



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Preparación y caracterización de
compuestos de asociación y/o inclusión
entre β -ciclodextrina y compuestos de
coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su
actividad biológica**

Jorge Iván Daza Agudelo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá, Colombia

2012

Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

Jorge Iván Daza Agudelo

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias-Química

Directora:

Ana Esperanza Burgos Castellanos, Ph.D.

Codirector:

Pedro Filipe de Brito Brandão, Ph.D.

Línea de Investigación:

Bioinorgánica

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Química de Coordinación y Bioinorgánica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2012

(Dedicatoria o lema)

A mis padres, mis amigos y todas las personas que me ayudaron y confiaron en mí en este tiempo.

Agradecimientos

Agradezco a los profesores Ana Esperanza Burgos Castellanos, Ph.D. y Pedro Filipe de Brito Brandão, Ph.D. por el apoyo y la orientación durante el desarrollo del proyecto de tesis; la colaboración prestada por el profesor Milton Josué Crosby Granados, PhD. del Departamento de Farmacia por proveer los microorganismos para el desarrollo de los ensayos de actividad microbiológica; al profesor Carlos Alexander Trujillo, Ph.D. del Departamento de Química para la caracterización por medio del análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC); y a los laboratoristas Edgar Avendaño del Departamento de Química y Johon Pavas del departamento de Física, por la colaboración en la toma de los espectros infrarrojos y difracción de rayos X (DRX) de las muestras estudiadas, respectivamente.

Resumen

En el presente trabajo se realizó la síntesis de los compuestos de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona) rodio(III) y cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona) níquel(II). También se prepararon los compuestos de asociación y/o inclusión parcial entre la β -ciclodextrina y los compuestos de coordinación sintetizados en una relación molar 1:1, los cuales son aquí reportados por primera vez. Estos compuestos fueron evaluados por distintas técnicas espectroscópicas (UV-visible, IR-TF y RMN), térmicas (TGA/DSC), de difracción de rayos X (DRX), así como en ensayos de actividad biológica. De acuerdo a la actividad biológica en los microorganismos estudiados, el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona presentó una importante actividad anti-microbiana en comparación con los compuestos de coordinación, posiblemente debido a la estabilidad de la estructura cristalina. Los compuestos de asociación ayudaron a la solubilidad en agua de los compuestos libres, que son insolubles en agua en su forma libre, sin embargo bajo las condiciones de estudio utilizadas se observó un menor efecto inhibitor en comparación a los compuestos libres.

Palabras clave: Rodio (III), níquel(II), compuestos de coordinación, compuestos de asociación, β -ciclodextrina, actividad biológica.

Abstract

In this work the coordination compounds bis(2-acetylpyridine thiosemicarbazone) rhodium(III) chloride and bis(2-acetylpyridine thiosemicarbazone) nickel(II) chloride were synthesized. Additionally, association and/or partial inclusion compounds were prepared between β -cyclodextrin and the synthesized coordination compounds respectively in a 1:1 molar ratio, which are reported here for first time. These compounds were evaluated by different spectroscopic techniques (UV-visible, FT-IR and NMR), thermal analysis

(TGA/DSC), X-ray diffraction analysis (XDR), and in biological assay. According to the biological activity with the microorganisms studied, the 2-acetylpyridine thiosemicarbazone ligand presented an important anti-microbial activity comparing to the coordination compounds, possibly due to the stability of its crystalline structure. The prepared association compounds helped water solubility of the free compounds, which are water insoluble in its free form; however, under the used study conditions study conditions it was observed a lower inhibition effect in comparison to the free coordination compounds

Keywords: Rhodium(III), nickel(II), coordination compounds, association compounds, β -ciclodextrin, biological activity.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XV
Lista de abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Parte experimental	13
1.1. Síntesis del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC)	13
1.2. Síntesis del compuesto de coordinación de níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$)	13
1.3. Síntesis del compuesto de coordinación de rodio ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$)	14
1.4. Preparación de los compuestos de inclusión y/o asociación con β -ciclodextrina	14
1.5. Caracterización de los compuestos estudiados	14
1.6. Ensayos de actividad antimicrobiana de los compuestos estudiados	15
2. Resultados y discusión	19
2.1. Caracterización de los compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II)	19
2.1.1. Propiedades fisicoquímicas	19
2.1.2. Espectroscopía UV-visible	21
2.1.3. Susceptibilidad magnética	24
2.2. Caracterización de los compuestos de inclusión parcial y/o asociación con β -ciclodextrina	25
2.2.1. Espectroscopía infrarroja	26
2.2.2. Análisis térmico	40
2.2.2.1. Análisis termogravimétrico (TGA)	40
2.2.2.2. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)	45
2.2.3. Difracción de rayos X (DRX)	50
2.2.4. Resonancia magnética nuclear	56

2.3. Actividad microbiológica de los compuestos estudiados	85
3. Conclusiones y recomendaciones	91
3.1. Conclusiones	91
3.2. Recomendaciones	92
A. Anexo: Espectroscopía infrarroja de los compuestos estudiados	95
B. Anexo: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de los compuestos estudiados	107
C. Anexo: Curvas Análisis térmico de los compuestos estudiados	124
Bibliografía	135

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Medicamentos antitumorales a base de platino.....	2
Figura 2. Estructura de la coenzima F-430, presente en bacterias metanogénicas...3	3
Figura 3. Estructura del compuesto Ni(II)-salphen, activo contra la ADN telomerasa humana.....4	4
Figura 4. Representación esquemática del citrato de rodio(II).....5	5
Figura 5. Estructura general de las tiosemicarbazonas.....6	6
Figura 6. Estructura de la β -ciclodextrina.....8	8
Figura 7. Representación esquemática de la formación de un compuesto de inclusión entre la ciclodextrina y el p-xileno (35).....10	10
Figura 8. Topologías de los compuestos de inclusión con ciclodextrinas: a) inclusión total, b) inclusión axial, c) inclusión parcial, d) inclusión tipo sándwich, e) inclusión tipo 1:2, f) inclusión tipo 2:2, g) compuestos de asociación (32).....11	11
Figura 9. Estructura del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....19	19
Figura 10. Estructura del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$).....20	20
Figura 11. Estructura del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$).....21	21
Figura 12. Espectro UV-visible del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC).....22	22

Figura 13.	Espectro UV-visible del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$).....	23
Figura 14.	Espectro UV-visible del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$).....	24
Figura 15.	Espectro IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina hidrato.....	26
Figura 16.	Espectro IR en pastilla de KBr el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....	28
Figura 17.	Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y ligante (morado).....	30
Figura 18.	Espectro IR en pastilla de KBr para el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$	32
Figura 19.	Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).....	34
Figura 20.	Espectro IR en pastilla de KBr para el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$	36
Figura 21.	Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).....	38
Figura 22.	Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).....	42

- Figura 23.** Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).....43
- Figura 24.** Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).....45
- Figura 25.** Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).....47
- Figura 26.** Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).....48
- Figura 27.** Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).....50
- Figura 28.** Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).....51
- Figura 29.** Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).....53
- Figura 30.** Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -

	ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).....	55
Figura 31.	Espectro RMN ^1H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....	57
Figura 32.	Ampliación de la zona aromática del espectro RMN ^1H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....	58
Figura 33.	Espectro RMN ^{13}C del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....	60
Figura 34.	Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.....	61
Figura 35.	Estructura y numeración de carbonos en la β -ciclodextrina (34).....	62
Figura 36.	Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.....	65
Figura 37.	Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.....	68
Figura 38.	Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).....	70
Figura 39.	Ampliación de la zona aromática del espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).....	72
Figura 40.	Espectro RMN ^{13}C del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).....	74
Figura 41.	Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III)....	75
Figura 42.	Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en DMSO- d_6 después de tres horas de encontrarse en solución.....	79

Figura 43.	Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}$	81
Figura 44.	Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}$	84

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Ejemplos de tiosemicarbazonas con actividad biológica.....	7
Tabla 2. Propiedades generales de las ciclodextrinas.....	9
Tabla 3. Formulaciones medicamento/ciclodextrina aprobadas y en el mercado (31).....	10
Tabla 4. Bandas de absorción en la región ultravioleta-visible para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (disolvente acetonitrilo).....	22
Tabla 5. Bandas en el espectro ultravioleta-visible para el compuesto de coordinación de níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_2]$).....	23
Tabla 6. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para la β -ciclodextrina hidrato	27
Tabla 7. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el ligante 2-acetilpiridina	29
Tabla 8. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) y la β -ciclodextrina	31
Tabla 9. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_2]$).....	33
Tabla 10. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_2/\beta$ -ciclodextrina	35
Tabla 11. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de rodio ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3]$).....	37

