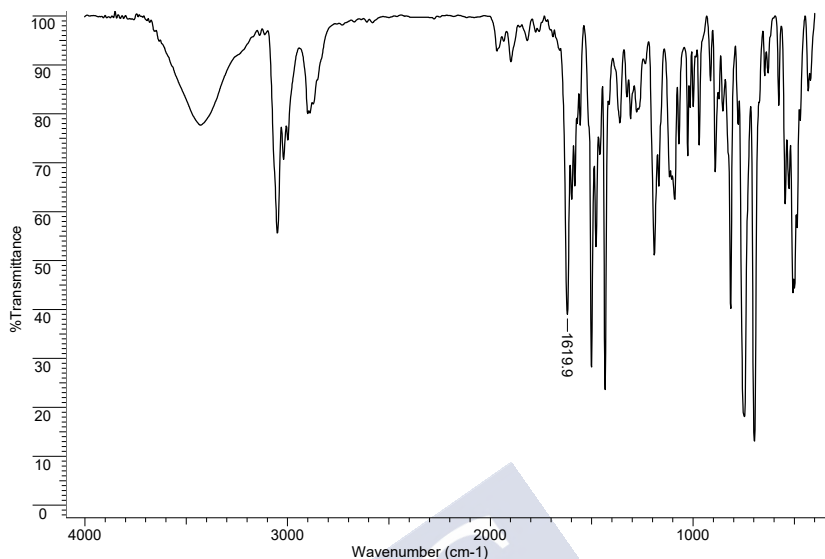


Figura 38. Espectro IR del ligando LP1.

3.1.2.3. Difracción de rayos X

La recristalización de los ligandos en éter (LP1) y etanol absoluto (LP2 y LP3) permitió la obtención de cristales válidos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Las estructuras cristalinas de los ligandos LPn se representan en las Figuras 39-41 y las principales distancias, ángulos de enlace y datos cristalográficos se recogen en el apéndice (A11.1.1).

El interés por estudiar las estructuras de los ligandos radica en la posibilidad de predecir los cambios conformacionales que deberán experimentar para coordinarse a los centros metálicos y dar lugar a diferentes arquitecturas metalosupramoleculares.

Las estructuras cristalinas obtenidas para los tres ligandos (Figuras 39-41) presentan gran similitud, por lo que a continuación se discutirán conjuntamente.

Los ligandos LP1 y LP3 cristalizan en el sistema monoclínico $P2_1/n$ mientras que LP2 cristaliza parcialmente oxidado en un sistema $P\bar{1}$. En todos los ligandos las ramas imino-fosfina adoptan una conformación *E* en relación con

los enlaces imino, y tipo *syn* con las dos ramas fosfina orientadas hacia el mismo lado. Las distancias de enlace están dentro de los intervalos normales para ligandos imino¹¹ [LP1: C19-N1 1.2783(3), C33-N2 1.272(3); LP2: C19-N1 1.268(3), C41-N2 1.257(3) y LP3: C19-N1 1.260(3), C32-N2: 1.279(3) Å] y fosfina.¹²

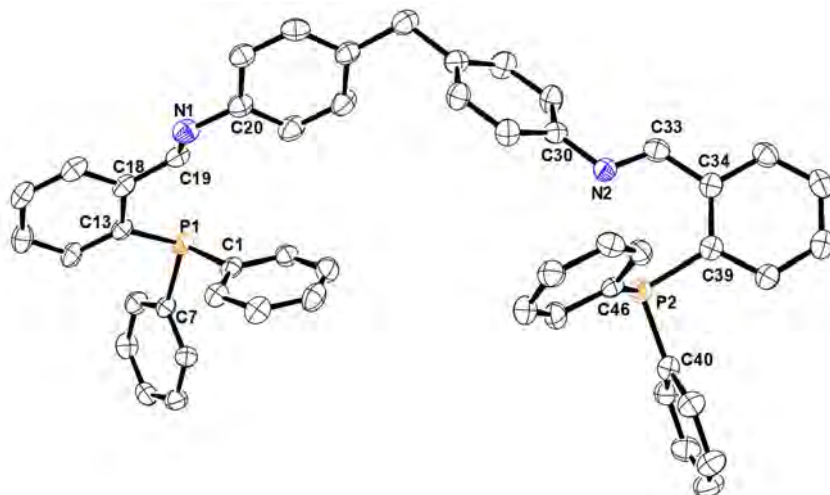


Figura 39. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligando LP1.

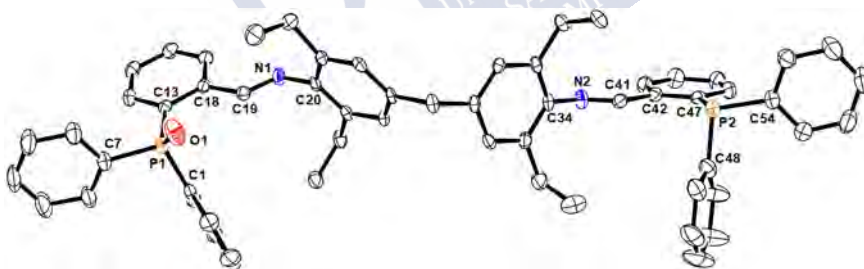


Figura 40. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligando LP2.

La ausencia de grupos dadores X-H clásicos (X= N, O, S) hace que las conformaciones adoptadas estén principalmente condicionadas por la existencia de interacciones débiles de enlace de hidrógeno del tipo C-H...P

¹¹ J. Andrez, V. Guidal, R. Scopelliti, J. Pécaut, S. Gambarelli, M. Mazzanti, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 8628.

¹² E. C. Constable, *Prog. Inorg. Chem.*, **1994**, *42*, 67.

(LP1: C19-H19...P1 2.750 Å, LP2: C41-H41...P2 2.634 Å y LP3: C32-H32...P2 2.768 Å).

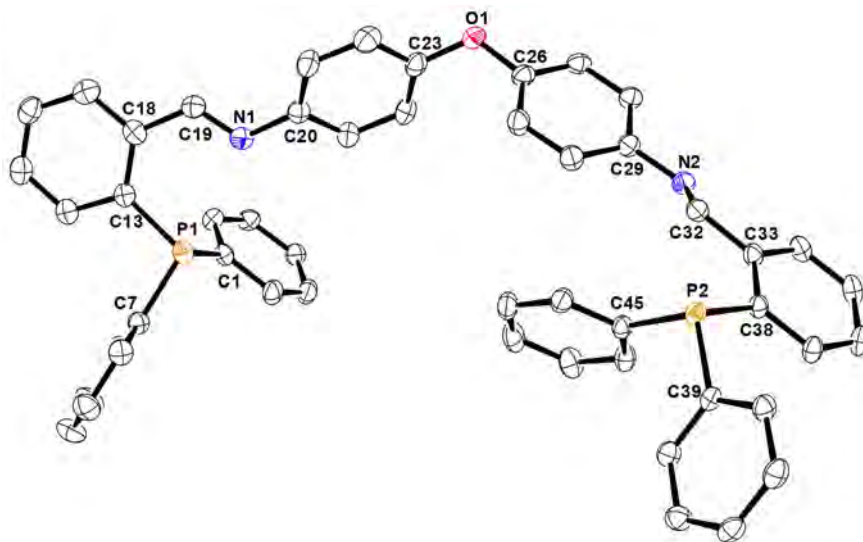


Figura 41. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligando LP3.

Otro factor que podría condicionar las conformaciones adoptadas por los ligandos al coordinarse a los iones metálicos es el gran tamaño del espaciador.⁵ Por lo tanto, es de esperar que cada uno de los dominios enlazantes del ligando (N1-P1/N2-P2) se coordinen a iones metálicos diferentes, pudiendo formarse así complejos metálicos del tipo helicato o mesocato.

3.1.2.4. Espectrometría de masas

Para realizar los espectros de masas se ha empleado la técnica de desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) donde la muestra se ha dispersado en DCTB. A modo de ejemplo, se presenta el espectro del ligando LP1 (Figura 42).

Los espectros muestran señales correspondientes a los iones moleculares a 742.3 (LP1), 854.4 (LP2) y 744.3 (LP3) m/z que corresponden a fragmentos [L] (L= ligando), lo que corrobora la formación de las tres bases de Schiff.

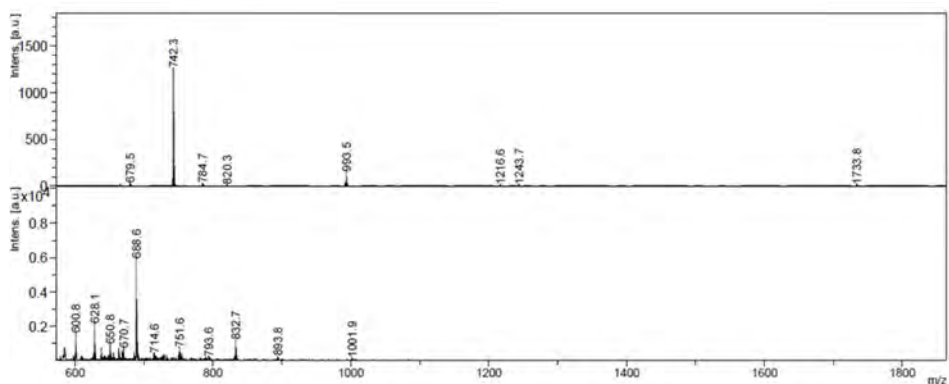


Figura 42. Espectro de masas MALDI del ligando LP1.

3.1.2.5. Espectroscopia de RMN

Se han estudiado los ligandos LPn en disolución mediante las técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P empleando como disolvente DMSO- d_6 . La coincidencia de la señal del disolvente con alguna señal correspondiente a la zona alifática en los espectros de los ligandos LP1 y LP2 ha impedido su completa identificación. En estos casos se han registrado también los espectros en cloroformo deuterado. La asignación de las señales se ha realizado en base a nuestra experiencia^{10,13} y a la bibliografía consultada.¹⁴

3.1.2.5.1. RMN de ^1H

A continuación, se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^1H de los ligandos base de Schiff de la serie LPn (Figura 43). De estos espectros se destaca lo siguiente:

Los protones imínicos (H_1) aparecen a campo bajo, alrededor de 9 ppm, como dobletes debido a su acoplamiento con el átomo de fósforo. Los protones aromáticos (Ar-H) se sitúan en el intervalo 6.8-7.7 ppm, a excepción del protón en *orto* al grupo imino (H_2) que aparece como un multiplete alrededor de 8 ppm. En cuanto a las señales alifáticas, el grupo CH_2 del espaciador (sólo para LP1 y

¹³ R. M. Pedrido Castiñeiras, *Tesis Doctoral*, Universidade de Santiago de Compostela, **2002**.

¹⁴ E. Pretch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos*, 2ªEd. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, **1998**.

LP2) se sitúa como un singlete a 3.5 ppm (H_3); los grupos etilo presentes solo en LP2, H_4 y H_5 , aparecen en torno a 2 y 1 ppm como un cuartete y un triplete, respectivamente.

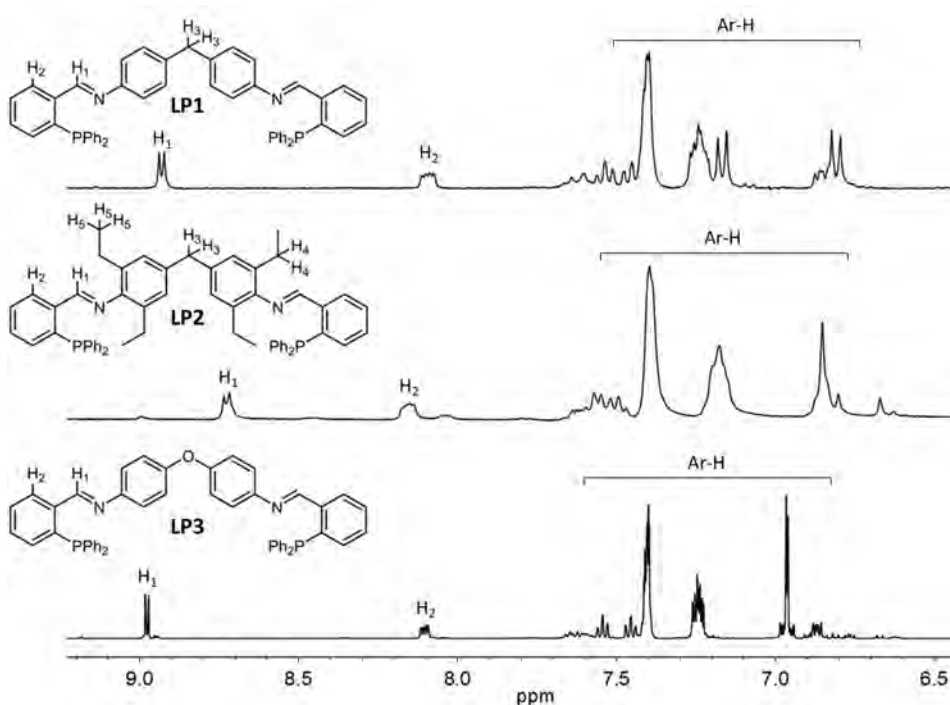


Figura 43. Superposición de los espectros de RMN de ^1H de los ligandos LPn en DMSO-d_6 .

3.1.2.5.2. RMN de ^{13}C

En los espectros de RMN de ^{13}C de los ligandos LPn (Figura 44) se observa lo siguiente:

El carbono del grupo imino presente en los ligandos aparece entre 155-160 ppm, lo que confirma la formación de dicho enlace. Los carbonos aromáticos se sitúan en un intervalo amplio entre 119-136 ppm. Finalmente, en las señales alifáticas presentes en los ligandos LP1 y LP2 no se observa el grupo CH_2 del espaciador dado que se solapa con la señal del DMSO (sí se observa al cambiar de disolvente; en CDCl_3 aparecen a 41.1 y 41.3, respectivamente).

El ligando LP2 presenta adicionalmente dos señales a 23 (CH₂) y 14 (CH₃) ppm asignables a los carbonos alifáticos de los sustituyentes etilo.

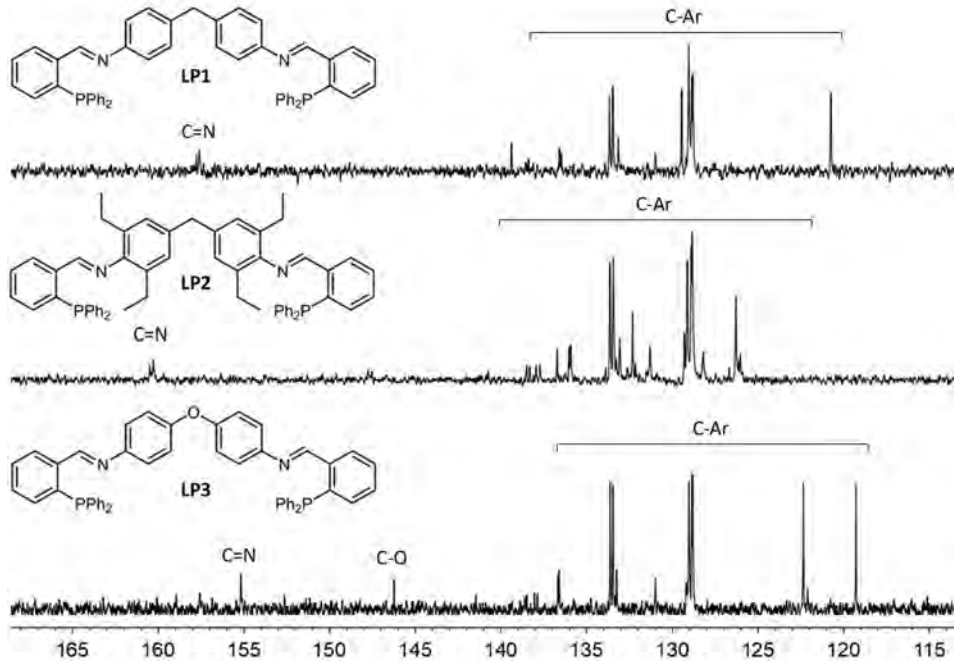


Figura 44. Superposición de los espectros de RMN de ¹³C de los ligandos LPn.

3.1.2.5.3. RMN de ³¹P

En los espectros de RMN de ³¹P de los ligandos LPn (Figura 45) se observa una única señal entre -10 y -14 ppm, indicativo de que ambos átomos de fósforo presentes en la molécula son equivalentes y están en estado de oxidación III.

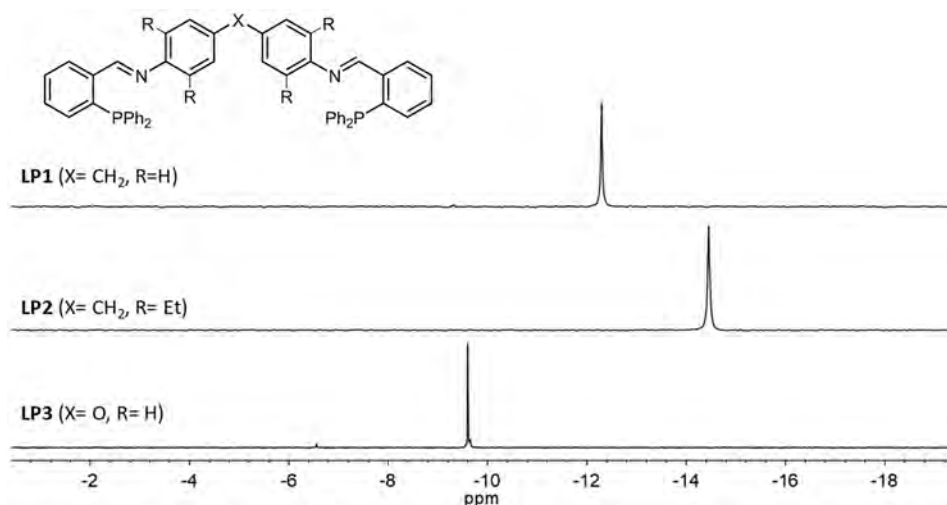


Figura 45. Superposición de los espectros de RMN de ³¹P de los ligandos LPn.

3.2. Síntesis y caracterización de los complejos

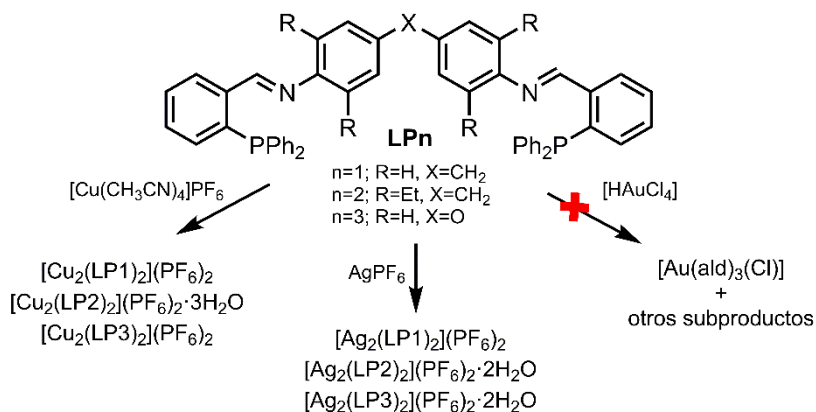
A partir de la serie de ligandos LPn se han tratado de sintetizar los complejos metálicos de Cu(I), Ag(I), Au(I), Pd(II) y Pt(II). Una vez aislados, se realizó su caracterización mediante las técnicas habituales.

Además, para los complejos de paladio y platino se ha evaluado su citotoxicidad en diferentes líneas celulares y su capacidad para interaccionar con el ADN mediante las técnicas de dicroísmo circular y lineal.

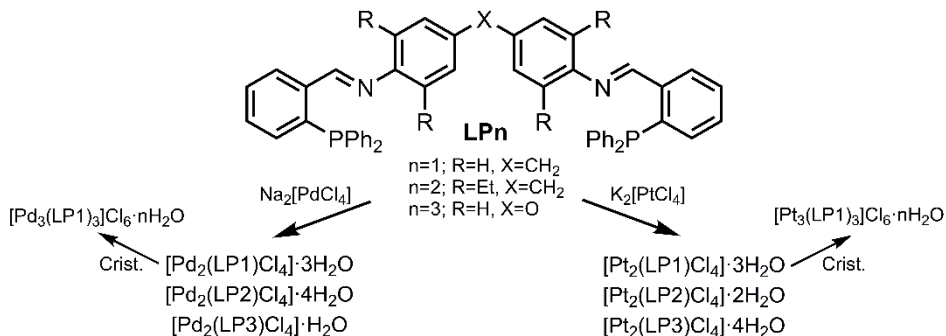
3.2.1. Síntesis de los complejos

Los complejos derivados de los ligandos de la serie LPn (Esquemas 2 y 3) se prepararon mediante un procedimiento de síntesis química tradicional, empleando las sales [Cu(CH₃CN)₄](PF₆), AgPF₆, [HAuCl₄], Na₂[PdCl₄] y K₂[PtCl₄]. El procedimiento sintético empleado es el mismo para todos ellos, excepto para los derivados de Au(I). Por ello, a continuación se describe, a modo de ejemplo, la síntesis del complejo de paladio derivado del ligando LP1, [Pd₂(LP1)Cl₄]·3H₂O y el procedimiento sintético general de los derivados de oro(I). Las condiciones de síntesis se recogen en la Tabla 3.

[Pd₂(LP1)Cl₄]·3H₂O. Se disuelve el ligando LP1 (0.10 g, 0.13 mmol) en 50 mL de metanol, calentando para favorecer su disolución. Una vez disuelto se añade tetracloropaladato(II) de sodio en una proporción estequiométrica 1:1 (0.04 g, 0.13 mmol). La disolución formada, que presenta un color amarillo intenso, se calienta a reflujo y con agitación magnética durante 4 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 12 horas. La disolución resultante se concentra a pequeño volumen y el sólido formado se aísla mediante filtración a vacío. Posteriormente se lava con éter etílico y se seca a vacío.



Esquema 2. Estequiometrías de los complejos de Cu(I) y Ag(I) obtenidos con los ligandos de la serie LPn.



Esquema 3. Estequiometrías de los complejos de Pd(II) y Pt(II) obtenidos con los ligandos de la serie LPn y los productos de cristalización.

Complejos de Au(I). Los complejos de oro se han sintetizado empleando una metodología análoga a la anteriormente descrita. La diferencia radica en que el precursor metálico utilizado, cloruro de oro (III) trihidratado, ha de reducirse a Au(I). Esta reducción se realiza disolviendo la sal metálica en una mínima cantidad de agua y añadiendo 2,2'-tiodietanol,¹⁵ lo que da lugar a una disolución incolora que se añade al ligando disuelto en metanol. La mezcla se calienta a reflujo y se elabora de la misma forma que en el procedimiento anterior.

Como resultado de la síntesis de los ligandos LPn con la sal de oro(I) se han aislado subproductos de degradación del ligando. Estas mezclas contienen el aldehído (ald) y el hidroccloruro de la diamina de partida, así como un complejo de coordinación de Au(I) con el aldehído, $[\text{Au}(\text{ald})_3\text{Cl}]$, previamente publicado.¹⁶ Este compuesto consiste en un complejo mononuclear de oro(I), en el que el centro metálico se coordina al 2-difenilfosfinobenzaldehído, a través del átomo de fósforo de la fosfina, y a un ligando cloruro (Figura 46).

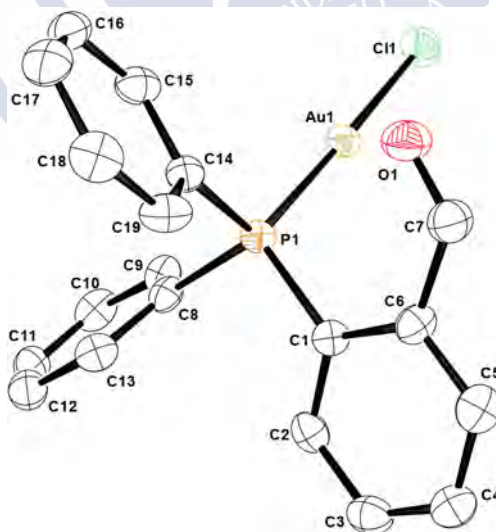


Figura 46. Representación ORTEP del complejo $[\text{Au}(\text{ald})_3\text{Cl}]$.

¹⁵ A. K. H. Al-Sa'ady, C. A. McAuliffe, R. V. Parish, J. A. Sandbank, *Inorg. Synth.*, **1984**, 23, 191.

¹⁶ M. R. J. Elsegood, M. B. Smith, S. H. Dale, *Acta Cryst.*, **2006**, E62, 1850.

También se ha realizado la síntesis empleando directamente cloruro de oro(I), siendo el resultado semejante. En consecuencia, no se han podido preparar los derivados de oro(I) para la serie de ligandos LPn.

LP1 (0.100 g, 0.13 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Pd ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	40 mg, 0.13 mmol	16	CH ₃ OH
[Pt ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	56 mg, 0.13 mmol	16	CH ₃ OH
[Cu ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	50 mg, 0.13 mmol	4	CH ₃ CN
[Ag ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	34 mg, 0.13 mmol	4	CH ₃ CN
LP2 (0.100 g, 0.12 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Pd ₂ (LP2)Cl ₄]·4H ₂ O	37 mg, 0.12 mmol	16	CH ₃ OH
[Pt ₂ (LP2)Cl ₄]·2H ₂ O	50 mg, 0.12 mmol	16	CH ₃ OH
[Cu ₂ (L2) ₂](PF ₆) ₂ ·3H ₂ O	46 mg, 0.12 mmol	4	CH ₃ CN
[Ag ₂ (LP2) ₂](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	31 mg, 0.12 mmol	4	CH ₃ CN
LP3 (0.100 g, 0.13 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Pd ₂ (LP3)Cl ₄]·H ₂ O	40 mg, 0.13 mmol	16	CH ₃ OH
[Pt ₂ (LP3)Cl ₄]·4H ₂ O	56 mg, 0.13 mmol	16	CH ₃ OH
[Cu ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂	50 mg, 0.13 mmol	4	CH ₃ CN
[Ag ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	34 mg, 0.13 mmol	4	CH ₃ CN

Tabla 3. Resumen de las condiciones de síntesis de los complejos derivados de los ligandos LPn.

3.2.2. Caracterización de los complejos

La caracterización de los complejos se llevó a cabo mediante técnicas en estado sólido (análisis elemental, espectroscopia IR y difracción de rayos X en los casos que ha sido posible) y en disolución (espectrometría de masas, RMN y medidas de conductividad).

3.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos derivados de los ligandos LPn son sólidos de aspecto pulverulento, de colores variados, estables frente a la acción de la luz y al aire en estado sólido. Son complejos solubles en disolventes como metanol, etanol, acetonitrilo, DMSO y DMF. En disolución son estables temporalmente (DMSO, metanol, acetonitrilo) tal como se comentará más adelante en los estudios por

RMN, siendo especialmente inestables en disolventes halogenados como CH_2Cl_2 o CHCl_3 .

Los datos de análisis elemental (Tabla 4) y otras técnicas de caracterización nos han permitido establecer diferentes estequiometrías para estos compuestos dependiendo del centro metálico. Los compuestos de Pd(II) y Pt(II) responden a estequiometrías del tipo $[\text{M}_2\text{LCl}_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ mientras que los derivados de Cu(I) y Ag(I) son complejos dinucleares catiónicos del tipo $[\text{M}_2(\text{L})_2](\text{PF}_6)_2$, en los que el anión hexafluorofosfato actúa como contraión.

La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente revela la obtención de los complejos con un alto grado de pureza.

Complejos LP1	% C	% H	% N
$[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	53.9 (53.2)	4.1 (4.0)	2.4 (2.4)
$[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	46.5 (46.0)	3.7 (3.5)	2.2 (2.1)
$[\text{Cu}_2(\text{LP1})_2](\text{PF}_6)_2$	64.1 (64.4)	4.1 (4.2)	3.0 (2.9)
$[\text{Ag}_2(\text{LP1})_2](\text{PF}_6)_2$	61.6 (61.5)	3.9 (4.0)	3.0 (2.8)
Complejos LP2	% C	% H	% N
$[\text{Pd}_2(\text{LP2})\text{Cl}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	55.7 (55.3)	4.9 (5.0)	2.2 (2.2)
$[\text{Pt}_2(\text{LP2})\text{Cl}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	49.4 (49.8)	3.9 (4.2)	1.9 (2.0)
$[\text{Cu}_2(\text{LP2})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	64.9 (65.0)	5.5 (5.5)	2.4 (2.5)
$[\text{Ag}_2(\text{LP2})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	50.8 (50.7)	4.6(4.3)	2.5 (2.0)
Complejos L3	% C	% H	% N
$[\text{Pd}_2(\text{LP3})\text{Cl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$	53.5 (53.7)	3.2 (3.6)	2.3 (2.5)
$[\text{Pt}_2(\text{LP3})\text{Cl}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	44.3 (44.5)	3.6 (3.4)	2.2 (2.1)
$[\text{Cu}_2(\text{LP3})_2](\text{PF}_6)_2$	61.0 (63.0)	4.2 (4.0)	2.7 (2.9)
$[\text{Ag}_2(\text{LP3})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	58.0 (56.1)	4.1 (4.3)	2.8 (2.6)
Experimental (Teórico)			

Tabla 4. Datos analíticos de los complejos metálicos derivados de los ligandos LPn.

3.2.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de los complejos se han realizado empleando la técnica de transmisión (pastillas de KBr) en el intervalo $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. En la Tabla 5 se recogen los datos más destacados de los espectros IR de los complejos, así como de sus correspondientes ligandos. De esta forma, se realiza un estudio

comparativo de como la coordinación a los iones metálicos afecta a los modos de vibración de los ligandos.

Compuestos	ν_{O-H}	$\nu_{C=N}$	ν_{P-F}
LP1	-	1620 (f)	-
[Pd ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	3433 (mf)	1620 (f)	-
[Pt ₂ (LP1)Cl ₄]·3 H ₂ O	3421 (mf)	1616 (f)	-
[Cu ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	-	1614 (d)	843 (f)
[Ag ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	-	1622 (d)	841 (f)
Compuestos	ν_{O-H}	$\nu_{C=N}$	ν_{P-F}
LP2	-	1631 (f)	-
[Pd ₂ (LP2)Cl ₄]·4H ₂ O	3435 (f)	1620 (f)	-
[Pt ₂ (LP2)Cl ₄]·2H ₂ O	3423 (m)	1624 (f)	-
[Cu ₂ (LP2) ₂](PF ₆) ₂ ·3H ₂ O	3437 (f)	1626 (m)	843 (mf)
[Ag ₂ (LP2)](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	3437 (mf)	1630 (m)	845 (m)
Compuestos	ν_{O-H}	$\nu_{C=N}$	ν_{P-F}
LP3	-	1618 (m)	-
[Pd ₂ (LP3)Cl ₄]·H ₂ O	3433 (mf)	1618 (m)	-
[Pt ₂ (LP3)Cl ₄]·4H ₂ O	3431 (mf)	1614 (m)	-
[Cu ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂	-	1612 (m)	841 (mf)
[Ag ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	3440 (mf)	1620 (m)	843 (mf)

(intensidad)

Tabla 5. Bandas IR (cm⁻¹) más significativas de los complejos.

A modo de ejemplo, se muestra el espectro del complejo [Ag₂(LP3)₂](PF₆)₂·2H₂O superpuesto con el del ligando LP3 (Figura 47). La asignación de las bandas se realizó de acuerdo con la bibliografía consultada⁹ y con nuestra experiencia.^{10,13}

En los espectros IR de estos complejos se observa como la banda correspondiente al grupo imino ($\nu_{C=N}$) se desplaza, por lo general, a números de onda menores (Tabla 5), lo que es indicativo de la coordinación del ligando al metal a través del nitrógeno imínico. Los complejos de cobre y plata presentan una banda intensa a 840 cm⁻¹ característica del anión hexafluorofosfato actuando como contraión (PF₆⁻).

Finalmente, para muchos complejos se observa una banda ancha alrededor de 3400 cm^{-1} , correspondiente a moléculas de agua de coordinación y/o solvatación.

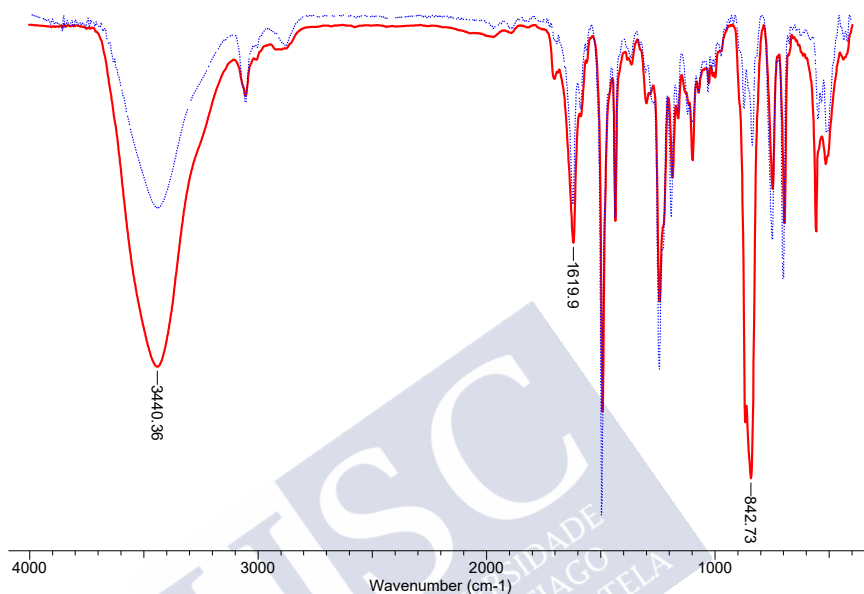


Figura 47. Superposición de los espectros de IR del ligando LP3 (azul) y del complejo $[\text{Ag}_2(\text{LP3})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (rojo).

Los iones cloruro presentes en los complejos de paladio y platino forman parte de la esfera de coordinación interna. Es por ello, que se han realizado estudios de infrarrojo lejano para identificar la presencia de bandas tipo M-Cl en los complejos.

Los espectros obtenidos muestran bandas anchas características de la tensión M-Cl en los complejos de paladio¹⁷ y platino¹⁸ en el intervalo $200\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Este hecho corrobora la actuación de los iones cloruro como

¹⁷ a) J. R. Durig, R. Layton, D. W. Sink, B. R. Mitchell, *Spectrochim. Acta*, **1965**, *21*, 1367. b) B. Crociani, T. Boschi, R. Pietropaolo, U. Belluco, *J. Chem. Soc. A*, **1970**, *0*, 531. c) V. G. Myers, F. Basolo, K. Nakamoto, *Inorg. Chem.*, **1969**, *8*, 1204.

¹⁸ a) R. J. H. Clark, C. S. Williams, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 350. b) D. M. Adams, J. Chatt, J. Gerratt, A. D. Westland, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 734. c) J. Lin, G. Lu, L. M. Daniels, X. Wei, J. B. Sapp, Y. Deng, *J. Coord. Chem.*, **2010**, *61*, 2457.

ligandos en estos complejos. A modo de ejemplo, se muestra en la Figura 48 el espectro de infrarrojo lejano del complejo $[\text{Pt}_2(\text{LP}2)\text{Cl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

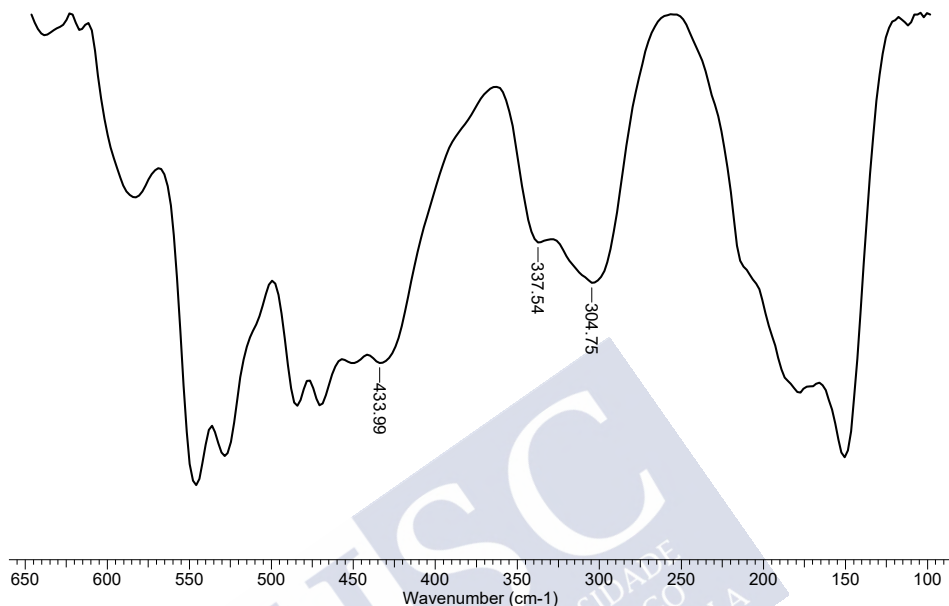


Figura 48. Espectro de infrarrojo lejano del complejo $[\text{Pt}_2(\text{LP}2)\text{Cl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

3.2.2.3. Difracción de rayos X

Los complejos metálicos derivados de estos ligandos base de Schiff son muy solubles en los disolventes habituales de trabajo. Este hecho ha dificultado la obtención de cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

Solamente en el caso de los complejos de paladio y platino derivados del ligando LP1 se han obtenido cristales que han podido ser estudiados por difracción de rayos X. Ambos cristales resultaron ser helicatos circulares de estequiometría $[\text{M}_3\text{L}_3]\text{Cl}_6$, que no se corresponden con las estequiometrías de los sólidos aislados de la reacción, $[\text{M}_2\text{LCl}_4]$. Esto es indicativo de una evolución de los complejos inicialmente obtenidos en disolución.

3.2.2.3.1. Estructuras de los complejos $[M_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O$ ($M=Pd$ o Pt)

La evaporación lenta de las aguas madres procedentes de la síntesis de los complejos de Pd(II) y Pt(II) con el ligando LP1 dio lugar a la formación de una disolución aceitosa en la que se formaron unos prismas cristalinos después de un periodo de cristalización de tres meses. La calidad de los datos obtenidos no es buena en ambos casos, dada la enorme cantidad de moléculas de agua que solvatan a los dos complejos. Sin embargo, se ha podido llevar a cabo una resolución aceptable en el caso del complejo de Pd(II), mientras que para el complejo de Pt(II) solamente se ha podido realizar una resolución preliminar. Ambos complejos son isoestructurales, por lo que solo se describirá la estructura del compuesto de paladio.

Los datos cristalográficos del complejo de paladio, así como las principales distancias y ángulos de enlace se recogen en el apéndice (A11.1.2). En la Figura 49 se muestra la estructura cristalina del complejo.

El compuesto de paladio $[Pd_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O$ ($n = 57.5$) es una especie catiónica trinuclear, cuya carga se neutraliza con seis contraiones cloruro, presentando además un entramado formado por un gran número de moléculas de agua (Figura 50). El compuesto adopta una disposición de helicato circular, con tres hebras de ligando que se cruzan de forma consecutiva, de modo que cada átomo de paladio está coordinado a los átomos de nitrógeno imínico y fósforo de dos moléculas de ligando diferentes [N1, P1; N6, P6 para Pd1; N4, P4; N5, P5 para Pd2 y N2, P2; N3, P3 para Pd3]. Se logran así entornos tetracoordinados $[P_2N_2]$ con geometría plano-cuadrada distorsionada para cada ion Pd(II) $[85^\circ-102^\circ]$. Esta distorsión puede ser explicada por los valores de los ángulos P-Pd-P que se adoptan para evitar repulsiones electrónicas desfavorables entre las unidades fosfina pertenecientes a diferentes moléculas de ligando.

Las distancias de enlace Pd-N [Pd1-N1 2.095(8), Pd1-N6 2.136(9), Pd2-N4 2.109(8), Pd2-N5 2.111(8), Pd3-N2 2.122(8) y Pd3-N3 2.097(9) Å] y Pd-P [Pd1-P1 2.257(3), Pd1-P6 2.259(3), Pd2-P4 2.256(4), Pd2-P5 2.265(3), Pd3-P2

2.258(3) y Pd3-P3 2.257(3) Å] presentes en el complejo son del orden de las encontradas en complejos con bases de Schiff¹⁹ o con ligandos fosfina.²⁰

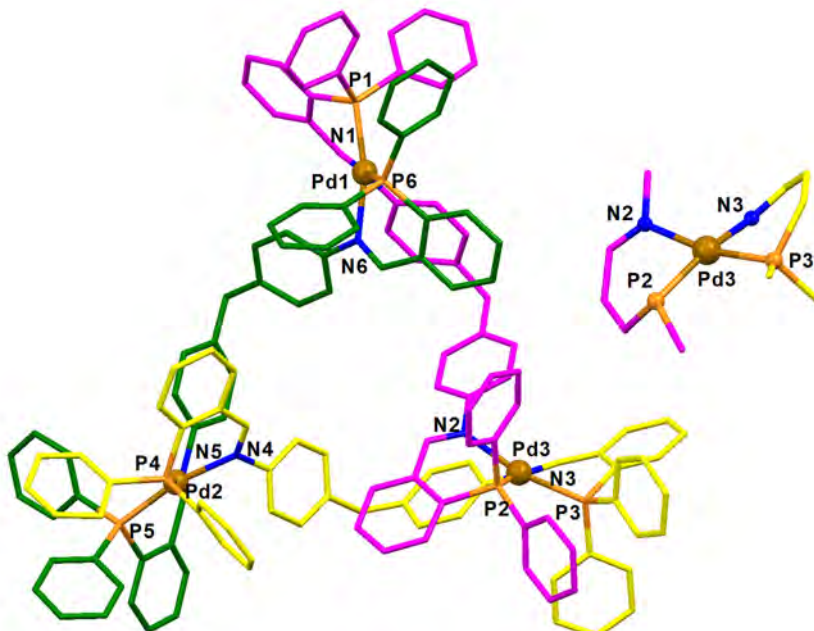


Figura 49. Estructura cristalina del complejo $[Pd_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O$ ($n=57.5$) (izquierda) y entorno de coordinación ampliado para el átomo Pd3 (derecha). Las tres hebras de ligando están representadas en diferente color. Los átomos de hidrógeno, los aniones cloruro y las moléculas de agua se omiten para mayor claridad.

El complejo presenta una cavidad de aproximadamente 7.4 Å en la que se podrían alojar diferentes moléculas.²¹ Asimismo, como se observa en la Figura 50, existe un gran número de enlaces de hidrógeno a lo largo de la red entre las moléculas de agua y los aniones cloruro (Cl^-). Por otro lado, también se observan interacciones de enlace de hidrógeno de tipo C-H··anión (Figura 51)

¹⁹ a) H. Kargar, V. Torabi, A. Akbari, R. Behjatmanesh-Ardakani, M. N. Tahir, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1179*, 732. b) Y. A. Gur'eva, P. A. Slepukhin, A. V. Kuchin, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, *486*, 602. c) G. Kalaiarasi, G. Aswini, S. Rajkumar, S. Dharani, V. M. Lynch, R. Prabhakaran, *Appl. Organomet. Chem.*, **2018**, *32*, e4466.

²⁰ a) R. Nandhini, G. Venkatachalam, M. D. Kumar, M. Jaccob, *Polyhedron*, **2019**, *158*, 183. b) R. S. Chauhan, G. Kedarnath, A. Wadawale, A. M. Z. Slawin, V. K. Jain, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 259.

²¹ a) C. J. Bruns, D. Fujita, M. Hoshino, S. Sato, J. F. Stoddart, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 12027. b) E. Biavardi, C. Massera, *Acta Cryst.*, **2019**, *E75*, 277.

entre los iones cloruro y los diferentes anillos aromáticos presentes en los grupos fosfina y en el espaciador.²² La presencia de estas interacciones y otras de tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$ en el complejo determinan la disposición de los ligandos alrededor de los centros metálicos y la estructura de tipo helicato circular.

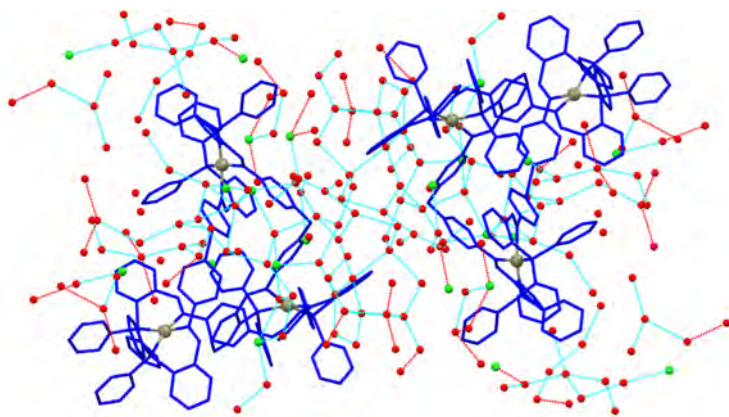


Figura 50. Entramado tridimensional formado por las moléculas de agua y los aniones cloruro en el complejo $[Pd_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O$ ($n=57.5$).

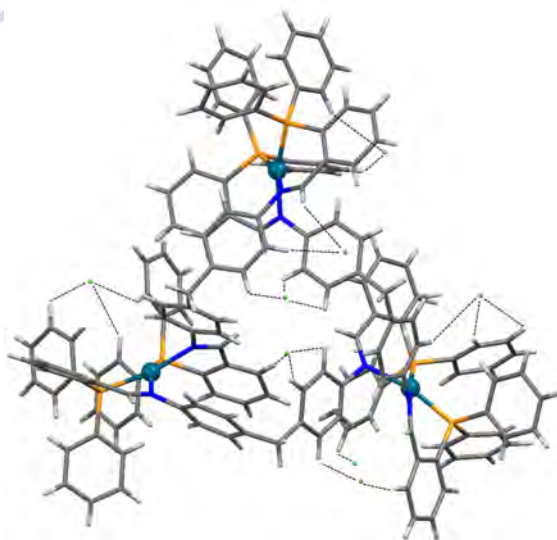


Figura 51. Interacciones tipo $C-H \cdots$ anión presentes en el complejo $[Pd_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O$ ($n=57.5$).

²² Y. Hua, A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1262.

La estructura de helicato circular que presentan ambos complejos supone uno de los escasos ejemplos bibliográficos de este tipo en compuestos con los iones metálicos Pd(II) y Pt(II).²³

3.2.2.4. Espectrometría de masas

Los complejos derivados de los ligandos LPn se han estudiado mediante espectrometría de masas empleando la técnica MALDI-TOF, a excepción del complejo [Ag₂(LP3)₂](PF₆)₂·2H₂O para el que se ha utilizado ESI⁺. En la Tabla 6 se muestran los fragmentos más relevantes para cada complejo.

Complejos LP1	m/z [Fragmento]
[Pd ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	920 [MLCl ₂], 951.9 [M ₂ L-4H], 1024.8 [M ₂ LCl ₂ -2H]
[Pt ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	973.1 [MLCl-H], [M ₂ LCl ₂ -2H]
[Cu ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	806.1 [ML-H], 1549.4 [ML ₂ -H], 1757.3 [M ₂ L ₂ (PF ₆)-H]
[Ag ₂ (LP1) ₂](PF ₆) ₂	851.1 [ML-H], 996.0 [ML(PF ₆)], 1101.2 [M ₂ L(PF ₆)-H], 1845.2 [M ₂ L ₂ (PF ₆)-H]
Complejos LP2	m/z [Fragmento]
[Pd ₂ (LP2)Cl ₄]·4H ₂ O	994.3 [MLCl-H]
[Pt ₂ (LP2)Cl ₄]·2H ₂ O	1084.4 [MLCl-H], 1313.3 [M ₂ LCl ₂ -2H], 1385.5 [M ₂ LCl ₄]
[Cu ₂ (LP2) ₂](PF ₆) ₂ ·3H ₂ O	978.9 [M ₂ L-2H]
[Ag ₂ (LP2) ₂](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	961.2 [ML-H], 1215.0 [M ₂ L(PF ₆)-H]
Complejos LP3	m/z [Fragmento]
[Pd ₂ (LP3)Cl ₄]·H ₂ O	885.1 [MLCl-H], 991.0 [M ₂ LCl-3H], 1063.9 [M ₂ LCl ₃ -H]
[Pt ₂ (LP3)Cl ₄]·4H ₂ O	975.4 [MLCl-H], 1167.3 [M ₂ LCl-3H], 1203.2 [M ₂ LCl ₂ -2H]
[Cu ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂	807.4 [ML-H], 1552.5 [ML ₂ -H], 1843.3 [ML ₂ (PF ₆) ₂ +H]
[Ag ₂ (LP3) ₂](PF ₆) ₂ ·2H ₂ O	959.2 [M ₂ L-H] ⁺

Tabla 6. Fragmentos de masas de los complejos metálicos de los ligandos LPn.

²³ A. P. Paneerselvam, S. S. Mishra, D. K. Chand, *J. Chem. Sci.*, **2018**, *130*, 96.

En las Figuras 51 y 52 se muestran, a modo de ejemplo, los espectros MALDI-TOF del complejo $[\text{Cu}_2(\text{LP1})_2](\text{PF}_6)_2$ y ESI^+ del complejo $[\text{Ag}_2(\text{LP3})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

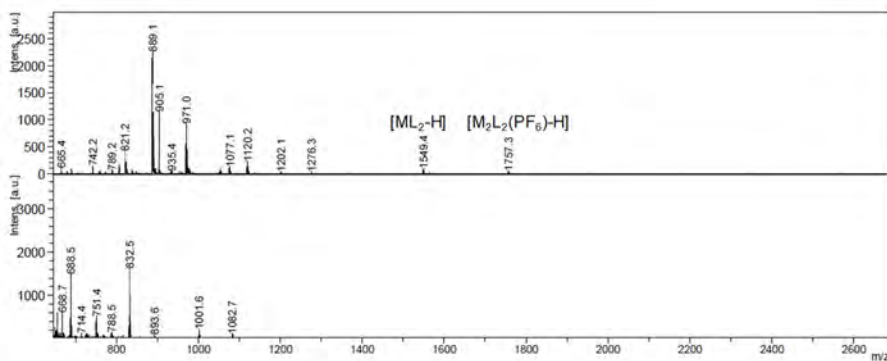


Figura 52. Espectro de masas MALDI-TOF del complejo $[\text{Cu}_2(\text{LP1})_2](\text{PF}_6)_2$.

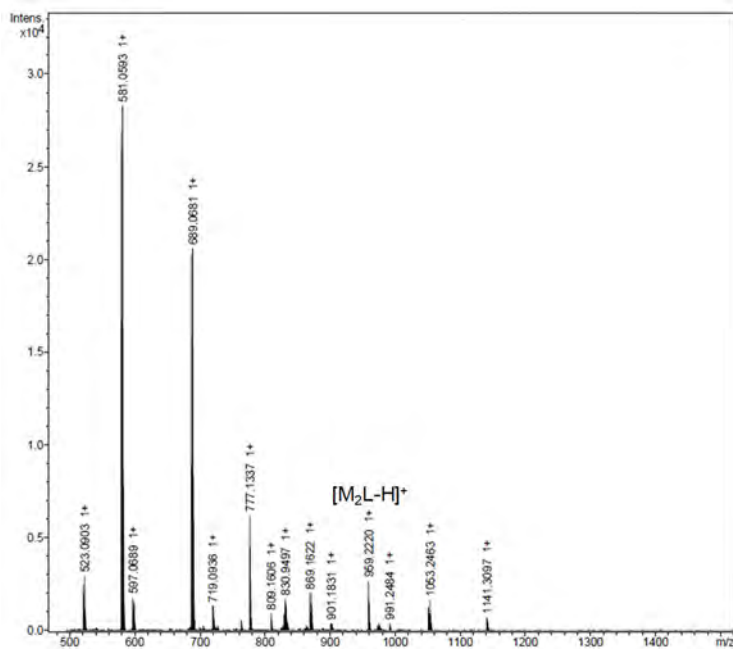


Figura 53. Espectro de masas ESI^+ del complejo $[\text{Ag}_2(\text{LP3})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En los espectros de masas se observan diferentes fragmentos que nos permiten, junto con las demás técnicas de caracterización, corroborar las estequiometrías propuestas para cada complejo. Asimismo, en algunos complejos se observan fragmentos de masa superior debido a la asociación de fragmentos gaseosos en el espectrómetro de masas.

3.2.2.5. Espectroscopia de RMN

Los complejos derivados de la serie de ligandos LPn se han estudiado en disolución mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P a temperatura ambiente, empleando como disolvente DMSO- d_6 . La asignación de las señales se realizó de acuerdo con nuestra experiencia^{10,13} y a la bibliografía consultada.^{14,24,25}

3.2.2.5.1. RMN de ^1H

Los espectros de RMN de ^1H de los complejos de Pd(II) y Pt(II) muestran señales poco resueltas, por lo que ha sido difícil realizar una asignación precisa. De forma general, en los espectros se observa el desplazamiento del protón imínico (H_1) a campo alto debido al apantallamiento de estos protones una vez formado el correspondiente complejo. Además, las señales de los protones aromáticos (8-6 ppm) aparecen ensanchadas y desplazadas a campo bajo en comparación con las señales características de los ligandos libres.

En cuanto a los complejos de Cu(I) y Ag(I) sus señales aparecen mejor resueltas que en los espectros de sus análogos de paladio y platino. Al igual que sucede en éstos, los protones imínicos (H_1) se desplazan a campo más alto. No obstante, los protones aromáticos (8-6 ppm) presentan un menor desplazamiento a campo bajo con respecto al ligando libre que los complejos de paladio y platino.

²⁴ K. Rajender Reddy, K. Surekha, G.-H. Lee, S.-H. Ming Peng, S.-T. Liu, *Organometallics*, **2000**, *19*, 2637.

²⁵ A. Johnson, I. Marzo, M. C. Gimeno, *Chem Eur. J.*, **2018**, *24*, 11693.

Las señales de los protones alifáticos, presentes en los complejos derivados de LP1 y LP2, apenas experimentan modificaciones respecto al ligando libre.

En todos los espectros se aprecian señales de menor intensidad debido, probablemente, a la formación de otras especies en disolución. Éstas podrían ser aductos con el DMSO o compuestos tipo helicato circular en los derivados de Pd(II) y Pt(II), tal como se ha descrito en el apartado cristalográfico. Esto es indicativo de que nuestros complejos son parcialmente estables en disolventes polares con capacidad coordinante. A continuación, se muestran las superposiciones de los complejos con sus correspondientes ligandos (Figuras 54-56):

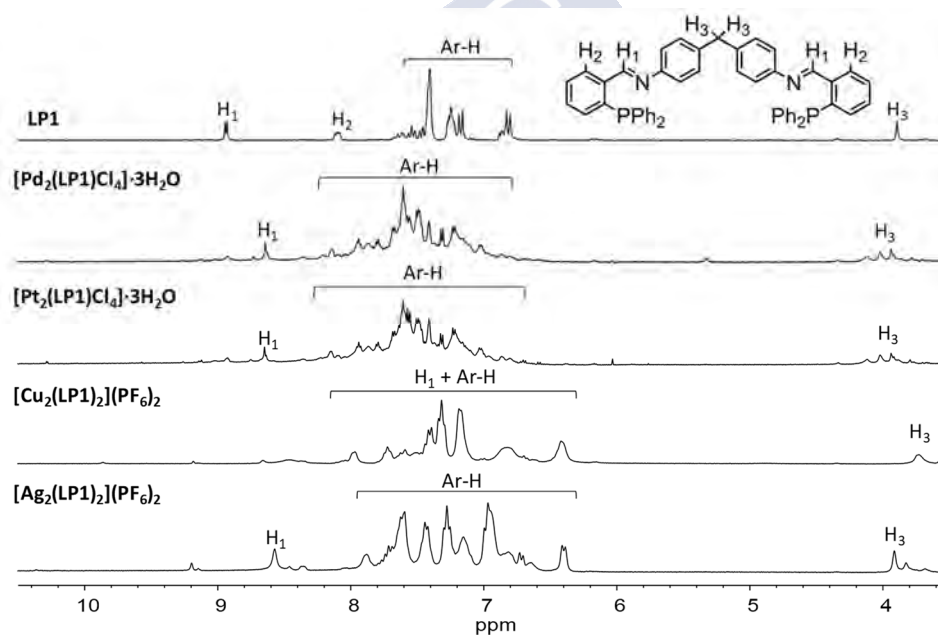


Figura 54. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos derivados del ligando LP1.

[Pd₂(LP1)Cl₄]·3H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.64 (s, 2H, H₁), 8.14-6.85 (m, 36H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, H₃).

[Pt₂(LP1)Cl₄]·3H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.64 (s, 2H, H₁), 8.13-6.84 (m, 36H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, H₃).

[Cu₂(LP1)₂](PF₆)₂ [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 7.89-6.40 (m, 76H, H₁ + Ar-H), 3.91 (s, 4H, H₃).

[Ag₂(LP1)₂](PF₆)₂ [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.66-6.39 (m, 76H, H₁ + Ar-H), 3.72 (s, 4H, H₃).

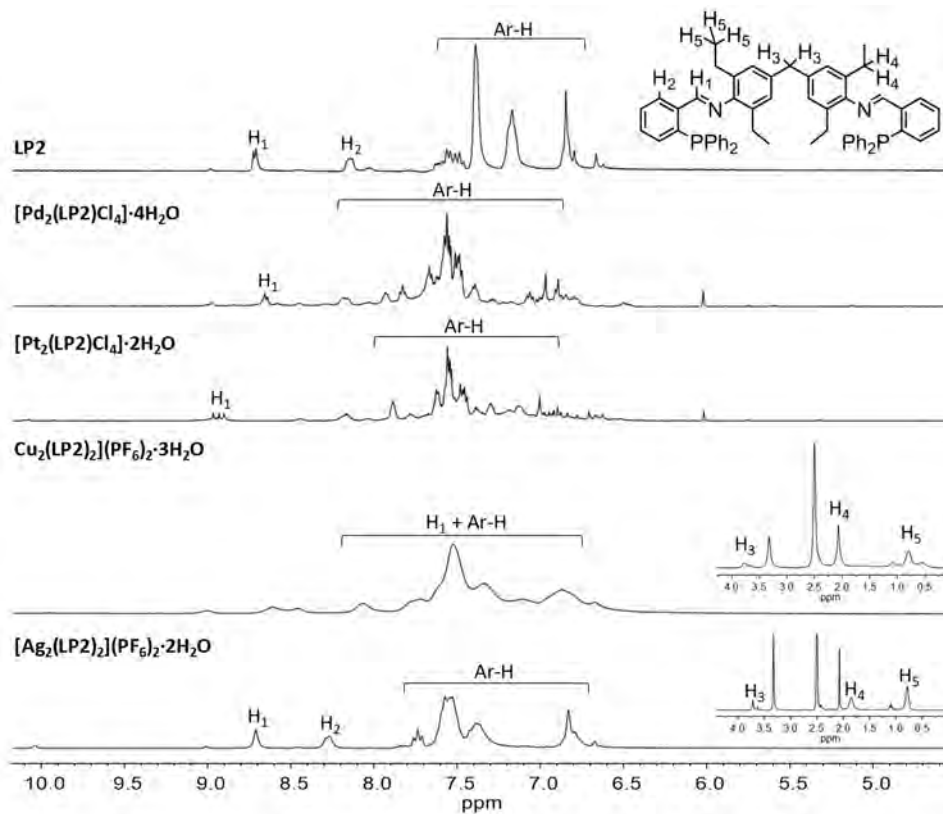


Figura 55. Superposición de espectros de RMN de ¹H de los complejos derivados del ligando LP2.

[Pd₂(LP2)Cl₄]·4H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.67 (s, 2H, H₁), 8.20-6.51 (m, 32H, Ar-H), 3.86 (s, 2H, H₃), 2.37 (m, 8H, H₄), 1.10 (t, 3H, J= 7.0 Hz, H₅), 0.86 (m, 9H, H₅).

[Pt₂(LP2)Cl₄·2H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.94 (s, 2H, H₁), 8.18-6.64 (m, 32H, Ar-H), 3.74 (s, 2H, H₃), 2.44 (m, 8H, H₄), 1.10-0.90 (m, 12H, H₅).

[Cu₂(LP2)₂](PF₆)₂·3H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.62-6.67 (m, 68H, H₁ + Ar-H), 3.67 (s, 4H, H₃), 2.07 (bs, 16H, H₄), 1.06-0.56 (m, 24H, H₅).

[Ag₂(LP2)₂](PF₆)₂·2H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.72 (s, 2H, H₁), 8.28-6.68 (m, 32H, Ar-H), 3.71 (s, 2H, H₃), 2.07 (s, 8H, H₄), 1.09 (t, 3H, J= 7.3 Hz, H₅), 0.78 (m, 9H, H₅).

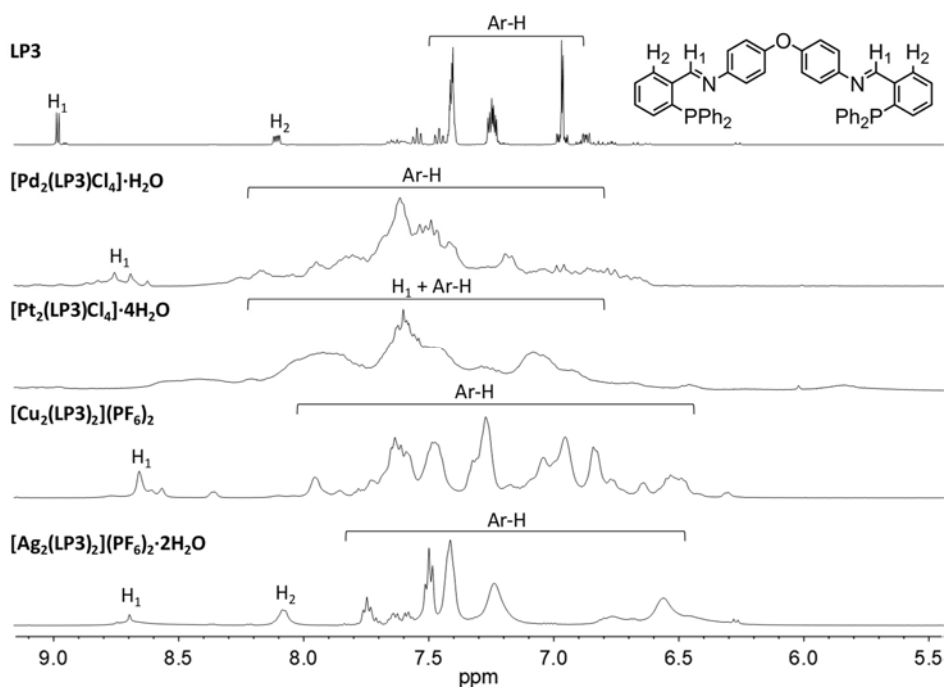


Figura 56. Superposición de espectros de RMN de ¹H de los complejos derivados del ligando LP3.

Pd₂(LP3)Cl₄·H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.75 (s, 2H, H₁), 8.25-6.70 (m, 36 H, Ar-H).

[Pt₂(LP3)Cl₄·4H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.65-6.45 (m, señal ancha, H₁ + Ar-H).

[Cu₂(LP3)₂](PF₆)₂·3CH₃CN [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.65 (s, 4H, H₁), 7.94-6.31 (m, 72H, Ar-H).

[Ag₂(LP3)₂](PF₆)₂·2H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.67 (s, 4H, H₁), 8.07-6.26 (m, 72H, Ar-H).

3.2.2.5.2. RMN de ³¹P

Los espectros de RMN de ³¹P (Figuras 57-59) son indicativos de la coordinación del ligando a través del átomo de fósforo, ya que en todos ellos se produce un desplazamiento de la señal del fósforo a campo bajo.

En los complejos de Pd(II) y Pt(II) se observa una señal mayoritaria alrededor de los 30 ppm, característica de la coordinación del fósforo al centro metálico. En los complejos de Cu(I) y Ag(I) el desplazamiento de la señal de ³¹P a campo bajo es menor, sobre todo en el caso de cobre, indicativo de un menor desapantallamiento. Particularmente, en los complejos de plata esta señal aparece como un doblete debido al acoplamiento ¹⁰⁷Ag-³¹P. El valor de esta constante de acoplamiento es indicativo del número de átomos de fósforo que se encuentran coordinados al centro metálico.²⁶ De acuerdo con la bibliografía una constante $J_{107\text{Ag}-31\text{P}}$ entre 335 y 297 Hz indica que por cada centro metálico se encuentran coordinados dos átomos de fósforo.

El quintuplete a -145 ppm presente en los complejos de Cu(I) y Ag(I) se corresponde con el átomo de fósforo del contraión hexafluorofosfato.

En todos los espectros se observó una mezcla de señales de menor intensidad debidas a la inestabilidad de los complejos en disolución con el tiempo. Estas señales se corresponden al ligando libre (alrededor de -10 ppm), ligando oxidado o bien a la formación de nuevas especies en disolución.

²⁶ a) E. L. Muetterties, C. W. Alegranti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6386. b) R. G. Goel, P. Pilon, *Inorg. Chem.*, **1978**, *17*, 2876. c) M. Ohkouchi, D. Masui, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2001**, *170*, 1.

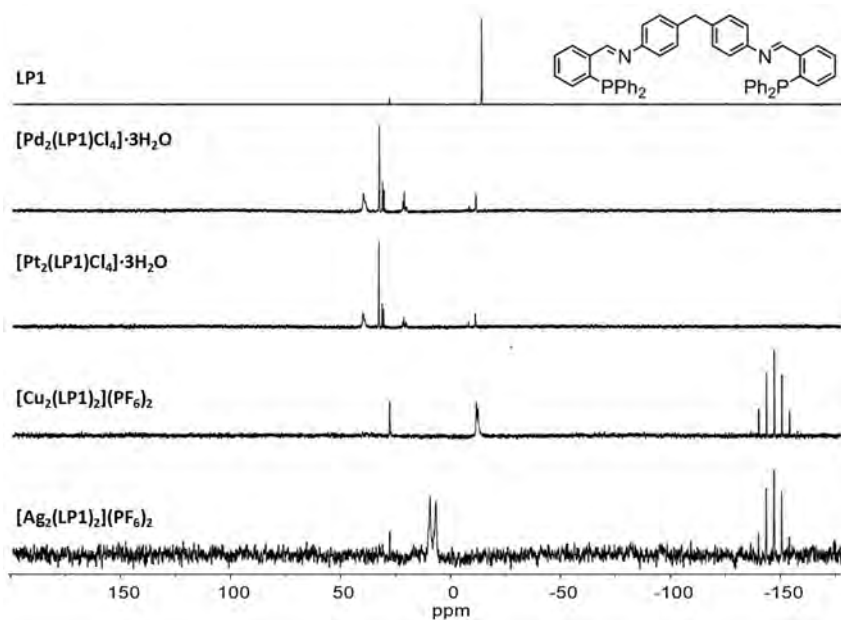


Figura 57. Superposición de los espectros de RMN de ^{31}P de los complejos derivados del ligando LP1.

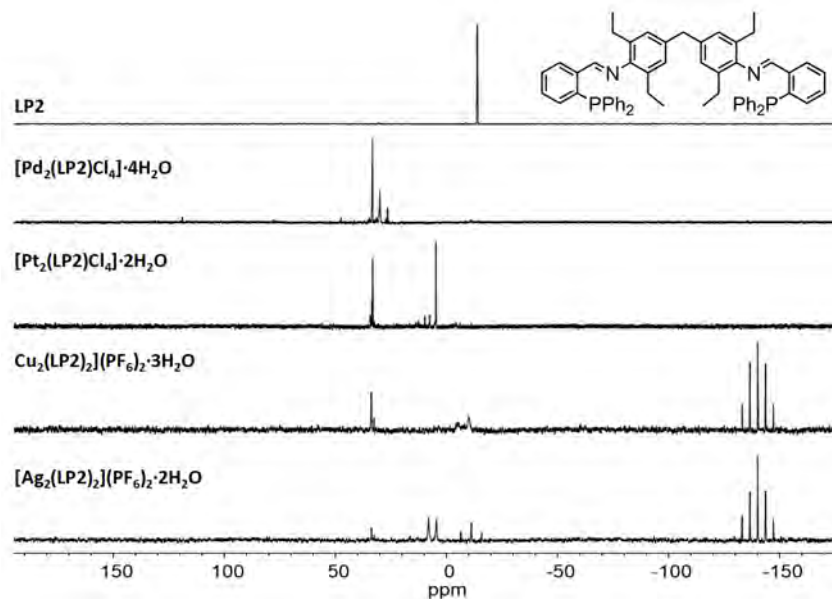


Figura 58. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos derivados del ligando LP2

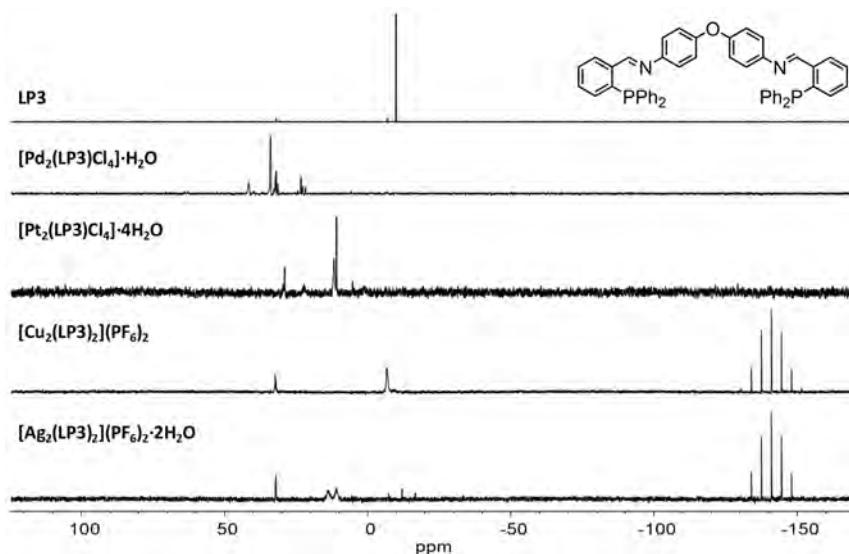


Figura 59. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos derivados del ligando LP3.

3.2.2.6. Conductividad molar

Se realizaron medidas de conductividad molar para corroborar la naturaleza iónica o neutra de los complejos. Para ello se han medido disoluciones de concentración 10^{-3} M en DMF. En la Tabla 7 se recogen los datos obtenidos que han sido contrastados con la bibliografía especializada.²⁷

Ion metálico	$\Delta_m/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$		
	LP1	LP2	LP3
Pd(II)	938	905	437
Pt(II)	526	631	540
Cu(I)	205	178	145
Ag(I)	196	185	175

Tabla 7. Medidas de conductividad molar de los complejos derivados de los ligandos LPn.

Los valores obtenidos para los compuestos de cobre y plata son los habituales para electrolitos tipo 1:2. El contraión presente en estos complejos, hexafluorofosfato (PF_6^-), es un anión muy voluminoso que no participa en la

²⁷ W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

coordinación al centro metálico sino que forma parte de la esfera de coordinación externa.

Por otra parte, los complejos de paladio y platino presentan valores de conductividad muy superiores a los esperados para compuestos de tipo no electrolito. Esto puede deberse a procesos de ionización en disolución debidos al reemplazo de iones cloruro (Cl^-) coordinados a los centros metálicos, que presentan una cierta labilidad, por moléculas de DMF.

3.2.2.7. Propuesta estructural

Los complejos metálicos derivados de los ligandos LPn son compuestos muy solubles en los disolventes habituales y, por ello, solamente se han podido cristalizar los complejos de Pd(II) y Pt(II) derivados del ligando LP1. Estos compuestos resultaron ser helicatos circulares de fórmula $[\text{M}_3\text{L}_3]\text{Cl}_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (ver 3.2.2.3 difracción de rayos X), que parecen ser productos de evolución en disolución dado que no se corresponden con la estequiometría del sólido aislado de las reacciones.

En consecuencia, en base a los resultados de caracterización obtenidos y a la bibliografía existente para compuestos similares de Pd(II),²⁸ Pt(II),²⁹ Cu(I)³⁰ y Ag(I)³¹ derivados de ligandos base de Schiff se realiza la siguiente propuesta estructural (Figura 60).

En el caso de los complejos de Pd(II)²⁸ y Pt(II),²⁹ que presentan estequiometrías del tipo $[\text{M}_2\text{LCl}_4]$, cada centro metálico estaría coordinado a cada una de las ramas del ligando a través de los átomos de nitrógeno y fósforo en una disposición plano cuadrada. La coordinación de los metales se completaría con dos aniones cloruro actuando como ligandos, dando lugar a un complejo neutro. Ambos centros metálicos, con sus entornos de coordinación,

²⁸ A. Marchenko, G. Koidan, A. Hurieva, A. Kostyuk, D. Franco, M. Baron. A. Biffis, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2018**, 652.

²⁹ S. I. Pascu, K. S. Coleman, A. R. Cowley, M. L. H. Green, N. H. Rees, *New. J. Chem.*, **2005**, 29, 385.

³⁰ J. C. Jeffery, T. B. Rauchfuss, P. A. Tucker, *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 3306.

³¹ B. Chakraborty, P. Halder, T. K. Paine, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 3647.

podrían estar orientados hacia el mismo lado (Figura 60, superior izquierda) o en sentido opuesto (Figura 60, superior derecha).

Por otra parte, los complejos de Cu(I)^{30} y Ag(I)^{31} obedecen a estequiometrías tipo $[\text{M}_2\text{L}_2](\text{PF}_6)_2$, donde el centro metálico podría presentar un índice de coordinación cuatro (en el caso de cobre) o tres/cuatro (en el caso de la plata), coordinándose a través de los átomos de fósforo y nitrógeno de dos ramas de ligando de unidades diferentes. El cruzamiento o no de estas unidades de ligando podría originar estructuras helicoidales (Figura 60, inferior derecha) o meso-helicoidales (Figura 60, inferior izquierda). Finalmente, el anión voluminoso hexafluorofosfato estaría situado en la esfera de coordinación externa del complejo.

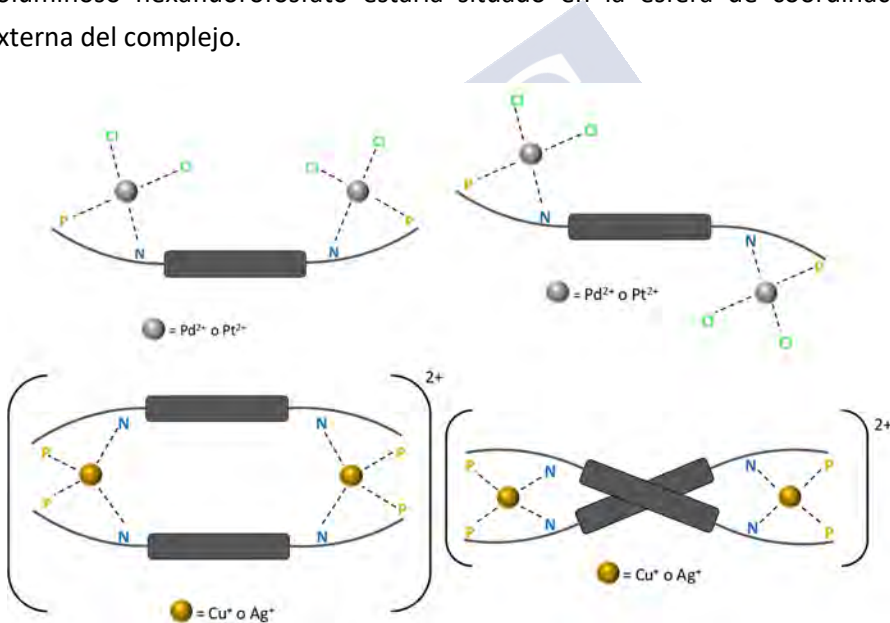


Figura 60. Representación estructural de los complejos neutros de Pd(II) y Pt (II) (arriba) e iónicos de Cu(I) y Ag(I) (abajo) derivados de los ligandos LPn.

3.3. Estudios biológicos

El diseño de nuevos agentes anticancerígenos es una línea de investigación extensamente explorada en los últimos años.³² Aún así, el cáncer continúa siendo una de las principales causas de mortalidad,³³ por lo que el desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer se ha convertido en una necesidad indispensable, siendo aquellos metalofármacos basados en el cisplatino y derivados³⁴ unos de los que presentan mayor eficacia en el tratamiento de muchos tipos de cáncer. Por ello, se han llevado a cabo estudios de citotoxicidad e interacción con ADN a alguno de los compuestos de Pd(II) y Pt(II) sintetizados.

3.3.1. Estudios de citotoxicidad

Para la realización de los estudios de citotoxicidad se han elegido los complejos $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Pt}_2(\text{LP3})\text{Cl}_4]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ por ser los que presentan una mejor solubilidad en condiciones biológicas.

Previamente, se evaluó la estabilidad de los complejos en agua para averiguar si se mantienen estables durante el tiempo de incubación en las células. Estos estudios se realizaron mediante espectroscopia Uv-Vis (40 μM , 1% DMSO, PBS 1mM) no observándose variaciones en el espectro de absorción durante un periodo de 72 horas (Figura 61). El único cambio significativo es el descenso de la absorbancia debido a un pequeño grado de precipitación del complejo a lo largo del tiempo.

³² a) C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 815.
b) W. A. Wani, S. Prashar, S. Shreaz, S. Gómez-Ruiz, *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, *312*, 67.
c) A. A. Shabana, I. S. Butler, A. Castonguay, M. Mostafa, B. J. Jean-Claude, S. I. Mostafa, *Polyhedron*, **2018**, *154*, 156. d) B. Englinger, C. Pirker, P. Heffeter, A. Terenzi, C. R. Kowol, B. K. Keppler, W. Berger, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 1519.

³³ R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal, *CA Cancer J. Clin.*, **2018**, *68*, 7.

³⁴ Q. Zhang, X. Tian, G. Hu, P. Shi, J. Wu, S. Li, H. Zhou, B.-K. Jin, J. Yang, S. Zhang, Y. Tian, *Biochem.*, **2015**, *54*, 2177.

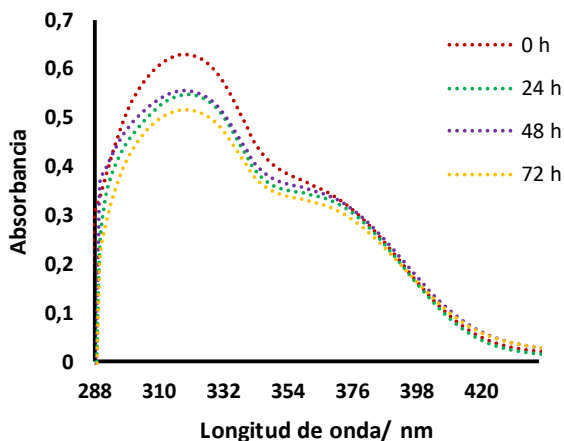


Figura 61. Espectro de absorción Uv-Vis del complejo $[Pt_2(LP1)Cl_4] \cdot 3H_2O$.

Los ensayos de citotoxicidad de los compuestos se llevaron a cabo en el servicio de la USEF de la Universidad de Santiago de Compostela ubicado en el CIMUS. Se emplearon tres líneas celulares: A 2780 (célula de carcinoma de ovario humano), MCF-7 (célula de carcinoma de mama humano) y NCI-H460 (célula de carcinoma de pulmón humano). Estas líneas celulares son las utilizadas por el *National Cancer Institute* (EEUU) para una primera criba de cualquier metalofármaco.

Estas células se cultivaron con un medio de crecimiento RPMI 1640 suplementado con un 10% de FBS (*Fetal Bovine Serum*) en una atmósfera de 95% aire y 5% de CO_2 , a una temperatura de 37 °C. La inhibición del crecimiento celular se evaluó usando un sistema basado en las sales de tetrazolio MTT,³⁵ por su capacidad de ser transformado en formazán cuando las células son metabólicamente activas. Como control se utilizó el cisplatino.

En la Tabla 8 y Figura 62 se presentan los resultados obtenidos para los complejos ensayados. En todos los casos se observa que los complejos presentan para todas las líneas celulares estudiadas un carácter citotóxico menor, mayor valor de IC_{50} , que el cisplatino empleado como control.

³⁵ D. M. L. Morgan, *Polyamide Protocols. Methods Mol. Biol.*, **1998**, 79, 179.

Complejos	IC ₅₀ /μM		
	A-2780	MCF-7	NCI-H460
1 [Pd ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	14 ± 1	20 ± 1	47 ± 1
2 [Pt ₂ (LP1)Cl ₄]·3H ₂ O	26 ± 1	43 ± 1	-
3 [Pt ₂ (LP3)Cl ₄]·4H ₂ O	23 ± 1	34 ± 1	-
4 Cisplatino	0.44 ± 0.01	13 ± 1	7.71 ± 0.67

Tabla 8. Valores de IC₅₀ de los complejos en las diferentes líneas celulares; ± representa la desviación estándar.

El complejo [Pd₂(LP1)Cl₄]·3H₂O presenta en todas las líneas celulares ensayadas un carácter citotóxico mayor con respecto a los demás compuestos. Destaca su comportamiento frente a la línea MCF-7 de cáncer de mama donde su valor es relativamente próximo al control (Tabla 8). Para la línea celular NCI-H460, de cáncer de pulmón, no ha sido posible calcular un valor de IC₅₀ para los complejos [Pt₂(LP1)Cl₄]·3H₂O y [Pt₂(LP3)Cl₄]·4H₂O, por presentar una inhibición del crecimiento celular muy baja (<50%) a la máxima concentración ensayada (100 μM).

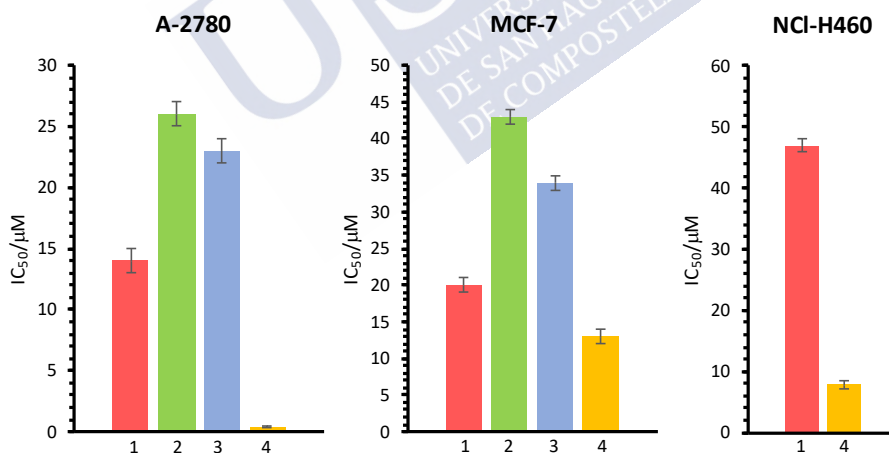


Figura 62. Inhibición del crecimiento de las diferentes líneas celulares por los complejos 1-3 y el control (4).

Los complejos obtenidos son estructuralmente análogos (ver 3.2.2.7. propuesta estructural) por lo que las diferencias de citotoxicidad se deben,

fundamentalmente, a pequeños cambios inducidos por el centro metálico (paladio o platino), a los diferentes sustituyentes presentes en el espaciador del ligando o bien a las diferencias entre las posibles conformaciones de los complejos (Figura 60, superior).

Si se comparan los complejos **1** y **2** en los que solo cambia el centro metálico se observa como el derivado de Pd(II) presenta una mayor actividad que su análogo de Pt(II). Podemos concluir que el compuesto de $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (grupo $-\text{CH}_2-$ en el espaciador del ligando) presenta la mayor actividad frente a las líneas celulares ensayadas.

3.3.2. Interacción con ADN

El cisplatino y derivados son compuestos ampliamente estudiados, dado que su mecanismo de interacción con el ADN provoca la muerte de las células tumorales.³⁶ No obstante, este tipo de complejos presentan en su mayoría una problemática, la toxicidad sistémica.³⁷

El estudio de la interacción de los complejos metálicos con el ADN nos permite explorar en profundidad su carácter citotóxico. En los últimos años, se están desarrollando nuevos complejos de paladio y platino que interaccionan con el ADN mediante un mecanismo diferente al cisplatino con el fin de evitar los problemas que éste presenta.³⁸ Es por ello que se han realizado estudios preliminares de interacción con ct-ADN de los complejos $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ mediante las técnicas de dicroísmo circular (DC) y dicroísmo lineal (DL).

El dicroísmo circular (DC, diferencia de absorción de luz circularmente polarizada a la derecha e izquierda) es una técnica sensible a la presencia de

³⁶ a) S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 1153. b) M. D. Temple, W. D. McFayden, R. J. Holmes, W. A. Denny, V. Murray, *Biochem.*, **2000**, *39*, 5593.

³⁷ a) K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Organometallics*, **2017**, *36*, 4071. b) Y. Huang, W. Huang, L. Chan, B. Zhou, T. Chen, *Biomaterials*, **2016**, *103*, 183.

³⁸ A) J. Ruiz, N. Cutillas, C. Vicente, M. D. Villa, G. López, J. Lorenzo, F. X. Avilés, V. Moreno, D. Bautista, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 7365. b) E. Gao, M. Zhu, L. Liu, Y. Huang, L. Wang, C. Shi, W. Zhang, Y. Sun, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 3261.

asimetría o quiralidad de un sistema por lo que permitirá confirmar la existencia o no de una interacción ADN-complejo. Por otro lado, el dicroísmo lineal (DL, diferencia de absorción de luz polarizada paralela y perpendicularmente a un eje de orientación) nos permite estimar si la interacción ocurre con una orientación específica. Debido a la naturaleza lineal del ADN, si un complejo se enlaza a él (se encuentran alineados) dará lugar a una variación en la señal de DL.^{5a,c,39} Estos estudios se realizaron en colaboración con el profesor Michael J. Hannon de la University of Birmingham (Reino Unido).

Los espectros de DC y DL de los complejos $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se registraron haciendo valoraciones a concentración constante de ct-ADN (300 μM) en tampón cacodilato (1mM) y NaCl (20mM) a diferentes ratios de complejo, disuelto previamente en metanol.

El espectro de DC de la doble hélice ct-ADN presenta una banda positiva a 275 nm y otra negativa a 240 nm. Variaciones en la posición y en la intensidad de estas bandas serán indicativas de cambios conformacionales en la molécula de ADN por la interacción con los complejos.

Los complejos de Pd(II) y Pt(II) no son quirales, por lo que no presentan señal característica en DC. En ambos casos, se observa que a medida que aumenta la concentración de complejo la intensidad de las bandas del ADN disminuye (Figuras 62 y 63). Este hecho implica la posible existencia de una interacción ADN-complejo en la que se mantiene la estructura de doble hélice del ADN.

Adicionalmente, en los espectros de DC de ambos complejos aparecen bandas inducidas a 310 y 350 nm, más acusadas en el complejo de paladio, que confirman la existencia de interacción con el ADN.⁴⁰

³⁹ A. Rodger, B. Nord, *Circular Dichroism and Linear Dichroism*, 1997, Oxford University Press, Oxford.

⁴⁰ a) M. A. Galindo, D. Olea, M. A. Romero, J. Gómez, P. del Castillo, M. J. Hannon, A. Rodger, F. Zamora, J. A. R. Navarro, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5075. b) J. C. Peberdy, J. Malina, S. Khalid, M. J. Hannon, A. Rodger, *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, *101*, 1937. c) L. Cardo, M. J. Hannon, *Inorganica Chim.*

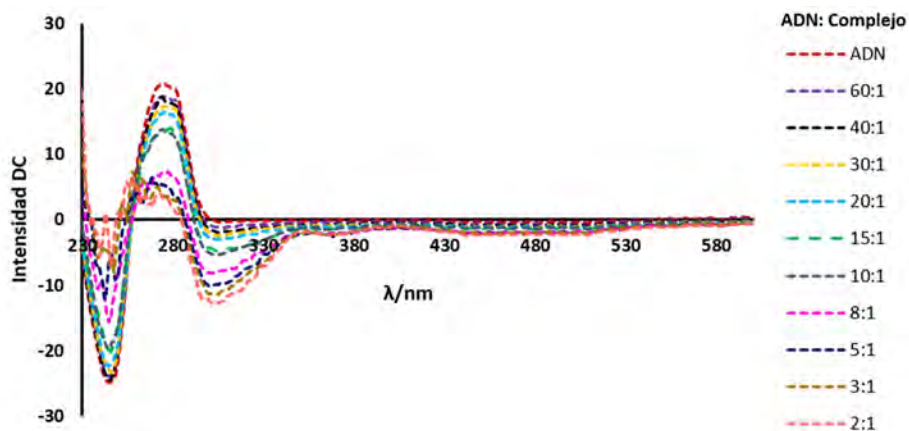


Figura 63. Espectro DC del complejo $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

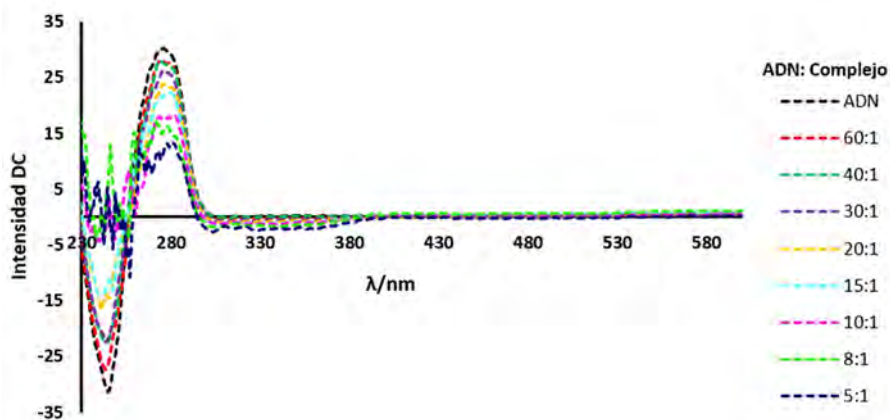


Figura 64. Espectro DC del complejo $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Con el fin de averiguar si esta unión al ADN implica la existencia de más de un modo de interacción se representó la intensidad de la señal de DC a 275 nm (IDC) frente a la concentración de complejo (Figuras 65 y 66). Las gráficas obtenidas sugieren que ambos complejos no se comportan de la misma forma. El complejo $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ interactúa con el ADN mediante un único tipo

Acta, **2009**, *362*, 784. d) A. Terenzi, C. Ducani, V. Blanco, L. Zerzankova, A. F. Westendorf, C. Peinador, J. M. Quintela, P. J. Bednarski, G. Barone, M. J. Hannon., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10983.

de mecanismo cuando la concentración de complejo está por debajo del ratio 10:1 (30 μM). Por encima de esta concentración se observa un cambio en la curva, sugiriendo por lo tanto más modos de interacción. Por otra parte, en el complejo $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ no se observa ningún cambio significativo en las concentraciones ensayadas, sugiriendo solamente un único modo de unión al ADN.