Tabla 12.	Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}]$	39
Tabla 13.	Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (HAPTSC/ β -CD) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante.....	52
Tabla 14.	Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el compuesto de coordinación de níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_2]$), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}]$) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II).....	54
Tabla 15.	Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el compuesto de coordinación de rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3]$), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}]$) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III).	56
Tabla 16.	Resumen de las asignaciones de hidrógenos del ligante 2-acetilpiridina por medio del espectro RMN ^1H , 400 MHz, solvente DMSO	59
Tabla 17.	Resumen de las asignaciones de carbono 13 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona por medio del espectro RMN ^{13}C	62
Tabla 18.	Resumen de las asignaciones de hidrógenos de la β -ciclodextrina libre por medio del espectro RMN ^1H	63
Tabla 19.	Resumen de las asignaciones de carbonos de la β -ciclodextrina libre por medio del espectro RMN ^{13}C	64
Tabla 20.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina	66

Tabla 21.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina67
Tabla 22.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina69
Tabla 23.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina69
Tabla 24.	Resumen de las asignaciones de hidrógenos del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) por medio del espectro RMN ^1H73
Tabla 25.	Resumen de las asignaciones de carbono 13 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) por medio del espectro RMN ^{13}C76
Tabla 26.	Desplazamientos químicos de los hidrógenos entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).....77
Tabla 27.	Desplazamientos químicos de los carbonos entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).....78
Tabla 28.	Desplazamientos químicos de los hidrógenos d el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en el intercambio de deuterio con el disolvente en tres horas de preparada la solución (t= 3 horas).....80
Tabla 29.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3]$) libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.....82

Tabla 30.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.....	83
Tabla 31.	Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.....	85
Tabla 32.	Mínima concentración inhibitoria (MIC) de los compuestos sintetizados y preparados contra bacterias (Gram-positivas y Gram-negativas) y contra levaduras por el método de difusión radial.....	88

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>HAPTSC</i>	2-acetilpiridina tiosemicarbazona
<i>HPβ-CD</i>	Hidroxiopropil β-ciclodextrina
<i>Na/HPγ-CD</i>	Hidroxiopropil γ-ciclodextrina sódica
<i>[Ni(HAPTSC)₂]Cl₂</i>	Cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II)
<i>[Rh(HAPTSC)₂]Cl₃</i>	Cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III)
<i>β-CD</i>	β-ciclodextrina

Introducción

El área de la química inorgánica medicinal ha tenido un crecimiento significativo tanto en la parte de diagnóstico como la de terapia en la medicina actual. Durante muchos siglos se han utilizado compuestos inorgánicos en la medicina, pero no se conocían sus mecanismos de acción o se hacían intentos empíricos de diseñar compuestos para utilizarlos en medicina. A partir del conocimiento de los mecanismos de acción y de las relaciones estructura—actividad se ha avanzado en esta área con mayor rapidez, teniendo en cuenta el control de la toxicidad y el sitio de acción que se desea para el compuesto diseñado (1).

CIS-PLATINO

El cis-diaminodicloroplatino(II), más conocido como cisplatino, fue sintetizado en el año de 1845 por Michael Peyrone y se conoció durante mucho tiempo como el cloruro de peyrone, fue el primer compuesto del grupo de los medicamentos antitumorales basados en platino y su actividad fue estudiada por Barnett Rosenberg y colaboradores en los años sesenta, que identificaron que varios compuestos son inhibidores de la división celular (1). A partir de este descubrimiento, en el año de 1971 el cisplatino fue incorporado en estudios clínicos fase I y certificado para el tratamiento del cáncer de testículo y ovario en 1978 (2).

Este compuesto ha mostrado gran efectividad contra estos dos tipos de cáncer y ha ayudado al tratamiento de otros carcinomas como el orofaríngeal, broncogénico, cervical, linfoma, melanoma, entre otros. A pesar de su potente actividad, presenta algunos efectos secundarios en pacientes que se tratan con este fármaco, como presentar una resistencia intrínseca al tratamiento, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, entre otras (3). Por esta razón, se han realizado estudios, buscado nuevas sustituciones del compuesto que eviten estos efectos colaterales y que mejoren la actividad antitumoral, como el

carboplatino (diamino[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)]-O,O'-platino(II)), el oxaliplatino o L-OHP ((trans-L-diaminociclohexano)oxalatoplatino(II)) y el nedaplatino (cis-diaminoglicolato-O,O'-platino(II)), que se muestran en la Figura 1, entre otros, aunque no muchos de los compuestos sintetizados tienen una actividad tan importante como la mostrada por el cisplatino (4, 5).

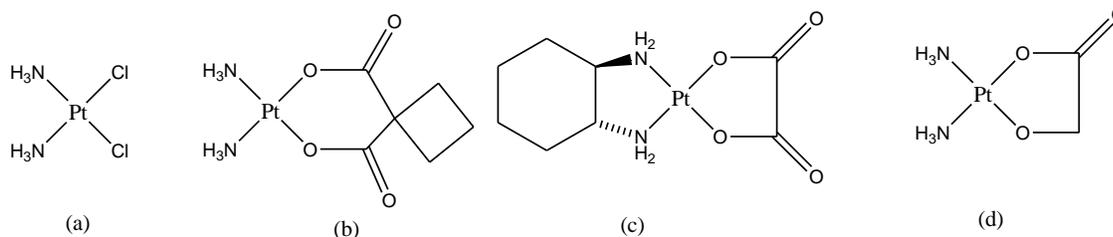


Figura 1. Compuestos antitumorales a base de platino: (a) cisplatino, (b) carboplatino, (c) oxaliplatino, (d) nedaplatino.

Se han estudiado compuestos de platino, con diferentes estados de oxidación (Pt(II) y Pt(IV)) y asimismo compuestos con isomería diferente (cis- y trans-), encontrándose que no sólo los isómeros en la forma cis- son activos biológicamente, sino que los compuestos de Pt(IV) presentan actividad porque intracelularmente este tipo de compuesto se reduce a Pt(II) que generan la reacción farmacológica deseada (5, 6).

A partir de estos estudios reportados en la literatura para el platino, se ha buscado la síntesis de compuestos análogos con otros metales de la serie de transición como el níquel, paladio, iridio, osmio, rutenio, entre otros. Estos compuestos presentan diferente actividad antitumoral (6).

COMPUESTOS DE NÍQUEL

El níquel es un metal de la primera serie de transición que tiene como características la formación de compuestos de diferentes estados de oxidación, debido a la presencia de electrones en la capa 3d y no estar completamente llena, permite que haya disponibilidad de orbitales d en los cuales se pueda generar enlaces, dando productos con diferente estereoquímica. Se puede encontrar, en los compuestos, el metal en sus estados de

oxidación +1, +2, +3 y +4, que le confieren diferentes propiedades magnéticas dependiendo de la geometría del compuesto formado (7).

El níquel está presente en reacciones biológicas, como un cofactor importante en enzimas que se encuentran presentes en eubacterias, arqueobacterias, hongos y vegetales (Figura 2), por lo cual se considera este elemento como un indicador evolutivo de la especie, ya que en los organismos superiores (plantas y animales) el níquel no se encuentra presente en el metabolismo o se encuentra muy localizado en estructuras específicas (caso de los vegetales en donde se encuentra localizado en las vacuolas) (8, 9).

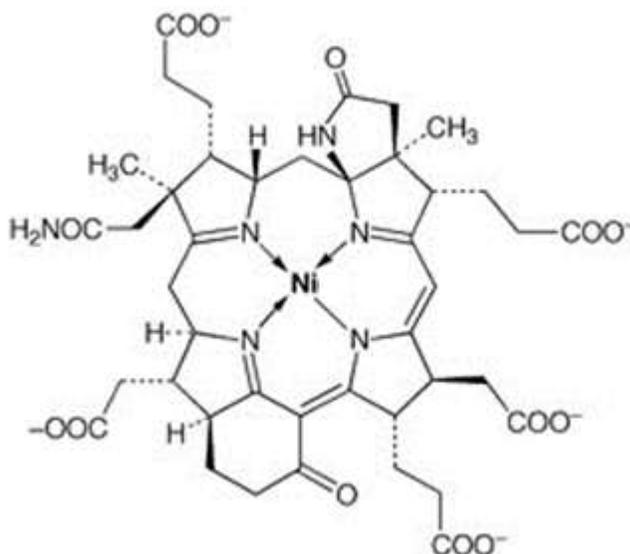


Figura 2. Estructura de la coenzima F-430, presente en bacterias metanogénicas.

El níquel también se usa como catalizador en diversas reacciones orgánicas como en las de transposición de alcoholes alílicos, reacciones de acoplamiento, cicloadiciones, entre otras (10, 11). El complejo de geometría cuadrado planar Ni(II)-salphen (salphen= N,N'-fenilen-bis(saligidenimina) (12,13), funcionalizada con piperazina) (Figura 3), presenta un gran poder inhibitorio contra la ADN telomerasa que es una enzima que se sobreexpresa en las células cancerígenas (14, 15).