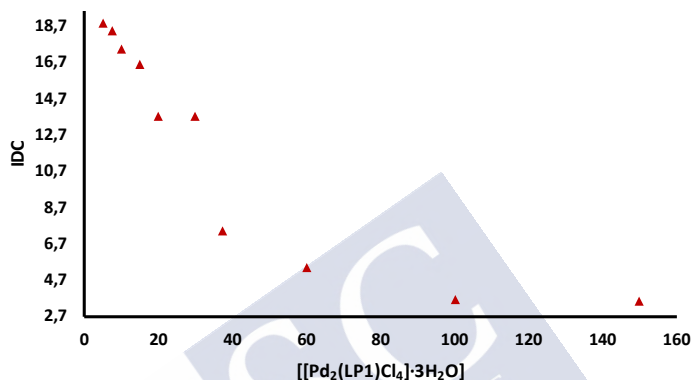


Figura 65. IDC frente a $[[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ a 275 nm.

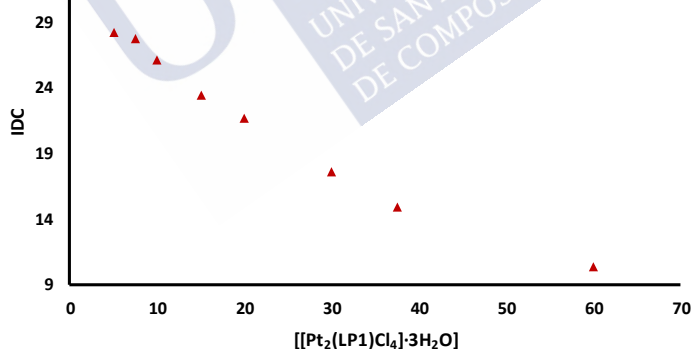


Figura 66. IDC frente a $[[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ a 275 nm.

El ADN es un polímero de gran tamaño que puede orientarse por la rotación de un cilindro dentro de otro. El grado de orientación puede evaluarse empleando dicroísmo lineal. Los pares de bases del ADN se orientan de manera perpendicular al eje de la hélice, dando lugar a una señal de DL negativa en la región 200-300 nm debida a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de las mismas. Por lo tanto,

si una molécula se une al ADN en una orientación específica presentará señales en DL, mientras que si dicha molécula está libre o se une de manera aleatoria no se observará ninguna señal de DL.^{39,41} Para comprender si esta interacción se daba lugar de forma específica se realizaron valoraciones DL de los complejos $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Figuras 67 y 68).

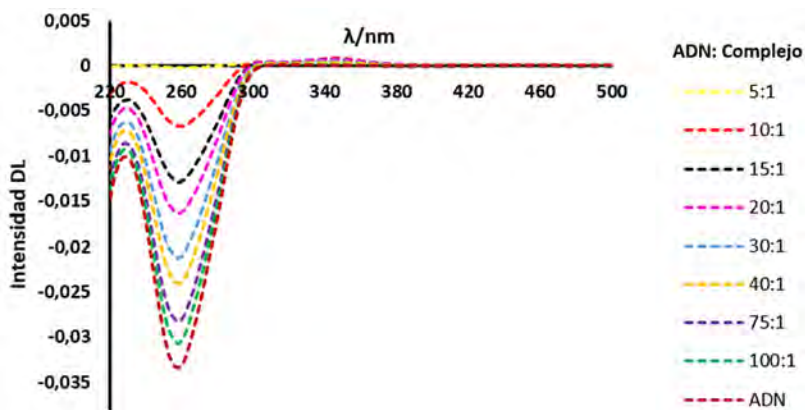


Figura 67. Espectro LD del complejo $[\text{Pd}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

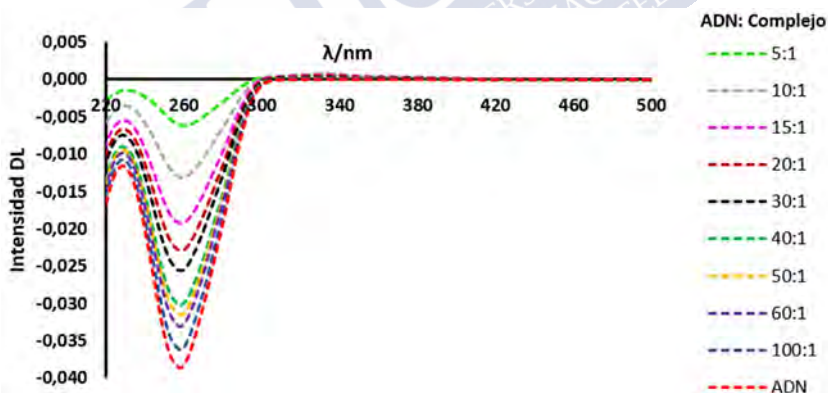


Figura 68. Espectro LD del complejo $[\text{Pt}_2(\text{LP1})\text{Cl}_4]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

⁴¹ a) P. Lincoln, A. Broo, B. Nordén, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2644. b) M. Cusumano, M. L. Di Pietro, A. Giannetto, F. Nicolo, B. Nordén, P. Lincoln, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 2416. c) M. Cusumano, M. L. Di Pietro, A. Giannetto, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 230. d) A. Terenzi, C. Ducani, L. Male, G. Barone, M. J. Hannon, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 11220. e) A. Rodger, G. Dorrington, D. L. Ang, *Analyst*, **2016**, *141*, 6490.

Las gráficas muestran la aparición de señales en DL a 350 nm a medida que aumenta la concentración de complejo, indicando una interacción de forma no aleatoria. Además, se observa como la señal DL negativa, debida a las bases del ADN, reduce su intensidad a medida que la presencia del complejo es mayor. Este hecho se puede atribuir a un aumento de la flexibilidad del ADN o a un acortamiento provocado por flexión, torsión, enrollamiento o agregación del mismo.^{5a}

No obstante, esta disminución de la intensidad de DL descarta el mecanismo de intercalación como el método de actuación de estos compuestos, dado que en este caso se produciría un aumento de la señal negativa en presencia de complejo.^{5a,39} Por ello, teniendo en cuenta que en los experimentos de DC se observa que la estructura en hélice del ADN se mantiene, esta interacción del complejo con el ADN solamente se puede producir por flexión o enrollamiento de este último.^{5a}

3.4. Conclusions

A series of Schiff base ligands tuned with phosphine groups (LPn) have been synthesized. These ligands are potentially tetradentate through a $[N_2P_2]$ donor system and their differences lie in the substituents located at the spacer group. They are suitable precursors of helical structures due to separation between both binding domains. All the three ligands have similar structures with the imine bond showing an *E* conformation and the phosphine groups oriented towards the same side.

The corresponding metal complexes of Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) and Au(I) have been synthesized with these LPn ligands, using different metal salts as precursors. In the case of the gold complexes, the synthesis led to some decomposition products.

The copper(I) and silver(I) complexes obtained show $[M_2L_2](PF_6)_2$ stoichiometries while palladium(II) and platinum(II) compounds exhibit $[M_2LCl_4]$ formula. The structures of Pd(II) and Pt(II) complexes with the ligand LP1 are

similar, but different from the solid obtained during the synthesis, $([M_3(LP1)_3]Cl_6 \cdot nH_2O)$, being trinuclear circular helicates with a big amount of water molecules in their crystal structure. Both structures are a rare example of circular helicates for Pd(II) and Pt(II) metal ions.

Cytotoxic assays were performed on different tumour cell lines to some of the complexes. The IC_{50} values are promising but demonstrate that the complexes studied are less cytotoxic than cisplatin.

DNA-binding studies were carried out by circular and linear dichroism of with LP1 Pd(II) and Pt(II) complexes. These techniques evidence the existence of a DNA interaction which could be modulated by the complex concentration.



4. Complejos metálicos derivados de ligandos fosfotiosemicarbazona (HL^R)

Las tiosemicarbazonas son compuestos orgánicos ampliamente estudiados debido a su gran versatilidad coordinativa y a las interesantes importantes que presentan a nivel biológico y farmacológico. En muchos casos, su potencial actividad está íntimamente relacionada con su capacidad de coordinarse con diferentes metales de transición.^{1,2} Habitualmente, los ligandos tiosemicarbazona actúan como dadores [NS] originando anillos quelato de cinco miembros, pero la inclusión de otros átomos dadores en su estructura permite ampliar y modular su capacidad coordinativa.

El empleo de ligandos tiosemicarbazona para la obtención de complejos con metales monovalentes del grupo de los calcógenos M(I) es un campo parcialmente explorado.³ En el caso de Cu(I) el principal problema es la gran insolubilidad de los complejos obtenidos, lo que dificulta su caracterización, y la inestabilidad del ion metálico en disolución. Para superar estos problemas, el aislamiento de complejos de Cu(I) con tiosemicarbazonas suele ir asociado a la presencia de algún co-ligando con átomos dadores blandos, como las fosfinas (P)⁴. Por el contrario, la estabilización de complejos de plata se logra con los propios ligandos tiosemicarbazona, sin necesidad de co-ligandos adicionales.

¹ G. Pelosi, F. Bisceglie, F. Bignami, P. Ronzi, P. Schiavone, M. C. Re, C. Casoli, E. Pilloti, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8765.

² A. B. M. Ibrahim, M. K. Farh, S. A. El-Gyar, M. A. El-Gahami, D. M. Fouad, F. Silva, I. C. Santos, A. Paulo, *Inorg. Chem. Commun.*, **2018**, *96*, 194.

³ a) L. J. Ashfield, A. R. Cowley, J. R. Dilworth, P. S. Donnelly, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 4121. b) T. S. Lobana, S. Khanna, G. Hundal, B.-J. Liaw, C. W. Liu, *Polyhedron*, **2008**, *27*, 2251. c) T. S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 977. d) E. Shahsavani, N. Feizi, V. Eigner, M. Dusek, A. D. Khalaji, *J. Struct. Chem.*, **2015**, *56*, 1003. e) T. Teixeira Tavares, G. C. Azevedo, A. García, A. G. Carpanez, P. M. Lewer, D. Paschoal, B. L. Müller, H. F. Dos Santos, R. C. Matos, H. Silva, R. M. Grazul, A. P. Soares Fontes, *Polyhedron*, **2017**, *132*, 95.

⁴ T. S. Lobana, Rekha, R. J. Butcher, A. Castiñeiras, E. Bermejo, P. V. Bharatam, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 1535.

De esta manera se pueden obtener complejos monómeros, dímeros⁵ o tipo clúster de nuclearidad elevada.⁶ Así, utilizando ligandos tiosemicarbazona penta o tetradentados nuestro grupo de investigación obtuvo por primera vez arquitecturas metalosupramoleculares de tipo helicato clúster.⁷

En el caso de oro, salvo alguna rara excepción,⁸ la estabilización de Au(I) con tiosemicarbazonas sólo es posible mediante la presencia de fosfinas como co-ligandos.⁹

Con todos estos precedentes hace algunos años nuestro grupo de investigación diseñó una serie de ligandos que fuesen capaces de estabilizar los tres iones calcógenos M(I) sin necesidad de co-ligandos adicionales. Para ello se procedió a la inclusión de un átomo de fósforo en el propio esqueleto tiosemicarbazona, mediante la incorporación del grupo trifenilfosfina, generando así una serie de ligandos PNS fosfino-tiosemicarbazona.

Mediante esta estrategia se logró aislar una serie de complejos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona no sustituidos, metil, etil y fenil sustituidos utilizando diferentes sales de Cu(I), Ag(I) y Au(I) como precursores metálicos de partida, los cuales pasaremos a comentar a continuación.

⁵ A. Castiñeiras, N. Fernández-Hermida, I. García-Santos, J. L. Pérez-Lustres, I. Rodríguez-González, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3787.

⁶ a) A. Castiñeiras, I. García-Santos, S. Dehnen, P. Sevillano, *Polyhedron*, **2006**, 25, 3653.

b) R. Pedrido, M. J. Romero, M. R. Bermejo, M. Martínez-Calvo, A. M. González-Noya, G. Zaragoza, *Dalton Trans.*, **2009**, 39, 8329.

⁷ M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, R. M. Pedrido, M. J. Romero, M. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4182.

⁸ A. Castiñeiras, S. Dehnen, A. Fuchs, I. García-Santos, P. Sevillano, *Dalton Trans.*, **2009**, 2731.

⁹ a) J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, J. Ellena, A. Sánchez, J. Sordo, C. Taboada, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 1858. b) T. S. Lobana, S. Khanna, R. J. Butcher, *Inorg. Chem. Commun.*, **2008**, 11, 1433. c) A. Molter, J. Rust, C. W. Lehmann, G. Deepa, P. Chiba, F. Mohr, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 9810.

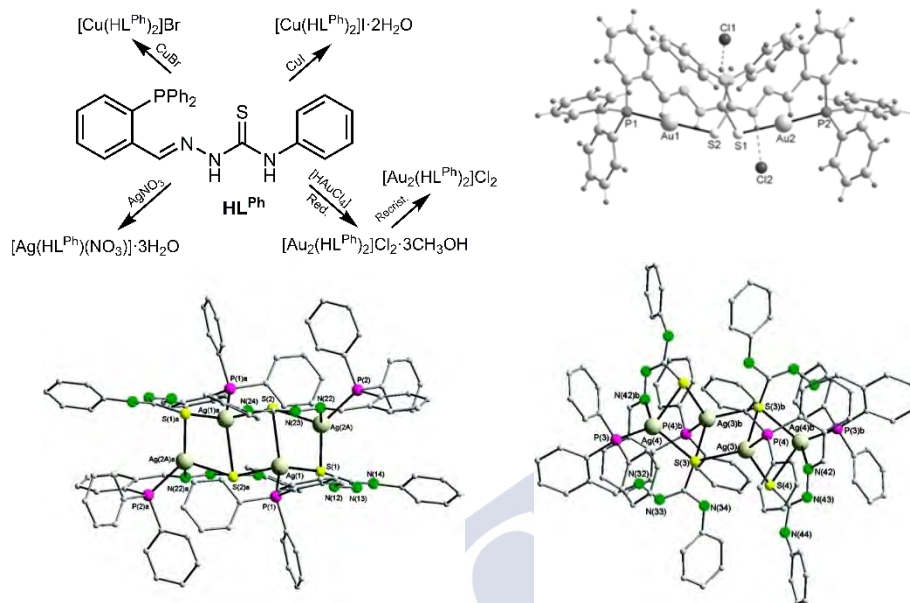


Figura 69. Compuestos previamente obtenidos con el ligando HL^{Ph} (superior izquierda) y estructuras cristalinas de los compuestos de oro(I) (superior derecha)¹⁰ y plata(I) en forma de dos isómeros (inferior).¹¹

Así, en el caso del ligando fosfino-tiosemicarbazona fenil sustituido se obtuvieron complejos mononucleares de Cu(I) a partir de bromuro y yoduro de cobre(I), un complejo mononuclear de plata a partir de nitrato de plata y un complejo dinuclear de Au(I) que cristalizó como [Au₂(μ-S,P-HL^{Ph})₂]Cl₂.¹⁰ Con este mismo ligando y partir de acetato de plata se obtuvo un complejo tetranuclear de plata que cristalizó en forma de dos isómeros a y b, [Ag₄(L^{Ph})₄]^a[Ag₄(L^{Ph})₄]^b·8CH₃OH¹¹ (Figura 69).

En el año 2009, a partir del ligando etil sustituido HL^{Et} se obtuvieron los complejos [Ag(L^{Et})₄]·2CH₃OH y [Ag₂(L^{Et})(HL^{Et})₂](NO₃)₂ a partir de acetato de plata y nitrato de plata, respectivamente. La recrystalización del complejo con nitrato dio lugar a la formación de los clústeres dicatiónicos

¹⁰ A. Castiñeiras, R. Pedrido, G. Pérez-Alonso, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 5106.

¹¹ A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 5534.

$[\text{Ag}_2(\text{L}^{\text{Et}})(\text{HL}^{\text{Et}})]_2(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 6\text{CH}_3\text{OH}$ y $[\text{Ag}_2(\text{L}^{\text{Et}})(\text{HL}^{\text{Et}})]_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, incorporando metalalacilos Ag_4S_4 de diferente tamaño.¹²

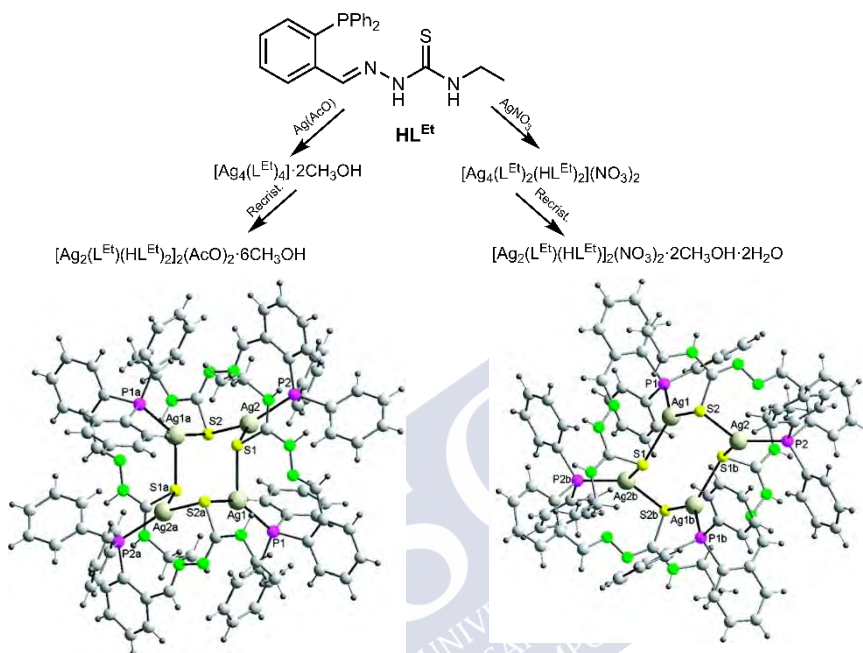


Figura 70. Compuestos de plata(I) previamente obtenidos con el ligando HL^{Et} (superior) y sus correspondientes estructuras cristalinas (inferior).¹²

En un trabajo posterior, se completó el estudio coordinativo del ligando fosfino-tiosemicarbazona etil sustituido con los complejos monómeros de Cu(I), Ag(I) y Au(I) para los derivados de sales haluro obteniéndose la estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{Et}})_2]\text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 3\text{CH}_3\text{OH}$, además de un complejo dinuclear de Au(I) que cristalizó como $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Et}})_4\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 3\text{CH}_3\text{OH}$.¹³

¹² A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 4847.

¹³ A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 3572.

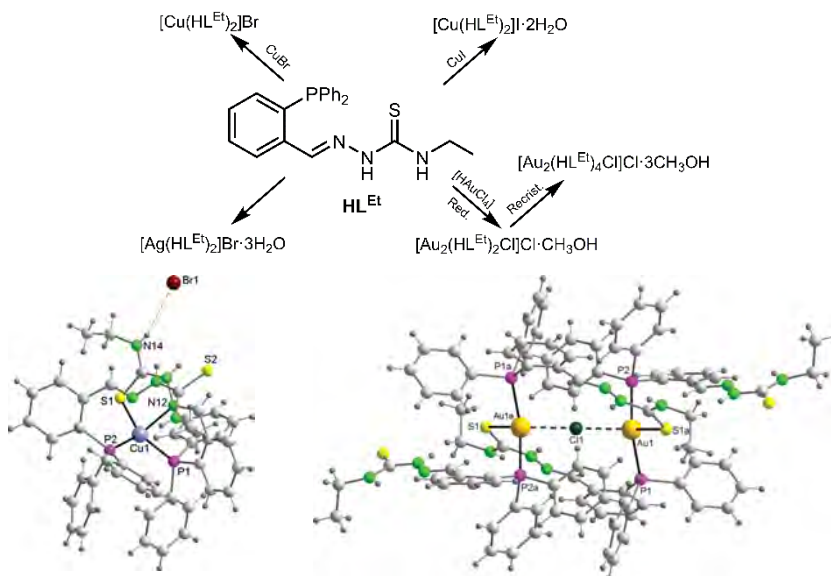


Figura 71. Compuestos de cobre(I) y oro(I) previamente obtenidos con el ligando HLEt (superior) y sus correspondientes estructuras cristalinas.¹³

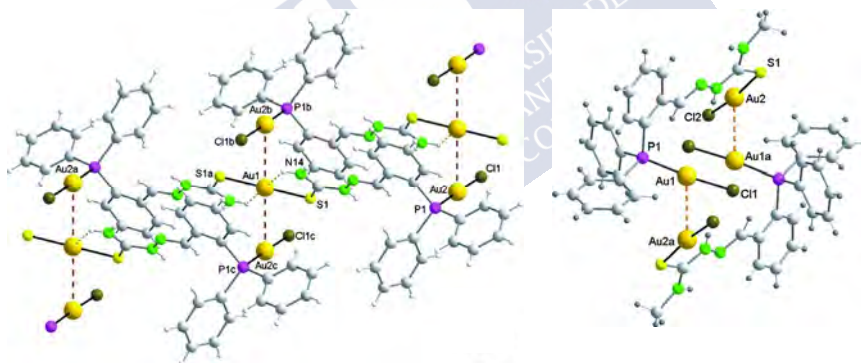


Figura 72. Interacciones aurofílicas observadas en las estructuras cristalinas de los complejos de oro(I) con los ligandos HL^H (izquierda) y HL^{Me} (derecha).¹⁴

Finalmente, en el año 2012 se publicó un estudio sobre aurofilicidad en clústeres de Au(I) con tiosemicarbazonas, en el que se presentaron los clústeres $[\text{Au}_3(\text{HL}^{\text{H}})_2\text{Cl}_2]\text{Cl} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ y $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})\text{Cl}_2]$ (Figura 72) derivados de los ligandos

¹⁴ A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1363.

fosfino-tiosemicarbazona no sustituido y metil sustituido, respectivamente y obtenidos a partir de la reducción de ácido cloroaúrico.¹⁴

Con todo lo anterior, podemos decir que mediante síntesis química se han obtenido complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) para los ligandos etil y fenil sustituidos, mientras que para el ligando no sustituido y metil sustituido sólo se han preparado los complejos de Au(I).

Es por ello que en esta tesis se ha decidido completar este trabajo con la preparación de los complejos de Cu(I) y Ag(I) con los ligandos no sustituido y metil sustituido, utilizando haluros de cobre y nitrato de plata como sales precursoras, tal como se publicó para los análogos etil y fenil sustituidos.

Además, en este trabajo se han incluido dos nuevos ligandos que incorporan diferente sustitución N-terminal: un sustituyente dador de electrones como metoxifenil y otro aceptor de carga como nitrofenil. Se pretende ver si la diferente naturaleza de los sustituyentes aromáticos afecta a la nuclearidad y/o a la estructura de los complejos monovalentes obtenidos.

Por otra parte, y como se ha comentado, todos estos complejos derivados de iones calcógenos monovalentes fueron obtenidos a partir de sales metálicas M(I) utilizando un procedimiento químico tradicional. Nuestro grupo de investigación¹⁵ y otros,¹⁶ poseen una amplia experiencia en la utilización de la síntesis electroquímica para la obtención de complejos a partir de ligandos que contengan en su estructura átomos de hidrógeno susceptibles de desprotonación (ej. OH, NH, SH). Esta técnica,¹⁷ que parte del propio metal libre, utiliza aparataje sencillo y parte de reactivos ultrapuros (ver apéndice A4), permite la obtención de complejos neutros que, en la mayoría de las ocasiones, presentan una estequiometría y estructura diferente a los obtenidos

¹⁵ M. J. Romero, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. Martínez-Calvo, G. Zaragoza, M. R. Bermejo, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5115.

¹⁶ E. Labisbal, L. Rodríguez, O. Souto, A. Sousa-Pedrares, J. A. García-Vázquez, J. Romero, A. Sousa, M. Yáñez, F. Orallo, J. A. Real, *Dalton Trans.*, **2009**, 40, 8644.

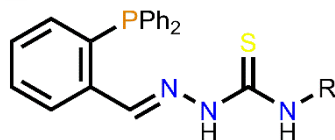
¹⁷ a) J. J. Habeeb, D. G. Tuck, F. H. Walters, *J. Coord. Chem.*, **1978**, 8, 27. b) A. Rodríguez, J. A. García-Vázquez, *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 303, 42.

tradicionalmente. Además, evita reacciones competitivas entre el anión y el ligando a la hora de coordinarse a los iones metálicos y permite la transformación de grupos funcionales de forma selectiva.

Hasta el momento se ha utilizado una gran variedad de iones metálicos para la obtención de complejos mediante síntesis electroquímica: Mn(II y III), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(I y II), Ag(I), Zn(II), Cd(II), Pb(II) y Sn(II). Sin embargo, algunos metales de transición o metales de los grupos principales todavía no han sido probados u optimizados para la obtención de sus compuestos de coordinación mediante un procedimiento electroquímico, como es el caso de Au(I/III).¹⁸ Es por ello que en este trabajo se abordará, a modo comparativo, la síntesis electroquímica de los complejos de los metales calcógenos M(I) con la serie de ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R (R= H, Me, Et, Ph, MeOPh y NO₂Ph).

4.1. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R)

Las tiosemicarbazonas empleadas (Figura 73) son potencialmente tridentadas [PNS] y presentan un hidrógeno hidrazídico de marcado carácter ácido, lo que hace a estos ligandos precursores adecuados para la preparación de complejos mediante un procedimiento electroquímico. Estos ligandos podrían dar lugar a especies metálicas mononucleares o dinucleares tipo mesocato o incluso de mayor nuclearidad.



R= H, Me, Et, Ph, MeOPh, NO₂Ph

Figura 73. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R).

¹⁸ L. M. González-Barcia, M. J. Romero, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, M. Maneiro, G. Zaragoza, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 7823.

La nomenclatura elegida para las tiosemicarbazonas sintetizadas (HL^R) destaca: (i) el carácter ácido del hidrógeno hidrazídico y (ii) el sustituyente presente en la posición 4-*N* terminal ($R = H, Me, Et, Ph, MeOPh, NO_2Ph$).

4.1.1. Síntesis de los ligandos

La síntesis de los ligandos tiosemicarbazona se ha realizado mediante condensación entre 2-difenilfosfinobenzaldehído y distintas tiosemicarbazidas comerciales o sintetizadas a partir de sus correspondientes isotiocyanatos (Figura 74). La metodología sintética empleada es la misma para toda la familia de ligandos. A modo de ejemplo, se describe el procedimiento utilizado en la preparación del ligando HL^H . Las condiciones de síntesis empleadas para cada uno de ellos se especifican en la Tabla 9.

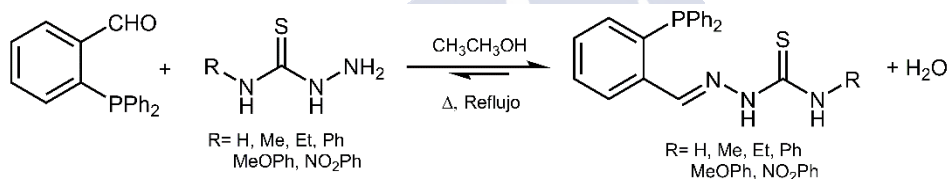


Figura 74. Síntesis de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R).

HL^H . En 30 mL de etanol absoluto se disuelve el 2-difenilfosfinobenzaldehído (0.50 g, 1.7 mmol); a esta disolución se le añade una punta de espátula de ácido *p*-toluensulfónico observándose una coloración amarilla más pálida. A continuación, se añade una suspensión etanólica (20 mL) de la tiosemicarbazida (0.16 g, 1.7 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla azeotrópica etanol/agua se purga periódicamente utilizando un colector Dean-Stark. Finalmente, la disolución resultante se concentra a pequeño volumen y se obtiene un precipitado blanco cristalino, el cual se lava con dietiléter y se seca a vacío. Rendimiento: 0.49 g (79%).

	Tiosemicarbazida (g, mmol)	Aldehído (g, mmol)	Tiempo/ h
HL ^H	0.16, 1.7	0.50, 1.7	4
HL ^{Me}	0.18, 1.7	0.50, 1.7	4
HL ^{Et}	0.21, 1.7	0.50, 1.7	4
HL ^{Ph}	0.29, 1.7	0.50, 1.7	4
HL ^{MeOPh}	0.68, 3.4	1.00, 3.4	4
HL ^{NO₂Ph}	0.72, 3.4	1.00, 3.4	4

Tabla 9. Condiciones de síntesis de los ligandos HL^R.

4.1.2. Caracterización de los ligandos

Para la caracterización de los ligandos se han utilizado las técnicas habituales para compuestos orgánicos, tanto en estado sólido (análisis elemental y espectroscopia infrarroja) como en disolución (espectrometría de masas, espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P), las cuales han permitido verificar tanto su formación como su pureza. También ha sido posible determinar la estructura de los derivados metoxifenil y nitrofenil sustituidos mediante difracción de rayos X de monocristal.

4.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R son sólidos amarillos o blancos de aspecto pulverulento, a excepción de HL^H que es un sólido cristalino, estables frente a la acción de la luz y al aire.

	Fórmula molecular	%C	%H	%N	%S
HL ^H	C ₂₀ H ₁₈ N ₃ PS	66.0 (66.1)	5.1 (5.0)	11.4 (11.6)	8.8 (8.8)
HL ^{Me}	C ₂₁ H ₂₀ N ₃ PS	66.9 (66.8)	5.3 (5.3)	11.2 (11.1)	8.3 (8.5)
HL ^{Et}	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ PS	67.5 (67.5)	5.8 (5.7)	10.6 (10.7)	8.2 (8.2)
HL ^{Ph}	C ₂₆ H ₂₂ N ₃ PS	70.9 (71.0)	5.1 (5.1)	9.6 (9.6)	7.2 (7.3)
HL ^{MeOPh}	C ₂₇ H ₂₄ N ₃ OPS	68.8 (69.1)	5.3 (5.2)	8.9 (9.0)	6.6 (6.8)
HL ^{NO₂Ph}	C ₂₆ H ₂₁ N ₄ O ₂ PS	64.3 (64.5)	4.6 (4.4)	11.4 (11.6)	6.3 (6.6)
Experimental (Teórico)					

Tabla 10. Datos analíticos de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R.

Son muy solubles en dimetilsulfóxido y moderadamente solubles en los disolventes habituales de síntesis (metanol, etanol absoluto, acetonitrilo, etc.).

Los datos analíticos obtenidos y su concordancia con los valores teóricos (Tabla 10) revelan la obtención de los ligandos en un alto grado de pureza.

4.1.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de estos ligandos se registraron empleando la técnica de transmisión (pastillas de KBr) en el Intervalo de 400-4000 cm^{-1} . Su asignación se ha realizado de acuerdo con la bibliografía consultada¹⁹ y nuestra experiencia previa.¹⁰⁻¹⁴ En la Figura 75 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro de infrarrojo correspondiente al ligando HL^{Ph}.

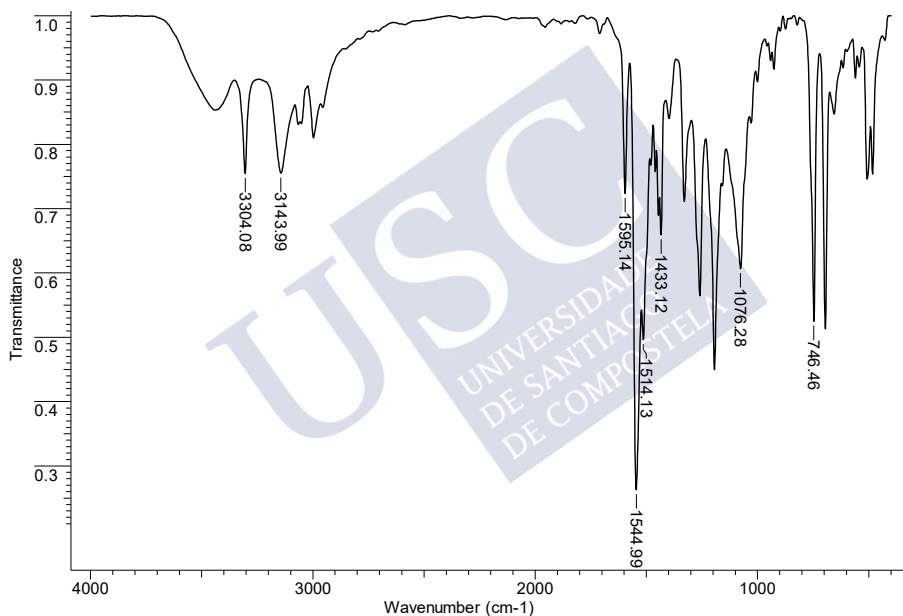


Figura 75. Espectro IR del ligando HL^{Ph}.

La ausencia de la banda característica del grupo carbonilo del aldehído ($\approx 1700 \text{ cm}^{-1}$), así como la aparición de las bandas correspondientes al grupo imino ($1595\text{-}1433 \text{ cm}^{-1}$) confirman la formación de dicho enlace y la obtención de los ligandos. Las modificaciones que experimenten las vibraciones del grupo

¹⁹ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 1997, John Wiley & Sons, New York.

imino en los complejos serán de utilidad para confirmar la coordinación de los ligandos a los diferentes iones metálicos.

Asimismo, se observan las bandas correspondientes al grupo tiona ($\nu_{C=S}$) alrededor de 1100 y 750 cm^{-1} , apareciendo la primera solapada en algunos casos. Particularmente, en el espectro del ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ aparece una banda característica del grupo nitro (ν_{NO_2}) a 1332 cm^{-1} .

En el intervalo 3100-3340 cm^{-1} se encuentran las bandas de los grupos amino (ν_{NH}).

4.1.2.3. Difracción de rayos X

Los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^{R} (R=H, Me, Et, Ph) han sido previamente estudiados estructuralmente.¹⁰⁻¹⁴ En consecuencia, solamente se han estudiado por difracción de rayos X los nuevos ligandos HL^{MeOPh} y $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$. En ambos casos, los cristales se han obtenido por cristalización de las aguas madres, cuyo disolvente es etanol absoluto. El interés en analizar la estructura de los ligandos radica en la posibilidad de predecir los cambios conformacionales necesarios para coordinarse a los centros metálicos y dar lugar a diferentes arquitecturas.

Ambos ligandos presentan analogías estructurales por lo que la discusión cristalográfica se realiza de forma conjunta. En las Figuras 76 y 77 se representan las estructuras de los ligandos y en el apéndice se recogen las tablas con las distancias, ángulos de enlace más relevantes y los principales datos cristalográficos (A11.2.1). El ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ ha cristalizado en su forma oxidada tal como se observa en su representación ORTEP (Figura 77).

Los ligandos HL^{MeOPh} y $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ cristalizan como moléculas discretas en el sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/n$. La unidad asimétrica está constituida en ambos casos por una molécula de ligando que presenta una conformación *E* respecto al grupo imino. Además, el esqueleto fosfina y la rama tiosemicarbazona están orientados hacia el mismo lado (*syn*).

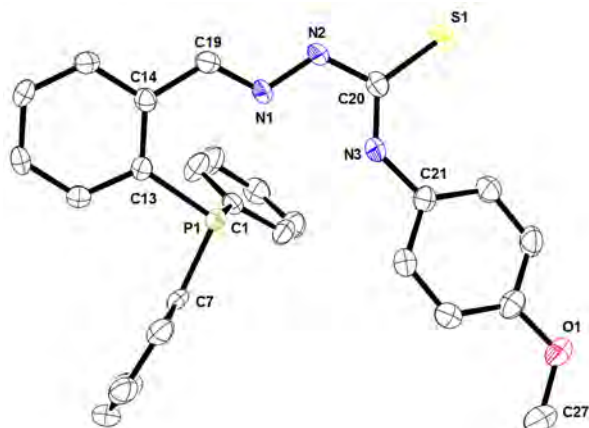


Figura 76. Representación ORTEP del ligando HL^{MeOPh} .

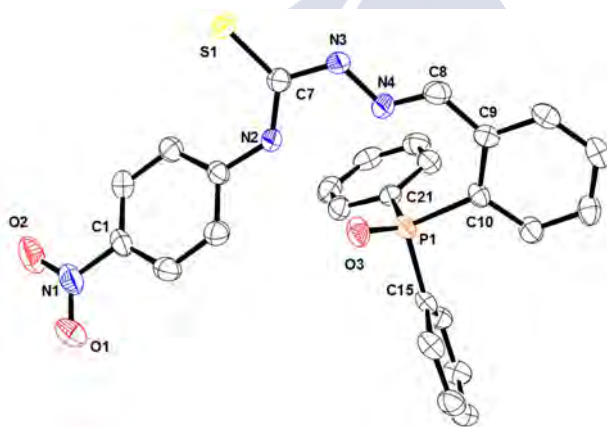


Figura 77. Representación ORTEP del ligando HL^{NO_2Ph} .

Las distancias del enlace imino [HL^{MeOPh} , C19-N1 1.276(2) Å y HL^{NO_2Ph} N4-C8 1.271(2) Å] se corresponden con un doble enlace C=N.²⁰ En estos ligandos existe una deslocalización de carga a través del sistema que da lugar a un cierto carácter doble en los enlaces C-C [HL^{MeOPh} , C14-C19 1.464(2) Å y HL^{NO_2Ph} , C8-C9 1.452(2) Å] y N-N [HL^{MeOPh} , N2-N1 1.368(2) Å y HL^{NO_2Ph} , N4-N3 1.376(2) Å], ya que

²⁰ A. Akbari, H. Ghatezadeh, R. Takjoo, B. Sadeghi-Nejad, M. Mehrrar, J. T. Mague, *J. Mol. Struct.*, **2019**, 1181, 287.

las distancias de estos enlaces poseen valores inferiores a las correspondientes a enlaces sencillos.²¹

Esta deslocalización de carga también se refleja en la disposición planar de la rama tiosemicarbazona en ambos ligandos. Los ángulos de enlace en los que participa el grupo imino [por ejemplo, HL^{MeOPh} N2-N1-C19 118.1(1)°] y el grupo tioamídico [por ejemplo, HL^{MeOPh} C21-N3-C20 133.0(1)°] presentan valores próximos a 120°, muy superiores a los esperados para átomos de nitrógeno con hibridación sp³.

Como es habitual en los ligandos tiosemicarbazona la conformación está fundamentalmente determinada por los enlaces de hidrógeno intra- e intermoleculares (Figuras 73 y 74). El ligando HL^{MeOPh} presenta enlaces de hidrógeno intramoleculares N-H...H entre el nitrógeno tioamídico (N3) y el imínico (N1) [N3-H3N...N1 2.591(2) Å] originando un anillo quelato de cinco miembros que aporta estabilidad al sistema.

Adicionalmente, se establece una interacción débil del tipo N-H...P entre el nitrógeno tioamídico (N3) y el átomo de fósforo (P1) [N3-H3N...P1 3.568(2) Å]. Por otro lado, también se establecen enlaces de hidrógeno intermoleculares que involucran al grupo hidrazídico de un ligando (H2N) y al átomo de azufre de una molécula vecina [S1...H2N-N2 3.442(2) Å].

El ligando HL^{NO₂Ph} ha cristalizado con el átomo de fósforo oxidado. Este hecho hace que se establezcan enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 79) con el hidrógeno en posición tioamídica [N2-H2N...O1 2.795 Å] lo que posiblemente condiciona la disposición *syn* adoptada por el esqueleto fosfina y la rama tiosemicarbazona. Asimismo, también se observan enlaces de hidrógeno intermoleculares que involucran a los átomos de azufre e hidrógeno hidrazídico que interaccionarían con dos moléculas de ligando vecinas [N3-H3N...S1 3.461(2) Å].

²¹ F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, **1987**, S1.

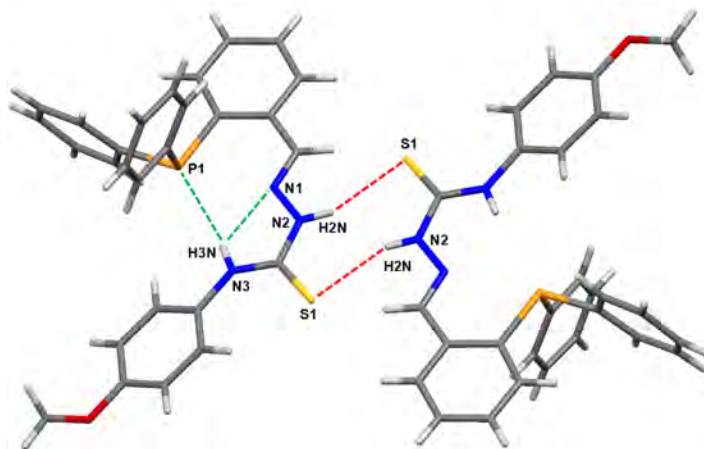


Figura 78. Interacciones intra- e intermoleculares en la estructura cristalina del ligando HL^{MeOPh} .

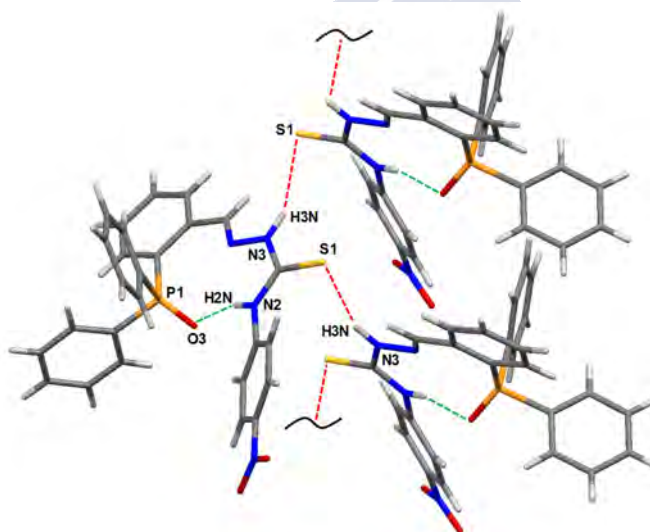


Figura 79. Interacciones intra- e intermoleculares en la estructura cristalina del ligando HL^{NO_2Ph} .

4.1.2.4. Espectrometría de masas

Los espectros de masas de los ligandos se realizaron empleando la técnica de ionización por electrospray en modo positivo (ESI^+), a excepción del ligando HL^{NO_2Ph} para el que se utilizó ESI^- . En la Figura 80 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro ESI^+ del ligando HL^{MeOPh} .

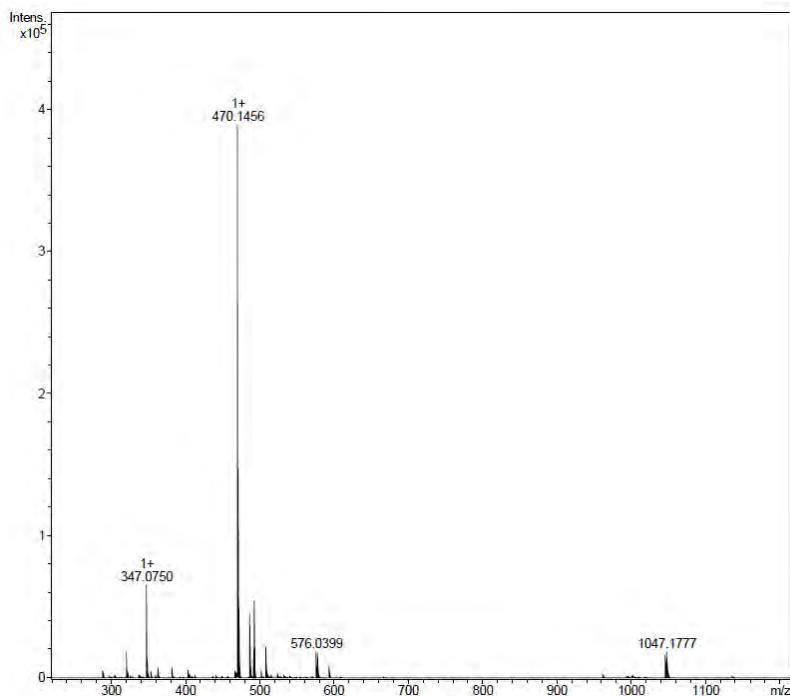


Figura 80. Espectros de masas ESI⁺ del ligando HL^{MeOPh}.

Los espectros muestran picos base a 363.8 (HL^H), 379.2 (HL^{Me}), 392.1 (HL^{Et}), 440.1 (HL^{Ph}) y 470.1 (HL^{MeOPh}) m/z que corresponden a fragmentos [HL+H]⁺; y a 483.1 m/z (HL^{NO₂Ph}) que corresponde a [HL-H]⁻. Estas señales corroboran la obtención de los ligandos de la serie fosfino-tiosemicarbazona.

4.1.2.5. Espectroscopia de RMN

Los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R se han estudiado en disolución mediante espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P empleando como disolvente deuterado DMSO-d₆. Las señales de los espectros se han asignado en base a nuestra experiencia¹⁰⁻¹⁴ y a la bibliografía consultada.²²

²² a) E. Pretch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*. España, **1985**. b) E. Prestch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos*, 2ª Ed. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, **1998**.

4.1.2.5.1. RMN de ^1H

En las Figuras 81 y 82 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^1H de los ligandos sintetizados.

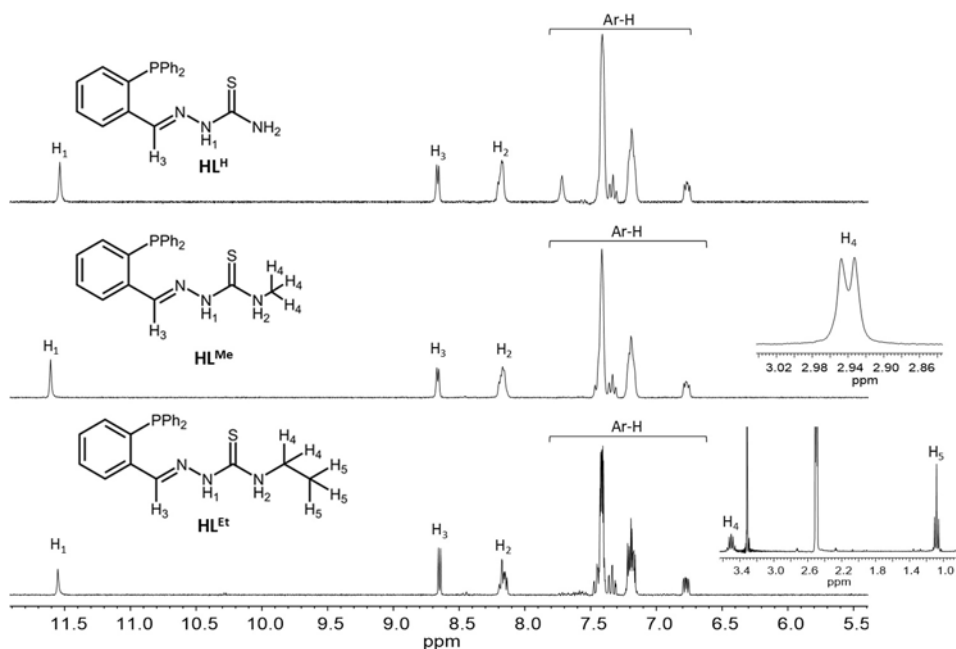


Figura 81. Superposición de los espectros de RMN de ^1H de los ligandos HL^{R} ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$).

La señal correspondiente al grupo NH hidrazídico (H_1) aparece como un singlete a campo bajo en el intervalo 11.5-12.5 ppm. El grupo NH tioamídico (H_2) se sitúa entre 8.2-10.5 ppm dependiendo del grupo R terminal del ligando. En los ligandos HL^{H} , HL^{Me} y HL^{Et} esta señal aparece más apantallada, alrededor de los 8 ppm, como un multiplete poco definido mientras que en los ligandos HL^{Ph} , HL^{MeOPh} , $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ aparece como un singlete a campo bajo alrededor de 10 ppm. Este desapantallamiento a campo bajo es mayor cuanto más efecto electrón atrayente presenta el sustituyente R, $\text{NO}_2\text{Ph} > \text{Ph} > \text{MeOPh}$.

El protón correspondiente al grupo imino (H_3) aparece alrededor de 9 ppm como un doblete bien definido, debido a su acoplamiento con el átomo

de fósforo, mientras que los protones aromáticos se sitúan en el intervalo 8.5-6.5 ppm.

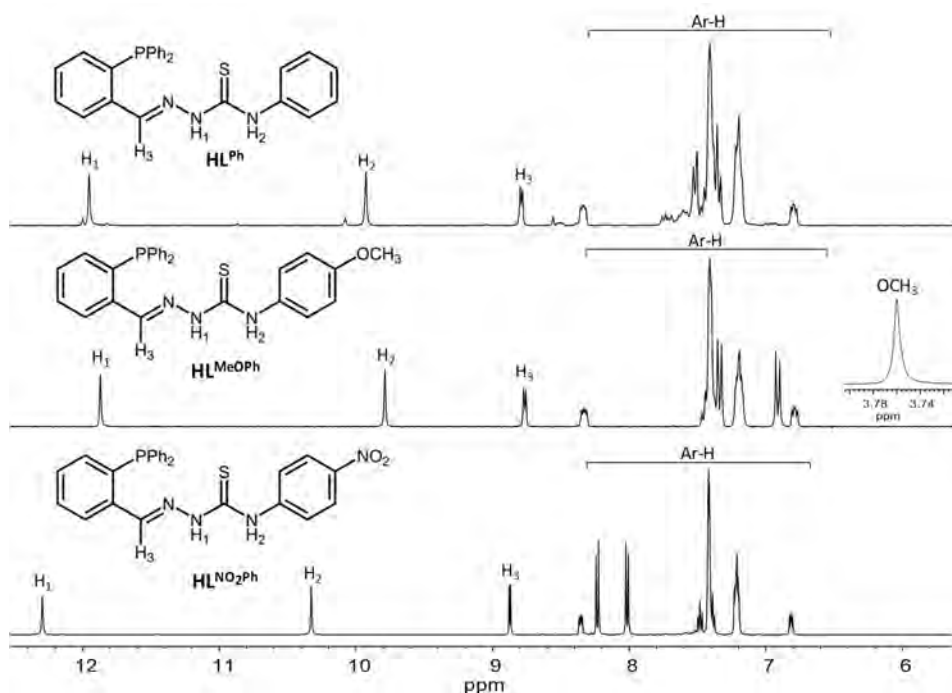


Figura 82. Superposición de los espectros de RMN de ¹H de los ligandos HL^R (R= Ph, MeoPh, NO₂Ph).

Con respecto a las señales alifáticas, el grupo metilo (CH₃) de los ligandos HL^{Me} (H₄) y HL^{MeOPh} (OCH₃) aparece como un doblete y un singlete, respectivamente, a 3 y 3.7 ppm. Finalmente, las señales alifáticas del grupo etilo del ligando HL^{Et} (H₄ y H₅) se sitúan a campo alto como un multiplete y un triplete a 3.5 y 1.0 ppm, respectivamente.

4.1.2.5.2. RMN de ^{13}C

Los espectros de RMN de ^{13}C de los ligandos tiosemicarbazona se muestran a continuación en las Figuras 83 y 84.

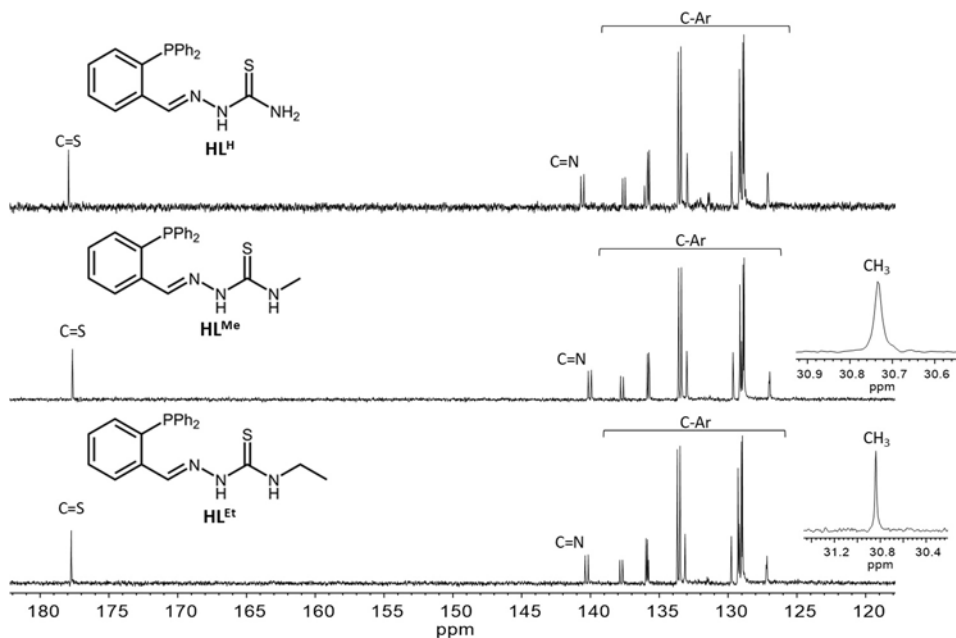


Figura 83. Superposición de espectros de RMN de ^{13}C de los ligandos HL^R (R= H, Me, Et).

La señal correspondiente a los carbonos tioamídicos (C=S) aparece a campo bajo en la región de 180 ppm. El carbono del grupo imino (C=N) se sitúa en torno a 140 ppm, a excepción del ligando HL^{NO₂Ph} en el que aparece a 145 ppm. Entre 135-120 ppm se encuentran las señales de los carbonos aromáticos; a excepción de los átomos de carbono en *orto* al grupo metoxi (C1), que aparecen a campo más alto.

En cuanto a las señales de los carbonos alifáticos, los grupos CH₃ de los ligandos HL^{Me} y HL^{Et} aparecen alrededor de 30 ppm mientras que para el ligando HL^{MeO^{Ph}} se sitúan a campo más bajo en torno a los 50 ppm. Por último, la señal del grupo CH₂ correspondiente al ligando HL^{Et} no se aprecia en el espectro porque se solapa con la región correspondiente al DMSO-*d*₆ (39.52 ppm).

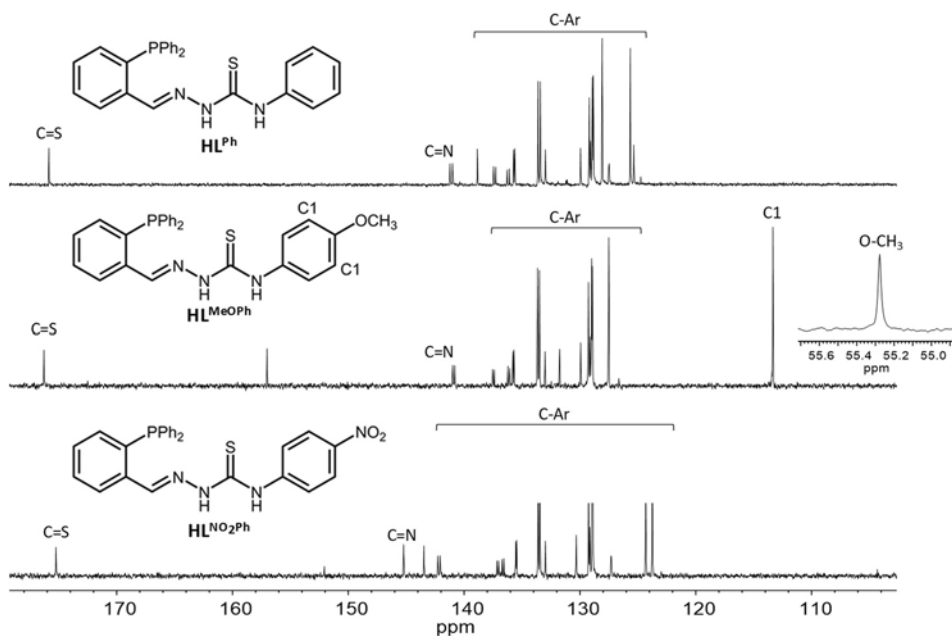


Figura 84. Superposición de los espectros de RMN de ^{13}C de los ligandos HL^{R} ($\text{R} = \text{Ph}, \text{MeOPh}, \text{NO}_2\text{Ph}$).

4.1.2.5.3. RMN de ^{31}P

En la Figura 85 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^{31}P de la serie de ligandos fosfino-tiosemicarbazona. En todos ellos se observa una única señal alrededor de -10 ppm indicativa de que el fósforo presente en el ligando está en estado de oxidación III.

El ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ cristaliza en su forma oxidada ($\text{P}=\text{O}$ con el átomo de fósforo en estado de oxidación V). Sin embargo, su espectro de RMN de ^{31}P muestra una única señal a -12.76 ppm, característica de fósforo(III). El proceso de oxidación ocurre en disolución y en presencia de aire durante la cristalización y no durante la síntesis del ligando.

En consecuencia, para todos los ligandos el átomo de fósforo está libre para participar en la formación de los complejos metálicos dependiendo del carácter duro/blando de los iones metálicos implicados en la formación de los complejos.

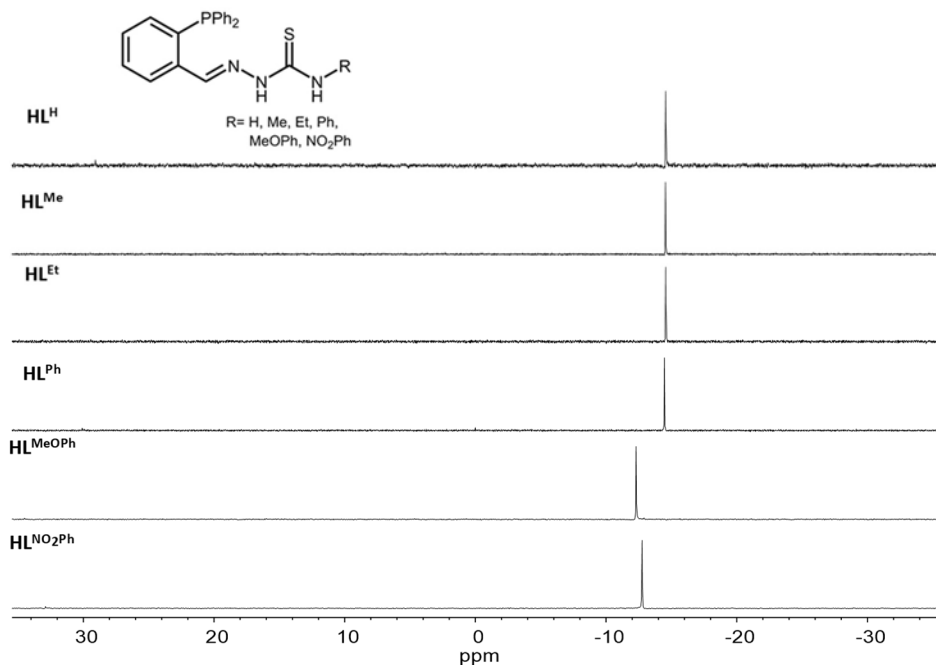


Figura 85. Superposición de los espectros de RMN de ³¹P de los ligandos HL^R (R= H, Me, Et, Ph, MeOPh, NO₂Ph).

4.2. Síntesis y caracterización de los complejos

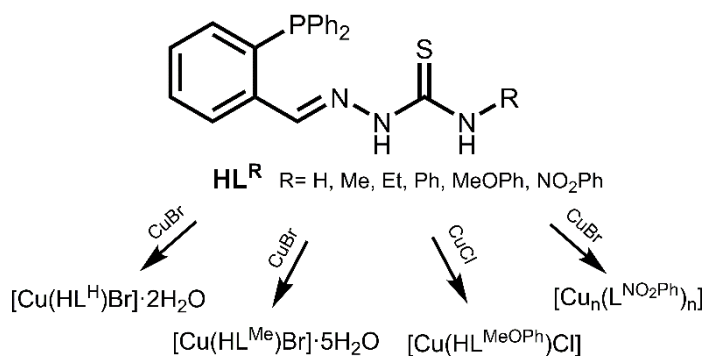
Los complejos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R se sintetizaron empleando dos metodologías diferentes. Una metodología clásica en la que se emplea una sal metálica como precursor y, por otra parte, la síntesis electroquímica que emplea el metal como reactivo de partida. En ambos procedimientos se aplicaron las condiciones necesarias para preparar complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I).

4.2.1. Síntesis química de los complejos

Los complejos obtenidos por síntesis química (Esquemas 4-6) se prepararon mediante un procedimiento tradicional en el que se emplearon sales de iones metálicos monovalentes de Cu(I), Ag(I) y Au(I). Para la preparación de los complejos de cobre se utilizó CuBr, excepto con el ligando HL^{MeOPh} para el que se empleó CuCl debido a la imposibilidad de obtener un complejo puro con CuBr.

En el caso de plata se empleó AgNO_3 como sal metálica de partida, excepto para $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ en el que se utilizó AgPF_6 . En el caso del oro se utilizó como precursor metálico de Au(III) $[\text{HAuCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ por lo que antes de la síntesis fue necesario realizar una etapa previa de reducción.²³

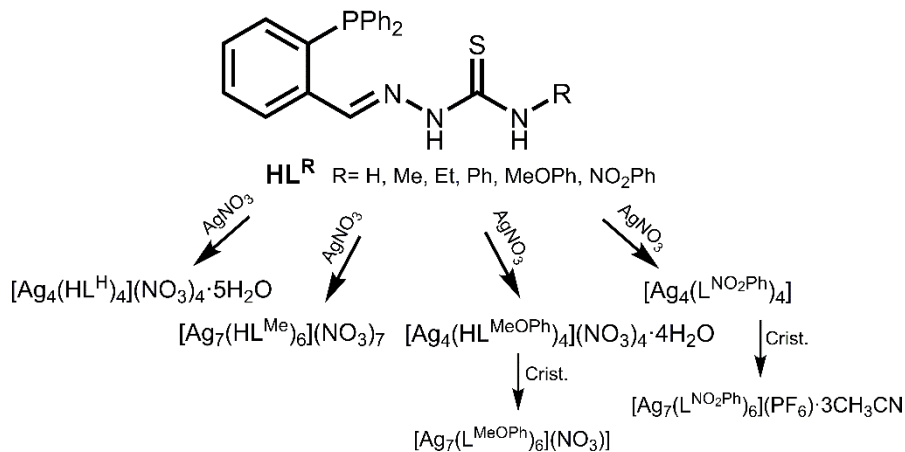
Los correspondientes complejos de síntesis química de oro(I) para los ligandos HL^{H} y HL^{Me} y los complejos de cobre(I), plata(I) y oro(I) de los ligandos HL^{Et} y HL^{Ph} han sido previamente sintetizados y publicados en el grupo de investigación.¹⁰⁻¹⁴



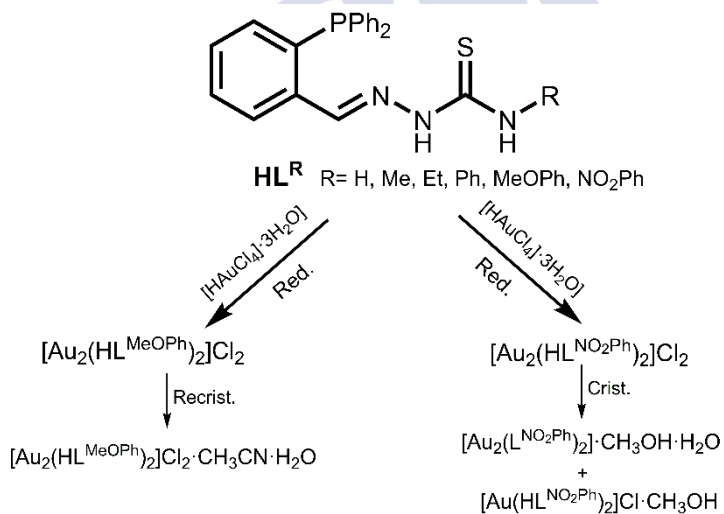
Esquema 4. Complejos de cobre(I) obtenidos mediante síntesis química.

El procedimiento de síntesis empleado es similar para todos ellos, variando el disolvente en aquellos que presentan contraión hexafluorofosfato en la sal de partida (acetonitrilo en lugar de metanol) y el tratamiento de la sal metálica en el caso de los compuestos de oro (realización de una etapa de reducción previa). A continuación, se describe a modo de ejemplo la síntesis de los compuestos $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{H}})]\text{Br} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$. Las condiciones de síntesis se recogen en la Tabla 11.

²³ A. K. H. Al-Sa'ady, C. A. McAuliffe, R. V. Parish, J. A. Sandbank, *Inorg. Synth.*, **1984**, 23, 191.



Esquema 5. Complejos de Ag(I) obtenidos mediante síntesis química y sus productos de cristalización.



Esquema 6. Complejos de oro(I) obtenidos mediante síntesis química y sus productos de cristalización.

HL^H (0.100 g, 0.28 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Cu(HL ^H)Br]·2H ₂ O	40 mg, 0.28 mmol	4	CH ₃ OH
[Ag ₄ (HL ^H) ₄](NO ₃) ₄ ·5H ₂ O	48 mg, 0.28 mmol	4	CH ₃ OH
HL^{Me} (0.100 g, 0.27 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Cu(HL ^{Me})Br]·5H ₂ O	39 mg, 0.27 mmol	4	CH ₃ OH
[Ag ₇ (HL ^{Me}) ₆](NO ₃) ₇	46 mg, 0.27 mmol	4	CH ₃ OH
HL^{MeOPh} (0.100 g, 0.21 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Cu(HL ^{MeOPh})Cl]	21 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ OH
[Ag ₄ (HL ^{MeOPh}) ₄](NO ₃) ₄ ·4H ₂ O	36 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ OH
[Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂	83 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ OH
HL^{NO₂Ph} (0.100 g, 0.21 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	21 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ OH
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	53 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ CN
[Au ₂ (HL ^{NO₂Ph}) ₂]Cl ₂	83 mg, 0.21 mmol	4	CH ₃ OH

Tabla 11. Condiciones de síntesis de los complejos de síntesis química derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R.

[Cu(HL^H)Br]·2H₂O. Se disuelve el ligando HL^H (0.1 g, 0.28 mmol) en 50 mL de metanol calentando ligeramente la disolución. A continuación, se añade el bromuro de cobre en relación estequiométrica 1:1 (0.040 g, 0.28 mmol), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Durante este período se observa la formación del complejo debido al color anaranjado que va adquiriendo la disolución. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución se enfría a temperatura ambiente y el complejo precipita. Se aísla el sólido por filtración a vacío y se lava con éter (3x5 mL). Sólido naranja. Rendimiento: 69 mg, 46%.

[Au₂(HL^{NO₂Ph})₂]Cl₂. Se realiza la reducción previa del precursor metálico, [HAuCl₄]·3H₂O, disolviendo la correspondiente cantidad (0.08 g, 0.21 mmol) de sal (en relación estequiométrica 1:1) respecto al ligando en agua y añadiendo 2,2'-tiodietanol hasta obtener una disolución incolora. Esta disolución acuosa se añade a una suspensión del ligando HL^{NO₂Ph} (0.1 g, 0.21 mmol) en metanol (50 mL) y la mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 4 horas. Durante este período se observa la formación del complejo obteniéndose una disolución amarilla. Transcurrido el tiempo de reacción la disolución se concentra a mitad

de volumen y se enfría a 5 °C en nevera durante 12 h, precipitando el complejo sintetizado. Se aísla el sólido por filtración a vacío y se lava con éter (3x5 mL). Sólido amarillo. Rendimiento: 71 mg, 50%.

4.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos de síntesis química derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R son sólidos de aspecto pulverulento que presentan diferentes colores dependiendo del centro metálico (color naranja los de cobre y amarillo los de plata y oro). Son estables frente a la acción de la luz y al aire en estado sólido y temporalmente estables en disolución. Su solubilidad varía en función del sustituyente presente en los ligandos, siendo los más insolubles los derivados de la tiosemicarbazona no sustituida (HL^H) y los nitrofenil derivados (HL^{NO₂Ph}). Por lo general, los complejos de cobre son los menos solubles mientras que los de oro presentan una mayor solubilidad.

En la Tabla 12 se recogen los datos analíticos obtenidos. La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente revelan su obtención con un alto grado de pureza.

Complejos HL ^H	% C	% H	% N	% S
[Cu(HL ^H)Br]·2H ₂ O	43.8 (44.2)	3.9 (4.1)	7.4 (7.7)	5.8 (5.9)
[Ag ₄ (HL ^H) ₄](NO ₃) ₄ ·5H ₂ O	40.0 (39.9)	5.6 (5.7)	10.1 (10.3)	5.6 (5.5)
Complejos HL ^{Me}				
[Cu(HL ^{Me})Br]·5H ₂ O	41.5 (41.3)	4.6 (4.9)	6.7 (6.9)	5.4 (5.2)
[Ag ₇ (HL ^{Me}) ₆](NO ₃) ₇	43.5 (43.8)	3.4 (3.5)	10.3 (10.1)	5.9 (5.6)
Complejos HL ^{MeOPh}				
[Cu(HL ^{MeOPh})Cl]	57.5 (57.0)	4.5 (4.3)	7.3 (7.4)	5.3 (5.6)
[Ag ₄ (HL ^{MeOPh}) ₄](NO ₃) ₄ ·4H ₂ O	49.1 (49.3)	3.8 (4.0)	8.5 (8.5)	4.6 (4.9)
[Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂	46.8 (46.9)	3.6 (3.7)	7.4 (7.5)	4.3(4.3)
Complejos HL ^{NO₂Ph}				
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	56.3 (57.0)	3.6 (3.7)	10.3 (10.2)	5.8 (5.9)
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	52.3 (52.8)	3.4 (3.4)	9.3 (9.5)	5.3 (5.4)
[Au ₂ (HL ^{NO₂Ph}) ₂]Cl ₂	45.7 (45.9)	3.2 (3.0)	8.2 (8.2)	4.6 (4.7)

Experimental (Teórico)

Tabla 12. Datos analíticos de los complejos metálicos obtenidos por síntesis química.

Las estequiometrías de los complejos varían dependiendo del ligando y del centro metálico. Estos compuestos pueden ser neutros o iónicos dependiendo de papel del anión procedente de la sal en la estequiometría del complejo, lo que será confirmado mediante espectroscopia infrarroja y medidas de conductividad.

Los complejos de cobre(I) son mayoritariamente mononucleares del tipo $[\text{Cu}(\text{HL})\text{X}]$ mientras que los de plata(I) presentan una mayor variabilidad de estequiometrías y alta nuclearidad ($[\text{M}_4(\text{HL})_4]^{4+}$, $[\text{M}_7(\text{HL})_6]^{7+}$). Finalmente, los compuestos de oro(I) son especies dinucleares, $[\text{M}_2(\text{HL})_2]^{2+}$.

Particularmente, para el ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ los complejos de cobre y plata son neutros, actuando la tiosemicarbazona en su forma desprotonada sin presencia del anión de la sal metálica. Estos complejos han resultado ser análogos a los respectivos obtenidos por síntesis electroquímica, como se discutirá más adelante.

4.2.1.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de todos los complejos se han realizado empleando la técnica de transmisión (pastillas de KBr) en el intervalo $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. En la Tabla 13 se recogen los datos más destacados de los diferentes complejos, así como los de sus correspondientes ligandos. La asignación de las bandas se realizó en base a nuestra experiencia previa¹⁰⁻¹⁴ y a la bibliografía consultada.¹⁹

La coordinación de los ligandos a los centros metálicos da lugar a modificaciones en las bandas de vibración correspondientes al grupo imino ($\text{C}=\text{N}$), observando ligeros desplazamientos y variaciones en la intensidad de las bandas. Con respecto al grupo tiona ($\text{C}=\text{S}$) no se observan apenas desplazamientos en sus bandas, pero sí modificaciones en la intensidad de las mismas. Estas variaciones en los espectros de infrarrojo apuntan a la coordinación de los ligandos a través de los átomos de nitrógeno imínico y del azufre, tal como se verá más adelante en los estudios por difracción de rayos X.

En los complejos de plata(I), que contienen como anión al grupo nitrato (NO_3^-), se observa una banda intensa a 1384 cm^{-1} característica de la actuación del nitrato como contraión, no estando presente en la esfera de coordinación interna del complejo.

En el caso concreto de los complejos con el ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ aparece una banda intensa a $\approx 1335 \text{ cm}^{-1}$, correspondiente al grupo nitro (NO_2), que no experimenta variaciones significativas.

Adicionalmente, en algunos complejos se observa una banda ancha a 3400 cm^{-1} correspondiente a moléculas de agua de coordinación o de solvatación. A modo de ejemplo, se muestra el espectro correspondiente al complejo $[\text{Ag}_7(\text{HL}^{\text{Me}})_6](\text{NO}_3)_7$ (Figura 86) comparándolo con el del ligando HL^{Me} .

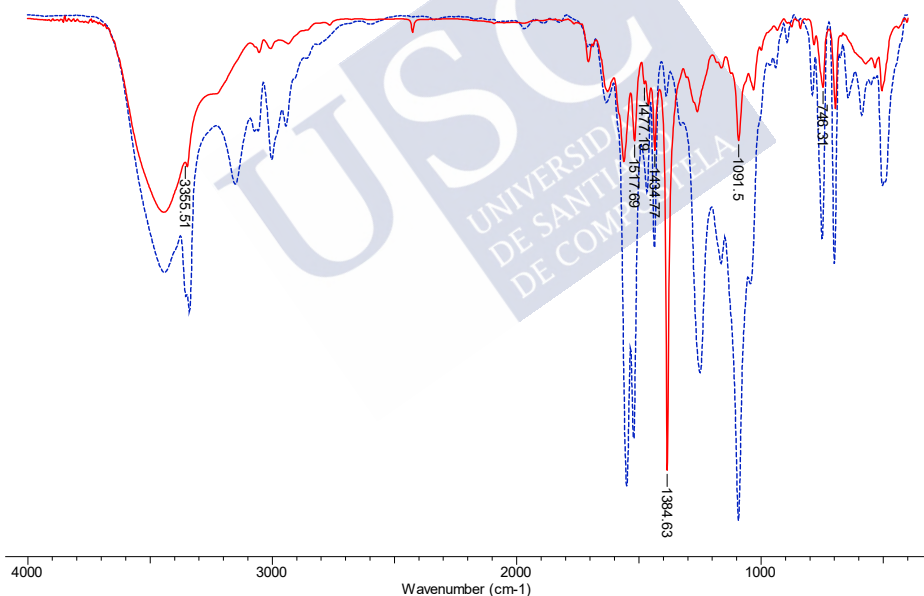


Figura 86. Superposición de espectros de IR del ligando HL^{Me} (azul) y del complejo $[\text{Ag}_7(\text{HL}^{\text{Me}})_6](\text{NO}_3)_7$ (rojo).

En el caso de los complejos $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{H}})\text{Br}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{Me}})\text{Br}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}})\text{Cl}]$ se han realizado además espectros de infrarrojo lejano para

corroborar la presencia de bandas Cu-X (X= Cl o Br)²⁴ que confirman la naturaleza neutra de los mismos. En todos ellos se observan bandas en el intervalo 200-350 cm⁻¹ características de la tensión cobre-haluro, indicando la presencia del halógeno en la esfera de coordinación interna del complejo. Dichos resultados se han ratificado mediante las correspondientes pruebas de conductividad.

A modo de ejemplo, se muestra el espectro de infrarrojo lejano del complejo [Cu(HL^{MeOPh})Cl] (Figura 87).

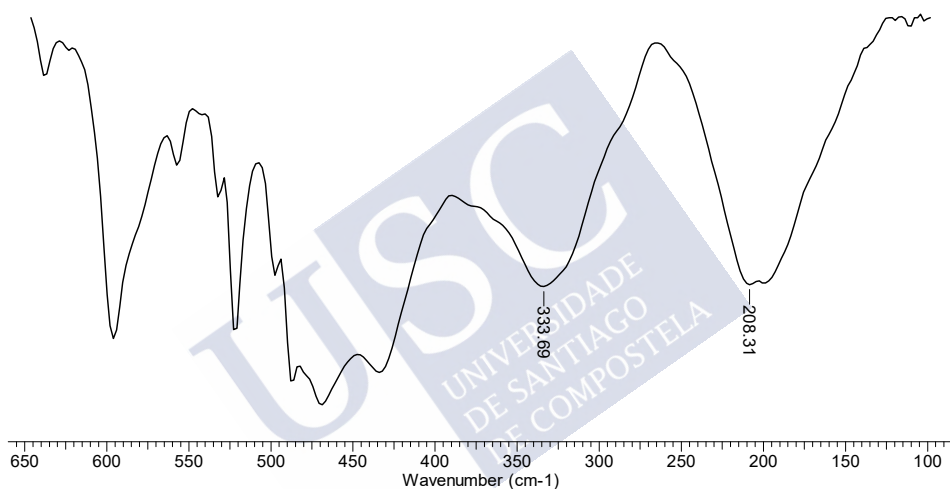


Figura 87. Espectro de infrarrojo lejano del complejo [Cu(HL^{MeOPh})Cl].

²⁴ a) R. J. H. Clark, C. S. Williams, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 350. b) E. Boschmann, G. A. Nypaver, J. P. Majors, S. M. Ealy, *J. Coord. Chem.*, **1978**, *3*, 141. c) G. A. Bowmaker, J. C. Dyason, P. C. Healy, L. M. Engelhardt, C. Pakawatchai, A. H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 1089. d) G. A. Bowmaker, P. C. Healy, J. D. Kildea, A. H. White, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **1988**, *44*, 1223. e) K. M. Szécsényi, T. Wadsten, B. Carson, É. Bencze, G. Kenessey, F. F. Gaál, G. Liptay, *Termochim. Acta*, **1998**, *316*, 75.

Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^H	-	3311 (m), 3165 (d)	1587 (m), 1529 (f), 1458 (m)	1094 (mf), 746 (d)
[Cu(HL ^H)Br]·2H ₂ O	3421 (mf)	3361 (m), 3275 (h)	1481 (f), 1458 (mf), 1435 (f)	1095 (m), 748 (m)
[Ag ₄ (HL ^H) ₄](NO ₃) ₄ ·5H ₂ O	3433 (m)	3272 (h), 3174 (h)	1597 (m), 1527 (m), 1435(m)	1095 (m), 748 (d)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{Me}	-	3349 (m), 3335 (m)	1547 (f), 1518 (f), 1464 (d)	1090 (mf), 748 (m)
[Cu(HL ^{Me})Br]·5H ₂ O	3423 (mf)	3354 (f)	1522 (m), 1498 (m), 1435 (m)	1095 (f), 748 (d)
[Ag ₇ (HL ^{Me}) ₆](NO ₃) ₇	-	3356 (m)	1518 (m), 1477 (d), 1435 (d)	1092 (m), 746 (d)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{MeOPh}	-	3329 (m), 3157 (d)	1547 (f), 1506 (mf), 1434 (m)	1117 (f), 750 (d)
[Cu(HL ^{MeOPh})Cl]	-	3305 (d)	1553 (m), 1511 (mf), 1434 (m)	1095 (d), 745 (d)
[Ag ₄ (HL ^{MeOPh}) ₄](NO ₃) ₄ ·4H ₂ O	3415 (d)	3289 (d)	1537 (m), 1509 (mf), 1434 (m)	1095 (m), 745 (m)
[Au ₂ (HL ^{MeOPh})]Cl ₂	-	3323 (d)	1514 (mf), 1464 (m), 1437 (f)	1099 (m), 748 (m)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{NO₂Ph}	-	3302 (d), 3200 (d)	1539 (mf), 1514 (f), 1435 (m)	1111 (m), 748 (m)
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	3441 (d)	3352 (h), 3279 (d)	1499 (mf), 1483 (f), 1435 (d)	1113 (d), 748 (m)
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	3439 (mf)	3320 (h)	1549 (f), 1510 (f), 1435 (m)	1111 (f), 748 (m)
[Au ₂ (HL ^{NO₂Ph}) ₂]]Cl ₂	-	3300 (m)	1539 (mf), 1504 (f), 1437 (d)	1099 (m), 750 (d)

(intensidad)

Tabla 13. Bandas de IR (cm⁻¹) más significativas de los complejos de síntesis química derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona.

4.2.1.3. Difracción de rayos X

Los complejos metálicos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R son relativamente poco solubles en los disolventes habituales de trabajo. A pesar de ello, se ha podido obtener una colección importante de estructuras cristalinas de estos complejos, exceptuando los derivados del ligando fosfino-tiosemicarbazona sin sustituir (HL^H) y todos los complejos de cobre, que no han podido ser cristalizados.

En algunos casos, los cristales obtenidos presentan estequiometrías diferentes al sólido aislado lo que implica una evolución de los complejos durante el proceso de cristalización.

A continuación, se procede a discutir las arquitecturas cristalinas obtenidas que se agrupan en función de las semejanzas estructurales presentes entre ellas.

4.2.1.3.1. Estructuras de los complejos de plata $[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$ y $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$

La cristalización de los complejos de plata metoxifenil y nitrofenil sustituidos dio lugar a cristales que pudieron ser estudiados por difracción de rayos X. Cabe destacar que en ambos casos los cristales difractaban poco, por ello la calidad de los datos no es buena. A pesar de ello, hemos podido realizar una resolución preliminar que nos permite establecer con certeza la estructura de los complejos.

En ambos casos su recristalización ha proporcionado complejos diferentes a los sólidos aislados en la reacción, por lo que existe una evolución de los complejos en disolución.

Las estructuras de ambos compuestos corresponden a complejos catiónicos de fórmula general $[Ag_7(L^R)_6]^+$ con sus correspondientes contraiones (NO_3^- o PF_6^-). La entidad catiónica está constituida por seis moléculas de ligando desprotonadas enlazadas a siete iones Ag^+ . Adicionalmente, se observan tres moléculas de acetonitrilo solvatando el complejo nitrofenil sustituido.

Los principales datos cristalográficos, ángulos y distancias de enlace de los complejos se recogen en el apéndice (A11.2.2).

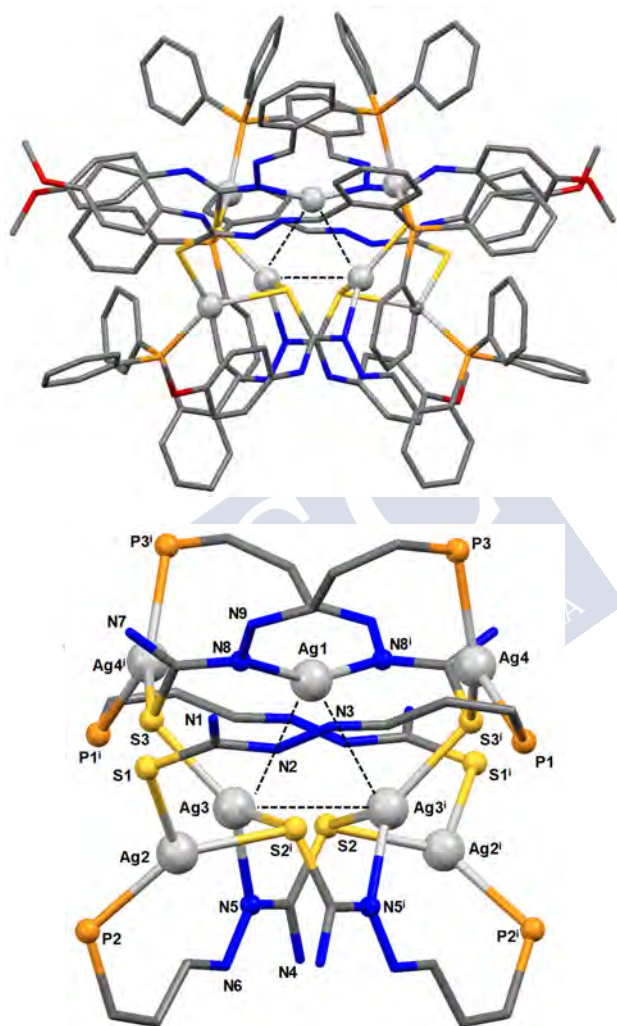


Figura 88. Representación de la estructura del complejo $[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$ (superior) y su entorno de coordinación ampliado (inferior).

La parte central de las estructuras obtenidas muestra tres iones Ag^+ en una disposición triangular. En el complejo metoxifenil sustituido (Figura 88) cuatro ligandos (equivalentes dos a dos) actúan como tridentados [PNS] empleando el nitrógeno hidrazídico (N5, N8) para coordinarse a los

centros metálicos y no el imínico (N6, N9) como es habitual. Los dos ligandos restantes actúan como bidentados [PS] y los átomos de azufre establecen puentes entre dos centros metálicos.

La geometría de coordinación de los centros metálicos (Figura 88 inferior) puede ser definida como plana trigonal distorsionada [109.9-135.2°, ver apéndice], a excepción del ion Ag1 en el que el átomo metálico presenta un índice de coordinación dos en una disposición lineal distorsionada [N8-Ag1-N8ⁱ 158.2(4)°].

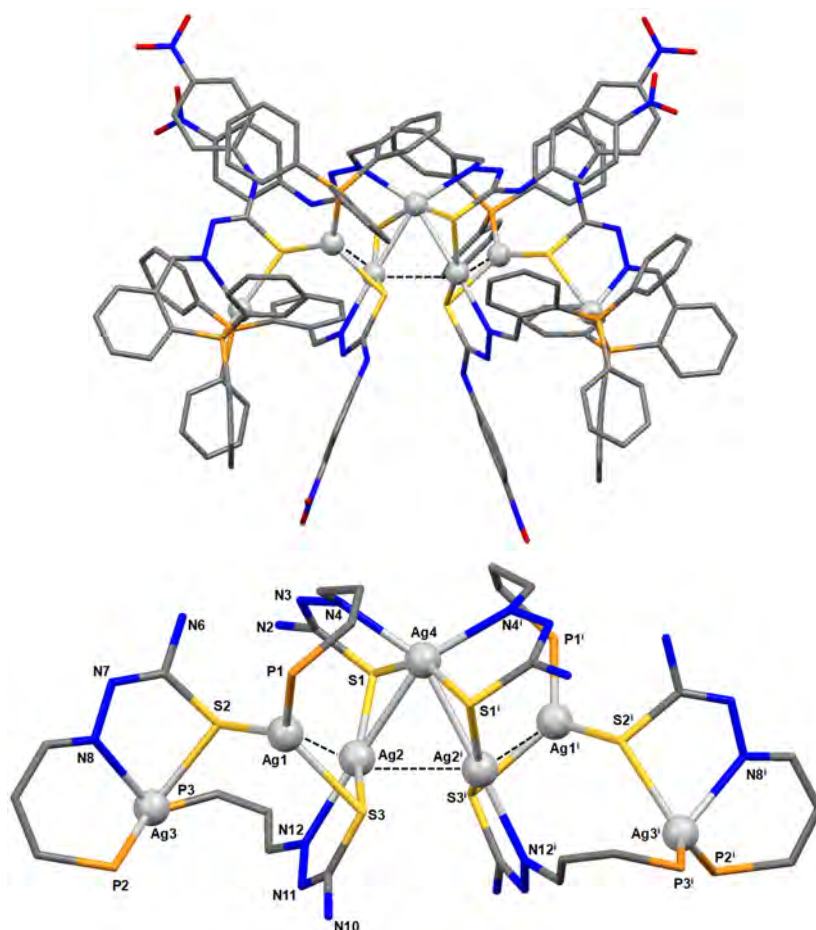


Figura 89. Representación de la estructura del complejo $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$ y su entorno de coordinación ampliado (inferior).

A diferencia del complejo derivado de metoxifenil, en el complejo nitrofenil sustituido $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6)$ (Figura 89 superior) los ligandos actúan como tridentados quelato [PNS] a través de los átomos de fósforo (P2), nitrógeno imínico (N8) y azufre (S2), puenteando este último a dos centros metálicos. Los restantes ligandos, que se sitúan en el centro de la arquitectura, son tridentados [PNS].

El entorno de coordinación de los centros metálicos (Figura 89 inferior) para el complejo $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6)$ se puede definir como tetraédrico distorsionado para los iones Ag3 [105.7-133.9°] y Ag4 [75.9-148.7°] y plano trigonal distorsionado para Ag1 [114.2-127.9°] y Ag2 [76.9-152.6°], tal como se aprecia en sus correspondientes ángulos de enlace (ver apéndice A11.2.2).

Otra diferencia importante entre ambos complejos radica en las distancias intermetálicas presentes en la arquitectura central. El complejo metoxifenil sustituido presenta distancias superiores al enlace metálico e inferiores a la suma de los radios de van der Waals para la plata,²⁵ indicando que podría existir una cierta interacción entre los iones metálicos que conforman el core triangular central.

En el caso del complejo nitrofenil sustituido las distancias presentes entre los átomos centrales son similares a las del enlace metálico (2.88 Å),²⁵ lo que implica un enlace formal que constituye un clúster triangular de tres iones plata $[Ag_2-Ag_4-Ag_2]^1$. Asimismo, hay interacciones plata-plata $[Ag_2-Ag_1$ y $Ag_2-Ag_2]^1$ con centros metálicos vecinos (Figura 89 inferior).

Complejos	Distancias intermetálicas (Å)
$[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$	Ag1-Ag3: 3.0010(3), Ag3-Ag3 ¹ : 3.0893(9)
$[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$	Ag1-Ag2: 3.041(1), Ag4-Ag2: 2.884(2), Ag2-Ag2 ¹ : 3.027(1)

Tabla 14. Distancias intermetálicas presentes en los complejos de plata.

²⁵ a) Z. Ma, Y. Xing, M. Yang, M. Hu, B. Liu, M. F. Guedes da Silva, A. Pombeiro, *Inorganica Chim. Acta*, **2009**, *362*, 2921. b) K. Nomiya, S. Morozumi, Y. Yanagawa, M. Hasegawa, K. Kurose, K. Taguchi, R. Sakamoto, K. Mihara, N. Chikaraishi Kasuga, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 11322. c) T. S. Lobana, R. Sultana, R. J. Butcher, J. P. Jasinski, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *745-746*, 460.

Las distancias de enlace y ángulos de enlace presentes en ambos complejos (ver apéndice A11.2.2) son del orden de las encontradas en complejos fosfino-tiosemicarbazona de plata(I) presentes en la bibliografía^{11,12,25,26} y no merecen mayor comentario.

4.2.1.3.2. Estructura del complejo $[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$

La recristalización del compuesto de oro(I), $[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2$, en acetonitrilo dio lugar a la formación de unos cristales incoloros válidos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los átomos de hidrógeno, así como las moléculas de disolvente y contraión se omiten para una mayor claridad (Figura 90). Los principales datos cristalográficos, distancias y ángulos de enlace se recogen en el apéndice (A11.2.3).

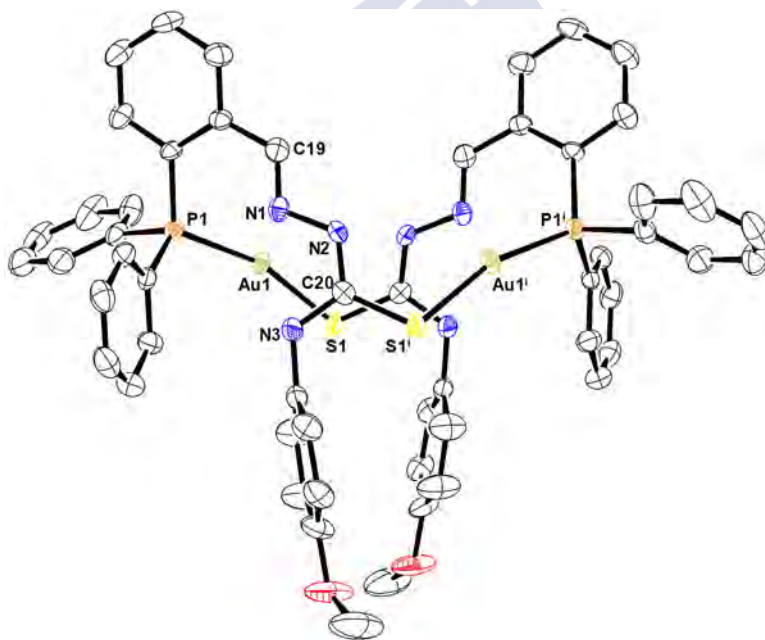


Figura 90. Representación ORTEP del complejo $[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$.

²⁶ a) A. D. Khalaji, E. Shahsavani, N. Feizi, M. Kucerakova, M. Dusek, R. Mazandarani, *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 534. b) E. Shahsavani, A. D. Khalaji, N. Feizi, M. Kucerakova, M. Dusek, *Inorganica Chim. Acta*, **2015**, *429*, 61. c) K. Onodera, N. Chikaraishi Kasuga, T. Takashima, A. Hara, A. Amano, H. Murakami, K. Nomiya, *Dalton Trans.*, **2007**, 3646.

El complejo cristalino está constituido por dos centros metálicos y dos unidades de ligando que actúan como bidentados [PS] (Figura 90). Cada ligando se coordina a través de un átomo de fósforo (P1) a un centro metálico y al segundo ion Au(I) a través del átomo de azufre (S1), de tal manera que cada ion metálico presenta una disposición lineal distorsionada. Ambos ligandos tiosemicarbazona son neutros y la carga del complejo se compensa con la presencia de dos iones cloruro actuando como contraión.

La arquitectura resultante es un mesocato (ópticamente inactivo) debido a que no existe un cruzamiento de los ligandos en torno a los centros metálicos. Sin embargo, la caja formada por un auromacro ciclo de dieciocho miembros (Figura 91) presenta una cierta torsión respecto al plano que contiene a los centros metálicos, dando una cierta impresión de helicidad en la estructura.

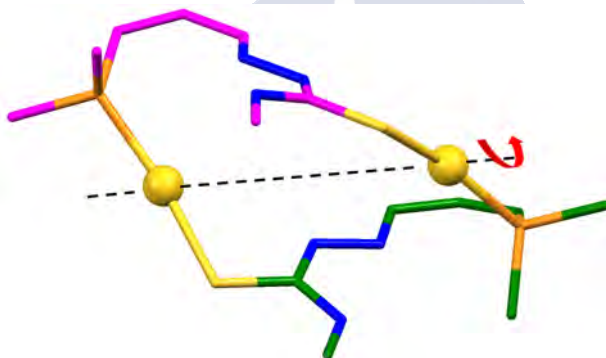


Figura 91. Representación del auromacro ciclo presente en el complejo.

Las distancias Au-P y Au-S presentes en el complejo están en el intervalo habitual para complejos fosfino-tiosemicarbazona de oro y no merecen discusión adicional.^{10,13,14,27} La separación entre los átomos de Au(I) [Au1-Au1ⁱ

²⁷ a) C. M. Almeida, G. P. Nascimento, K. G. Magalhães, B. A. Iglesias, C. C. Gatto, *J. Coord. Chem.*, **2018**, *71*, 502. b) P. I. da S. Maia, H. H. Nguyen, D. Ponader, A. Hagenbach, S. Bergemann, R. Gust, V. M. Deflon, U. Abram, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1604. c) A. Castiñeiras, N. Fernández-Hermida, R. Fernández-Rodríguez, I. García-Santos, *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 1432. d) A. Molter, J. Rust, C. W. Lehmann, G. Deepa, P. Chiba, F. Mohr, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 9810.

$\approx 5.8 \text{ \AA}$] es mucho mayor que la encontrada cuando existen interacciones aurofílicas ($2.76\text{-}3.40 \text{ \AA}$).¹⁴

Respecto al esqueleto tiosemicarbazona, al igual que ocurre en otros complejos, se observa la correspondiente deslocalización de carga que se traduce en un alargamiento del enlace tiona $[\text{C}20\text{-S}1^i \text{ } 1.715(5) \text{ \AA}]$ y un acortamiento del enlace $\text{N}2\text{-C}20 \text{ } 1.331(9) \text{ \AA}$ respecto al ligando libre $[\text{C}=\text{S} \text{ } 1.682(2) \text{ y } \text{C-N} \text{ } 1.362(2) \text{ \AA}]$.

Adicionalmente, se observan interacciones débiles de enlace de hidrógeno intermoleculares establecidas entre las moléculas de agua presentes en la red cristalina con el oxígeno del grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$) $[\text{O}2\text{-H}21\text{O}\cdots\text{O}1: \text{ } 1.996 \text{ \AA}]$ y los contraiones cloruro con el nitrógeno hidrazídico ($\text{N}2$) $[\text{O}2\text{-H}22\text{O}\cdots\text{Cl}1: \text{ } 2.514 \text{ \AA}]$ y también con moléculas de agua $[\text{N}2\text{-H}2\text{N}\cdots\text{Cl}1: \text{ } 2.341 \text{ \AA}]$, lo que determina el empaquetamiento de la estructura. Dicho empaquetamiento genera una cadena polimérica monodimensional (Figura 92).

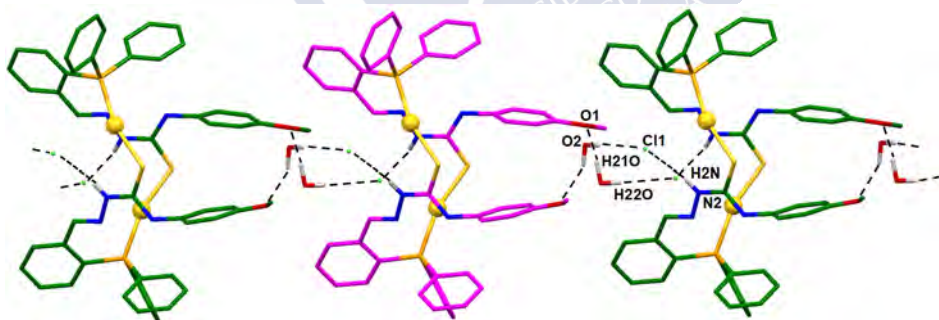


Figura 92. Cadena lineal que genera el complejo $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{MeOPh}})_2]\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_3\text{CN}\cdot\text{H}_2\text{O}$ mediante interacciones de enlace de hidrógeno.

4.2.1.3.3. Estructuras de los complejos $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ y $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

La evaporación lenta de las aguas madres procedentes de las síntesis del complejo de oro(I) derivado del ligando nitrofenil sustituido ($\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$), $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$, dio lugar a la formación de dos cristales de morfología y color

diferentes. Ambos tipos de cristales pudieron ser estudiados por difracción de rayos X de monocristal, obteniéndose dos estequiometrías que no se corresponden con la del sólido aislado de la reacción, $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$. Los principales datos cristalográficos de los complejos, distancias de enlace y ángulos más representativos se recogen en el apéndice (A11.2.4).

El primero de los cristales, $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$, resultó ser un complejo mononuclear de Au(I) que contiene dos unidades de ligando neutro y un anión cloruro actuando como contraión. La estructura está solvatada por una molécula de metanol (Figura 93). El átomo de oro está dicoordinado a los átomos de fósforo de ambas unidades de ligando, alcanzándose una geometría lineal bastante distorsionada $[\text{P2-Au1-P1}: 166.76(8)^\circ]$.

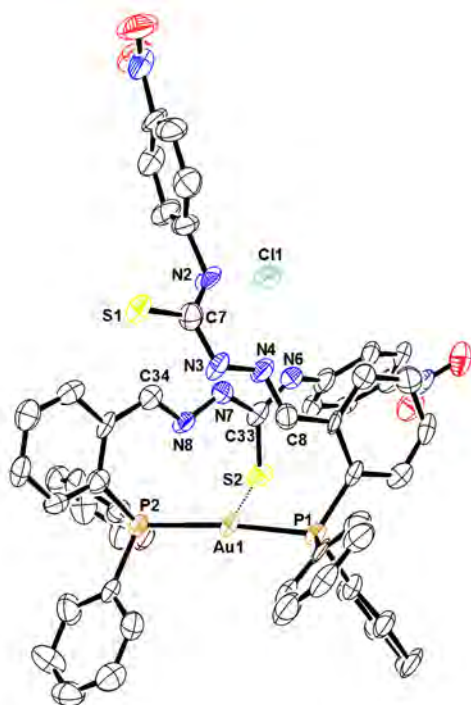


Figura 93. Representación ORTEP del complejo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

Las distancias de enlace Au-P presentes en el complejo son del orden de las encontradas para complejos fosfino-tiosemicarbazona de oro(I) y no

merecen mayor comentario.^{10,13,14} Asimismo, no se puede descartar la presencia de una interacción de carácter débil entre el átomo de azufre de uno de los ligandos tiosemicarbazona y el centro metálico (2.988 Å), lo que justificaría la disposición lineal distorsionada.

Por otra parte, el segundo de los cristales, $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, es un complejo dinuclear neutro de Au(I) (Figura 94) en el que cada átomo de oro está dicoordinado a los átomos de azufre tioamídico de una hebra de ligando y al átomo de fósforo de la segunda unidad de ligando, alcanzándose una geometría lineal bastante distorsionada [P1-Au1-S1: 164.95(5)° y P2-Au2-S2: 167.56(5)°].

Sorprendentemente, las dos hebras de ligando están desprotonadas, por lo que el complejo es un compuesto neutro obtenido por síntesis química y sin presencia del contraión procedente de la sal de partida.

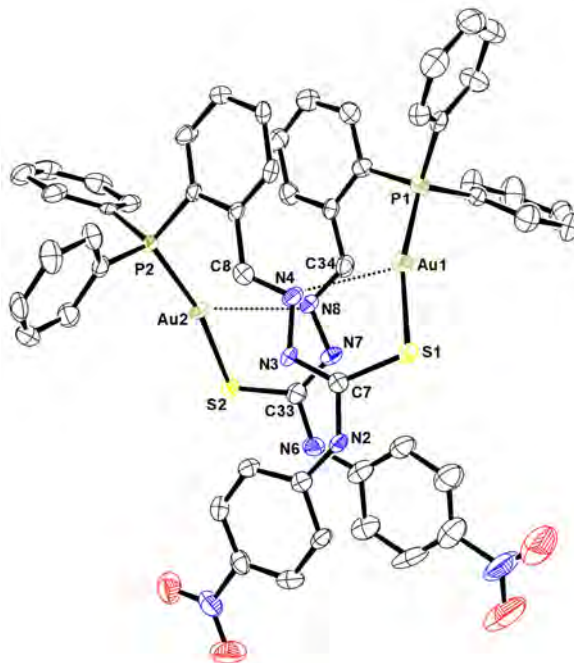


Figura 94. Representación ORTEP del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Las dos unidades de ligando presentan una disposición abierta, quedando los grupos fosfina de ambas tiosemicarbazonas orientados hacia el mismo lado. Este hecho conduce a la formación de un auromacro ciclo de dieciocho miembros muy distorsionado (Figura 95). Y al igual que ocurría en el complejo $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{MeOPh}})_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{H}_2\text{O}$, anteriormente descrito, las hebras de ligando no se cruzan en torno a los centros metálicos por lo que el compuesto puede ser considerado un mesocato dinuclear.

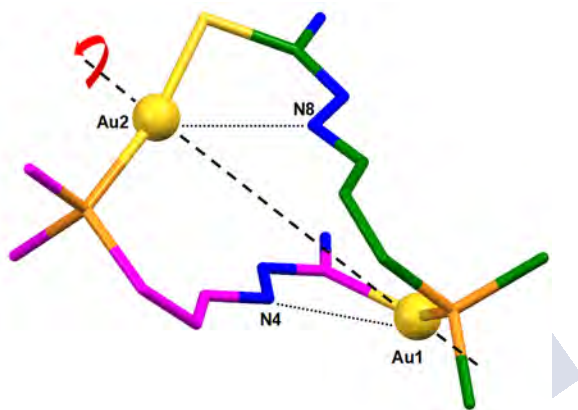


Figura 95. Representación en *sticks* del auromacro ciclo del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Las distancias de enlace Au-S y Au-P son del orden esperado para complejos fosfino-tiosemicarbazona con Au(I).^{10,13,14} La separación entre los átomos de Au(I) ($\approx 5.7 \text{ \AA}$) está fuera del intervalo habitual para interacciones aurofílicas ($2.76\text{-}3.40 \text{ \AA}$).²⁸ Sin embargo, no se puede descartar la presencia de interacciones débiles entre los nitrógenos imínicos (N4 y N8) y los iones Au(I), que justificarían la distorsión del auromacro ciclo [Au1-N4: $2.689(5)$ y Au2-N8: $2.722(5) \text{ \AA}$].

En ambos casos, los complejos presentan interacciones débiles por enlace de hidrógeno. El complejo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ establece enlaces de

²⁸ a) P. Niermeier, L. Wickemeyer, B. Neumann, H.-G. Stammler, L. Goett-Zink, T. Kottke, N. W. Mitzel, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 4109. b) S. Kenzler, F. Fetzer, C. Schrenk, N. Pollard, A. R. Frojd, A. Z. Clayborne, A. Schnepf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 5902.

hidrógeno con una segunda molécula de complejo a través de los átomos de azufre y el grupo NH hidrazídico [N3-H3N...S1: 2.419 Å]. Asimismo, aparecen interacciones entre el contraión cloruro y los grupos NH hidrazídico y tioamídico de la segunda unidad tiosemicarbazona [N2-H2N...Cl1: 2.419, N6-H6N...Cl1: 2.358 y N7-H7N...Cl1: 2.359 Å] y también con la molécula de metanol presente en la red cristalina [O5-H5O...Cl1: 2.349 Å] (Figura 96).

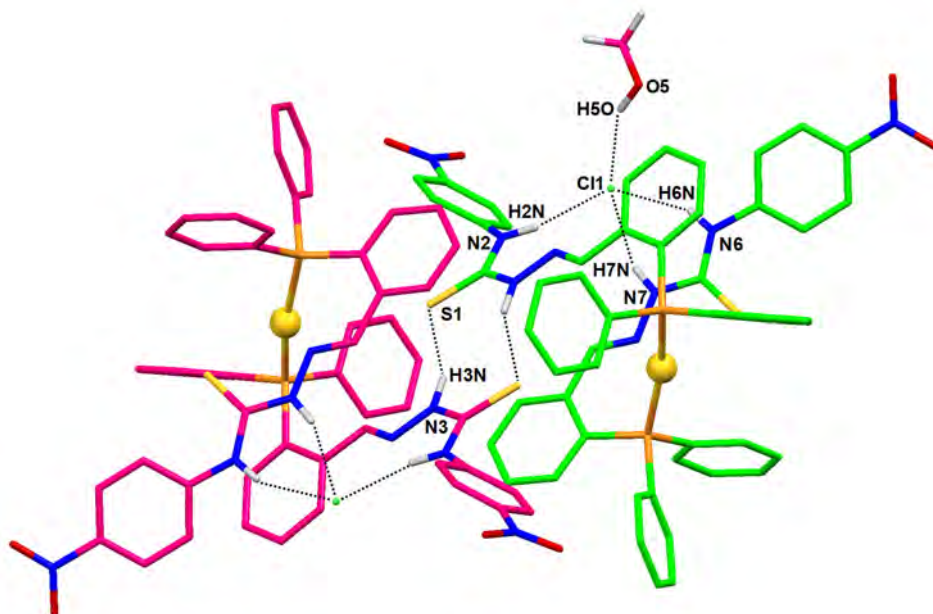


Figura 96. Detalle de algunos enlaces de hidrógeno presentes en el complejo $[\text{Au}(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$.

El complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ presenta interacciones por enlace de hidrógeno con las moléculas de agua y metanol que solvatan al complejo (Figura 97). Las interacciones que se observan son las siguientes: entre el átomo de nitrógeno hidrazídico de una hebra de ligando y el átomo de hidrógeno de una molécula de metanol [O5-H5O...N7: 2.127 Å]; y entre el átomo de oxígeno de una molécula de metanol y el hidrógeno tioamídico [N6-H6N...O5: 1.955 Å]. También se observan enlaces de hidrógeno entre una molécula de agua y el átomo de azufre [O6-H62O...S1: 2.983 Å] e hidrógeno tioamídico [N2-H2N...O6:

2.208 Å] de una hebra de ligando y el grupo nitro de otra unidad de ligando [O6-H61O...O4: 2.603 Å]. Estas interacciones generan un entramado tridimensional de gran complejidad.

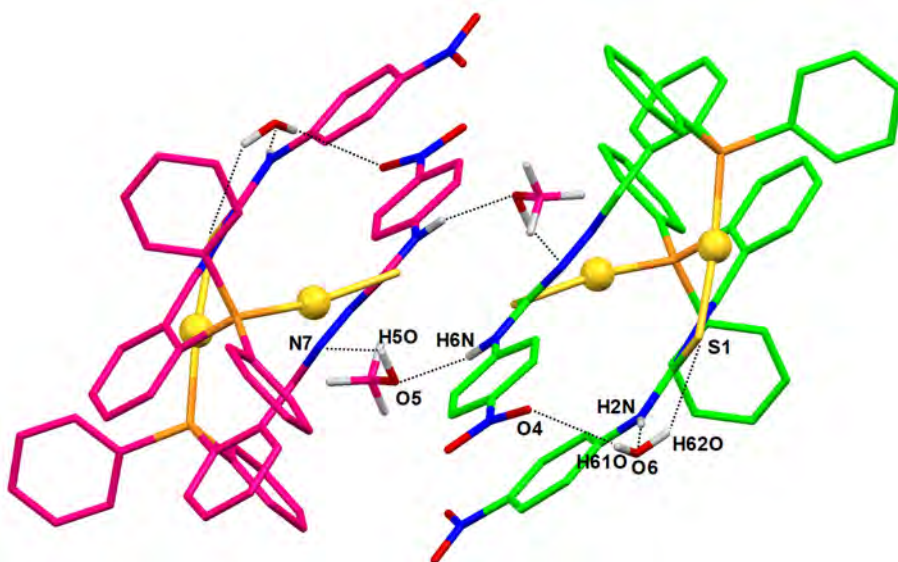


Figura 97. Enlaces de hidrógeno presentes en el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.2.1.4. Espectrometría de masas

Los complejos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^{R}) se han estudiado mediante espectrometría de masas. Se han empleado las técnicas de desorción láser asistida por matriz (MALDI) y la ionización por electrospray en modo positivo (ESI^+). Dichos estudios nos han permitido corroborar la formación de los complejos.

En la Tabla 15 se recogen los fragmentos más significativos de los espectros de masas de los complejos. A modo de ejemplo, se muestran los espectros ESI^+ y MALDI de los complejos $[\text{Ag}_7(\text{HL}^{\text{Me}})_6](\text{NO}_3)_7$ (Figura 98) y $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$ (Figura 99), respectivamente.

Complejos HL ^H	Técnica	m/z [Fragmento]
[Cu(HL ^H)Br]·2H ₂ O	ESI ⁺	423.0 [M(HL)] ⁺ , 853.0 [M ₂ (HL) ₂ -H] ⁺ , 914.1 [M ₃ (HL) ₂ -2H] ⁺ , 976.9 [M ₄ (HL) ₃ -3H] ⁺
[Ag ₄ (HL ^H) ₄](NO ₃) ₄ ·5H ₂ O	ESI ⁺	577.9 [M ₂ (HL)-H] ⁺ , 940.9 [M ₂ (HL) ₂ -H] ⁺ , 1048.9 [M ₃ (HL) ₂ -H] ⁺ , 1517.9 [M ₄ (HL) ₃ -3H] ⁺
Complejos HL ^{Me}	Técnica	m/z [Fragmento]
[Cu(HL ^{Me})Br]·5H ₂ O	MALDI	880.0 [M ₂ (HL) ₂ -2H], 941.0 [M ₃ (HL) ₂ -3H]
[Ag ₇ (HL ^{Me}) ₆](NO ₃) ₇	ESI ⁺	1075.9 [M ₃ (HL) ₂ -2H] ⁺ , 1452.0 [M ₃ (HL) ₃ -2H] ⁺ , 1559.9 [M ₄ (HL) ₃ -3H] ⁺ , 2043.9 [M ₅ (HL) ₄ -4H] ⁺
Complejos HL ^{MeOPh}	Técnica	m/z [Fragmento]
[Cu(HL ^{MeOPh})Cl]	MALDI	531.9 [M(HL)-H], 1064.1 [M ₂ (HL) ₂ -2H], 1125.0 [M ₃ (HL) ₂ -3H]
[Ag ₄ (HL ^{MeOPh}) ₄](NO ₃) ₄ ·4H ₂ O	MALDI	577.8 [M(HL)-H], 1258.9 [M ₃ (HL) ₂ -3H]
[Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂	ESI ⁺	666.1 [M(HL)] ⁺ , 1331.2 [M ₂ (HL) ₂ -H] ⁺
Complejos HL ^{NO₂Ph}	Técnica	m/z [Fragmento]
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	MALDI	1093.9 [M ₂ L ₂], 1156.9 [M ₃ L ₂ -H]
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	MALDI	1181.9 [M ₂ L ₂], 1288.9 [M ₃ L ₂ -H]
[Au ₂ (HL ^{NO₂Ph}) ₂]Cl ₂	MALDI	680.0 [M(HL)-H], 1360.0 [M ₂ (HL) ₂ -2H]

Tabla 15. Principales fragmentos de masas de los espectros MALDI/ESI⁺ de los complejos obtenidos mediante síntesis química.

La coordinación de los ligandos a los centros metálicos se confirmó por la aparición en todos los casos de fragmentos tipo [M_n(HL)_n]ⁿ⁺ o [M_n(HL)_n-nH]. La presencia de los aniones en los complejos no se ha detectado mediante las técnicas empleadas.

En los complejos de Cu(I) se observan fragmentos tipo [M(HL)-H] o [M(HL)]⁺ junto a otros fragmentos de mayor nuclearidad, debido probablemente a la asociación de especies en estado gaseoso. En el caso de los complejos [Cu(HL^{Me})Br]·5H₂O y [Cu_n(L^{NO₂Ph})_n] no se observan fragmentos de especies mononucleares. Los complejos de Ag(I) son los que presentan fragmentos de mayor nuclearidad del tipo [M₄(HL)₃-3H]⁺, [M₅(HL)₄-4H]⁺ o [M₃(HL)₂-3H]. Finalmente, los complejos dinucleares de Au(I) muestran en sus espectros de masas fragmentos del tipo [M(HL)-H] o [M₂(HL)₂-2H].

Estos resultados, junto con los datos analíticos, nos permiten corroborar las estequiometrías propuestas para los diferentes complejos.

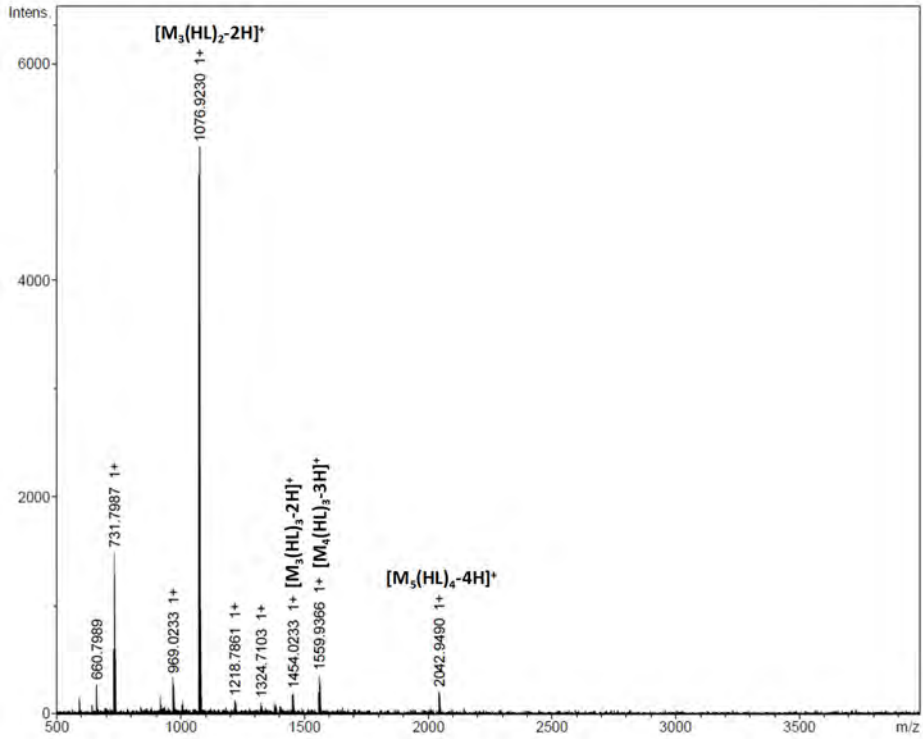


Figura 98. Espectro ESI⁺ del complejo [Ag₇(HL^{Me})₆](NO₃)₇.

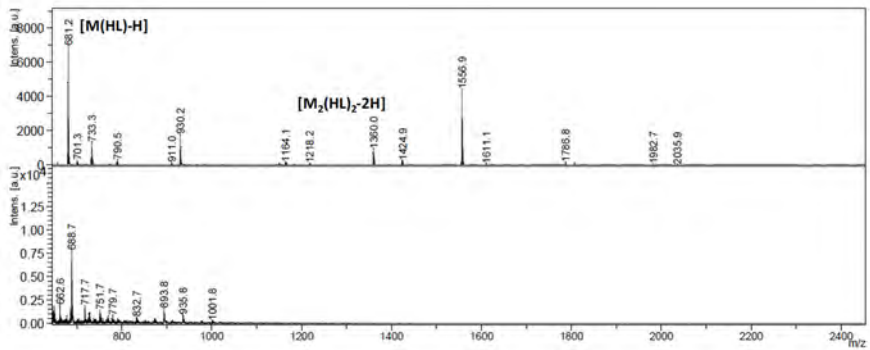


Figura 99. Espectro MALDI del complejo [Au₂(HL^{NO₂Ph})₂]Cl₂.

4.2.1.5. Espectroscopia de RMN

Los complejos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R) se han estudiado en disolución mediante resonancia magnética nuclear de 1H y ^{31}P empleando como disolvente DMSO- d_6 y a temperatura ambiente. La asignación de las señales se realizó de acuerdo con nuestra experiencia¹⁰⁻¹⁴ y a la bibliografía consultada.²²

4.2.1.5.1. RMN de 1H

El estudio de los complejos mediante RMN de 1H (Figuras 100-103) revela la coordinación de los centros metálicos a los diferentes ligandos fosfino-tiosemicarbazona. Por lo general, los espectros de RMN de 1H obtenidos para los complejos presentan señales menos definidas que sus correspondientes ligandos. En el caso particular del complejo $[Cu(HL^{MeOPh})Cl]$, su insolubilidad en DMSO- d_6 y otros disolventes deuterados ensayados ha imposibilitado su estudio por RMN. A continuación, se describen los aspectos más relevantes de estos espectros.

El protón hidrazídico (H_1) aparece en los complejos desplazado a campo bajo con respecto a los ligandos libres. En el caso de los complejos $[Cu_n(L^{NO_2Ph})_n]$ y $[Ag_4(L^{NO_2Ph})_4]$ no se observa este protón, como consecuencia de la desprotonación que sufre el ligando HL^{NO_2Ph} durante la síntesis.

El protón tioamídico (H_2 o NH_2 para HL^H) permanece prácticamente invariable respecto al ligando en los compuestos estudiados, siendo difícilmente asignable en los complejos $[Cu(HL^{Me})Br] \cdot 5H_2O$ y $[Ag_7(HL^{Me})_6](NO_3)_7$ por aparecer en el intervalo de los protones aromáticos. Solamente, en el caso de los complejos $[Cu_n(L^{NO_2Ph})_n]$ y $[Ag_4(L^{NO_2Ph})_4]$ se observa un claro desplazamiento a campo alto del protón tioamídico causado, probablemente, por la formación de enlaces de hidrógeno en disolución.

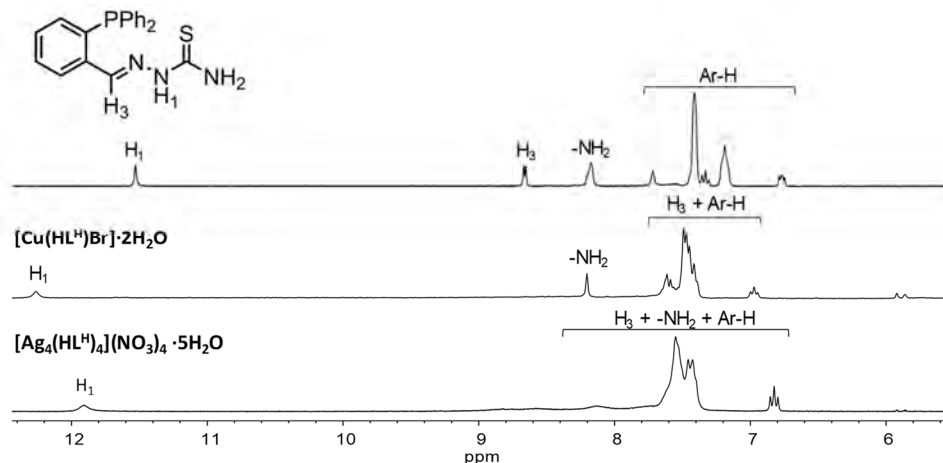


Figura 100. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos del ligando HL^{H} en DMSO-d_6 .

[Cu(HL^H)Br]·2H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 12.26 (s, 1H, H₁), 8.20 (s, 2H, -NH₂), 7.61-5.86 (m, 15H, Ar-H + H₃).

[Ag₄(HL^H)₄](NO₃)₄·10H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.92 (sa, 4H, H₁), 8.61-6.82 (m, 68H, Ar-H + NH₂ + H₃).

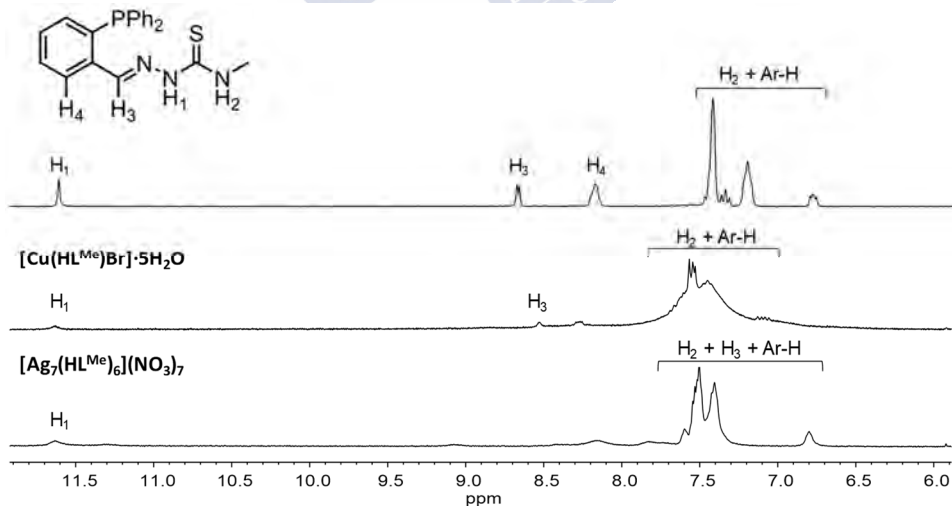


Figura 101. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos del ligando HL^{Me} en DMSO-d_6 .

[Cu(HL^{Me})Br]·5H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.64 (s, 1H, H₁), 8.53 (s, 1H, H₃), 8.27-7.10 (m, 15H, Ar-H + H₂), 3.02 (sa, 3H, CH₃).

[Ag₇(HL^{Me})₆](NO₃)₇ [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.65 (s, 6H, H₁), 7.62-6.82 (m, 96H, Ar-H + H₂ + H₃), 2.96 (m, 18H, CH₃).

El protón imínico (H₃ o H₂ para HL^H) está en el intervalo 8.5-9.0 ppm y sufre un desplazamiento, por lo general, a campo alto en los complejos debido al consecuente apantallamiento al coordinarse los ligandos a los centros metálicos. Los protones aromáticos se sitúan en el intervalo 8.0-6.0 ppm y prácticamente no experimentan cambios con respecto al ligando libre. Del mismo modo, las señales alifáticas presentes en los complejos derivados de las tiosemicarbazonas HL^{Me} y HL^{MeOPh} permanecen prácticamente invariables solapándose en algunos casos con las señales del disolvente.

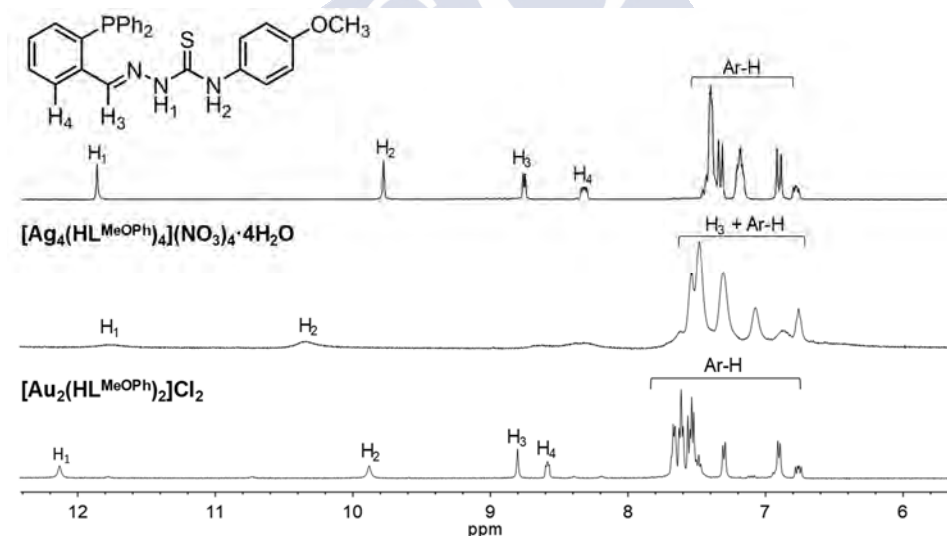


Figura 102. Superposición de espectros de RMN de ¹H de los complejos del ligando HL^{MeOPh} en DMSO-d₆.

[Ag₄(HL^{MeOPh})₄](NO₃)₄·4H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.79 (sa, 4H, H₁), 10.36 (sa, 4H, H₂), 8.36-6.77 (m, 76H, Ar-H + H₃), 3.66 (s, 12H, CH₃).

[Au₂(HL^{MeOPh})₂]Cl₂ [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 12.11 (s, 2H, H₁), 9.89 (s, 2H, H₂), 8.81 (s, 2H, H₃), 8.58 (m, 2H, Ar-H), 7.69-6.79 (m, 34H, Ar-H), 3.76 (s, 6H, CH₃).

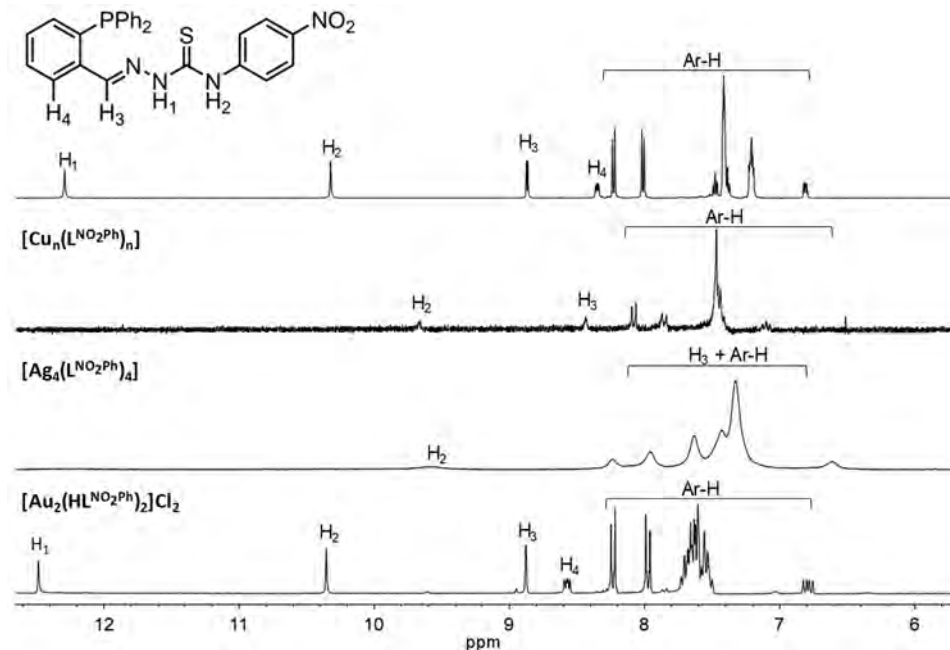


Figura 103. Superposición de espectros de RMN de ¹H de los complejos del ligando HL^{NO₂Ph} en DMSO-d₆.

[Cu_n(L^{NO₂Ph})_n] [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.66 (s, 1H, H₂), 8.44 (s, 1H, H₃), 8.10-6.52 (m, 18H, Ar-H).

[Ag₄(L^{NO₂Ph})₄] [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.59 (s, 4H, H₂), 8.23-6.63 (m, 76H, Ar-H + H₃).

[Au₂(HL^{NO₂Ph})₂]Cl₂ [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 12.49 (s, 2H, H₁), 10.36 (s, 2H, H₂), 8.88 (s, 2H, H₃), 8.58 (dd, J = 8.8 Hz, 4.7 Hz, 2H, H₄), 8.30-7.35 (m, 32H, Ar-H), 6.80 (dd, J = 13.1 Hz, 7.9 Hz, 2H, Ar-H).

4.2.1.5.2. RMN de ^{31}P

En las Figuras 104-107 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^{31}P de los diferentes complejos metálicos comparándolos con sus correspondientes ligandos fosfino-tiosemicarbazona. La participación del átomo de fósforo en la coordinación del centro metálico se confirma con el desplazamiento de la señal a campo bajo. Este desplazamiento depende del centro metálico al que se coordina, siendo mayor cuanto mayor es la densidad electrónica del metal ($\text{Au} > \text{Ag} > \text{Cu}$). En los complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ el desplazamiento de la señal es, por lo general, menos acusado (entre -2.0 y -10.0 ppm); en los complejos de $\text{Ag}(\text{I})$ se encuentra en una situación intermedia (≈ 10 ppm) y finalmente, en los de $\text{Au}(\text{I})$ se observa un gran desplazamiento a campo bajo (≈ 30 ppm).

En los complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ y $\text{Ag}(\text{I})$ las señales aparecen menos definidas debido a la baja solubilidad de estos compuestos en DMSO-d_6 . Asimismo, se observan señales minoritarias en sus espectros indicativas de la degradación de los compuestos. Este hecho se debe a la necesidad de mayor tiempo de acumulación para el registro de los espectros en estos complejos. Por otra parte, los espectros de los complejos de $\text{Au}(\text{I})$, que presentan una mejor solubilidad, aparecen más definidos y sin señales de degradación.

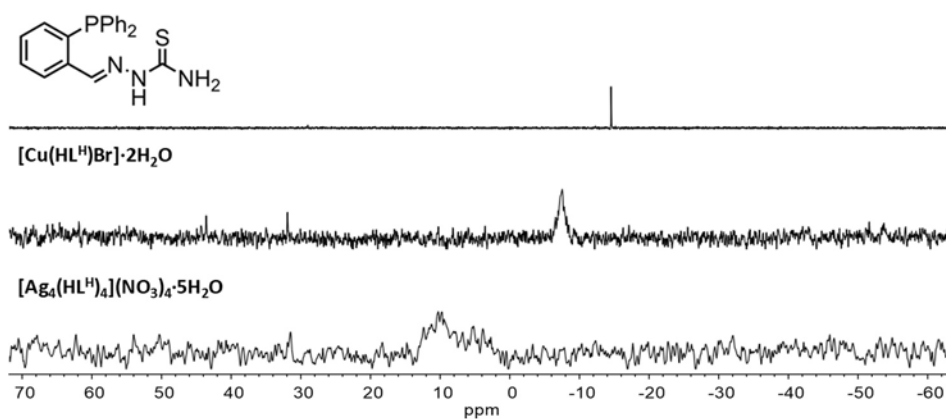


Figura 104. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos del ligando HL^{H} en DMSO-d_6 .

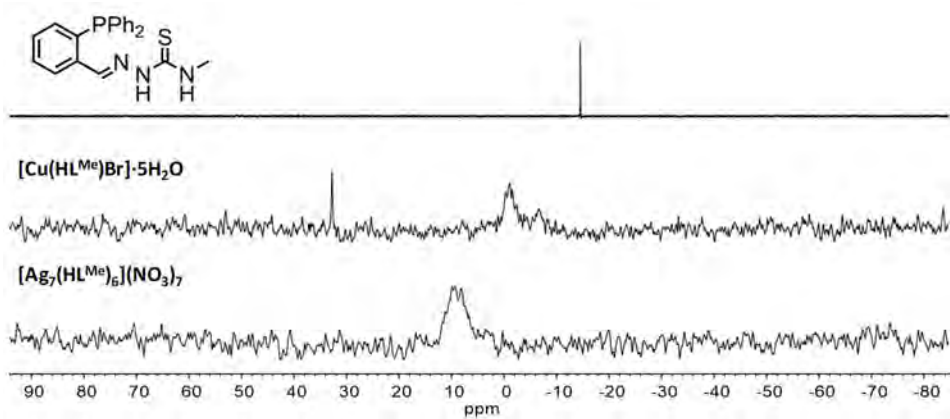


Figura 105. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos del ligando HL^{Me} en DMSO-d_6 .

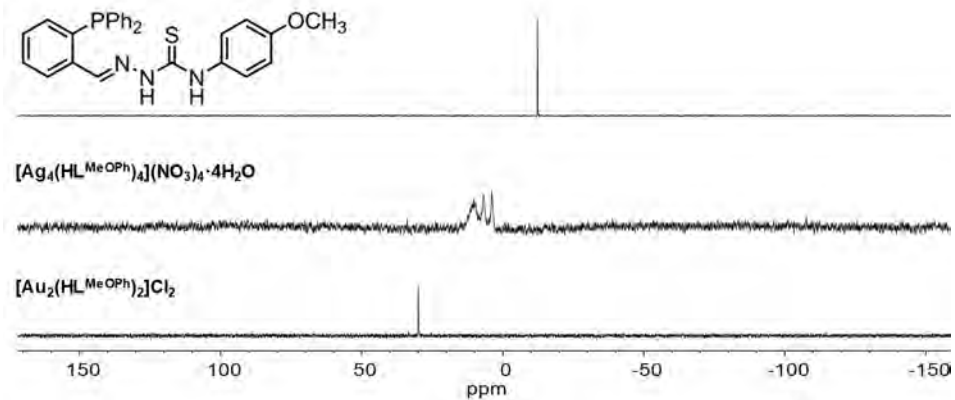


Figura 106. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos del ligando HL^{MeOPh} en DMSO-d_6 .

En el complejo $[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_4]$ no se observa la señal correspondiente al contraión hexafluorofosfato (PF_6^-) lo que confirma, junto a las técnicas anteriormente analizadas, que el ligando actúa en su forma desprotonada originando un complejo neutro sin presencia de este contraión.

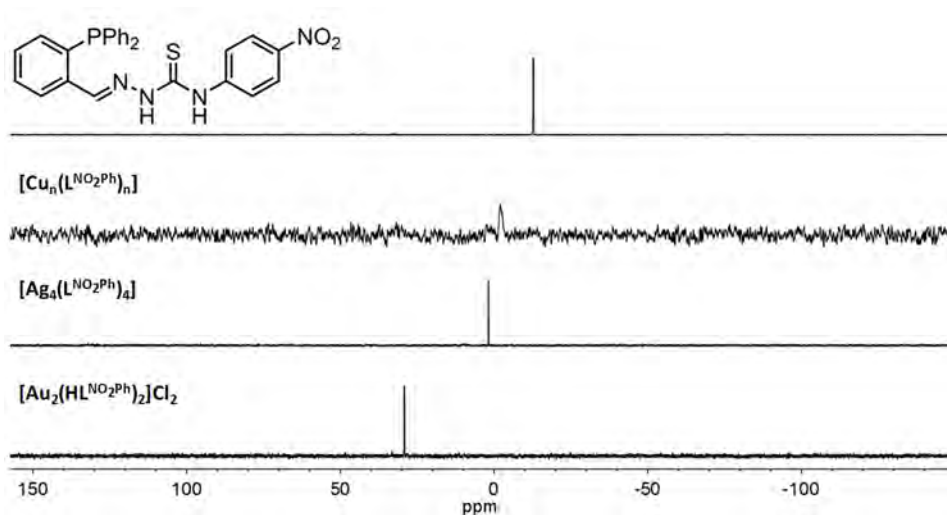


Figura 107. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos del ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ en DMSO-d_6 .

4.2.1.6. Conductividad molar

Se realizaron medidas de conductividad molar para corroborar la naturaleza iónica o neutra de los complejos metálicos obtenidos mediante síntesis química. Para ello se han utilizado disoluciones de concentración 10^{-3} M en DMF. En la Tabla 16 se recogen los datos obtenidos, que han sido contrastados con la bibliografía especializada.²⁹

Complejos	$\Lambda_{\text{M}}/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	Complejos	$\Lambda_{\text{M}}/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
$[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{H}})\text{Br}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	20.4	$[\text{Ag}_4(\text{HL}^{\text{MeOph}})_4](\text{NO}_3)_4\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	236.0
$[\text{Ag}_4(\text{HL}^{\text{H}})_4](\text{NO}_3)_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	160.5	$[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{MeOph}})_2]\text{Cl}_2$	130.4
$[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{Me}})\text{Br}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	17.4	$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_n]$	3.8
$[\text{Ag}_7(\text{HL}^{\text{Me}})_6](\text{NO}_3)_7$	244.0	$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_4]$	4.6
$[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{MeOph}})\text{Cl}]$	12.6	$[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$	144.8

Tabla 16. Conductividad molar ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) de los diferentes complejos obtenidos por síntesis química.

²⁹ W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

Los complejos de Cu(I) presentan valores de conductividad bajos ($\approx 20 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), lo que es indicativo de que son compuestos de tipo no electrolito. Este hecho confirma su naturaleza neutra y la presencia del anión en la esfera de coordinación interna del complejo.

En los complejos de Ag(I) los valores de conductividad son relativamente altos ($>200 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) lo que confirma la naturaleza iónica de estos complejos y la actuación del nitrato como contraión, tal como se había observado en los estudios por espectroscopia infrarroja. Solamente, en el caso del complejo $[\text{Ag}_4(\text{HL}^{\text{H}})_4](\text{NO}_3)_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ su valor de conductividad no se corresponde con su naturaleza iónica, debido probablemente a su solubilidad parcial en DMF.

Los complejos de Au(I) presentan valores correspondientes a electrolitos 1:2. Por otro parte, en los complejos $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_n]$ y $[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_4]$ los valores de conductividad medidos son muy bajos ($<5.0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), lo que indica que se trata de compuestos no electrolitos, corroborando la naturaleza neutra de los mismos.

4.2.1.7. Propuesta estructural para los complejos de síntesis química

La insolubilidad de la mayoría de los complejos de Cu(I) y Ag(I) derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona impidió la obtención de cristales para su estudio mediante DRX, destacando en particular, los complejos derivados de la tiosemicarbazona no sustituida (HL^{H}). En el caso de este ligando no se ha podido cristalizar ninguno de los complejos.

A continuación, se muestra una propuesta estructural (Figura 108) para los compuestos que no han podido ser cristalizados. Para ello, nos hemos basado en todos los datos obtenidos por las diferentes técnicas de caracterización y en la bibliografía correspondiente a complejos de cobre³⁰ y plata^{11,12} con ligandos tiosemicarbazona tridentados.

³⁰ a) F.-Y. Cheng, C.-Y. Tsai, B.-H. Huang, K.-Y. Lu, C.-C. Lin, B.-T. Ko, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 4667.
b) J. Viqueira, M. L. Durán, J. A. García-Vázquez, J. Castro, C. Platas-Iglesias, D. Esteban-Gómez, G.

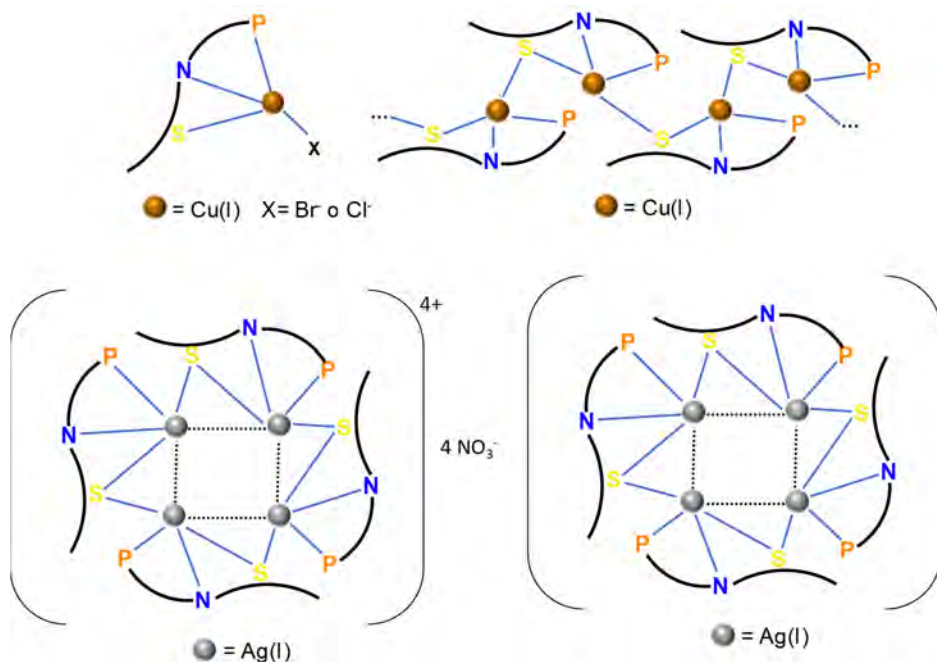


Figura 108. Representación estructural de los complejos de cobre (superior) y de plata (inferior) derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona.

Los complejos de cobre(I) derivados de los ligandos HL^H , HL^{Me} , HL^{Et} , HL^{Ph} y HL^{MeOPh} son compuestos mononucleares con estequiometrías $[M(HL)X]$. Sus estructuras podrían corresponderse con complejos en los que el ligando tiosemicarbazona actuaría como tridentado [PNS] a través de los átomos de fósforo, nitrógeno imínico y azufre (Figura 108, superior izquierda). La cuarta posición de coordinación la ocuparía el correspondiente anión ($X = Cl^-$ o Br^-), generándose de esta forma complejos neutros.

El complejo $[Cu_n(L^{NO_2Ph})_n]$ podría presentar una estructura polimérica lineal, al actuar el ligando nitrofenil en su forma desprotonada como donador tridentado [PNS] (Figura 108, superior derecha). La coordinación al átomo de

Alzuet-Piña, A. Moldes, O. R. Nascimento, *New. J. Chem.*, **2018**, 42, 15170. c) A. Natarajan, S. Natarajan, A. Tamilarasan, S. Eringathodi, P. Mallayan, *Inorganica Chim. Acta*, **2019**, 485, 98.

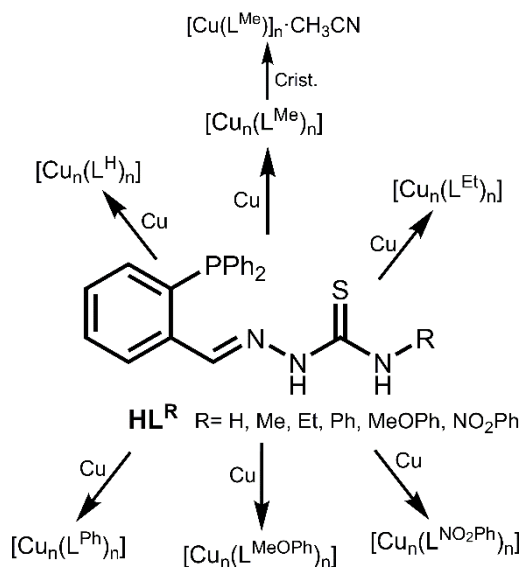
cobre se completaría con un átomo de azufre de un ligando vecino que actuaría como puente entre dos centros metálicos, generándose así un complejo de tipo polimérico. Este tipo de estructura es la que presenta el compuesto de cobre obtenido por síntesis electroquímica a partir del ligando metil sustituido, que se discutirá en el apartado 4.2.2.3.

Los complejos de plata(I) obedecen en su mayoría a estequiometrías de tipo $[M_4(HL)_4](NO_3)_4$. Sus estructuras podrían corresponderse con clústeres tetranucleares catiónicos (Figura 108, inferior izquierda) en los que cada centro metálico se coordinaría a un ligando tiosemicarbazona a través de los átomos de fósforo, nitrógeno imínico y azufre, actuando este último como puente entre dos centros metálicos. El anión nitrato estaría actuando como contraión, tal como se observa en los estudios de infrarrojo.

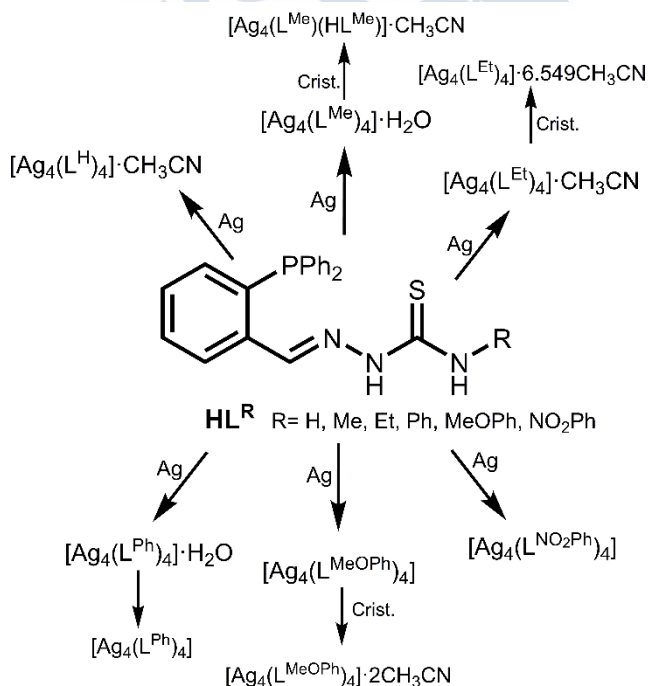
El complejo $[Ag_4(L^{NO_2Ph})_4]$ presentaría una estructura análoga a los anteriores (Figura 108, inferior derecha), con la diferencia de que el ligando tiosemicarbazona actuaría en su forma desprotonada. Al no haber presencia de un contraión se generaría un complejo neutro. Finalmente, el complejo $[Ag_7(HL^{Me})_6](NO_3)_7$ presentaría una estructura análoga a la expuesta en el apartado 4.2.1.3 de difracción de rayos X para los complejos heptanucleares cristalizados.

4.2.2. Síntesis electroquímica de los complejos

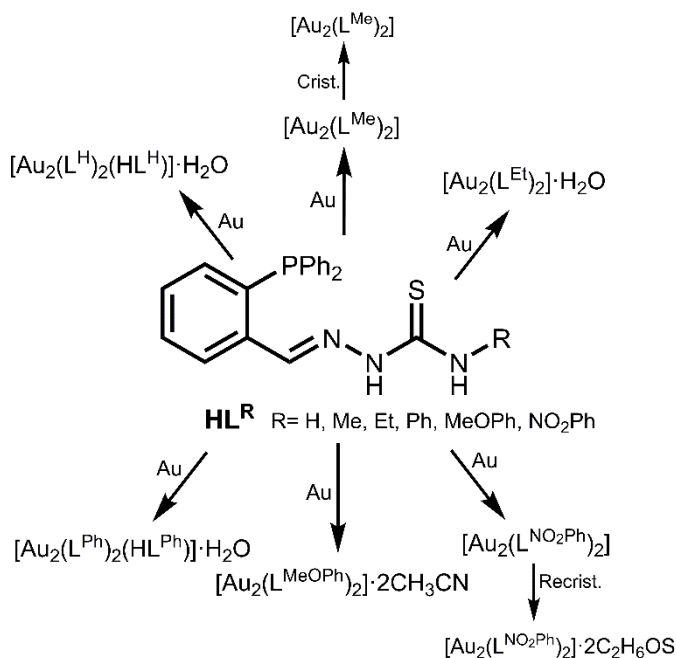
La metodología de síntesis electroquímica para la obtención de los complejos neutros de Cu(I), Ag(I) y Au(I) (Esquema 7-9) se describe con detalle en el apéndice (A4). El procedimiento experimental es semejante para todos los complejos por lo que, a modo de ejemplo, se describe la síntesis del complejo $[Au_2(L^{Me})_2]$ (Figura 109). Debemos destacar que en este capítulo se presentará por primera vez el uso de un procedimiento electroquímico para la síntesis eficiente de complejos de Au(I).¹⁸ En la Tabla 17 se recogen las condiciones experimentales utilizadas para la preparación de los complejos.



Esquema 7. Complejos de cobre(I) obtenidos mediante síntesis electroquímica.



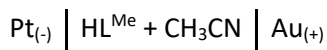
Esquema 8. Complejos de plata(I) obtenidos mediante síntesis electroquímica.



Esquema 9. Complejos de oro(I) obtenidos mediante síntesis electroquímica.

[Au₂(L^{Me})₂]. Se disuelve el ligando HL^{Me} (0.1 g, 0.27 mmol) en 80 mL de acetonitrilo en presencia de un electrolito conductor, perclorato de tetraetilamonio. En la disolución se coloca un electrodo de platino que actúa como cátodo y un ánodo metálico de oro, todo ello conectado a una fuente de alimentación. Se pasa una corriente eléctrica de 5 mA (10.5 V) a través de la disolución bajo atmósfera de argón durante 85 min. La disolución resultante se concentra a mitad de volumen y su lenta evaporación proporciona un sólido amarillo cristalino el cual se lava con dietiléter (5 mL) y se seca a vacío.

La celda electroquímica se puede esquematizar de la siguiente manera:



Los ligandos HL^H y HL^{NO₂Ph} son muy poco solubles en el disolvente empleado (acetonitrilo). Debido a ello, la síntesis electroquímica se ha realizado con el ligando en suspensión. En todos los procesos se ha mantenido una

intensidad de corriente constante de 5 mA y trabajado en un intervalo de potencial de 9.0 a 15.8 V.

Las eficiencias electrónicas para los complejos sintetizados poseen valores próximos a $1.0 \text{ mol}\cdot\text{F}^{-1}$; esto implica que en su formación se pone en juego un mol de electrones por cada átomo metálico:

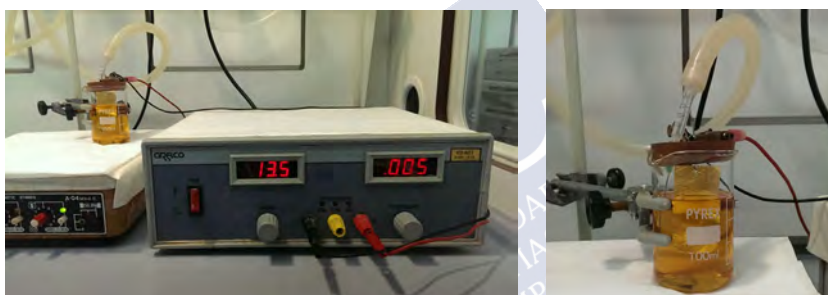
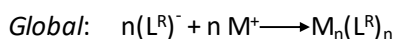
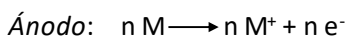
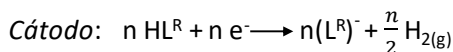


Figura 109. Montaje de una síntesis electroquímica (izquierda) y celda electroquímica (derecha).¹⁸

HL^{H}	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min	HL^{Me}	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min
Cu	9.0	0.7	88	Cu	9.0	0.9	85
Ag	14.5	0.7	88	Ag	8.2	0.9	85
Au	9.3	0.9	88	Au	9.5	0.8	85
HL^{Et}	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min	HL^{Ph}	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min
Cu	13.8	1.0	82	Cu	15.0	1.0	73
Ag	13.0	0.8	82	Ag	15.0	0.8	73
Au	13.5	0.8	82	Au	9.6	1.0	73
$\text{HL}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}}$	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min	$\text{HL}^{\text{NO}_2^{\text{Ph}}}$	Potencial/V	$\text{Ef}/\text{mol}\cdot\text{F}^{-1}$	t/min
Cu	12.6	0.7	68	Cu	15.8	0.7	66
Ag	9.2	0.8	68	Ag	10.4	0.7	66
Au	13.5	0.9	68	Au	10.4	1.0	66

Tabla 17. Condiciones experimentales de la síntesis electroquímica (0.1 g de ligando, $I = 5 \text{ mA}$) de los complejos derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^{R} .

Los complejos obtenidos obedecen a diferentes tipos de estequiometría dependiendo del centro metálico. Los complejos de cobre son especies poliméricas $[Cu_nL_n]$, los de plata tetranucleares $[Ag_4L_4]$ y los de oro dinucleares del tipo $[Au_2L_2]$ o $[Au_2L_2(HL)]$.

4.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos de síntesis electroquímica derivados de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^R son sólidos de aspecto pulverulento o cristalino cuyo color difiere en función del átomo metálico (color naranja los de cobre y color amarillo los de plata y oro). Son estables frente a la acción de la luz y al aire en estado sólido y temporalmente estables en disolución.

Al igual que sucedía para los compuestos preparados por síntesis tradicional, los complejos menos solubles son los derivados de la tiosemicarbazona no sustituida (HL^H) y con sustituyente nitrofenilo (HL^{NO_2Ph}).

En las Tablas 18 y 19 se recogen los datos analíticos obtenidos. La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente revelan su obtención con un alto grado de pureza. Las formulaciones para estos compuestos serán corroboradas con las demás técnicas de caracterización.

Complejos HL^H	% C	% H	% N	% S
$[Cu_n(L^H)_n]$	56.3 (56.4)	3.6 (4.0)	9.8 (9.9)	7.5 (7.5)
$[Ag_4(L^H)_4] \cdot CH_3CN$	51.1 (51.2)	3.6 (3.7)	9.0 (9.5)	6.8 (6.7)
$[Au_2(L^H)_2(HL^H)] \cdot 2H_2O$	47.6 (47.4)	3.7 (3.7)	8.0 (8.3)	6.1 (6.3)
Complejos HL^{Me}	% C	% H	% N	% S
$[Cu_n(L^{Me})_n]$	57.3 (57.3)	4.0 (4.4)	9.7 (9.6)	7.0 (7.3)
$[Ag_4(L^{Me})_4] \cdot H_2O$	51.8 (51.6)	4.2 (4.0)	8.5 (8.6)	6.0 (6.6)
$[Au_2(L^{Me})_2]$	44.0 (44.0)	3.2 (3.3)	7.5 (7.3)	5.4 (5.6)
Complejos HL^{Et}	% C	% H	% N	% S
$[Cu_n(L^{Et})_n]$	58.2(58.2)	4.7 (4.7)	9.1 (9.3)	6.9 (7.1)
$[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot CH_3CN$	52.9 (53.1)	4.6 (4.3)	8.9 (9.0)	6.0 (6.3)
$[Au_2(L^{Et})_2] \cdot H_2O$	44.5 (44.3)	3.8 (3.7)	6.8 (7.0)	5.0 (5.4)

Experimental (Teórico)

Tabla 18. Datos analíticos de los complejos metálicos obtenidos por síntesis electroquímica.

Complejos HL ^{Ph}	% C	% H	% N	% S
[Cu _n (L ^{Ph}) _n]	61.4 (62.2)	4.3 (4.2)	8.0 (8.4)	6.2 (6.4)
[Ag ₄ (L ^{Ph}) ₄ ·H ₂ O]	56.7 (56.7)	3.9 (3.9)	7.4 (7.6)	5.7 (5.8)
[Au ₂ (L ^{Ph}) ₂ (HL ^{Ph})]	54.3 (54.8)	3.9 (3.8)	7.2 (7.4)	5.2 (5.6)
Complejos HL ^{MeOPh}	% C	% H	% N	% S
[Cu _n (L ^{MeOPh}) _n]	60.2 (60.9)	4.6 (4.4)	7.7 (7.9)	5.6 (6.0)
[Ag ₄ (L ^{MeOPh}) ₄]	56.2 (56.3)	4.2 (4.0)	7.0 (7.3)	5.6 (5.6)
[Au ₂ (L ^{MeOPh}) ₂ ·2CH ₃ CN]	48.9 (49.3)	3.7 (3.7)	7.7 (7.9)	4.4 (4.5)
Complejos HL ^{NO₂Ph}	% C	% H	% N	% S
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	56.3 (57.1)	3.6 (3.7)	10.3 (10.2)	5.8 (5.9)
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	52.3 (52.8)	3.4 (3.4)	9.3 (9.5)	5.3 (5.4)
[Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]	45.7 (45.9)	3.2 (3.0)	8.2 (8.2)	4.6 (4.7)

Experimental (Teórico)

Tabla 19. Datos analíticos de los complejos metálicos obtenidos por síntesis electroquímica.

4.2.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo se registraron empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo 400-4000 cm⁻¹. En las Tablas 20 y 21 se recogen las bandas características de los diferentes complejos obtenidos, así como de sus ligandos. La asignación de las bandas se realizó en base a la bibliografía consultada¹⁰⁻¹⁴ y a nuestra experiencia previa.¹⁹ A modo de ejemplo, se muestra la superposición del espectro de infrarrojo del complejo de plata [Ag₄L^H]₄·CH₃CN con el de su ligando libre (Figura 110).

Al igual que ocurre en los compuestos de síntesis química, se observan desplazamientos y variaciones en la intensidad de las bandas correspondientes al enlace imínico (C=N), mientras que el grupo tiona (C=S) experimenta ligeras variaciones en la intensidad de las bandas, así como en su posición. Estos datos son indicativos de la participación del nitrógeno imínico y el azufre presente en los ligandos en la coordinación a los centros metálicos.

Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^H	-	3311 (m), 3165 (d)	1587 (m), 1529 (f), 1458 (m)	1094 (mf), 746 (d)
[Cu _n (L ^H) _n]	-	3295 (f), 3172 (d)	1481 (f), 1458 (mf), 1435 (f)	1095 (d), 746 (d)
[Ag ₄ (L ^H) ₄]·CH ₃ CN	-	3270 (h), 3172 (d)	1587 (m), 1479 (f), 1435 (mf)	1095 (m), 746 (d)
[Au ₂ (L ^H) ₂ (HL ^H)]·2H ₂ O	3432 (mf)	3272 (h), 3166 (h)	1460 (m), 1436 (m)	1120 (m), 748 (d)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{Me}	-	3349 (m), 3335 (m)	1547 (f), 1518 (f), 1464 (d)	1090 (mf), 748 (m)
[Cu _n (L ^{Me}) _n]	-	3350 (f)	1487 (f), 1462 (f), 1435 (m)	1095 (m), 748 (d)
[Ag ₄ (L ^{Me}) ₄]·H ₂ O	3433 (mf)	3238 (h)	1483 (f), 1458 (f), 1435 (m)	1093 (m), 748 (m)
[Au ₂ (L ^{Me}) ₂]	-	3367 (h), 3241 (h)	1541 (m), 1462 (m), 1437 (m)	1097 (mf), 752 (d)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{Et}	-	3333 (f), 3142 (m)	1543 (mf), 1518 (mf), 1462 (m)	1088 (f), 745 (m)
[Cu _n (L ^{Et}) _n]	-	3333 (h)	1489 (m), 1458 (f), 1435 (m)	1095 (mf), 746 (d)
[Ag ₄ (L ^{Et}) ₄]·CH ₃ CN	-	3353 (h), 3241 (h)	1481 (f), 1452 (f), 1435 (mf)	1095 Umf), 746 (m)
[Au ₂ (L ^{Et}) ₂]·H ₂ O	3431 (m)	3353 (h)	1479 (m), 1458 (m), 1435 (m)	1099 (mf), 750 (d)
Compuestos	V _{O-H}	V _{N-H}	V _{C=N + C-N}	V _{C-S}
HL ^{Ph}	-	3304 (m), 3142 (m)	1545 (mf), 1514 (f), 1433 (m)	1194 (f), 746 (f)
[Cu _n (L ^{Ph}) _n]	-	3298 (m)	1487 (f), 1462 (m), 1431 (f)	1095 (mf), 748 (m)
[Ag ₄ (L ^{Ph}) ₄]·H ₂ O	3438 (mf)	3313 (h)	1522 (m), 1481 (f), 1425 (f)	1093 (f), 746 (m)
[Au ₂ (L ^{Ph}) ₂ (HL ^{Ph})]	-	3319 (d)	1529 (mf), 1496 (f), 1435 (f)	1097 (m), 746 (f)

(intensidad)

Tabla 20. Bandas de IR (cm⁻¹) más significativas de los complejos obtenidos por síntesis electroquímica derivados de ligandos tiosemicarbazona.

Compuestos	ν_{O-H}	ν_{N-H}	$\nu_{C=N + C-N}$	$\nu_{C=S}$
HL ^{MeO_{Ph}}	-	3329 (m), 3157 (d)	1547 (f), 1506 (mf), 1434 (m)	1117 (f), 750 (d)
[Cu _n (L ^{MeO_{Ph}}) _n]	-	3297 (m)	1508 (m), 1489 (mf), 1462 (f)	1093 (d), 747 (m)
[Ag ₄ (L ^{MeO_{Ph}}) ₄]	-	3296 (d)	1506 (m), 1456 (m), 1435 (m)	1092 (mf), 745 (d)
[Au ₂ (L ^{MeO_{Ph}}) ₂] \cdot 2CH ₃ CN	-	3312 (h)	1510 (m), 1479 (m), 1437 (m)	1097 (mf), 748 (d)

Compuestos	ν_{O-H}	ν_{N-H}	$\nu_{C=N + C-N}$	$\nu_{C=S}$
HL ^{NO₂Ph}	-	3302 (d), 3200 (d)	1539 (mf), 1514 (f), 1435 (m)	1111 (m), 748 (m)
[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	-	3352 (h), 3279 (d)	1499 (mf), 1483 (f), 1435 (d)	1113 (d), 748 (m)
[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	-	3320 (h)	1549 (f), 1510 (f), 1435 (m)	1111 (f), 748 (m)
[Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]	-	3293 (h)	1495 (f), 1475 (mf), 1437 (f)	1111 (m), 750 (m)

(intensidad)

Tabla 21. Bandas de IR (cm⁻¹) más significativas de los complejos obtenidos por síntesis electroquímica derivados de ligandos tiosemicarbazona.

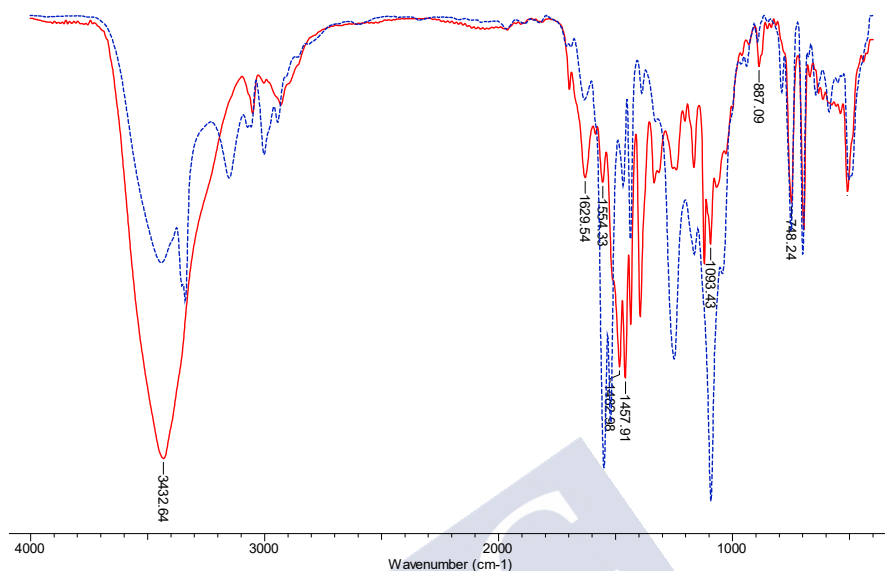


Figura 110. Superposición de espectros de IR del ligando HL^{Me} (azul) y del complejo [Ag₄(HL^{Me})₄]·H₂O (rojo).

Adicionalmente, en algunos complejos se observa una banda ancha alrededor de 3400 cm⁻¹ que corresponde con moléculas de agua de coordinación o de solvatación.

4.2.2.3. Difracción de rayos X

A pesar de su naturaleza neutra los complejos obtenidos son bastante solubles en los disolventes habituales lo que ha permitido la obtención de un buen número de complejos cristalinos que han podido ser estudiados por difracción de rayos X de monocristal.

Se han podido obtener cristales válidos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal de los compuestos [Cu_n(L^{Me})_n], [Ag₄(L^{Me})₄]·H₂O, [Ag₄(L^{Et})₄]·CH₃CN, [Ag₄(L^{Ph})₄]·H₂O, [Ag₄(L^{MeOPh})₄], [Au₂(L^{MeOPh})₂]·2CH₃CN [Au₂(L^{NO₂Ph})₂]. A continuación, se procede a discutir las estructuras cristalinas obtenidas, que se agrupan de acuerdo con las semejanzas entre ellas.

4.2.2.3.1. Estructura del complejo $[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$

La evaporación lenta de las aguas madres procedentes de la síntesis electroquímica del complejo de cobre con el ligando metil sustituido $[Cu_n(L^{Me})_n]$ dio lugar a la formación de unos cristales prismáticos de color naranja válidos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los principales datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos de enlace más significativos se incluyen en el apéndice (A11.2.5).

El complejo de cobre cristaliza como un polímero lineal neutro, estando el ligando HL^{Me} presente en su forma desprotonada. En la unidad asimétrica (Figura 111) se observa como el ligando actúa como tridentado en su coordinación al centro metálico a través de los átomos de fósforo (P1), azufre (S1) y nitrógeno imínico (N3). La cuarta posición de coordinación del ion $Cu(I)$ se completa con el átomo de azufre de otra unidad de ligando que actúa como puente entre dos centros metálicos (Figura 112). El complejo adopta este modo de coordinación polimérico para que el ion $Cu(I)$ alcance la tetracoordinación, dado la ausencia de sales o contraiones en el medio de reacción utilizado en la metodología electroquímica.

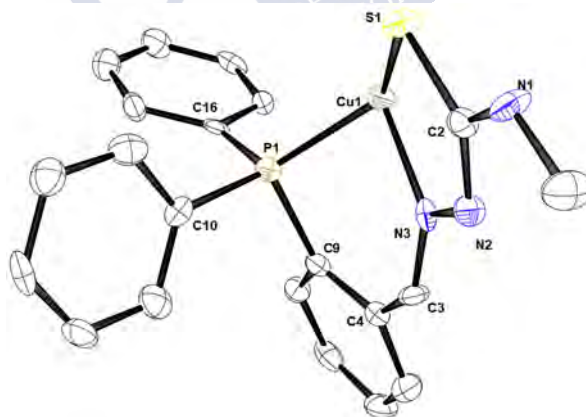


Figura 111. Representación ORTEP de la unidad asimétrica del complejo $[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$.

El entorno de coordinación del centro metálico se puede definir como tetraédrico distorsionado. Esta distorsión se ve reflejada en los ángulos de

enlace [en el intervalo 91.0-120.4°, ver apéndice A11.2.5], que difieren de lo esperado para un tetraedro ideal (109.5°). Este hecho puede ser explicado por la actuación del ligando tiosemicarbazona como tridentado quelato, lo que origina anillos de cinco (Cu1-N3-N2-C2-S1) y seis (N3-Cu1-P1-C9-C4-C3) miembros que condicionan la geometría alrededor del centro metálico.

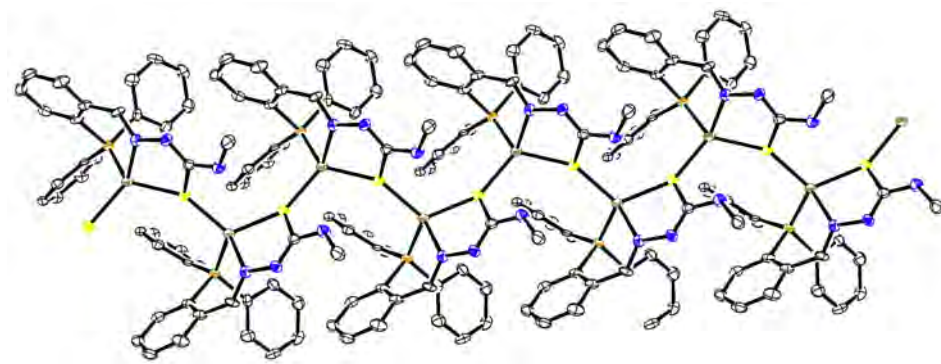


Figura 112. Representación ORTEP del complejo polimérico $[Cu_n(L^{Me})_n]$.

Las distancias de enlace presentes en el entorno metálico [Cu1-P1 2.221(1), Cu1-N3 2.097(4), Cu1-S1 2.312 Å] son comparables con los valores presentes en la bibliografía para este tipo de complejos.³¹ Sin embargo, las distancias presentes en el esqueleto tiosemicarbazona [C2-S1 1.756(5), C2-N1 1.346(7) Å] son mayores que las correspondientes a un enlace tiona [C=S 1.671 Å] pero menores que las relativas a un enlace sencillo C-N 1.376 Å, indicativo de que el ligando está presente en el complejo en su forma tiol.²¹

La estabilidad del polímero se ve reforzada por la presencia de interacciones débiles de carácter no covalente (Figura 113): enlaces de hidrógeno entre los diferentes monómeros a través del átomo hidrógeno tioamídico (H1N) de una unidad de complejo y el átomo de azufre (S1) de otro ligando [N1-H1N...S1 2.652 Å, 170(4)°]; y también por las interacciones de

³¹ D. Mahendiran *et al.*, *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 7100.

apilamiento C-H... π presentes entre los anillos de diferentes unidades monoméricas (3.8 Å).³²

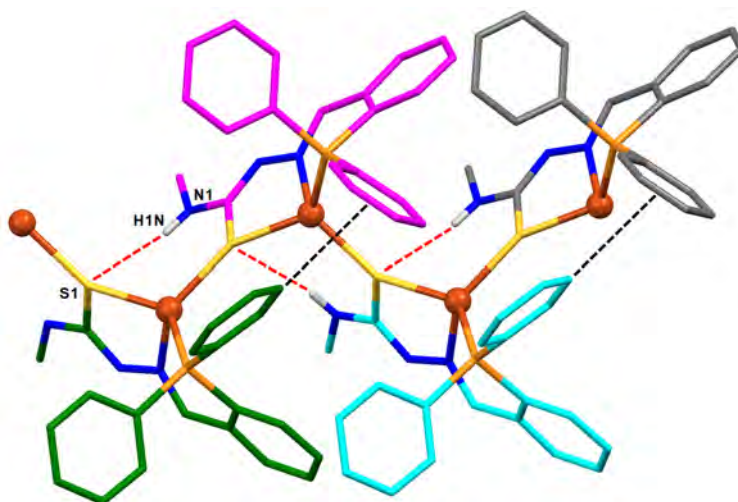


Figura 113. Enlaces de hidrógeno e interacciones tipo C-H... π presentes en el complejo $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Me}})_n] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

La distancia presente entre los centros metálicos (4.434 Å) es demasiado larga para la existencia de enlaces cobre-cobre.³³

4.2.2.3.2. Estructura del complejo $[\text{Ag}(\text{L}^{\text{Me}})(\text{HL}^{\text{Me}})]_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$

De las aguas madres procedentes de la síntesis electroquímica del complejo de plata con el ligando metil sustituido (HL^{Me}), se obtuvieron unos cristales prismáticos de color amarillo que han sido estudiados por difracción de rayos X de monocristal.

La estructura cristalina obtenida difiere del sólido tetranuclear aislado $[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Me}})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$, y presenta semejanzas con complejos de plata mononucleares

³² a) H. Okawa, K. Ueda, S. Kida, *Inorg. Chem.*, **1982**, *21*, 1594. b) K. Miyamura, A. Mihara, T. Fujii, Y. Gohshi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2377.

³³ N. J. Blackburn, M. E. Barr, W. H. Woodruff, J. Van der Oost, S. de Vries, *Biochemistry*, **1994**, *33*, 10401.

publicados anteriormente.¹³ Los principales datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos fundamentales se recogen en el apéndice (A11.2.6).

Los cristales están constituidos por dos moléculas de complejo $[\text{Ag}(\text{L}^{\text{Me}})(\text{HL}^{\text{Me}})]$ y una molécula de acetonitrilo solvatando la estructura (Figura 114). Ambas moléculas presentan entornos de coordinación idénticos para el centro metálico con mínimas diferencias estructurales que afectan ligeramente a los ángulos y distancias de enlace presentes. A continuación, se procede a describir ambas moléculas de complejo de forma conjunta.

El entorno de coordinación de cada centro metálico se puede definir como tetraédrico distorsionado (Figura 115). Cada ion metálico $\text{Ag}(\text{I})$ está coordinado a dos unidades de ligando, uno desprotonado y el otro sin desprotonar originando un complejo neutro mononuclear.

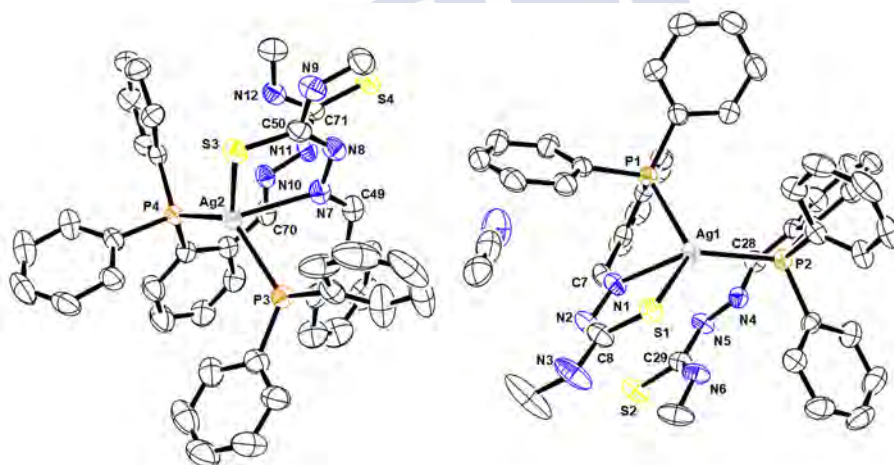


Figura 114. Representación ORTEP del complejo $[\text{Ag}(\text{L}^{\text{Me}})(\text{HL}^{\text{Me}})]_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.

Cada unidad desprotonada de ligando se coordina al centro metálico a través de los átomos de fósforo (P1/P3), azufre (S1/S3) y nitrógeno imínico (N1/N7), actuando cada tiosemicarbazona como un ligando tridentado quelato, causando la distorsión tetraédrica del centro metálico (Figura 115). Finalmente, la coordinación del metal se completa con el átomo de fósforo (P2/P4) de una unidad tiosemicarbazona neutra.

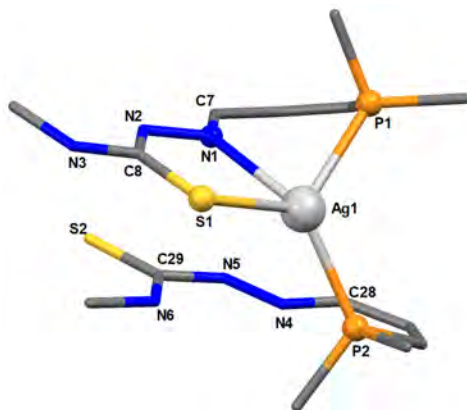


Figura 115. Representación del entorno de coordinación de una unidad de complejo $[Ag(L^{Me})(HL^{Me})]$.

Las distancias de enlace Ag-S, Ag-P y Ag-N presentes en ambas unidades de complejo son análogas a las encontradas en compuestos de plata con ligandos fosfino-tiosemicarbazona publicados anteriormente¹³ y no merecen discusión adicional (ver apéndice A11.2.6).

Respecto al esqueleto tiosemicarbazona sí se observan diferencias de las unidades de ligando respecto al ligando libre. Por efecto de la desprotonación, existe una deslocalización de carga a lo largo del esqueleto tiosemicarbazona que se refleja en una mayor distancia del enlace tiona [C8-S1 1.752(2) y C50-S3 1.754(3) Å] y un acortamiento del enlace C-N [N2-C8 1.312(3) y N8-C50 1.313(3) Å] respecto al ligando libre [C=S 1.688(5) y C-N 1.363(5)],¹⁴ indicando que la tiosemicarbazona actúa en su forma tiol. La tiosemicarbazona neutra presenta en ambas unidades de complejo valores comparables al ligando libre [C71-S4 1.683(3) y C29-S2 1.679(2)] y [C71-N11 1.347(3) y C29-N5 1.360(3)] por lo que en este caso actúa en su forma tiona.