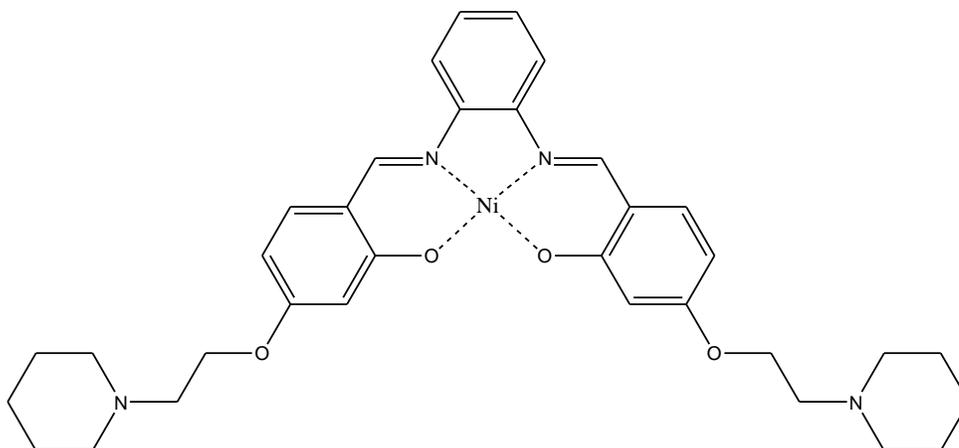


Figura 3. Estructura del compuesto Ni(II)-salphen, activo contra la ADN telomerasa humana.

COMPUESTOS DE RODIO

El rodio es un elemento perteneciente a la segunda serie de transición que presenta cuatro estados de oxidación principales cuando forma compuestos (-1, 0, 2 y 3), aunque existen compuestos de este metal en estados de oxidación de Rh(I) y Rh(IV), siendo este último estado de oxidación limitado a compuestos hexafluorados (RhF_6), con diferentes geometrías dependiendo de dicho estado de oxidación (16).

El rodio ha presentado varios compuestos con actividad antitumoral, uno de los primeros reportes de compuestos de rodio con dicha actividad fue realizado por John L. Bear y colaboradores en el año de 1972, en donde se estudió la actividad de los carboxilatos de rodio(II), específicamente el acetato de rodio(II) contra tumores, encontrando una gran actividad contra carcinomas de *Erlich*. A partir de este trabajo, se han realizado estudios con otros carboxilatos de cadena más larga, como el citrato (Figura 4), evidenciándose que al aumentar el tamaño de la cadena se encuentra una mejor actividad dado el aumento de la lipofilidad del compuesto, pero también aumenta su toxicidad lo que ha limitado su uso como agente terapéutico, aunque se han encontrado diferentes aplicaciones de estos compuestos contra tumores como el cáncer de mama (17-20).

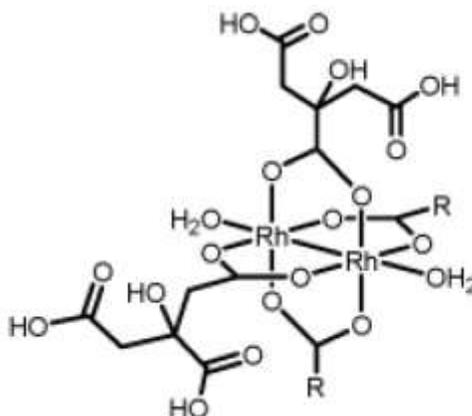


Figura 4. Representación esquemática del citrato de rodio(II).

También, se ha encontrado en la literatura que existen compuestos de coordinación con rodio(I) y rodio(III) que presentan actividad antitumoral importante, así como el uso de isótopos radioactivos de rodio en radioterapia (21) y el uso como catalizador en reacciones de acoplamiento carbono-carbono (22).

TIOSEMICARBAZONAS

Las tiosemicarbazonas (Figura 5), son compuestos tipo base de Schiff que presentan una estructura general $R^1R^2C^2=N^3-N^2(H)-C^1(=S)N^1R^3R^4$. Son ligantes donores N, S, que han sido estudiados desde los años sesenta y se han sintetizado un sinnúmero de compuestos de coordinación con este tipo de ligantes. La síntesis de estos compuestos se realiza a partir de la condensación de un aldehído o cetona con tiosemicarbazida, siendo una reacción de bajo costo y con una gran economía de átomos, ya que a excepción de la pérdida de agua por la condensación, todos los átomos de los precursores hacen parte de la molécula final. Los diferentes sustituyentes, que pueden ser de tipo alquilo o arilo, se obtienen a partir de los precursores: los sustituyentes R^1 y R^2 se obtienen a partir de compuesto carbonílico utilizado, mientras que los sustituyentes R^3 y R^4 se obtienen a partir de la tiosemicarbazida. Las tiosemicarbazidas sustituidas pueden obtenerse por diferentes vías sintéticas con los sustituyentes deseados (23,24).

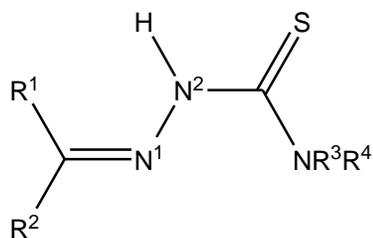
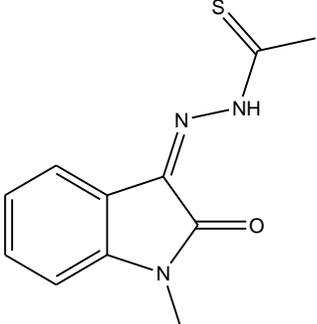
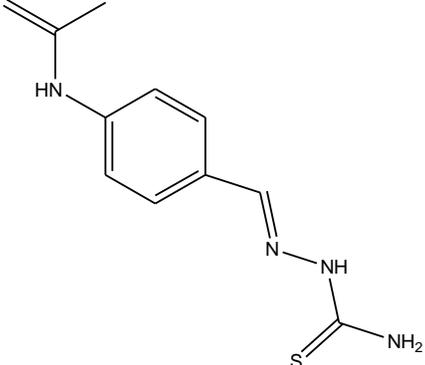
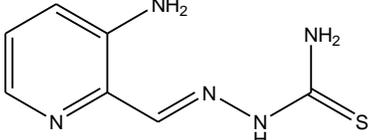
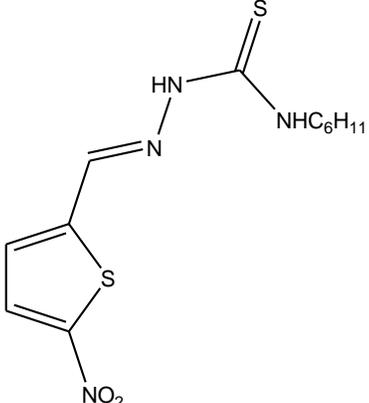
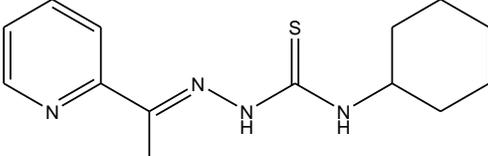


Figura 5. Estructura general de las tiosemicarbazonas.

En la literatura se han reportado la síntesis de diferentes compuestos de coordinación con las tiosemicarbazonas. Estos compuestos presentan actividad antibacteriana, antiviral, antifúngica, antimalárica, antitumorales, entre otras (Tabla 1), siendo una de las más estudiadas la actividad antitumoral debido a su actividad en contra de la enzima ribonucleotido reductasa (25-30).

Tabla 1. Ejemplos de tiosemicarbazonas con actividad biológica

Estructura	Nombre	Actividad biológica	Ref.
	<p>N-metilisatina tiosemicarbazona (Metisazona o Marboran®)</p>	<p>Antiviruela</p>	<p>25</p>
	<p>4- acetamidobenzaldehído tiosemicarbazona</p>	<p>Antituberculosis</p>	<p>25</p>
	<p>3-aminopiridina-2- carboxaldehído tiosemicarbazona (triapina)</p>	<p>Antileucémico</p>	<p>25</p>
	<p>5-nitrotiofeno-2- carbaldehído-N(4)- hexametilimina tiosemicarbazona</p>	<p>Antiamebiano</p>	<p>24</p>
	<p>2-acetilpiridina-N(4)- ciclohexano tiosemicarbazona</p>	<p>Antimalárico</p>	<p>29</p>

CICLODEXTRINAS

Las ciclodextrinas son oligosacáricos cíclicos compuestos por unidades de glucosa unidas por enlaces α -(1,4) glicosídicos. Dependiendo de su número, se asigna el nombre (6 unidades, α -ciclodextrina; 7 unidades, β -ciclodextrina (Figura 6); 8 unidades, γ -ciclodextrina) (31).