El complejo presenta interacciones de enlace de hidrógeno (Figura 116). Estas interacciones están presentes entre los átomos de azufre y nitrógeno hidrazídico de una unidad de tiosemicarbazona neutra con otra unidad desprotonada de una molécula de complejo vecina [N5-H5N...S1 2.478(3) y

$N3-H3N \cdots S2$ 2.453(4) Å], generando de esta forma cadenas de tipo monodimensional.

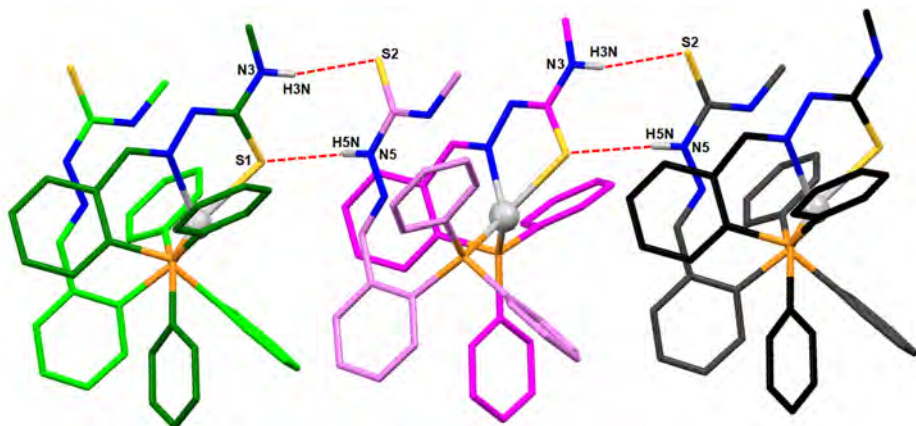


Figura 116. Enlaces de hidrógeno intermoleculares presentes en el complejo $[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2 \cdot CH_3CN]$.

4.2.2.3.3. Estructuras de los complejos $[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot 6.549CH_3CN$, $[Ag_4(L^{Ph})_4]$ y $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$

De las aguas madres procedentes de la síntesis electroquímica de los complejos de plata con los ligandos fosfino-tiosemicarbazona etil (HL^{Et}), fenil (HL^{Ph}) y metoxifenil (HL^{MeOPh}) sustituidos se obtuvieron cristales de color amarillo para todos ellos aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

Los tres complejos de plata obtenidos son compuestos neutros tetranucleares en los que las tiosemicarbazonas actúan como ligandos monoaniónicos debido a la desprotonación durante el proceso electroquímico.

Las distancias y ángulos de enlace fundamentales y los principales datos cristalográficos de cada uno de los complejos se recogen en sus correspondientes tablas en el apéndice (A11.2.7). Los datos obtenidos muestran un cierto desorden en los anillos aromáticos del grupo fosfina para los tres complejos; los átomos de hidrógeno y las moléculas de acetoneitrilo presentes en la red se omiten en las figuras para mayor claridad. A continuación, se describen las estructuras cristalinas de cada uno de ellos.

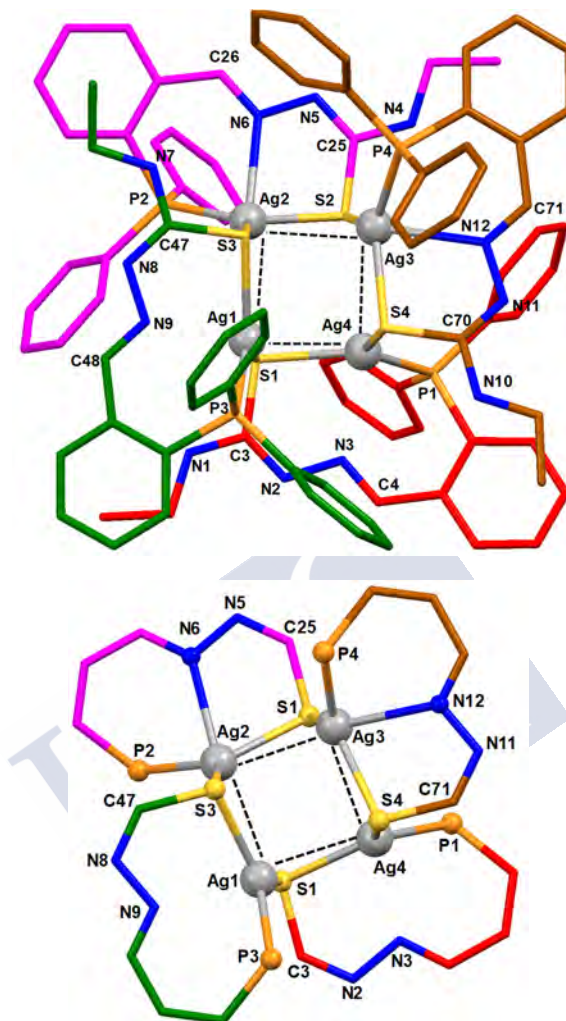


Figura 117. Representación del complejo $[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot 6.549CH_3CN$ (superior) y su entorno de coordinación ampliado (inferior).

El complejo $[Ag_4(L^{Et})_4]$ es un compuesto tetranuclear en el que los iones plata(I) están coordinados a cuatro ligandos monoaniónicos (Figura 117 superior), dos de ellos actuando como bidentados [PS] y los otros dos restantes como tridentados [PNS] (Figura 117 inferior). Los datos difractométricos obtenidos muestran una estructura análoga a la publicada previamente en el grupo de investigación derivada del ligando fenil sustituido (HL^{Ph}).¹²

El entorno de coordinación de los cuatro centros metálicos es diferente (Figura 117 inferior). Los iones Ag1 y Ag4 se encuentran en un entorno plano trigonal distorsionado coordinándose al átomo de azufre (S3 y S1, respectivamente) y fósforo (P3 y P1, respectivamente) de una unidad de ligando, que actúa como bidentado quelato. Se completaría la coordinación con un átomo de azufre de una unidad de ligando vecina (S1 para Ag1 y S4 para Ag4). Por otra parte, los iones Ag2 y Ag3 presentan un índice de coordinación cuatro en una disposición tetraédrica distorsionada, enlazándose al átomo de fósforo (P2 y P4, respectivamente), azufre (S1 y S4, respectivamente) y nitrógeno imínico (N6 y N12, respectivamente) de una misma unidad de ligando, que se comporta como tridentado quelato. La coordinación se completa con un átomo de azufre (S3 para Ag2 y S1 para Ag3) de una unidad de ligando próxima. En el complejo se observa como los átomos de azufre actúan como puente entre dos centros metálicos.

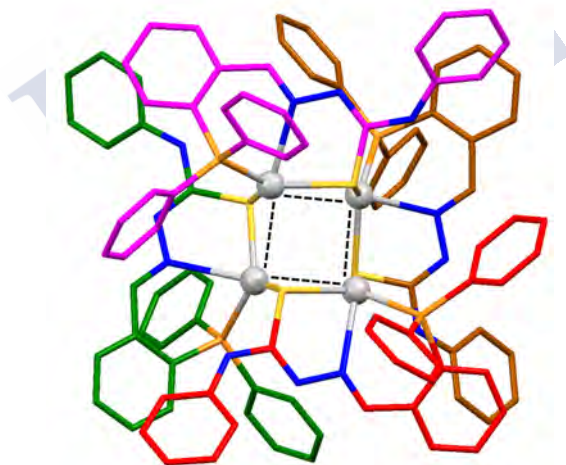


Figura 118. Representación del complejo [Ag₄(L^{Ph})₄].

El complejo [Ag₄(L^{Ph})₄] (Figura 119) está constituido por cuatro iones metálicos equivalentes coordinados a cuatro ligandos desprotonados. Cada unidad tiosemicarbazona es equivalente, actuando como un ligando tridentado quelato [PNS] a través de los átomos de fósforo (P1), nitrógeno

imínico (N1) y azufre (S1). Los átomos de azufre actúan como puente entre dos centros metálicos, completando el entorno de coordinación de los iones Ag(I). Cada centro metálico presenta una disposición tetraédrica distorsionada (Figura 119).

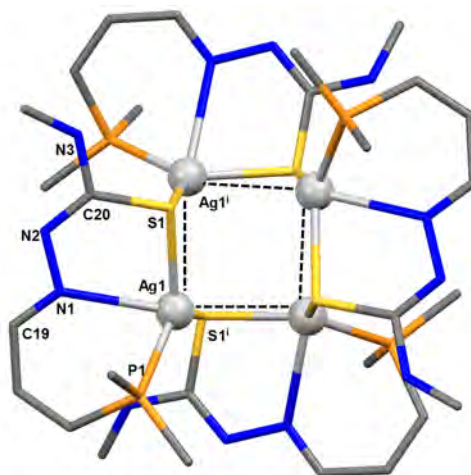


Figura 119. Representación del entorno de coordinación de cada ion Ag(I) en el complejo $[Ag_4(L^{Ph})_4]$.

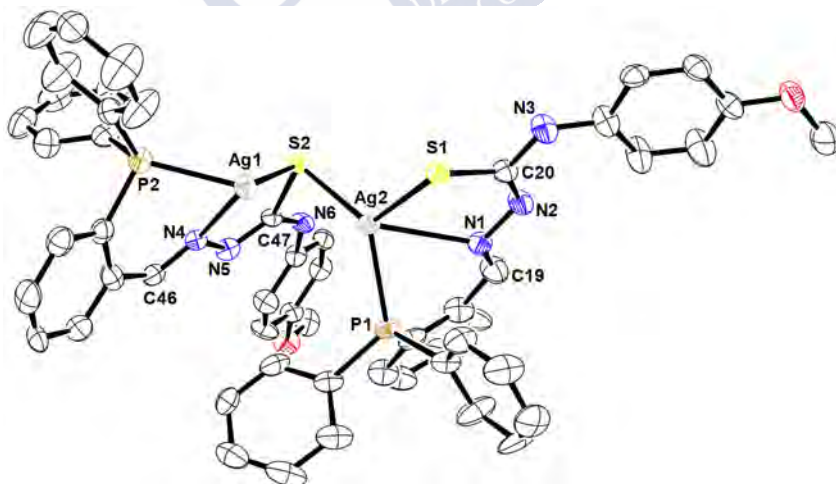


Figura 120. Representación ORTEP de la unidad asimétrica del complejo $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$.

La estructura del complejo de plata con la tiosemicarbazona metoxifenil sustituida $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$ consiste de nuevo en cuatro iones $Ag(I)$ y cuatro unidades de ligando desprotonado, con dos moléculas de acetonitrilo como disolvente de solvatación. Los ligandos tiosemicarbazona actúan como tridentados quelato [PNS] a través de los átomos de fósforo (P1/P2), azufre (S1/S2) y nitrógeno imínico (N1/N4). Los átomos de azufre actúan como puentes entre dos centros metálicos.

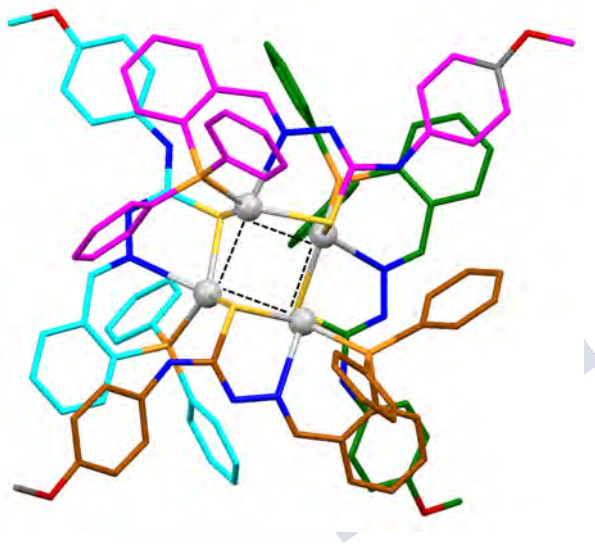


Figura 121. Representación del complejo $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$.

En las estructuras cristalinas de los tres clústeres de plata(I) aquí descritos se observa que los centros metálicos presentan una disposición tetraédrica o plana trigonal distorsionada. Esta distorsión, al igual que hemos encontrado en otros complejos,¹² se debe a la actuación de los ligandos como quelato. Los ligandos tiosemicarbazona tridentados originan anillos quelato de cinco y seis miembros mientras que los bidentados dan lugar a un anillo de 9 miembros, originando la consecuente distorsión alrededor del centro metálico (Figura 122).

Asimismo, se observa un alargamiento del enlace tiona [C20-S1 1.762(5) y C47-S2 1.781(4) Å] y un acortamiento del enlace C-N [N2-C20 1.302(8) y N5-

C47 1.298(5) Å] con respecto al ligando tiosemicarbazona libre [C20-S1 1.682(2) y N3-C20 1.339(2) Å] indicativo de la actuación de ésta en su forma tiol.

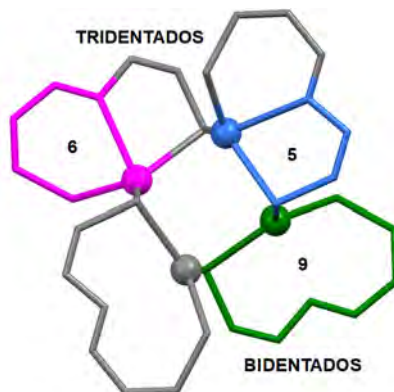


Figura 122. Representación de los anillos quelato presentes en la coordinación de los ligandos tiosemicarbazona a los iones plata(I) en los clústeres tetranucleares.

En todos los complejos obtenidos, observamos que las distancias Ag-Ag (Tabla 22) son inferiores a la suma del radio de van der Waals para la plata (3.44 Å)³⁴ y superiores al enlace metálico (2.889 Å),³⁵ por lo que no se puede considerar la existencia de enlaces metal-metal formales. Sin embargo, no se puede descartar la presencia de interacciones argentofílicas de carácter débil.³⁶

Complejos	Distancias intermetálicas (Å)
[Ag ₄ (L ^{Et}) ₄].6.549CH ₃ CN	Ag1-Ag2: 3.0829(6), Ag1-Ag4: 3.1457(8), Ag2-Ag3: 3.0883(7), Ag3-Ag4: 3.1291(9)
[Ag ₄ (L ^{Ph}) ₄]	Ag1-Ag1': 3.1806(7)
[Ag ₄ (L ^{MeOPh}) ₄].2CH ₃ CN	Ag1-Ag2: 3.1299(8), Ag1-Ag2': 3.0843(8)

Tabla 22. Distancias intermetálicas (Å) presentes en los complejos de plata(I).

³⁴ a) A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441. b) B.-K. Teo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1256.

³⁵ A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, 5ª ed., Clarendon Press, **1990**, London.

³⁶ a) B.-L. Fei, W.-Y. Sun, T. Okamura, W.-X. Tang, N. Ueyama, *New J. Chem.*, **2001**, *25*, 210. b) X. Liu, G.-C. Guo, M.-L. Fu, X.-H. Liu, M.-S. Wang, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 3679. c) H. Schmidbaur, A. Schier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *54*, 746.

4.2.2.3.4. Estructuras de los complejos $[Au_2(L^{Me})_2]$, $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$

A partir de las aguas madres procedentes de la síntesis electroquímica de los complejos de oro(I) derivados de las fosfino-tiosemicarbazonas metil (HL^{Me}) y metoxifenil (HL^{MeOPh}) sustituidas se obtuvieron cristales válidos para su estudio por DRX de monocristal. Asimismo, la recrystalización del complejo nitrofenil sustituido (HL^{NO_2Ph}) en DMSO proporcionó cristales que también han sido estudiados mediante esta técnica.

Las estructuras obtenidas son análogas por lo que se realizará una discusión cristalográfica en común. Los átomos de hidrógeno y las moléculas de disolvente presentes en la red se omiten para mayor claridad. Los principales datos cristalográficos, así como las distancias y ángulos de enlace fundamentales se recogen en el apéndice (A11.2.8).

Las estructuras obtenidas (Figuras 118-120) muestran complejos neutros de oro(I) en los que cada centro metálico posee una geometría lineal distorsionada, estando coordinado cada ion Au(I) al átomo de fósforo de una tiosemicarbazona y al átomo de azufre de otro ligando. Los tres ligandos tiosemicarbazona sufren un proceso de desprotonación intrínseco a la síntesis electroquímica, por lo que actúan como ligandos monoaniónicos.

Los complejos presentan estructuras del tipo caja o mesocato (Figuras 120-122) debido a que no existe un enrollamiento de las unidades tiosemicarbazona alrededor de los centros metálicos, resultando compuestos ópticamente inactivos. Particularmente, el complejo $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$ presenta una cierta torsión, de igual modo que el complejo de síntesis química $[Au_2(L^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$, dando una ligera impresión de helicidad.

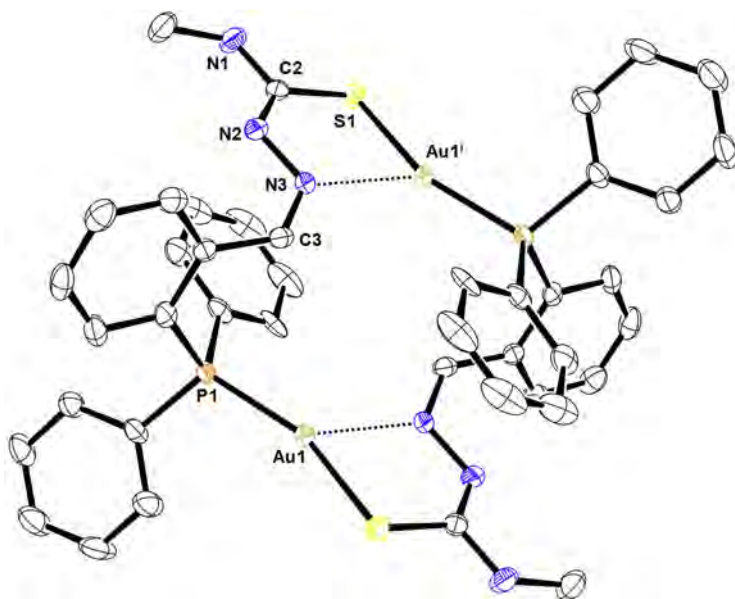


Figura 123. Representación ORTEP del complejo $[Au_2(L^{Me})_2]$.

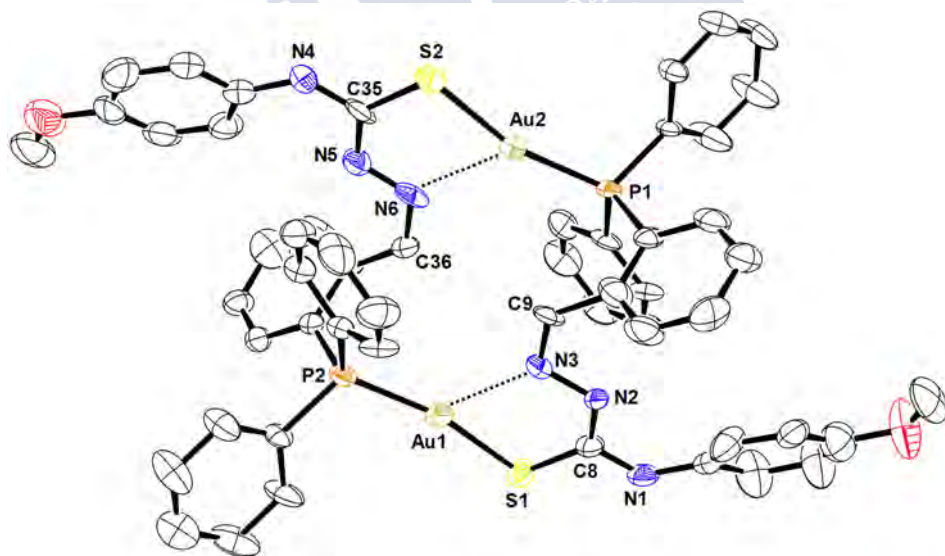


Figura 124. Representación ORTEP del complejo $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$.

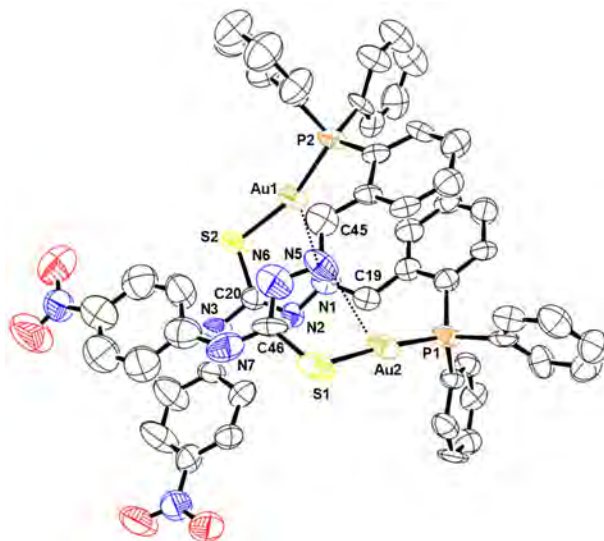


Figura 125. Representación ORTEP del complejo $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$.

Las distancias Au-P y Au-S en los tres complejos están dentro del intervalo habitual para complejos fosfino-tiosemicarbazona de oro(I).²⁷ Al igual que ocurre en otros complejos se observa una deslocalización de carga a lo largo del esqueleto tiosemicarbazona que se refleja en un alargamiento del enlace C=S $[Au_2(L^{Me})_2]$ C2-S1 1.755(3) Å; $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ C8-S1 1.756(1), C35-S2 1.750(1) Å y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$ C46-S1 1.779(2), C20-S2 1.759(2) Å, respecto a un enlace convencional (1.671 Å) y un acortamiento del enlace C-N $[Au_2(L^{Me})_2]$ C2-N2 1.320(4) Å; $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ C8-N2 1.317(1), C35-N5 1.308(1) Å y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$ C20-N2 1.292(2), C46-N6 1.338(3) Å.

La separación presente entre los átomos de oro, alrededor de 5.8 Å, está fuera del intervalo habitual (2.76-3.40 Å) para considerar la existencia de interacciones aurofílicas en los tres complejos.³⁷ Sin embargo, no se puede descartar la existencia de interacciones débiles entre los átomos de nitrógeno imínico y los centros metálicos ($[Au_2(L^{Me})_2]$ N3-Au1 2.523 Å; $[Au_2(L^{MeOPh})_2]$ N6-

³⁷ a) P. Niermeier, L. Wickemeyer, B. Neumann, H.-G. Stammler, L. Goett-Zink, T. Kottke, N. W. Mitzel, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 4109. b) S. Kenzler, F. Fetzer, C. Schrenk, N. Pollard, A. R. Frojd, A. Z. Clayborne, A. Schnepf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 5902.

Au2 2.474 Å, N3-Au1 2.497 Å y $\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2$ N1-Au1 2.620 Å, N5-Au2 2.840 Å), lo que justificaría la disposición lineal bastante distorsionada que muestran los átomos de oro(I).

El complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ presenta interacciones débiles de enlace de hidrógeno entre moléculas vecinas, lo que condiciona su empaquetamiento cristalino (Figura 126). Estas interacciones de carácter débil se establecen entre el átomo de nitrógeno tioamídico (N2) de un ligando y el grupo NH tioamídico (H1N) del ligando de una molécula de complejo vecina [N1-H1N...N2 2.607 Å] y viceversa.

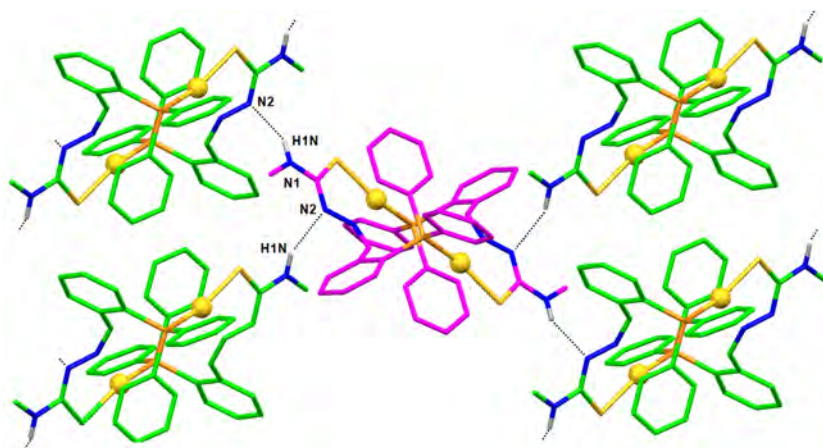


Figura 126. Interacciones de enlace de hidrógeno intermoleculares en el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$.

Por otra parte, el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ presenta interacciones de enlace de hidrógeno de carácter débil con las moléculas de acetonitrilo presentes en la red cristalina (Figura 127). Dichas interacciones se establecen entre el átomo de nitrógeno de las moléculas de acetonitrilo (N7 y N8) y los grupos NH tioamídico (H4N y H1N) de los ligandos tiosemicarbazona [N4-H4N...N7 2.364 Å, N1-H1N...N8 2.332 Å].



Figura 127. Interacciones de enlace de hidrógeno entre las moléculas de acetonitrilo y el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$.

De igual manera, el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ presenta interacciones de enlace de hidrógeno con las moléculas de dimetilsulfóxido presentes en la red cristalina (Figura 128). Estas interacciones se establecen entre los átomos de hidrógeno tioamídico (H3N y H7N) y el oxígeno del dimetilsulfóxido [N3-H3N \cdots O6 2.096 Å, N7-H7N \cdots O5 2.162 Å].



Figura 128. Enlace de hidrógeno entre las moléculas de dimetilsulfóxido y el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$.

Los complejos $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$, $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ y $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]$, con sus correspondientes estructuras cristalinas, son los primeros ejemplos descritos de aplicación de la síntesis electroquímica en la obtención de complejos de oro(I).¹⁸ De esta forma la síntesis electroquímica se convierte en una metodología adecuada y viable para el desarrollo de nuevos compuestos de oro con potencial aplicación en áreas como la Biomedicina o la Catálisis.

4.2.2.4. Espectrometría de masas

Los complejos obtenidos por síntesis electroquímica se han estudiado mediante espectrometría de masas empleando las técnicas MALDI y ESI+, observando fragmentos que nos han permitido corroborar la formación de los complejos. En la Tabla 23 se recogen los fragmentos más significativos para cada complejo. A modo de ejemplo, se muestran los espectros de MALDI del complejo $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Me}})_n]$ (Figura 129) y ESI+ de $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (Figura 130).

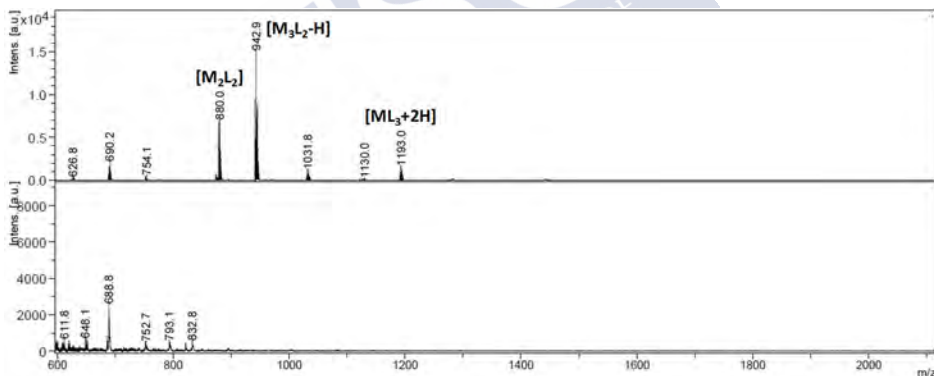


Figura 129. Espectro MALDI-TOF del complejo $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Me}})_n]$.

En los espectros de masas de los complejos se observan fragmentos de diferente nuclearidad dependiendo del centro metálico. Para los complejos poliméricos de cobre los fragmentos de mayor nuclearidad observados son del tipo $[\text{M}_3\text{L}_2]^+$, $[\text{M}_3\text{L}_3+\text{H}]^+$ o $[\text{M}_3\text{L}_2-\text{H}]$ mientras que para plata son del tipo $[\text{M}_3\text{L}_2]^+$, $[\text{M}_4\text{L}_3]^+$, $[\text{M}_4\text{L}_3-\text{H}]$ o $[\text{M}_3\text{L}_2-\text{H}]$, en función de la técnica empleada. En el caso

particular de los complejos de oro(I) se han observado picos correspondientes al ion molecular $[M_2L_2]$ o $[M_2L_2+H]^+$.

Complejos HL ^H	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^H)_n]$	MALDI	853.2 $[M_2L_2]$, 915.1 $[M_3L_2-H]$
$[Ag_4(L^H)_4] \cdot CH_3CN$	ESI ⁺	471.9 $[ML+H]^+$, 577.8 $[M_2L]^+$, 1048.9 $[M_3L_2]^+$, 1517.8 $[M_4L_3]^+$
$[Au_2(L^H)_2(HL^H)] \cdot 2H_2O$	ESI ⁺	560.1 $[ML+H]^+$, 1119.1 $[M_2L_2+H]^+$
Complejos HL ^{Me}	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^{Me})_n]$	MALDI	880.0 $[M_2L_2]$, 942.9 $[M_3L_2-H]$, 1193.0 $[ML_3+2H]$,
$[Ag_4(L^{Me})_4] \cdot H_2O$	ESI ⁺	1075.9 $[M_3L_2]^+$
$[Au_2(L^{Me})_2]$	MALDI	949.1 $[ML_2+H]$, 1145.1 $[M_2L_2]$
Complejos HL ^{Et}	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^{Et})_n]$	MALDI	907.8 $[M_2L_2]$, 969.8 $[M_3L_2-H]$
$[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot CH_3CN$	MALDI	996.8 $[M_2L_2]$, 1102.7 $[M_3L_2-H]$, 1600.3 $[M_4L_3-H]$
$[Au_2(L^{Et})_2] \cdot H_2O$	MALDI	588.1 $[ML]$, 1175.0 $[M_2L_2]$
Complejos HL ^{Ph}	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^{Ph})_n]$	MALDI	1004.2 $[M_2L_2]$, 1067.1 $[M_3L_2-H]$
$[Ag_4(L^{Ph})_4] \cdot H_2O$	ESI ⁺	548.0 $[ML+H]^+$, 653.9 $[M_2L]^+$, 1199.9 $[M_3L_2]^+$, 1745.9 $[M_4L_3]^+$
$[Au_2(L^{Ph})_2(HL^{Ph})]$	ESI ⁺	636.3 $[ML+H]^+$
Complejos HL ^{MeOPh}	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^{MeOPh})_n]$	MALDI	1036.0 $[M_2L_2]$, 1125.0 $[M_3L_2-H]$
$[Ag_4(L^{MeOPh})_4]$	ESI ⁺	577.0 $[ML+H]^+$, 1153.0 $[M_2L_2+H]^+$, 1729.1 $[M_3L_3+H]^+$, 1836.0 $[M_4L_3]^+$
$[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$	ESI ⁺	666.1 $[ML+H]^+$, 1331.2 $[M_2L_2+H]^+$
Complejos HL ^{NO₂Ph}	Técnica	m/z [Fragmento]
$[Cu_n(L^{NO_2Ph})_n]$	MALDI	1093.9 $[M_2L_2]$, 1156.9 $[M_3L_2-H]$
$[Ag_4(L^{NO_2Ph})_4]$	MALDI	1181.9 $[M_2L_2]$, 1288.9 $[M_3L_2-H]$
$[Au_2(L^{NO_2Ph})_2]$	MALDI	680.0 $[ML]$, 1164.2 $[M_2L_2+H]$, 1360.1 $[M_2L_2]$

Tabla 23. Principales fragmentos de masas de los espectros MALDI/ESI⁺ de los complejos fosfino-tiosemicarbazona obtenidos por síntesis electroquímica.

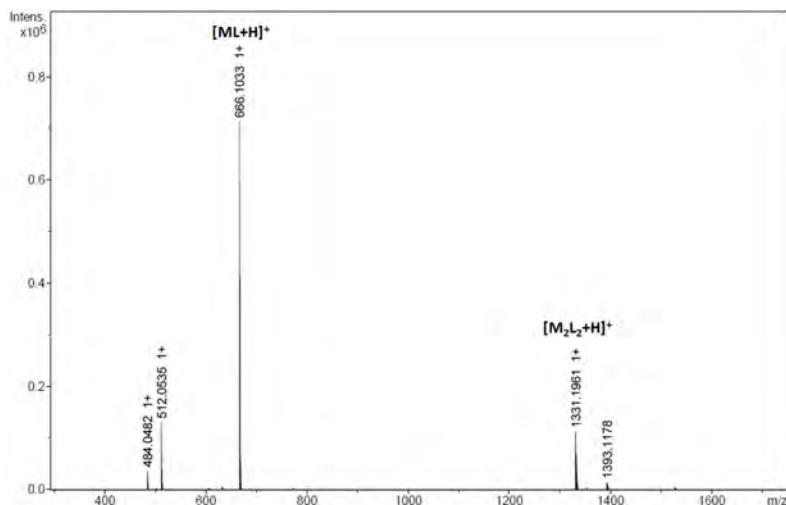


Figura 130. Espectro ESI⁺ del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$.

4.2.2.5. Espectroscopia de RMN

Estos complejos se han estudiado en disolución mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P empleando como disolvente DMSO- d_6 . La asignación de las señales se realizó de acuerdo con nuestra experiencia^{10-14,38} y a la bibliografía consultada.²²

La baja solubilidad de los complejos $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Et}})_n]$ y $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{MeOPh}})_n]$ en DMSO- d_6 ha imposibilitado su estudio en disolución mediante RMN de ^1H o ^{31}P .

4.2.2.5.1. RMN de ^1H

En las Figuras 131-136 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^1H de los complejos obtenidos por síntesis electroquímica con sus correspondientes ligandos. El desplazamiento y la ausencia de algunas señales respecto a los ligandos libres revelan la coordinación de los ligandos a los centros metálicos. A continuación, se describen los aspectos más relevantes de estos espectros.

³⁸ a) M. J. Romero, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. 2009. b) R. Carballido Piñeiro, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. 2016.

La ausencia de la señal correspondiente al protón hidrazídico (H_1) de los ligandos tiosemicarbazona, en torno a 11-12 ppm, revela la desprotonación del ligando en los complejos durante el proceso electroquímico. Las tiosemicarbazonas actúan en su forma monoaniónica, $[L^R]^-$. Solamente, en los complejos $[Cu_n(L^{Me})_n]$ y $[Ag_4(L^{Me})_4] \cdot CH_3CN$ se observa esta señal debido a la inestabilidad de estos compuestos en disolución. Ambos complejos son relativamente insolubles y requieren mayores tiempos de acumulación en DMSO lo que conduce a procesos de desmetalación y/o degradación. Asimismo, también aparece la señal del protón hidrazídico en los complejos $[Au_2(L^H)_2(HL^H)] \cdot H_2O$ y $[Au_2(L^{Ph})_2(HL^{Ph})]$ correspondiente a la presencia de una de las unidades de ligando sin desprotonar.

El protón tioamídico (H_2 o NH_2 para HL^H) experimenta, por lo general, un desplazamiento en los complejos a campo alto respecto al ligando libre, llegando incluso a solaparse con las señales aromáticas. Dicho desplazamiento podría ser debido a la formación de enlaces de hidrógeno en disolución.

El protón imínico (H_3) experimenta un desplazamiento a campo alto debido al apantallamiento causado al coordinarse los ligandos a los centros metálicos. Por otro lado, las señales aromáticas (Ar-H) presentes en los complejos apenas sufren un desplazamiento respecto a los ligandos tiosemicarbazona, al igual que ocurre con las señales alifáticas en los complejos de los ligandos HL^{Me} , HL^{Et} y HL^{MeOPh} .

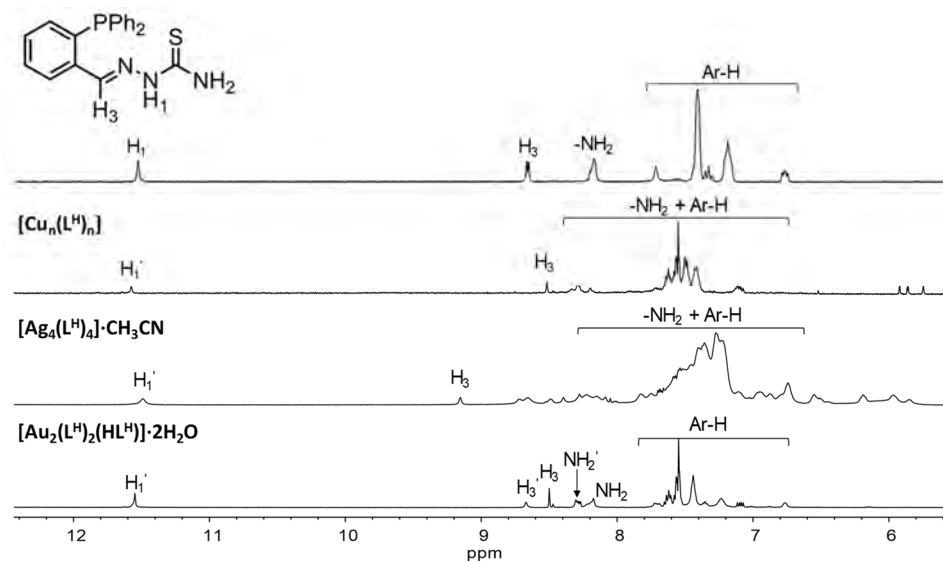


Figura 131. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{H} en DMSO-d_6 .

$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{H}})]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 11.57 (s, 1H, H_1), 8.52 (s, 1H, H_3), 8.30-7.12 (m, 15H, Ar-H + NH_2).

$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{H}})_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 11.49 (s, 4H, H_1), 9.15 (s, 4H, H_3), 8.73- 5.86 (m, 60H, Ar-H + NH_2).

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{H}})_2(\text{HL}^{\text{H}})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 11.55 (s, 1H, H_1'), 8.67 (s, 1H, H_3'), 8.50 (s, 2H, H_3), 8.30 (m, 2H, NH_2'), 8.17 (sa, 4H, $-\text{NH}_2$), 7.74-6.77 (m, 42H, Ar-H).

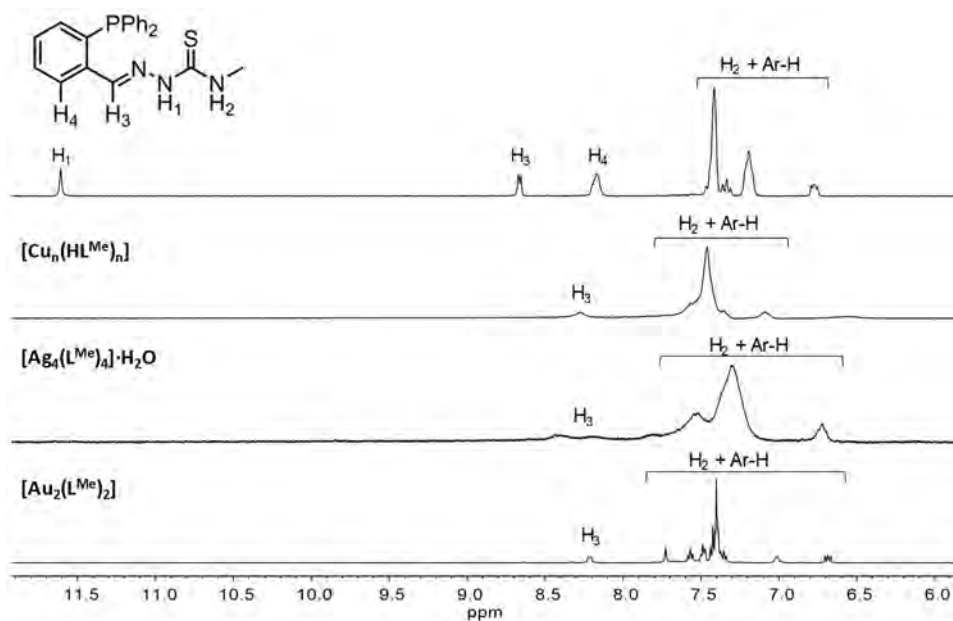


Figura 132. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Me} en DMSO-d_6 .

$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Me}})_n]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 8.27 (s, 1H, H_3), 7.57-7.08 (m, 15H, Ar-H + H_2), 2.59 (sa, 3H, CH_3).

$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Me}})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 7.86-6.72 (m, 64H, Ar-H + H_2 + H_3), 2.55 (m, 12H, CH_3).

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 8.21 (s, 2H, H_3), 7.72- 6.69 (m, 30H, Ar-H + NH), 2.76 (d, $J= 4.6$ Hz, 6H, CH_3).

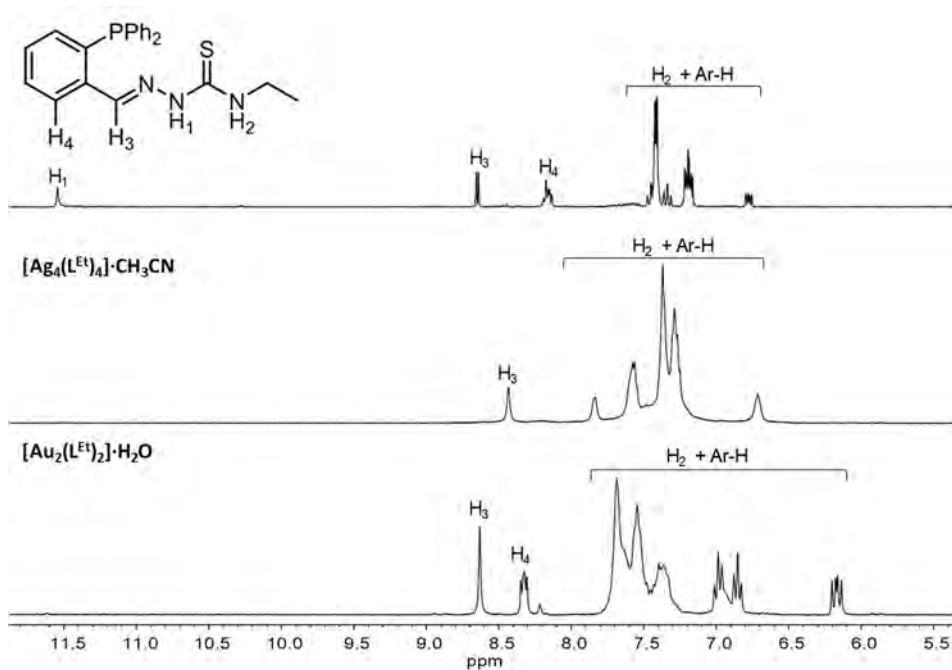


Figura 133. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Et} en DMSO-d_6 .

$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Et}})_4] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 8.44 (s, 4H, H_3), 7.40-6.72 (m, 60H, Ar-H + H_2), 3.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 8H, CH_2), 1.18 (m, 12H, CH_3).

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Et}})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 8.63 (s, 2H, H_3), 8.33 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.84-6.16 (m, 28H ; Ar-H + H_2), 3.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H, CH_2), 1.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H, CH_3).

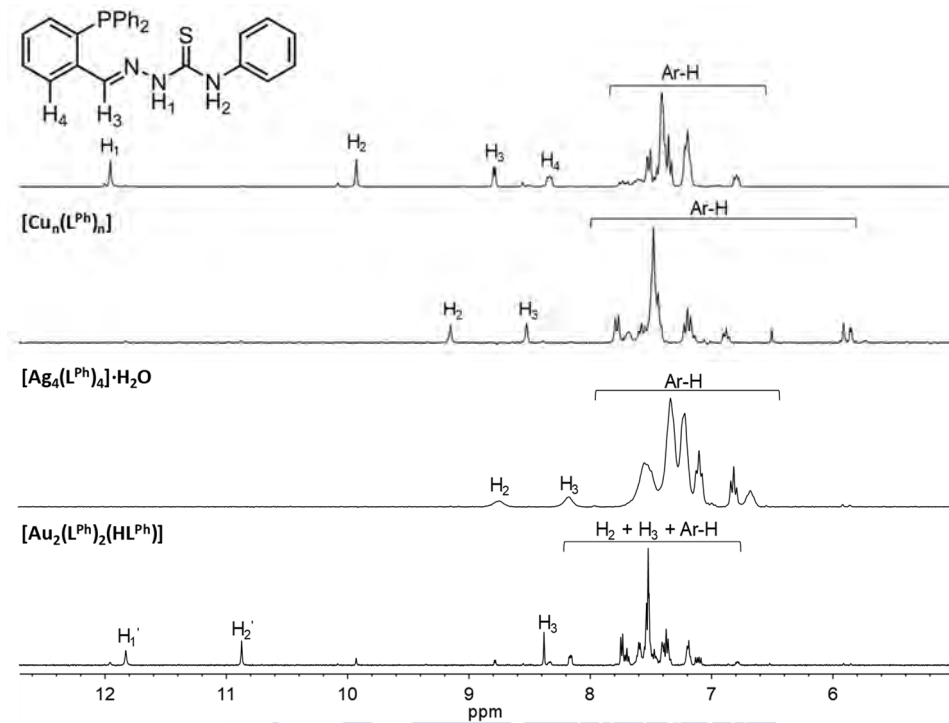


Figura 134. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Ph} en DMSO-d_6 .

$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Ph}})_n] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.15 (s, 1H, H_2), 8.53 (s, 1H, H_3), 7.80-5.86 (m, 19 H, Ar-H).

$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Ph}})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 8.75 (sa, 4H, H_2), 8.18 (s, 4H, H_3), 7.55-6.68 (m, 76H, Ar-H).

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Ph}})_2(\text{HL}^{\text{Ph}})] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 11.82 (s, 1H, H_1'), 10.87 (s, 1H, H_2'), 8.36 (s, 1H, H_3), 8.16-7.12 (m, 61H, Ar-H + H_2 + H_3).

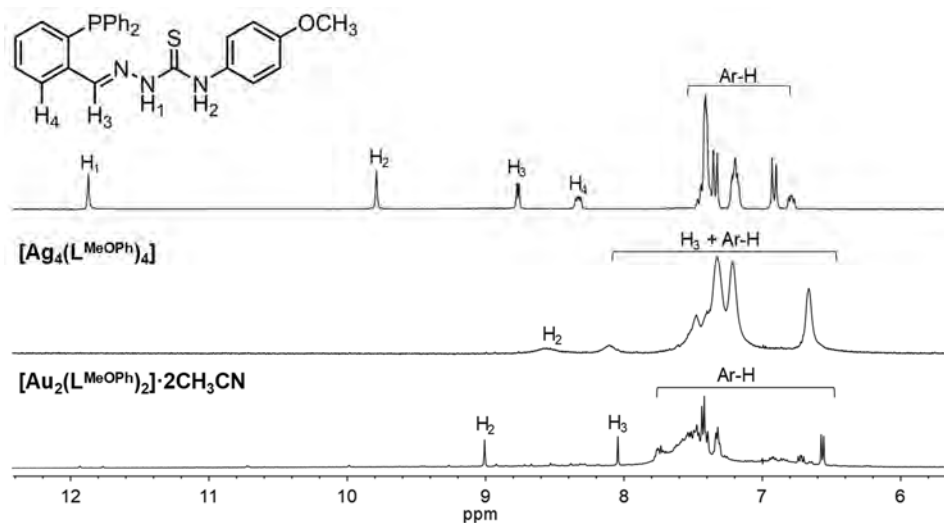


Figura 135. Superposición de espectros de RMN de ¹H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{MeOPh} en DMSO-d₆.

[Ag₄(L^{MeOPh})₄] [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 8.12 (sa, 4H, H₂), 7.34-6.68 (m, 76H, Ar-H + H_{imino}), 3.67 (s, 12H, CH₃).

[Au₂(L^{MeOPh})₂]·2CH₃CN [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.00 (s, 2H, H₂), 8.04 (s, 2H, H₃), 7.77-6.58 (m, 36H, Ar-H), 3.66 (s, 6H, CH₃).

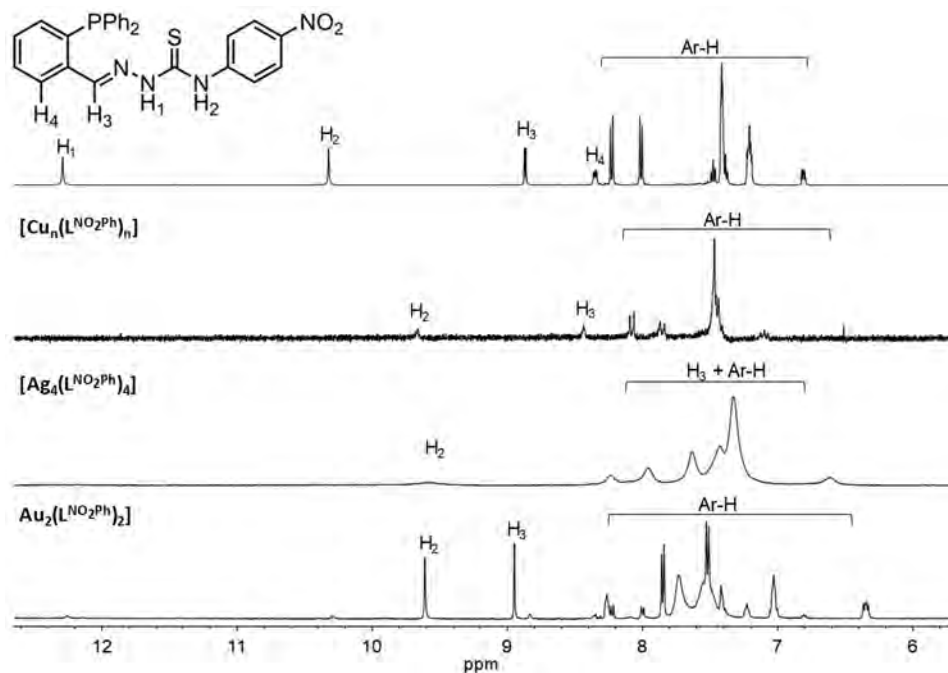


Figura 136. Superposición de espectros de RMN de ^1H de los complejos de síntesis electroquímica del ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ en DMSO-d_6 .

$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_n]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.66 (s, 1H, H_2), 8.44 (s, 1H, H_3), 8.10-6.52 (m, 18H, Ar-H).

$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_4]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.59 (s, 4H, H_2), 8.23-6.63 (m, 76H, Ar-H + H_3).

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]$ [300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.62 (s, 2H, H_2), 8.95 (s, 2H, H_3), 8.28-6.94 (m, 32H, Ar-H), 6.35 (dd, $J = 7.7$ Hz, 3.1 Hz, 4H, Ar-H).

4.2.2.5.2. RMN de ^{31}P

En las Figuras 137-142 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ^{31}P de los diferentes complejos metálicos comparándolos con los de sus correspondientes ligandos. La participación del átomo de fósforo en la coordinación del centro metálico se confirma por el desplazamiento de la señal de éste a campo bajo.

Al igual que ocurría con los complejos de síntesis química este desplazamiento depende del centro metálico, siendo mayor cuanto mayor es su densidad electrónica ($\text{Au} > \text{Ag} > \text{Cu}$). Los complejos de Cu(I) muestran señales en el intervalo -2.0 a -10 ppm, a excepción de los complejos $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{H}})_n]$ y $[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Ph}})_n]$ en cuyos espectros hay mucho ruido y aparecen más señales como consecuencia de la descomposición de estos complejos en DMSO-d_6 . Los complejos de Ag(I) se encuentran en una situación intermedia (≈ 10 ppm) y finalmente, los de Au(I) presentan un gran desplazamiento a campo bajo (≈ 30 ppm).

En los complejos de cobre(I) y plata(I), los espectros aparecen peor definidos y con señales secundarias como consecuencia de su descomposición en DMSO (son necesarios tiempos largos de acumulación debido a la baja solubilidad de los complejos).

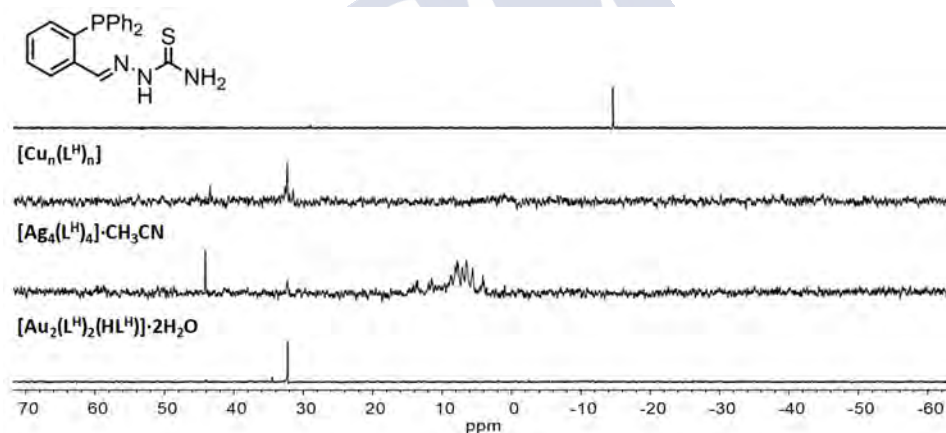


Figura 137. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{H} en DMSO-d_6 .

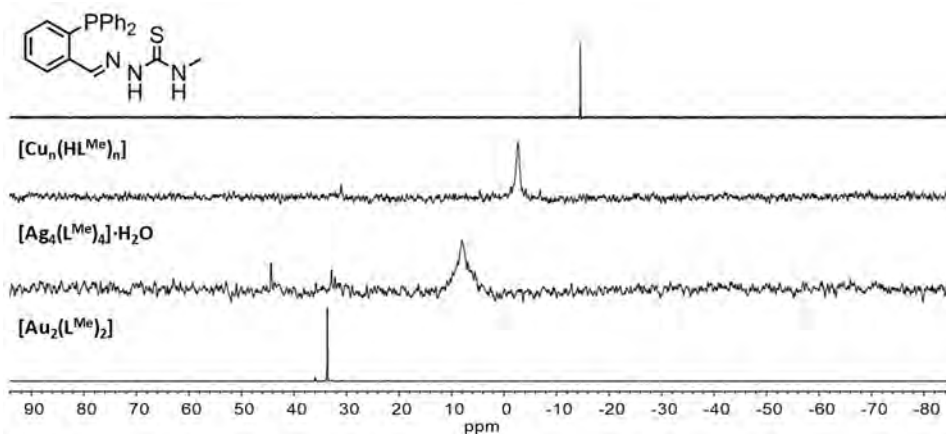


Figura 138. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Me} en DMSO-d_6 .

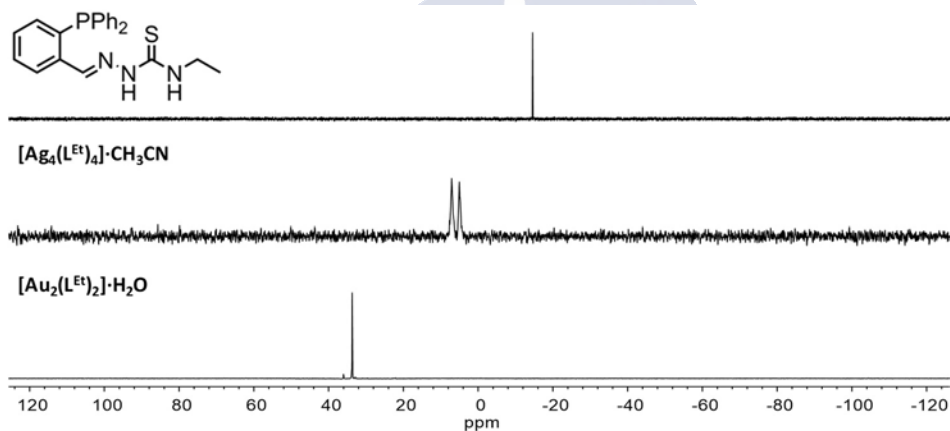


Figura 139. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Et} en DMSO-d_6 .

En el complejo $[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Et}})_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ se observa un doblete a 6.05 ppm ($J = 418.0$ Hz) debido al acoplamiento del átomo de fósforo con el ion plata(I). Este valor de constante de acoplamiento implica que cada centro metálico está

coordinado a un átomo de fósforo,³⁹ tal como se había observado en su estructura cristalina.

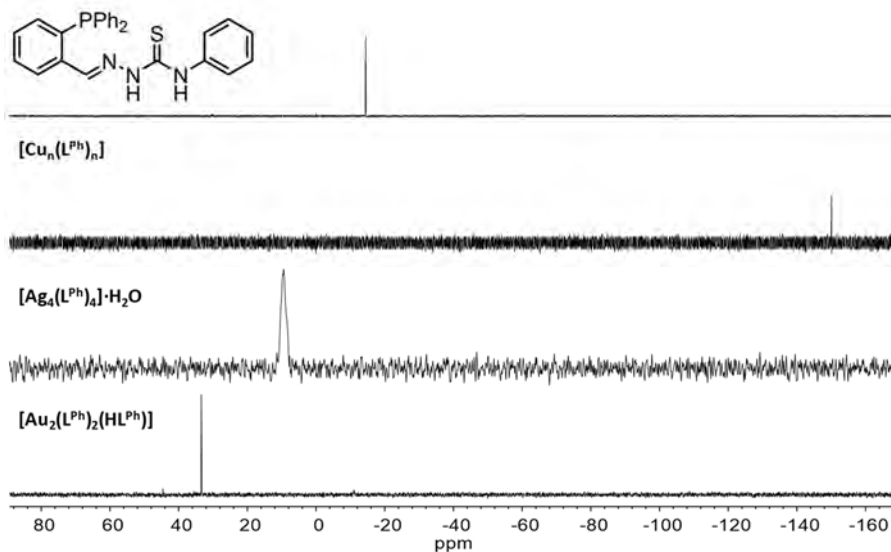


Figura 140. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando HL^{Ph} en DMSO-d_6 .

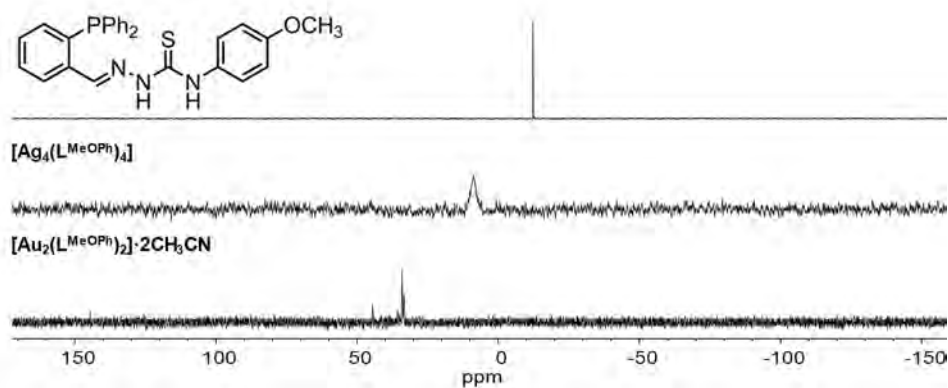


Figura 141. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando $\text{HL}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}}$ en DMSO-d_6 .

³⁹ M. Ohkouchi, D. Masui, M. Yamaguchi, T. Yamagishi, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2001**, *170*, 1.

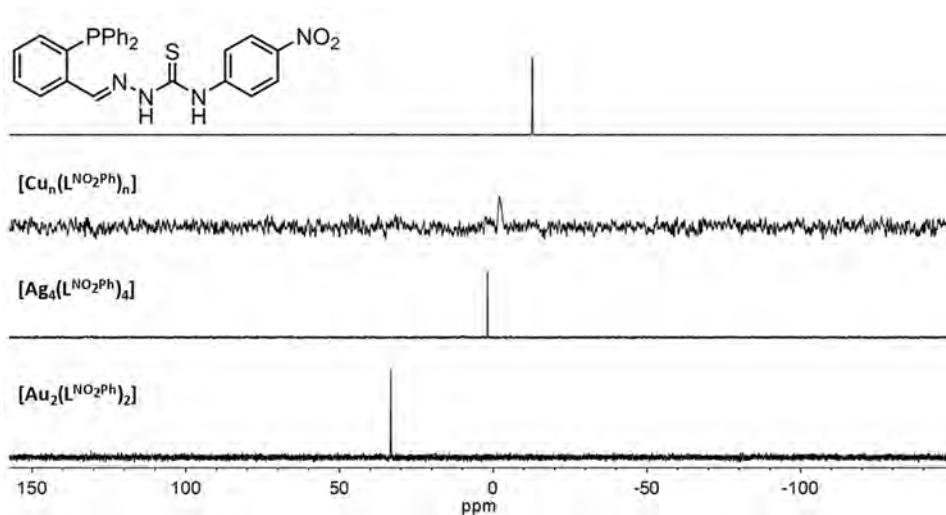


Figura 142. Superposición de espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de síntesis electroquímica del ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ en DMSO-d_6 .

4.2.2.6. Conductividad molar

La naturaleza neutra de los complejos obtenidos por síntesis electroquímica ha sido confirmada mediante el estudio de su conductividad molar. Para ello, se han utilizado disoluciones 10^{-3} M de los complejos en DMF, obteniendo valores de conductividad bajos (Tabla 24) característicos de compuestos no electrolitos.²⁹

Complejos	$\Lambda_M/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	Complejos	$\Lambda_M/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{H}})]_n$	2.4	$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Ph}})]_n$	5.3
$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{H}})_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	7.6	$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Ph}})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$	7.2
$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{H}})_2(\text{HL}^{\text{H}})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	5.1	$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Ph}})_2(\text{HL}^{\text{Ph}})]$	8.2
$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Me}})]_n$	4.9	$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{MeOPh}})]_n$	16.9
$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Me}})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$	3.9	$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{MeOPh}})_4]$	15.2
$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$	9.2	$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	50.4
$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{Et}})]_n$	5.8	$[\text{Cu}_n(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})]_n$	3.8
$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{Et}})_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	29.3	$[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_4]$	4.6
$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Et}})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	36.2	$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]$	16.5

Tabla 24. Conductividad molar de los complejos de síntesis electroquímica de los ligandos tiosemicarbazona.

4.2.2.7. Propuesta estructural de los complejos de síntesis electroquímica

En el apartado 4.2.2.3 de este capítulo se han presentado y discutido las diferentes estructuras de los complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) obtenidos por síntesis electroquímica. En el caso de los complejos no cristalizados nos atrevemos a realizar una propuesta estructural (Figura 143) en base a los resultados de caracterización obtenidos y a la bibliografía existente de complejos de cobre,⁴⁰ plata^{11,12} y oro.⁴¹

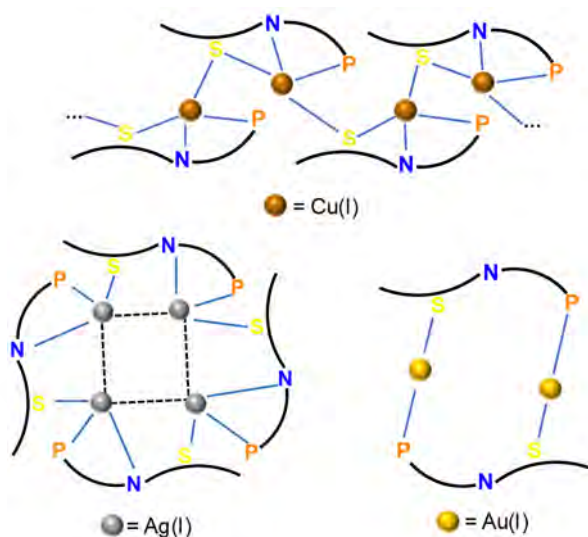


Figura 143. Representación estructural de los complejos de síntesis electroquímica de cobre (superior), plata (inferior izquierda) y oro (inferior derecha) derivados de los ligandos fosfinitiosemicarbazona.

Los complejos de cobre presentan estequiometrías del tipo $[CuL]_n$ por lo que es de esperar que tengan la misma estructura que el complejo derivado de

⁴⁰ a) M. D. Dembo, L. E. Dunaway, J. S. Jones, E. A. Lepekhina, S. M. McCullough, J. L. Ming, X. Li, F. Baril-Robert, H. H. Patterson, C. A. Bayse, R. D. Pike, *Inorganica Chim. Acta*, **2010**, 364, 102. b) N. Nuñez-Dallos, N. Lopez-Barbosa, A. Muñoz-Castro, D. Mac-Leod Carey, A. De Nisi, M. Monari, J. F. Osma, J. Hurtado, *J. Coord. Chem.*, **2017**, 70, 3363. c) A. Vakulka, E. Goreschnik, *J. Coord. Chem.*, **2018**, 71, 2426.

⁴¹ a) A. Marchenko, G. Koidan, A. Hurieva, Y. Vlasenko, A. Kostyuk, A. Lenarda, A. Biffis, C. Tubaro, M. Baron, C. Graiff, F. Nestola, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 829, 71. b) F. Caddeo, V. Fernández-Moreira, M. Arc, A. Laguna, V. Lippolis, M. C. Gimeno, *Inorganics*, **2014**, 2, 424.

metilo $[\text{Cu}_n\text{L}^{\text{Me}}_n]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$, que se ha podido estudiar por difracción de rayos X. Se trataría de compuestos poliméricos en los que cada unidad monómera estaría constituida por un ligando tiosemicarbazona coordinado al átomo de cobre a través de un sistema [PNS] dador, estando los monómeros enlazados entre sí a través de puentes S-Cu-S, tal como se ha descrito en el apartado 4.2.2.3.1.

Los complejos de plata presentan estequiometrías tipo $[\text{Ag}_4\text{L}_4]$ y, por lo tanto, presentarían estructuras similares a los complejos $[\text{Ag}_4(\text{L}^{\text{R}})_4]\cdot n\text{CH}_3\text{CN}$ ($n = 0, 1, \dots$; $\text{R} = \text{Et}, \text{Ph}, \text{MeOPh}$) descritos cristalográficamente en el apartado 4.2.2.3.3.

Finalmente, en el caso de los compuestos de oro existe una mayor variabilidad. Por un lado, el complejo $[\text{Au}_2\text{L}^{\text{Et}}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ es de esperar que posea una estructura mesocato similar a la descrita en el apartado 4.2.2.3.4 para los complejos $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{R}})_2]$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{MeOPh}, \text{NO}_2\text{Ph}$). Sin embargo, en los complejos $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{H}})_2(\text{HL}^{\text{H}})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Ph}})_2(\text{HL}^{\text{Ph}})]$ se observa una tercera unidad de ligando protonada que podría actuar como puente entre los centros metálicos, S-Au-S.

Teniendo en cuenta las estructuras propuestas y las anteriormente presentadas, todo parece indicar que los sustituyentes presentes en la posición 4*N*-terminal de los ligandos no influyen en gran medida en las arquitecturas obtenidas, siendo los complejos del mismo centro metálico análogos entre sí independientemente del ligando fosfino-tiosemicarbazona empleado.

4.3. Similitudes y diferencias entre los complejos de síntesis química y electroquímica

En este capítulo se han sintetizado un gran número de complejos metálicos empleando ligandos fosfino-tiosemicarbazona mediante dos tipos de metodologías. La principal diferencia entre ambos métodos radica en el precursor metálico: sal metálica (síntesis química) y metal puro (síntesis electroquímica), lo que también implica que el ligando actúe en su forma aniónica en la coordinación al metal en la electrosíntesis y en su forma neutra

en la síntesis tradicional. En este último caso, también es posible la desprotonación del ligando tal como se ha visto con el ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$, aunque este hecho resulta mucho menos probable.

Los complejos de Cu(I) de síntesis química presentan estequiometrías del tipo $[\text{Cu}(\text{HL}^{\text{R}})\text{X}]$, X= Br o Cl, resultando complejos mononucleares en los que el centro metálico satisface su índice de coordinación con el ligando y el ion haluro. Sin embargo, la ausencia de un anión en los complejos de síntesis electroquímica hace necesario recurrir a un segundo ligando para satisfacer las necesidades coordinativas del átomo metálico. En consecuencia, los complejos de síntesis electroquímica presentan una estructura polimérica con puentes S-Cu-S, tal como se ha visto anteriormente.

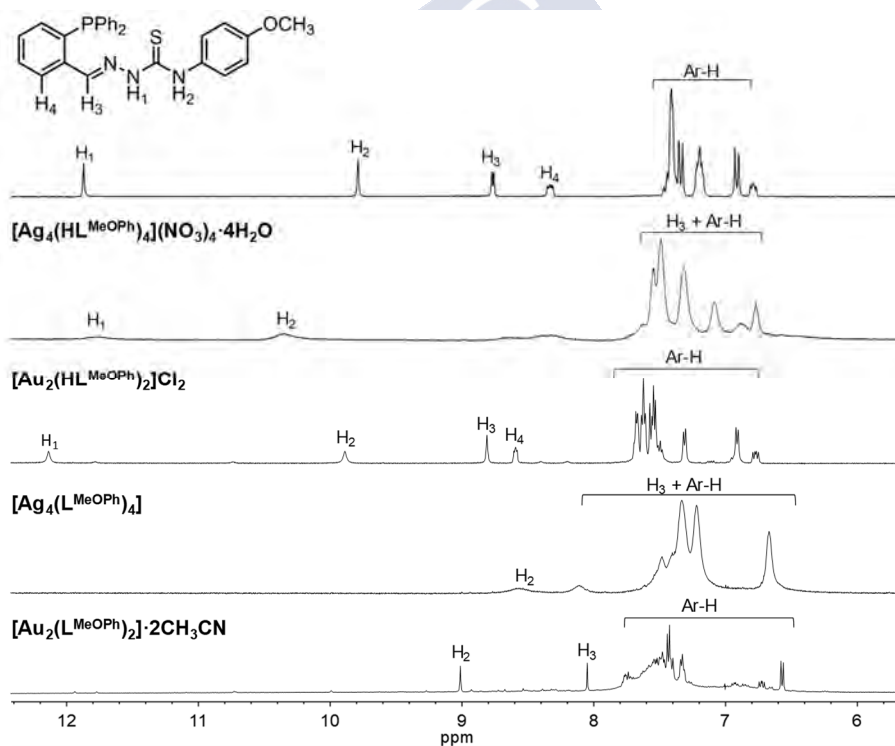


Figura 144. Superposición de espectros de RMN de ^1H en DMSO-d_6 de los complejos de Ag(I) y Au(I) derivados del ligando HL^{MeOPh} , obtenidos por síntesis química tradicional y electrosíntesis, para ilustrar la desprotonación de la tiosemicarbazona en los complejos de síntesis electroquímica.

Por otro lado, los complejos de Ag(I) y Au(I) no presentan tanta variabilidad como los de Cu(I). Los complejos de plata son, generalmente, tetranucleares y los de oro dinucleares independientemente de la metodología de síntesis. Sus diferencias radican fundamentalmente en la naturaleza iónica o neutra de la entidad de coordinación (por ejemplo: $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{R}})_2]^{2+}$, síntesis química o $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{R}})_2]$, síntesis electroquímica). Bien es cierto que existen otras diferencias como la alta nuclearidad observada en algunos complejos de plata $[\text{Ag}_7(\text{HL}^{\text{R}})_6]^{7+}$ o la presencia de ligandos sin desprotonar en algunos complejos de oro obtenidos mediante síntesis electroquímica, $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{H}})_2(\text{HL}^{\text{H}})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Ph}})_2(\text{HL}^{\text{Ph}})] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.4. Estudios de absorción Uv-Vis y emisión de fluorescencia

Se realizaron estudios de absorción Uv-Vis y emisión de fluorescencia de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^{R}) así como de algunos de los complejos metálicos sintetizados.

4.4.1. Estudios de absorción Uv-Vis

Los espectros de absorción de los seis ligandos fosfino-tiosemicarbazona se registraron empleando disoluciones 10^{-5} M en metanol. En el caso de los complejos se trabajó con disoluciones dentro del intervalo 10^{-5} - 10^{-6} M también en metanol. Las bandas más significativas observadas para los ligandos y sus correspondientes complejos se recogen en las Tablas 25 y 26. A continuación, se muestra, a modo de ejemplo, la superposición de los espectros correspondientes al ligando $\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}}$ y sus complejos (Figura 145).

Los espectros de absorción de los ligandos tiosemicarbazona presentan una banda intensa *ca.* 330 nm de transferencia de carga debido a la absorción $n \rightarrow \pi^*$ asociada a la conjugación presente en el esqueleto tiosemicarbazona, así como unos hombros a *ca.* 240 nm.^{42,43} La gran semejanza presente entre los

⁴² J. Ribas Gispert, *Coordination Chemistry*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim.

⁴³ *Inorganic electron structure and spectroscopy*, **2006**, John Wiley and son, Edited by E. Solomon and A. B. P. Lever, New Jersey.

espectros de los ligandos implica que los sustituyentes en la posición 4*N*-terminal ejercen poca influencia sobre sus propiedades espectroscópicas.

En el caso de los complejos se observan bandas en el intervalo 330-380 nm que pueden ser atribuidas a transiciones $n \rightarrow \pi^*$. Asimismo, también se aprecian en algunos casos bandas alrededor de 270 nm debidas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del esqueleto tiosemicarbazona.^{27a} La gran diferencia en los espectros de absorción Uv-Vis de los complejo pone de manifiesto las diferencias estructurales presentes entre los diferentes compuestos en disolución.

Ligandos/Complejos	λ /nm	Ligandos/Complejos	λ /nm
HL ^{MeOPh}	331, 280 (h), 262 (h)	HL ^{NO₂Ph}	336, 240 (h)
[Cu(HL ^{MeOPh})Cl]	274	[Au ₂ (HL ^{NO₂Ph}) ₂]Cl ₂	388
[Ag ₄ (HL ^{MeOPh}) ₄ (NO ₃) ₄] \cdot 4H ₂ O	334	[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	388 (h), 272
[Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂	332	[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	272

Tabla 25. Bandas significativas observadas en los espectros de absorción Uv-vis de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona y los complejos de síntesis química seleccionados.

Ligandos/Complejos	λ /nm	Ligandos/Complejos	λ /nm
HL ^H	320, 238 (h)	HL ^{Me}	321, 241 (h)
[Au ₂ (L ^H) ₂ (HL ^H)] \cdot 2H ₂ O	324	[Au ₂ (L ^{Me}) ₂]	325
HL ^{Et}	323, 240 (h)	HL ^{Ph}	326, 240 (h)
[Au ₂ (L ^{Et}) ₂] \cdot H ₂ O	328	[Au ₂ (L ^{Ph}) ₂ (HL ^{Ph})]	329
HL ^{MeOPh}	331, 280 (h), 262 (h)	HL ^{NO₂Ph}	336, 240 (h)
[Ag ₄ (L ^{MeOPh}) ₄]	334	[Cu _n (L ^{NO₂Ph}) _n]	388 (h), 272
[Au ₂ (L ^{MeOPh}) ₂] \cdot 2CH ₃ CN	336	[Ag ₄ (L ^{NO₂Ph}) ₄]	272
		[Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]	348

Tabla 26. Bandas significativas observadas en los espectros de absorción Uv-vis de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona y los complejos de síntesis electroquímica seleccionados.

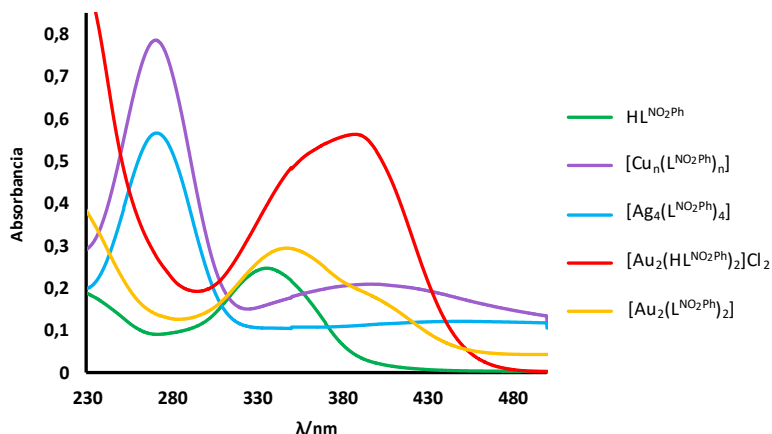


Figura 145. Superposición de espectros de absorción Uv-Vis del ligando HL^{NO_2Ph} y sus complejos.

4.4.2. Estudios de emisión de fluorescencia

Se registraron los espectros de fluorescencia de los ligandos tiosemicarbazona y de los complejos de Au(I) sintetizados, utilizando disoluciones de concentración del orden 10^{-5} - 10^{-6} M en metanol, manteniendo la misma concentración dentro de la serie. Las longitudes de onda de excitación se corresponden con los máximos presentes en los espectros de absorción. En la Figura 146 se muestra la superposición de los espectros de fluorescencia obtenidos.

Los espectros de emisión de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona y de sus complejos presentan analogías entre sí. Se observa una banda ancha con un máximo de emisión $\lambda_{em} \approx 427$ nm y una segunda banda menos intensa alrededor de 400 nm. Estas emisiones podrían ser debidas a transiciones $\pi^* \rightarrow n$ del grupo tioamida de las tiosemicarbazonas⁴⁴ o a tránsitos electrónicos del tipo transferencia de carga metal-ligando (MLCT).^{27c,45} Sin embargo, no se observa un patrón claro en el comportamiento de los complejos con respecto a los ligandos. Las tiosemicarbazonas HL^H , HL^{Me} y HL^{NO_2Ph} son menos fluorescentes que sus complejos de Au(I), siendo este hecho un comportamiento habitual en

⁴⁴ R. Rodríguez Riobó, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. **2009**.

⁴⁵ a) J. M. Goldberg, S. Batjargal, B. S. Chen, E. J. Petersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 18651.

b) Y. Y. Chia, M. G. Tay, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 13159.

los compuestos de coordinación.^{45,46} Sin embargo, no cumplen este patrón los complejos de HL^{Et}, HL^{Ph} y HL^{MeOPh}, que son menos fluorescentes que los ligandos de partida.

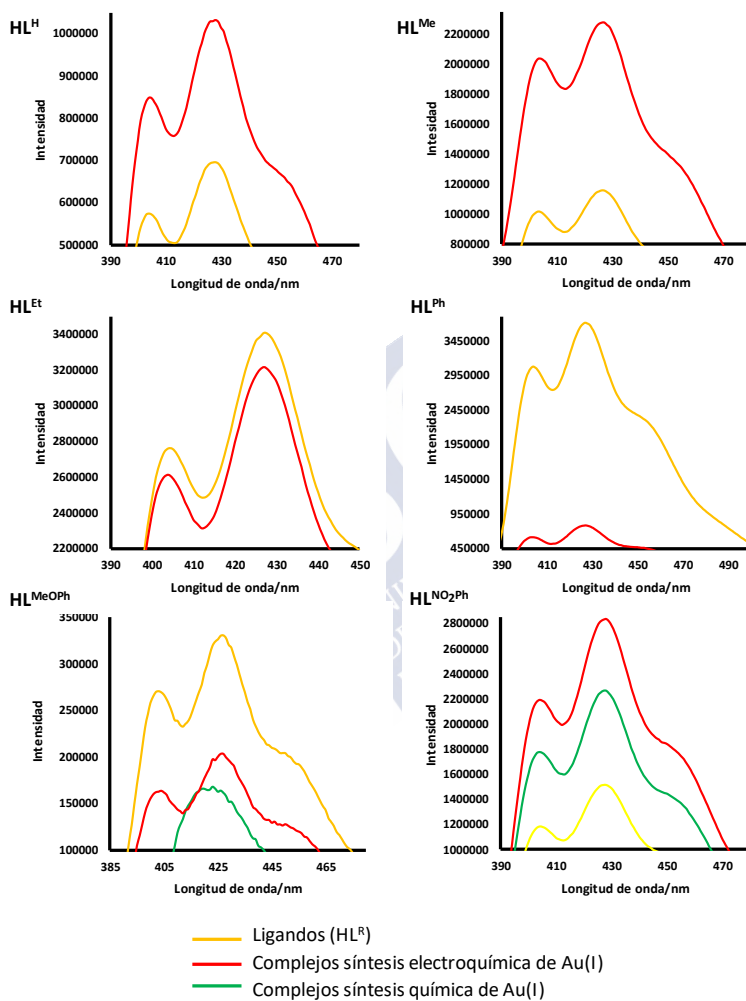


Figura 146. Superposición de espectros de fluorescencia de los ligandos y sus correspondientes complejos de Au(I).

⁴⁶ N. Nijegorodov, P. V. C. Luhanga, J. S. Nkoma, D. P. Winkoun, *Spectrochimica Acta Part A*, **2006**, *64*, 1.

La posible influencia del procedimiento sintético puede ser estudiada en los compuestos MeOPh y NO₂Ph derivados, que se han sintetizado por ambas metodologías. En ambos casos, aquellos obtenidos por síntesis electroquímica son más fluorescentes que los de síntesis tradicional. La diferencia estructural entre ellos radica en que los primeros son dinucleares neutros, con el ligando desprotonado y los segundos dinucleares iónicos, con el ligando neutro y dos iones cloruro en la esfera de coordinación externa.

Finalmente, uno de los factores en sistemas d¹⁰ que justifican sus propiedades luminiscentes es la existencia de enlaces metal-metal.⁴⁷ Sin embargo, en nuestros sistemas hemos observado mediante estudio por DRX la ausencia de interacciones Au-Au.

4.5. Estudios biológicos

Los complejos de coordinación de oro se han empleado en medicina debido a sus interesantes propiedades farmacológicas,⁴⁸ como el tratamiento de la artritis reumatoide (RIDAURA®-auranofin).⁴⁹ Recientemente, la investigación en esta clase de complejos se centra en su uso como agentes anticancerígenos (como alternativa al cisplatino)⁵⁰ o antimicrobianos.⁵¹

Considerando las propiedades interesantes de las tiosemicarbazonas y la mayor solubilidad de los complejos de oro con respecto a los de cobre y plata se han seleccionado una serie de compuestos de oro(I) derivados de fosfino-tiosemicarbazona para estudiar su actividad biológica.

⁴⁷ a) J.-H. Yang, S.-L. Zheng, X.-L. Yu, X.-M. Chen, *Crystal Growth & Design*, **2004**, 831. b) R. L. White-Morris, M. M. Olmstead, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1033. c) W. Lu, K. T. Chan, S.-X. Wu, Y. Chen, C.-M. Che, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 752. d) Z. Lei, J.-Y. Zhang, Z.-J. Guan, Q.-M. Wang, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 10902.

⁴⁸ W. Liu, R. Gust, *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 329, 191.

⁴⁹ a) S. J. Berners-Price, A. Filipovska, *Metallomics*, **2011**, 3, 863. b) T. G. Benedek, *J. Hist. Med. Allied Sci.*, **2004**, 59, 50.

⁵⁰ a) M. R. M. Williams *et al.*, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 13523. b) A. Cassini, R. Wai-yin Sun, I. Ott, *Medicinal Chemistry of Gold Anticancer Metallodrugs, Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, **2018**, 199, De Gruyter, Boston, Berlín.

⁵¹ T. Marzo *et al.*, *ChemMedChem*, **2018**, 13, 2448.

Previamente, se ha evaluado su estabilidad en disolución acuosa mediante estudios de resonancia magnética nuclear en agua deuterada (1% DMSO- d_6 , 1% PBS) y Uv-Vis. Las señales se han mantenido invariables durante varios días lo que indica una estabilidad de los complejos en disolución.

4.5.1. Estudios de citotoxicidad

Los ensayos de citotoxicidad de los complejos de oro(I) se llevaron a cabo en el servicio de la USEF de la Universidad de Santiago de Compostela ubicado en el CIMUS. Se ha empleado como línea tumoral HeLa 229 (células de carcinoma de cérvix humano). El medio de cultivo celular empleado, así como la metodología para evaluar su citotoxicidad ha sido la misma descrita anteriormente (ver apartado 3.3.1).⁵² En la Tabla 27 y la Figura 147 se representan los valores de IC_{50} obtenidos para los diferentes complejos.

Los valores de IC_{50} de los complejos ensayados presentan un carácter citotóxico menor ($>IC_{50}$) respecto al cisplatino. Sin embargo, hay que destacar los complejos **1** y **3** cuyo valor de IC_{50} es relativamente bajo. El complejo **5** no posee ningún carácter citotóxico en la línea celular empleada.

Los complejos fosfino-tiosemicarbazona de oro(I) poseen estructuras similares, no obstante, su comportamiento citotóxico difiere notablemente. Cambios en los sustituyentes en posición 4-*N* terminal de los ligandos y sutiles diferencias en sus estructuras determinan variaciones significativas respecto a su comportamiento biológico. El compuesto con sustituyente 4-*N*-metil **1** es el que presenta un menor valor de IC_{50} y, por lo tanto, una mejor actividad citotóxica. La gran diferencia entre la actividad de los complejos **3** y **4** derivados de ligando metoxifenil sustituido pone de manifiesto que el compuesto neutro posee mejor citotoxicidad que el iónico.

⁵² D. M. L. Morgan (Ed.), *Polyamide Protocols*, **1998**, Humana Press, London.

		IC ₅₀ / μM
Complejos		HeLa 229
1	[Au ₂ (L ^{Me}) ₂]	5.58 ± 0.17
2	[Au ₂ (L ^{Et}) ₂ ·H ₂ O	13 ± 1
3	[Au ₂ (L ^{MeOPh}) ₂]·2CH ₃ CN	8.54 ± 0.09
4	[Au ₂ (HL ^{MeOPh}) ₂]Cl ₂	65 ± 1
5	[Au ₂ (L ^{NO₂Ph}) ₂]	548 ± 28
6	Cisplatino	0.96 ± 0.02

Tabla 27. Valores de IC₅₀ de los complejos y el control en la línea celular HeLa 229, ± representa la desviación estándar.

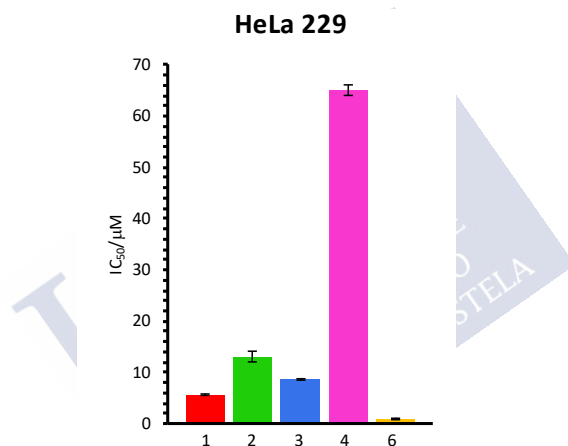


Figura 147. Inhibición del crecimiento de las diferentes líneas celulares por los complejos 1-4 y control (6).

4.5.2. Estudios de inducción de la apoptosis

El compuesto metil sustituido, [Au₂(L^{Me})₂] **1** es el que presenta un mejor valor de citotoxicidad en la línea celular HeLa 229, tal como se ha indicado en el apartado anterior. Por este motivo, se ha seleccionado este compuesto junto con su homólogo de síntesis tradicional, sintetizado con anterioridad en nuestro grupo de investigación,¹⁴ [Au₂(HL^{Me})(Cl)₂] (IC₅₀ 1.79 ± 0.04 μM) para explorar y comparar el mecanismo de muerte celular.

La apoptosis es un proceso de muerte celular que implica una amplia variedad de cambios morfológicos y químicos, tales como condensación del citoplasma y orgánulos o fragmentación del ADN. Entre las diferentes clases de muerte celular programada, el diseño de fármacos que inducen este proceso resulta interesante debido a la contribución de la apoptosis al cáncer.⁵³

La capacidad de los complejos $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ **1** y $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$ ¹⁴ para inducir la muerte celular por apoptosis en la línea HeLa 229 se investigó empleando microscopía de fluorescencia. Las células se tiñeron incorporando nucleótidos modificados con fluoróforos por la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) en los extremos 3'-OH del ADN fragmentado. Los valores de EC_{50} (concentración de un fármaco donde se observa el 50% de su efecto máximo) se calcularon a partir de curvas de concentración-respuesta mediante el uso de un sistema de imagen Operetta (Perkin Elmer). Para estudiar la inducción de la apoptosis, se expusieron las células HeLa 229 a ambos complejos de oro durante 4 h. El complejo $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$ indujo la apoptosis con un valor de EC_{50} de 12.76 μM .

El complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ **1** ha presentado una baja eficiencia a la concentración máxima probada (100 μM), no siendo posible calcular un valor de EC_{50} debido a una curva de concentración-respuesta incompleta. Sin embargo, los resultados mostraron que este complejo induce la apoptosis en un alto porcentaje $57 \pm 10\%$. En consecuencia, ambos complejos inducen la apoptosis siendo el compuesto $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$ el más efectivo.

A continuación, se explorará la interacción de estos complejos y otros de oro con diferentes moléculas diana (ADN y tioredoxina reductasa). Dichas interacciones podrían dar indicios sobre el mecanismo de actuación de los complejos aquí estudiados.

⁵³ C. P. Tan, Y. Y. Lu, L. N. Ji, Z. W. Mao, *Metallomics*, **2014**, 6, 978.