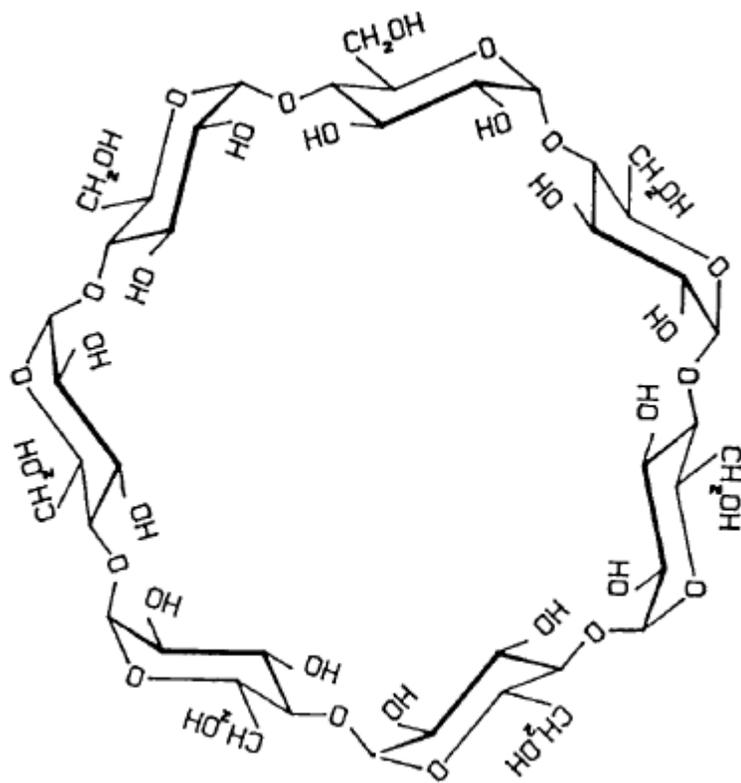


Figura 6. Estructura de la β -ciclodextrina.

El primer reporte de este tipo de compuestos fue realizado por Villiers en 1891, a partir de la degradación de almidón por medio de un cultivo de *Bacillus amylobacter*, llamando al producto de esta degradación "celulosina". En 1903, Franz Schardinger logró la separación de la α -ciclodextrina y de la β -ciclodextrina del cultivo bacteriano, con lo que se logró identificar su estructura. En los años cuarenta obtuvo con claridad la estructura a partir de los estudios con difracción de rayos X realizados por varios investigadores. A partir de los resultados de estos trabajos, se continuó con la síntesis de nuevas ciclodextrinas y se ha investigado su uso como molécula transportadora de otras moléculas debido a sus propiedades estructurales (Tabla 2) (31-33).

Tabla 2. Propiedades generales de las ciclodextrinas

	α-ciclodextrina	β-ciclodextrina	γ-ciclodextrina
Número de unidades de glucosa	6	7	8
Solubilidad (g/100 mL, temperatura ambiente)	14,5	1,85	23,2
Volumen de la cavidad (10⁶ pm³)	174	262	427
Contenido de agua en cristal (%)	10,2	13-15	8-18
Moléculas de agua	7	11	8

Se han realizado estudios para determinar la cantidad de agua presente en la estructura de las ciclodextrinas, tanto en su cavidad como en sus intersticios, así como estudios sobre los cambios que ocurren en la cantidad de moléculas de agua en la estructura en función de la humedad del ambiente por medio de rayos X para la β-ciclodextrina, mostrando que la β-ciclodextrina presenta entre 9 y 12 moléculas de agua totales en la estructura. También se ha estudiado la formación de los compuestos de inclusión (Figura 7) o asociación entre la ciclodextrina y diferentes moléculas de interés farmacológico, que permite mejorar las propiedades como solubilidad, biodisponibilidad y disminución de la toxicidad de éstas, ayudando a que los tratamientos sean más dirigidos y con menos efectos colaterales (34-37). Existen muchos ejemplos en la literatura y en el mercado de fármacos que se encuentran incluidos dentro de ciclodextrinas, permitiendo facilitar su administración y minimizar los efectos secundarios de su uso (31). En la Tabla 3 se presentan algunos ejemplos de estos fármacos incluidos.

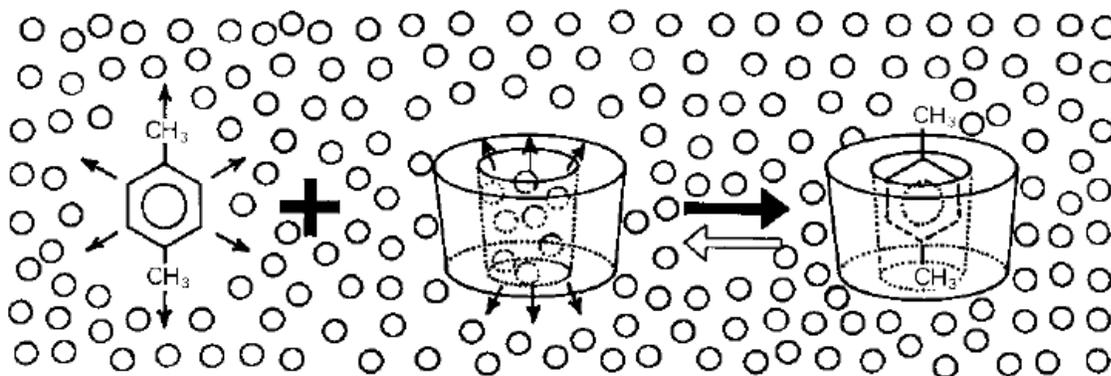


Figura 7. Representación esquemática de la formación de un compuesto de inclusión entre la ciclodextrina y el p-xileno (35).

Tabla 3. Formulaciones medicamento/ciclodextrina aprobadas y en el mercado (31)

Medicamento /ciclodextrina	Nombre comercial	Indicación	Formulación	Compañía/país
Hidrocortizona /HP β -CD	Dexacort	Enjuague bucal después de afta, gingivitis, etc.	Líquido	Islandia
Piroxacam/ β -CD	Flogene	Antiinflamatorio, analgésico para uso pediátrico	Líquido	Aché/Brasil
Cefalosporina (ME 1207)/ β -CD	Meiact	Antibiótico	Tableta	Meiji Seika/Japón
Diclofenaco Na/HP γ -CD	Voltaren ophtha	Antiinflamatorio no esteroidal	Gotas oftálmicas	Novartis/Suiza

Los compuestos de inclusión presentan diferentes topologías, dependiendo de la interacción presente entre la molécula huésped (la molécula a incluir) y la ciclodextrina hospedera (32). Las diferentes topologías posibles en los compuestos de inclusión se muestran en la Figura 8.

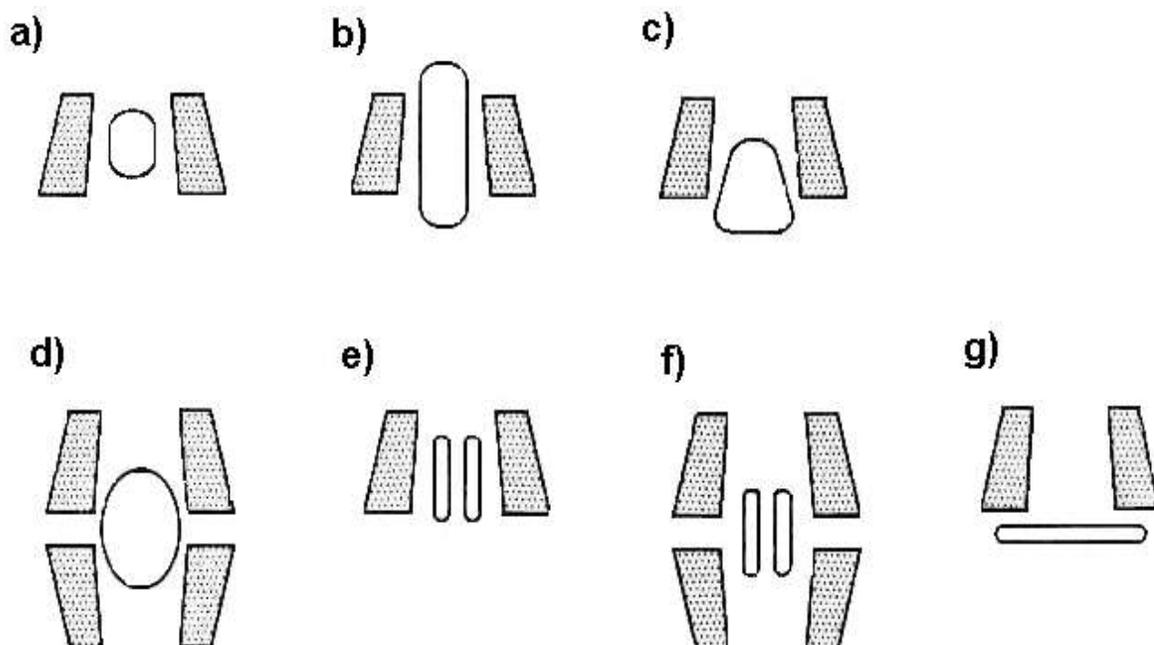


Figura 8. Topologías de los compuestos de inclusión con ciclodextrinas: a) inclusión total, b) inclusión axial, c) inclusión parcial, d) inclusión tipo sándwich, e) inclusión tipo 1:2, f) inclusión tipo 2:2, g) compuestos de asociación (32).

El objetivo de este trabajo fue preparar y caracterizar los compuestos de inclusión parcial y/o asociación entre la β -ciclodextrina y los compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) con la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y estudiar su actividad antimicrobiana. Se sintetizó el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona, el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) y se caracterizaron por diferentes técnicas espectroscópicas (UV-visible, IR-TF, resonancia magnética nuclear), térmicas (TGA/DSC), difracción de rayos X (DRX) y se realizaron ensayos de actividad biológica.

1. Parte experimental

Los siguientes son los protocolos experimentales desarrollados en este trabajo.

1.1 Síntesis del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC)

El compuesto 2-acetilpiridina se sintetizó siguiendo los protocolos indicados en la literatura por Anderson y colaboradores (38) y por Klayman y colaboradores (39). Se hizo reaccionar en un balón de fondo redondo, cantidades estequiométricas en proporción molar 1:1 de 2-acetilpiridina y tiosemicarbazona, en etanol a reflujo con unas gotas de ácido acético glacial como catalizador durante 4 h, hasta obtener una solución de color amarillo brillante. Se enfrió la solución en baño de hielo hasta obtener un precipitado blanco, se filtró y se lavó el precipitado con agua caliente a ebullición para retirar los precursores que no habían reaccionado, hasta obtener un filtrado incoloro. El compuesto se secó en un desecador al vacío a temperatura ambiente durante 12 h.

1.2 Síntesis del compuesto de coordinación de níquel ([Ni(HAPTSC)₂]Cl₂)

El compuesto de coordinación de níquel(II) se sintetizó siguiendo el protocolo indicado en la literatura por Kasuga y colaboradores (40). Se hizo reaccionar en un balón de fondo redondo, cantidades estequiométricas en proporción molar 1:2 de cloruro de níquel(II) y 2-acetilpiridina tiosemicarbazona en etanol a reflujo durante 3 h hasta obtener una solución café naranja. Se filtró el precipitado formado y luego se lavó el sólido con éter etílico, hasta obtener un filtrado incoloro, y se secó el compuesto en un desecador al vacío durante 12 h.

1.3 Síntesis del compuesto de coordinación de rodio ([Rh(HAPTSC)₂]Cl₃)

El compuesto de coordinación de rodio(III) se sintetizó realizando una modificación al protocolo indicado en la literatura por Offiong y Martelli (41). Se hizo reaccionar en un balón de fondo redondo cantidades estequiométricas en proporción molar 1:2 de cloruro de rodio(III) y 2-acetilpiridina tiosemicarbazona en etanol absoluto a reflujo durante 24 h hasta obtener una solución naranja oscuro. Se filtró el precipitado formado y luego se lavó el sólido con éter etílico hasta obtener un filtrado incoloro, y se secó el compuesto en un desecador al vacío a temperatura ambiente durante 12 h.

1.4 Preparación de los compuestos de inclusión y/o asociación con β -ciclodextrina

Los compuestos de inclusión con β -ciclodextrina fueron preparados modificando el protocolo indicado en la literatura por Da Silva y colaboradores (42). Fueron mezcladas soluciones acuosas del compuesto de coordinación de níquel(II) y β -ciclodextrina, agitándose durante 2 h hasta obtener una solución homogénea, la cual luego fue congelada con nitrógeno líquido y llevada a liofilizar durante 36 h para obtener el sólido correspondiente. Tanto para el caso de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona como para el compuesto de coordinación de rodio(III), que son compuestos insolubles en agua, se hizo una mezcla en fase sólida entre el compuesto y la ciclodextrina. El compuesto y la ciclodextrina fueron mezcladas en un mortero de ágata hasta obtener un polvo homogéneo.

1.5 Caracterización de los compuestos estudiados

La caracterización de los compuestos estudiados en este trabajo se llevó a cabo por diferentes técnicas espectroscópicas y propiedades físico-químicas. Los puntos de fusión de las muestras fueron obtenidos en un equipo Mel-Temp II (Laboratoy Devices Inc.). Los

espectros ultravioleta-visible (UV-visible) fueron obtenidos en un equipo Nanodrop 2000c Spectrophotometer (Thermo Scientific) en cubeta de cuarzo de 1 cm de paso óptico. Los espectros de absorción en la región de infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un equipo Nicolet iS10 Spectrometer (Thermo Fisher Scientific) en pastillas de KBr y en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} . Los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, los experimentos bidimensionales (COSY ^1H - ^1H , HMQC y HMBC) y el experimento de ^{13}C DEPT-135 fueron obtenidos en un espectrofotómetro Bruker Advance 400 (400 MHz), empleando como solvente DMSO- d_6 y TMS como patrón interno. La susceptibilidad magnética de los compuestos de coordinación fue obtenida en una balanza de susceptibilidad magnética Magnetic Susceptibility Balance (Johnson Matthey). Los análisis de las muestras por TGA/DSC se realizaron en un equipo Rheometrics STA 500 (Reometrics Scientific Inc.), en atmósfera de argón y a una rampa de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Los análisis de las muestras por medio de difracción de rayos X en polvo (DRX) fueron obtenidos en un difractómetro de rayos X Panalytical X'pert Pro MPD (Pananalytical B.V.) con una radiación $\text{CuK}\alpha$ de 1,5405 Å, en un rango de 2Θ de 4 a 60 grados.

1.6 Ensayos de actividad antimicrobiana de los compuestos estudiados

Los ensayos de actividad antimicrobiana se realizaron siguiendo una modificación a los protocolos enunciados en la literatura por Kasuga y colaboradores (40). Se usaron como microorganismos de prueba cuatro bacterias, dos de tipo Gram-negativa (*Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* sp.) y dos de tipo Gram-positiva (*Bacillus subtilis* sp. y *Staphylococcus aureus* ATCC 29213), así como dos levaduras (*Candida albicans* ATCC 10231 y *Saccharomyces cerevisiae* NRRL-Y 12843/ATCC 38626). El método utilizado fue la difusión radial en cajas de Petri con medio de cultivo respectivo para cada tipo de microorganismo: para bacterias se utilizó agar de soya tríptica (Tryptic Soy Agar-TSA, Scharlau) y para levaduras se utilizó agar papa dextrosa (Potato Dextrose Agar-PDA, Merck). Se tomaron 100 μL de suspensión de microorganismo en solución salina 0,9% p/v con una densidad óptica entre 0,1 y 0,2 (que corresponde a una concentración de células en la escala de McFarland de 0,5) y con un rastrillo de vidrio se esparció por toda la superficie de la caja con el medio de cultivo respectivo para el microorganismo estudiado, dejándose secar. Luego se abrieron siete pozos en el agar

con un sacabocados estéril de 3 mm de diámetro (uno en el centro y los otros seis concéntricos a este, cercanos a la pared de la caja de Petri) para sembrar las muestras de los compuestos a probar, disueltas en una solución que contiene 30% de etanol, 3% de DMSO y 5% de etilenglicol (solución utilizada en el departamento de Farmacia para pruebas de fármacos a ser inyectados) para los compuestos hidrosolubles y en DMSO para los compuestos insolubles en agua. En cada pozo exterior se sembraron 100 μ L de solución patrón de cada compuesto en el intervalo de concentraciones entre 1000 y 100 ppm (las concentraciones trabajadas fueron 1000, 750, 500, 250, 125 y 100 ppm respectivamente) y en el pozo central se sembró 50 μ L de un antibiótico como control positivo (para las bacterias *E. coli*, *B. subtilis* y *S. aureus* se utilizó como control cefalotina 40 mg/mL; para la *P. aeruginosa* se utilizó como control ciprofloxacina 0,3%; para las levaduras se utilizó como control el clotrimazol 1%). Se dejaron las cajas de Petri en incubadora durante el tiempo necesario para el crecimiento del microorganismo respectivo (24 h para las bacterias a 35-37 °C y 48 h para las levaduras a 20 °C) y se midieron los halos de inhibición formados en cada pozo. La mínima concentración inhibitoria (MIC) fue determinada por la menor concentración en la cual se presentó inhibición en el crecimiento del microorganismo estudiado.

2. Resultados y discusión

2.1 Caracterización de los compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II)

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas

El ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (Figura 9) presentó un rendimiento de reacción del 60 %, se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión entre 159 °C y 160 °C, soluble en acetato de etilo, acetonitrilo y en dimetilsulfóxido e insoluble en agua, etanol, metanol y en acetona. El compuesto obtenido presenta características similares a lo reportado en la literatura para esta molécula (38,39).