4.5.3. Interacción con ADN

La interacción ADN-fármacos constituye el mecanismo de actuación de una gran cantidad de medicamentos. En consecuencia, el ADN es una molécula diana importante para el desarrollo de nuevos fármacos, tales como los anticancerígenos.⁵⁴ Existen tres formas de interacción no covalentes con el ADN: intercalación, interacción con los surcos (mayor o menor) e interacción electrostática.^{55,56}

Se han iniciado estudios preliminares de interacción con ADN del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **3**, por ser el que presenta una mayor estabilidad y solubilidad adecuada en el intervalo de concentraciones de trabajo. Estos estudios se realizaron mediante espectroscopia Uv-Vis (Figura 148).

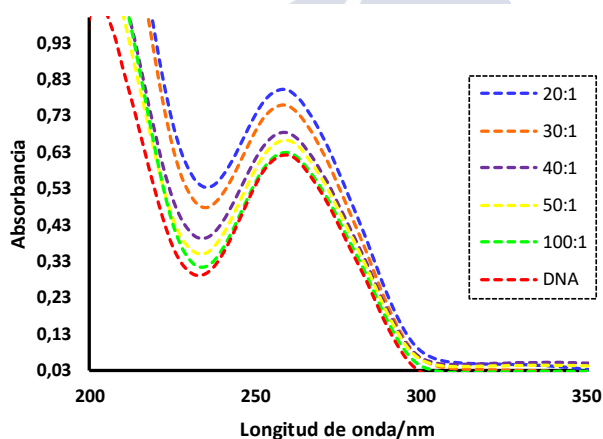


Figura 148. Espectro de absorción del ct-DNA a diferentes ratios de concentración del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **3**.

Los espectros Uv-Vis para el estudio de la interacción ADN-complejo se registraron a una concentración constante de ct-ADN (150 μM) en 20 mM de NaCl, 1 mM de PBS como tampón y en presencia del complejo

⁵⁴ a) P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12309. b) C. Gossens, I. Tavernelli, U. Rothlisberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10921.

⁵⁵ R. Paulchadhuri, P. J. Hergenrother, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2007**, *18*, 497.

⁵⁶ A. A. Almaqwashi, T. Paramanathan, I. Rouzina, M. C. Williams, *Nucleic Acids Res.*, **2016**, *44*, 3971.

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **3** (stock 250 μM en CH_3CN) a diferentes ratios, manteniendo una temperatura constante (25 $^\circ\text{C}$) en el intervalo 800-200 nm.

El ADN presenta un máximo de absorción a 260 nm; esta banda aumenta su absorbancia al incrementar la concentración del complejo (Figura 148).^{57,58}

La constante de enlace con el ADN ($\lambda = 260$ nm) tiene un valor de $K \approx 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ y se ha calculado aplicando la expresión (1),^{59,60} donde A_0 representa la absorbancia libre del complejo y A la absorbancia en presencia del ADN. Esta constante de unión es mucho menor que la de otros complejos de oro presentes en la bibliografía.⁶¹ En consecuencia, es probable que el carácter citotóxico del complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **3** no sea debido a su interacción con el ADN, por lo que es necesario explorar otras posibles dianas biológicas.

$$\frac{1}{A_0 - A} = \frac{1}{A_0} + \frac{1}{K \times A_0 \times [\text{ADN}]} \quad (1)$$

4.5.4. Inhibición de la tiorredoxina reductasa (TrxR)

La tiorredoxina reductasa (TRxR) es una enzima con propiedades antioxidantes relevante para el crecimiento y desarrollo celular.⁶² Actualmente, se sabe que en células tumorales la TrxR está sobreexpresada, evitando los mecanismos de apoptosis o necrosis y causando el crecimiento tumoral.⁶³ Es por ello que la TrxR se ha convertido en una de las moléculas diana más relevantes para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos.

⁵⁷ M. D'Abramo, C. L. Castellazi, M. Orozco, A. Amadei, *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 8697.

⁵⁸ C. E. Crespo-Hernández, B. Cohen P. M. Hare, B. Kohler, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1977.

⁵⁹ E. Buraka, C. Y.-C. Chen, M. Gavare, M. Gruve, G. Makarenkova, V. Nikolajeva, I. Bisenieks, I. Brūvere, E. Bisenieks, G. Duburs, N. Sjakste, *Chem. Biol. Interact.*, **2014**, *220*, 200.

⁶⁰ S. Zhang, X. Sun, Z. Jing. F. Qu, *Spectrochim. Acta A*, **2011**, *82*, 213.

⁶¹ a) M. Navarro, C. Hernández, I. Colmenares, P. Hernández, M. Fernández, A. Sierraalta, E. Marchán, *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, *101*, 111. b) L. R. Gouvea, L. S. García, D. R. Lachter, P. R. Nunes, F. de Castro Pereira, E. P. Silveira-Lacerda, S. R. W. Louro, P. J. S. Barbeira, L. R. Teixeira, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 67.

⁶² E. S. J. Arnér, A. Holmgren, *Eur. J. Biochem.*, **2000**, *267*, 6102.

⁶³ a) S. Urig, K. Becker, *Semin. Cancer Biol.*, **2006**, *16*, 452. b) J. Lu, E.-H. Chew, A. Holmgren, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **2007**, *104*, 12288. c) T. C. Karlenius, K. F. Tonissen, *Cancers*, **2010**, *2*, 209.

Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que los complejos derivados de oro(I/III) poseen una importante capacidad inhibitoria de esta enzima,⁶⁴ especialmente aquellos con grupos fosfina y enlaces Au-S. La TrxR es una selenoproteína que contine secuencias de cisteínas y selenocisteínas en su centro activo.⁶⁵ Los complejos de oro son capaces de coordinarse al selenio y, en consecuencia, modificar el centro activo inhibiendo la enzima y causando la muerte celular.

Teniendo en cuenta estos precedentes se ha evaluado la capacidad inhibitoria de la TrxR para el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ **1** y su correspondiente homólogo de síntesis tradicional, $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$,¹⁴ preparado con anterioridad en el grupo de investigación. La inhibición se evaluó mediante ensayos que estudian la reducción de DTNB empleando enzima TrxR de ratón en presencia de complejo, tal como se detallará en profundidad en el apéndice (A7). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 28.

Complejos	IC ₅₀ / μM
$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ 1	0.875
$[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$	0.083

Tabla 28. Concentración inhibitoria de la enzima TrxR para los complejos $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$ **1** y $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$.¹⁴

Los valores de IC₅₀ de ambos complejos muestran un fuerte carácter inhibitorio de la actividad de la TrxR a concentraciones del orden μM. Particularmente, el complejo $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$ presenta un valor de IC₅₀, 0.083 μM, 10 veces superior que el complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$, 0.875 μM. Este hecho puede estar relacionado con las estructuras de ambos complejos. El complejo $[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{Me}})(\text{Cl})_2]$ (Figura 72, derecha) contiene ligandos hemilábiles (Cl⁻), los

⁶⁴ a) J. A. Lessa, J. C. Guerra, L. F. de Miranda, C. F. D. Romeiro, J. G. Da silva, I. C. Mendes, N. L. Speziali, E. M. Souza-Fagundes, H. Beraldo, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 1729. b) L. Ortego, F. Cardoso, S. Martins, M. F. Fillat, A. Laguna, M. Meireles, M. D. Villacampa, M. Concepción Gimeno, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *130*, 32. c) T. V. Serebryanskaya, A. S. Lyakhov, L. S. Ivashkevich, J. Schur, C. Frias, A. Prokop, I. Ott., *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 1161. d) V. Rodríguez-Fanjul, E. López-Torres, M. A. Mendiola, A. M. Pizarro, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *148*, 372.

⁶⁵ a) S. dai, M. Saarinen, S. Ramaswamy, Y. Meyer, J.-P. Jacquot, H. Eklund, *J. Mol. Biol.*, **1996**, *264*, 1044. b) L. Zhong, E. S. J. Arnér, A. Holmgren, *Proc Natl. Acad. Sci USA*, **2000**, *97*, 5854.

cuales pueden ser fácilmente sustituidos, permitiendo una mejor unión al centro activo de la enzima.

No obstante, aunque las estructuras de los dos complejos sean diferentes ambos promueven la muerte celular. Es probable que el mecanismo de acción no solo inhiba la TrxR sino que sea más complejo, implicando otras dianas que deberán ser estudiadas en un futuro.

4.5.5. Estudios de biodistribución celular

En los estudios de citotoxicidad anteriormente comentados (apartado 4.5.1) se ha observado una cierta actividad citotóxica para los complejos de oro(I) ensayados.

En consecuencia, el siguiente paso para averiguar las potenciales aplicaciones biológicas de nuestros complejos metálicos es evaluar si son capaces de atravesar la membrana celular y una vez dentro hacia donde se dirigen. Por ello, en colaboración con el grupo de *Química de Oro y Plata* de la profesora M^a Concepción Gimeno Floría (ISQCH, CSIC-Universidad de Zaragoza) se han realizado estudios de biodistribución celular empleando microscopía confocal.

La microscopía confocal es una técnica que nos permite detectar imágenes en alta resolución correspondientes a la luz emitida por moléculas fluorescentes. Empleando esta técnica con células marcadas (fluorocromos) e incubadas en presencia de nuestros complejos se puede averiguar la posición de éstos en el medio celular.^{66,67}

⁶⁶ a) P. A. Piepenhagen *et al.*, *Microsc. Res. Tech.*, **2010**, *73*, 694. b) A. B. Mullick, Y. M. Chang, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, W. Tan, A. S. Veige, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 7440. c) L. Boselli, M. Carraz, S. Mazères, L. Paloque, G. González, F. Benoit-Vical, A. Valentin, C. Hemmert, H. Gornitzka, *Organomet.*, **2015**, *34*, 1046. d) S. A. Omar, P. A. Scattergood, L. K. McKenzie, C. Jones, N. J. Patmore, A. J. H. M. Meijer, J. A. Weinstein, C. R. Rice, H. E. Bryant, P. I. P. Elliott, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 13201. e) J. Li, Z. Tian, X. Ge, Z. Xu, Y. Feng, Z. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *163*, 830.

⁶⁷ a) V. Fernández-Moreira, M. L. Ortego, C. F. Williams, M. P. Coogan, M. D. Villacampa, M. C. Gimeno, *Organometallics*, **2012**, *31*, 5950. b) V. Fernández-Moreira, I. Marzo, M. C. Gimeno,

El protocolo de incubación empleado ha sido previamente establecido por el grupo de investigación de Gimeno y se detallará con mayor profundidad en el apéndice (A9). Cada muestra se incuba con una concentración final de complejo 10 μM (disuelto previamente en DMSO y no superando 0.5% en cada muestra) durante 4h a 37 $^{\circ}\text{C}$. La línea celular empleada es HeLa 229, en la que se realizaron los estudios de citotoxicidad. Se emplea como marcador tinte de mitocondrias (MitoTracker-red) y se realizan los diferentes procesos de lavado. Para el control (marcador) las muestras se han excitado a 556 nm mientras que para los complejos se ha empleado como longitud de onda de excitación 340 nm. El estudio de cada muestra se ha realizado por duplicado.

Solamente se observa luminiscencia por parte del complejo en las muestras incubadas con $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (Figura 149) en la periferia de las células. El compuesto parece aglomerarse en distintos puntos quedando atrapado en la parte exterior de la membrana celular y, en consecuencia, no es capaz de atravesarla. Este hecho podría ser debido a la lipofilidad del complejo.

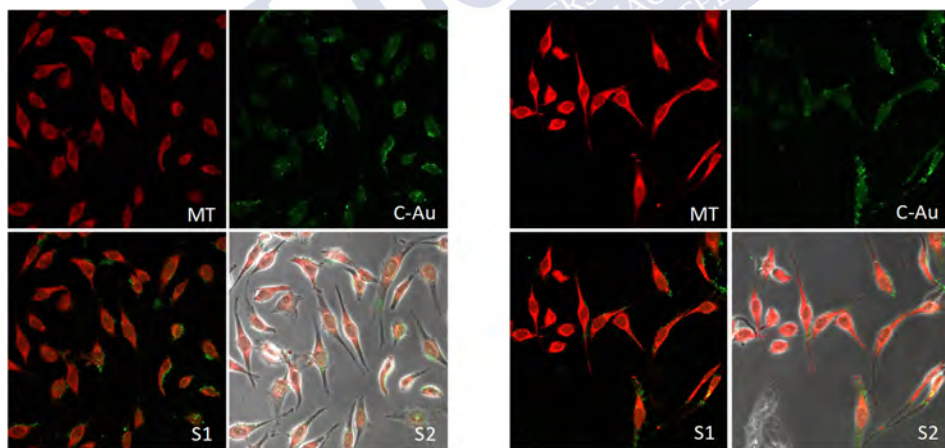


Figura 149. Imágenes correspondientes a células HeLa 229 incubadas con MitoTracker (MT), complejo $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (C-Au) con $\lambda_{\text{exc}} = 556$ y 340 nm, respectivamente. S1 y S2 se corresponden con la superposición de las imágenes sin y con contraste.

En los demás complejos no se ha observado emisión con claridad. Las imágenes obtenidas son similares a las del control, que al ser excitado a 340 nm ya posee una cierta emisión.

Los resultados obtenidos indican que los complejos de oro(I)-tiosemicarbazona estudiados no son capaces de penetrar al interior celular. Sin embargo, marcan futuras funcionalizaciones que debemos realizar en nuestros ligandos con el objetivo de mejorar su luminiscencia y solubilidad.

4.6. Conclusions

A family of six phosphine-thiosemicarbazone ligands HL^R ($R=H, Me, Et, Ph, MeOPh, NO_2Ph$) have been prepared with the aim to stabilize chalcogenide metal complexes in the absence of co-ligands.

The Cu(I), Ag(I) and Au(I) complexes have been synthesized using two different procedures: electrochemical methodology and chemical synthesis.

Both methodologies gave rise to different types of complexes. The Cu(I) complexes isolated from salts are mononuclear and neutral of the type $[Cu(HL^R)X]$ whereas those obtained from electrochemistry are polymeric $[Cu_n(L^R)_n]$ species. Ag(I) and Au(I) complexes are tetranuclear and dinuclear species, respectively, for both methodologies but, neutral in the case of electrochemical synthesis and cationic in the case of the complexes prepared with metal salts.

In the cases of Cu(I) and Ag(I) complexes derived from the ligand HL^{NO_2Ph} both procedures gave rise neutral complexes with the same stoichiometry.

Electrochemical synthesis is a cheap and viable pathway to prepare gold(I) complexes whose nature differ from those obtained by gold salts. This methodology will make available to scientists a wider family of gold complexes, highly demanded for biomedical and catalytic applications.

The cytotoxicity values for the gold complexes $[Au_2(L^{Me})_2]$ and $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ are moderate, but they do not improve the values of

the control, cisplatin. A mechanism involving a DNA interaction is discarded for the studied complexes being more possible the existence of other target molecules as TrxR. Finally, an apoptosis mechanism for the cell death is proposed when these complexes are used as metallodrugs.



5. Complejos metálicos derivados de un ligando fosfino-semicarbazona (HS^{Ph})

Las semicarbazonas son compuestos menos estudiados que las tiosemicarbazonas respecto a sus aplicaciones a nivel biológico.¹ Sin embargo, poseen propiedades interesantes que hacen que estos compuestos hayan sido estudiados como posibles medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de la epilepsia,² anticancerígenos,³ herbicidas⁴ o sensores químicos⁵ entre otras aplicaciones. Además, al igual que ocurre con las tiosemicarbazonas, su actividad está potencialmente relacionada con su capacidad para coordinarse a metales de transición.⁶

Por lo general, las semicarbazonas actúan como ligandos dadores [NO], originando anillos quelato de cinco miembros, de forma similar a los ligandos tiosemicarbazona anteriormente presentados. La capacidad coordinativa de estos ligandos frente a iones metálicos de diferente naturaleza también se puede modular introduciendo átomos adicionales dadores en su estructura.

Las semicarbazonas han sido ampliamente exploradas como ligandos frente a iones metálicos divalentes de carácter duro o intermedio: Cu(II),⁷ Co(II)⁸

¹ a) X. Du, C. Guo, E. Hansell, P. S. Doyle, C. R. Caffrey, T. P. Holler, J. H. McKerrow, F. E. Cohen, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2695. b) M. E. Jung, B. T. Chamberlain, C.-L. Ho, E. J. Gillespie, K. A. Bradley, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, *5*, 363. c) Y. Tu, C. Wang, Z. Yang, B. Zhao, L. Lai, Q. Yang, P. Zheng, W. Zhu, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, **2018**, *16*, 462.

² R. K. Prasas, S. Raja, *Biomed. Pharmacother.*, **2017**, *95*, 1451.

³ V. Jevtovic, *Research In Cancer and Tumor*, **2014**, *3*, 1.

⁴ P. Kapoor, R.V. Singh, N. Fahmi, *J. Coord. Chem.*, **2012**, *65*, 262.

⁵ C. Mohan, K. Sharma, S. Chandra, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **2017**, *9*, 35.

⁶ a) M. B. Ezhova, B. O. Patrick, K. N. Sereviatne, B. R. James, F. J. Waller, M. E. Ford, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 1482. b) C. Mohan, K. Sharma, S. Chandra, *Jordan J. Chem.*, **2017**, *12*, 39.

⁷ a) O. M. I. Adly, A. Taha, S. A. Fahmy, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1186*, 362. b) C. C. Gatto, M. A. S. Chagas, I. J. Lima, F. M. Andrade, H. D. Silva, G. R. Abrantes, E. P. S. Lacerda, *Trans. Met. Chem.*, **2019**, *44*, 329.

⁸ a) P. R. Shirode, *World J. Pharm. Res.*, **2017**, *6*, 1494. b) R. S. Vidhya, N. G. Rathika, *Elixir Appl. Chem.*, **2018**, *114*, 49514.

o Ni(II)⁹ dando lugar fundamentalmente a complejos monómeros iónicos, [M(HL)]X₂, donde X= Cl⁻, Br⁻..., o neutros del tipo [M(L)]. Sin embargo, existen pocos ejemplos en la bibliografía de complejos de semicarbazona con metales monovalentes como Cu(I)¹⁰ y ninguno en los casos de Ag(I) y Au(I).

Con el objetivo de lograr estabilizar los complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I) se ha decidido introducir un átomo de fósforo en la estructura de estos ligandos semicarbazona, de forma similar al estudio realizado en el capítulo 4 con las fosfino-tiosemicarbazonas.

5.1. Ligandos fosfino-semicarbazona (HS^R)

Se ha intentado sintetizar una familia de ligandos semicarbazona derivados de 2-difenilfosfinobenzaldehído y las semicarbazidas sustituidas en la posición 4-N terminal con grupos etil, fenil y metoxifenil. En el caso de los ligandos etil y metoxifenil sustituidos no se han podido obtener debido a la imposibilidad de sintetizar las semicarbazidas precursoras a partir de sus correspondientes isocianatos. Solamente se ha podido aislar el ligando fenilsemicarbazona (HS^{Ph}, Figura 150). En este capítulo, se presenta el estudio coordinativo del ligando HS^{Ph} frente a los iones Cu(I), Ag(I) y Au(I). Asimismo, en el caso de los complejos de Ag(I) se tratará de establecer si existe influencia del contraión en la estructura de los compuestos formados.

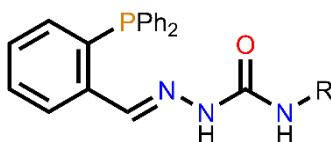


Figura 150. Ligando fenilfosfino-semicarbazona (HS^{Ph}).

La semicarbazona HS^{Ph} sintetizada es potencialmente tridentada [PNO] y presenta un átomo de hidrógeno en posición hidrazídica de marcado carácter

⁹ a) S. Chandra, S. Hooda, P. K. Tomar, A. Malik, A. Kumar, S. Malik, S. Gautam, *Mat. Sci. Eng. C*, **2016**, *62*, 18. b) R. Rai, R. Kumari, B. K. Rai, *Asian J. Chem.*, **2017**, *29*, 2707.

¹⁰ a) S. J. Tan, Y. K. Yan, P. P. F. Lee, K. H. Lim, *Future Med. Chem.*, **2010**, *2*, 1591. b) P. H. O. Santiago, M. Fujimori, M. A. S. Chagas, E. L. França, C. Honorio-França, C. C. Gatto, *Struct. Chem.*, **2019**, *1*.

ácido, lo que lo hace adecuado para la síntesis de complejos por medio de una metodología electroquímica.

5.1.1. Síntesis del ligando

La síntesis del ligando semicarbazona HS^{Ph} se ha realizado mediante condensación entre el 2-difenilfosfinobenzaldehído y la 4-fenilsemicarbazida (Figura 151). A continuación, se describe el procedimiento sintético utilizado para su obtención.

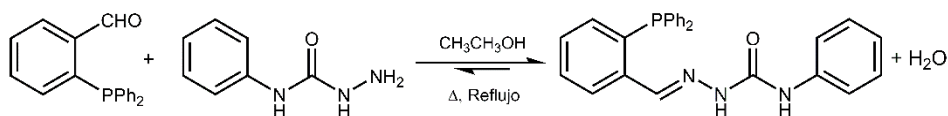


Figura 151. Síntesis del ligando fosfino-semicarbazona (HS^{Ph}).

HS^{Ph} . En un matraz de fondo redondo se disuelve 2-difenilfosfinobenzaldehído (1.0 g, 3.4 mmol) en 30 mL de etanol absoluto, añadiendo una punta de espátula de ácido *p*-toluensulfónico. A continuación, se añade una disolución etanólica (20 mL) de 4-fenilsemicarbazida (0.54 g, 3.4 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se realizan purgas periódicas de la mezcla azeotrópica etanol/agua empleando un colector Dean-Stark previamente acoplado. Finalmente, se concentra la disolución de reacción a mitad de volumen y se deja enfriar a 5 °C durante 18 h. Transcurrido este tiempo se observa la formación de un precipitado blanco que se filtra a vacío y se lava con dietiléter. Rendimiento: 1.17 g (79%).

5.1.2. Caracterización del ligando HS^{Ph}

Para la caracterización del ligando HS^{Ph} se han empleado las técnicas habituales para compuestos orgánicos, tanto en estado sólido (análisis elemental y espectroscopia infrarroja) como en disolución (espectrometría de masas y espectroscopia de RMN de 1H , ^{13}C y ^{31}P), las cuales han permitido verificar tanto su obtención.

5.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

El ligando HS^{Ph} es un sólido pulverulento de color blanco estable frente a la acción de la luz y al aire a temperatura ambiente. No es soluble en disolventes habituales como metanol y acetonitrilo, es parcialmente soluble en etanol absoluto y muy soluble en dimetilsulfóxido.

La concordancia entre los datos analíticos experimentales y teóricos (Tabla 29) indican que el ligando se ha obtenido con un alto grado de pureza.

	Fórmula molecular	%C	%H	%N
HS ^{Ph}	C ₂₆ H ₂₂ N ₃ OP	73.2 (73.7)	5.2 (5.2)	9.2 (9.9)
			Experimental (Teórico)	

Tabla 29. Datos analíticos del ligando HS^{Ph}.

5.1.2.2. Espectroscopia infrarroja

El espectro de infrarrojo del ligando HS^{Ph} se ha registrado empleando la técnica de transmisión con pastillas de KBr (Figura 152). La asignación de las bandas se ha realizado en base a la bibliografía consultada¹¹ y a nuestra experiencia.¹²

En el espectro IR (Figura 152) se destaca la banda correspondiente al grupo carbonilo (1688 cm⁻¹) característico de las semicarbazonas. La obtención del ligando se confirma por la presencia de las bandas $\nu_{(C=N + C-N)}$ a 1597, 1539 y 1501 cm⁻¹ que indican la formación del enlace imino. Adicionalmente, se observa una banda a 1142 cm⁻¹ debida a la vibración N-N y dos bandas a 3327 y

¹¹ a) K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, **1997**, John Wiley & Sons, New York. b) R. Al-Wabli, A. R. Al-Ghamdi, H. A. Ghabbour, M. H. Al-Agamy, M. I. Attiea., *Molecules*, **2019**, *24*, 200. c) R. N. Soek, C. M. Ferreira, F. S. Santana, D. L. Hughes, G. Poneti, R. R. Ribeiro, F. S. Nunes, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1184*, 254.

¹² a) M. Fondo, A. Sousa, M. R. Bermejo, A. García-Deibe, A. Sousa-Pedrares, O. L. Hoyos, M. Helliwell, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 703-710. b) R. Pedrido, M. J. Romero, M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, M. Maneiro, M. J. Rodríguez, G. Zaragoza, *Dalton Trans.*, **2006**, 5304. c) A. Castiñeiras, R. Pedrido, G. Pérez-Alonso, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 5106. d) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 3572. e) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1363.

3192 cm^{-1} correspondientes a los grupos NH hidrazídicos y amídicos presentes en el ligando semicarbazona.

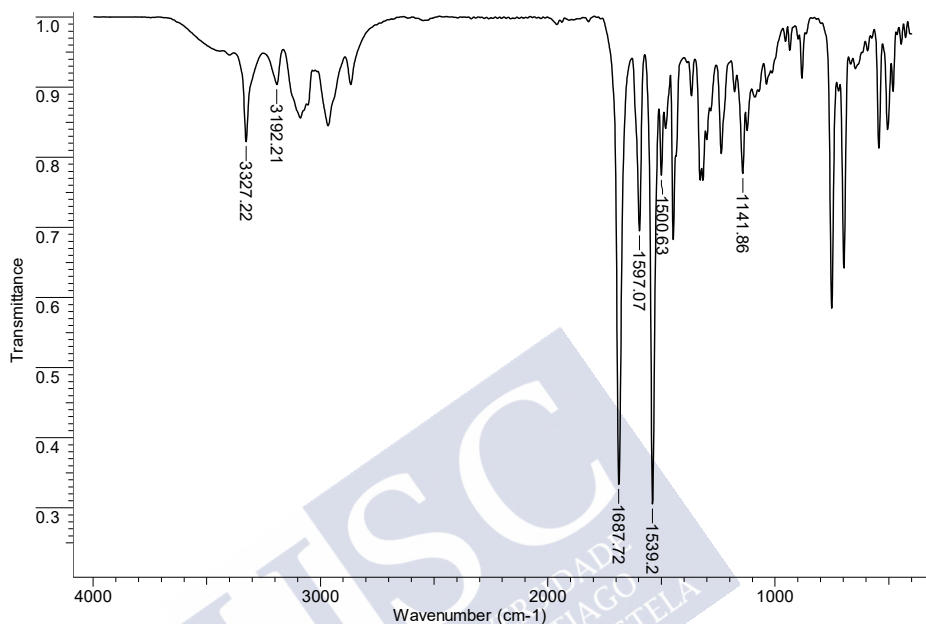


Figura 152. Espectro IR del ligando HS^{Ph} .

5.1.2.3. Espectrometría de masas

El espectro de masas del ligando semicarbazona HS^{Ph} (Figura 153) se ha obtenido empleando la técnica de ionización por electrospray en modo positivo (ESI^+).

En el espectro se observa un fragmento a 424.16 m/z que se corresponde con el ion molecular $[\text{HL}+\text{H}]^+$, confirmando la formación del ligando. Adicionalmente, aparecen otras señales de menor intensidad y mayor masa molecular que se deben, probablemente, a la asociación de fragmentos en estado gaseoso.

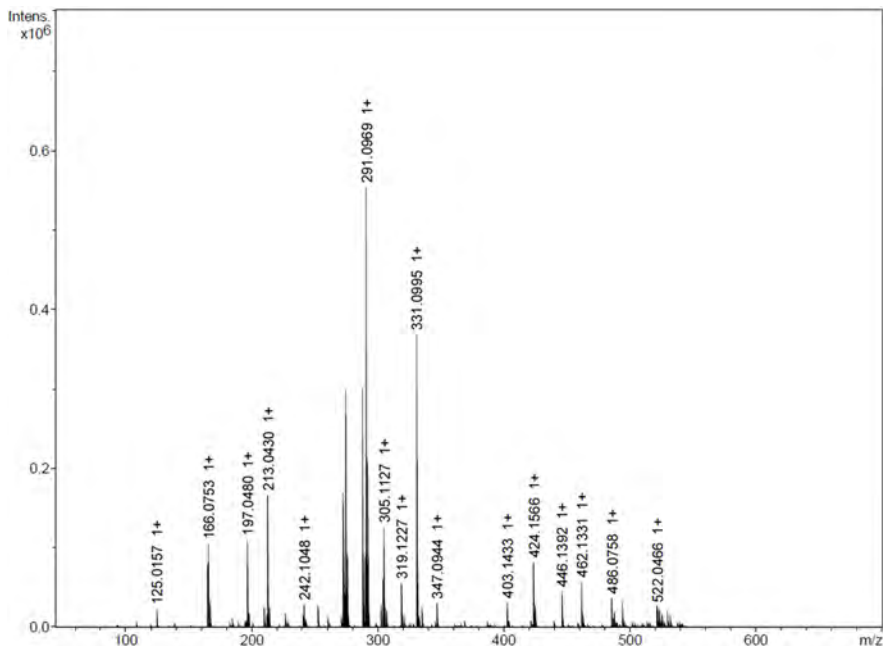


Figura 153. Espectro de masas ESI+ del ligando HS^{Ph}.

5.1.2.4. Espectroscopía de RMN

La obtención y pureza del ligando se ha confirmado mediante espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P, empleando DMSO-d₆. Los espectros también se registraron en CD₃CN debido a la inestabilidad en DMSO de muchos de los complejos posteriormente sintetizados. Las señales se asignaron en base a nuestra experiencia¹² y a la bibliografía consultada.^{13,14}

5.1.2.4.1. RMN de ¹H

A continuación, se muestra la superposición del RMN de ¹H del ligando semicarbazona HS^{Ph} en DMSO-d₆ y CD₃CN.

¹³ E. Pretch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*. España, **1985**.

¹⁴ a) G. Singh, K. Thakur, *Orient. J. Chem.*, **2018**, *34*, 3095. b) S. U. Qazi, S. U. Rahman, A. N. Awan, M. al-Rashida, R. D. Alharthy, A. Asari, A. Hameed, J. Iqbal, *Bioorg. Chem.*, **2018**, *79*, 19. c) Naveen, R. K. Tittal, P. Yadav, K. Lal, G. C. Dashrath, A. Kumar, *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 8052.

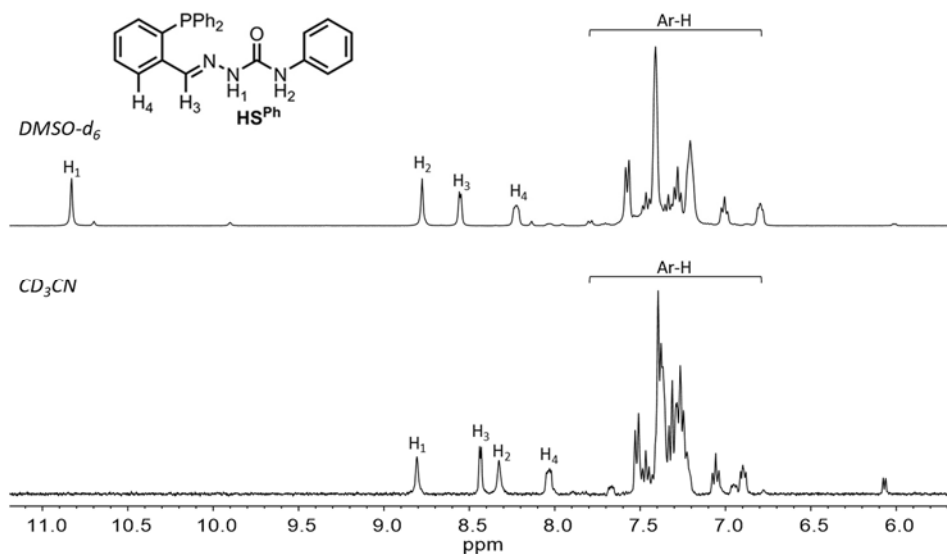


Figura 154. Superposición de los espectros de RMN de ^1H del ligando HS^{Ph} en DMSO-d_6 (superior) y CD_3CN (inferior).

En el espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 (Figura 154, superior) la señal correspondiente al grupo NH hidrazídico (H_1) aparece como un singlete alrededor de 10.8 ppm, mientras que el grupo NH amídico (H_2) se sitúa a campo más alto como un singlete en torno a 8.8 ppm. El protón del grupo imino (H_3) aparece como un doblete a 8.6 ppm debido a su acoplamiento con el átomo de fósforo. Finalmente, los protones aromáticos se sitúan en el intervalo 8.5-6.7 ppm.

El espectro de RMN de ^1H varía ligeramente en CD_3CN (Figura 154, inferior), observando como las señales correspondientes al protón hidrazídico (H_1 , 8.8 ppm), al protón imino (H_3 , 8.4 ppm) y al NH amídico (H_2 , 8.0 ppm) se desplazan a campo más alto. Cabe destacar que el desplazamiento de la señal H_1 , de aproximadamente 2 ppm, es muy superior al de las demás. Los protones aromáticos (Ar-H) se sitúan en un intervalo similar al del espectro obtenido en DMSO .

5.1.2.4.2. RMN de ^{13}C

El espectro de RMN de ^{13}C del ligando semicarbazona HS^{Ph} (Figura 155) se realizó en DMSO-d_6 a fin de obtener un espectro de mejor calidad, dado que el ligando es mucho menos soluble en CD_3CN . En el espectro se observa una señal a 152.8 ppm característica del grupo carbonílico de la semicarbazona, el carbono imínico se sitúa a 138.9 ppm y los carbonos aromáticos en el intervalo 135.8-119.8 ppm.

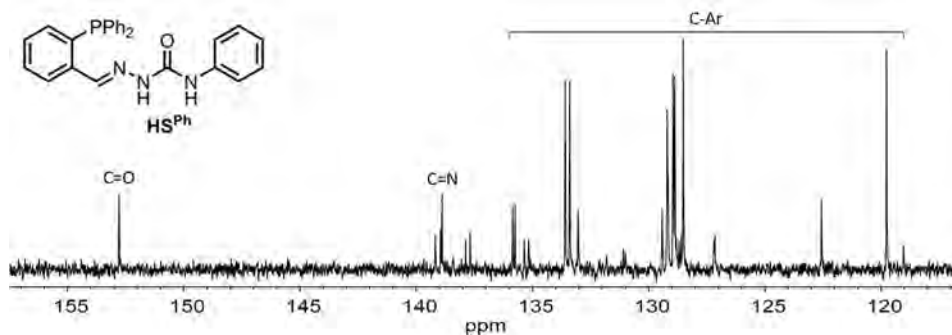


Figura 155. Espectro de RMN de ^{13}C del ligando HS^{Ph} en DMSO-d_6 .

5.1.2.4.3. RMN de ^{31}P

En el espectro de RMN de ^{31}P (Figura 156) del ligando se observa una única señal, a -14.1 ppm en DMSO-d_6 y a -12.8 ppm en CD_3CN , correspondiente al átomo de fósforo en estado de oxidación III.

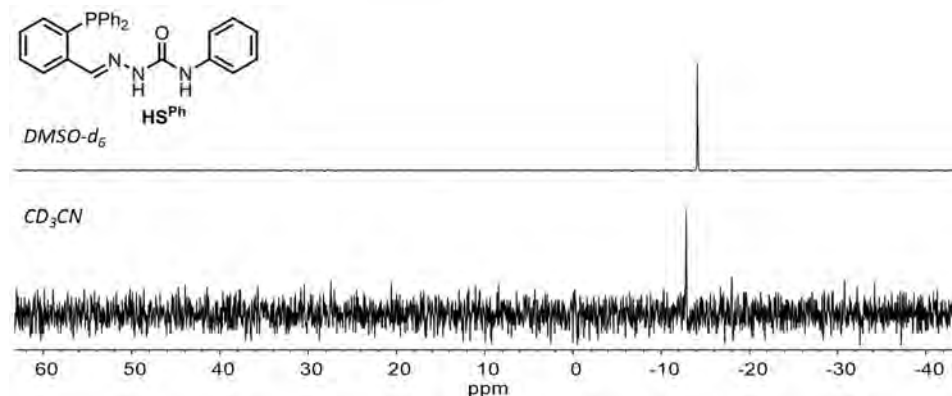


Figura 156. RMN de ^{31}P del ligando HS^{Ph} en DMSO-d_6 (superior) y CD_3CN (inferior).

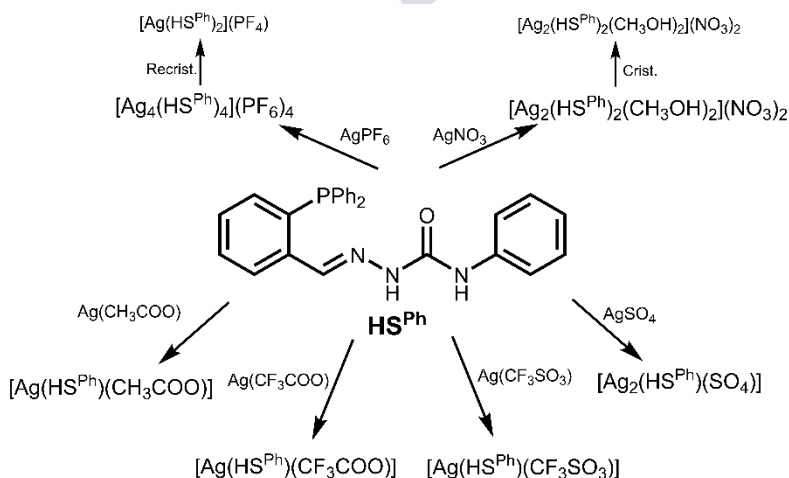
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos

Al igual que en el caso de los ligandos tiosemicarbazona, para la síntesis de los complejos derivados del ligando HS^{Ph} se han empleado dos metodologías. Un procedimiento tradicional en el que se emplea como precursor metálico una sal metálica y la síntesis electroquímica que utiliza directamente el metal.

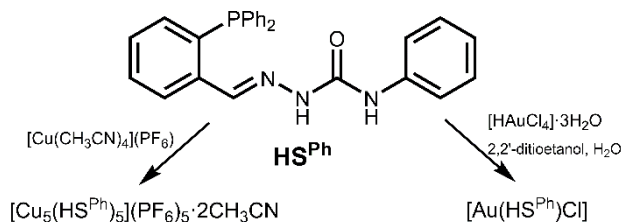
Ambas metodologías de síntesis se utilizaron para la preparación de los complejos de cobre(I), plata(I) y oro(I). Adicionalmente, se sintetizaron los complejos de plata(I) a partir de diferentes sales de plata (acetato, trifluoroacetato, trifluorometanosulfonato...) para averiguar cómo los diferentes contraiones de la sal de Ag(I) influyen en la naturaleza de los complejos aislados.

5.2.1. Síntesis química de los complejos

En el Esquema 10 se representan los complejos de Ag(I) obtenidos mediante síntesis tradicional, mientras que en el Esquema 11 se recogen los de Cu(I) y Au(I). El procedimiento empleado es análogo para todos ellos, por lo que se describe a modo de ejemplo la síntesis del complejo [Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)]. Las condiciones experimentales se recogen en la Tabla 30.



Esquema 10. Complejos de plata(I) obtenidos por síntesis química.



Esquema 11. Complejos de cobre(I) y oro(I) obtenidos por síntesis química.

[Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)]. Se disuelve el ligando HS^{Ph} (0.1 g, 0.24 mmol) en 30 mL de metanol, calentando suavemente (40 °C) para favorecer su disolución. Como no es del todo soluble la síntesis se realiza en suspensión. A continuación, se añade trifluoroacetato de plata(I) (0.052 g, 0.24 mmol) y se calienta a reflujo durante 30 min. Durante este tiempo se observa la formación de una disolución incolora transparente. Se concentra esta disolución a pequeño volumen y se enfría a 5 °C durante 24 h. El sólido blanco obtenido se filtra a vacío, se lava con dietiléter (2 x 5 mL) y se seca en un desecador.

HS ^{Ph} (0.100 g, 0.24 mmol)	Sal metálica	t/min	Disolvente
[Cu ₅ (HS ^{Ph}) ₅](PF ₆) ₅ · 2CH ₃ CN	91 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ CN
[Ag ₄ (HS ^{Ph}) ₄](PF ₆) ₄	61 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ CN
[Ag ₂ (HS ^{Ph}) ₂ (CH ₃ OH) ₂](NO ₃) ₂	41 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH
[Ag ₂ (HS ^{Ph})(SO ₄)]	75 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH
[Ag(HS ^{Ph})(CH ₃ COO)]	40 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH
[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ COO)]	53 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH
[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ SO ₃)]	62 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH
[Au(HS ^{Ph})Cl]	95 mg, 0.24 mmol	30	CH ₃ OH

Tabla 30. Condiciones de síntesis de los complejos de síntesis química derivados del ligando fosfino-semicarbazona HS^{Ph}.

En el caso particular del complejo de oro(I) se realiza una etapa de reducción previa (ver apartado 3.2.1) dado que el precursor metálico, [HAuCl₄] · 3H₂O, está en estado de oxidación III.¹⁵ Asimismo, en la síntesis en la que se emplea AgPF₆ como precursor el disolvente utilizado fue acetonitrilo.

¹⁵ A. K. H. Al-Sa'ady, C.A. McAuliffe, R. V. Parish, J. A. Sandbank, *Inorg. Synth.*, **1984**, 23, 191.

La estequiometría de los complejos obtenidos depende fundamentalmente del centro metálico.

El complejo de Cu(I) es el que presenta una mayor nuclearidad, $[M_5(HL)_5]^{5+}$, y es de naturaleza iónica debido a la presencia de un contraión voluminoso y no coordinante como el hexafluorofosfato. El complejo de Au(I) es mononuclear y neutro del tipo $[M(HL)(Cl)]$. En cuanto a los complejos de Ag(I) los derivados de hexafluorofosfato y nitrato presentan estequiometrías tetranucleares iónicas del tipo $[M_4(HL)_4](X)_4$ (donde $X = PF_6^-$ y NO_3^-). Los derivados de acetato, trifluoroacetato y trifluorometanosulfonato, son análogos entre sí, resultando ser complejos mononucleares y neutros $[M(HL)X]$ (donde $X = CH_3COO^-$, CF_3COO^- y $CF_3SO_3^-$).

Mención aparte merece el complejo de Ag(I) obtenido a partir de sulfato de plata. La naturaleza dianiónica del grupo sulfato obliga a que la relación estequiométrica sea 1:2 con respecto al metal, dado que el ligando semicarbazona no ha experimentado ningún proceso de desprotonación en la síntesis. El complejo aislado es dinuclear y neutro del tipo $[M_2(HL)(SO_4)]$.

Por lo tanto, se observa como los diferentes contraiones sí influyen en la naturaleza y estequiometría de los complejos de Ag(I) obtenidos.

5.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos de síntesis química derivados del ligando HS^{Ph} son sólidos de aspecto pulverulento que presentan diversos colores. Son estables frente a la luz y al aire en estado sólido y temporalmente en disolución.

La solubilidad varía en función del centro metálico y del contraión en los disolventes habituales de trabajo (metanol, acetonitrilo, éter...). El complejo de Cu(I) presenta una solubilidad intermedia dentro de la serie mientras que el de Au(I) es el más soluble. Por último, los compuestos de Ag(I) son los más insolubles, especialmente los derivados de sulfato y acetato.

Los datos correspondientes al análisis elemental de los complejos, que se recogen en la Tabla 31, nos permiten proponer diferentes estequiometrías que

serán posteriormente confirmadas por el resto de las técnicas de caracterización.

Complejos HL ^H	% C	% H	% N	% S
[Cu ₅ (HS ^{Ph}) ₅](PF ₆) ₅ ·2CH ₃ CN	49.1 (49.6)	3.6 (3.6)	7.5 (7.3)	-
[Ag ₄ (HS ^{Ph}) ₄](PF ₆) ₄	46.4 (46.2)	3.3 (3.3)	6.2 (6.2)	-
[Ag ₂ (HS ^{Ph}) ₂ (CH ₃ OH) ₂](NO ₃) ₂	49.9 (50.3)	3.9 (4.1)	9.0 (9.0)	-
[Ag ₂ (HS ^{Ph})(SO ₄)]	42.8 (42.5)	3.1 (3.0)	5.3 (5.7)	4.2 (4.4)
[Ag(HS ^{Ph})(CH ₃ COO)]	56.9 (57.0)	4.3 (4.3)	6.9 (7.1)	-
[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ COO)]	52.9 (52.2)	3.4 (3.4)	6.7 (6.5)	-
[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ SO ₃)]	47.8 (47.7)	3.4 (3.3)	6.2 (6.2)	4.4 (4.7)
[Au(HS ^{Ph})Cl]	47.5 (47.6)	3.4 (3.4)	6.4 (6.4)	-

Experimental (Teórico)

Tabla 31. Datos analíticos de los complejos de síntesis química derivados del ligando HS^{Ph}.

5.2.1.2. Espectroscopia infrarroja

Se registraron los espectros de infrarrojo de los complejos empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo 400-4000 cm⁻¹. En la Tabla 32 se muestran las bandas más significativas; su asignación se ha realizado en base a la bibliografía consultada¹¹ y a nuestra experiencia.¹²

La coordinación del ligando al centro metálico provoca ligeros desplazamientos en las bandas de vibración y modificaciones en sus intensidades. Este hecho se refleja en un desplazamiento de las bandas correspondientes al enlace imino ($\nu_{C=N} + \nu_{C-N}$) debido a la participación del nitrógeno imínico en la coordinación al centro metálico o bien a modificaciones en el esqueleto semicarbazona.

Todos los complejos metálicos presentan una banda alrededor de 1680 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonilo (C=O) desplazada a números de onda menores, excepto en el complejo de Au(I). Adicionalmente, en los complejos de Ag(I) con contraión acetato y trifluoroacetato se observa una banda correspondiente a la tensión ν_{C-O} a 1315 cm⁻¹, indicativo de que ambos aniones actúan como ligandos monodentados.¹¹ Asimismo, en el complejo

$[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$ el grupo nitrato presenta una banda a 1385 cm^{-1} que denota que este anión no se coordina al centro metálico.¹⁶

Complejos	$\nu_{\text{O-H}}/\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}} + \nu_{\text{C-N}}$
HS^{Ph}	3327 (m), 3192 (d)	1688 (f)	1597 (m), 1539 (f), 1501 (d)
$[\text{Cu}_5(\text{HS}^{\text{Ph}})_5](\text{PF}_6)_5 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	3385 (d)	1680 (d)	1599 (m), 1552 (m), 1500 (f)
$[\text{Ag}_4(\text{HS}^{\text{Ph}})_4](\text{PF}_6)_4$	3397 (m)	1682 (m)	1537 (m), 1489 (m)
$[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$	3445 (m)	1682 (m)	1599 (m), 1558 (m), 1537 (m)
$[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{SO}_4)]$	3228 (d)	1682 (m)	1599 (m), 1535 (f), 1443 (d)
$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{COO})]$	3399 (m)	1684 (m)	1591 (m), 1535 (mf), 1504 (m)
$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$	3393 (m), 3227 (d)	1678 (mf)	1597 (d), 1537 (f), 1501 (d)
$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)]$	3377 (d)	1680 (f)	1558 (f), 1539 (f), 1501 (m)
$[\text{Au}(\text{HS}^{\text{Ph}})\text{Cl}]$	3374 (m)	1686 (f)	1597 (m), 1533 (mf), 1501 (d)

(intensidad)

Tabla 32. Bandas IR (cm^{-1}) para los complejos de síntesis química derivados del ligando HS^{Ph} .

Otras bandas presentes en todos ellos son las relativas a las tensiones de los grupos amina ($\nu_{\text{N-H}} \approx 3300\text{ cm}^{-1}$) y del enlace N-N $\approx 1100\text{ cm}^{-1}$. En el compuesto derivado de NO_3^- también se observa una banda ancha a $\approx 3400\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a moléculas de H_2O de hidratación. La presencia de dicha banda dificulta la asignación de las bandas $\nu_{\text{N-H}}$ en este complejo.

Cabe destacar que en el complejo $[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{SO}_4)]$ la aparición de las bandas $\nu_{\text{S=O}}$ a 1233 y 1121 cm^{-1} indican que el contraión actúa como un ligando bidentado en su coordinación al centro metálico.¹¹

A modo de ejemplo, en la Figura 157 se muestra el espectro del complejo $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$.

¹⁶ a) A. Miller, C. H. Wilkins, *Anal. Chem.*, **1952**, *24*, 1253. b) B. M. Gatehouse, S. E. Livingstone, R. S. Nyholm, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4222. c) N. F. Curtis, Y. M. Curtis, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 804. d) J. I. Bullock, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1967**, *29*, 2257.

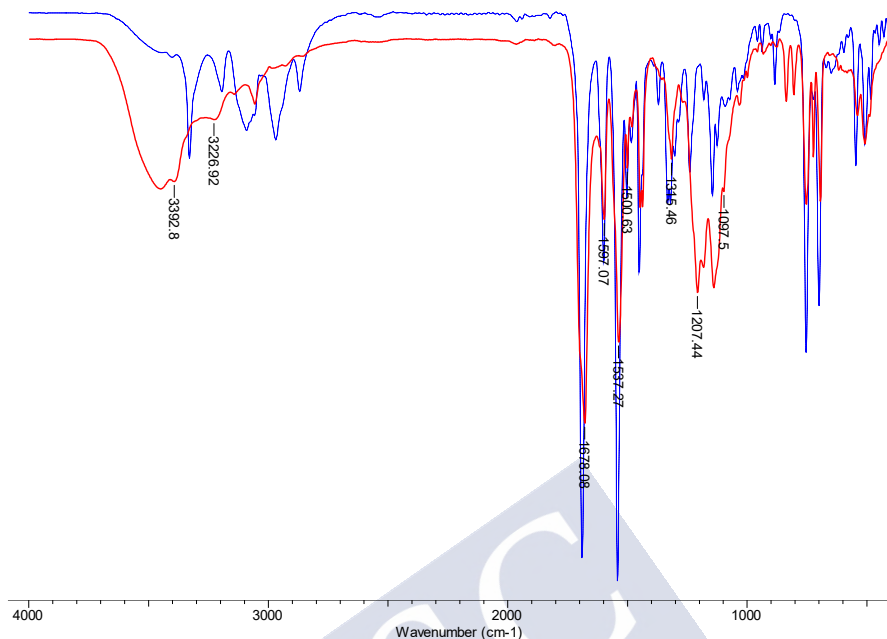


Figura 157. Superposición de los espectros de infrarrojo del complejo $[Ag(HS^{Ph})(CF_3COO)]$ (rojo) y del ligando HS^{Ph} (azul).

Adicionalmente, se realizó el espectro de infrarrojo lejano del complejo $[Au(HS^{Ph})Cl]$ en el que se observa una banda a 336 cm^{-1} característica del enlace $Au-Cl$.¹⁷ Este hecho estaría de acuerdo con la participación del cloruro como ligando, hecho que se corroborará en los estudios de conductividad.

5.2.1.3. Difracción de rayos X

La baja solubilidad de los complejos sintetizados en la mayoría de los disolventes habituales ha dificultado la cristalización de los complejos. Así en el caso de los complejos $[Cu_5(HS^{Ph})_5](PF_6)_5 \cdot 2CH_3CN$ y $[Au(HS^{Ph})Cl]$ no se han podido obtener cristales. Sin embargo, se han conseguido cristalizar diferentes complejos de $Ag(I)$, lo que nos ha permitido estudiar como el anión afecta a la nuclearidad y a la estructura de los complejos formados.

¹⁷ a) D. W. Freeman, F. G. Baglin, *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, **1981**, *17*, 161. b) S. Attar, W. H. Bearden, N. W. Alcock, E. C. Alyea, J. H. Nelson, *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*, 425.

A continuación, se discuten las estructuras cristalinas de los complejos $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$, $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})_2](\text{PF}_4)$ y $[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$.

5.2.1.3.1. Estructura del complejo $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$

La evaporación lenta de las aguas madres procedentes de la síntesis del compuesto $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$ ha proporcionado cristales válidos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los principales datos cristalográficos, distancias de enlace y ángulos se recogen en el apéndice (A11.3.1). A continuación, se discuten los aspectos fundamentales de la estructura.

El compuesto obtenido es un complejo neutro mononuclear de Ag(I) constituido por una unidad de ligando semicarbazona y un anión trifluoroacetato (CF_3COO^-) actuando como monodentado (Figura 158). El ligando semicarbazona se coordina al centro metálico como un sistema tridentado quelato [PNO] a través de los átomos de fósforo (P1), nitrógeno imínico (N1) y oxígeno del grupo carbonilo (O1). La cuarta posición de coordinación se completa con un átomo de oxígeno (O2) del anión trifluoroacetato que actúa como ligando monodentado, en concordancia con los resultados obtenidos por espectroscopia infrarroja (apartado 5.2.1.2).

Las distancias de enlace del entorno de coordinación presentes en la estructura $[\text{Ag1-P1 } 2.3748(5), \text{Ag1-N1 } 2.662(2), \text{Ag1-O1 } 2.617(1) \text{ y } \text{Ag1-O2 } 2.212 \text{ \AA}]$ son del orden de las encontradas para complejos de Ag(I) con estos átomos dadores.¹⁸ La rigidez estructural en torno al centro metálico condiciona la geometría tetraédrica distorsionada observada en la estructura, también denominada disfenoidal¹⁹ (Figura 158) $[\text{P1-Ag1-O2 } 161.31(4)^\circ, \text{P1-Ag1-N1 } 73.13(3)^\circ, \text{N1-Ag1-O1 } 62.38(4)^\circ \text{ y } \text{O1-Ag1-O2 } 79.42(5)^\circ]$.²⁰

¹⁸ a) H. Lang, M. Leschke, G. Rheinwald, M. Melter, *Inorg. Chem. Commun.*, **1998**, 1, 254. b) N. A. Eckert, A. Dinescu, T. R. Cundari, P. L. Holland, *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 7702.

¹⁹ a) L. Yang, D. R. Powell, R. P. Houser, *Dalton Trans.*, **2007**, 955. b) T. Komuro, K. Furuyama, T. Kitano, H. Tobita, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 751, 686.

²⁰ a) H. D. Arman, T. Miller, E. R. T. *Acta Cryst.*, **2010**, E66, m1211. b) M. Yousif, A. C. Cabelof, P. D. Martin, R. L. Lord, S. Groysman, *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 9794.

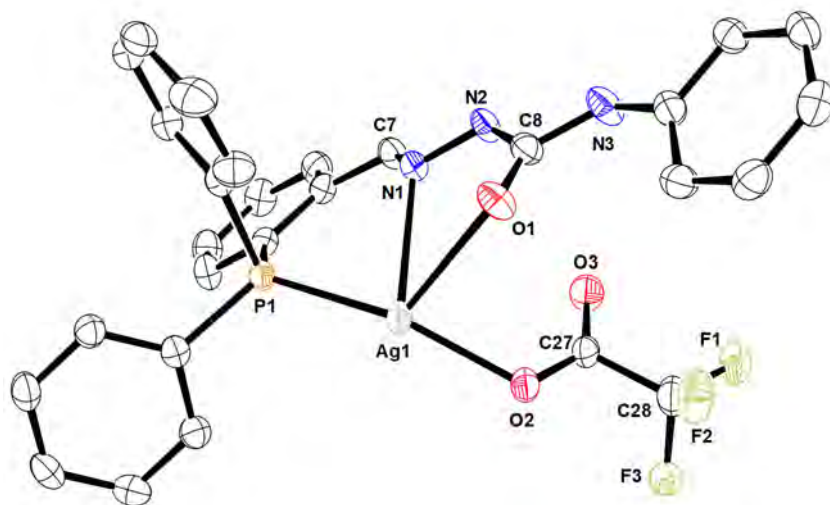


Figura 158. Representación ORTEP del complejo $[Ag(HS^{Ph})(CF_3COO)]$. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

En la estructura se establecen interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno con moléculas de complejos vecinos (Figura 159). Estas interacciones se establecen entre: a) los grupos NH amídico (N3) e hidrazídico (N2) de un complejo con el oxígeno libre (O3) del grupo CF_3COO^- de un complejo vecino $[N2-H2N \cdots O3$ 2.169 Å y $N3-H3N \cdots O3$ 2.098 Å]; b) entre el mismo grupo NH hidrazídico (N2) y un átomo de flúor (F1) del ligando CF_3COO^- vecino $[N2-H2N \cdots F1$ 2.658 Å].

El empaquetamiento de la estructura se ve condicionado también por la presencia de interacciones de apilamiento tipo π - π entre un anillo aromático del grupo fosfina y el anillo fenilo 4*N*-terminal (Figura 159). Todo esto genera una cadena monodimensional (1D) de unidades de complejo interaccionando entre sí.

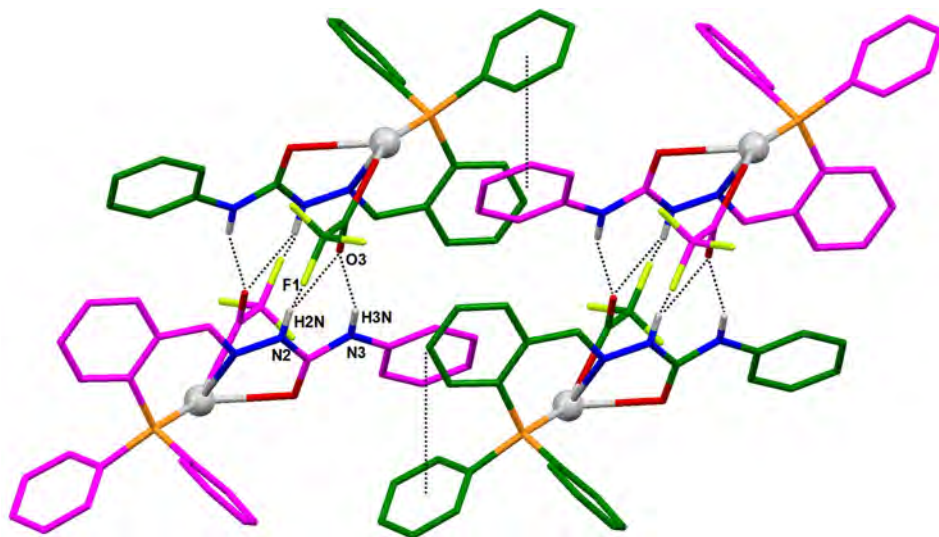


Figura 159. Interacciones intermoleculares presentes en el complejo $[Ag(HS^{Ph})(CF_3COO)]$.

5.2.1.3.2. Estructura del complejo $[Ag(HS^{Ph})_2](PF_4)$

La recrystalización del complejo $[Ag_4(HS^{Ph})_4](PF_6)_4$ en acetonitrilo dio lugar a la formación de unos cristales incoloros con forma de aguja que han podido ser estudiados mediante difracción de rayos X de monocristal. Los principales datos cristalográficos, distancias y ángulos de enlace se recogen en el apéndice (A11.3.2).

La estequiometría del complejo cristalino obtenido, $[Ag(HS^{Ph})_2](PF_4)$, difiere del sólido aislado durante la reacción, $[Ag_4(HS^{Ph})_4](PF_6)_4$, indicando una evolución del complejo inicial en disolución. La estructura se corresponde con un complejo mononuclear iónico constituido por dos ligandos neutros coordinados a un átomo de Ag(I) y un grupo hexafluorofosfato actuando como contraión (Figura 160). Uno de los ligandos actúa como bidentado quelato, coordinándose a través de los átomos de fósforo (P1) y oxígeno (O2) del grupo semicarbazona $[Ag1-P1\ 2.4038(5)$ y $Ag1-O2\ 2.660(1)\ \text{Å}]$, generando un anillo de nueve miembros $[Ag1-O2-C34-N5-N6-C33-C32-C27-P1]$ mientras que la segunda unidad de ligando solamente se coordina a través del átomo de fósforo (P2) $[Ag1-P2\ 2.4064(5)\ \text{Å}]$.

Las distancias de enlace observadas en los esqueletos semicarbazona [C34-O2 1.228(2), N5-C34 1.377(2), C8-O1 1.223(2) y C8-N2 1.380(2) Å] indican que ambos ligandos están actuando en su forma ceto.²¹

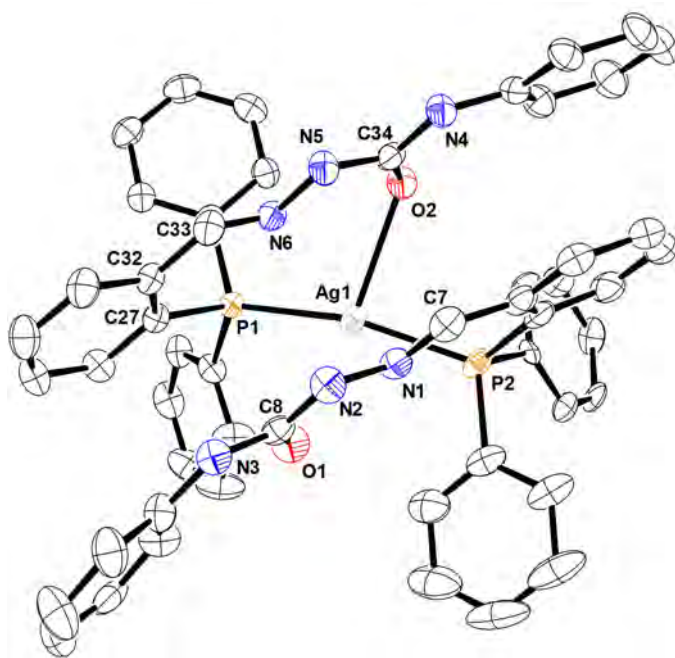


Figura 160. Representación ORTEP del complejo $[Ag(HS^{Ph})_2](PF_4)$. Los átomos de hidrógeno y el contraión se omiten para mayor claridad.

Sorprendentemente el complejo presenta PF_4^- como contraión en vez del PF_6^- presente en la sal de partida. Esta transformación de hexafluorofosfato a tetrafluorofosfito podría haber tenido lugar mediante un proceso de reducción catalítica,²² aunque este hecho deberá confirmarse con estudios y pruebas adicionales.

²¹ a) A. Barandov, U. Abram, *Z Anorg. Allg. Chem.*, **2007**, 633, 1897. b) D. F. de Lima, A. Pérez-Rebolledo, J. Ellena, H. Beraldo, *Acta Cryst.*, **2008**, E64, o177. c) H.-K. Fun, C. S. Yeap, M. Padaki, S. Malladi, A. M. Isloor, *Acta Cryst.*, **2009**, E65, o1807. d) M. H. Inoue, D. F. Back, R. A. Burrow, F. S. Nunes, *Acta Cryst.*, **2015**, E71, o317. e) V. P. Dhanwe, P. G. Joshi, A. S. Kshirsagar, V. V. Dhapte P. K. Khanna, *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 7548.

²² N. Arnold, R. Betermann, F. M. Bickelhaupt, H. Braunschweig, M. Drisch, M. Finze, F. Hupp, J. Poater, J. A. P. Sprenger, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 5948.

Cada molécula de complejo presenta interacciones intermoleculares (Figura 161) con los átomos de flúor de dos contraiones a través de los grupos NH amídico [$F4 \cdots H3N-N3$ 2.160 y $F2 \cdots H4N-N4$ 2.135 Å] e hidrazídico [$F4 \cdots H2N-N2$ 2.244 y $F2 \cdots H5N-N5$ 2.218 Å] de las dos unidades de ligando. Asimismo, también se observan interacciones C-H $\cdots\pi$ entre moléculas de complejo vecinas que implican a anillos aromáticos del grupo fosfina. Estas interacciones condicionan la disposición de los ligandos alrededor del centro metálico, dando lugar a una geometría de coordinación plana trigonal distorsionada también denominada en forma de T [$P1-Ag1-O2$ 104.75(3)°, $O2-Ag1-P2$ 89.21(3)° y $P2-Ag1-P1$ 161.30(2)°]. Este conjunto de interacciones intermoleculares genera una cadena de tipo monodimensional.

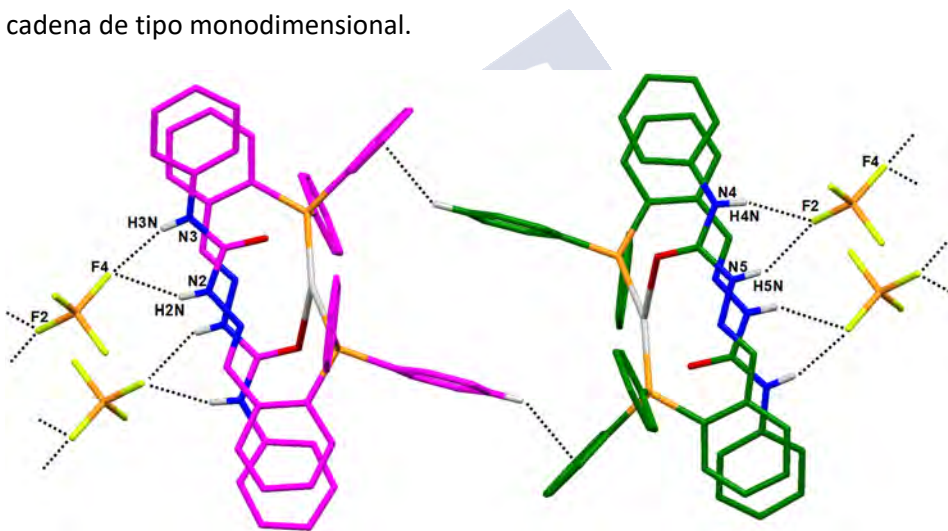


Figura 161. Interacciones intermoleculares presentes en el complejo $[Ag(HS^{Ph})_2](PF_4)$.

5.2.1.3.3. Estructura del complejo $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$

En las aguas madres procedentes de la síntesis del complejo $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$ se formaron unos cristales prismáticos incoloros que se han podido estudiar mediante difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos y una selección de las principales distancias y ángulos de enlace se recogen en el apéndice (A11.3.3).

La estructura cristalina se corresponde con un complejo dinuclear iónico constituido por dos unidades de ligando coordinadas a dos centros metálicos, dos moléculas de disolvente y dos grupos nitrato que actúan como contraiones (Figura 162). Cada ligando se coordina a un átomo de plata a través del átomo de fósforo [Ag1-P1 2.338(1) y Ag2-P2 2.354(1) Å] y al segundo átomo metálico a través del nitrógeno imínico [Ag1-N6 2.454(3) y Ag2-N3 2.415(4) Å] y oxígeno del grupo carbonilo [Ag1-O2 2.309(3) y Ag2-O1 2.303(2) Å], generando anillos de cinco miembros [Ag1-N6-N5-C33-O2 y Ag2-N2-N3-C7-O1]. La cuarta posición de coordinación de los centros metálicos se completa con la unión de una molécula de disolvente (CH₃OH) a través del átomo de oxígeno [Ag1-O3 2.406(2) y Ag2-O4 2.425(3) Å].

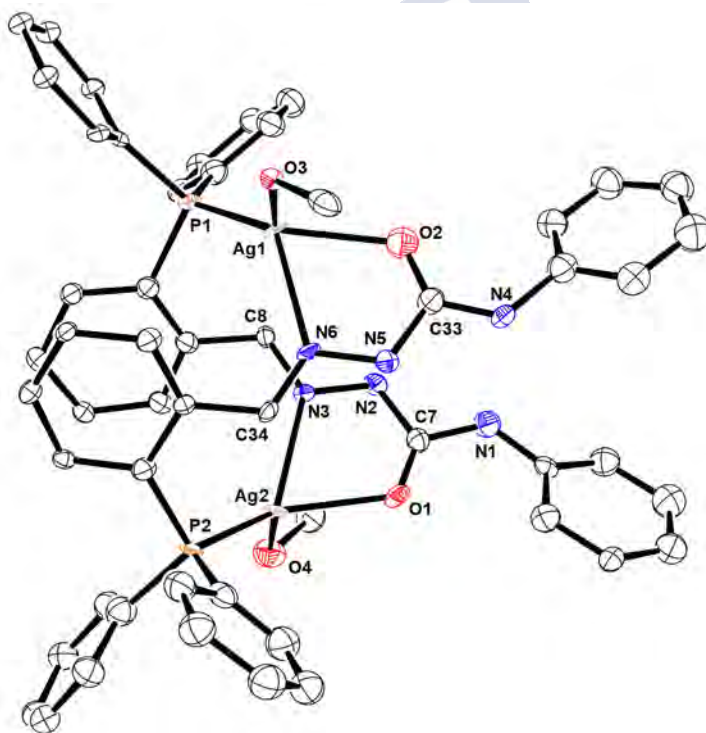


Figura 162. Representación ORTEP del complejo $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$. Los átomos de hidrógeno y los contraiones se omiten para mayor claridad.

En consecuencia, el entorno de coordinación para el centro metálico se puede definir como tetraédrico distorsionado [69-130°]. La disposición que adoptan los ligandos alrededor de los centros metálicos da lugar a una estructura tipo caja o mesocato (Figura 163).

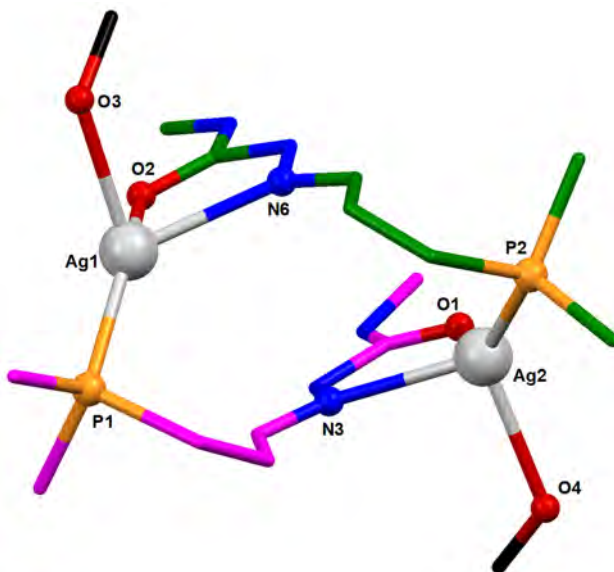


Figura 163. Representación del entorno de coordinación en el complejo $[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$.

Al igual que ocurre con el complejo $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})_2](\text{PF}_4)$ las distancias presentes en el esqueleto semicarbazona de ambos ligandos [C33-O2 1.248(6), C33-N5 1.404(6), C7-O1 1.177(6) y C7-N2 1.378(5) Å] son indicativas de que se coordina a los centros metálicos en su forma ceto.²¹

La red cristalina del complejo presenta enlaces de hidrógeno que dan lugar a un entramado bidimensional (Figura 164). Por un lado, los contraiones nitrato de una molécula de complejo interaccionan por enlace de hidrógeno con los grupos NH amídicos del mismo [N4-H4N...O6 1.934 y N1-H1N...O9 1.919 Å] y, por otro, establecen enlaces de hidrógeno con el grupo OH de moléculas de metanol de un complejo vecino [O4-H4O...O7 2.051, O4-H4O...O6 2.466, O3-H3O...O9 2.443 y O3-H3O...O10 2.013 Å].

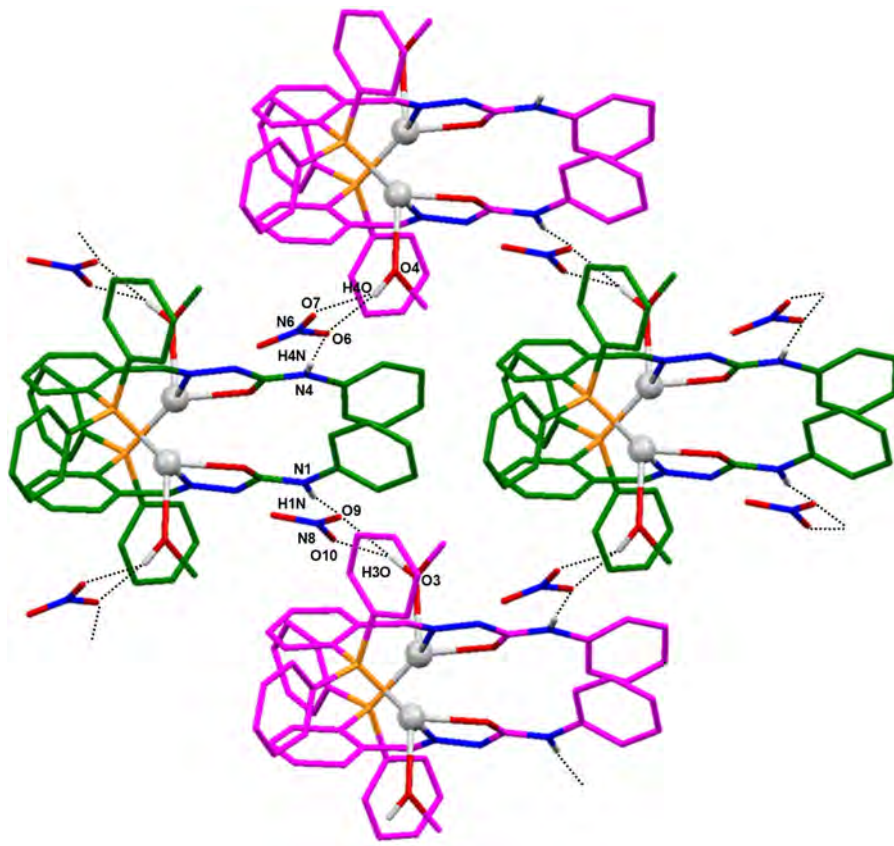


Figura 164. Entramado bidimensional generado por las interacciones de enlace de hidrógeno presentes en el complejo $[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$.

5.2.1.4. Espectrometría de masas

La caracterización de los complejos por espectrometría de masas se llevó a cabo mediante desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF). En la Tabla 33 se recogen los fragmentos más significativos para cada complejo. A modo de ejemplo, se muestra el espectro MALDI-TOF del compuesto $[\text{Au}(\text{HS}^{\text{Ph}})\text{Cl}]$ (Figura 165).

El patrón de fragmentación de cada complejo depende fundamentalmente de su nuclearidad. Los complejos mononucleares de plata(I) derivados de acetato, trifluoroacetato y trifluorometanosulfonato presentan

fragmentos tipo $[M(HL)-H]$; el dinuclear derivado de sulfato es del tipo $[M_2(HL)-2H]$; por último, los de nitrato y hexafluorofosfato, que son los de mayor nuclearidad junto al complejo de cobre(I), presentan una mayor fragmentación. En el complejo de oro(I) se observan fragmentos del tipo $[M(HL)-H]$ o $[M(HL)_2-H]$.

Complejos	m/z [Fragmento]
$[Cu_5(HS^{Ph})_5](PF_6)_5 \cdot 2CH_3CN$	971.2 $[M_2(HL)_2-2H]$, 1033.1 $[M_3(HL)_2-3H]$, 1096.0 $[M_4(HL)_2-4H]$
$[Ag_4(HS^{Ph})_4](PF_6)_4$	533.0 $[M(HL)-H]$, 637.0 $[M_2(HL)-2H]$, 953.1 $[M(HL)_2-H]$, 1060.9 $[M_2(HL)_2-2H]$, 1067.9 $[M_3(HL)_2-3H]$
$[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$	1061.1 $[M_2(HL)_2-2H]$
$[Ag_2(HS^{Ph})(SO_4)]$	636.8 $[M_2(HL)-2H]$
$[Ag(HS^{Ph})(CH_3COO)]$	588.3 $[M(HL)(CH_3COO)]$
$[Ag(HS^{Ph})(CF_3COO)]$	532.9 $[M(HL)-H]$
$[Ag(HS^{Ph})(CF_3SO_3)]$	535.0 $[M(HL)-H]$
$[Au(HS^{Ph})Cl]$	619.2 $[M(HL)-H]$, 1043.3 $[M(HL)_2-H]$

Tabla 33. Principales fragmentos de masas de los complejos de síntesis química derivados del ligando HS^{Ph} .

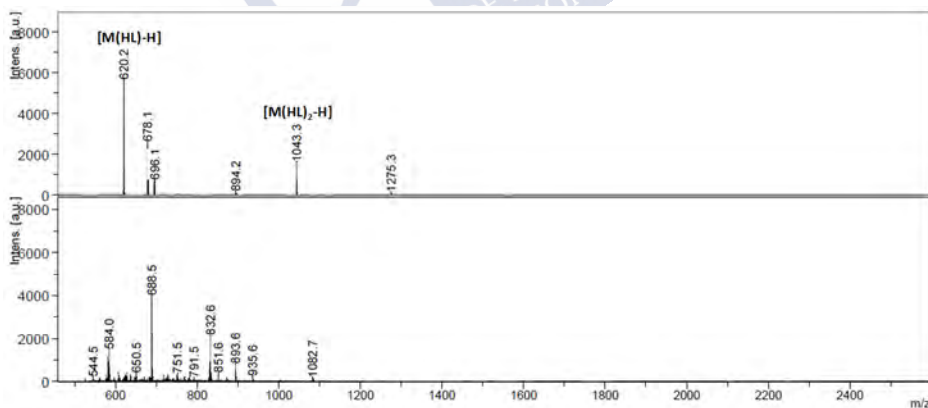


Figura 165. Espectro MALDI-TOF del complejo $[Au_2(HS^{Ph})_2Cl_2]$.

En algunos complejos se observan señales m/z superiores a las estequiometrías propuestas. Esto puede ser debido a la asociación de especies

en estado gaseoso, como consecuencia de la ionización de la muestra, y no a especies reales existentes en disolución.

5.2.1.5. Espectroscopia de RMN

Los complejos de síntesis química derivados del ligando semicarbazona HS^{Ph} se han estudiado mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ³¹P, empleando como disolvente CD₃CN o DMSO-d₆. La asignación de las señales se realizó de acuerdo con nuestra experiencia¹² y a la bibliografía consultada.^{13,23}

Los complejos de Ag(I) se han estudiado en acetonitrilo debido a que en dimetilsulfóxido evolucionan en disolución originando especies secundarias. Sin embargo, el complejo [Ag₂(HS^{Ph})(SO₄)] sí se ha estudiado en DMSO-d₆ debido a su baja solubilidad en acetonitrilo. Finalmente, no ha sido posible estudiar mediante RMN el complejo [Ag(HS^{Ph})(CH₃COO)] por su baja solubilidad en CD₃CN e inestabilidad en DMSO-d₆.

5.2.1.5.1. RMN de ¹H

En la Figura 166 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ¹H en DMSO-d₆ de los complejos de Cu(I), Au(I) y el derivado de Ag(I) con sulfato. En la Figura 167 se recogen los espectros de los compuestos de plata en acetonitrilo deuterado.

Las señales correspondientes a los protones hidrazídico (H₁) y amídico (H₂) aparecen, en la mayoría de los casos, como singletes. El protón hidrazídico (H₁) se desplaza a campo bajo con respecto al ligando libre en la mayoría de los complejos estudiados tanto en DMSO-d₆ como en CD₃CN. El protón amídico (H₂) se desplaza a campo bajo en los compuestos de Cu(I) y Au(I), mientras que en los derivados de Ag(I) experimenta cambios a campo bajo o a campo alto.

²³ a) N. M. H. Salem, A. R. Rashad, L. El Sayed, S. Foro, W. Haase, M. F. Iskander, *Inorganica Chim. Acta*, **2015**, 432, 231. b) P. Anitha, R. Manikandan, P. Viswanathamurthi, *J. Coord. Chem.*, **2015**, 68, 3537. c) T. K. Venkatachalam, P. V. Bernhardt, C. J. Noble, N. Fletcher, G. K. Pierens, K. J. Thurecht, D. C. Reutens, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, 162, 295. d) T. R. Todorović, J. Vukasinovic, G. Portalone, S. Suleiman, N. Gligorijevic, S. Bjelogrljic, K. Jovanovic, S. Radulovic, K. Andelkovic, A. Cassar, N. R. Filipovic, P. Schembri-Wismayer, *Med. Chem. Commun.*, **2017**, 8, 103.

Estos desplazamientos son más o menos acusados dependiendo de los complejos y pueden ser debidos al establecimiento de enlaces de hidrógeno en disolución.

Por otra lado, el protón imínico (H_3) aparece en los complejos como un singlete, que permanece invariable o sufre un desplazamiento a campo alto situándose en el intervalo de los protones aromáticos, dificultando así su asignación.

Finalmente, los protones aromáticos (Ar-H) se encuentran en el intervalo 8.5-6.0 ppm y no experimentan cambios significativos relativos a su desplazamiento químico. Las señales de estos protones aparecen más ensanchadas y peor resueltas que en el ligando libre.

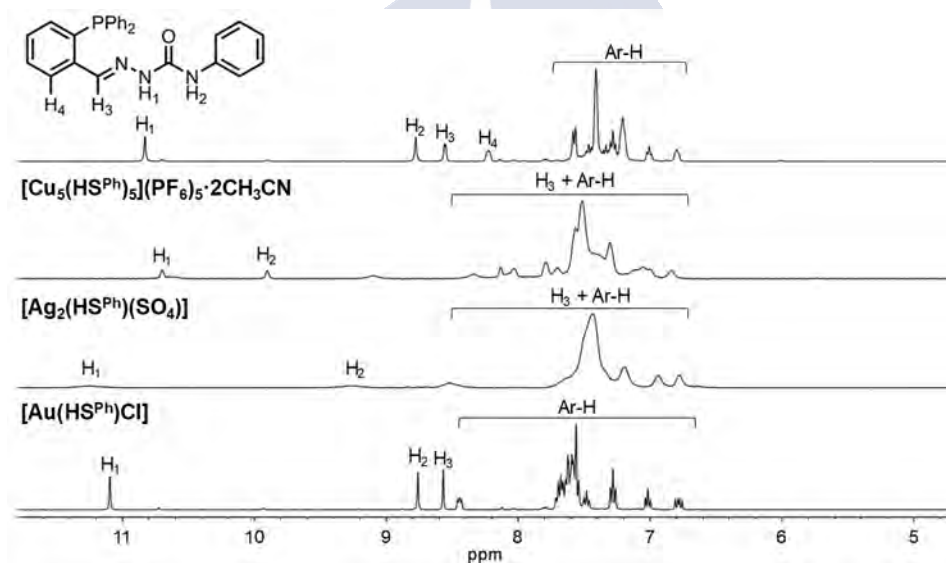


Figura 166. Superposición de los espectros de RMN de ^1H en DMSO-d_6 de los complejos de síntesis química de Cu(I), Ag(I) y Au(I).

[Cu₅(HS^{Ph})₅](PF₆)₅·2CH₃CN [400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 10.72 (s, 5H, H₁), 9.90 (s, 5H, H₂), 9.11-6.85 (m, 100H, H₃ + Ar-H).

[Ag₂(HS^{Ph})(SO₄)] [400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.28 (sa, 1H, H₁), 9.25 (sa, 1H, H₂), 8.54-6.77 (m, 20H, H₃ + Ar-H).

[Au(HS^{Ph})Cl] [400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.10 (s, 2H, H₁), 8.76 (s, 2H, H₂), 8.57 (s, 2H, H₃), 8.44 (dd, J= 7.9, 4.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.85-7.41 (m, 28H, Ar-H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 4H, Ar-H), 7.02 (t, J= 7.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.78 (dd, J= 13.2, 7.8 Hz, 2H, Ar-H).

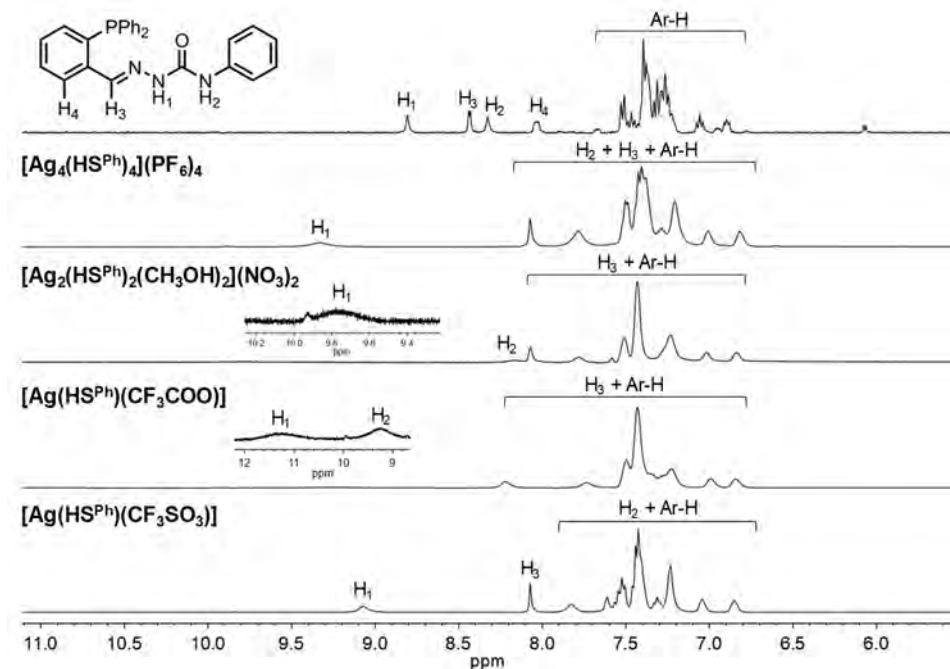


Figura 167. Superposición de los espectros de RMN de ¹H en CD₃CN de los complejos de síntesis química de Ag(I).

[Ag₄(HS^{Ph})₄](PF₆)₄ [400 MHz, CD₃CN, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.37 (sa, 4H, H₁), 8.10-6.84 (m, 84H, Ar-H + H₂ + H₃).

[Ag₂(HS^{Ph})₂(CH₃OH)₂](NO₃)₂ [400 MHz, CD₃CN, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.78 (sa, 4H, H₁), 8.18 (sa, 4H, H₂), 8.07-6.84 (m, 80H, Ar-H + H₃).

[Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)] [400 MHz, CD₃CN, δ/ppm (m, nH, H_x): 11.25 (sa, 1H, H₁), 9.23 (sa, 1H, H₂), 8.22-6.84 (m, 20H, Ar-H + H₃).

[Ag(HS^{Ph})(CF₃SO₃)] [400 MHz, CD₃CN, δ /ppm (m, nH, H_x): 9.07 (s, 1H, H₁), 8.07 (s, 1H, H₃), 7.83-6.85 (m, 20H, H₂ + Ar-H).

5.2.1.5.2. RMN de ³¹P

La participación del átomo de fósforo en la formación de los complejos se ha estudiado mediante RMN de ³¹P en DMSO-d₆ o CD₃CN, de igual forma que en los experimentos de RMN de ¹H. En los espectros obtenidos (Figuras 168 y 169) se observa el correspondiente desplazamiento a campo bajo de los átomos de fósforo debido al consecuente desapantallamiento al coordinarse al centro metálico.

En los espectros en DMSO-d₆ la señal del fósforo coordinado al metal aparece alrededor de 30 ppm mientras que en CD₃CN se sitúa alrededor de 10 ppm. Adicionalmente, en los complejos con contraión PF₆⁻ se observa el correspondiente heptaplete (\approx 145 ppm) debido al átomo de fósforo del contraión y señales secundarias en algunos complejos correspondientes a procesos de degradación en disolución.

Los complejos [Ag₂(HS^{Ph})(SO₄)] y [Ag₂(HS^{Ph})₂(CH₃OH)₂](NO₃)₂ muestran una gran cantidad de ruido en sus espectros. A pesar de ello sí se aprecia una señal ancha y poco definida alrededor de 10 ppm.

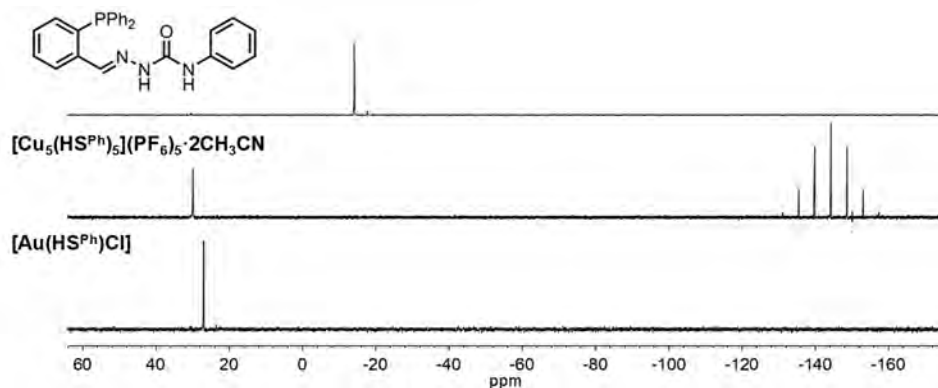


Figura 168. Superposición de los espectros de RMN de ³¹P en DMSO-d₆ de los complejos de síntesis química de Cu(I) y Au(I).

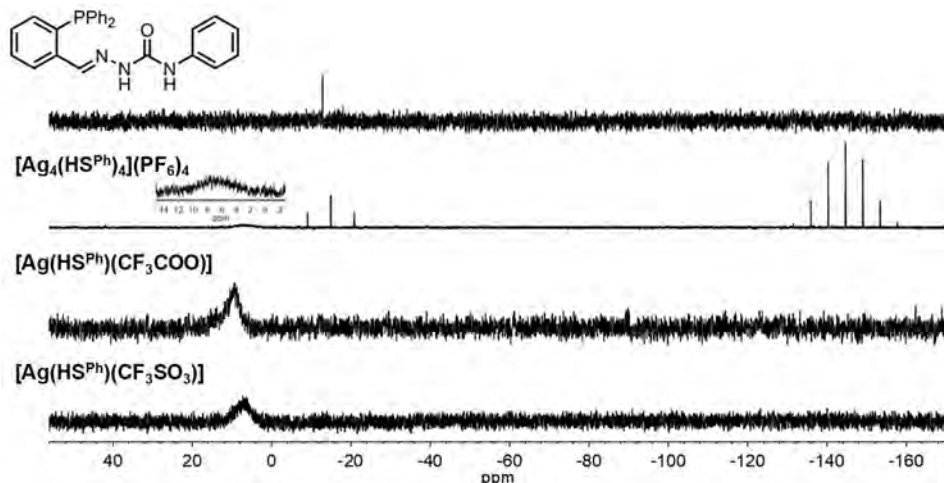


Figura 169. Superposición de los espectros de RMN de ^{31}P en CD_3CN de los complejos de síntesis química de $\text{Ag}(\text{I})$.