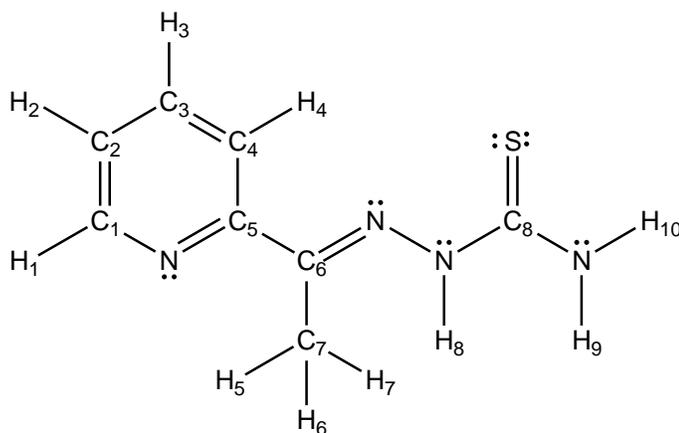


Figura 9. Estructura del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

El compuesto de coordinación de níquel(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) (Figura 10) presentó un rendimiento de reacción del 85 %, se obtuvo un sólido naranja-café, que al ser recristalizado en DMSO/acetona forma cristales

de color rojo intenso, presenta un punto de descomposición entre 284 °C y 286 °C, es soluble en agua y en dimetilsulfóxido, parcialmente soluble en etanol y es insoluble en acetona y en éter etílico. El compuesto obtenido presenta características similares a las reportadas en la literatura para esta molécula (40).

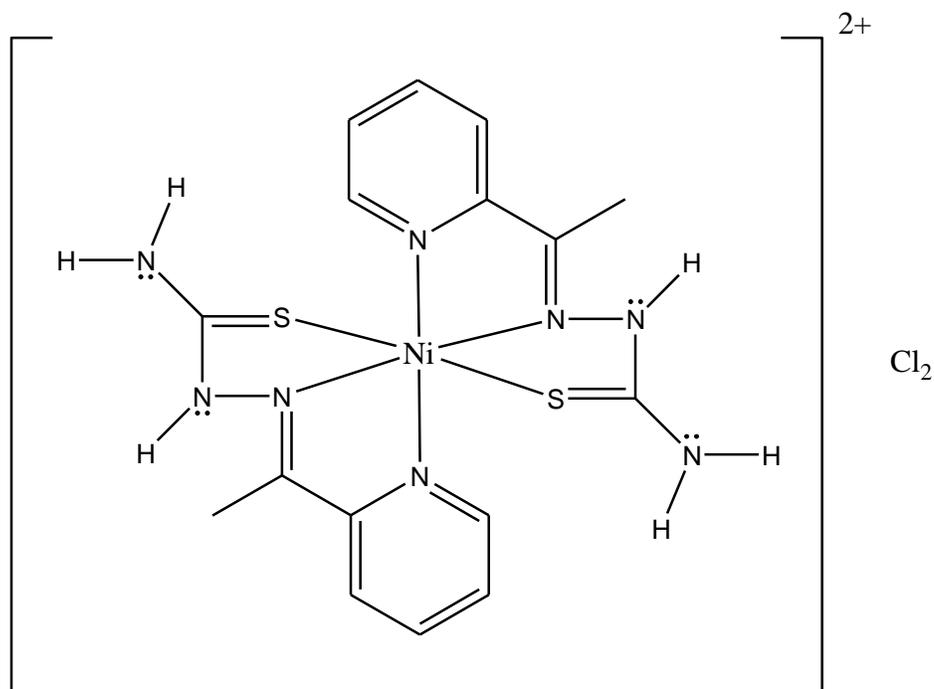


Figura 10. Estructura del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$).

El compuesto de coordinación de rodio(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) (Figura 11) presentó un rendimiento de reacción del 22 %, obteniendo un sólido naranja oscuro, con un punto de descomposición a 234 °C, es soluble en dimetilsulfóxido, parcialmente soluble en etanol y en agua e insoluble en acetona y en éter etílico. El rendimiento de la reacción presenta un porcentaje bajo debido a que el etanol, al tener agua presente, permite que se presente el proceso de oxidación del rodio a sus óxidos respectivos, que forman un precipitado negro, disminuyendo la cantidad del metal disponible para realizar la coordinación con el ligante,

similar a lo reportado en la literatura de compuestos de coordinación de rodio con 2-acetilpiridina tiosemicarbazonas sustituidas (41).

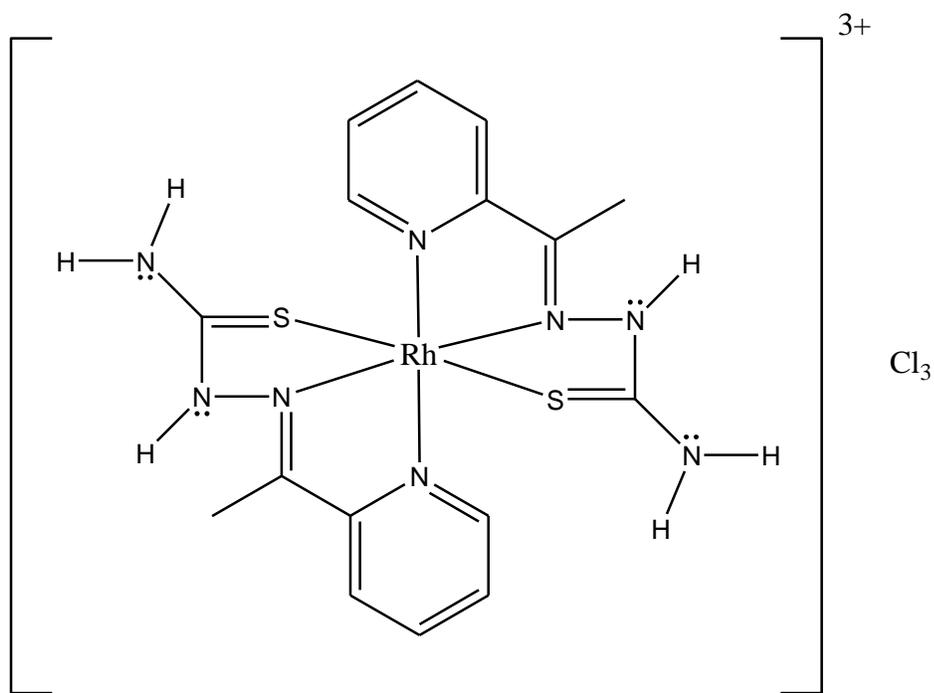


Figura 11. Estructura del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$).

2.1.2 Espectroscopía UV-visible

El ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona en la región ultravioleta-visible presenta tres bandas características en la región entre 200 y 320 nm (Tabla 4 y Figura 12), con coeficientes de extinción molar mayores a $1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, lo cual es característico para transiciones de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ en el ultravioleta-visible, siendo estas transiciones posibles por el anillo piridínico de la tiosemicarbazona. Las otras transiciones posibles en la molécula son las $n \rightarrow \pi^*$ debido a la presencia de átomos con pares de electrones libres, pero estas transiciones aunque se encuentran dentro del intervalo de longitudes de onda en donde se encuentran las transiciones tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, sus coeficientes de extinción molar se encuentran entre 10 y $100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, lo que no permite su observación debido a que estas

absorciones son de baja intensidad comparadas con las $\pi \rightarrow \pi^*$ (43). Al comparar los valores experimentales con los que se encuentran reportados en la literatura (44), se observa que las bandas aparecen a longitudes de onda similares y los coeficientes de extinción molar (ϵ) se encuentran en el intervalo de valores esperados, siendo un indicador adicional de la obtención del ligante.

Tabla 4. Bandas de absorción en la región ultravioleta-visible para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (disolvente acetonitrilo)

Longitud de onda (nm)		ϵ ($M^{-1} cm^{-1}$)		Transición probable
Literatura (43)	Experimental	Literatura (43)	Experimental	
312	311	20893	30629	$\pi \rightarrow \pi^*$
245	244	4467	3137	
220	222	7244	3574	

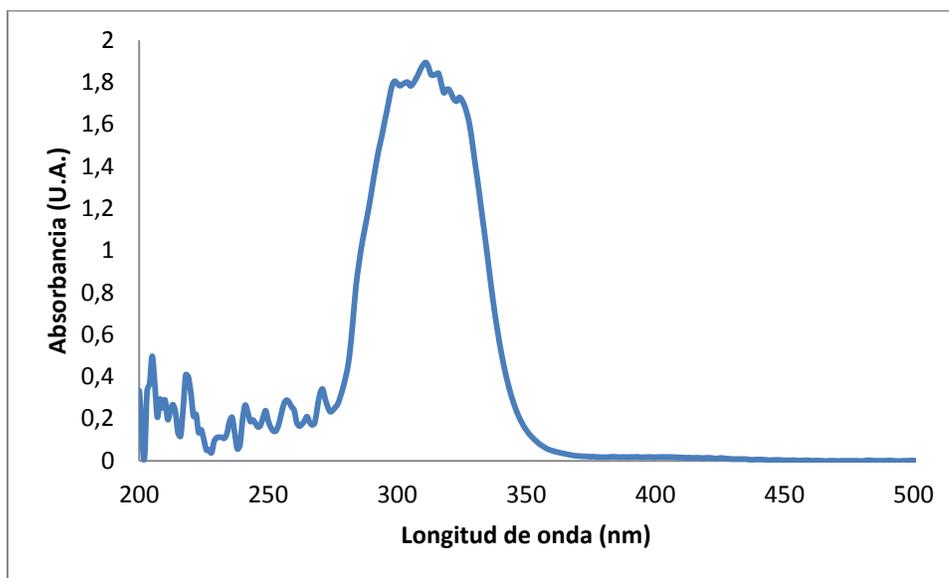


Figura 12. Espectro UV-visible del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC).