5.2.1.6. Conductividad molar

La naturaleza iónica o neutra de los complejos metálicos se ha confirmado realizando medidas de conductividad en disoluciones de concentración 10^{-3} M en DMF. En la Tabla 34 se recogen los datos obtenidos que han sido analizados en base a la bibliografía especializada.²⁴

Complejos	$\Lambda_{\text{M}}/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	Complejos	$\Lambda_{\text{M}}/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
$[\text{Cu}_5(\text{HS}^{\text{Ph}})_5](\text{PF}_6)_5\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$	206.0	$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{COO})]$	16.5
$[\text{Ag}_4(\text{HS}^{\text{Ph}})_4](\text{PF}_6)_4$	211.0	$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$	37.4
$[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$	163.0	$[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)]$	41.6
$[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{SO}_4)]$	13.0	$[\text{Au}(\text{HS}^{\text{Ph}})\text{Cl}]$	6.1

Tabla 34. Medidas de conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) de los complejos metálicos de síntesis química.

Los complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ y $\text{Ag}(\text{I})$ con el contraion PF_6^- $[\text{Cu}_5(\text{HS}^{\text{Ph}})_5](\text{PF}_6)_5\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ y $[\text{Ag}_4(\text{HS}^{\text{Ph}})_4](\text{PF}_6)_4$, poseen valores de conductividad elevados que concuerdan con la capacidad poco coordinante del anión que, se

²⁴ W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

encuentra en la esfera de coordinación externa de los complejos. El complejo $[\text{Ag}_2(\text{HS}^{\text{Ph}})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2](\text{NO}_3)_2$ también presenta un valor de conductividad alto, lo que indica que el grupo nitrato actúa como contraión, corroborando lo observado anteriormente en los datos de infrarrojo (ver apartado 5.2.1.2).

Los restantes complejos de Ag(I) se corresponden con compuestos neutros en los que el anión de la sal está coordinado al centro metálico, tal como se observa en la estructura de rayos X del complejo $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{COO})]$. Del mismo modo, el complejo de oro $[\text{Au}(\text{HS}^{\text{Ph}})\text{Cl}]$, presenta un valor característico de un compuesto no electrolito, implicando la participación del ion cloruro como un ligando coordinado al centro metálico, tal como se había observado en el espectro de infrarrojo lejano (ver apartado 5.2.1.2).

5.2.1.7. Propuesta estructural

La baja solubilidad de alguno de estos compuestos ha dificultado su estudio por difracción de rayos X. Para los compuestos en los que no se ha podido resolver su estructura cristalina se puede realizar una propuesta estructural (Figura 170) en base a los datos de caracterización obtenidos y a las estructuras resueltas de complejos análogos.

El compuesto $[\text{Cu}_5(\text{HS}^{\text{Ph}})_5](\text{PF}_6)_5 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ se trataría de un complejo iónico constituido por cinco iones Cu(I) y cinco ligandos semicarbazona tridentados [ONP] que emplearían el nitrógeno hidrazídico para coordinarse a un centro metálico vecino y completar su esfera de coordinación. Asimismo, el ion hexafluorofosfato (PF_6^-) es voluminoso y posee poco carácter coordinante por lo que estaría fuera de la esfera de coordinación interna, actuando como contraión. Este compuesto presentaría una estructura similar a la del complejo obtenido por síntesis electroquímica, que se estudiará en el apartado 5.2.2.3.1.

Los complejos $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CH}_3\text{COO})]$ y $[\text{Ag}(\text{HS}^{\text{Ph}})(\text{CF}_3\text{SO}_3)]$ presentarían estructuras análogas a su compuesto homólogo con trifluoroacetato (CF_3COO^-) discutido en el apartado 5.2.1.3. Sin embargo, el complejo $[\text{Ag}_4(\text{HS}^{\text{Ph}})_4](\text{PF}_6)_4$ se correspondería con un compuesto iónico y tetranuclear estructuralmente similar a los complejos derivados de ligandos tiosemicarbazona analizados en el

capítulo 4 de la presente tesis. En el complejo $[Ag_2(HS^{Ph})(SO_4)]$ el ligando estaría coordinado a dos centros metálicos y el ion sulfato actuando como ligando bidentado de acuerdo con los datos de infrarrojo.

El complejo $[Au(HS^{Ph})Cl]$ sería un compuesto mononuclear en el que el ligando semicarbazona se coordinaría a través del átomo de fósforo, completándose la coordinación con un ligando cloruro, de acuerdo con los datos de infrarrojo lejano y de conductividad molar, resultando un complejo neutro.

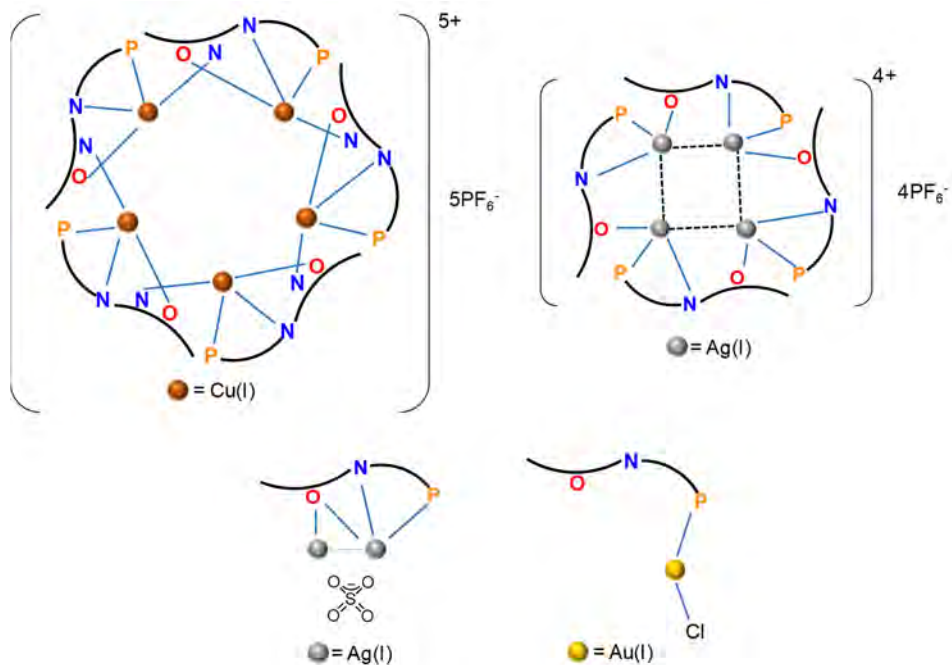


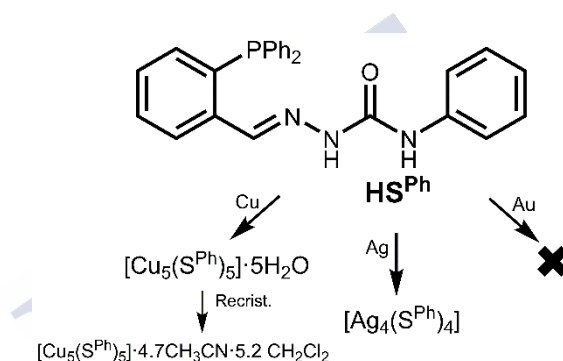
Figura 170. Propuestas estructurales para los complejos $[Cu_5(HS^{Ph})_5](PF_6)_5 \cdot 2CH_3CN$ (superior izquierda), $[Ag_4(HS^{Ph})_4](PF_6)_4$ (superior derecha), $[Ag_2(HS^{Ph})(SO_4)]$ (inferior izquierda) y $[Au(HS^{Ph})Cl]$ (inferior derecha).

5.2.2. Síntesis electroquímica de los complejos

La síntesis electroquímica es una metodología interesante en la preparación de complejos neutros de Cu(I), Ag(I) y Au(I). Dicha metodología se explica con mayor profundidad en el apéndice (A4). En el apartado 4.2.2 de esta tesis se muestra el montaje utilizado en una síntesis de este tipo. El procedimiento

empleado para los tres complejos es equivalente por lo que se describe, a modo de ejemplo, para el complejo $[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$. En la Tabla 35 se recogen las condiciones experimentales de síntesis de los complejos preparados.

$[\text{Ag}_4(\text{LS}^{\text{Ph}})_4]$. A una suspensión del ligando HS^{Ph} (0.1 g, 0.24 mmol) en acetonitrilo (80 mL) se añade una punta de espátula de electrolito conductor, perclorato de tetraetilamonio, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se electroliza a 5 mA y 13.3 V durante 76 minutos. La celda electroquímica se puede esquematizar como $\text{Pt}_{(-)} \mid \text{HL} + \text{CH}_3\text{CN} \mid \text{Ag}_{(+)}$. El sólido marrón obtenido se filtra a vacío, se lava con éter (2 x 5 mL) y se seca a vacío.



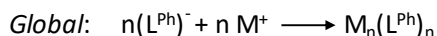
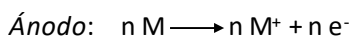
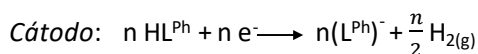
Esquema 12. Resumen de los complejos obtenidos por síntesis electroquímica y sus productos de cristalización.

HS^{Ph}	Potencial/V	Ef/mol·F ⁻¹	t/min
Cu	10.5	0.7	76
Ag	13.3	0.9	76
Au	11.5	0.9	76

Tabla 35. Condiciones experimentales de la síntesis electroquímica (0.1 g de ligando, $I = 5$ mA) de los complejos derivados del ligando semicarbazona HS^{Ph} .

El ligando HS^{Ph} es poco soluble en el disolvente de síntesis (acetonitrilo) por lo que el proceso electroquímico se realiza con la semicarbazona parcialmente en suspensión. Para los tres complejos sintetizados se ha mantenido una intensidad de corriente constante (5 mA) y trabajado en un intervalo de potencial de 10.5 a 13.5 V.

Las eficiencias electrónicas presentan valores cercanos a $1 \text{ mol} \cdot \text{F}^{-1}$ para los complejos sintetizados (Tabla 35). Su formación implica un mol de electrones por cada mol de átomo metálico:



Los complejos obtenidos por síntesis electroquímica son neutros debido a la metodología utilizada y presentan nuclearidades elevadas. El complejo de Cu(I) es el que presenta una mayor nuclearidad $[\text{M}_5\text{L}_5]$, resultando ser pentanuclear, de forma análoga al obtenido por síntesis química. El complejo de Ag(I) es tetranuclear $[\text{M}_4\text{L}_4]$, manteniendo la tendencia observada en los ligandos fosfino-tiosemicarbazona.

Finalmente, los datos de caracterización para el complejo de oro no son concluyentes y, por lo tanto, no permiten proponer una estequiometría para este compuesto. El hecho de que el ligando HS^{Ph} sólo posea un único átomo donador blando, unido a la ausencia de contraiones potencialmente coordinantes, podría ser la razón por la que la metodología electroquímica no nos haya permitido aislar el complejo de Au(I).

5.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos de síntesis electroquímica obtenidos a partir del ligando HS^{Ph} son sólidos de aspecto pulverulento, estables a la luz y al aire. Su solubilidad es, por lo general, inferior a los obtenidos mediante síntesis tradicional.

Los datos de análisis elemental de los complejos nos permiten proponer las estequiometrías que se recogen en la Tabla 36, que serán confirmadas por las demás técnicas de caracterización.

Complejos HL ^H	% C	% H	% N
[Cu ₅ (S ^{Ph}) ₅].5H ₂ O	61.8 (62.0)	4.8 (4.6)	8.1 (8.3)
[Ag ₄ (S ^{Ph}) ₄]	58.1 (58.9)	4.0 (4.0)	8.0 (7.9)

Experimental (Teórico)

Tabla 36. Datos analíticos de los complejos de síntesis electroquímica derivados del ligando HS^{Ph}.

5.2.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de los complejos de síntesis electroquímica se registraron empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo de 400-4000 cm⁻¹. La asignación de las bandas se ha realizado en base a la bibliografía consultada¹¹ y a nuestra experiencia previa.¹² Los datos más relevantes se recogen en la Tabla 37. A modo de ejemplo, se muestra el espectro de infrarrojo del complejo [Cu₅(S^{Ph})₅].5H₂O (Figura 171).

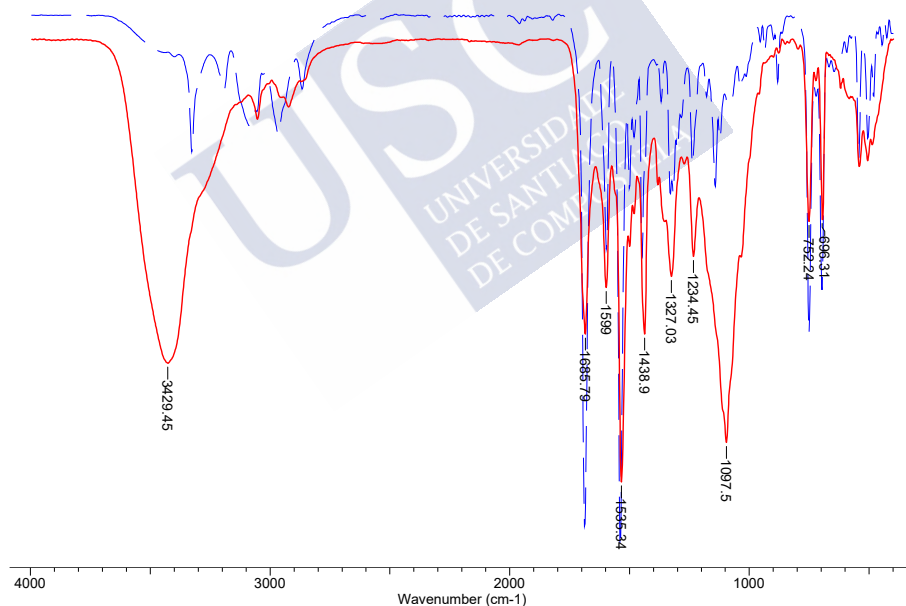


Figura 171. Superposición de los espectros de infrarrojo del complejo [Cu₅(S^{Ph})₅].5H₂O (rojo) y del ligando HS^{Ph} (azul).

La coordinación del ligando al centro metálico provoca una modificación y desplazamiento en las bandas de vibración, generalmente, a números de onda inferiores con respecto al ligando libre. De este modo, se observa una ligera

modificación de las bandas correspondientes a la vibración $\nu_{C=N + C-N}$ debido a la coordinación del ligando a los diferentes centros metálicos a través del nitrógeno imínico.

Otras bandas presentes en los complejos son las relativas a los grupos NH (ν_{N-H} 3300-3200 cm^{-1}) y carbonilo ($\nu_{C=O} \approx 1680 \text{ cm}^{-1}$) del ligando semicarbazona, que apenas experimentan variaciones. Por otro lado, en el complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ se observa una banda ancha a 3429 cm^{-1} característica de moléculas de agua de solvatación o coordinación.

Complejos	ν_{O-H} / ν_{N-H}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N + C-N}$
HS^{Ph}	3327 (m), 3192 (d)	1688 (f)	1597 (m), 1539 (f), 1501 (d)
$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3429 (f), 3286 (m)	1686 (f)	1599 (m), 1535 (mf), 1439 (m)
$[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$	3227 (d)	1686 (f)	1597 (m), 1537 (mf), 1503 (m)

(intensidad)

Tabla 37. Bandas IR (cm^{-1}) más significativas de los complejos de síntesis electroquímica derivados del ligando HS^{Ph} .

5.2.2.3. Difracción de rayos X

La menor solubilidad de los complejos de síntesis electroquímica respecto a sus homólogos de síntesis tradicional ha dificultado su cristalización. Sin embargo, se han podido obtener cristales válidos para su estudio mediante difracción de rayos X para el complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ que se discutirá a continuación.

5.2.2.3.1. Estructura del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$

La recristalización del complejo de Cu(I) obtenido por síntesis electroquímica, en una mezcla acetonitrilo-diclorometano a partes iguales, dio lugar a la formación de unos cristales prismáticos de color naranja aptos para su estudio por difracción de rayos X. Los principales datos cristalográficos y una selección de ángulos y distancias de enlace se recogen el apéndice (A11.3.4).

La estructura del compuesto de Cu(I) (Figura 172) muestra un complejo pentanuclear neutro constituido por cinco ligandos semicarbazona actuando en su forma monoaniónica. La disposición espacial de los centros metálicos da lugar

a un pentágono no regular [Cu-Cu-Cu 99.3-116.0°]. Adicionalmente, se observan moléculas de disolvente, acetonitrilo y diclorometano, que envuelven la estructura.

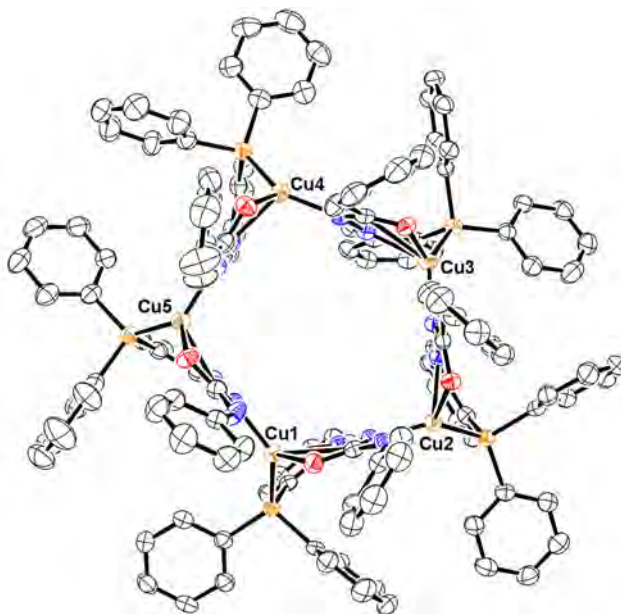


Figura 172. Representación ORTEP del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5]$. Los átomos de hidrógeno y las moléculas de disolvente se omiten para mayor claridad.

El entorno de coordinación para cada centro metálico (Figura 173) se puede definir como tetraédrico distorsionado ($\neq 109.5^\circ$). Cada ligando semicarbazona actúa como tridentado quelato [PNO] a través de los átomos de fósforo [Cu1-P1 2.1689(9), Cu2-P2 2.1804(7), Cu3-P3 2.1879(8), Cu4-P4 2.1753(9), Cu5-P5 2.172(1) Å], nitrógeno imínico [Cu1-N1 2.119(2), Cu2-N4 2.984(2), Cu3-N7 2.167(2), Cu4-N10 2.148(3), Cu5-N13 2.091(2) Å] y oxígeno [Cu1-O1 2.125(2), Cu2-O2 2.167(2), Cu3-O3 2.119(2), Cu4-O4 2.143(2), Cu5-O5 2.129(2) Å], generando anillos de cinco y seis miembros. La cuarta posición de coordinación se completa con el nitrógeno hidrazídico [Cu1-N14 1.975(2), Cu2-N2 1.984(2), Cu3-N5 1.994(2), Cu4-N8 1(2), Cu5-N11 1.985(3) Å] de una unidad de ligando vecina. La participación del nitrógeno hidrazídico en la coordinación a los centros metálicos no es habitual en ligandos semicarbazona o

tiosemicarbazona.²⁵ Este hecho se debe fundamentalmente a la no deslocalización de carga en el esqueleto semicarbazona, actuando el ligando en su forma *ceto* [C8-O1 1.266(3), C34-O2 1.262(3), C60-O3 1.260(3), C86-O4 1.258(4), C112-O5 1.267(3) Å].²⁶

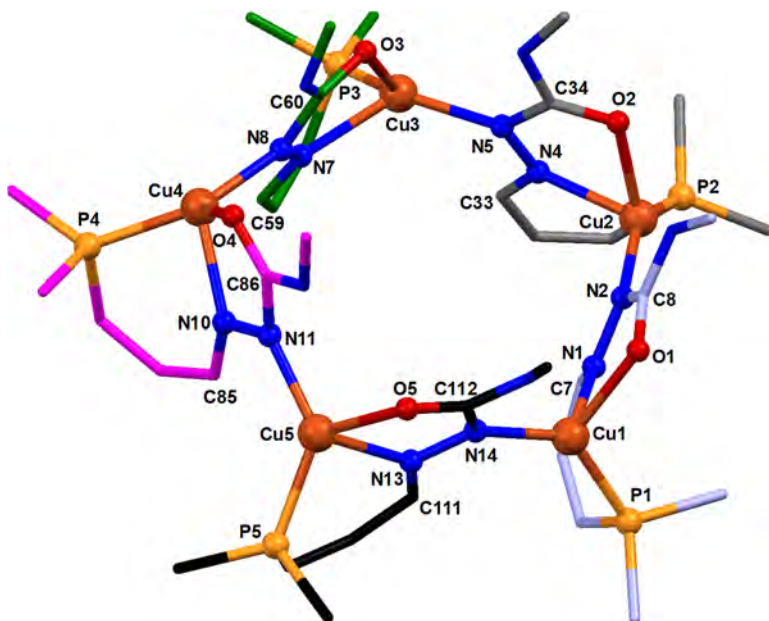


Figura 173. Representación del entorno de coordinación de los centros metálicos en el complejo $[Cu_5(S^{Ph})_5] \cdot 4.7CH_3CN \cdot 5.2CH_2Cl_2$.

Al igual que en complejos similares el enlace imino presenta una conformación *E*.¹² La disposición de los ligandos alrededor de los centros metálicos es tal que los grupos fosfina quedan orientados hacia el mismo lado, recordando a la disposición espacial de un calixareno (Figura 174).²⁷ Esto genera una cavidad central con un diámetro de aproximadamente 8 Å, por lo que

²⁵ a) J. S. Casas, M. S. García-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 209, 197. b) F. Basuli, S. M. Peng, S. Bhattacharya, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 1126. c) R. Pedrido, M. J. Romero, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, M. Martínez-Calvo, G. Zaragoza, *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 10862.

²⁶ J. E. Huheey, *Inorganic Chemistry: principles of structure and reactivity*. 1972. Nueva York.

²⁷ a) J. H. Lee, S. Fujii, R. Takahashi, K. Sakurai, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 1303. b) B. B. Ahuja, A. Vigalok, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 2774.

este compuesto podría ser estudiado como *host* de pequeñas moléculas (Figura 174).²⁸

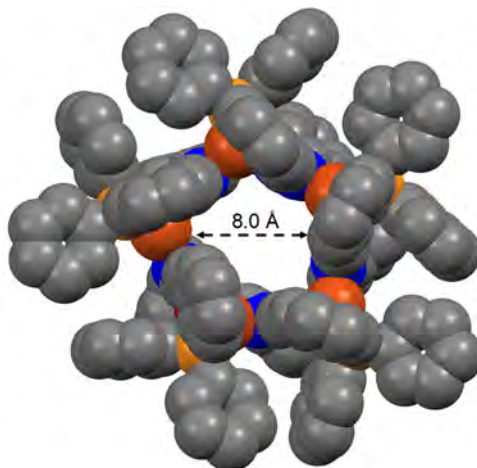


Figura 174. Representación *spacefill* del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

La estabilidad de la estructura se ve reforzada por la presencia de interacciones intramoleculares de enlace de hidrógeno entre los ligandos semicarbazona. Estas interacciones (Figura 175) se producen a través del hidrógeno amídico y el oxígeno del grupo carbonilo del ligando semicarbazona vecino [N15-H15N \cdots O1 2.044 Å, N3-H3N \cdots O2 2.050 Å, N6-H6N-O3 2.108 Å, N9-H9N \cdots O4 2.018 Å, N12-H12N \cdots O5 2.156 Å].

La distancia presente entre los centros metálicos (≈ 4.9 Å) es demasiado larga como para considerar la existencia de un enlace cobre-cobre formal²⁹ o la entre los diferentes átomos metálicos.

²⁸ a) Y.-R. Zheng, K. Suntharalingam, T. C. Johnstone, S. J. Lippard, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1189. b) Y. Ping, J. Guo, H. Ejima, X. Chen, J. J. Richardson, H. Sun, F. Caruso, *Small*, **2015**, *11*, 2032. c) Y. Huang, W. Huang, L. Chan, B. Zhou, T. Chen, *Biomaterials*, **2016**, *103*, 183. d) W. Niu, X. Chen, W. Tan, A. S. Veige, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 8889. e) M. W. Tibbitt, J. E. Dahlman, R. Langer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 704. f) T. Loftsson, P. Saokham, A. Rodrigues Sá Couto, *Int. J. Pharm.*, **2019**, *560*, 228.

²⁹ N. J. Blackburn, M. E. Barr, W. H. Woodruff, J. Van der Oost, S. de Vries, *Biochemistry*, **1994**, *33*, 10401.

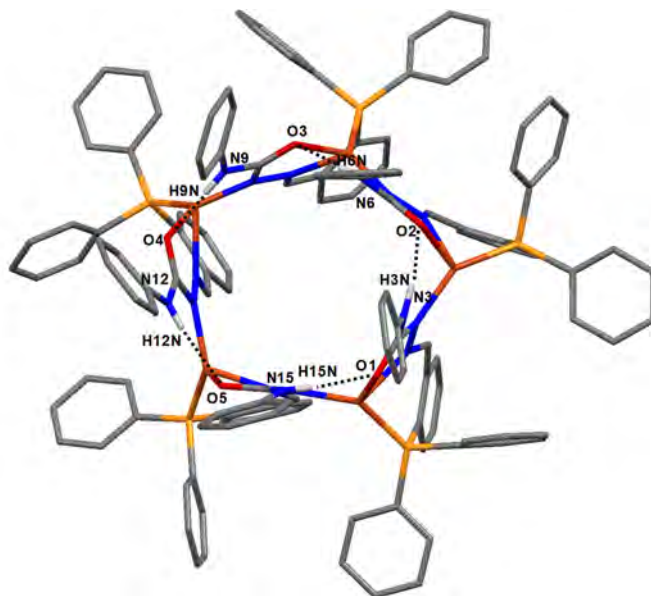


Figura 175. Enlaces de hidrógeno intramoleculares presentes en el complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

5.2.2.4. Espectrometría de masas

La caracterización de los complejos de síntesis electroquímica mediante espectrometría de masas se realizó empleando la técnica de desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF). En la Tabla 38 se recogen los fragmentos más significativos para cada complejo y en la Figura 176 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro de masas del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Complejos	m/z [Fragmento]
$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	971.0 $[\text{M}_2\text{L}_2]$, 1035.0 $[\text{M}_3\text{L}_2\text{-H}]$, 1520.1 $[\text{M}_4\text{L}_3\text{-H}]$, 1582.0 $[\text{M}_5\text{L}_3\text{-2H}]$
$[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$	532.9 $[\text{ML}]$, 953.9 $[\text{ML}_2\text{+H}]$, 1060.8 $[\text{M}_2\text{L}_2]$, 1166.7 $[\text{M}_3\text{L}_2\text{-H}]$, 1696.7 $[\text{M}_4\text{L}_3\text{-H}]$

Tabla 38. Principales fragmentos de masas de los complejos de síntesis electroquímica derivados del ligando HS^{Ph} .

Los espectros de masas de los complejos de Cu(I) y Ag(I) presentan varios fragmentos metal-ligando. La alta nuclearidad de estos compuestos, unido a la

técnica de masas, dificulta observar el fragmento correspondiente al complejo metálico. No obstante, se han obtenido fragmentos pentanucleares y tetranucleares en los espectros de cobre(I) y plata(I), respectivamente, que corroboran la alta nuclearidad de los complejos obtenidos.

La presencia de fragmentos m/z en los espectros de masas superiores al ion molecular puede deberse a la asociación de fragmentos en estado gaseoso durante la etapa de ionización.

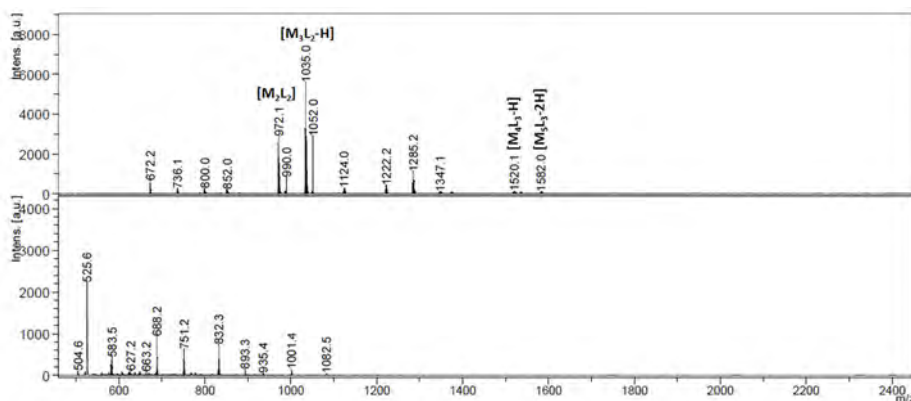


Figura 176. Espectro MALDI-TOF del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

5.2.2.5. Espectroscopia de RMN

Los complejos metálicos de síntesis electroquímica se han estudiado en disolución mediante RMN de ^1H y ^{31}P empleando DMSO- d_6 en el complejo de cobre $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y CD_3CN para el de plata $[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$. El compuesto de plata(I) se ha estudiado en CD_3CN debido a su inestabilidad en DMSO- d_6 . La asignación de las señales se realizó en base a la nuestra experiencia previa¹² y a la bibliografía consultada.^{13,23}

5.2.2.5.1. RMN de ^1H

En las Figuras 177 y 178 se muestran la superposición de los espectros de RMN de ^1H en DMSO- d_6 y CD_3CN de los complejos con el ligando HS^{Ph} . Los espectros obtenidos muestran señales más anchas y peor resueltas que el ligando libre.

La ausencia del protón hidrazídico ($H_1 \approx 11$ ppm en DMSO- d_6 y ≈ 10 ppm en CD_3CN) en los complejos revela la desprotonación del ligando semicarbazona durante la síntesis.

En DMSO- d_6 el grupo amídico (H_2) presente en el complejo $[Cu_5(S^{Ph})_5] \cdot 5H_2O$ se desplaza hacia campo alto coincidiendo en el intervalo de los protones aromáticos. Mientras que el protón imínico (H_3) apenas se desplaza con respecto al ligando libre.

Por otra parte, en el espectro del complejo de plata en CD_3CN las señales de los protones amídico (H_2) e imínico (H_3) se desplazan a campo bajo. Este desapantallamiento es especialmente acusado en el protón amídico debido, probablemente, al establecimiento de enlaces de hidrógeno en disolución.

Los protones aromáticos apenas experimentan desplazamiento respecto al ligando libre.

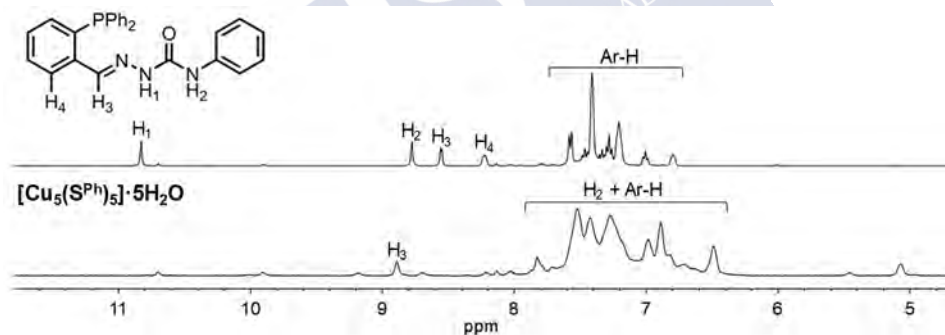


Figura 177. Superposición de los espectros de RMN de 1H en DMSO- d_6 del complejo $[Cu_5(S^{Ph})_5] \cdot 10H_2O$ y del ligando HS^{Ph} .

$[Cu_5(S^{Ph})_5] \cdot 5H_2O$ [400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm (m, nH, H_x): 8.89 (s, 5H, H_{imino}), 7.89-5.08 (m, 100H, Ar-H + NH).

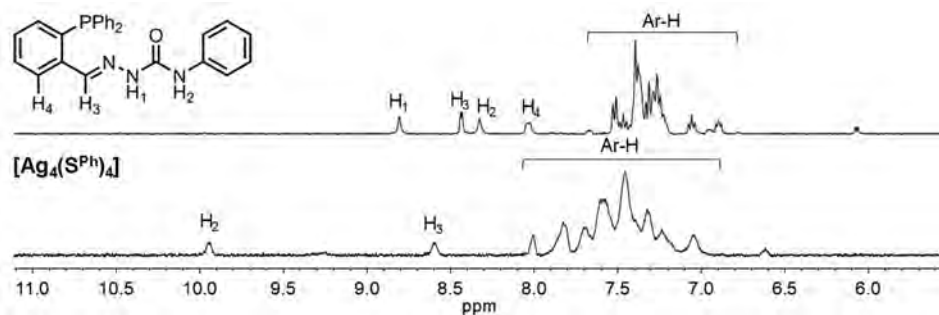


Figura 178. Superposición de espectros de RMN de ^1H en CD_3CN del complejo $[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$.

$[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$ [400 MHz, CD_3CN , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.95 (s, 4H, NH), 8.61 (s, 4H, H_{imino}), 8.01-7.05 (m, 76 H, Ar-H).

5.2.2.5.2. RMN de ^{31}P

En las Figuras 179 y 180 se muestran la superposición de los espectros de RMN de ^{31}P de los complejos de Cu(I) y Ag(I), respectivamente, con respecto al ligando libre. Estos espectros muestran una señal que se desplaza a campo alto, lo que es indicativo de la participación del átomo de fósforo en la coordinación al centro metálico.

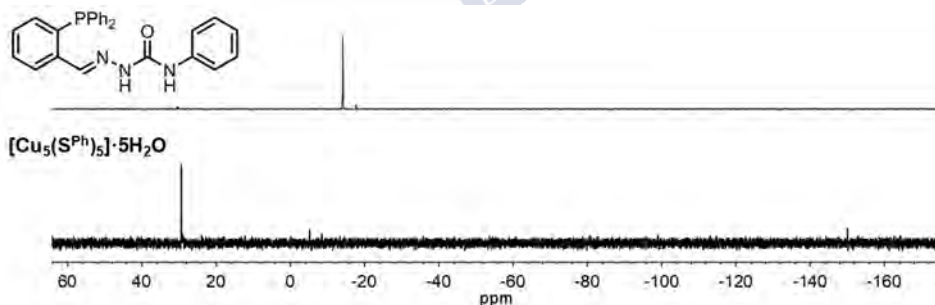


Figura 179. Superposición de los espectros de RMN de ^{31}P en DMSO-d_6 del complejo de cobre de síntesis electroquímica con el ligando HS^{Ph} .

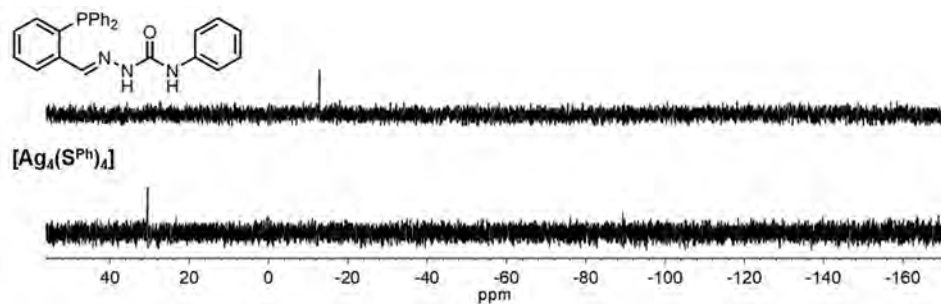


Figura 180. Superposición de los espectros de RMN de ^{31}P en CD_3CN del complejo de plata de síntesis electroquímica con el ligando HS^{Ph} .

5.2.2.6. Conductividad molar

La ausencia de un contraión y la actuación del ligando semicarbazona en su forma aniónica, como consecuencia del proceso de síntesis, origina complejos neutros. Este hecho se ha confirmado midiendo la conductividad molar en disoluciones 10^{-3} M de los complejos en DMF (Tabla 39).²⁴ La baja conductividad mostrada por los complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ y $\text{Ag}(\text{I})$ corrobora la naturaleza neutra de los mismos.

Complejos	$\Delta_{\text{M}}/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	6.7
$[\text{Ag}_4(\text{S}^{\text{Ph}})_4]$	5.8

Tabla 39. Medidas de conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) de los complejos metálicos de síntesis electroquímica.

5.2.2.7. Propuesta estructural

Mediante difracción de rayos X de monocristal solamente se ha podido estudiar el complejo de cobre(I) de síntesis electroquímica, el cual ha sido descrito en el apartado 5.2.2.3.1. En el complejo de plata(I) no se ha podido realizar un estudio estructural por lo que es necesario en este caso realizar una propuesta en base a los resultados de caracterización y a la bibliografía existente para compuestos similares (Figura 181).¹²

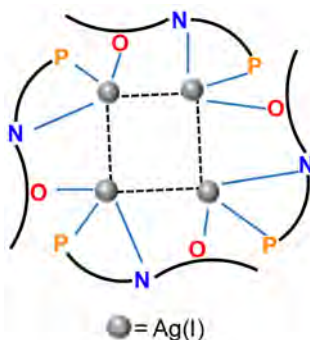


Figura 181. Propuesta estructural para el complejo [Ag₄(S^{Ph})₄].

El compuesto de plata(I), [Ag₄(S^{Ph})₄], presentaría una estructura tetranuclear análoga a la de los complejos de plata preparados por síntesis electroquímica con ligandos tiosemicarbazona.³⁰ En ella cada ligando actuaría como tridentado [PNO].

5.3. Conclusions

Following the same strategy exposed in chapter 4 with the phosphine-thiosemicarbazone ligands, we have tried to incorporate a soft donor, like phosphorous, into a semicarbazone skeleton. This strategy was successful only in the case of the phenyl substituted ligand, denoted HS^{Ph}.

Cu(I), Ag(I) and Au(I) complexes have been synthesized both by chemical and electrochemical synthesis. In the case of the Ag(I) complexes different metallic salts have been employed (PF₆⁻, NO₃⁻, CH₃COO⁻, CF₃COO⁻, CF₃SO₃⁻ and SO₄²⁻) with the aim to check the influence of the anions in the nature and/or nuclearity of the isolated silver complexes.

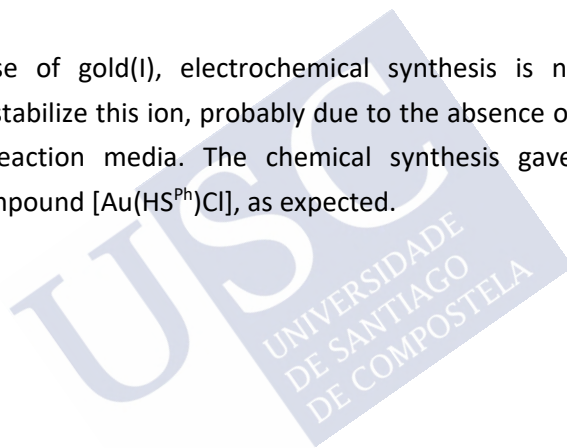
The copper(I) complexes are pentanuclear species in the case of the two methodologies: [Cu₅(HS^{Ph})₅](PF₆)₅·2CH₃CN (chemical synthesis) and

³⁰ a) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 5534. b) A. Castiñeiras, R. Pedrido, *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 4847.

$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (electrosynthesis), with the only difference lying on the charge, neutral or cationic, respectively.

The nature and nuclearity of the silver(I) complexes show a great variability. The common trend is their neutral character, indicating that the anions participate in the coordination to the silver ion, except for hexafluorophosphate and nitrate anions. The neutral electrochemical complex and the ionic hexafluorophosphate derivative are tetranuclear, those obtained from acetate, trifluoroacetate and triflate are mononuclear whereas those synthesized from sulphate or nitrate are neutral or ionic dinuclear complexes, respectively.

In the case of gold(I), electrochemical synthesis is not a suitable methodology to stabilize this ion, probably due to the absence of coordinating anions in the reaction media. The chemical synthesis gave rise to the mononuclear compound $[\text{Au}(\text{HS}^{\text{Ph}})\text{Cl}]$, as expected.



6. Complejos de plata(I) derivados de un ligando *bistiosemicarbazona* (H₂L)

Los ligandos *bistiosemicarbazona*, al igual que las *monotiosemicarbazonas*, son compuestos orgánicos muy versátiles tanto en sus modos de coordinación como en las múltiples propiedades que presentan en el ámbito biológico.¹ La inclusión de una segunda rama en la *tiosemicarbazona*, junto a un espaciador aromático rígido o semirrígido que separe ambos dominios enlazantes, hace que los ligandos *bistiosemicarbazona* sean precursores adecuados para la obtención de estructuras tipo helicato o mesocato.

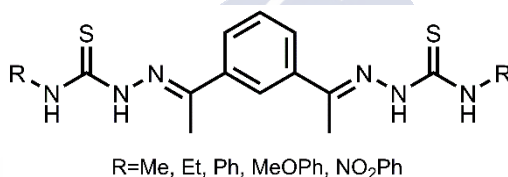


Figura 182. Familia de ligandos *bistiosemicarbazona* anteriormente estudiada en el grupo de investigación.

Nuestro grupo de investigación tiene una amplia trayectoria en el diseño y síntesis de ligandos *bistiosemicarbazona*, así como de sus correspondientes complejos metálicos.² Anteriormente, se había diseñado una familia de ligandos *bistiosemicarbazona* (Figura 182) dianiónicos y tetradentados [N₂S₂], cuya química de coordinación había sido estudiada frente a los metales divalentes

¹ a) P. Chellan, T. Stringer, A. Shokar, A. Au, C. Tam, L. W. Chen, G. S. Smith, K. M. Land, *Inorg. Chem. Commun.*, **2019**, *102*, 1. b) I. I. Althagafi, A. S. Abouzied, T. A. Farghaly, N. T. Al-Qurashi, M. Y. Alfaifi, M. R. Shaaban, M. R. Abdel Aziz, *J. Heterocyclic Chem.*, **2019**, *56*, 391. c) H. G. Daniels, O. G. Fast, S. M. Shell, F. A. Beckfor, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2019**, *374*, 84. d) A. Akbari, H. Ghidezadeh, R. Takjoo, B. Sadeghi-Nejad, M. Mehrvar, J. T. Mague, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1181*, 287.

² a) M. J. Romero, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. **2009**. b) M. Martínez Calvo, *Tesis Doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela. **2010**. c) R. Carballido Piñeiro, *Tesis Doctoral*, Universidade de Santiago de Compostela. **2016**.

Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II) y monovalentes Cu(I) y Ag(I), empleando como metodología la síntesis electroquímica.

El estudio realizado acerca de la influencia de la naturaleza del ion metálico en el tipo de estructura supramolecular obtenida demostró que los compuestos derivados de iones metálicos divalentes de menor tamaño, como Co(II) o Zn(II),³ daban lugar a mesocatos (Figura 183), mientras que aquellos derivados de iones más voluminosos como Cd(II) presentaron estructuras tipo dihelicato (Figura 184).⁴

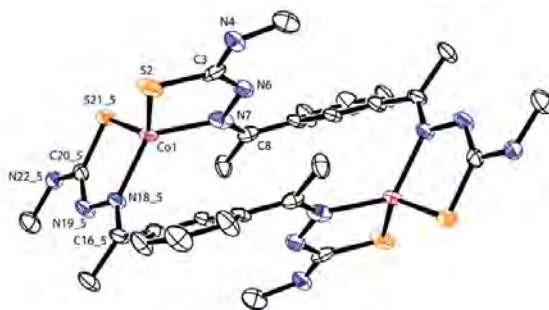


Figura 183. Estructura cristalina del mesocato [Co₂(L)₂].

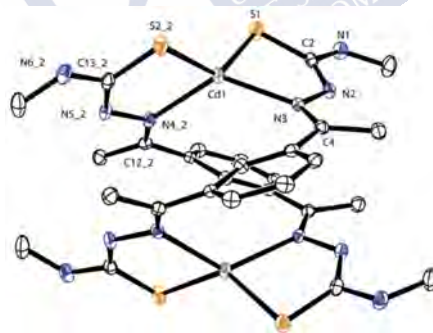


Figura 184. Estructura cristalina del complejo [Cd₂(L)₂]·2DMSO.

³ a) M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, R. M. Pedrido, M. J. Romero, M. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4182. b) M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, M. Martínez-Calvo, R. Pedrido, M. J. Romero, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3852. c) R. Pedrido, M. J. Romero, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, M. Martínez-Calvo, G. Zaragoza, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 10862.

⁴ M. Martínez-Calvo, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. Cwiklinska, G. Zaragoza, M. R. Bermejo, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 4270.

En cuanto a los iones monovalentes los complejos presentaron mayor nuclearidad, siendo el compuesto de Cu(I) un helicato clúster hexanuclear.⁵

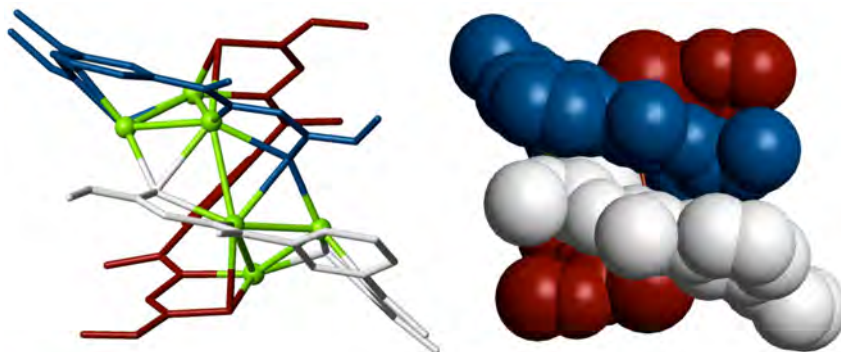


Figura 185. Representación *sticks* (izquierda) y *spacefill* (derecha) del helicato clúster hexanuclear de Cu(I) $[\text{Cu}_6(\text{L})_3] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$.

Para los complejos de Ag(I) se propuso una estequiometría tetranuclear $[\text{Ag}_4(\text{L})_2]$. En el caso del complejo derivado del ligando metil sustituido no se pudo obtener su estructura cristalina.^{3b} En la recristalización de este complejo en cloroformo se observaba un proceso de desulfurización del ligando *bistiosemicarbazona* que daba lugar a un nuevo complejo tipo dihelicato que poseía el anión sulfato en su estructura.^{2b}

Teniendo en cuenta estos precedentes, en este capítulo se estudiará de nuevo la química de coordinación del ligando *bistiosemicarbazona* metil sustituido (H_2L) frente a plata(I), utilizando un procedimiento electroquímico. El objetivo es conocer la estructura del compuesto inicialmente formado y analizar en detalle el proceso de desulfurización que experimenta la *tiosemicarbazona* y que da lugar a la formación de un dihelicato.

Asimismo, se extenderá la química de coordinación de este ligando a otros complejos de plata, empleando la metodología de síntesis tradicional. De esta forma, se realizará un estudio comparativo sobre el tipo de complejos a

⁵ M. Martínez-Calvo, M. Vázquez López, R. Pedrido, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, E. Monzani, L. Casella, L. Sorace, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 14175.

los que dan lugar cada uno de los métodos de síntesis. Al mismo tiempo, se evaluará la influencia del contraión en la naturaleza de los complejos obtenidos.

6.1. Ligando bistiosemicarbazona (H_2L)

El ligando *bistiosemicarbazona* (H_2L , Figura 186) es potencialmente tetradentado [N_2S_2] y dianiónico, dado que presenta un hidrógeno hidrazídico fácilmente desprotonable en cada rama.

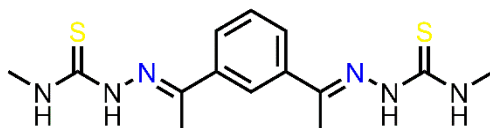


Figura 186. Ligando *bistiosemicarbazona* (H_2L).

6.1.1. Síntesis del ligando

El ligando H_2L se ha preparado por condensación entre 1,3-diacetilbenceno y 2 equivalentes de 4-*N*-metil-3-tiosemicarbazida (Figura 187), tal como describió previamente nuestro grupo de investigación.^{3b} A continuación, se describe el procedimiento sintético utilizado.

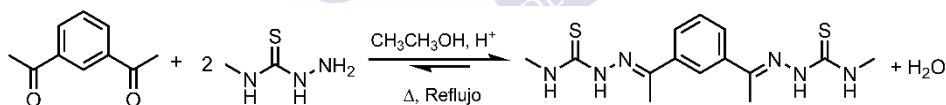


Figura 187. Síntesis del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L .

H_2L . En un matraz de fondo redondo se disuelve 1,3-diacetilbenceno (0.40 g, 2.5 mmol) en 20 mL de etanol absoluto en un medio ligeramente ácido (se añade una punta de espátula de ácido *p*-toluensulfónico). A continuación, se añaden 50 mL de una disolución etanólica de 4-*N*-metil-3-tiosemicarbazida (0.54, 5.1 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 8 horas eliminando de forma periódica la mezcla azeotrópica etanol/agua mediante un Dean-Stark previamente acoplado. Trascurrido el tiempo de reacción se concentró la disolución a mitad de volumen y se enfrió a 5 °C durante 24 h.

El enfriamiento de la disolución dio lugar a la formación de un precipitado blanco que se filtró a vacío y se lavó con dietiléter (2 x 5 mL). Rendimiento: 0.787 g (95%).

6.1.2. Caracterización del ligando H₂L

La caracterización del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L se ha realizado empleando las técnicas habituales tanto en estado sólido (análisis elemental y espectroscopia infrarroja) como en disolución (espectrometría de masas, espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C), las cuales han permitido verificar tanto su formación como su pureza.

6.1.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

El ligando H₂L es un sólido blanco estable frente a la acción de la luz y al aire. Presenta una moderada solubilidad en disolventes como acetonitrilo, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y cloroformo, siendo poco soluble en dietiléter. Los datos analíticos obtenidos (Tabla 40) revelan su obtención con un alto grado de pureza.

	Fórmula molecular	%C	%H	%N	%S
H ₂ L	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ S ₂	49.9 (50.0)	6.0 (6.0)	24.7 (25.0)	19.3 (19.0)
Experimental (Teórico)					

Tabla 40. Datos analíticos del ligando H₂L.

6.1.2.2. Espectroscopia infrarroja

El espectro de infrarrojo del ligando H₂L se ha registrado empleando la técnica de transmisión con pastillas de KBr (Figura 188). La asignación de las bandas se ha realizado en base a la bibliografía consultada⁶ y a nuestra experiencia previa.²

En el espectro IR (Figura 188) destaca la ausencia de la banda característica de los grupos carbonilo del precursor 1,3-diacetilbenceno ($\approx 1700 \text{ cm}^{-1}$) y la presencia de bandas correspondientes a la tensión $\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$

⁶ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 1997, John Wiley & Sons, New York.

(1553-1485 cm⁻¹) que confirman la formación del enlace imino y, por tanto, la formación del ligando *bistiosemicarbazona*.

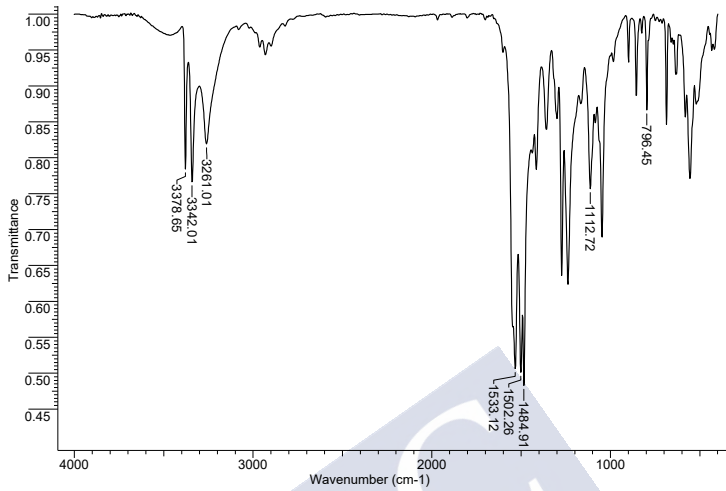


Figura 188. Espectro IR del ligando H₂L.

6.1.2.3. Espectrometría de masas

El espectro de masas del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L se ha registrado mediante la técnica de electrospray en modo positivo (Figura 189).

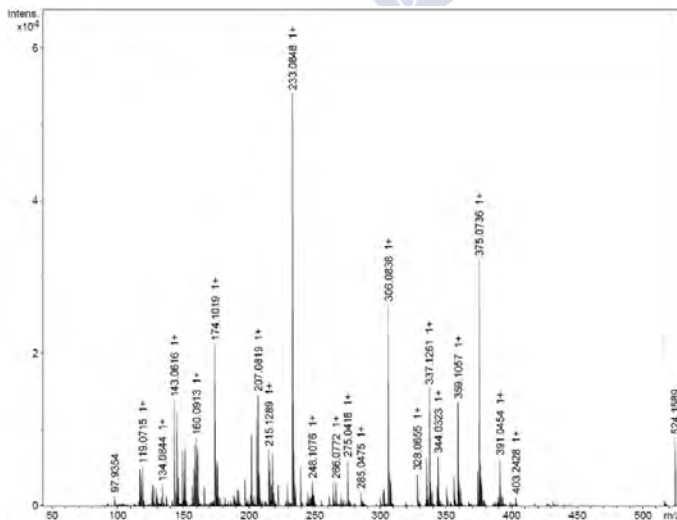


Figura 189. Espectro de masas ESI⁺ del ligando H₂L.

Se observa una señal a 337.1 m/z correspondiente al ion molecular $[H_2L+H]^+$, confirmando la formación del ligando. Además, se observan otras señales de mayor masa debido a asociaciones en estado gaseoso (por ejemplo, 375.0 m/z $[H_2L-H + 2K]^+$).

6.1.2.4. Espectroscopia de RMN

La obtención y pureza del ligando H_2L fue confirmada mediante espectroscopia de RMN de 1H y ^{13}C utilizando DMSO- d_6 como disolvente deuterado. Las señales se asignaron en base a nuestra experiencia⁷ y a la bibliografía consultada.⁷

6.1.2.4.1. RMN de 1H

El espectro de RMN de 1H del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L se recoge en la Figura 190.

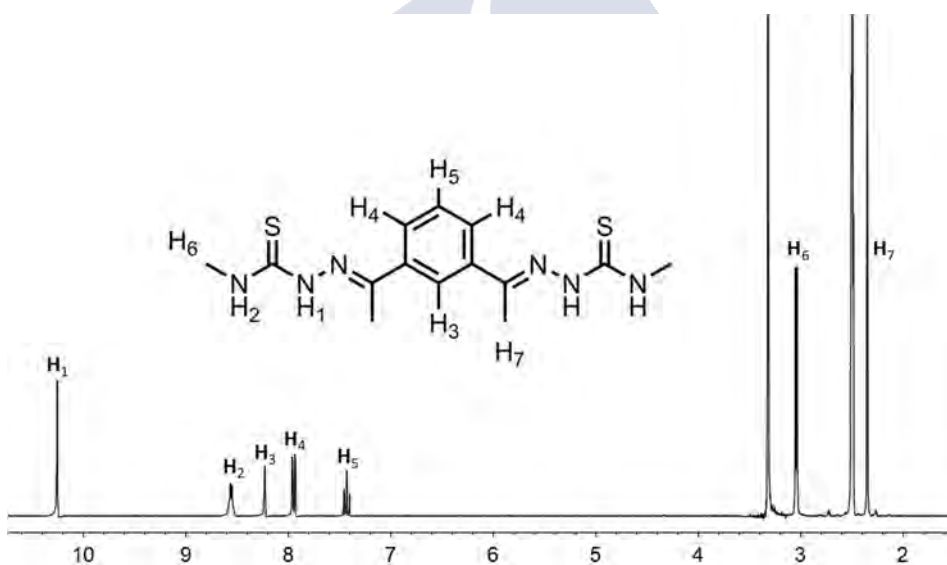


Figura 190. Espectro de RMN de 1H del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L en DMSO- d_6 .

Las señales correspondientes a los grupos NH hidrazídico (H_1) y tioamídico (H_2) se observan como un singlete y un cuartete a 10.2 y 8.5 ppm,

⁷ E. Pretch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*. España, 1985.

respectivamente. En el intervalo comprendido entre 8.2-7.4 ppm se sitúan los protones aromáticos presentes en el espaciador, H_3 (triplete), H_4 (doble doblete) y H_5 (triplete). Finalmente, las señales alifáticas correspondientes a los grupos metilo del ligando se observan a 3.0 ppm (doblete) y a 2.3 ppm (singlete), correspondientes al CH_3 en posición terminal (H_6) y al CH_3 del enlace imino (H_7), respectivamente.

6.1.2.4.2. RMN de ^{13}C

Del espectro de RMN de ^{13}C del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L (Figura 191) se destaca lo siguiente:

En el espectro se observa una señal a 178 ppm y otra a 147 ppm correspondientes a los carbonos tioamídicos ($C=S$) e imínicos ($C=N$) del ligando, respectivamente. La señal del enlace imínico corrobora la formación del ligando *bistiosemicarbazona*. En el intervalo 138-124 ppm se sitúan los diferentes carbonos aromáticos presentes en el espaciador. A campo más alto aparecen los carbonos de los grupos metilo (32-15 ppm), situándose más desapantallado el *N*-terminal (CH_3^1).

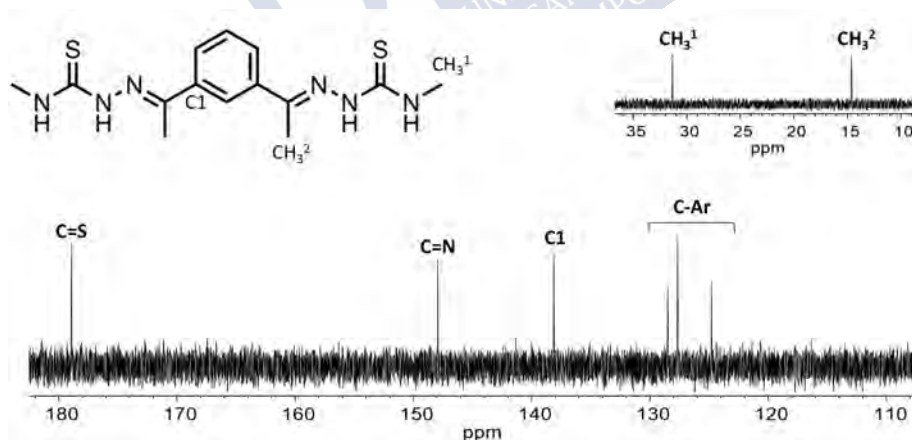


Figura 191. Espectro de RMN de ^{13}C del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L en $DMSO-d_6$.

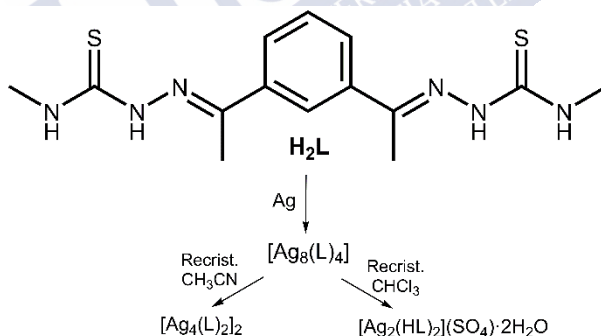
6.2. Síntesis y caracterización de los complejos

A partir del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L se sintetizaron complejos de $Ag(I)$ empleando tanto la síntesis electroquímica como la tradicional. Una vez aislados, se realizó su caracterización mediante las técnicas habituales. En el apéndice se recoge el resumen de los datos de caracterización obtenidos para cada complejo.

6.2.1. Síntesis electroquímica del complejo de plata(I)

Se procedió a realizar la síntesis electroquímica del compuesto de plata con el fin de obtener la estructura del compuesto inicialmente formado y de estudiar con detalle el proceso de desulfurización que se había observado previamente.^{2b}

El procedimiento y condiciones de síntesis empleadas son equivalentes a las utilizadas con anterioridad en el grupo de investigación.^{2b} En el Esquema 13 se recogen las estequiometrías del complejo obtenido y la de sus productos de cristalización.



Esquema 13. Estequiometría del complejo de plata(I) de síntesis electroquímica.

6.2.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental

El complejo de plata obtenido es un sólido amarillo de aspecto pulverulento, estable a la luz y al aire en estado sólido a temperatura ambiente. Presenta un punto de fusión elevado ($>250\text{ }^\circ\text{C}$) y su solubilidad es moderada en los disolventes habituales de trabajo (metanol, acetonitrilo, dietiléter, DMSO,

cloroformo, diclorometano). Los datos correspondientes al análisis elemental se recogen en la Tabla 41.

Complejo	% C	% H	% N	% S
[Ag ₈ (L) ₄]	30.2 (30.6)	3.1 (3.3)	14.8 (15.3)	11.5 (11.7)

Experimental (Teórico)

Tabla 41. Datos analíticos del complejo de plata(I) de síntesis electroquímica.

El compuesto de plata(I) obtenido responde a una estequiometría tipo [M₈L₄]. Se trata de un complejo octanuclear neutro en el que el ligando actúa en su forma bidesprotonada [L]²⁻. Anteriormente, para este compuesto se había propuesto una estequiometría tetranuclear tipo [M₄L₂],^{2b} pero una revisión de los datos de caracterización junto a la resolución de su estructura por rayos X que se presenta en esta tesis, y que se discutirá posteriormente, permite proponer esta estequiometría octanuclear.

6.2.1.2. Espectroscopia infrarroja

El espectro de infrarrojo del complejo de plata(I) de síntesis electroquímica se registró utilizando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo 400-4000 cm⁻¹ (Figura 192). Las bandas se asignaron en base a la bibliografía consultada⁶ y a nuestra experiencia.² En la Tabla 42 se recogen las bandas más significativas del complejo y del ligando libre.

Al igual que ocurre en los complejos de síntesis tradicional se observa un ligero desplazamiento a número de onda mayores de los modos de vibración $\nu_{C=N + C-N}$ y $\nu_{C=S}$ en comparación con el ligando libre. Esto es indicativo de la participación del nitrógeno imínico y del átomo de azufre en la coordinación al centro metálico.

Por otra parte, la desaparición de algunas bandas relativas a los modos de vibración ν_{N-H} podría estar relacionado con la desprotonación de los grupos hidrazídicos del ligando que se coordinaría a los iones metálicos en su forma bidesprotonada.

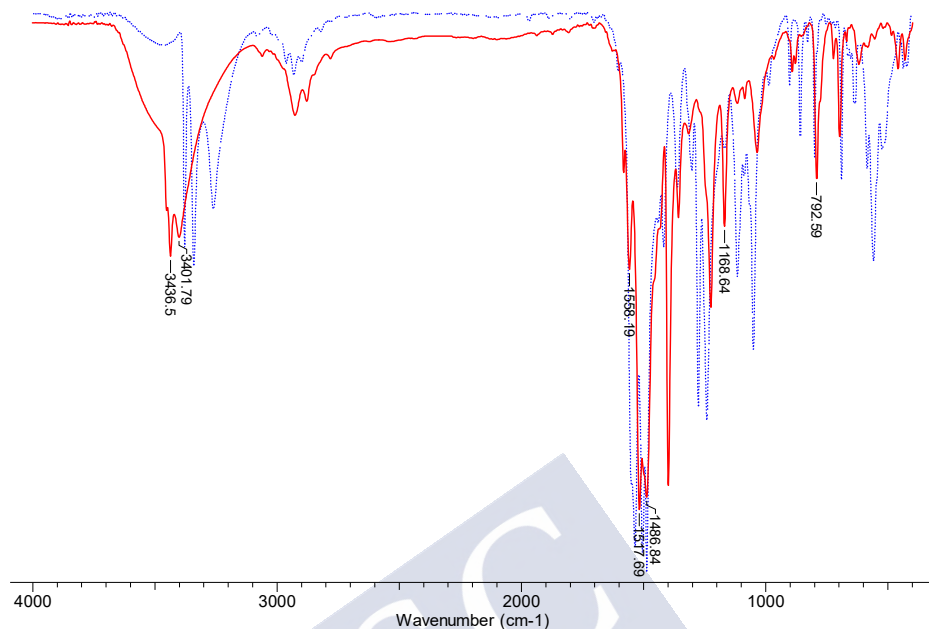


Figura 192. Superposición de los espectros de infrarrojo del complejo $[Ag_8(L)_4]$ (rojo) y el ligando *bístiosemicarbazona* H_2L (azul).

Complejos	VN-H	V _{C=N + C-N}	V _{C=S}
H_2L	3379 (m), 3342 (m), 3261 (m)	1533 (f), 1502 (f), 1484 (f)	1113 (m), 796 (d)
$[Ag_8(L)_4]$	3436 (m), 3402 (m)	1558 (m), 1517 (f), 1488(f)	1169 (m), 791 (d)
			(intensidad)

Tabla 42. Bandas IR (cm^{-1}) más significativas del complejo $[Ag_8(L)_4]$

6.2.1.3. Difracción de rayos X

Se trató de recrystalizar el sólido obtenido $[Ag_8(L)_4]$ en diferentes disolventes, pudiendo obtenerse cristales de estequiometrías $[Ag_4(L)_2]_2$ en acetonitrilo y $[Ag_2(H_2L)_2](SO_4) \cdot H_2O$ en cloroformo. A continuación, se comentan detalladamente las estructuras obtenidas.

6.2.1.3.1. Estructura del complejo $[Ag_4(L)_2]_2$

La evaporación lenta de las aguas madres (acetonitrilo) de la síntesis electroquímica del complejo $[Ag_8L_4]$ dio lugar a la formación de cristales aptos para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los principales datos cristalográficos, las distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en el apéndice (A11.4.1).

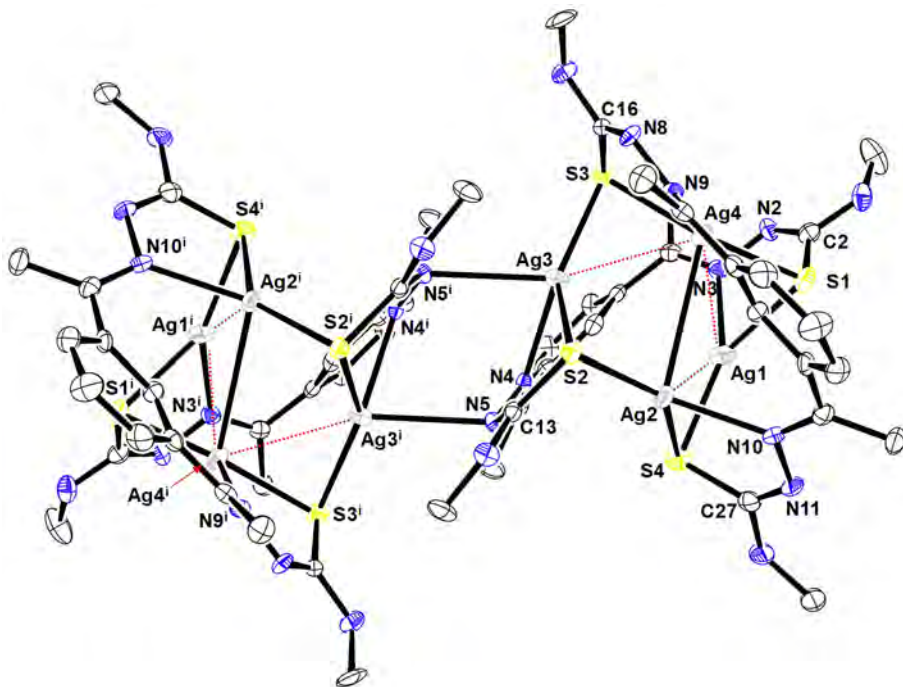


Figura 193. Representación ORTEP del complejo $[Ag_4(L)_2]_2$. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

La estructura obtenida (Figura 193) se corresponde con un complejo octanuclear constituido por dos heliátos tetranucleares unidos a través de enlaces Ag-N largos, que involucran a los nitrógenos hidrazídicos $[Ag_3-N_5$ 2.758(3) Å]. Ambos heliátos tetranucleares son simétricos y están constituidos por dos ligandos *bistiosemicarbazona* que actúan en su forma bidesprotonada $[L^{2-}]$. Cada ligando se coordina a dos centros metálicos a través de los átomos de nitrógeno imínico $[N_9-Ag_4$ 2.384(3) y $N_{10}-Ag_2$ 2.344(3), N_4-Ag_3 2.390(3) y N_3-

Ag1 2.337(3) Å] y azufre tioamídico, este último actuando como puente entre dos centros metálicos [S1-Ag1 2.494(1), S1-Ag4 2.421(1), S2-Ag3 2.520(1), S2-Ag2 2.421(1), S3-Ag3 2.460(1), S3-Ag4 2.449(1), S4-Ag2 2.527(1) y S4-Ag1 2.429(1) Å], generando una disposición helicoidal.

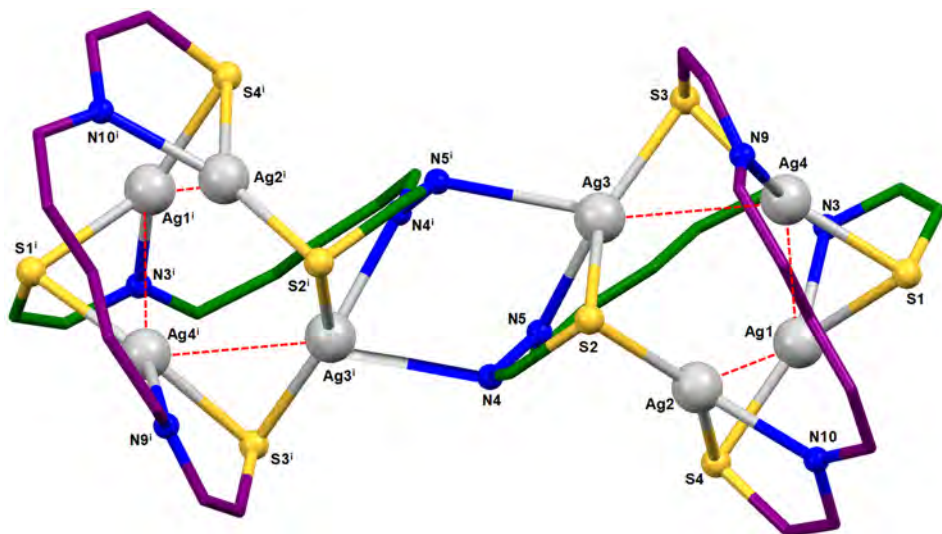


Figura 194. Representación del entorno de coordinación de los centros metálicos en el complejo $[Ag_4(L)_2]_2$.

El entorno de coordinación para los centros metálicos (Figura 194) puede definirse como plano trigonal distorsionado para Ag1, Ag2 y Ag4 [76.49-145.66°], mientras que la disposición para Ag3, al unirse al otro helicato tetranuclear, es tetraédrica distorsionada [76.49-142.16°]. Las distancias de enlace Ag-N y Ag-S (ver apéndice A11.4.1) están dentro del intervalo habitual para complejos de plata derivados de ligandos tiosemicarbazona y no requieren mayor comentario.⁸ Los cuatro iones Ag(I) en cada helicato clúster tetranuclear forman un tetraedro distorsionado. Las distancias intermetálicas Ag-Ag entre los iones de Ag(I) puenteados por átomos de azufre están en el intervalo de 3.006

⁸ a) A. Castiñeiras, N. Fernández-Hermida, I. García-Santos, J. L. Pérez-Lustres, I. Rodríguez-González, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3787. b) R. Sharma, T. Lobana, M. Kaur, N. Thathai, G. Hundal, J. P. Jasinski, R. J. Butcher, *J. Chem. Sci.*, **2016**, 128, 1103. c) M.-X. Li, D. Zhang, L.-Z. Zhang, J.-Y. Niu, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, 13, 1268.

a 3.111 Å [Ag1-Ag4 3.0391(5), Ag1-Ag2 3.0059(5) y Ag3-Ag4 3.1106(5) Å]. Estas distancias son superiores al enlace metálico de la plata (2.889 Å)⁹ pero significativamente inferiores a la suma de los radios de Van der Waals para dos átomos de plata (3.44 Å),¹⁰ por lo que no se puede descartar la existencia de interacciones plata-plata. Aunque los helicatos clúster fueron descrito hace tiempo por nuestro grupo de investigación,³ este compuesto es el primer caso de un helicato clúster tetranuclear doble.

El acortamiento observado en los enlaces C-N (hidrazídico) [N2-C2 1.293(5), N5-C13 1.323(5), N5-C13 1.323(5), N8-C16 1.298(5) y N11-C27 1.305(5) Å] y el consecuente alargamiento del enlace tiona [S1-C2 1.774(4), S2-C13 1.761(4), S3-C16 1.777(4) y S4-C27 1.777(4) Å] sugiere que el ligando *bistiosemicarbazona* H_2L se coordina a los centros metálicos a través de su forma tiol, tal como se había observado anteriormente en el capítulo 4.

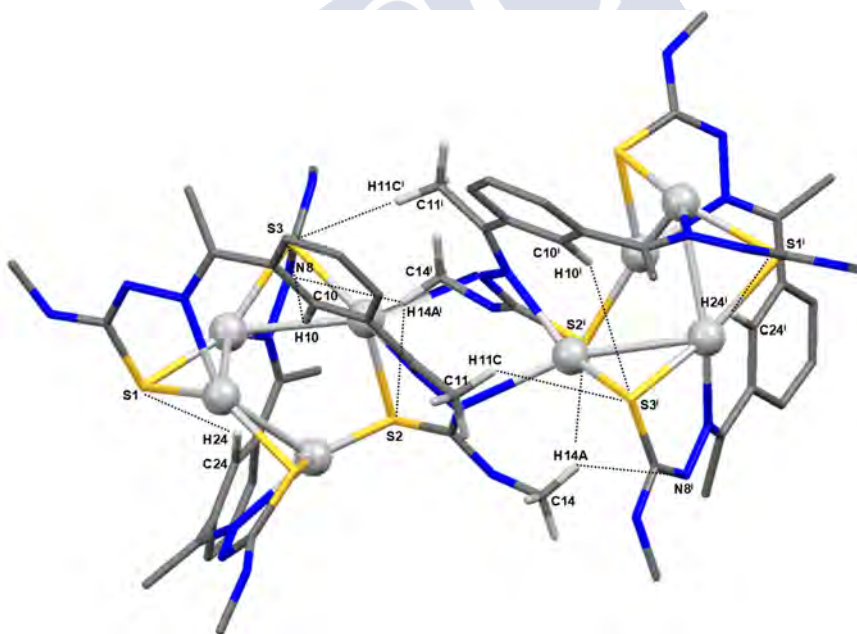


Figura 195. Enlaces de hidrógeno presentes en el complejo $[Ag_4(L)_2]_2$.

⁹ A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, 5ª ed., Clarendon Press, Londres, **1990**, 1015.

¹⁰ A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 441.

En la estructura se observan enlaces de hidrógeno de diferente naturaleza (Figura 195). Por un lado, se establecen enlaces de hidrógeno dentro del helicato dinuclear que involucran a un solo grupo tiona de un ligando y al espaciador fenilo de la otra *bistiosemicarbazona* [C10-H10...S3 3.209 Å y C24-H24...S1 2.927 Å]. Por otro existen enlaces de hidrógeno entre los dos helicos dinucleares que involucran: (i) a los grupos metilo y a los átomos de azufre [C11ⁱ-H11Cⁱ...S3 3.227 Å y C14-H14Aⁱ...S2 3.069 Å], y (ii) a un grupo metilo y a un átomo de nitrógeno hidrazídico [C14ⁱ-H14Aⁱ...N8 2.710 Å] de las diferentes unidades de ligando *bistiosemicarbazona*.

6.2.1.3.2. Estructura del complejo $[Ag_2(HL)_2](SO_4)\cdot H_2O$

Se repitió varias veces el proceso de recristalización del sólido obtenido de la síntesis electroquímica en cloroformo, en ausencia de luz como se había hecho previamente.^{2b} En todos los casos se obtuvo de forma reproducible el mismo tipo de cristales de color amarillo que pudieron ser estudiados por técnicas cristalográficas.

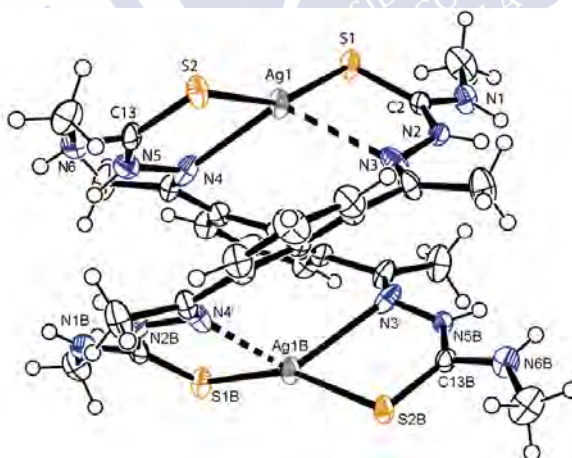


Figura 196. Representación ORTEP del complejo $[Ag_2(H_2L)_2](SO_4)\cdot H_2O$. El anión ha sido omitido para mayor claridad.

La estructura consiste en un *bishelicato* dinuclear dicatiónico que contiene un sulfato como contraión (Figura 196). En el complejo cada molécula de ligando sin desprotonar se coordina a dos iones Ag(I) a través de los átomos

de nitrógeno imínicos y de los de azufre tioamídicos. Ambos ligandos se cruzan en la coordinación a los centros metálicos, generando una estructura de tipo helicoidal. En la Figura 197 se muestra la representación *spacefill* del helicato clúster tetranuclear doble y del dihelicato de plata.

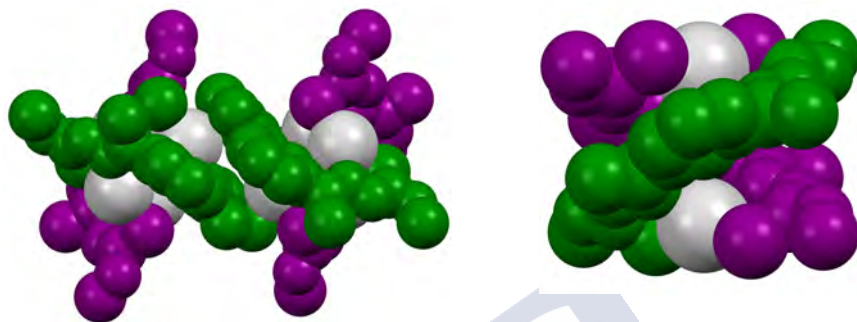


Figura 197. Representación *spacefill* del helicato clúster tetranuclear doble (izquierda) y del dihelicato de plata (derecha).

El anión sulfato presente en la estructura del complejo dinuclear [Ag₂(HL)₂](SO₄)·H₂O podría haber sido generado en un proceso de desulfurización oxidativa del ligando *bistiosemicarbazona*. A continuación, se explica con detalle este proceso y todos los experimentos realizados para proponer un mecanismo plausible para el mismo.

6.2.1.3.2.1. Study of the desulfurization process of the silver(I) cluster helicate. Mechanism and experimental tests

The origin of sulphate counterion in the complex obtained by electrochemical synthesis can only be understood as a consequence of the *bistiosemicarbazone* ligand desulfurization process. A desulfurization process can be explained as an oxidative elimination reaction, which gives rise to the loss of the thioamide sulfur atom. In a few molecules of the initial double tetranuclear helicate cluster the *bistiosemicarbazone* ligand can be hydrolysed and subsequently oxidized resulting in sulfate counterion, since no other compound with sulfur atom has been involved in the reaction or recrystallization process.

Wide thiosemicarbazones's literature offers several examples of desulfurization processes in thiosemicarbazones that give rise to different

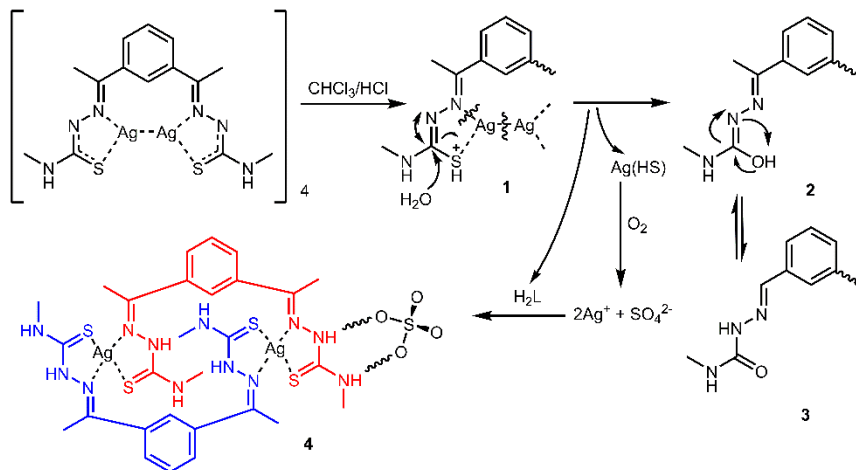
products such as octasulfur S_8 , carbonitriles, sulphides, sulfones, hydrogen sulphate or sulphate.¹¹ Different factors have been probed to induce desulfurization processes like strong oxidant agents, basic media or coordination to metal ions. Regarding to the latter, some metals with accessible oxidation states like manganese, copper and iron [*e.g.* Cu(I)/Cu(II), Fe(II)/Fe(III) and Mn(II)/Mn(III)] gave rise to thiosemicarbazone desulfurization processes whereas other like zinc, lead and cobalt did not undergo these reactions. According to these precedents, silver promoted desulfurization cases have never been described.

The recrystallization conditions of the Ag(I) complex have been reproduced in order to perform a detailed study of this process. $[Ag_8(L)_4]$ was recrystallised in chloroform in absence of light. After 3-4 weeks yellow crystals of the complex are observed and always accompanied by the appearance of a black precipitate. The black solid has been isolated for identification. Addition of a 50% (v/v) solution of chloride acid gave rise to disappearance of the dark particles after 5-6 hours whereas if commercial chloride acid (36% v/v) was added the solid was dissolved immediately. Likewise, the solid has been studied by elemental analysis showing a sulphur percentage between 8-12% depending on the analysed sample. All these results clearly indicate that the dark residue is not silver metal and contains sulphur probably in the form of silver hydrogen sulphide. Consequently, sulfate counterion formation can be easily understood by a subsequent hydrogen sulphide oxidation.

On the other hand, the chloroform recrystallization solution was analysed in order to identify some desulfurization secondary product. ESI and EI mass spectrometry experiments was carried out in the range 100-800 m/z. Both spectra show the *bisthiosemicarbazone* peak accompanied by a significant

¹¹ a) M. B. Ferrari, F. Bisceglie, G. Pelosi, P. Tarasconi, R. Albertini, A. Bonati, P. Lunghi, S. Pineli, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *83*, 169. b) P. Gómez-Saiz, J. García-Tojal, M. A. Maestro, J. Mahía, F. J. Arnaiz, L. Lezama, T. Rojo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2639. c) P. Gómez-Saiz, J. García-Tojal, V. Díez-Gómez, R. Gil-García, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, T. Rojo, *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**, *8*, 259. d) R. Pedrido, M. J. Romero, M. R. Bermejo, M. Martínez-Calvo, A. M. González-Noya, *Dalton Trans.*, **2009**, 8329.

semicarbazone peak at 304 m/z. Desulfurization of thiosemicarbazone to semicarbazone is a process described earlier in the literature.¹²



Scheme 14. Reaction mechanism proposed for the formation of dinuclear helicate $[Ag_2(H_2L)_2](SO_4) \cdot H_2O$.

According to the experimental results and the literature evidences¹¹ we dare to propose a possible mechanism for the mentioned desulfurization process.

Initially, the octanuclear solid $[Ag_8(L)_4]$ is dissolved in chloroform in the absence of light. After several weeks, the acidic medium generated by chloroform decomposition ($CHCl_3 \rightarrow H^+ + Cl^-$) would initiate the cluster degradation by protonation of the thione sulphur atom (1). Later, intermediate (1) would evolve to compound (2) as a consequence of the nucleophilic attack of a water molecule. After that, releasing of silver as $Ag(HS)$ would take place in some of the molecules together with some intact H_2L ligands. The organic residue (2) could easily form the corresponding semicarbazone side/product (3) that was detected by mass spectrometry.

Silver hydrogen sulphide in the presence of oxygen would easily give rise to silver sulphate. The interaction of silver sulphate with H_2L ligand would form

¹² R. K. Mahajan, I. Kaur, T. S. Lobana, *Talanta*, **2003**, *59*, 101.

the final double helicate $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)$ (**4**). We must point out here that this stoichiometry is similar to that resulting from the interaction between the H_2L ligand and commercial silver sulphate, as it will be described next in the 6.2.2 section.

6.2.1.4. Espectrometría de masas

El compuesto de plata se estudió mediante espectrometría de masas empleando la técnica de electrospray en modo positivo (ESI^+). En la Tabla 43 se muestran los fragmentos más relevantes y en la Figura 198 se muestra el espectro del complejo. El espectro de masas de este complejo confirmó su naturaleza octanuclear por la aparición del fragmento $[\text{M}_8(\text{L})_4+\text{H}]^+$ y otros de menor nuclearidad.

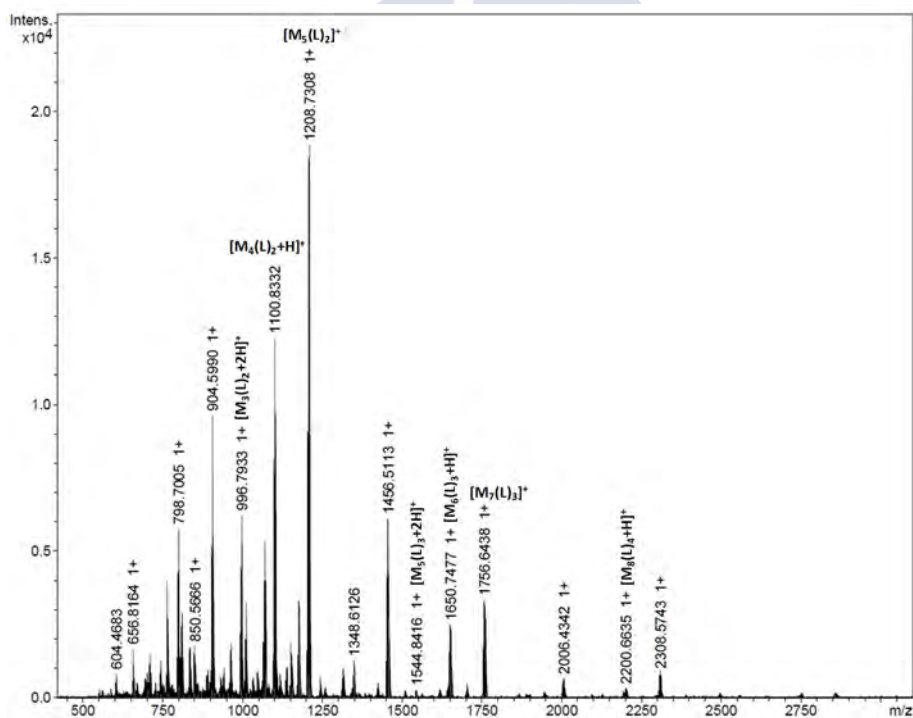


Figura 198. Espectro de masas ESI^+ del complejo $[\text{Ag}_8(\text{L})_4]$.

Complejos	m/z [Fragmento]
[Ag ₈ (L) ₄]	1100.8 [M ₄ (L) ₂ +H] ⁺ , 1208.7 [M ₅ (L) ₂] ⁺ , 1544.8 [M ₅ (L) ₃ +2H] ⁺ , 1650.7 [M ₆ (L) ₃ +H] ⁺ , 1758.5 [M ₇ (L) ₃] ⁺ , 2201.8 [M ₈ (L) ₄ +H] ⁺

Tabla 43. Fragmentos de masas más relevantes del complejo [Ag₈(L)₄] derivado de ligando bistiosemicarbazona H₂L.

6.2.1.5. Espectroscopia de RMN de ¹H

El complejo de plata(I) de síntesis electroquímica se ha estudiado mediante RMN de ¹H a temperatura ambiente empleando como disolvente deuterado DMSO-d₆ (Figura 199). Las señales se han asignado en base a nuestra experiencia^{2b} y a la bibliografía consultada.⁷

La desaparición de las señales correspondientes a los grupos NH hidrazídicos (H₁) confirma que el ligando se coordina en su forma bidesprotonada. La señal del protón tioamídico (H₂) se desplaza considerablemente a campo alto indicando un fuerte apantallamiento debido, probablemente, a la formación de enlaces de hidrógeno en disolución. El protón aromático H₃ experimenta un desplazamiento a campo bajo mientras que los restantes (H₄ y H₅) se desplazan a campo alto. Las señales alifáticas presentes en el complejo (H₆ y H₇) permanecen prácticamente invariables respecto al ligando libre.

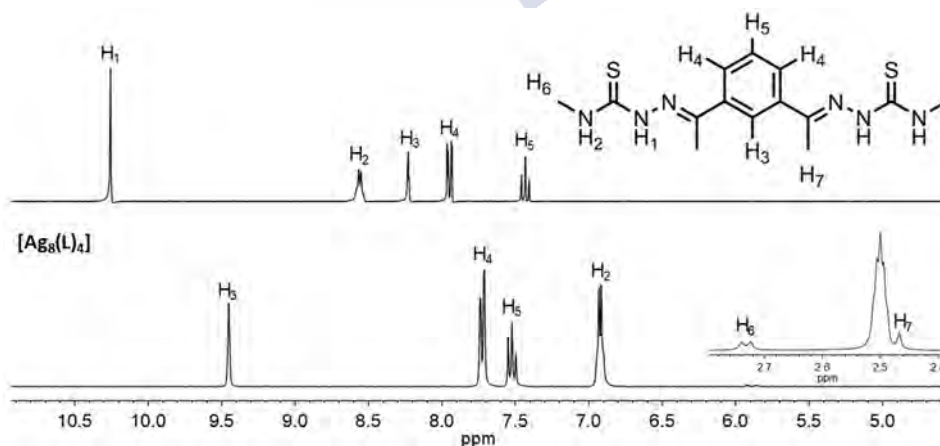


Figura 199. Superposición de los espectros de RMN de ¹H del complejo [Ag₈(L)₄] y del ligando bistiosemicarbazona H₂L.

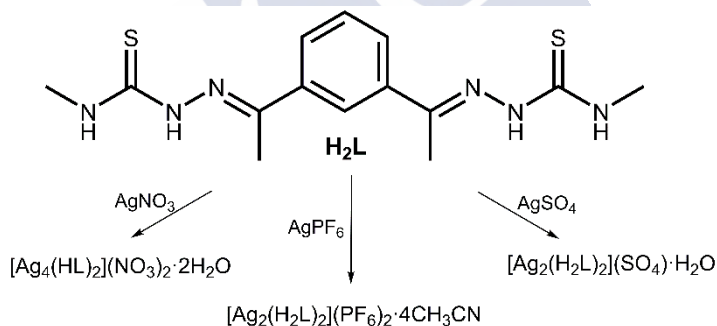
[Ag₈(L)₄] [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 9.45 (s, 4H, H₃), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 8H, H₄), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H₅), 6.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 8H, H₂), 2.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 24H, H₆), 2.47 (s, 24H, H₇).

6.2.1.6. Conductividad molar

La naturaleza neutra del complejo de síntesis electroquímica ha sido confirmada mediante la medida de su conductividad, empleando una disolución 10⁻³ M en DMF. El bajo valor de conductividad mostrado (11.5 μS·cm⁻¹) se corresponde con un compuesto de tipo no electrolito.¹³

6.2.2. Síntesis química de los complejos

Los complejos obtenidos mediante síntesis tradicional (Esquema 15) se sintetizaron empleando diversas sales metálicas de plata(I): nitrato, hexafluorofosfato y sulfato.



Esquema 15. Estequiometría de los complejos obtenidos por síntesis química.

La metodología de síntesis es la misma para los diferentes complejos por lo que a continuación se describe, a modo de ejemplo, la síntesis del compuesto [Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN. Las condiciones de síntesis se recogen en la Tabla 44.

[Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN. Se disuelve el ligando H₂L (0.100 g, 0.30 mmol) en 50 mL de acetonitrilo, calentando para favorecer su disolución. Una vez disuelto, se añade la cantidad estequiométrica de hexafluorofosfato de plata(I)

¹³ W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

(0.150 g, 0.60 mmol), observando que la disolución adquiere una tonalidad amarilla intensa. La mezcla de reacción se agita y calienta a reflujo durante 3 horas. Transcurrido el tiempo se concentra la disolución a mitad de volumen (aproximadamente 20 mL) y se enfría (4 °C) durante 24 h. El sólido obtenido se filtra a vacío y se lava con dietiléter (2 x 5 mL).

H ₂ L (0.100 g, 0.30 mmol)	Sal metálica	t/ h	Disolvente
[Ag ₄ (HL) ₂](NO ₃) ₂ ·2H ₂ O	100 mg, 0.60 mmol	3	CH ₃ OH
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](PF ₆) ₂ ·4CH ₃ CN	153 mg, 0.60 mmol	3	CH ₃ CN
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](SO ₄)·H ₂ O	93 mg, 0.30 mmol	3	CH ₃ OH

Tabla 44. Condiciones de síntesis de los complejos de Ag(I) de síntesis química.

6.2.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

Los complejos derivados del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L son sólidos de aspecto pulverulento de color amarillo, estables a la luz y al aire a temperatura ambiente. Presentan puntos de fusión elevados (>250 °C) y su solubilidad es menor que la del ligando libre en la mayoría de los disolventes empleados (metanol, acetonitrilo, dietiléter, acetona, diclorometano, DMSO). Los datos correspondientes al análisis elemental de los complejos se recogen en la Tabla 45.

Complejos HL ^H	% C	% H	% N	% S
[Ag ₄ (HL) ₂](NO ₃) ₂ ·2H ₂ O	27.0 (26.6)	3.3 (3.4)	15.0 (15.5)	10.0 (10.2)
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](PF ₆) ₂ ·4CH ₃ CN	32.8 (32.2)	3.6 (3.6)	16.7 (16.8)	10.0 (9.6)
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](SO ₄)·H ₂ O	32.4 (33.5)	4.1 (4.2)	16.2 (16.8)	15.2 (16.0)

Experimental (Teórico)

Tabla 45. Datos analíticos de los complejos metálicos obtenidos.

La estequiometría de los complejos de plata(I) obtenidos mediante síntesis tradicional depende de la naturaleza del ion de la sal. Los complejos con contraión hexafluorofosfato ([Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN) y sulfato ([Ag₂(H₂L)₂](SO₄)·H₂O) son dicatiónicos y dinucleares, [M₂(H₂L)₂]²⁺, en los que el ligando *bistiosemicarbazona* actúa en su forma neutra [H₂L]. Debemos destacar

en este punto que la estequiometría del complejo obtenido con sulfato de plata coincide con la del helicato formado tras el proceso de desulfurización experimentado por el helicato clúster octanuclear. Por otro lado, el complejo con contraión nitrato ($[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) responde a una estequiometría tetranuclear, $[\text{M}_4(\text{HL})_2]^{2+}$, en la que el ligando se coordina a los iones $\text{Ag}(\text{I})$ en su forma monodesprotonada $[\text{HL}]^-$.

6.2.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de los complejos de plata(I) se realizaron empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. La asignación de las bandas se realizó de acuerdo con la bibliografía consultada⁶ y a nuestra experiencia previa.² En la Tabla 46 se recogen las bandas más significativas correspondientes a cada complejo y al ligando libre. A modo de ejemplo, se muestra el espectro del complejo $[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 200).

La coordinación del ligando H_2L a los iones metálicos da lugar a un desplazamiento de las bandas de vibración y a variaciones en su intensidad en comparación con las bandas características del ligando libre (Tabla 46).

Complejos	$\nu_{\text{O-H}} / \nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$	$\nu_{\text{C=S}}$
H_2L	3379 (m), 3342 (h), 3261 (h)	1533 (f), 1502 (f), 1484 (f)	1113 (m), 796 (d)
$[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3440 (m), 3373 (h), 3293(h)	1562 (m), 1499 (m), 1483 (m)	1101 (m), 784 (d)
$[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{PF}_6)_2 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	3336 (m), 3238 (h)	1568 (f), 1496 (f), 1481 (f)	1101 (m), 779 (d)
$[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$	3436 (mf), 3370 (h), 3261 (h)	1628 (m), 1560 (f), 1481 (f)	1085(h), 783 (d)
			(intensidad)

Tabla 46. Bandas de IR (cm^{-1}) más significativas de los complejos derivados de H_2L .

En general, en los espectros de infrarrojo de los complejos se observa un desplazamiento de las bandas correspondientes a los modos de vibración $\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$ a números de onda mayores en comparación al ligando libre, mientras

que la banda $\nu_{C=S}$ se desplaza a números de onda menores. Este desplazamiento se atribuye a la coordinación del ligando H₂L a los centros metálicos a través de los átomos de nitrógeno imínico y azufre tioamídico.

En el espectro del complejo [Ag₄(HL)₂](NO₃)₂·2H₂O se observa la disminución en intensidad y la desaparición de alguna de las bandas de los modos de vibración ν_{NH} , de acuerdo con la actuación del ligando en su forma monodesprotonada.

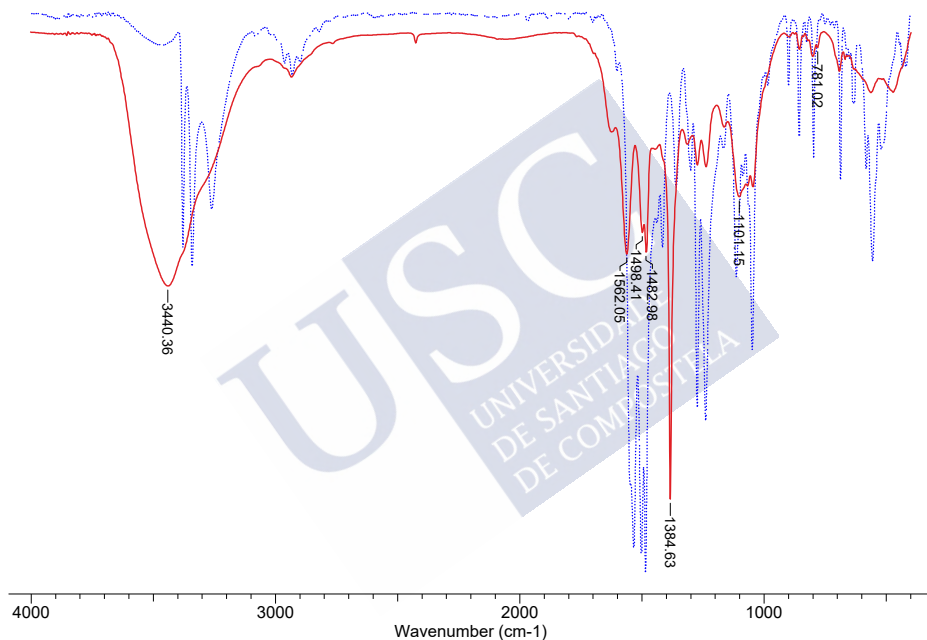


Figura 200. Superposición de los espectros de infrarrojo del complejo [Ag₄(HL)₂](NO₃)₂·2H₂O (rojo) y del ligando bistiosemicarbazona H₂L (azul).

La presencia de los contraiones NO₃⁻, PF₆⁻ y SO₄²⁻, en sus respectivos complejos, se confirmó con la aparición de bandas de intensidad fuerte características de estos aniones libres alrededor de 1380 (ν_{N-O}), 850 (ν_{P-F}) y 1100 (ν_{S-O}) cm⁻¹. En particular, para los aniones nitrato y sulfato no se ha observado el desdoblamiento de bandas característico que indique que puedan

estar coordinados al centro metálico como ligandos monodentados o bidentados.¹⁴

Asimismo, se observa una banda ancha alrededor de 3400 cm^{-1} en los complejos $[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ que explica la presencia de moléculas de agua de solvatación.

6.2.2.3. Espectrometría de masas

La formación de los complejos de plata(I) derivados del ligando *bistiosemicarbazona* H_2L se ha confirmado mediante la técnica de electrospray en modo positivo (ESI^+). En la Tabla 47 se muestran los fragmentos más relevantes para cada complejo. A modo de ejemplo, se muestra el espectro ESI^+ del complejo $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Figura 201).

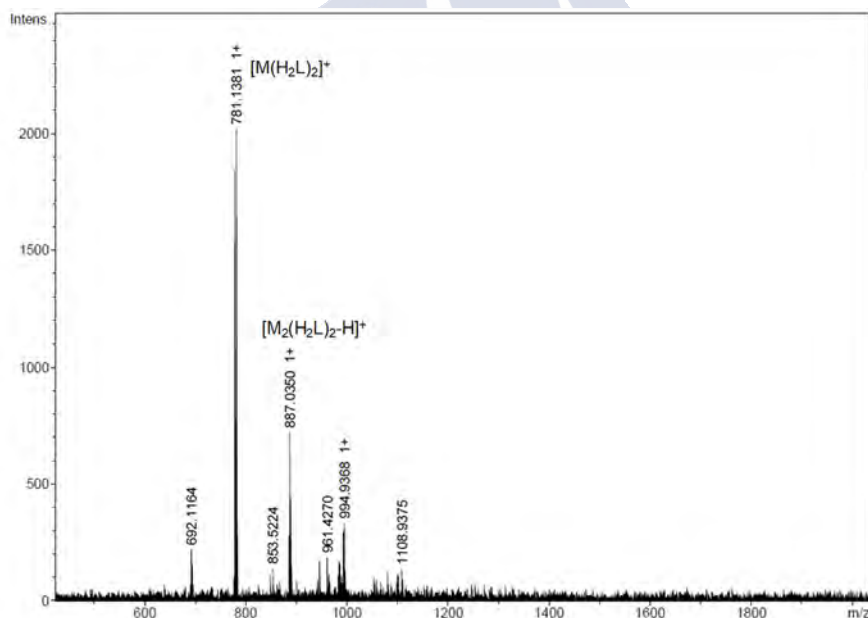


Figura 201. Espectro de masas ESI^+ del complejo $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$.

¹⁴ a) F. A. Miller, C. H. Wilkins, *Anal. Chem.*, **1952**, 24, 1253. b) A. B. P. Lever, E. Mantovani, B. S. Ramaswamy, *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1957.

Complejos H ₂ L	m/z [Fragmento]
[Ag ₄ (HL) ₂](NO ₃) ₂ ·2H ₂ O	550.9 [M ₂ (HL)] ⁺ , 658.8 [M ₃ (HL)-H] ⁺ , 1100.8 [M ₄ (HL) ₂ -H] ⁺
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](PF ₆) ₂ ·4CH ₃ CN	887.0 [M ₂ (H ₂ L) ₂ -H] ⁺
[Ag ₂ (H ₂ L) ₂](SO ₄)·H ₂ O	781.1 [M(H ₂ L) ₂] ⁺ , 887.0 [M ₂ (H ₂ L) ₂ -H] ⁺

Tabla 47. Fragmentos de masas más relevantes de los complejos metálicos derivados del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L.

6.2.2.4. Espectroscopia de RMN de ¹H

Los complejos de Ag(I) derivados del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L se han estudiado mediante RMN de ¹H a temperatura ambiente empleando como disolvente DMSO-d₆. En la Figura 202 se muestra la superposición de los espectros de RMN de ¹H de los complejos. La asignación de las señales se realizó de acuerdo con nuestra experiencia^{2b} y con la bibliografía consultada.⁷

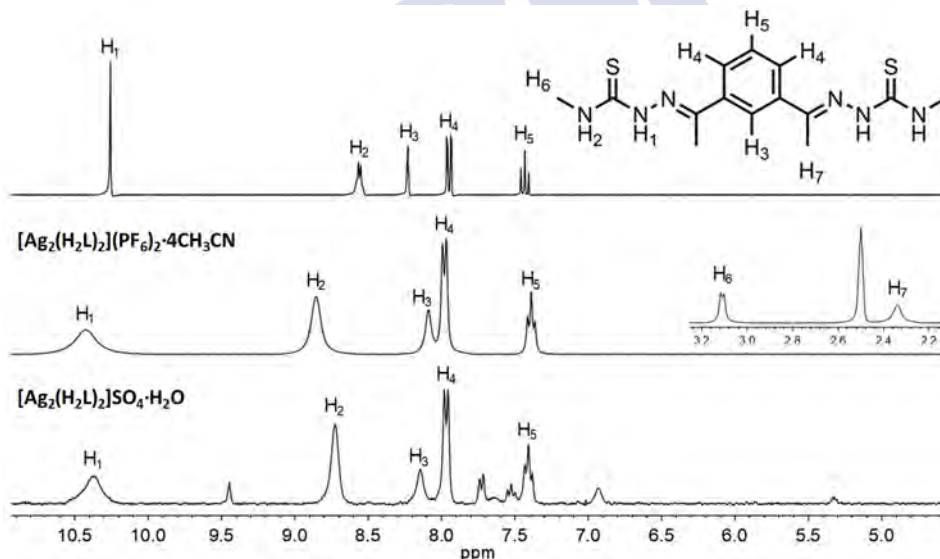


Figura 202. Superposición de los espectros de RMN de ¹H de los complejos de Ag(I) derivados del ligando *bistiosemicarbazona* H₂L.

[Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 10.43 (sa, 4H, H₁), 8.86 (sa, 4H, H₂), 8.09 (s, 2H, H₃), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 4H, H₄), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H₅), 3.11 (d, J = 4.5 Hz, 12H, H₆), 2.34 (s, 12H, H₇).

[Ag₂(H₂L)₂]₂SO₄·H₂O [300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm (m, nH, H_x): 10.37 (sa, 4H, H₁), 8.73 (sa, 4H, H₂), 8.15 (s, 2H, H₃), 7.97 (d, *J*= 7.1 Hz, 4H, H₄), 7.41 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H, H₅), 3.08 (d, *J*= 4.5 Hz, 12H, CH₃), 2.35 (s, 12H, CH₃).

En los espectros de RMN de ¹H de los complejos [Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN y [Ag₂(H₂L)₂]₂SO₄·H₂O se observan dos singletes anchos alrededor de 10.4 y 8.8 ppm, asignables a los protones NH hidrazídicos (H₁) y tioamídicos (H₂), respectivamente. La presencia de estas señales está de acuerdo con la coordinación del ligando al centro metálico en su forma neutra H₂L. Ambas señales muestran un ligero desplazamiento a campo bajo debido, posiblemente, al establecimiento de enlaces de hidrógeno en disolución o interacciones de tipo agóstico. Los protones aromáticos (H₃, H₄ y H₅) se sitúan prácticamente invariables en el intervalo 8.0-7.4 ppm, al igual que las correspondientes señales de los grupos alifáticos (H₆ y H₇), 3.3-2.0 ppm. Estas últimas no se muestran para el complejo [Ag₂(H₂L)₂]₂SO₄·H₂O debido a su menor resolución.

En el complejo [Ag₄(HL)₂](NO₃)₂·2H₂O las señales aparecen ensanchadas y poco resueltas, aunque los desplazamientos químicos son similares a los observados para los complejos anteriormente mencionados. Sin embargo, de acuerdo con la integración de las señales se observa que el ligando sufre un proceso de monodesprotonación de una de las ramas al coordinarse al centro metálico, lo que determina su estequiometría.

6.2.2.5. Conductividad molar

Las medidas de conductividad molar de los diferentes complejos metálicos se realizaron empleando disoluciones 10⁻³ M en DMF. Los resultados obtenidos (Tabla 48) han sido contrastados con la bibliografía especializada.¹³

Los valores de conductividad para los complejos [Ag₄(HL)₂](NO₃)₂·2H₂O y [Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN concuerdan con electrolitos 1:2, mientras que el complejo [Ag₂(H₂L)₂](SO₄)·H₂O presenta un valor de conductividad típico de un electrolito 1:1. Estos datos corroboran que en ningún caso el anión forma parte de la esfera de coordinación interna del complejo.

Complejos	$\Lambda_M/\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
$[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	126.5
$[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{PF}_6)_2\cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$	110.1
$[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$	66.4

Tabla 48. Medidas de conductividad molar de los complejos metálicos derivados del ligando bistiosemicarbazona H₂L.

6.2.2.6. Propuesta estructural

La baja solubilidad de estos compuestos de plata(I) en los disolventes habituales (acetonitrilo, acetona, diclorometano, metanol...) ha dificultado la obtención de cristales válidos para su estudio por rayos X. Por ello, en base a los resultados de caracterización y a la bibliografía existente⁸ se realiza una propuesta estructural (Figura 203) para los complejos $[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{PF}_6)_2\cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ y $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$.

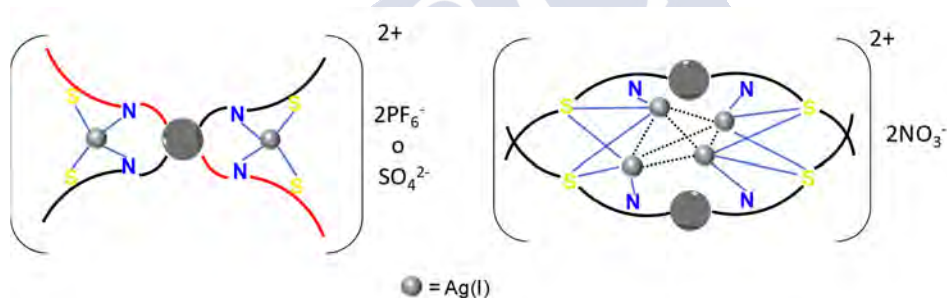


Figura 203. Representación estructural de los complejos $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{PF}_6)_2\cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$ (izquierda) y $[\text{Ag}_4(\text{HL})_2](\text{NO}_3)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (derecha).

Los compuestos $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{PF}_6)_2\cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ y $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$ son dinucleares y el anión no participa en la esfera de coordinación interna (Figura 203, izquierda). En estos complejos cada rama se podría coordinar a un átomo de plata a través de los átomos de azufre y nitrógeno imínico. Los ligandos pueden enrollarse alrededor de los centros metálicos dando lugar a arquitecturas tipo helicato. En el caso particular del complejo $[\text{Ag}_2(\text{H}_2\text{L})_2](\text{SO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$ su estructura debería ser tipo helicato trinuclear, similar a la encontrada en el subproducto de desulfurización del compuesto de plata

obtenido por síntesis electroquímica tal como se ha indicado en el apartado 6.2.1.3.1.1).

Por otro lado, en el complejo $[Ag_4(HL)_2](NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ los datos de caracterización indican que el ligando actúa en su forma monodesprotonada (Figura 203, derecha). Su estructura podría ser similar a la de los helicanos clúster tetranucleares con *bistiosemicarbazonas*, previamente descritos por nuestro grupo de investigación.^{3b} Cada ligando se coordinaría a dos centros metálicos, uno por cada rama, a través de los átomos de nitrógeno imínico y azufre tioamídico, actuando este último como puente entre dos átomos metálicos vecinos.

6.3. Conclusions

The rare desulfurization process experienced by the electrochemically obtained tetranuclear $[Ag_4(L)_2]$ complex derived from the *bistiosemicarbazone* ligand H_2L has been revised. In this process the mentioned $[Ag_4(L)_2]$ solid was recrystallized in chloroform in the absence of light during a long time, giving rise to a dinuclear cationic *bishelicate* incorporating a sulphate anion in the structure.^{2b}

The new synthesis of the $Ag(I)$ complex by means of electrochemical synthesis let us to reformulate the stoichiometry of the complex as octanuclear, after the isolation of the octanuclear crystal of formula $[Ag_4(L)_2]_2$. The structure consists of a double cluster helicate, being the first case reported of this supramolecular structure.

Recrystallization of the octanuclear solid in chloroform in the absence of light let us to reproduce the desulfurization process that drives to a few crystals of a sulphate double helicate.

Different probes have been made in order to shed light in the desulfurization process. The obtained results are indicative of the releasing of $Ag(HS)$ and semicarbazone fragments from in some of the cluster molecules. The $Ag(HS)$ could easily experience oxidation to sulphate in the presence of oxygen.

The complexes prepared by chemical synthesis using Ag(I) salts are cationic dinuclear or tetranuclear complexes with the counterions located in the external sphere of the complexes.

The complex obtained from silver sulphate exhibits the same stoichiometry than the compound resulting from the desulfurization process experienced by the octanuclear double cluster helicate.



Apéndice

A1. Disolventes y reactivos

A continuación, se muestran los disolventes y reactivos empleados en este trabajo, y se especifican sus respectivas casas comerciales, los usos de los disolventes e información básica de los diferentes reactivos.

A1.1. Disolventes

- Acetato de etilo (Sigma-Aldrich). Empleado en pruebas de recristalización.
- Acetona (Honeywell). Empleado en pruebas de solubilidad y recristalización.
- Acetonitrilo (Fisher). Empleado en la síntesis de los complejos metálicos (síntesis química y electroquímica), en pruebas de recristalización y en estudios de interacción ADN-complejo.
- Acetonitrilo deuterado (Apollo Scientific LTD). Estudio de ligandos y complejos mediante RMN.
- Cloroformo (Sigma-Aldrich). Empleado en pruebas de solubilidad y recristalización.
- Diclorometano (Sigma-Aldrich). Empleado en pruebas de solubilidad y recristalización.
- Dietiléter (Fisher). Empleado en pruebas de solubilidad, recristalización, lavado de los complejos y en la síntesis del 2-difenilfosfinobenzaldehído.
- Dimetilsulfóxido deuterado (Apollo Scientific LTD). Estudio de ligandos y complejos mediante RMN.
- Etanol absoluto (Panreac). Empleado en la síntesis de los ligandos, en pruebas de solubilidad y recristalización.

- Metanol (Sigma-Aldrich). Empleado en la síntesis de los complejos de síntesis química, pruebas de solubilidad, recristalización y en el estudio de los complejos mediante Uv-Vis y fluorescencia.
- *N,N'*-Dimetilformamida (Panreac). Empleado en el estudio de la conductividad de los complejos.
- n-Hexano (Sigma-Aldrich). Empleado en la recristalización de los complejos.
- Tetrahidrofurano (Panreac). Empleado como disolvente de reacción en la síntesis del 2-difenilfosfinobenzaldeído.

A1.2. Reactivos

Los reactivos empleados en la realización de esta tesis, a excepción del 2-difenilfosfinobenzaldeído y la 4-*N*-(4-metoxifenil)-3-tiosemicarbazida, son productos comerciales que no han requerido purificación para su uso.

A1.2.1. Anilinas, semicarbazidas y tiosemicarbazidas

- 4-(4-Nitrofenil)-3-tiosemicarbazida, Trans World Chemicals, 100%, 212.23 g·mol⁻¹.
- 4,4'-Metilénbis(2,6-dietilanilina), Sigma-Adrich, 99%, 310.48 g·mol⁻¹.
- 4,4'-Metilendianilina, Sigma-Aldrich, 97%, 198.27 g·mol⁻¹.
- 4,4'-Oxidianilina, Fluka, 98%, 200.24 g·mol⁻¹.
- 4-Etil-3-tiosemicarbazida, Sigma-Aldrich, 97%, 119.19 g·mol⁻¹.
- 4-Fenilsemicarbazida, Sigma-Aldrich, 97%, 151.17 g·mol⁻¹.
- 4-Metil-3-tiosemicarbazida, Sigma-Aldrich, 99%, 105.16 g·mol⁻¹.
- Tiosemicarbazida, Sigma-Aldrich, 99%, 91.14 g·mol⁻¹.

A1.2.2. Metales

Se han empleado las siguientes placas metálicas en el proceso de síntesis electroquímica de los complejos:

- Cobre, Sigma-Aldrich, 63.55 g·mol⁻¹.
- Plata, Sigma-Aldrich, 107.87 g·mol⁻¹.
- Oro, Sigma-Aldrich, 196.97 g·mol⁻¹.

A1.2.3. Sales metálicas

Se han empleado las siguientes sales metálicas en la síntesis tradicional de los complejos:

- Acetato de plata(I), Sigma-Aldrich, 99.99%, 166.91 g·mol⁻¹.
- Ácido tetracloroáurico, Sigma-Aldrich, 99.9%, 393.83 g·mol⁻¹.
- Bromuro de cobre(I), Fluka, 98%, 143.45 g·mol⁻¹.
- Cloruro de cobre(I), Fluka, 97%, 98.99 g·mol⁻¹.
- Cloruro de oro(I), Sigma-Aldrich, 232.42 g·mol⁻¹.
- Hexafluorofosfato de plata(I), Acros-Organics, 98%, 252.83 g·mol⁻¹.
- Hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I), Sigma-Aldrich, 97 %, 372.72 g·mol⁻¹.
- Nitrato de plata(I), Sigma-Aldrich, 99%, 169.87 g·mol⁻¹.
- Sulfato de plata(I), Sigma-Aldrich, 99%, 311.80 g·mol⁻¹.
- Tetracloropaladato(II) sódico, Sigma-Aldrich, 99%, 294.19 g·mol⁻¹.
- Tetracloroplatinato(II) potásico, Sigma-Aldrich, 98%, 415.09 g·mol⁻¹.
- Trifluoroacetato de plata(I), Sigma-Aldrich, 98%, 220.88 g·mol⁻¹.
- Trifluorometanosulfonato de plata(I), Sigma-Aldrich, 99.95%, 256.94 g·mol⁻¹.

A1.2.4. Otros compuestos

- 1,3-Diacetilbenceno, Sigma-Aldrich, 97%, 162.19 g·mol⁻¹.
- 2,2'-Tiodietanol, Sigma-Aldrich, 122.19 g·mol⁻¹, ρ= 1.221 g·mL⁻¹.
- 2-Bromobezaldehído-dietilacetal, 259.14 g·mol⁻¹, ρ= 1.285 g·mL⁻¹.

- 4-Metoxifenil-isotiocianato, Sigma-Aldrich, $149.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\rho = 1.151 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$.
- Ácido *p*-toluensulfónico monohidratado, Sigma-Aldrich, $190.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Clorodifenilfosfina, Sigma-Aldrich, $220.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\rho = 1.194 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$.
- Hidrazina monohidratada, Sigma-Aldrich, $50.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\rho = 1.032 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$.
- Magnesio, Sigma-Aldrich, $24.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

A2. Técnicas experimentales de estudio

A2.1. Análisis elemental

El análisis de carbono, nitrógeno, hidrógeno y azufre se llevó a cabo en los analizadores elementales *FISONS* modelo *EA 1108* y *THERMO FINNIGAN* modelo *FLASH 1112* pertenecientes a la *Unidade de Análise Elemental* (CACTUS Santiago) de la USC.

A2.2. Determinación de puntos de fusión

La determinación de los puntos de fusión se realizó en un aparato BÜCHI ubicado en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Química de la USC. Las muestras se han introducido en tubos capilares que se han calentado paulatinamente hasta observar su fusión.

A2.3. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo se realizaron en el espectrofotómetro *BRUKER FT-MIR* modelo *VERTEX 70V* de la *Unidade IR-Raman* (CACTUS Santiago) de la USC. Se registraron en estado sólido empleando la técnica de transmisión (pastillas de KBr) en la ventana $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ para infrarrojo medio y $650\text{-}100 \text{ cm}^{-1}$ para infrarrojo lejano. Los datos obtenidos han sido representados en *ACD/SpecViewer*.

A2.4. Difracción de rayos X de monocristal

Los datos de difracción de rayos X fueron recogidos en el difractor *Bruker Kappa APEX II* con monocromador de grafito: radiación $K\alpha$ de molibdeno ($\lambda=0.71073\text{\AA}$) de la *Unidade de Raios X (CACTUS-Santiago)* de la USC.

Las estructuras fueron resueltas por métodos directos.¹ Todos los átomos (menos los de hidrógeno) fueron refinados anisotrópicamente. Las representaciones de las estructuras de las moléculas incluidas en esta memoria fueron realizadas empleando los programas Mercury² y ORTEP.³

A2.5. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se realizaron en la *Unidade de Masas e Proteómica* de la USC (CACTUS Santiago). Se han empleado los espectrómetros *Bruker Autoflex* para la técnica MALDI (desorción/ionización láser asistida por matriz) utilizando DCTB como matriz y *Bruker Microtof* para ESI (ionización por electrospray en modo positivo o negativo). Ambos acoplados a un analizador de tiempo de vuelo (TOF).

A2.6. Espectroscopia de RMN

Los experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P se han realizado en los diferentes espectrómetros pertenecientes a la *Unidade de Resonancia Magnética* de la USC: Varian Mercury 300 (CIQUS), Bruker AVIII-500 (CIQUS) y Varian Inova 400 (Facultad de Química). Las muestras se han disuelto en DMSO- d_6 o CD_3CN . Los espectros obtenidos han sido procesados en *MestReNova*.

¹ a) G.M. Sheldrick, SHELX-97 (SHELX 97, SHELXL 97), *Programs for Crystal Structure Analyses*, University of Göttingen, Germany, 1998. b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **2008**, A64, 112.

² C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edginton, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodríguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood., *J. Appl. Cryst.*, **2008**, 41, 466.

³ a) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1997**, 30, 565. b) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **2012**, 45, 849.

A2.7. Conductividad molar

Las medidas de conductividad molar se llevaron a cabo en DMF en un conductímetro *Crison* modelo *Basic 30* empleando disoluciones 10^{-3} M. Los valores propuestos por W. J. Geary se han tomado como referencia.⁴

A2.8. Espectroscopia Uv-Vis

Los espectros de absorción Uv-Vis se registraron en el espectrofotómetro *JASCO v-630* ubicado en el CIQUS, utilizando una cubeta de cuarzo de 10 mm de espesor. Se ha trabajado en el intervalo 800-200 nm a 400 nm/min y realizando una sola acumulación. Los datos obtenidos y las correspondientes gráficas se han procesado en *Microsoft Excel*.

A2.9. Emisión de fluorescencia

Los espectros de emisión de fluorescencia se midieron en el espectrofluorímetro *Fluoromax-3* (CIQUS) a 20 °C en una cubeta de cuarzo de 3.5 mL. Los datos obtenidos y las correspondientes gráficas se han procesado en *Microsoft Excel*.

A3. Síntesis de precursores

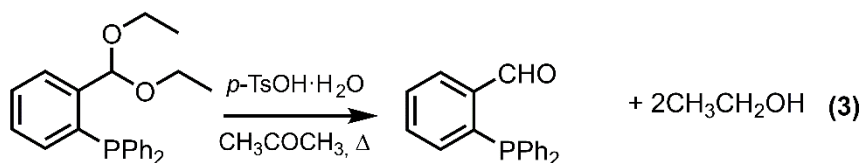
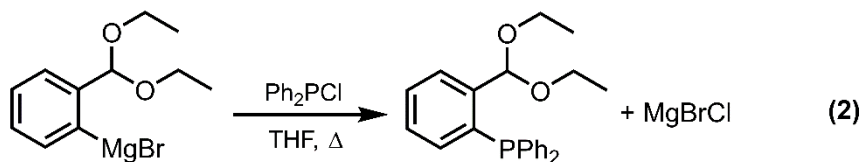
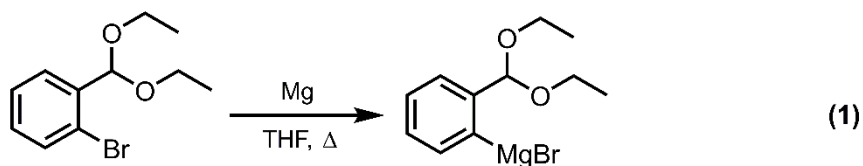
En la realización de esta tesis se han empleado una amplia variedad de compuestos comerciales para la síntesis de los ligandos que no han necesitado purificación. Además, se han sintetizado dos productos precursores de los ligandos sintetizados: 2-difenilfosfinobenzaldehído y 4-*N*-(4-metoxifenil)-3-tiosemicarbazida.

A3.1. Síntesis del 2-difenilfosfinobenzaldehído (ALD)

Todos los ligandos presentes en esta tesis, excepto la *bistiosemicarbazona* del capítulo 6, tienen en común la introducción de grupos fosfina en su esqueleto. Por este motivo se ha empleado el 2-difenilfosfinobenzaldehído en las reacciones de condensación.

⁴ W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, 7, 81.

El procedimiento sintético empleado (Esquema 16) varía ligeramente con respecto al recogido en la bibliografía.⁵ A continuación, se detallan cada una de las etapas:



Esquema 16. Procedimiento sintético para la síntesis del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

(1) Formación del magnesiano

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas se introduce 1.6 g Mg (65.8 mmol) en presencia de 150 mL de THF seco y trabajando en atmósfera inerte. Se añade un cristal de I₂ y 9 mL de 2-bromobenzaldehído-dietilacetal observando cómo se inicia la reacción (se vuelve incolora durante unos segundos). La cantidad restante de acetal, 4 mL, se añade lentamente. Posteriormente, se calienta la mezcla a reflujo durante 30 minutos.

(2) Introducción del grupo fosfina

Una vez obtenido el magnesiano se procede a la introducción del grupo fosfina. Para ello, se enfría la disolución anterior empleando baño de hielo/agua y se

⁵ J. E. Hoots, T. B. Rauchfuss, D. A. Wroblewski, *Inorganic Syntheses*, **1982**, 21, 175.

añade gota a gota la clorodifenilfosfina (12 mL, 65.8 mmol). Una vez completa la adición se calienta la reacción a reflujo durante 12 horas.

Transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar y se *quenchea* empleando 75 mL de disolución acuosa de NH₄Cl al 10% y se lava la fase orgánica con 100 mL de disolución saturada de NaCl. Se extrae con dietiléter (2 x 50mL) de la fase acuosa y se combinan las fases orgánicas (THF y dietiléter). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra hasta la obtención de un líquido aceitoso.

(3) Desprotección y obtención del aldehído

El fosfino-acetal aislado se disuelve en 100 mL de acetona y se añaden 500 mg de ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. El transcurso de la desprotección se puede seguir mediante cromatografía en capa fina. Se añaden 50 mL de agua a la disolución, se concentra a mitad de volumen (≈75 mL) y se enfría a -25 °C durante 12 horas. El aldehído aislado se purifica por recristalización en CH₂Cl₂/CH₃OH. Rendimiento: 12.53 g, 66%.

El 2-difenilfosfinobenzaldehído se caracterizó mediante las técnicas habituales. A continuación, se exponen los resultados obtenidos.

A3.1.1. Propiedades físicas y análisis elemental

El 2-difenilfosfinobenzaldehído (ALD) es un sólido cristalino de color amarillo, estable a la luz y al aire. Es soluble en dietiléter, THF, etanol y dimetilsulfóxido entre otros. Se oxida en disolución en presencia de dimetilsulfóxido durante un periodo prologando. La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente (Tabla 49) revelan su obtención con un alto grado de pureza.

	Fórmula molecular	%C	%H
ALD	C ₅₁ H ₄₀ N ₂ P ₂	77.8 (78.6)	5.2 (5.2)
		Experimental (Teórico)	

Tabla 49. Datos analíticos del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

A3.1.2. Espectroscopia infrarroja

El espectro de infrarrojo del 2-difenilfosfinobenzaldehído se realizó empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo de 4000-400 cm^{-1} . La asignación se realizó en base a la bibliografía consultada.⁶

En el espectro (Figura 204) se muestran las bandas características del grupo aldehído a 2758 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$) y a 1697 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), lo que confirma la obtención del compuesto.

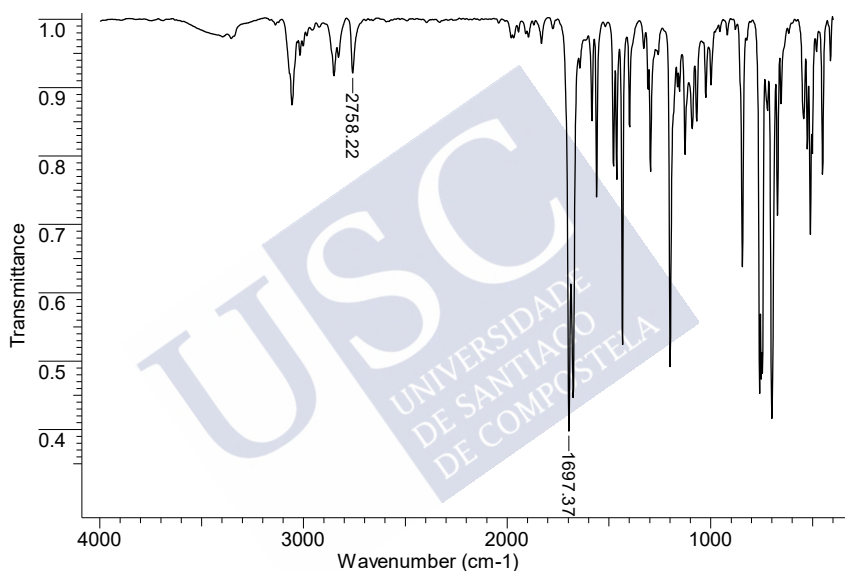


Figura 204. Espectro IR del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

A3.1.3. Espectrometría de masas

El espectro ESI⁺ del aldehído (Figura 205) muestra un pico base de 291.09 m/z que corresponde al ion molecular $[\text{ALD}+\text{H}]^+$, lo que confirma su obtención.

⁶ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 1997, John Wiley & Sons, New York.

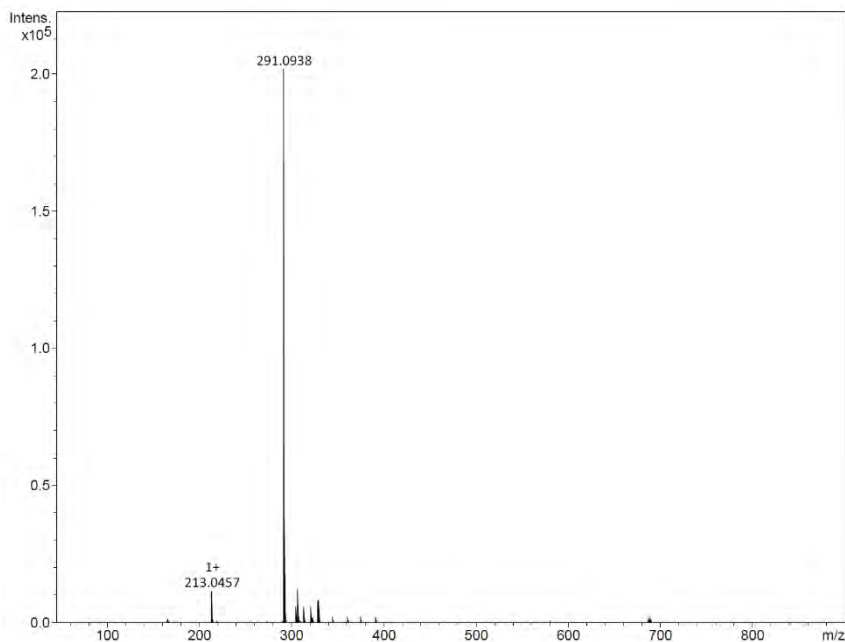


Figura 205. Espectro ESI⁺ del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

A3.1.4. Espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P

El 2-difenilfosfinobenzaldehído se ha estudiado mediante RMN de ¹H, ¹³C y ³¹P empleando como disolvente DMSO-d₆. En las Figuras 206-208 se muestran los espectros junto con sus correspondientes datos. Su asignación se realizó en base a la bibliografía consultada.⁷

En el espectro de RMN de ¹H (Figura 206) se observa a campo bajo, 10.28 ppm, la señal correspondiente al grupo aldehído (CHO) como un doblete debido a su acoplamiento con el átomo de fósforo. En el intervalo 8.59-6.87 ppm se sitúan las señales aromáticas en las que se pueden asignar las correspondientes al anillo del grupo aldehído.

⁷ E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Structure Determination of Organic Compounds*, **2000**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York.

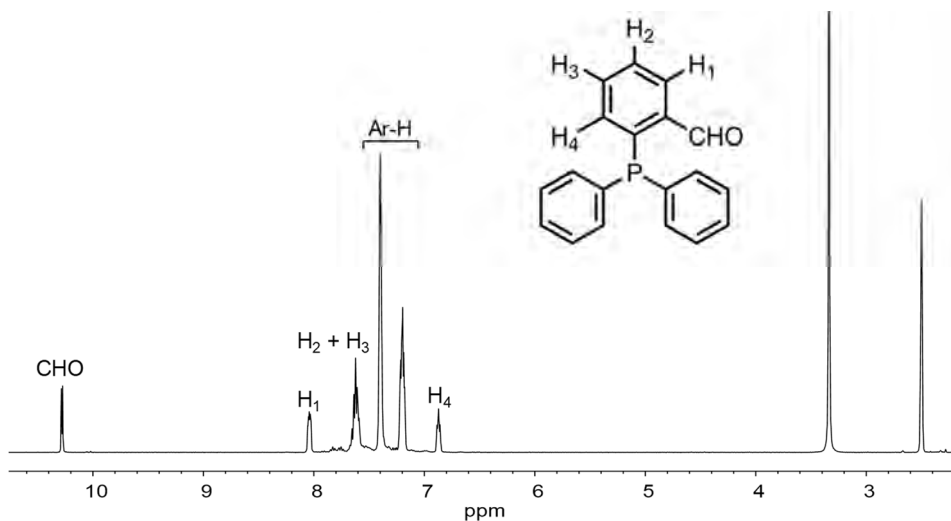


Figura 206. Espectro RMN de ^1H del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

Aldehído [400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm (m, nH, H_x): 10.28 (d, 1H, $J=4.4$ Hz, CHO), 8.29-7.94 (m, 1H, H_1), 7.81-7.48 (m, 3H, $H_2 + H_3$), 7.44-7.20 (m, 12H, Ar-H), 6.87 (dd, 1H, $J=6.6, 4.4$ Hz, H_4).

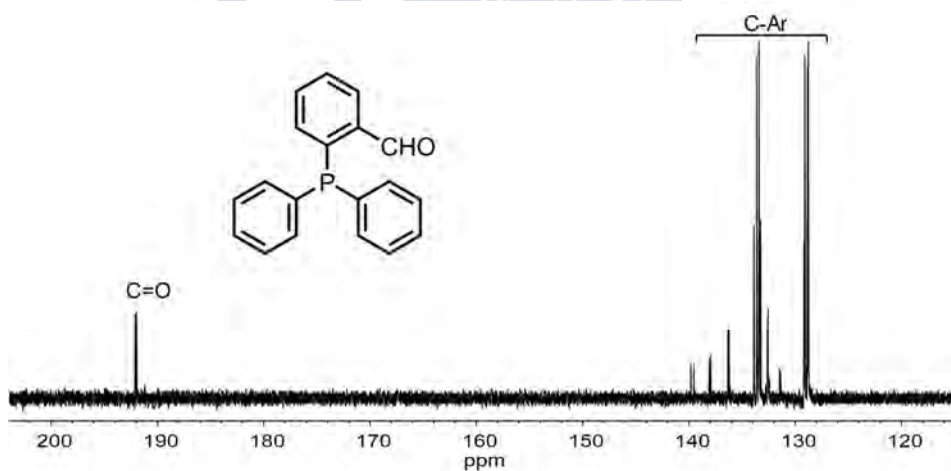


Figura 207. Espectro de RMN de ^{13}C del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

Aldehído [101 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm]: 192.10 (C=O), 137.95 (C1), 136.22 (C3), 133.88-128.77 (C-Ar).

Con respecto al RMN de ^{13}C (Figura 207), el grupo carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) se sitúa a campo bajo, 192.10 ppm, mientras que los restantes carbonos aromáticos están comprendidos en el intervalo 137.95-128.95.

En el RMN de ^{31}P del aldehído (Figura 208) se observa una única señal a -9.87 ppm, indicativo de que el fósforo presente está en estado de oxidación III.

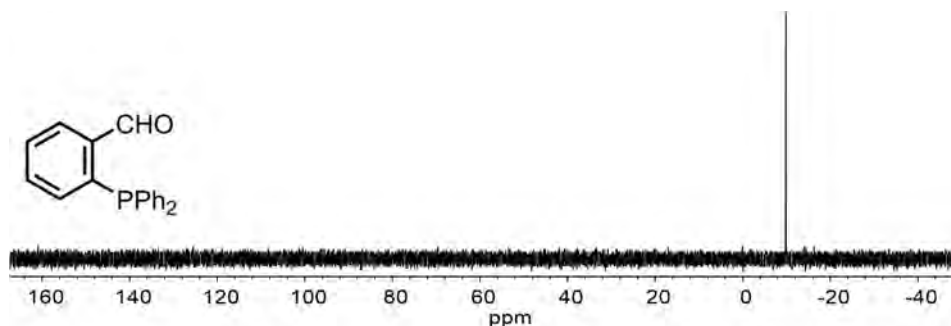
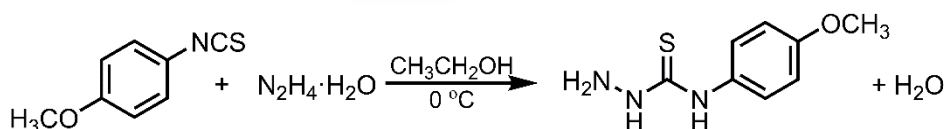


Figura 208. Espectro de RMN de ^{31}P del 2-difenilfosfinobenzaldehído.

A3.2. Síntesis de la 4-*N*-(4-metoxifenil)-3-tiosemicarbazida ($\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOph}}$)

Previamente a la síntesis del ligando tiosemicarbazona HL^{MeOph} se sintetizó la correspondiente tiosemicarbazida para condensar con el 2-difenilfosfinobenzaldehído. El procedimiento sintético se explica a continuación:



Esquema 17. Síntesis de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOph}}$.

Sobre una disolución etanólica (20 mL) de 4-metoxifenil-isotiocianato (15 mmol, 2.1 mL) a 0 °C se añade gota a gota hidrazina monohidratada (30 mmol, 1.46 mL). Una vez finalizada la adición de la hidrazina se observa la formación de un precipitado blanco cristalino que se aísla mediante filtración a vacío, realizando lavados con etanol absoluto (2 x 5 mL) y dietiléter (2 x 5 mL). Rendimiento: 2.8 g (95%).

A3.2.1. Propiedades físicas y análisis elemental

La H_2T^{MeOPh} es un sólido blanco de aspecto cristalino estable a la acción de la luz y al aire. Es parcialmente soluble en etanol absoluto y dietiléter.

La concordancia entre los valores experimentales y los calculados teóricamente (Tabla 50) revelan su obtención con un alto grado de pureza.

	Fórmula molecular	%C	%H	%N	%S
H_2T^{MeOPh}	$C_8H_{11}N_3OS$	48.6 (48.7)	5.4 (5.2)	21.2 (21.3)	16.3 (16.3)
		Experimental (Teórico)			

Tabla 50. Datos analíticos de la 4-metoxifenil-3-tiosemicarbazida.

A3.2.2. Espectroscopia infrarroja

El espectro de infrarrojo de la tiosemicarbazida H_2T^{MeOPh} se registró empleando la técnica de transmisión (pastilla de KBr) en el intervalo de $4000-400\text{ cm}^{-1}$. La asignación de las bandas se realizó en base a la bibliografía consultada.^{6,8}

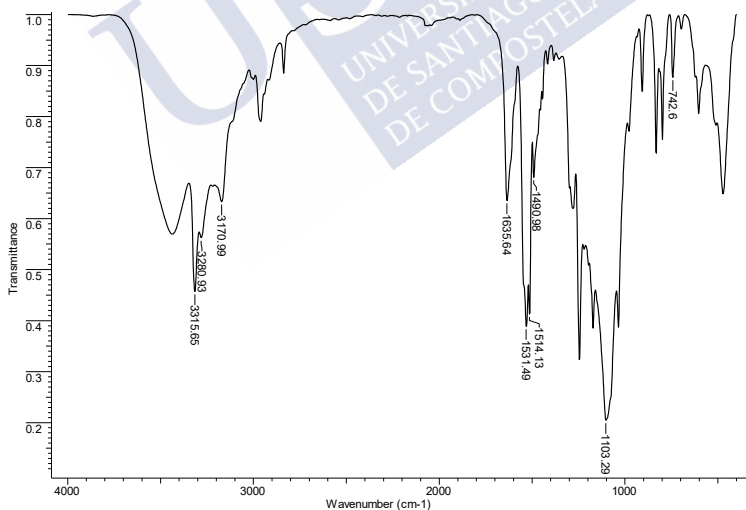


Figura 209. Espectro IR de la tiosemicarbazida H_2T^{MeOPh} .

⁸ M. Nguyen, T. Phan, E. V. Caemelbecke, X. Wei, J. L. Bear, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 4392.

En el espectro de infrarrojo (Figura 209) se observan las señales correspondientes a los diferentes grupos amino presentes en la tiosemicarbazida (ν_{NH} 3300-3170 cm^{-1}), las señales características de la tensión del enlace $\nu_{\text{C-N}}$ (1531-1490 cm^{-1}) y del grupo tiona $\nu_{\text{C=S}}$ (1103 y 742 cm^{-1}). Todo esto unido a la ausencia de la señal correspondiente al isotiocianato precursor (ν_{NCS} 2150-1990 cm^{-1}) corrobora la obtención de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$.

A3.2.3. Espectrometría de masas

El espectro de masas de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$ se realizó empleando la técnica de ionización por electrospray en modo negativo (ESI⁻). En el espectro de masas (Figura 210) se observa el pico del ion molecular [$\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}} - \text{H}$] a m/z 196.05, que corrobora la obtención de la tiosemicarbazida.

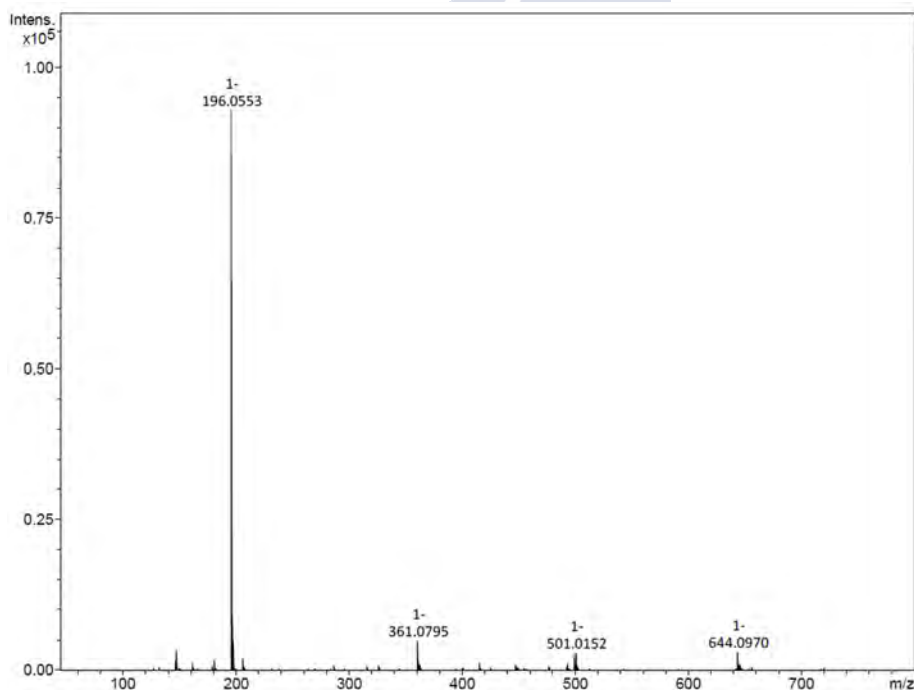


Figura 210. Espectro de masas (ESI⁻) de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$.

A3.2.4. Espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C

Se ha estudiado la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}}$ mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C empleando como disolvente DMSO-d_6 . En las Figuras 211 y 212 se muestran los espectros junto a sus correspondientes datos. Su asignación se realizó en base a la bibliografía consultada.⁷

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 211) se observan a campo bajo las señales correspondientes a los protones hidrazídico (H_1) y tioamídico (H_2) como singletes anchos, a 9.5 y 8.9 ppm respectivamente. Los protones aromáticos se observan como dobletes en la región 7.5-7.0 ppm acoplados entre ellos. Finalmente, a campo alto se sitúan el grupo amina terminal (NH_2), como un singlete ancho a 4.7 ppm, y el singlete correspondiente al grupo metilo a 3.7 ppm.

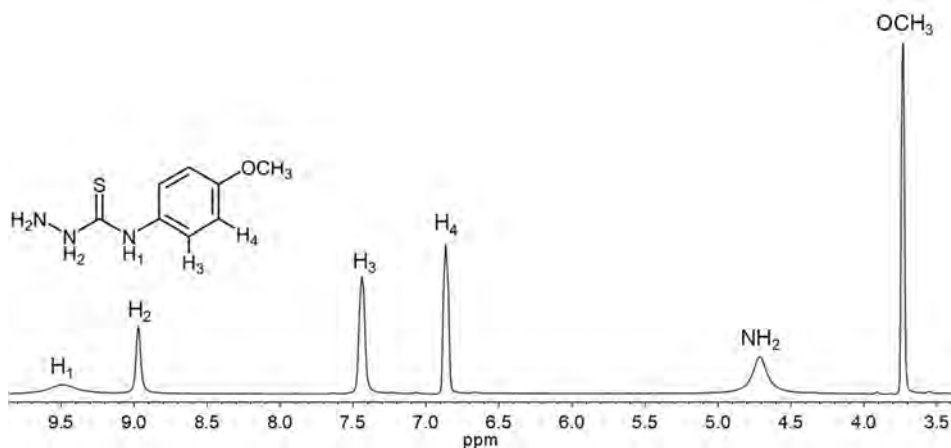


Figura 211. Espectro RMN de ^1H de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}}$.

$\text{H}_2\text{T}^{\text{MeO}^{\text{Ph}}}$ [400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm (m, nH, H_x): 9.5 (sa, 1H, H_1), 8.97 (s, 1H, H_2), 7.44 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, H_3), 6.84 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, H_4), 4.71 (sa, 2H, NH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3).

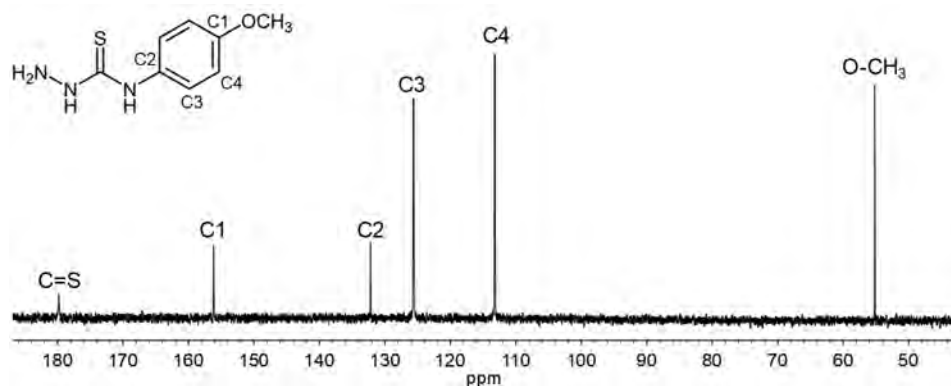


Figura 212. Espectro de RMN de ^{13}C de la tiosemicarbazida $\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$.

$\text{H}_2\text{T}^{\text{MeOPh}}$ [101 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm]: 179.76 (C=S), 156.16 (C1), 132.20 (C2), 125.62 (C3), 113.21 (C4), 55.19 (O- CH_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 212) las señales correspondientes al carbono del grupo tiona (C=S) y al carbono aromático contiguo al grupo metoxi (C1) se sitúan a campo bajo a 179.8 ppm y 156.1 ppm, respectivamente. Los restantes carbonos aromáticos aparecen en el intervalo 132.2-125.6 bien diferenciados, por lo que se puede realizar una completa asignación. Por último, a campo alto se sitúa el carbono del grupo metoxi (O- CH_3) a 55.1 ppm.

A4. Síntesis electroquímica de los complejos

Durante la realización de esta tesis se han empleado dos metodologías de síntesis para la obtención de los complejos metálicos. Por un lado, una síntesis tradicional que emplea como precursores sales metálicas y la síntesis electroquímica⁹ en la que se aprovecha la presencia de hidrógenos fácilmente desprotonables en los ligandos para reducirlos, desprendiendo H_2 , y obtener el correspondiente complejo neutro a partir de la oxidación del propio metal.

La metodología electroquímica constituye una ruta alternativa de obtención de complejos metálicos diferentes a los de síntesis tradicional en la

⁹ C. Oldham, D. G. Tuck, *J. Chem. Educ.*, **1982**, 59, 420.

que se emplean reactivos puros. A continuación, se describirá el montaje general de una síntesis electroquímica y su procedimiento.

A4.1. Montaje de la síntesis electroquímica

El montaje de una síntesis electroquímica (Figura 213, izquierda) está formado por una fuente de alimentación (F) de intensidad variable y una celda electroquímica (C).

La celda electroquímica (Figura 213, derecha) está constituida por un vaso de precipitados (V) de 100 mL que contiene un tapón de goma (T) en la parte superior. Dicho tapón presenta unos orificios en donde se colocan los electrodos de platino (E); sobre uno de ellos estaría sujeta una lámina del metal (M) con el que se realiza la síntesis. Por último, en uno de los orificios del tapón se coloca una entrada de gas inerte (G), nitrógeno o argón, para evitar la presencia de oxígeno en el medio y procesos de oxidación no deseados. La celda estaría conectada a la fuente de alimentación que nos permite regular la intensidad y el voltaje de trabajo.

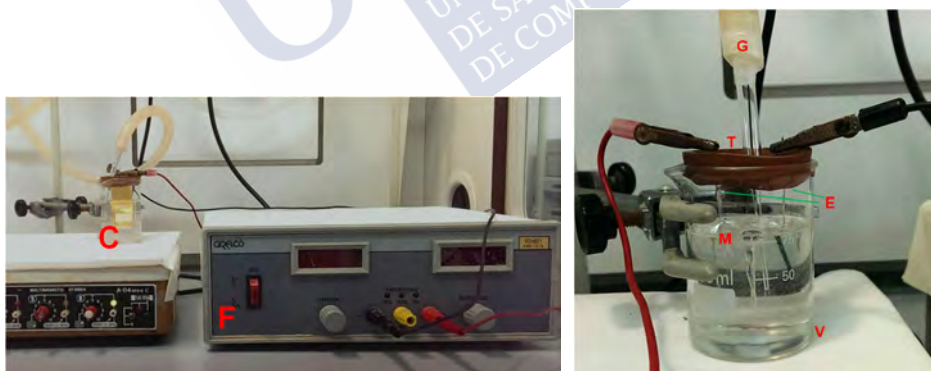
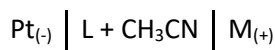


Figura 213. Montaje de una síntesis electroquímica (izquierda) y de una celda electroquímica (derecha).

A4.2. Procedimiento de síntesis

Sobre una disolución o suspensión del ligando (L) en acetonitrilo (75 mL) se añaden aproximadamente 10 mg de un electrolito conductor, perclorato de tetraetilamonio. Se conectan los electrodos, cátodo de platino y el metal de trabajo en el ánodo (M), a la fuente de alimentación.¹⁰ Se pasa una corriente eléctrica a través del sistema de intensidad 5 o 10 mA de tal forma que la celda se puede describir como:



El tiempo de síntesis se calcula a través de la siguiente expresión:

$$t = \frac{m \cdot 96500}{I \cdot P_m/n}$$

m masa del ligando, expresada en gramos.

I intensidad de corriente eléctrica, expresada en amperios.

P_m peso molecular del ligando, expresado en g·mol⁻¹.

n número de electrones que cede el metal.

Al iniciar la síntesis se observa el desprendimiento de H₂ en el cátodo, indicativo de que el proceso electroquímico está transcurriendo. Asimismo, a medida que avanza la reacción se observa una mayor coloración en la disolución de acetonitrilo, amarilla o naranja, correspondiente al complejo formado. Una vez transcurrido el proceso se filtra la disolución y se concentra a mitad de volumen. Si se ha formado precipitado durante la síntesis el sólido se filtra y la disolución se concentra también a mitad de volumen. El sólido aislado se lava con éter y se seca a vacío.

Para estimar la eficiencia electrónica del proceso, relación de número moles de metal que reaccionan con respecto al número de moles de electrones

¹⁰ R. Pedrido, M. R. Bermejo, M. J. Romero, M. Vázquez, A. M. González-Noya, M. Maneiro, M. J. Rodríguez, M. I. Fernández, *Dalton Trans.*, **2005**, 0, 572.

consumidos, se pesa el ánodo metálico antes y después del proceso y se aplica la siguiente expresión:

$$E_f = \frac{m \cdot 96500}{I \cdot P_a \cdot t}$$

m cantidad de metal que ha reaccionado, expresada en gramos.

I intensidad de corriente eléctrica, expresada en amperios.

P_a masa atómica del metal empleado, expresada en g·mol⁻¹.

t tiempo del proceso electroquímico, expresado en segundos.

El valor de la eficiencia del proceso electroquímico sirve para estimar el tipo de oxidación que ha experimentado el ánodo metálico:

- En reacciones del tipo $M \rightarrow M^+ + e^-$, el número de moles de metal que reaccionan es igual al número de moles de electrones consumidos en la síntesis, la eficiencia presentará un valor de 1.

- En reacciones del tipo $M \rightarrow M^{2+} + 2e^-$, por cada mol de metal que reacciona se consumen dos moles de electrones en la síntesis. En consecuencia, la eficiencia presentará un valor de 0.5.

A5. Ensayos de citotoxicidad

Los estudios de citotoxicidad de los compuestos se realizaron en la *Unidad de Avalación de Actividades Farmacológicas de Compuestos Químicos* de la USC empleando diferentes líneas celulares cancerígenas (HeLa 229 cérvix humano, A2780 ovario humano, MCF-7 mama humano y NCI-H460 pulmón humano). El cultivo de crecimiento celular varía en función de la línea celular utilizada.

La inhibición del crecimiento celular inducida por los compuestos se evaluó usando un sistema basado en las sales de tetrazolio del MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5difeniltetrazonio],¹¹ por su capacidad de ser transformado en formazán cuando las células son metabólicamente activas.

¹¹ D. M. L. Morgan, *Polyamide Protocols. Methods Mol. Biol.*, **1998**, 79, 179.

Las células se han sembrado en una placa estéril (96 pocillos, 1500 células/pocillo) y se incubaron durante 24 horas en el medio de crecimiento. Posteriormente, se añadieron los compuestos disueltos en DMSO, manteniendo la misma proporción de DMSO en cada pocillo. Al cabo de 48 horas (37 °C y en una atmósfera de 5% CO₂ y 95% aire) se añadieron 10 µL de MTT a cada pocillo y se incubó durante 4 horas.

Transcurrido el periodo de incubación se añadieron 100 µL de SDS (dodecilsulfato sódico) al 10% en HCl 0.01 M y se incubó durante 12-14 horas bajo las mismas condiciones experimentales. Finalmente, se realizó una lectura de absorbancia de las placas a una longitud de onda de 595 nm. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Los datos se expresaron como % de inhibición del crecimiento en base a la fórmula:

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

en donde:

AO es la absorbancia en los pocillos con el complejo a estudiar y **AT** es la absorbancia observada en los pocillos con DMSO.

Se evaluó la potencia inhibitoria del compuesto mediante el cálculo de la curva concentración-% inhibición del mismo ajustando a la ecuación:

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

en donde:

y es el efecto observado a una concentración **x**, **E_{max}** se corresponde con el efecto máximo, **IC₅₀** es la concentración a la cual se obtiene una inhibición del crecimiento del 50% y **n** es la pendiente de la curva. Este ajuste no lineal se realizó con el programa de regresión *GraphPad Prism*.

A6. Estudios de inducción de la apoptosis

Los estudios de inducción de la apoptosis se realizaron en colaboración con la *Unidad de Avalación de Actividades Farmacológicas de Compuestos Químicos* de la USC. El protocolo empleado se indica a continuación:

Se sembraron 10^4 células HeLa 229 en una placa de cultivo de 96 pocillos (Perkin Elmer 6005558) el día previo al ensayo. El medio de cultivo se sustituyó por uno nuevo (Sigma D5671) al día siguiente. Este medio contiene el compuesto de prueba y el compuesto de referencia estaurosporina (Thermo Fisher BP2541) en un volumen final de 100 μ M/pocillo y se incubó durante 4 h a 37 °C y 5% de atmósfera de CO₂. A continuación, las células se tiñeron siguiendo las instrucciones del ensayo de imágenes Click-iT® TUNEL Alexa Fluor® (Thermo Fisher C10247). Finalmente, se obtuvieron imágenes de microscopía de fluorescencia empleando un sistema de imágenes de alto contenido Operetta (Perkin Elmer).

A7. Inhibición de la tiorredoxina reductasa (TrxR)

Los estudios de inhibición de la actividad de la TrxR se realizaron mediante un ensayo que estudia la reducción de DTNB (ácido ditionitrobenzoico) empleando la enzima TrxR de hígado de rata. El experimento se llevó a cabo siguiendo la información presente en el producto Sigma T9698 en la *Unidad de Avalación de Actividades Farmacológicas de Compuestos Químicos* de la USC.

Previamente, la disolución de la enzima TrxR se diluyó con tampones pH 7.0 KH₂PO₄ (68.8 mM) y NaH₂PO₄ (272.8 mM). Luego, se incubaron a diferentes concentraciones de complejo de oro anteriormente disuelto en DMSO (concentración final DMSO \leq 5%) con la enzima (1 unidad/mL) durante 75 min a 37 °C con agitación.

Las disoluciones se transfirieron en una placa de 96 pocillos (Thermo-Fisher 9502227) y la mezcla de reacción (34.7 mM HK₂PO₄ pH 7.0, 137.8 mM NaH₂PO₄, 20 mM NaDPH, 0.05 % BSA 100 mM AEDT pH 7.5) se añadió junto con el agente colorimétrico DTNB. Después de mezclar, la capacidad de la TrxR para

reducir DTNB a TNB (ácido 2-nitro-5-tiobenzoico) se controló a 405 nm en intervalos de 10 s durante 6 min. Los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración de complejo requeridas para disminuir la actividad de TrxR en un 50%.

A8. Interacción con ADN

Para evaluar la capacidad de interacción de nuestros complejos con el ADN se realizaron estudios empleando la espectroscopia de Uv-Vis o mediante dicroísmo lineal y circular.

A8.1. Espectroscopia Uv-Vis

Los estudios de interacción Uv-Vis se realizaron en un espectrofotómetro *Jasco V-630* ubicado en el *Centro Singular de Investigación en Química Biológica e Materiais Moleculares* (CIQUS) en el intervalo de 800-200 nm y a 25 °C de temperatura.

Se realizaron valoraciones a concentración constante de ADN (500 μM) a diferentes ratios de complejo (100:1, 50:1...). El pH y la salinidad del medio se han mantenido gracias a concentraciones constantes de PBS (tampón fosfato salino, 1 mM) y NaCl (20 mM). Para todas las disoluciones se ha utilizado agua Milli-Q a excepción de la del complejo cuyo stock se prepara en metanol. La influencia del PBS, NaCl y metanol en la absorbancia de la muestra se ha suprimido en los correspondientes blancos.

Los diferentes resultados se han representado en *Microsoft Excel* y la constante de unión al ADN se ha estimado aplicando la expresión:¹²

$$\frac{1}{A_0 - A} = \frac{1}{A_0} + \frac{1}{K \times A_0 \times [DNA]}$$

A₀ absorbancia libre del complejo.

A absorbancia en presencia de ADN.

¹² a) E. Buraka, C. Yu-Chian Chen, M. Gavare, M. Grube, G. Makerenkova, V. Nikolajeva, I. Bisenieks, I. Bruvere, E. Bisenieks, G. Duburs, N. Sakste, *Chemico-Biological Interactions*, **2014**, *220*, 200. b) S. Zhang, X. Sun, Z. Jing, F. Qu, *Spectrochimia Acta*, **2011**, *82*, 213

A8.2. Dicroísmo circular y lineal

La interacción de los complejos metálicos con el ADN mediante DC (dicroísmo circular) y DL (dicroísmo lineal) se estudió empleando un espectrofotómetro *Jasco J-1100* en el intervalo de 800-200 nm a temperatura constante de 25 °C. El instrumento se ha equilibrado durante un periodo de 30 min con un flujo de nitrógeno de 10 L/min. Los espectros se han registrado en una cubeta de cuarzo de 400 μ L a 200 nm/min realizando 4 acumulaciones para minimizar el ruido.

Las valoraciones se registraron manteniendo constante la concentración de ADN (600 μ M o 300 μ M), pH (PBS 1mM o cacodilato 1mM) y la salinidad del medio (NaCl 20 mM) a diferentes ratios ADN-complejo. Todas las disoluciones se han preparado en agua Milli-Q a excepción del complejo cuyo stock es en metanol. La contribución del disolvente ha sido eliminada mediante el registro de los respectivos blancos. Los resultados obtenidos se han procesado en *Microsoft Excel*.

A9. Estudios de biodistribución celular

Los estudios de biodistribución celular empleando microscopia confocal se realizaron en colaboración con el grupo de *Química de Oro y Plata* dirigido por la profesora M^a Concepción Gimeno Floría (ISQCH, CSIC-Universidad de Zaragoza). Se ha empleado un microscopio confocal compacto *Olympus FV10-i-Oil-Type* (Figura 214).

El protocolo de incubación (establecido previamente en el grupo de la Dra Gimeno) se detalla a continuación:

Se realiza un cultivo celular de células HeLa 229 en un cubreobjetos durante 24 h. Se adicionan 10 μ L del complejo en cada pocillo en una concentración final de 10 μ M (el complejo ha sido previamente disuelto en DMSO y medio de cultivo, 0.5 % DMSO máximo en pocillo). Se incuba la muestra durante 4h a 37 °C.

Transcurrido el tiempo de incubación se renueva el medio de cultivo (DMEM, *Dulbecco's Modified Eagle Medium*) y se continúa durante 15 min a 37 °C. Se retira el medio realizando lavados con PBS (2 x 1 mL) y se añade *p*-formaldehído al 4% para fijar las células.

Se retira el *p*-formaldehído lavando con PBS (3 x 0.5 mL) y se retira el cubreobjetos a un portaobjetos donde previamente se ha añadido fluoromount como medio de montaje. A continuación, se registran las imágenes con microscopia confocal realizando el proceso de incubación para cada muestra por duplicado.

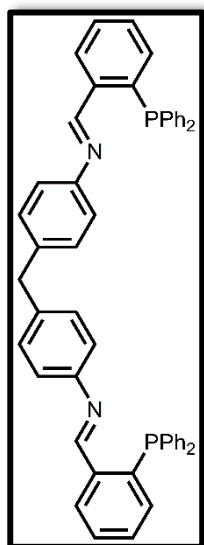


Figura 214. Microscopio confocal Olympus FV10-i-Oil-Type.

A10. Datos de caracterización

A continuación, se recogen de forma resumida los datos de caracterización de los ligandos y complejos correspondientes a los diferentes capítulos.

A10.1. Datos de caracterización de los ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn) y de sus complejos de Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) y Au(I)



LP1. Rendimiento: 1.12 g, 88%. P.f.: 160-162 °C. *Análisis Elemental*, % teórico ($C_{51}H_{40}N_2P_2$): C, 82.5; N, 3.8; H, 5.4; % experimental: C, 81.1; N, 3.8; H, 5.7. *IR* (KBr, cm^{-1}): $\nu_{C=N}$ 1620 (f), *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 742.3 [L]. *RMN* 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm , 8.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 8.28-7.93 (m, 2H, Ar-H), 7.77-6.66 (m, 34H, Ar-H), 3.89 (s, 2H, CH_2). *RMN* ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm , 157.78 (C=N), 139.39-120.74 (C-Ar). *RMN* ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm , -12.29.

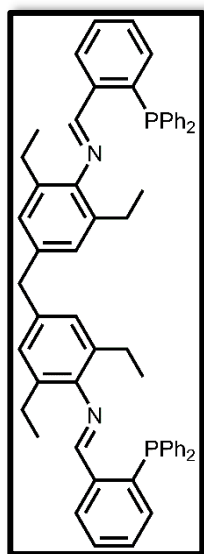
[Pd₂(LP1)Cl₄]·3H₂O. Sólido marrón. Rendimiento: 88 mg, 57%. P.f.: >250 °C *Análisis Elemental*, % teórico ($C_{51}H_{46}Cl_4N_2O_3P_2Pd_2$): C, 53.2; N, 2.4; H, 4.0; % experimental: C, 53.9; N, 2.4; H, 4.1. *IR* (KBr, cm^{-1}): ν_{O-H} 3433 (mf), $\nu_{C=N}$ 1620 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 920 [MLCl₂], 951.9 [M₂L-4H], 1024.8 [M₂LCl₂-2H]. *RMN* 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm , 8.64 (s, 2H, H_{imino}), 8.14-6.85 (m, 36H, Ar-H), 4.00 (s, 2H, CH_2). *RMN* ^{31}P (162 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm , 34.35. $\Lambda_M = 938 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Pt₂(LP1)Cl₄]·3H₂O. Sólido marrón. Rendimiento: 110 mg, 61%. P.f.: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico ($C_{51}H_{46}Cl_4N_2O_3P_2Pt_2$): C, 46.0; N, 2.1; H, 3.5; % experimental C, 46.5; N, 3.7; H, 2.2. *IR* (KBr, cm^{-1}): ν_{O-H} 3421 (mf), $\nu_{C=N}$ 1616 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 973.1 [MLCl-H],

1202.9 [$M_2LCl_2 \cdot 2H$]. RMN^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 8.64 (s, 2H, H_{imino}), 8.13-6.84 (m, 36H, Ar-H), 4.01 (s, 2H, CH_2). RMN^{31P} (162 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 34.31. $\Lambda_M = 526 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Cu₂(LP1)₂](PF₆)₂. Sólido naranja. *Rendimiento*: 87 mg, 70%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₂H₈₀F₁₂N₄P₆Cu₂): C, 64.4; N, 2.9; H, 4.2; % experimental: C, 64.1; N, 3.0; H, 4.1. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{C=N}$ 1614 (d), ν_{P-F} 843 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 806.1 [ML-H], 1549.4 [ML₂-H], 1757.3 [M₂L₂(PF₆)-H]. RMN^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 7.89-6.40 (m, 76H, Ar-H + H_{imino}), 3.91 (s, 4H, CH_2). RMN^{31P} (162 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 29.48, -145.67 (PF₆⁻). $\Lambda_M = 205 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Ag₂(LP1)₂](PF₆)₂. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 84 mg, 65%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₂H₈₀F₁₂N₄P₆Ag₂): C, 61.5; N, 2.8; H, 4.0; % experimental: C, 61.6; N, 3.0; H, 3.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{C=N}$ 1622 (d), ν_{P-F} 841 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 851.1 [ML-H], 996.0 [ML(PF₆)], 1101.2 [M₂L(PF₆)-H], 1845.2 [M₂L₂(PF₆)-H]. RMN^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 8.66-6.39 (m, 76H, Ar-H + H_{imino}), 3.72 (s, 4H, CH_2). RMN^{31P} (162 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 9.80 (d, $J = 335.9$ Hz), -145.55 (PF₆⁻). $\Lambda_M = 196 \mu S \cdot cm^{-1}$.



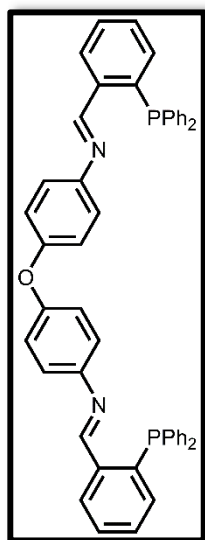
LP2. *Rendimiento*: 0.58 g, 79%. *P.f.*: 145-147 °C; *Análisis elemental*, % teórico (C₅₉H₅₆N₂P₂): C, 82.9; N, 3.3; H, 6.6; % experimental: C, 82.4; N, 3.2; H, 6.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{C=N}$ 1631 (f); *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 854.4 [L]. RMN^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 8.72 (d, 2H, $J=5.2$ Hz), 8.16 (m, 2H, Ar-H), 7.60-6.67 (m, 30H, Ar-H), 3.74 (s, 2H, CH_2), 2.08 (c, 8H, $J=7.4$ Hz, CH_2), 0.85 (t, 12H, $J=7.4$ Hz, CH_3). RMN^{13C} (101 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 160.29 (C=N), 147.75-126.29 (C-Ar), 23.84 (CH_2), 14.63 (CH_3). RMN^{31P} (162 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, -14.45.

[Pd₂(LP2)Cl₄]·4H₂O: Sólido verde. *Rendimiento:* 87 mg, 57%. *P.f.:* >250 °C. *Análisis elemental*, % Teórico (C₅₉H₆₄Cl₄N₂O₄P₂Pd₂): C, 55.3; N, 2.2; H, 5.0; % experimental: C, 55.7; N, 2.2; H, 4.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3435 (f), ν_{C=N} 1620 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 994.3 [MLCl-H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.67 (s, 2H, H_{imino}), 8.20-6.51 (m, 32H, Ar-H), 3.86 (s, 2H, CH₂), 2.37 (m, 8H, CH₂) 1.10 (t, 3H, J= 7.0 Hz, CH₃), 0.86 (m, 9H, CH₃). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 32.87. Λ_M= 905 μS·cm⁻¹.

[Pt₂(LP2)Cl₄]·2H₂O: Sólido marrón. *Rendimiento:* 50 mg, 29%. *P.f.:* > 250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₅₉H₆₀Cl₄N₂O₂P₂Pt₂): C, 49.8; N, 2.0; H, 4.2; % experimental C, 49.4; N, 1.9; H, 3.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3423 (m), ν_{C=N} 1624 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 1084.4 [MLCl-H], 1313.3 [M₂LCl₂-2H], 1385.5 [M₂LCl₄]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.94 (s, 2H, H_{imino}), 8.18-6.64 (m, 32H, Ar-H), 3.74 (s, 2H, CH₂), 2.44 (m, 8H, CH₂), 1.10-0.90 (m, 12H, CH₃). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 32.85. Λ_M= 631 μS·cm⁻¹.

[Cu₂(LP2)₂](PF₆)₂·3H₂O. Sólido marrón. *Rendimiento:* 85 mg, 66%. *P.f.:* >250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₁₁₈H₁₁₈F₁₂N₄O₃P₆Cu₂): C, 65.0; N, 2.6; H, 5.5; % experimental C, 64.9; N, 2.4; H, 5.0. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3437(f), ν_{C=N} 1626 (m), ν_{P-F} 843 (mf). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 978.9 [M₂L-2H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.62-6.67 (m, 68H, H_{imino} + Ar-H), 3.67 (s, 4H, CH₂), 2.07 (bs, 16H, CH₂), 1.06-0.56 (m, 24H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -10.39, -140.95 (PF₆⁻). Λ_M= 258 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(LP2)₂](PF₆)₂·2H₂O. Sólido marrón. *Rendimiento:* 115 mg, 44%. *P.f.:* >250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₅₉H₆₀F₁₂N₂O₂P₄Ag₂): C, 50.7; N, 2.0; H, 4.3; % experimental C, 50.8; N, 2.5; H, 4.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3437(mf), ν_{C=N} 1630 (m), ν_{P-F} 845 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 961.2 [ML-H], 1215.0 [M₂L(PF₆)-H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.72 (s, 2H, H_{imino}), 8.28-6.68 (m, 32H, Ar-H), 3.71 (s, 2H, CH₂), 2.07 (s, 8H, CH₂), 1.09 (t, 3H, J= 7.3 Hz, CH₃), 0.78 (m, 9H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 5.83 (d, J= 356.9 Hz), -140.95 (PF₆⁻). Λ_M= 185 μS·cm⁻¹.



LP3. Rendimiento: 0.85 g, 66%. *P.f.*: 170-175 °C; *Análisis elemental*, % teórico (C₅₀H₃₈N₂OP₂): C, 80.6; N 3.8; H 5.1; % experimental: C, 79.3; N 3.7; H 5.8. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{C=N} 1618 (m); *Espctrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 744.3 [L]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.98 (d, 2H, *J*= 4.7 Hz), 8.10 (m, 2H, Ar-H), 7.65-6.86 (m, 34H, Ar-H). *RMN* ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 155.19 (C=N), 146.24 (C-O), 136.59-119.28 (C-Ar). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -9.60.

[Pd₂(LP3)Cl₄·H₂O. Sólido marrón. *Rendimiento*: 50 mg, 35%. *P.f.*: 190-195 °C. *Análisis elemental* % teórico (C₅₀H₄₀Cl₄N₂O₂P₂Pd₂): C, 53.7; N, 2.5; H, 3.6; experimental: C, 53.5; N, 2.3; H, 3.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3433 (mf), ν_{C=N} 1618 (m). *Espctrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 885.1 [MLCl-H], 991.0 [M₂LCl-3H], 1063.9 [M₂LCl₃-H]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.75 (s, 2H, H_{imino}), 8.25-6.70 (m, 36 H, Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 34.30. Λ_M= 437 μS·cm⁻¹.

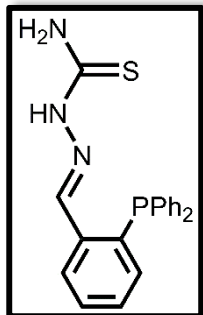
[Pt₂(LP3)Cl₄·4H₂O. Sólido marrón. *Rendimiento*: 61 mg, 35%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₅₀H₄₆Cl₄N₂O₅P₂Pt₂): C, 44.5; N, 2.1; H, 3.4; experimental C, 44.3; N, 2.2; H, 3.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3431 (mf), ν_{C=N} 1614 (m). *Espctrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 975.4 [MLCl-H], 1167.3 [M₂LCl-3H], 1203.2 [M₂LCl₂-2H]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.65-6.45 (señal ancha). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 29.37. Λ_M= 540 μS·cm⁻¹.

[Cu₂(LP3)₂(PF₆)₂. Sólido marrón. *Rendimiento*: 88 mg, 72%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₁₀₀H₇₆F₁₂N₄O₂P₆Cu₂): C, 63.0; N, 2.9; H, 4.0; experimental: C, 61.0; N, 2.7; H, 4.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{C=N} 1612 (m), ν_{P-F} 841 (mf). *Espctrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 807.4

[ML-H], 1552.5 [ML₂-H], 1843.3 [ML₂(PF₆)₂+H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.65 (s, 4H, H_{imino}), 7.94-6.31 (m, 72H, Ar-H). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -6.33, -140.94 (PF₆⁻). Λ_M= 145 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(LP3)₂](PF₆)₂·2H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 112 mg, 85%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₁₀₀H₈₀F₁₂N₄O₄P₆Ag₂): C, 59.1; N, 2.8; H, 4.0; experimental C, 58.8; N, 2.8; H, 4.1. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3440 (mf), ν_{C=N} 1620 (m), ν_{P-F} 843 (mf). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 959.2 [M₂L-H]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.67 (s, 4H), 8.07-6.26 (m, 72H). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 12.72 (d, J= 297.8 Hz), -140.94 (PF₆⁻). Λ_M= 175 μS·cm⁻¹.

A10.2. Datos de caracterización de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R) y de sus complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I)



HL^H. sólido blanco cristalino. *Rendimiento*: 0.488 g, 79%. *P.f.*: 227-229 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₀H₁₈N₃PS): C, 66.1; N, 11.6; H, 5.0; S, 8.8; % experimental: C, 66.0; N, 11.4; H, 5.1; S, 8.8. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3311 (f), 3156 (d), ν_{C=N + C-N} 1587 (m), 1529 (f), 1458 (m), ν_{C=S} 1094 (mf), 746 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 363.8 [HL+H]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 11.54 (s, 1H, -NH), 8.66 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.19 (sa, 2H, -NH₂), 7.72-6.66 (m, 14H, Ar-H). *RMN*¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 177.93 (C=S), 140.70 (C=N), 140.48-127.15 (C-Ar). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -14.56.

[Cu(HL^H)Br]·2H₂O. Sólido naranja. *Rendimiento*: 69 mg, 46%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₀H₂₂BrN₃O₂PSCu): C, 44.2; N, 7.7; H, 4.1; S, 5.9; % experimental: C, 43.8; N, 7.4; H, 3.9; S, 5.8. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3421 (mf), ν_{N-H} 3365 (m), 3275 (h), ν_{C=N + C-N} 1481 (f), 1458 (mf), 1435 (f), ν_{C=S} 1095 (m), 748 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 423.0 [M(HL)]⁺, 853.0 [M₂(HL)₂-H]⁺,

914.1 $[M_3(HL)_2-2H]^+$, 976.9 $[M_4(HL)_3-3H]^+$. *RMN 1H* (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 12.26 (s, 1H, -NH), 8.20 (s, 1H, -NH $_2$), 7.61-5.86 (m, 15H, Ar-H + H $_{imino}$). *RMN ^{31}P* (162 MHz): δ /ppm, -7.24. $\Lambda_M = 20.4 \mu S \cdot cm^{-1}$.

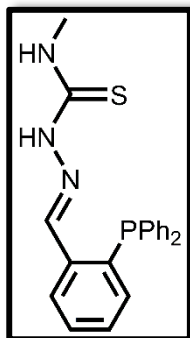
$[Ag_4(L^H)_4](NO_3)_4 \cdot 5H_2O$. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 123 mg, 76%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C $_{80}H_{92}N_{16}O_{22}P_4S_4Ag_4$): C, 39.9; N, 10.3; H, 5.7; S, 5.5; % experimental: C, 40.0; N, 10.1; H, 5.6; S, 5.6. *IR* (KBr, cm^{-1}): ν_{O-H} 3433 (m), ν_{N-H} 3272 (h), 3174(h), $\nu_{C=N+C-N}$ 1597 (m), 1527 (m), 1435 (m), ν_{N-O} 1385 (mf), $\nu_{C=S}$ 1095 (m), 748 (d). *Espectrometría de masas* (ESI $^+$): m/z, 577.9 $[M_2(HL)-H]^+$, 940.9 $[M_2(HL)_2-H]^+$, 1048.9 $[M_3(HL)_2-2H]^+$, 1517.9 $[M_4(HL)_3-3H]^+$. *RMN 1H* (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, señales poco definidas 11.92 (sa, 4H, NH), 8.61-6.82 (m, 68H, Ar-H + NH + H $_{imino}$). *RMN ^{31}P* (202 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 10.36. $\Lambda_M = 160.5 \mu S \cdot cm^{-1}$.