El compuesto de coordinación de níquel(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) presenta dos bandas características en la región ultravioleta-visible (Tabla 5 y Figura 13). Cuando se comparan las bandas obtenidas con las

reportadas en la literatura (40), se observa una banda a mayor longitud de onda (372 nm) del compuesto que puede ser asignada a la transición de los electrones del metal del HOMO al LUMO por influencia del ligante en la estructura, denominada D_q . La siguiente banda (292 nm) es una transición de los electrones π del anillo piridínico de la estructura de la tiosemicarbazona en una transición de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Las bandas de absorción en el ultravioleta-visible que se encuentran para el compuesto de coordinación experimentalmente son similares a las reportadas en la literatura.

Tabla 5. Bandas en el espectro ultravioleta-visible para el compuesto de coordinación de níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$)

Longitud de onda (nm)		ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)		Transición probable
Literatura (40)	Experimental	Literatura (40)	Experimental	
372	362	11000	15751	D_q
292	287	24000	22953	$\pi \rightarrow \pi^*$

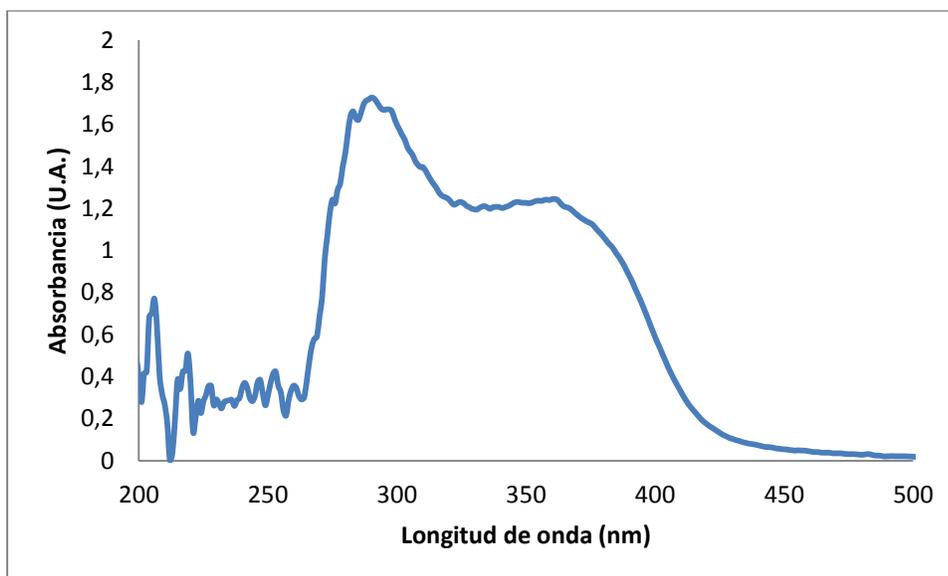


Figura 13. Espectro UV-visible del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$).

El compuesto de coordinación de rodio(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en la región ultravioleta-visible, utilizando como disolvente

DMSO (Figura 14), presenta una banda característica a 318 nm, con coeficiente de extinción molar de $44976 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, característica de transiciones electrónicas del metal del HOMO al LUMO por influencia del ligante en la estructura, denominada D_q . El valor de la extinción molar que es mayor a $10000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ indica que esta especie absorbe por una transferencia de carga entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y el metal central, similares en magnitud a los que se encuentran reportados en la literatura (41). Las demás bandas no aparecen debido a la influencia del solvente en la absorción de la especie.

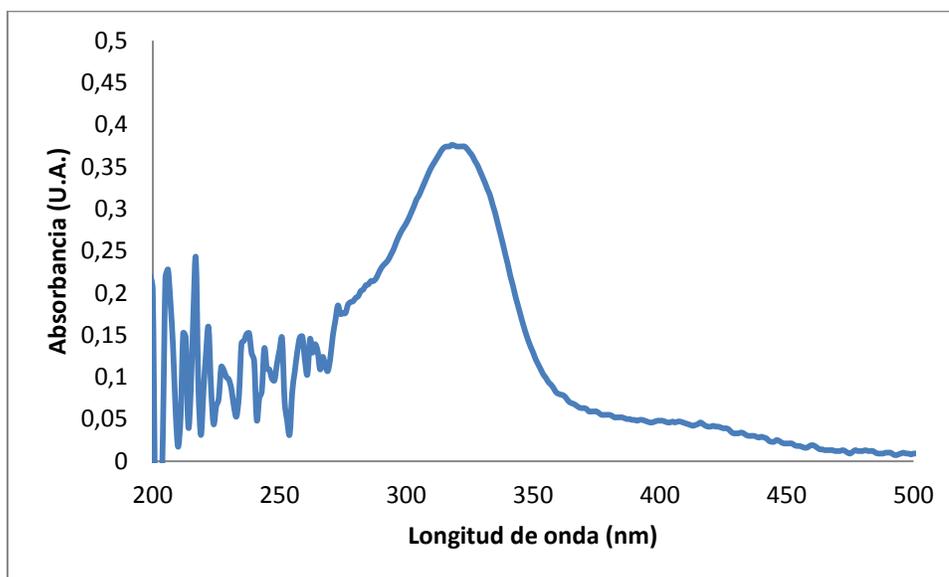


Figura 14. Espectro UV-visible del compuesto cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$).

2.1.3 Susceptibilidad magnética

Para el momento magnético efectivo (μ_{eff}) para el compuesto de coordinación de níquel(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) se obtuvo experimentalmente un valor de 3,20 MB a 19°C . Cuando se compara con el valor que se

reporta en la literatura (2,88 MB a 25 °C) (40) es muy próximo y concuerda con el valor teórico esperado para un compuesto que tenga una configuración electrónica d^8 ($S=1$, donde $S=n/2$ y n es el número de electrones desapareados en la especie) se encuentre un μ_{eff} de 2,83 MB al aplicar la ecuación 2:

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{n(n + 2)} \quad (\text{Ec. 2})$$

Para el momento magnético efectiva (μ_{eff}) compuesto de coordinación de rodio(II), cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) se obtuvo experimentalmente un valor de 0,75 MB a 19 °C. Cuando se compara con el valor esperado para un compuesto de una configuración electrónica d^6 ($S=0$) se encuentra un μ_{eff} de 0 MB al aplicar la ecuación 2. Si presentara un electrón desapareado aplicando la misma ecuación se obtiene un μ_{eff} de 1,72 MB, lo cual está muy lejos del valor obtenido experimentalmente, indicando que la especie es diamagnética o que no tiene electrones desapareados, lo que concuerda con lo esperado.

2.2 Caracterización de los compuestos de inclusión parcial y/o asociación con β -ciclodextrina

Los compuesto de inclusión parcial y/o asociación con la β -ciclodextrina se caracterizan por modificar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de las sustancias que interaccionan con ella (31, 35), en el caso de este trabajo los compuestos sintetizados (ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona, compuesto de coordinación de níquel(III) y compuesto de coordinación de rodio(III)). El ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en su forma libre son insolubles en agua, pero en el caso de los compuestos de inclusión y/o asociación de estos compuestos con la β -ciclodextrina se solubilizan en agua y además la β -ciclodextrina estabiliza las soluciones de los compuestos en agua.

2.2.1 Espectroscopía infrarroja

El espectro infrarrojo de la β -ciclodextrina hidrato se presenta en la Figura 15 (Anexo A4). La banda ancha cercana a 3406 cm^{-1} corresponde al estiramiento -O-H de la estructura de la ciclodextrina, la banda cercana a 2925 cm^{-1} corresponde al estiramiento -C-H de la estructura carbonada de la β -ciclodextrina y la banda 1653 cm^{-1} corresponde al modo de deformación del agua. Las bandas que se encuentran entre 1421 cm^{-1} y 1336 cm^{-1} corresponden a las tensiones -C-H dentro y fuera del plano de los diferentes carbonos de la estructura carbonada, las bandas entre 1158 cm^{-1} y 1028 cm^{-1} corresponden a las tensiones -C-O-C de los enlaces glicosídicos que conforman las uniones de las unidades de glucosa en el anillo de la β -ciclodextrina y la banda en 1081 cm^{-1} corresponde a la tensión -C-O-H de los hidroxilos que se encuentran en la β -ciclodextrina (Tabla 6). Estas señales son muy cercanas a los valores reportados en la literatura (45).