$[Cu_n(L^H)_n]$. Sólido naranja. *Rendimiento*: 68 mg, 58%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C $_{20}H_{17}N_3PSCu_3$): C, 56.4; N, 9.9; H, 4.0; S, 7.5; % experimental: C, 56.3; N, 9.8; H, 3.6; S, 7.5. *IR* (KBr, cm^{-1}): ν_{N-H} 3295 (f), 3172 (d), $\nu_{C=N+C-N}$ 1481 (f), 1458 (mf), 1435 (f), $\nu_{C=S}$ 1095 (d), 746 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 853.2 $[M_2L_2]$, 915.1 $[M_3L_2-H]$. *RMN 1H* (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 11.57 (s, 1H, -NH), 8.52 (s, 1H, H $_{imino}$), 8.30-7.12 (m, 15H, Ar-H + NH $_2$). *RMN ^{31}P* (202 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 32.44. $\Lambda_M = 2.4 \mu S \cdot cm^{-1}$.

$[Ag_4(L^H)_4] \cdot CH_3CN$. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 104 mg, 77%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C $_{82}H_{71}N_{13}P_4S_4Ag_4$): C, 51.2; N, 9.5; H, 3.7; S, 6.7; % experimental: C, 51.1; N, 9.0; H, 3.6; S, 6.8. *IR* (KBr, cm^{-1}): ν_{N-H} 3270 (h), 3172 (d), $\nu_{C=N+C-N}$ 1587 (m), 1479 (f), 1435 (mf), $\nu_{C=S}$ 1095 (m), 746 (d). *Espectrometría de masas* (ESI $^+$): m/z, 471.9 $[ML+H]^+$, 577.8 $[M_2L]^+$, 1048.9 $[M_3L_2]^+$, 1517.8 $[M_4L_3]^+$. *RMN 1H* (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm, 11.49 (s, 4H, NH), 9.15 (s, 4H, H $_{imino}$), 8.73- 5.86 (m, 60H, Ar-H + NH $_2$). *RMN ^{31}P* (202 MHz): δ /ppm, 44.28, 32.41, 7.89-5.68. $\Lambda_M = 7.6 \mu S \cdot cm^{-1}$.

$[Au_2(L^H)_2(HL^H)] \cdot 2H_2O$. Sólido amarillo pálido. *Rendimiento*: 59 mg, 42%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C $_{60}H_{56}N_9O_2P_3S_3S_3Au_2$): C, 47.4; N, 8.3;

H, 3.7; S, 6.3; % experimental: C, 47.6, N, 8.0; H, 3.7; S, 6.1. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{O-H}}$ 3432 (mf), $\nu_{\text{N-H}}$ 3272 (h), 3166 (h), $\nu_{\text{C=N+C-N}}$ 1460 (m), 1436 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1120 (m), 748 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 560.1 [ML+H]⁺, 1119.1 [M₂L₂+H]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 11.55 (s, 1H, -NH), 8.67 (s, 1H, H_{imino}), 8.50 (s, 2H, H_{imino}), 8.30(m, 2H, NH₂), 8.17 (sa, 4H, NH₂), 7.74-6.77 (m, 42H, Ar-H). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 32.40. $\Lambda_{\text{M}} = 5.1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.



HL^{Me}. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 0.447 g, 69 %. *P.f.*: 236-238 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₁H₂₀N₃PS): C, 66.8; N, 11.1; H, 5.3; S, 8.5; % experimental: C, 66.9; N, 11.2; H, 5.3; S, 8.3. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3349 (m), 3335 (m), $\nu_{\text{C=N+C-N}}$ 1547 (f), 1518 (f), 1464 (d), $\nu_{\text{C=S}}$ 1090 (mf), 748 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 379.2 [HL+H]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 11.61 (s, 1H, -NH), 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H, -NH), 7.51-6.77 (m, 14H, Ar-H), 2.94 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, CH₃). *RMN*¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 177.65 (C=S), 140.16-139.93 (C=N), 137.81-126.97 (C-Ar), 30.73 (CH₃). *RMN*³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, -14.54.

[Cu(HL^{Me})Br]·5H₂O. Sólido naranja. *Rendimiento*: 75 mg, 46%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₁H₃₀BrN₃O₅PSCu): C, 41.3; N, 6.9; H, 4.9; S, 5.2; % experimental: C, 41.5; N, 6.7; H, 4.6; S, 5.4. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{O-H}}$ 3423 (mf), $\nu_{\text{N-H}}$ 3354 (f), $\nu_{\text{N-H}}$ 3354 (f), $\nu_{\text{C=N+C-N}}$ 1522 (m), 1498 (m), 1435 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1095 (f), 748 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 880.0 [M₂(HL)₂-2H], 941.0 [M₃(HL)₂-3H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, señales poco definidas 11.64 (sa, 1H, NH), 8.53 (s, 1H, H_{imino}), 8.27-7.10 (m, 15H, Ar-H + NH), 3.02 (sa, 3H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 32.83, -1.10. $\Lambda_{\text{M}} = 17.4 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Ag₇(HL^{Me})₆](NO₃)₇. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 125 mg, 80%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₂₆H₁₂₀N₂₅O₂₁P₆S₆): C, 43.8; N, 10.1;

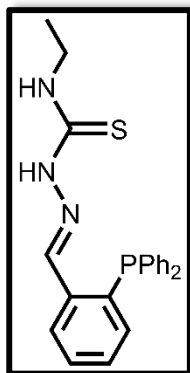
H, 3.5; S, 5.6; % experimental: C, 43.5; N, 10.3; H, 3.4; S, 5.9. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3356 (m), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1518 (m), 1477 (d), 1435 (d), $\nu_{\text{N-O}}$ 1385 (mf), $\nu_{\text{C=S}}$ 1092 (m), 746 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 1075.9 [$\text{M}_3(\text{HL})_2\text{-2H}$]⁺, 1452.0 [$\text{M}_3(\text{HL})_3\text{-2H}$]⁺, 1559.9 [$\text{M}_4(\text{HL})_3\text{-3H}$]⁺, 2043.9 [$\text{M}_5(\text{HL})_4\text{-4H}$]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, señales poco definidas 11.65 (s, 6H, -NH), 7.62-6.82 (m, 96H, NH + Ar-H, +H_{imino}), 2.96 (m, 18H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 9.33, 8.25. $\Lambda_{\text{M}} = 244.0 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Cu_n(L^{Me})_n]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 66mg, 56%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₆₃H₅₇N₉P₃S₃Cu₃): C, 57.3; N, 9.6; H, 4.4; S, 7.3; % experimental: C, 57.3; N, 9.7; H, 4.0; S, 7.0. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3350 (f), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1487 (f), 1462 (f), 1435 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1095 (m), 748 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 880.0 [M_2L_2], 942.9 [$\text{M}_3\text{L}_2\text{-H}$], 1193.0 [$\text{ML}_3\text{+2H}$]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, señales poco definidas 8.27 (s, 1H, H_{imino}), 7.57-7.08 (m, 15H, Ar-H + NH), 2.59 (sa, 3H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, -2.68. $\Lambda_{\text{M}} = 4.9 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Ag₄(L^{Me})₄·H₂O]. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 71 mg, 54%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₈₄H₇₈N₁₂OP₄S₄Ag₄): C, 51.6; N, 8.6; H, 4.0; S, 6.6; % experimental: C, 51.8; N, 8.5; H, 4.2; S, 6.0. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{O-H}}$ 3433 (mf), $\nu_{\text{N-H}}$ 3238 (h), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1483 (f), 1458 (f), 1435 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1093 (m), 748 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 1075.9 [M_3L_2]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, señales muy poco definidas 7.86-6.72 (m, 64H, Ar-H + NH + H_{imino}), 2.55 (m, 12H, CH₃). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 44.46, 32.92, 8.36. $\Lambda_{\text{M}} = 3.9 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Au₂(L^{Me})₂]. Sólido amarillo pálido. *Rendimiento*: 93 mg, 60%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₄₂H₃₈N₆P₂S₂Au₂): C, 44.0; N, 7.3; H, 3.3; S, 5.6; % experimental: C, 44.0; N, 7.5; H, 3.2; S, 5.4. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3367 (h), 3241 (h), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1541 (m), 1462 (m), 1437(m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1097 (mf), 752 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 949.1 [$\text{ML}_2\text{+H}$], 1145.1 [M_2L_2]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 8.21 (s, 2H, H_{imino}), 7.72-6.69 (m, 30H, Ar-

H + NH), 2.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H, CH₃). *RMN*^{31P} (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 33.71. $\Lambda_M = 9.2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

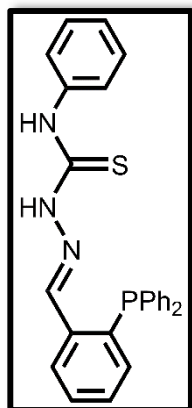


HL^{Et}. Sólido amarillo. *Rendimiento* 0.626 g, 94%. *P.f.*: 198-200 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₂H₂₂N₃PS): C, 67.5; N, 10.7; H, 5.7; S, 8.2; % experimental: C, 67.5; N, 10.6; H, 5.8; S, 8.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3333 (f), 3142 (m), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1543 (mf), 1518 (mf), 1462 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1088 (f), 745 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 392.1 [HL+H]⁺. *RMN*^{1H} (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 11.55 (s, 1H, -NH), 8.65 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.36-7.99 (m, 1H, -NH), 7.62-6.67 (m, 14H), 3.50 (m, 2H, CH₂), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃). *RMN*^{13C} (101 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 177.73 (C=S), 140.38 (C=N), 140.16-127.22 (C-Ar), 30.84 (CH₃). *RMN*^{31P} (162 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, -14.56.

[Cu_n(L^{Et})_n]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 62 mg, 53%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₂H₂₁N₃PSCu): C, 58.2; N, 9.3; H, 4.7; S, 7.1; % experimental: C, 58.2; N, 9.1; H, 4.7; S, 6.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3333 (h), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1489 (m), 1458 (f), 1435 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1095 (mf), 746 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z , 907.8 [M₂L₂], 969.8 [M₃L₂-H]. $\Lambda_M = 5.8 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Ag₄(L^{Et})₄]\cdot\text{CH}_3\text{CN}. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 81 mg, 61%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₉₀H₈₇N₁₃P₄S₄Ag₄): C, 53.1; N, 9.0; H, 4.3; S, 6.3; % experimental: C, 52.9; N, 8.9; H, 4.6; S, 6.0. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3353 (h), 3241 (h), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1481 (f), 1452 (f), 1435 (mf), $\nu_{\text{C=S}}$ 1095 (mf), 746(m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z , 996.8 [M₂L₂], 1102.7 [M₃L₂-H], 1600.3 [M₄L₃-H]. *RMN*^{1H} (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 8.44 (s, 4H, H_{imino}), 7.40-6.72 (m, 60H, Ar-H + NH), 3.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 8H, CH₂), 1.18 (m, 12H, CH₃). *RMN*^{31P} (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 6.05 (d, $J = 418.0$ Hz). $\Lambda_M = 29.3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Au₂(L^{Et})₂·H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 100 mg, 65%. *P.f.*: 180-182 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₄₄H₄₄N₆O₂P₂S₂Au₂): C, 44.3; N, 7.0; H, 3.7; S, 5.4; % experimental: C, 44.5; N, 6.8; H, 3.8; S, 5.0. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3431 (m), ν_{N-H} 3353 (h), ν_{C=N + C-N} 1479 (m), 1458 (m), 1435 (m), ν_{C=S} 1099 (mf), 750 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 588.1 [ML], 1175.0 [M₂L₂]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.63 (s, 2H, H_{imino}), 8.33 (dd, J= 7.7 Hz, 4.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.84-6.16 (m, 28H ; Ar-H + NH), 3.27 (q, J= 7.3 Hz, 4H, CH₂), 1.14 (t, J= 7.7 Hz, 6H, CH₃). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 33.71. Λ_M= 36.2 μS·cm⁻¹.



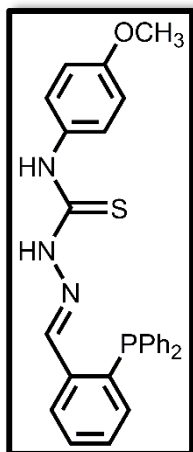
HL^{Ph}. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 0.567 g, 76%. *P.f.*: 205-207 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₆H₂₂N₃PS): C, 71.0; N, 9.6; H, 5.1; S, 7.3; % experimental: C, 70.9; N, 9.6; H, 5.1; S, 7.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3304 (m), 3142 (m), ν_{C=N + C-N} 1545 (mf), 1514 (f), 1433 (m), ν_{C=S} 1194 (f), 746 (f). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 440.1 [HL+H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 11.95 (s, 1H, -NH), 9.93 (s, 1H, -NH), 8.79 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 8.34-6.59 (m, 19H, Ar-H). *RMN* ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 175.85 (C=S), 141.23 (C=N), 138.86-125.35 (C-Ar). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -14.47.

[Cu_n(L^{Ph})_n]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 76 mg, 67%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₆H₂₁N₃PSCu): C, 62.2; N, 8.4; H, 4.2; S, 6.4; % experimental: C, 61.4; N, 8.0; H, 4.3; S, 6.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3298 (m), ν_{C=N + C-N} 1487 (f), 1462 (m), 1431 (f), ν_{C=S} 1095 (mf), 748(m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 1004.2 [M₂L₂], 1067.1 [M₃L₂-H]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 9.15 (s, 1H, NH), 8.53 (s, 1H, H_{imino}), 7.80-5.86 (m, 19H, Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -150.09. Λ_M= 5.3 μS·cm⁻¹.

[Ag₄(L^{Ph})₄·H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 62 mg, 49%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₄H₈₆N₁₂OP₄S₄Ag₄): C, 56.7; N, 7.6; H, 3.9; S, 5.8;

% experimental: C, 56.7; N, 7.4; H, 3.9; S, 5.7. *IR* (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{O-H}}$ 3438 (mf), $\nu_{\text{N-H}}$ 3313 (h), $\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$ 1522 (m), 1481 (f), 1425 (f), $\nu_{\text{C=S}}$ 1093 (f), 746 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 548.0 [ML+H]⁺, 653.9 [M₂L]⁺, 1199.9 [M₃L₂]⁺, 1745.9 [M₄L₃]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 8.75 (sa, 4H, NH), 8.18 (s, 4H, H_{imino}), 7.55-6.68 (m, 76H, Ar-H). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 9.24. $\Lambda_{\text{M}} = 7.2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Au₂(L^{Ph})₂(HL^{Ph})]. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 41 mg, 31%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₇₈H₆₄N₉P₃S₃Au₂): C, 54.8; N, 7.4; H, 3.8; S, 5.6; % experimental: C, 54.3; N, 7.2; H, 3.9; S, 5.2. *IR* (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3319 (d), $\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$ 1529 (mf), 1496 (f), 1435 (f), $\nu_{\text{C=S}}$ 1097 (m), 746 (f). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 636.3 [ML+H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 11.82 (s, 1H, NH), 10.87 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, H_{imino}), 8.16-7.12 (m, 61H, Ar-H + NH + H_{imino}). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 33.41. $\Lambda_{\text{M}} = 8.2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.



HL^{MeOPh}. Sólido amarillo cristalino. *Rendimiento*: 1.076 g, 67%. *P.f.*: 161-163 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₇H₂₄N₃OPS): C, 69.1; N, 9.0; H, 5.2; S, 6.8; % experimental: C, 68.8; N, 8.9; H, 5.3; S, 6.6. *IR* (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3229 (m), 3157 (d), $\nu_{\text{C=N} + \text{C-N}}$ 1547 (f), 1506 (mf), 1434 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1117 (f), 750 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 470.1 [HL+H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 11.87 (s, 1H, -NH), 9.79 (s, 1H, -NH), 8.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.79-6.61 (m, 17H, Ar-H), 3.76 (s, 3H, CH₃). *RMN* ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 176.28 (C=S), 157.02 (CAr-OCH₃), 140.99 (C=N), 137.54-113.34 (C-Ar), 55.28 (O-CH₃). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, -12.30.

[Cu(HL^{MeOPh})Cl]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 84 mg, 69%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₈₁H₇₂Cl₃N₉O₃P₃S₃Cu₃): C, 57.0; N, 7.4; H, 4.3; S, 5.6; % experimental: C, 57.5; N, 7.3; H, 4.5; S, 5.3. *IR* (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ 3305 (d),

$\nu_{C=N + C-N}$ 1553 (m), 1511 (mf), 1434 (m), $\nu_{C=S}$ 1095 (d), 745 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 531.9 [M(HL)-H], 1064.1 [M₂(HL)₂-2H], 1125.0 [M₃(HL)₂-3H]. $\Lambda_M = 12.6 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Ag₄(HL^{MeOPh})₄](NO₃)₄·4H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 110 mg, 80%. *P.f.*: 184-186 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₈₁H₇₆N₁₂O₁₄P₃S₃Ag₃): C, 49.3; N, 8.5; H, 4.0; S, 4.9; % experimental: C, 49.1; N, 8.5; H, 3.8; S, 4.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3433 (m), ν_{N-H} 3289 (d), $\nu_{C=N + C-N}$ 1537 (m), 1509 (mf), 1434 (m), $\nu_{C=S}$ 1095 (m), 745 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 577.8 [M(HL)-H], 1258.9 [M₃(HL)₂-3H]. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, señales muy anchas 11.79 (sa, 3H, NH), 10.36 (sa, 3H, NH), 8.36-6.77 (m, 57H, Ar-H + H_{imino}), 3.66 (s, 9H, CH₃). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 10.58, 6.94, 4.08. $\Lambda_M = 236.0 \mu S \cdot cm^{-1}$.

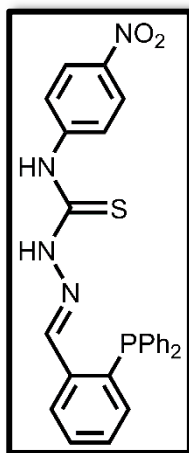
[Au₂(HL^{MeOPh})₂]Cl₂. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 55 mg, 35%. *P.f.*: 196-198 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₅₈H₅₄Cl₂N₈O₂P₂S₂Au₂): C, 46.9; N, 7.5; H, 3.7; S, 4.3; % experimental: C, 46.8; N, 7.4; H, 3.6; S, 4.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3323 (d), $\nu_{C=N + C-N}$ 1514 (mf), 1464 (m), 1437 (f), $\nu_{C=S}$ 1099 (m), 748 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 666.1 [M(HL)]⁺, 1331.2 [M₂(HL)₂-H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 12.11 (s, 2H, NH), 9.89 (s, 2H, NH), 8.81 (s, 2H), 8.58 (m, 2H, Ar-H), 7.69-6.79 (m, 34H, Ar-H), 3.76 (s, 6H, CH₃). *RMN* ³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 29.92. $\Lambda_M = 130.4 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Cu_n(L^{MeOPh})_n]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 76 mg, 67%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₇H₂₃N₃OPSCu): C, 60.9; N, 7.9; H, 4.4; S, 6.0; % experimental: C, 60.2; N, 7.7; H, 4.6; S, 5.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3297 (m), $\nu_{C=N + C-N}$ 1508 (m), 1486 (mf), 1462 (f), $\nu_{C=S}$ 1093 (d), 747 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 1063.0 [M₂L₂], 1125.0 [M₃L₂-H]. $\Lambda_M = 16.9 \mu S \cdot cm^{-1}$.

[Ag₄(L^{MeOPh})₄]. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 92 mg, 76%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₈H₉₂N₁₂O₄P₄S₄Ag₄): C, 56.3; N, 7.3; H, 4.0; S, 5.6; % experimental: C, 56.2; N, 7.0; H, 4.2; S, 5.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3296 (d), $\nu_{C=N + C-N}$ 1506 (m), 1456 (m), 1435 (m), $\nu_{C=S}$ 1092 (mf), 745 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 577.0 [ML+H]⁺, 1153.0 [M₂L₂+H]⁺, 1729.1 [M₃L₃+H]⁺, 1836.0

$[M_4L_3]^+$. *RMN*¹*H* (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 8.12 (sa, 4H, NH), 7.34-6.68 (m, 76H, $H_{\text{imino}} + \text{Ar-H}$), 3.67 (s, 12H, CH₃). *RMN*³¹*P* (202 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 9.02. $\Lambda_M = 15.2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

$[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{MeOPh}})_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 80 mg, 54%. *P.f.*: 196-198 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₅₈H₅₂N₈O₂P₂S₂Au₂): C, 49.3; N, 7.9; H, 3.7; S, 4.5; % experimental: C, 48.9; N, 7.7; H, 3.7; S, 4.4. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3312 (h), $\nu_{\text{C=N}} + \nu_{\text{C-N}}$ 1510 (m), 1479 (m), 1437 (m), $\nu_{\text{C=S}}$ 1097 (mf), 748 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): *m/z*, 666.1 [ML+H]⁺, 1331.2 [M₂L₂+H]⁺. *RMN*¹*H* (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 9.00 (s, 2H, NH), 8.04 (s, 2H, H_{imino}), 7.77-6.58 (m, 36H, Ar-H), 3.66 (s, 6H, CH₃). *RMN*³¹*P* (202 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 34.05. $\Lambda_M = 50.4 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.



HL^{NO₂Ph}. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 1.498 g, 91%. *P.f.*: 240-242 °C. *Análisis elemental*, % teórico (C₂₆H₂₁N₄O₂PS): C, 64.5; N, 11.6; H, 4.4; S, 6.6; % experimental: C, 64.3; N, 11.4; H, 4.6; S, 6.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3302 (d), $\nu_{\text{C=N}} + \nu_{\text{C-N}}$ 1539 (mf), 1514 (f), 1435 (m), ν_{NO_2} 1333 (mf) $\nu_{\text{C=S}}$ 1111 (m), 748 (m). *Espectrometría de masas* (ESI⁻): *m/z*, 483.1 [HL-H]⁻. *RMN*¹*H* (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 12.30 (s, 1H, -NH), 10.33 (s, 1H, -NH), 8.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.48-6.82 (m, 18H, Ar-H). *RMN*¹³*C* (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, 175.24 (C=S), 145.22 (C=N), 143.47-123.76 (C-Ar). *RMN*³¹*P* (202 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm, -12.76.

$[\text{Au}_2(\text{HL}^{\text{NO}_2\text{Ph}})_2]\text{Cl}_2$. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 71 mg, 50%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₅₂H₄₂Cl₂N₈O₄P₂S₂Au₂): C, 43.6; N, 7.8; H, 3.0; S, 4.5; % experimental: C, 43.6; N, 7.7; H, 3.0; S, 4.4. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3300 (m), $\nu_{\text{C=N}} + \nu_{\text{C-N}}$ 1539 (mf), 1504 (f), 1437 (d), $\nu_{\text{N-O}}$ 1333 (mf), $\nu_{\text{C=S}}$ 1099 (m), 750 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 680.0 [M(HL)-H], 1360.0

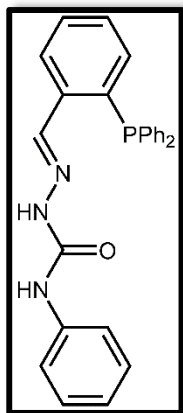
[M₂(HL)₂-2H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 12.49 (s, 2H, NH), 10.36 (s, 2H, NH), 8.88 (s, 2H, H_{imino}), 8.58 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.7 Hz, 2H, Ar-H), 8.30-7.35 (m, 32H, Ar-H), 6.80 (dd, *J* = 13.1 Hz, 7.9 Hz, 2H, Ar-H). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 29.21. Λ_M = 144.8 μS·cm⁻¹.

[Cu_n(L^{NO₂Ph})_n]. Sólido naranja. *Rendimiento*: 99 mg, 85%. *P.f.*: >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₆H₂₀N₄O₂PSCu): C, 57.1; N, 10.2; H, 3.7; S, 5.9; % experimental: C, 56.3; N, 10.3; H, 3.6; S, 5.8. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3352 (h), 3279 (d), ν_{C=N + C-N} 1499 (mf), 1483 (f), 1435 (d), ν_{N-O} 1329 (mf), ν_{C=S} 1113 (d), 748 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 1093.9 [M₂L₂], 1156.9 [M₃L₂-H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 9.66 (s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H_{imino}), 8.10-6.52 (m, 18H, Ar-H). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -1.98. Λ_M = 3.8 μS·cm⁻¹.

[Ag₄(L^{NO₂Ph})₄]. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 63 mg, 52%. *P.f.*: > 250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₄H₈₀N₁₆O₈P₄S₄Ag₄): C, 52.8; N, 9.5; H, 3.4; S, 5.4; % experimental: C, 52.3; N, 9.3; H, 3.4; S, 5.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3320 (h), ν_{C=N + C-N} 1549 (f), 1510 (f), 1435 (m), ν_{N-O} 1335 (mf), ν_{N-N} 1111 (f), 748 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 1181.9 [M₂L₂], 1288.9 [M₃L₂-H]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, señales muy poco definidas 9.59 (s, 4H, NH), 8.23-6.63 (m, 76H, H_{imino} + Ar-H). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 1.80. Λ_M = 4.6 μS·cm⁻¹.

[Au₂(L^{NO₂Ph})₂]. Sólido amarillo. *Rendimiento*: 71 mg, 50 %. *P.f.*: > 250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₅₂H₄₀N₈O₄P₂S₂Au₂): C, 45.9; N, 8.2; H, 3.0; S, 4.7; % experimental: C, 45.7; N, 8.2; H, 3.2; S, 4.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3293 (h), ν_{C=N + C-N} 1495 (f), 1475 (mf), 1437 (f), ν_{N-O} 1325 (mf), ν_{C=S} 1111 (m), 750 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): *m/z*, 680.0 [ML], 1164.2 [ML₂+H], 1360.1 [M₂L₂]. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 2H, NH), 8.95 (s, 2H, H_{imino}), 8.28-6.94 (m, 32H, Ar-H), 6.35 (dd, *J* = 7.7 Hz, 3.1 Hz, 4H, Ar-H). *RMN*³¹P (202 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 33.24. Λ_M = 16.5 μS·cm⁻¹.

A10.3. Datos de caracterización del ligando fosfino-semicarbazona (HS^{Ph}) y de sus complejos de Cu(I), Ag(I) y Au(I)



HS^{Ph}: *Rendimiento:* 1.172 g, 80%. *P.f.:* 230-235 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₆H₂₂N₃OP): C, 73.7; N, 9.9; H, 5.2; % experimental: C, 73,2; N, 9.2; H, 5.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3327 (m), 3192 (d), ν_{C=O} 1688 (f), ν_{C=N + C-N} 1597 (m), 1539 (f), 1501 (d), ν_{N-N} 1142 (m). *Espectrometría de masas* (ESI-TOF): m/z, 424.2 [HL+H]⁺. *RMN* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 10.83 (s, 1H, NH), 8.78 (s, 1H, NH), 8.55 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J= 7.9, 4.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.82-6.68 (m, 18H, Ar-H). *RMN* ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 152.78 (C=O), 138.89 (C=N), 135.85-119.76 (C-Ar). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, -14.10.

[Cu₅(HS^{Ph})₅](PF₆)₅·2CH₃CN. Sólido verde. *Rendimiento:* 123 mg, 79%. *P.f.:* 230-232 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₃₄H₁₁₆F₃₀N₁₇O₅P₁₀Cu₅): C, 49.6; N, 7.3; H, 3.6; % experimental: C, 49.1; N, 7.5; H, 3.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3385 (d), ν_{C=O} 1680 (d), ν_{C=N + C-N} 1599 (m), 1552 (m), 1500 (f), ν_{N-N} 1098 (d), ν_{P-F} 843 (mf). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 971.2 [M₂(HL)₂-2H], 1033.1 [M₃(HL)₂-3H], 1096.0 [M₄(HL)₂-4H]. *RMN* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 10.72 (s, 5H, NH), 9.90 (s, 5H, NH), 9.11-6.85 (m, 100H, H_{imino} + Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 29.93, -144.25. Λ_M= 206.0 μS·cm⁻¹.

[Ag₄(HS^{Ph})₄](PF₆)₄. Sólido marrón grisáceo. *Rendimiento:* 131 mg, 82%. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₄H₈₈F₂₄N₁₂O₄P₈Ag₄): C, 46.2, N, 6.2; H, 3.3; % experimental: C, 46.4; N, 6.2; H, 3.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3397 (m), ν_{C=O} 1682 (m), ν_{C=N + C-N} 1537 (m), 1489 (m), ν_{N-N} 1098 (mf), ν_{P-F} 853 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 533.0 [M(HL)-H], 637.0 [M₂(HL)-2H], 953.1 [M(HL)₂-H], 1060.9 [M₂(HL)₂-2H], 1067.9 [M₃(HL)₂-3H]. *RMN* ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 9.37 (sa, 4H, NH), 8.10-6.84 (m, 84H, Ar-H + NH + H_{imino}). *RMN* ³¹P (162 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 6.16, -9.05, -14.96, -20.87, -144.67 (PF₆). Λ_M= 181.0 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(HS^{Ph})₂(CH₃OH)₂](NO₃)₂. Sólido blanco ceniza. *Rendimiento:* 127 mg, 86%. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₄H₁₀₀N₁₆O₂₂P₄Ag₄): C, 50.3; N, 9.0; H, 4.1; % experimental: C, 49.9; N, 9.0; H, 3.9. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3445 (m), ν_{C=O} 1682 (m), ν_{C=N + C-N} 1599(m), 1558 (m), 1537 (m), ν_{N-O} 1385 (mf), ν_{N-N} 1098 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 1061.1 [M₂(HL)₂-2H], 1167.9. *RMN* ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 9.78 (sa, 4H, NH), 8.18 (sa, 4H, NH), 8.07-6.84 (m, 80H, Ar-H + H_{imino}). *RMN* ¹H (162 MHz, CD₃CN): δ/ppm, no se observa. Λ_M= 143.0 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(HS^{Ph})(SO₄)]. Sólido blanco. *Rendimiento:* 119 mg, 67%. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₆H₂₂N₃O₅PSAg₂): C, 42.5; N, 5.7; H, 3.0; S, 4.4; % experimental: C, 42.8; N, 5.3; H, 3.1; S, 4.2. *IR* (KBr, cm-1): ν_{N-H} 3228(d), ν_{C=O} 1682 (m), ν_{C=N + C-N} 1599 (m), 1535 (f), 1443 (d), ν_{S=O} 1233 (d), 1121 (mf). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 636.8 [M₂(HL)-2H]. *RMN* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 11.28 (sa, 1H, NH), 9.25 (sa, 1H, NH), 8.54-6.77 (m, 20H, H_{imino} + Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, no se observa. Λ_M= 13.0 μS·cm⁻¹.

[Ag(HS^{Ph})(CH₃COO)]. Sólido blanco. *Rendimiento:* 28 mg, 20 %. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₈H₂₅N₃O₃PAG): C, 57.0; N, 7.1; H, 4.3; % experimental: C, 56.9; N, 6.9; H, 4.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3399 (m), ν_{C=O} 1684 (m), ν_{C=N + C-N} 1591 (m), 1535 (mf), 1504 (m), ν_{C-O} 1315 (m), ν_{N-N} 1098 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 588.3 [M(HL)(CH₃COO)]. Λ_M= 16.5 μS·cm⁻¹.

[Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)]. Sólido violeta. *Rendimiento:* 43 mg, 28%. *P.f.:* 240-245 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₈H₂₂F₃N₃O₃PAG): C, 52.2; N, 6.5; H, 3.4; % experimental: C, 52.9; N, 6.7; H, 3.4. *IR* (KBr, cm-1): ν_{N-H} 3393 (m), 3227 (d), ν_{C=O} 1678 (mf), ν_{C=N + C-N} 1597 (d), 1537 (f), 1501 (d), ν_{C-O} 1315 (m), ν_{C-F} 1207 (f), ν_{N-N} 1098 (m). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF). m/z, 532.9 [M(HL)-H]. *RMN* ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 11.25 (sa, 1H, NH), 9.23 (sa, 1H, NH), 8.22-6.84 (m, 20H, Ar-H + H_{imino}). *RMN* ³¹P (162 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 8.70. Λ_M= 37.4 μS·cm⁻¹.

[Ag(HS^{Ph})(CF₃SO₃)]. Sólido blanco. *Rendimiento:* 116 mg, 71%. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₇H₂₂F₃N₃O₄PSAg): C, 47.7; N, 6.2; H, 3.3; S, 4.7; % experimental: C, 47.8; N, 6.2; H, 3.4; S, 4.4. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3377 (d), 3279 (d), ν_{C=O} 1680 (f), ν_{C=N + C-N} 1558 (f), 1539 (f), 1501 (m), ν_{S=O} 1246 (mf), ν_{N-N} 1098 (d). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 535.0 [M(HL)-H]. *RMN* ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 9.07 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, H_{imino}), 7.83-6.85 (m, 20H, NH + Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, CD₃CN): δ/ppm, 7.24. Λ_M= 41.6 μS·cm⁻¹.

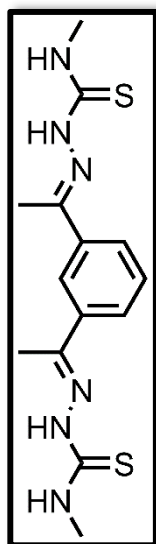
[Au₂(HS^{Ph})₂Cl₂]. Sólido blanco. *Rendimiento:* 128 mg, 81%. *P.f.:* se descompone antes de fundir. *Análisis Elemental*, % teórico (C₅₂H₄₄Cl₂N₆O₂P₂Au₂): C, 47.6; N, 6.4; H, 3.4; % experimental: C, 47.5; N, 6.4; H, 3.4. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3374 (m), ν_{C=O} 1686 (f), ν_{C=N + C-N} 1597 (m), 1533 (mf), 1501 (d), ν_{N-N} 1101 (f). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 619.2 [M(HL)-H], 1043.3 [M(HL)₂-H], 1275.3 [M₂(HL)₂Cl-H]. *RMN* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 11.10 (s, 2H, NH), 8.76 (s, 2H, NH), 8.57 (s, 2H, H_{imino}), 8.44 (dd, J= 7.9, 4.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.85-7.41 (m, 28H, Ar-H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 4H, Ar-H), 7.02 (t, J= 7.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.78 (dd, J= 13.2, 7.8 Hz, 2H, Ar-H). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 27.01. Λ_M= 6.1 μS·cm⁻¹.

[Cu₅(S^{Ph})₅·5H₂O]. Sólido naranja. *Rendimiento:* 43 mg, 36%. *P.f.:* >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₃₀H₁₁₅N₁₅O₁₀P₅Cu₅): C, 62.0; N, 8.3; H, 4.6; % experimental: C, 61.8; N, 8.1; H, 4.8. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3429 (f), ν_{C=O} 1686 (f), ν_{C=N + C-N} 1599 (m), 1535 (mf), 1439 (m), ν_{N-N} 1098 (mf). *Espectrometría de masas* (MALDI-TOF): m/z, 971.0 [M₂L₂], 1035.0 [M₃L₂-H], 1520.1 [M₄L₃-H], 1582.0 [M₅L₃-2H]. *RMN* ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 8.89 (s, 5H, H_{imino}), 7.89-5.08 (m, 100H, Ar-H + NH). *RMN* ³¹P (162 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 29.37. Λ_M= 6.7 μS·cm⁻¹.

[Ag₄(S^{Ph})₄]. Sólido marrón. *Rendimiento:* 54 mg, 43%. *P.f.:* 225-230 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₁₀₄H₈₄N₁₂O₄P₄Ag₄): C, 58.9; N, 7.9; H, 4.0; % experimental: C, 58.1; N, 8.0; H, 4.0. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3227 (d), ν_{C=O} 1686 (f), ν_{C=N + C-N} 1597 (m), 1537 (mf), 1503 (m), ν_{N-N} 1142 (d). *Espectrometría de masas*

(MALDI-TOF): m/z , 532.9 [ML], 953.9 [ML₂+H], 1060.8 [M₂L₂], 1166.7 [M₃L₂-H], 1696.7 [M₄L₃-H]. *RMN*¹H (400 MHz, CD₃CN): δ /ppm, 9.95 (s, 4H, NH), 8.61 (s, 4H, H_{imino}), 8.01-7.05 (m, 76 H, Ar-H). *RMN*³¹P (162 MHz, CD₃CN): δ /ppm, 30.46. $\Lambda_M = 5.8 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

A10.4. Datos de caracterización del ligando bistiosemicarbazona (H₂L) y de sus complejos de Ag(I)



H₂L. *Rendimiento:* 0.787 g, 95%. *P.f.:* 250-252 °C. *Análisis Elemental, % teórico* (C₁₄H₂₀N₆S₂): C, 50.0; N, 25.0; H, 6.0; S, 19.0; *% experimental:* C, 49.9; N, 24.7; H, 6.0; S, 19.3. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3379 (h), 3342 (h), 3261(m); $\nu_{\text{C=N+C-N}}$ 1532 (f), 1501 (f), 1484 (f); $\nu_{\text{C=S}}$ 1113 (m), 797 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 337.13 [H₂L+H]⁺, 375.07 [H₂L-H+2K]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 10.26 (s, 1H, NH), 8.56 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H, NH), 8.23 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 3.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.35 (d, 3H, CH₃). *RMN*¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 178.92 (C=S), 147.95 (C=N), 138.12-124.79 (C-Ar), 31.15 (CH₃), 14.62 (CH₃).

[Ag₈(L)₄]. Sólido amarillo. *Rendimiento:* 130 mg, 80%. *P.f.:* >250 °C. *Análisis Elemental, % teórico* (C₅₆H₇₂N₂₄S₈Ag₈): C, 30.6; N, 15.3; H, 3.3; S, 11.7; *% experimental:* C, 30.2; N, 14.8; H, 3.1; S, 11.5. *IR* (KBr, cm⁻¹): $\nu_{\text{N-H}}$ 3436 (m), 3402 (m), $\nu_{\text{C=N + C-N}}$ 1558 (m), 1517 (f), 1488 (f), $\nu_{\text{C=S}}$ 1169 (m), 791 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z , 1100.8 [M₄(L)₂+H]⁺, 1208.7 [M₅(L)₂]⁺, 1544.8 [M₅(L)₃+2H]⁺, 1650.7 [M₆(L)₃+H]⁺, 1758.5 [M₇(L)₃]⁺, 2201.8 [M₈(L)₄+H]⁺, 2308.8 [M₉(L)₄]⁺. *RMN*¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm, 9.45 (s, 4H, Ar-H), 7.73 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 8H, Ar-H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, Ar-H), 6.92 (d, $J = 4.5$ Hz, 8H, NH), 2.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 24H, CH₃), 2.47 (s, 24H, CH₃). $\Lambda_M = 11.5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

[Ag₄(HL)₂](NO₃)₂·2H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento:* 187 mg, 99 %. *P.f.:* >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₈H₄₂N₁₄O₈S₄Ag₄): C, 26.6; N, 15.5; H, 3.4; S, 10.2; % experimental: C, 27.0; N, 15.0; H, 3.3; S, 10.0. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3440 (m), 3373 (h), 3293 (h), ν_{C=N+C-N} 1562 (m), 1499 (m), 1483 (m), ν_{N-O} 1384 (mf), ν_{C=S} 1101 (m), 784 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 550.9 [M₂(HL)]⁺, 658.8 [M₃(HL)-H]⁺, 1100.8 [M₄(HL)₂-H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, señales anchas y poco definidas 10.40 (sa, 2H, NH), 8.80 (sa, 4H, NH), 8.10 (s, 2H, Ar-H), 7.98 (d, J= 7.6 Hz, 4H, Ar-H), 7.40 (t, J= 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 3.10 (d, J= 4.4 Hz, 12H, CH₃), 2.33 (s, 12H, CH₃). Λ_M= 126.5 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(H₂L)₂](PF₆)₂·4CH₃CN. Sólido amarillo. *Rendimiento:* 142 mg, 71%. *P.f.:* > 250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₃₆H₅₂F₁₂N₆P₂S₄Ag₂): C; 32.2; N, 16.8; H, 3.6; S, 9.6; % experimental: C; 32.8; N, 16.7; H, 3.6; S, 9.6. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{N-H} 3336 (m), 3238 (h), ν_{C=N+C-N} 1568 (f), 1496 (f), 1481(f), ν_{C=S} 1101(m), 779 (d), ν_{P-F} 848 (f). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 887.0 [M₂(H₂L)₂-H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 10.43 (sa, 4H, NH), 8.86 (sa, 4H, NH), 8.09 (s, 2H, Ar-H), 7.98 (d, J= 7.8 Hz, 4H, Ar-H), 7.39 (t, J= 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 3.11 (d, J= 4.5 Hz, 12H, CH₃), 2.34 (s, 12H, CH₃). Λ_M= 110.1 μS·cm⁻¹.

[Ag₂(H₂L)₂](SO₄)·H₂O. Sólido amarillo. *Rendimiento:* 27 mg, 18 %. *P.f.:* >250 °C. *Análisis Elemental*, % teórico (C₂₈H₄₂N₁₂O₅S₅Ag₂): C, 33.5; N, 16.8; H, 4.2; S, 16.0; % experimental: C, 32.4; N, 16.2; H, 4.1; S, 15.2. *IR* (KBr, cm⁻¹): ν_{O-H} 3436 (mf), ν_{N-H} 3370 (h), 3261 (h), ν_{C=N+C-N} 1628 (m), 1560 (f), 1481 (f), ν_{S=O} 1120 (f), ν_{C=S} 1085 (h), 783 (d). *Espectrometría de masas* (ESI⁺): m/z, 781.1 [M(H₂L)₂]⁺, 887.0 [M₂(H₂L)₂-H]⁺. *RMN* ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm, 10.37 (sa, 4H, NH), 8.73 (sa, 4H, NH), 8.15 (s, 2H, Ar-H), 7.97 (d, J= 7.1 Hz, 4H, Ar-H), 7.41 (t, J= 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 3.08 (d, J= 4.5 Hz, 12H, CH₃), 2.35 (s, 12H, CH₃). Λ_M= 63.4 μS·cm⁻¹.

A11. Datos cristalográficos, distancias de enlace y ángulos

A continuación, se presentan las tablas que recogen los principales datos cristalográficos y las distancias y ángulos de enlace para los ligandos y complejos cuya estructura ha podido ser resuelta por difracción de rayos X.

A11.1. Ligandos base de Schiff con grupos fosfina (LPn) y complejos

A11.1.1. Ligandos LP1, LP2 y LP3

	LP1	LP2	LP3
Fórmula	C ₅₁ H ₄₀ N ₂ P ₂	C ₅₉ H ₅₆ N ₂ O _{0.15} P ₂	C ₅₀ H ₃₈ N ₂ OP ₂
Peso molecular	742.79	857.39	744.76
Grupo espacial	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> ₂ ₁ / <i>n</i>
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Tamaño cristal/mm	0.23 x 0.22 x 0.19	0.40 x 0.19 x 0.05	0.43 x 0.34 x 0.1
a/Å	10.609(2)	12.6955(8)	10.7299(5)
b/Å	10.567(2)	13.3173(10)	10.5406(5)
c/Å	34.086(6)	14.4039(11)	33.4133(14)
α/°	90	98.443(3)	90
β/°	91.730(3)	90.611(2)	91.773(3)
γ/°	90	92.757(2)	90
Temperatura/K	100(2)	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	3819.3(12)	2405.7(3)	3777.2(3)
Z	4	2	4
Densidad/ g·cm⁻³	1.292	1.184	1.31
Intervalo θ/°	2.39-26.2	2.25-26.82	2.68-29.8
Reflexiones medidas	42237	41797	85928
Reflexiones únicas [R_{int}]	6997 [0.0963]	11384 [0.0428]	11519 [0.0366]
μ/mm⁻¹	0.15	0.131	0.158
F(000)	1560	910	1560
Residuos/e Å⁻³	0.352 y -0.337	0.749 y -0.504	0.948 y -0.725
R (I>2σ(I))	0.0565	0.0621	0.065
wR (I>2σ(I))	0.1087	0.1472	0.1539

Tabla 51. Principales datos cristalográficos de los ligandos base de Schiff LPn.

LP1					
Distancias de enlace (Å)					
C20-N1	1.423(3)	C1-P1	1.819(3)	C40-P2	1.831(3)
N1-C19	1.278(3)	C7-P1	1.828(3)	N2-C33	1.272(3)
C13-P1	1.829	C30-N2	1.420(3)	C46-P2	1.827(3)
Ángulos de enlace (°)					
C19-N1-C20	120.0(2)	C13-P1-C1	101.4(1)	P2-C39-C34	120.4(2)
N1-C19-C18	121.4(3)	C7-P1-C1	102.5(1)	C39-P2-C40	101.4(1)
P1-C13-C18	118.9(2)	C30-N2-C33	118.5(2)	C39-P2-C46	102.2(1)
C13-P1-C7	104.2(1)	N2-C33-C34	122.8(2)	C40-P2-C46	101.7(1)
LP2					
Distancias de enlace (Å)					
N1-C19	1.268(3)	C13-P1	1.845(2)	P2-C54	1.830(3)
C20-N1	1.425(3)	C7-P1	1.830(3)	C47-P2	1.841(2)
C34-N2	1.432(3)	C1-P1	1.829(3)		
N2-C41	1.257(3)	C48-P2	1.832(3)		
Ángulos de enlace (°)					
C20-N1-C19	117.7(2)	C1-P1-C13	101.5(1)	C48-P2-C54	103.3(1)
N1-C19-C18	122.0(2)	C34-N2-C41	119.3(2)	C54-P2-C47	102.5(1)
C13-P1-C7	101.0(1)	C42-C41-N2	122.4(2)		
C7-P1-C1	103.1(1)	C47-P2-C48	100.9(1)		
LP3					
Distancias de enlace (Å)					
C20-N1	1.426(3)	P1-C1	1.830(2)	N2-C32	1.279(3)
N1-C19	1.260(3)	O1-C23	1.395(3)	C38-P2	1.833(2)
P1-C13	1.838(2)	O1-C26	1.393(3)	P2-C45	1.827(2)
P1-C7	1.842(2)	C29-N2	1.421(3)	P2-C39	1.834(2)
Ángulos de enlace (°)					
C20-N1-C19	120.1(2)	C1-P1-C13	102.8(9)	C38-P2-C45	100.5(9)
N1-C19-C18	121.9(2)	C23-O1-C26	117.8(2)	C45-P2-C39	102.2(9)
C13-P1-C7	101.4(9)	C29-N2-C32	120.4(2)	C39-P2-C38	104.2(9)
C7-P1-C1	100.9(9)	N2-C32-C33	120.4(2)		

Tabla 52. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) de los ligandos LPn.

A11.1.2. [Pd₃(LP1)₃]Cl₆·nH₂O (n=57.5)

[Pd₃(LP1)₃]Cl₆·nH₂O (n=57.5)			
Fórmula	C ₁₅₃ H ₁₂₁ Cl ₆ N ₆ O ₅₉ P ₆ Pd ₃	Volumen/Å ³	10732.7(16)
Peso molecular	3705.28	Z	2
Grupo espacial	P $\bar{1}$	Densidad/ g·cm ⁻³	1.147
Sistema cristalino	Triclinico	Intervalo θ/°	2.5-18.62
Tamaño cristal/mm	0.25 x 0.21 x 0.1	Reflexiones medidas	98738
a/Å	17.4356(16)	Reflexiones únicas [R _{int}]	25965 [0.0956]
b/Å	17.7274(15)	μ/mm ⁻¹	0.438
c/Å	35.026(3)	F(000)	3766
α/°	86.525(3)	Residuos/e Å ⁻³	2.227 y -0.784
β/°	83.939(3)	R (I>2σ(I))	0.1046
γ/°	87.166(3)	wR (I>2σ(I))	0.3067
Temperatura/K	293(2)		

Tabla 53. Principales datos cristalográficos del complejo [Pd₃(LP1)₃]Cl₆·nH₂O (n=57.5).

[Pd₃(LP1)₃]Cl₆·nH₂O (n=57.5)					
Distancias de enlace (Å)					
Pd1-P6	2.259(3)	Pd2-P4	2.256(4)	N4-C84	1.280(2)
Pd1-P1	2.257(3)	Pd2-P5	2.265(3)	Pd3-P2	2.258(3)
Pd1-N6	2.136(9)	Pd2-N4	2.109(8)	Pd3-P3	2.257(3)
N6-C135	1.280(1)	Pd2-N5	2.111(8)	Pd3-N2	2.122(8)
N4-C84	1.280(2)	Pd1-N1	2.095(8)	Pd3-N3	2.097(9)
Ángulos de enlace (°)					
N6-Pd1-N1	89.2(3)	N5-Pd2-N4	90.4(3)	N2-Pd3-P2	86.2(2)
N1-Pd1-P1	86.1(2)	N5-Pd2-P5	85.4(2)	P2-Pd3-P3	100.6(1)
P1-Pd1-P6	102.1(1)	P5-Pd2-P4	100.1(1)	P3-Pd3-N3	86.1(3)
P6-Pd1-N6	85.9(3)	P4-Pd2-N4	86.4(2)	N3-Pd3-N2	90.4(3)

Tabla 54. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Pd₃(LP1)₃]Cl₆·nH₂O (n=57.5).

A11.2. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (HL^R) y complejosA11.2.1. Ligandos HL^{MeOPh} y HL^{NO₂Ph}

	HL ^{MeOPh}	HL ^{NO₂Ph}
Fórmula	C ₂₇ H ₂₄ N ₃ OPS	C ₂₆ H ₂₁ N ₄ O _{2.30} PS
Peso molecular	469.52	489.3
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Tamaño cristal/mm	0.20 x 0.14 x 0.04	0.70 x 0.11 x 0.03
a/Å	17.0866(10)	13.7284(8)
b/Å	7.4978(5)	7.2366(5)
c/Å	18.0933(10)	23.5622(14)
α/°	90	90
β/°	92.380(4)	96.214(3)
γ/°	90	90
Temperatura/K	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	2316.0(2)	2327.1(3)
Z	4	4
Densidad/ g·cm⁻³	1.347	1.383
Intervalo θ/°	2.94-26.32	2.41-28.13
Reflexiones medidas	32713	33552
Reflexiones únicas [R_{int}]	4750 [0.0488]	5787 [0.0396]
μ/mm⁻¹	0.235	0.24
F(000)	984	1017.6
Residuos/e Å⁻³	0.361 y -0.254	0.58 y -0.29
R (I>2σ(I))	0.0358	0.0392
wR (I>2σ(I))	0.0762	0.0889

Tabla 55. Principales datos cristalográficos de los ligandos fosfino-tiosemicarbazona HL^{MeOPh} y HL^{NO₂Ph}

HL ^{MeOPh}					
Distancias de enlace (Å)					
S1-C20	1.682(2)	C27-O1	1.423(3)	P1-C13	1.851(2)
C20-N2	1.362(2)	N2-N1	1.368(2)	P1-C1	1.835(2)
C20-N3	1.339(2)	N1-C19	1.276(2)	P1-C7	1.829(2)
N3-C21	1.423(2)	C14-C19	1.464(2)		
Ángulos de enlace (°)					
C21-N3-C20	133.0(1)	N1-N2-C20	119.6(1)	C1-P1-C7	101.78(7)
N3-C20-S1	128.0(1)	N2-N1-C19	118.1(1)	C7-P1-C13	99.73(7)
S1-C20-N2	117.7(1)	C13-P1-C1	102.26(7)		
HL ^{NO₂Ph}					
Distancias de enlace (Å)					
C8-N4	1.271(2)	C7-N2	1.346(2)	P1-C15	1.826(2)
N4-N3	1.376(2)	N4-C8	1.271(2)	P1-O3	1.377(4)
N3-C7	1.356(2)	C10-P1	1.843(1)	C1-N1	1.463(2)
C7-S1	1.683(2)	P1-C21	1.823(1)	N1-O2	1.229(2)
N1-O1	1.227(2)	C8-C9	1.452(2)		
Ángulos de enlace (°)					
C8-N4-N3	117.7(1)	N2-C7-N3	114.0(1)	C10-P1-C15	101.27(7)
N4-N3-C7	119.2(1)	N2-C7-S1	127.3(1)	C21-P1-C10	103.88(7)
N3-C7-S1	118.7(1)	O2-N1-O1	123.6(2)	C21-P1-C15	102.48(7)

Tabla 56. Principales distancias y ángulos de enlace de las tiosemicarbazonas HL^{MeOPh} y HL^{NO₂Ph}.

A11.2.2. $[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$ y $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$

	$[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$	$[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$
Fórmula	$C_{162}H_{138}Ag_7N_{18}O_6P_6S_6$	$C_{62}H_{129}Ag_7F_6N_{27}O_{12}P_7S_6$
Peso molecular	3566.24	3924.15
Grupo espacial	C2/c	I2
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Tamaño cristal/mm	0.11 x 0.06 x 0.03	0.21 x 0.14 x 0.08
a/Å	20.4356(16)	21.3113(16)
b/Å	28.5027(19)	17.9481(11)
c/Å	29.707(2)	22.606(3)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	94.069(5)	103.605(2)
$\gamma/^\circ$	90	90
Temperatura/K	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	17260(2)	8404.0(13)
Z	4	2
Densidad/ g·cm⁻³	1.372	1.551
Intervalo $\theta/^\circ$	2.48-15.59	2.56-26.44
Reflexiones medidas	10559	20532
Reflexiones únicas [R_{int}]	6937 [0.1543]	15545 [0.0582]
μ/mm^{-1}	0.961	1.013
F(000)	7196	3940
Residuos/e Å⁻³	0.718 y -0.707	1.455 y -1.269
R (I>2sigma(I))	0.0582	0.0503
wR (I>2sigma(I))	0.1263	0.1096

 Tabla 57. Principales datos cristalográficos de los complejos $[Ag_7(L^{MeOPh})_6](NO_3)$ y $[Ag_7(L^{NO_2Ph})_6](PF_6) \cdot 3CH_3CN$

[Ag₇(L^{MeOPh})₆](NO₃)

Distancias de enlace (Å)

Ag1-N8	2.145(7)	Ag3-S3	2.432(2)	Ag4-P3	2.441(2)
Ag2-S1	2.524(3)	Ag3-S2i	2.605(2)	Ag4-P1	2.478(3)
Ag2-P2	2.470(2)	Ag3-N5	2.240(6)	Ag4-S3i	2.470(3)
Ag2-S2i	2.577(3)				

Ángulos de enlace (°)

N8-Ag1-N8 ⁱ	158.2(4)	S3-Ag3-N5	136.2(2)	P3-Ag4-P1	116.67(8)
S1-Ag2-S2i	109.88(8)	S3-Ag3-S2 ⁱ	116.92(8)	P3-Ag4-S3 ⁱ	132.22(8)
S1-Ag2-P2	115.34(8)	N5-Ag3-S2 ⁱ	101.8(2)	S3 ⁱ -Ag4-P1	110.27(8)
P2-Ag2-S2 ⁱ	134.38(8)				

Tabla 58. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₇(L^{MeOPh})₆](NO₃).

[Ag₇(L^{NO₂Ph})₆](PF₆)·3CH₃CN

Distancias de enlace (Å)

Ag1-P1	2.432(2)	Ag2-S3	2.504(2)	Ag3-P3	2.400(3)
Ag1-S3	2.583(2)	Ag2-N12	2.369(6)	Ag3-N8	2.498(8)
Ag1-S2	2.486(2)	Ag3-P2	2.412(3)	Ag4-N4	2.369(7)
Ag2-S1	2.466(2)	Ag3-S2	2.564(2)	Ag4-S1	2.521(2)

Ángulos de enlace (°)

P1-Ag1-S2	127.89(8)	S2-Ag3-P3	105.71(8)	N4-Ag4-S1	75.88(17)
S2-Ag1-S3	114.25(7)	N12-Ag2-S1	130.2(2)	S1-Ag4-S1 ⁱ	148.73(9)
P1-Ag1-S3	117.57(8)	S3-Ag2-N12	76.9(2)	Ag4-Ag2-Ag2 ⁱ	58.352(15)
N8-Ag3-P3	125.2(2)	S3-Ag2-S1	152.60(8)	Ag2-Ag4-Ag2 ⁱ	63.30(3)
P2-Ag3-P3	133.94(9)	N4-Ag4-N4 ⁱ	114.7(3)		

Tabla 59. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₇(L^{NO₂Ph})₆](PF₆)·3CH₃CN.

A11.2.3. $[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$

$[Au_2(L^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$			
Fórmula	$C_{56}H_{53}Au_2Cl_2N_7O_3P_2S_2$	Volumen/ \AA^3	4165.8(3)
Peso molecular	1462.95	Z	3
Grupo espacial	$P3_21$	Densidad/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	1.749
Sistema cristalino	Trigonal	Intervalo $\theta/^\circ$	2.92-28.50
Tamaño cristal/mm	0.26 x 0.12 x 0.08	Reflexiones medidas	8511
a/ \AA	13.6452(4)	Reflexiones únicas [R_{int}]	7822 [0.0584]
b/ \AA	13.6452(4)	μ/mm^{-1}	5.556
c/ \AA	25.8347(10)	F(000)	2148
$\alpha/^\circ$	90	Residuos/e \AA^{-3}	0.723 y -0.658
$\beta/^\circ$	90	R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0227
$\gamma/^\circ$	120	wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.0417
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 60. Principales datos cristalográficos del complejo $[Au_2(L^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$.

$[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$					
Distancias de enlace (\AA)					
Au1-P1	2.260(1)	C19-N1	1.286(9)	N2-C20	1.331(9)
Au1-S1	2.305(1)	N1-N2	1.382(5)	C20-S1 ⁱ	1.715(5)
Ángulos de enlace ($^\circ$)					
P1-Au1-S1	162.84(5)	N2-C20-S1 ⁱ	121.9(4)	N2-C20-N3	119.5(5)
N1-N2-C20	118.8(4)	S1 ⁱ -C20-N3	118.5(4)		

Tabla 61. Principales distancias (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$) del complejo $[Au_2(HL^{MeOPh})_2]Cl_2 \cdot CH_3CN \cdot H_2O$.

A11.2.4. $[Au(HL^{NO_2Ph})_2]Cl \cdot CH_3OH$ y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot CH_3OH \cdot H_2O$

	$[Au(HL^{NO_2Ph})_2]Cl \cdot CH_3OH$	$[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot CH_3OH \cdot H_2O$
Fórmula	$C_{52}H_{46}AuClN_8O_5P_2S_2$	$C_{56}H_{46}Au_2N_8O_6P_2S_2$
Peso molecular	1233.48	1411.00
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Tamaño cristal/mm	0.14 x 0.12 x 0.03	0.17 x 0.13 x 0.02
a/Å	12.4592(12)	13.263(2)
b/Å	14.1995(15)	13.999(2)
c/Å	16.9626(16)	14.495(3)
$\alpha/^\circ$	66.865(5)	69.595(8)
$\beta/^\circ$	88.937(5)	81.873(8)
$\gamma/^\circ$	68.148(5)	72.964(8)
Temperatura/K	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	2532.5(4)	2575.7(8)
Z	2	2
Densidad/ g·cm⁻³	1.618	1.819
Intervalo $\theta/^\circ$	2.56-19.16	2.45-26.80
Reflexiones medidas	9226	10567
Reflexiones únicas [R_{int}]	6521 [0.1241]	8232 [0.0517]
μ/mm^{-1}	3.16	5.891
F(000)	1236	1376
Residuos/e Å⁻³	1.568 y -1.752	1.53 y -1.416
R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0542	0.032
wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.1104	0.0599

Tabla 62. Principales datos cristalográficos de los complejos $[Au(HL^{NO_2Ph})_2]Cl \cdot CH_3OH$ y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot CH_3OH \cdot H_2O$.

[Au(HL^{NO₂Ph})₂]Cl·CH₃OH					
Distancias de enlace (Å)					
Au1-P1	2.293(2)	N3-C7	1.368(1)	C33-S2	1.662(1)
Au1-P2	2.316(2)	C7-S1	1.699(9)	C33-N7	1.361(1)
C8-N4	1.273(1)	C7-N2	1.337(1)	N7-N8	1.359(1)
N4-N3	1.365(9)	N6-C33	1.359(1)	N8-C34	1.281(1)
Ángulos de enlace (°)					
P1-Au1-P2	166.76(8)	N2-C7-N3	114.05(8)	S2-C33-N7	124.96(6)
N3-C7-S1	119.76(7)	C8-N4-N3	117.58(7)	N7-C33-N6	110.71(7)
S1-C7-N2	126.14(7)	N6-C33-S2	124.32(6)	C34-N8-N7	115.45(7)
[Au₂(L^{NO₂Ph})₂]Cl·CH₃OH·H₂O					
Distancias de enlace (Å)					
P1-Au1	2.256(1)	C33-S2	1.745(7)	N7-C33	1.310(7)
S1-Au1	2.321(1)	C34-N8	1.290(7)	N3-C7	1.303(7)
P2-Au2	2.248(1)	C8-N4	1.277(8)	C7-N2	1.383(5)
S2-Au2	2.305(1)	N4-N3	1.394(5)	C33-N6	1.383(6)
C7-S1	1.759(5)	N8-N7	1.395(5)		
Ángulos de enlace (°)					
P1-Au1-S1	164.95(5)	S1-C7-N2	112.08(3)	N7-C33-N6	118.60(5)
P2-Au2-S2	167.56(5)	N2-C7-N3	118.10(4)	N6-C33-S2	111.20(4)
N3-C7-S1	129.78(4)	S2-C33-N7	130.15(4)		

Tabla 63. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) de los complejos [Au(HL^{NO₂Ph})₂]Cl·CH₃OH y [Au₂(L^{NO₂Ph})₂]·CH₃OH·H₂O.

A11.2.5. $[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$

$[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$			
Fórmula	$C_{21}H_{19}CuN_3P \cdot CH_3CN$	Volumen/ \AA^3	2747.8(5)
Peso molecular	481.01	Z	4
Grupo espacial	$P2_1/c$	Densidad/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	1.488
Sistema cristalino	Monoclínico	Intervalo $\theta/^\circ$	3.55-20.69
Tamaño cristal/mm	0.42 x 0.02 x 0.02	Reflexiones medidas	3912
a/ \AA	10.5778(15)	Reflexiones únicas $[R_{int}]$	2478 [0.1794]
b/ \AA	27.803(4)	μ/mm^{-1}	1.207
c/ \AA	7.5643(10)	F(000)	992
$\alpha/^\circ$	90	Residuos/e \AA^{-3}	0.627 y -0.699
$\beta/^\circ$	105.094(8)	R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0527
$\gamma/^\circ$	90	wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.0965
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 64. Principales datos cristalográficos del complejo $[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$.

$[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$					
Distancias de enlace (\AA)					
Cu1-S1	2.312(1)	C3-N3	1.276(6)	C2-S1	1.756(5)
Cu1-N3	2.097(4)	N3-N2	1.396(6)	C2-N1	1.346(7)
Cu1-P1	2.221(1)	N2-C2	1.311(6)		
Ángulos de enlace ($^\circ$)					
S1-Cu1-P1	128.28(5)	N3-N2-C2	113.9(4)	Cu1-P1-C9	102.3(2)
P1-Cu1-N3	91.0(1)	N2-C2-S1	125.9(3)	Cu1-P1-C16	120.4(2)
N3-Cu1-S1	82.5(1)	C10-P1-C9	103.4(2)	Cu1-S1-C2	96.1(2)
C3-N3-N2	114.3(4)	C10-P1-C16	103.8(2)		

Tabla 65. Principales distancias (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$) del complejo $[Cu_n(L^{Me})_n] \cdot CH_3CN$.

A11.2.6. $[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2]_2 \cdot CH_3CN$

$[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2]_2 \cdot CH_3CN$			
Fórmula	$C_{84}H_{78}Ag_2N_{12}P_6S_4 \cdot CH_3CN$	Volumen/ \AA^3	8046.82
Peso molecular	1826.43	Z	4
Grupo espacial	$P2_1/c$	Densidad/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	1.508
Sistema cristalino	Monoclínico	Intervalo $\theta/^\circ$	2.6-29.9
Tamaño cristal/mm	0.45 x 0.32 x 0.12	Reflexiones medidas	21655
a/ \AA	24.5234(7)	Reflexiones únicas $[R_{\text{int}}]$	15929 [0.0523]
b/ \AA	19.66354(6)	μ/mm^{-1}	0.766
c/ \AA	17.1922(5)	F(000)	3744
$\alpha/^\circ$	90	Residuos/e \AA^{-3}	0.942 y -0.938
$\beta/^\circ$	103.922(2)	R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0362
$\gamma/^\circ$	90	wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.0823
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 66. Principales datos cristalográficos del complejo $[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2]_2 \cdot CH_3CN$.

$[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2]_2 \cdot CH_3CN$					
Distancias de enlace (\AA)					
Ag1-S1	2.5042(9)	S1-C8	1.752(2)	C29-S2	1.679(2)
Ag1-N1	2.455(2)	C8-N3	1.358(4)	N6-C29	1.326(3)
Ag1-P1	2.4724(7)	C8-N2	1.312(3)	C29-N5	1.360(3)
Ag1-P2	21.4229(7)	N1-N2	1.387(3)	N5-N4	1.371(3)
N10-C70	1.279(3)	Ag2-N7	2.428(2)	N7-N8	1.383(2)
N4-C28	1.277(3)	Ag2-S3	2.4971(7)	N8-C50	1.313(3)
Ag2-P4	2.4044(7)	C50-S3	1.754(3)	C50-N9	1.356(3)
Ag2-P3	2.4961(7)	C49-N7	1.284(3)	C71-S4	1.683(3)
C71-N11	1.47(3)	N11-N10	1.377(3)	N4-C28	1.277(3)
C7-N1	1.281(3)				
Ángulos de enlace ($^\circ$)					
P1-Ag1-P2	118.80(2)	C7-N1-N2	113.3(2)	N7-Ag2-P3	74.20(5)
P2-Ag1-S1	116.46(2)	Ag1-N1-N2	119.6(1)	Ag2-N7-C49	124.4(2)
S1-Ag1-N1	74.92(5)	Ag1-S1-C8	99.92(9)	Ag2-N7-N8	119.4(1)
N1-Ag1-P1	75.46(5)	P4-Ag2-P3	119.80(3)	Ag2-S3-C50	99.19(9)
N1-Ag1-P2	136.70(5)	P4-Ag2-S3	123.51(3)	C49-N7-N8	114.9(2)
S1-C8-N2	130.1(2)	N7-Ag2-S3	75.48(5)		

Tabla 67. Principales distancias (\AA) y ángulos de enlace ($^\circ$) del complejo $[Ag(L^{Me})(HL^{Me})_2]_2 \cdot CH_3CN$.

A11.2.7. $[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot 6.549CH_3CN$, $[Ag_4(L^{Ph})_4]$ y $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$

	$[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot 6.549CH_3CN$	$[Ag_4(L^{Ph})_4]$	$[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$
Fórmula	$C_{101.10}H_{103.65}Ag_4N_{18.55}P_4S_4$	$C_{104}H_{84}Ag_4N_{12}P_4S_4$	$C_{112}H_{98}Ag_4N_{14}O_4P_4S_4$
Peso molecular	2262.14	2185.43	2387.64
Grupo espacial	$P\bar{1}$	$I4_1/a$	$I2/a$
Sistema cristalino	Triclínico	Tetragonal	Monoclínico
Tamaño cristal/mm	0.23 x 0.21 x 0.17	0.10 x 0.09 x 0.05	0.25 x 0.10 x 0.08
a/Å	13.7257(7)	28.5079(15)	28.7040(15)
b/Å	17.7769(10)	28.5079(15)	12.2373(7)
c/Å	21.1876(11)	11.3507(6)	31.686(2)
$\alpha/^\circ$	84.844(3)	90	90
$\beta/^\circ$	83.749(3)	90	114.915(3)
$\gamma/^\circ$	82.330(3)	90	90
Temperatura/K	100(2)	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	5078.2(5)	9224.7(11)	10094.1(11)
Z	2	4	4
Densidad/ g·cm⁻³	1.477	1.574	1.571
Intervalo $\theta/^\circ$	2.45-30.10	2.40-25.11	2.88-24.69
Reflexiones medidas	25168	4741	10112
Reflexiones únicas			
[R_{int}]	20342 [0.0686]	3639 [0.0817]	6688 [0.088]
μ/mm^{-1}	0.961	1.053	0.973
F(000)	2300	4416	4848
Residuos/e Å⁻³	4.18 y -2.049	0.358 y -0.356	1.315 y -0.764
R ($I > 2\sigma(I)$)	0.0784	0.0294	0.0505
wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.2214	0.0498	0.105

Tabla 68. Principales datos cristalográficos de los complejos $[Ag_4(L^{Et})_4] \cdot 6.5CH_3CN$, $[Ag_4(L^{Ph})_4]$ y $[Ag_4(L^{MeOPh})_4] \cdot 2CH_3CN$.

[Ag₄(L^{Et})₄]·6.549CH₃CN

Distancias de enlace (Å)					
Ag3-S2	2.487(2)	Ag4-S1	2.551(2)	Ag2-N6	2.689(6)
Ag3-P4	2.460(2)	Ag1-S1	2.485(2)	Ag2-S2	2.546(2)
Ag3-N12	2.708(6)	Ag1-S3	2.568(2)	C26-N6	1.270(1)
Ag3-S4	2.550(2)	Ag1-P3	2.450(2)	C25-S2	1.767(8)
Ag4-S4	2.486(2)	Ag2-S3	2.490(2)	C47-S3	1.774(8)
Ag4-P1	2.447(2)	Ag2-P2	2.442(2)	C48-N9	1.250(1)
C71-N12	1.280(1)	C70-S4	1.766(8)		
Ángulos de enlace (°)					
S1-Ag1-P3	126.95(6)	S2-Ag2-N6	70.4(2)	Ag1-S1-Ag4	77.31(5)
S3-Ag1-S1	122.66(6)	S2-Ag3-S4	121.08(6)	Ag3-S4-Ag4	76.82(6)
S3-Ag1-P3	126.95(6)	S4-Ag3-N12	69.8(2)	Ag3-S2-Ag2	75.70(5)
S3-Ag2-P2	126.49(7)	N12-Ag3-P4	69.5(2)	Ag2-S3-Ag1	75.08(5)
S2-Ag2-S3	121.84(6)	S2-Ag3-P4	127.16(6)		
N6-Ag2-P2	69.9(2)	P3-Ag1-S3	110.35(6)		

Tabla 69. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₄(L^{Et})₄]·6.549CH₃CN.**[Ag₄(L^{Ph})₄]**

Distancias de enlace (Å)					
Ag1-P1	2.4483(8)	Ag1-S1 ⁱ	2.4863(7)	N2-C20	1.297(3)
Ag1-N1	2.716(2)	C19-N1	1.282(4)	C20-S1	1.766(3)
Ag1-S1	2.5457(8)				
Ángulos de enlace (°)					
P1-Ag1-N1	68.13(5)	S1-Ag1-P1	126.52(3)	S1-C20-N3	112.1(2)
N1-Ag1-S1	70.41(5)	P1-Ag1-S1	113.55(3)	C19-N1-N2	113.2(2)
S1-Ag1-S1 ⁱ	119.57(3)	S1-C20-N2	130.5(2)		

Tabla 70. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₄(L^{Ph})₄].

[Ag₄(L^{MeOPh})₄·2CH₃CN

Distancias de enlace (Å)

Ag1-P2	2.451(1)	Ag2-S2	2.515(1)	C47-S2	1.781(4)
Ag1-N4	2.564(4)	Ag2-P1	2.463(1)	C20-S1	1.762(5)
Ag1-S1 ⁱ	2.502(1)	Ag2-N1	2.692(4)	C46-N4	1.280(5)
Ag1-S2	2.548(1)	Ag2-S1	2.572(1)	C19-N1	1.268(8)

Ángulos de enlace (°)

S1 ⁱ -Ag1-P2	122.69(5)	S2-Ag2-P1	129.18(5)	S2-C47-N5	129.0(4)
P2-Ag1-N4	73.76(9)	P1-Ag2-N1	69.89(9)	S2-C47-N6	111.4(3)
N4-Ag1-S2	72.29(9)	N1-Ag2-S1	69.33(9)	S1-C20-N2	129.7(4)
S1 ⁱ -Ag1-S2	119.00(4)	S1-Ag2-S2	118.77(4)	S1-C20-N3	112.1(4)

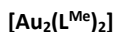
Tabla 71. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₄(L^{MeOPh})₄·2CH₃CN.



A11.2.8. $[Au_2(L^{Me})_2]$, $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$

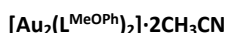
	$[Au_2(L^{Me})_2]$	$[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$	$[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$
Fórmula	$C_{42}H_{38}Au_2N_6P_2S_2$	$C_{58}H_{52}Au_2N_8O_2P_2S_2$	$C_{56}H_{52}Au_2N_8O_6P_2S_4$
Peso molecular	1146.78	1413.10	1517.17
Grupo espacial	$P2_1/n$	$P2_1$	$P\bar{1}$
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Tamaño cristal/mm	0.28 x 0.17 x 0.14	0.24 x 0.06 x 0.03	0.12 x 0.08 x 0.03
a/Å	12.8900(7)	10.7980(10)	13.410(4)
b/Å	8.5766(5)	22.303(2)	15.531(5)
c/Å	18.6133(11)	11.3535(9)	16.062(5)
$\alpha/^\circ$	90	90	109.685(14)
$\beta/^\circ$	102.501(4)	91.038(4)	90.869(14)
$\gamma/^\circ$	90	90	114.192(13)
Temperatura/K	100(2)	100(2)	100(2)
Volumen/Å³	2009.0(2)	2733.9(4)	2826.9(16)
Z	2	2	2
Densidad/ g·cm⁻³	1.896	1.717	1.782
Intervalo $\theta/^\circ$	2.62-29.21	2.62-27.08	2.43-20.47
Reflexiones medidas	5869	12868	7333
Reflexiones únicas [R_{int}]	5051 [0.0501]	10686 [0.0542]	4366 [0.1277]
μ/mm^{-1}	7.517	5.546	5.446
F(000)	1104	1384	1488
Residuos/e Å⁻³	0.763 y -1.167	3.3513 y -4.061	0.914 y -1.507
R (I>2sigma(I))	0.0244	0.0598	0.0568
wR (I>2sigma(I))	0.0437	0.135	0.133

Tabla 72. Principales datos cristalográficos de los complejos $[Au_2(L^{Me})_2]$, $[Au_2(L^{MeOPh})_2] \cdot 2CH_3CN$ y $[Au_2(L^{NO_2Ph})_2] \cdot 2C_2H_6OS$.



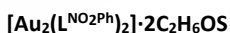
Distancias de enlace (Å)					
N1-C2	1.354(3)	N2-N3	1.382(3)	Au1-P1	2.2380(7)
C2-S1	1.755(3)	N3-C3	1.289(4)	Au1-S1i	2.3228(7)
C2-N2	1.320(4)				
Ángulos de enlace (°)					
P1-Au1-S1i	158.79(3)	S1-C2-N2	129.3(2)	N2-N3-C3	116.5(2)
N1-C2-S1	113.3(2)	N1-C2-N2	117.4(2)		

Tabla 73. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Au₂(L^{Me})₂].



Distancias de enlace (Å)					
Au1-S1	2.326(3)	C35-N5	1.308(1)	Au2-P1	2.233(3)
Au-P2	2.225(3)	N5-N6	1.340(1)	C9-N3	1.281(1)
N4-C35	1.349(2)	N6-C36	1.297(1)	N3-N2	1.384(1)
C35-S2	1.750(1)	Au2-S2	2.337(3)	N2-C8	1.317(1)
C8-S1	1.756(1)	C8-N1	1.341(1)		
Ángulos de enlace (°)					
P2-Au1-S1	164.31(1)	N5-C35-N4	117.83(1)	S1-C8-N1	113.37(8)
S2-Au2-P1	162.66(1)	N5-N6-C36	114.81(8)	N1-C8-N2	117.69(9)
N4-C35-S2	113.60(8)	N2-C8-S1	128.89(8)	C9-N3-N2	112.48(9)
S2-C35-N5	128.47(8)				

Tabla 74. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Au₂(L^{MeOPh})₂·2CH₃CN.



Distancias de enlace (Å)					
P2-Au1	2.244(6)	N1-N2	1.380(2)	C45-N5	1.360(3)
Au1-S2	2.313(6)	N2-C20	1.290(2)	N6-C46	1.340(3)
C19-N1	1.300(2)	P1-Au2	2.250(4)	C46-S1	1.780(2)
C20-S2	1.760(2)	Au2-S1	2.313(4)	N5-N6	1.360(2)
Ángulos de enlace (°)					
P2-Au1-S2	163.2(2)	N3-C20-N2	118.0(1)	S1-C46-N7	115.0(1)
S2-C20-N2	132.0(1)	P1-Au2-S1	174.3(2)	N7-C46-N6	117.0(2)
S2-C20-N3	110.0(1)	S1-C46-N6	128.0(1)		

Tabla 75. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Au₂(L^{MeOPh})₂·2CH₃CN.

A11.3. Complejos del ligando fosfino-semicarbazona (HS^{Ph})A11.3.1. [Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)]

[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ COO)]			
Fórmula	C ₂₈ H ₂₂ AgF ₃ N ₃ O ₃ P	Volumen/Å ³	1277.58(12)
Peso molecular	644.32	Z	2
Grupo espacial	P-1	Densidad/ g·cm ⁻³	1.672
Sistema cristalino	Triclinico	Intervalo θ/°	2.67-29.25
Tamaño cristal/mm	0.35 x 0.18 x 0.155	Reflexiones medidas	6980
a/Å	10.1058(5)	Reflexiones únicas [R _{int}]	6361 [0.0334]
b/Å	10.8271(6)	μ/mm ⁻¹	0.911
c/Å	12.5956(7)	F(000)	648
α/°	69.283(2)	Residuos/e Å ⁻³	0.959 y -0.541
β/°	87.271(2)	R (I>2σ(I))	0.0258
γ/°	82.350(2)	wR (I>2σ(I))	0.062
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 76. Principales datos cristalográficos del complejo [Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)].

[Ag(HS ^{Ph})(CF ₃ COO)]					
Distancias de enlace (Å)					
Ag1-P1	2.3748(5)	C7-N1	1.276(3)	C8-N3	1.370(2)
Ag1-N1	2.662(2)	N1-N2	1.368(2)	O2-C27	1.244(2)
Ag1-O1	2.617(1)	N2-C8	1.380(3)	C27-O3	1.234(3)
Ag1-O2	2.212(1)	C8-O1	1.222(3)	C28-F1	1.354(4)
C28-F2	1.277(6)	C28-F3	1.388(5)		
Ángulos de enlace (°)					
P1-Ag1-O2	161.31(4)	O1-Ag1-O2	79.42(5)	O1-C8-N3	125.7(2)
P1-Ag1-N1	73.13(3)	C7-N1-N2	115.6(2)	N3-C8-N2	110.2(2)
N1-Ag1-O1	62.38(4)	N2-C8-O1	124.0(2)	O3-C27-O2	130.5(2)

Tabla 77. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag(HS^{Ph})(CF₃COO)].

A11.3.2. [Ag(HS^{Ph})₂](PF₄)

[Ag(HS^{Ph})₂](PF₄)			
Fórmula	C ₅₂ H ₄₄ AgF ₄ N ₆ O ₂ P ₃	Volumen/Å³	4820.9(5)
Peso molecular	1061.71	Z	4
Grupo espacial	P2 ₁ /c	Densidad/ g·cm⁻³	1.463
Sistema cristalino	monoclínico	Intervalo θ/°	2.33-28.33
Tamaño cristal/mm	0.187 x 0.097 x 0.085	Reflexiones medidas	12056
a/Å	11.4497(7)	Reflexiones únicas [R_{int}]	10362 [0.035]
b/Å	22.1953(15)	μ/mm⁻¹	0.581
c/Å	19.0105(11)	F(000)	2168
α/°	90	Residuos/e Å⁻³	0.416 y -0.697
β/°	93.721(2)	R (I>2σ(I))	0.0293
γ/°	90	wR (I>2σ(I))	0.0679
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 78. Principales datos cristalográficos del complejo [Ag(HS^{Ph})₂](PF₄).

[Ag(HS^{Ph})₂](PF₄)					
Distancias de enlace (Å)					
Ag1-P1	2.4038(5)	C34-N4	1.364(2)	N1-C7	1.279(2)
Ag1-P2	2.4064(5)	C8-O1	1.223(2)	C34-N5	1.377(2)
Ag1-O2	2.660(1)	C8-N2	1.380(2)	N5-N6	1.366(2)
C34-O2	1.228(2)	N2-N1	1.365(2)		
Ángulos de enlace (°)					
P1-Ag1-O2	104.75(3)	O1-C8-N2	122.2(2)	N4-C34-O2	125.4(2)
O2-Ag1-P2	89.21(3)	O1-C8-N3	124.8(2)	O2-C34-N5	122.7(2)
P2-Ag1-P1	161.30(2)	N3-C8-N2	112.9(2)	N5-C34-N4	111.9(2)

Tabla 79. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag(HS^{Ph})₂](PF₄).

A11.3.3. $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$

$[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$			
Fórmula	$C_{27}H_{25}AgN_4O_5P$	Volumen/\AA^3	5309.1(15)
Peso molecular	624.35	Z	8
Grupo espacial	Cc	Densidad/$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.562
Sistema cristalino	Monoclínico	Intervalo θ/°	1.925-26.64
Tamaño cristal/mm	0.29 x 0.22 x 0.07	Reflexiones medidas	8122
a/\AA	14.311(2)	Reflexiones únicas [R_{int}]	7690 [0.119]
b/\AA	15.719(3)	μ/mm⁻¹	0.864
c/\AA	23.608(4)	F(000)	2536
α/°	90	Residuos/e \AA^{-3}	3.19 y -3.823
β/°	91.366(11)	R ($I > 2\sigma(I)$)	0.199
γ/°	90	wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.3063
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 80. Principales datos cristalográficos del complejo $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$.

$[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$					
Distancias de enlace (\AA)					
Ag1-O2	2.309(3)	Ag2-O4	2.425(3)	C8-N3	1.310(5)
Ag1-P1	2.338(1)	Ag2-O1	2.303(2)	C33-O2	1.248(6)
Ag1-N6	2.454(3)	Ag2-N3	2.415(4)	C33-N5	1.404(6)
Ag1-O3	2.406(2)	C7-O1	1.177(6)	C34-N6	1.292(5)
Ag2-P2	2.354(1)	C7-N2	1.378(5)		
Ángulos de enlace (°)					
N6-Ag1-O3	69.08(1)	P2-Ag2-O1	137.97(7)	N4-C33-N5	111.93(4)
N6-Ag1-P1	129.92(8)	P2-Ag2-O4	122.14(7)	O2-C33-N5	122.07(4)
O3-Ag1-P1	123.67(6)	O4-Ag2-N3	92.04(1)	N1-C7-N2	109.56(3)
O2-Ag1-O3	89.98(9)	N3-Ag2-P2	129.34(8)	N2-C7-O1	124.58(4)
N6-Ag1-O3	86.85(9)	N4-C33-O2	125.99(4)	O1-C7-N1	125.58(4)

Tabla 81. Principales distancias (\AA) y ángulos de enlace (°) del complejo $[Ag_2(HS^{Ph})_2(CH_3OH)_2](NO_3)_2$.

A11.3.4. $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$			
Fórmula	$\text{C}_{130}\text{H}_{105}\text{Cu}_5\text{N}_{15}\text{O}_5\text{P}_5 \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Volumen/Å³	14047.8(9)
Peso molecular	3070.69	Z	4
Grupo espacial	$P2_1/c$	Densidad/ g·cm⁻³	1.452
Sistema cristalino	Monoclínico	Intervalo θ/°	2.53-25.77
Tamaño cristal/mm	0.23 x 0.2 x 0.19	Reflexiones medidas	34851
a/Å	16.2960(5)	Reflexiones únicas	23893
b/Å	30.0999(12)	[R_{int}]	[0.0595]
c/Å	29.2520(12)	μ/mm⁻¹	1.064
α/°	90	F(000)	6300
β/°	101.748(2)	Residuos/e Å⁻³	0.909 y -1.182
γ/°	90	R (I>2σ(I))	0.0459
Temperatura/K	100(2)	wR (I>2σ(I))	0.1221

Tabla 82. Principales datos cristalográficos del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

$[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$					
Distancias de enlace (Å)					
Cu1-P1	2.1689(9)	Cu2-P2	2.1804(7)	Cu3-P3	2.1879(8)
Cu1-O1	2.125(2)	Cu2-O2	2.167(2)	Cu3-O3	2.119(2)
Cu1-N1	2.119(2)	Cu2-N2	1.984(2)	Cu3-N7	2.167(2)
Cu1-N14	1.975(2)	Cu2-N4	2.112(2)	Cu3-N5	1.994(2)
Cu4-P4	2.1753(9)	Cu5-P5	2.172(1)	C8-O1	1.266(3)
Cu4-O4	2.143(2)	Cu5-O5	2.129(2)	C7-N1	1.287(3)
Cu4-N8	1.980(2)	Cu5-N11	1.985(3)	C33-N4	1.284(4)
Cu4-N10	2.148(3)	Cu5-N13	2.091(2)	C112-O5	1.267(3)
C59-N7	1.282(4)	C85-N10	1.289(4)	C111-N13	1.280(4)
Ángulos de enlace (°)					
O1-Cu1-P1	115.25(6)	P2-Cu2-N4	86.64(6)	O3-Cu3-N5	102.33(8)
N14-Cu1-P1	135.23(7)	P2-Cu2-O2	116.51(5)	P3-Cu3-O3	120.64(6)
P1-Cu1-N1	85.77(6)	O2-Cu2-N5	73.63(8)	P3-Cu3-N7	84.96(6)
N14-Cu1-N1	122.07(9)	N4-Cu2-N2	112.27(9)	N7-Cu3-N5	124.50(9)
P4-Cu4-O4	113.77(6)	N10-Cu4-N8	114.97(9)	P5-Cu5-N11	131.60(7)
P4-Cu4-N10	84.81(7)	N10-Cu4-O4	73.41(8)	P5-Cu5-N13	89.58(7)
N13-Cu5-O5	75.59(8)	N13-Cu5-N11	118.97(9)		

Tabla 83. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo $[\text{Cu}_5(\text{S}^{\text{Ph}})_5] \cdot 4.7\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5.2\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

A11.4. Complejos del ligando *bistiosemicarbazona* H₂LA11.4.1. [Ag₄(L)₂]₂

[Ag ₄ (L) ₂] ₂			
Fórmula	C ₅₆ H ₇₂ Ag ₈ N ₂₄ S ₈	Volumen/Å ³	3544.1(3)
Peso molecular	2200.82	Z	2
Grupo espacial	<i>Pnn</i> 2	Densidad/ g·cm ⁻³	2.062
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Intervalo θ/°	2.181-31.505
Tamaño cristal/mm	0.18 x 0.0.067 x 0	Reflexiones medidas	11796
a/Å	10.7941(5)	Reflexiones únicas [R _{int}]	10632 [0.0599]
b/Å	17.6381(9)	μ/mm ⁻¹	2.454
c/Å	18.6154(9)	F(000)	2160
α/°	90	Residuos/e Å ⁻³	0.728 y -0.601
β/°	90	R (I>2σ(I))	0.0269
γ/°	90	wR (I>2σ(I))	0.0422
Temperatura/K	100(2)		

Tabla 84. Principales datos cristalográficos del complejo [Ag₄(L)₂]₂.

[Ag ₄ (L) ₂] ₂					
Distancias de enlace (Å)					
Ag4-N9	2.384(3)	Ag2-S4	2.527(1)	S1-C2	1.774(4)
Ag4-S3	2.449(1)	Ag2-N10	2.344(3)	N2-C2	1.293(5)
Ag3-S3	2.460(1)	Ag1-N3	2.337(3)	S2-C13	1.761(4)
Ag4-S1	2.421(1)	Ag3-N4	2.390(3)	N5-C13	1.323(5)
Ag1-S1	2.494(1)	S3-C16	1.777(4)	S4-C27	1.777(4)
Ag1-S4	2.429(1)	N8-C16	1.298(5)	N11-C27	1.305(5)
Ángulos de enlace (°)					
S2-Ag3-N4	76.49(8)	S4-Ag2-N10	77.59(8)	N3-Ag1-S4	145.66(9)
N4-Ag3-S3	142.16(8)	N10-Ag2-S2	141.25(8)	S1-Ag4-S3	147.85(4)
S3-Ag3-S2	135.38(3)	S4-Ag1-S1	137.56(4)	S1-Ag4-N9	128.45(9)
S2-Ag2-S4	137.94(4)	S1-Ag1-N3	76.74(9)	S3-Ag4-N9	80.17(8)

Tabla 85. Principales distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del complejo [Ag₄(L)₂]₂.