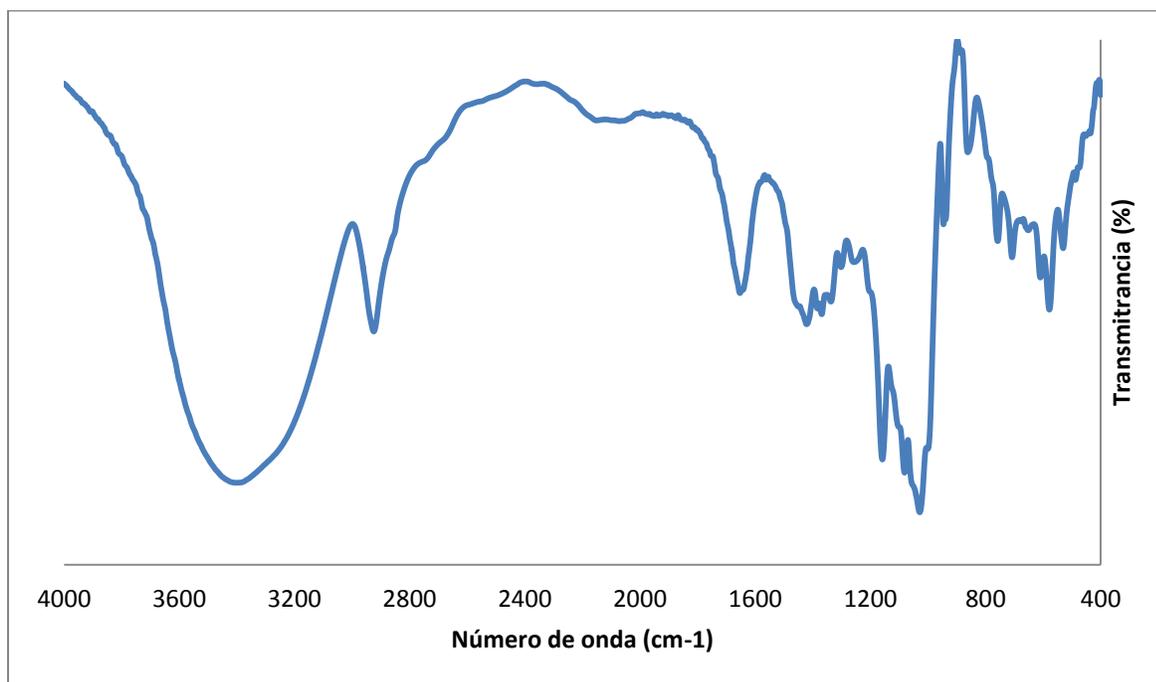


Figura 15. Espectro IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina hidrato.

Tabla 6. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para la β -ciclodextrina hidrato

Número de onda (cm^{-1})		Asignación
Literatura (48)	Experimental	
3400	3406,05	$\nu(-\text{O}-\text{H})$
2900	2924,68	$\nu(-\text{C}-\text{H})$
1640	1652,76	$\delta(\text{H}_2\text{O})$
1400-1320	1421,26-1335,50	$\delta(-\text{C}-\text{H})$
1140-1015	1158,23-1028,43	$\nu(-\text{C}-\text{O}-\text{C})$
1065	1080,92	$\nu(-\text{C}-\text{O}-\text{H})$

En la Figura 16 se observa el espectro infrarrojo obtenido para el ligante HAPTSC (Anexo A1). Las bandas a 3374 y 3262 cm^{-1} corresponden a las tensiones asimétrica y simétrica del grupo $-\text{NH}_2$ terminal de la tiosemicarbazona, y la banda a 3182 cm^{-1} corresponde a la tensión del grupo $-\text{NH}$ hidrazínico que presentó la molécula sintetizada. La banda a 1607 cm^{-1} corresponde a la tensión en el enlace $-\text{C}=\text{N}$ de la molécula de tiosemicarbazona en donde se generó la condensación entre el compuesto carbonílico (2-acetilpiridina) con la tiosemicarbazida durante el proceso de síntesis. Las bandas entre 1583 y 1431 cm^{-1} corresponden a las tensiones de los enlaces $-\text{C}=\text{C}$ que presenta el anillo piridínico del compuesto. La banda a 1245 cm^{-1} corresponde a la tensión fuera del plano del grupo $-\text{HN}-\text{C}=\text{S}$ de la tioamida terminal de la tiosemicarbazona y la banda a 836 cm^{-1} corresponde a la tensión del enlace $-\text{C}=\text{S}$ del grupo tiocarbonilo. Estos resultados corresponden a los que presenta la literatura para el ligante (44,46).

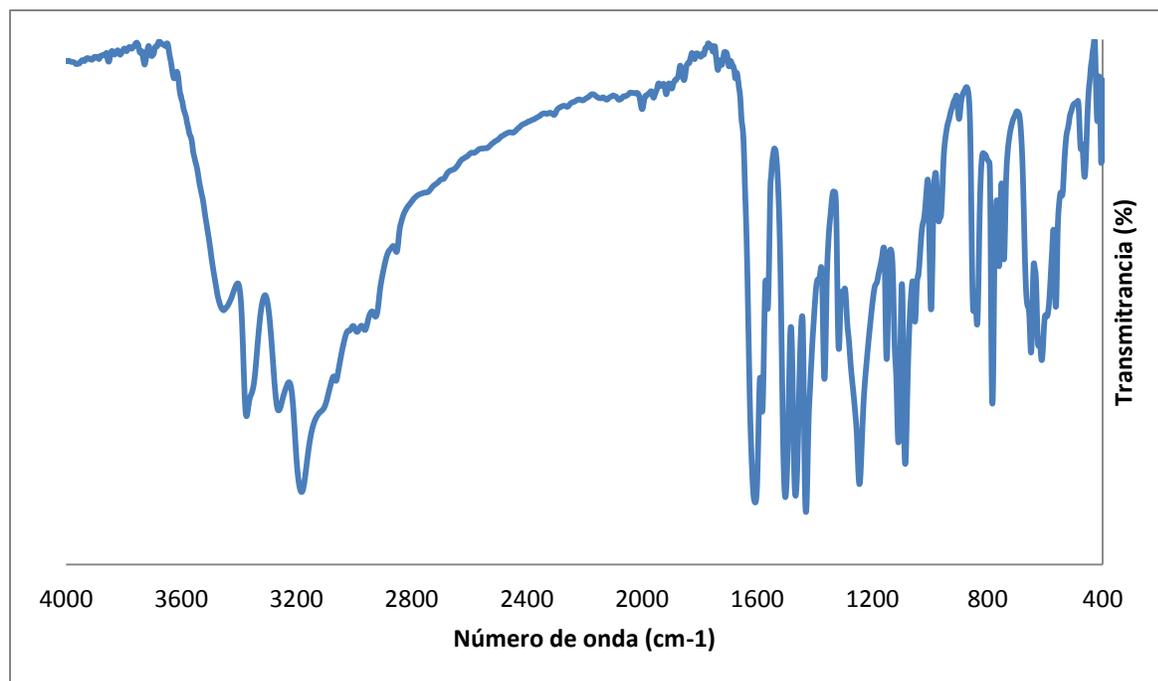


Figura 16. Espectro IR en pastilla de KBr el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

En la Tabla 7 se presentan las bandas más importantes para la identificación del ligante HAPTSC y las bandas reportadas en la literatura para este ligante. Al comparar los valores de número de onda obtenidos para el compuesto sintetizado con los reportados en la literatura, se observa que las bandas se encuentran en posiciones muy similares, indicando que el ligante sintetizado por el procedimiento realizado es la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

Tabla 7. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el ligante 2-acetilpiridina

Número de onda (cm ⁻¹)		Asignación
Literatura (44, 46)	Experimental	
3374	3374	ν(-N-H)
3261	3262	
3184	3182	
1602	1607	ν(-N=C)
1583	1583	ν(-C=C)
	1564	
	1502	
1563	1467	
	1431	
N.R.	1245	ν(-HN-C=S)
848	836	ν(-C=S)

N.R.: No reportada

El espectro infrarrojo del compuesto de asociación del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona con la β-ciclodextrina se presenta en la Figura 17 (Anexo A5). Al comparar los espectros de infrarrojo de la β-ciclodextrina libre, la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre y el compuesto de asociación β-ciclodextrina/2-acetilpiridina tiosemicarbazona se observa que el compuesto de asociación presenta un afinamiento de las bandas de la ciclodextrina en las regiones de 3400 a 3100 cm⁻¹ y de 1150 a 1000 cm⁻¹, y además la disminución de la intensidad especialmente en las bandas características del ligante (Tabla 7) y la pérdida de la banda característica del modo de deformación del agua que aparece a 1653 cm⁻¹ (Tabla 8). Este comportamiento en la espectroscopía infrarroja es característico de la formación de puentes de hidrógeno entre el ligante y la β-ciclodextrina de tipo hospedero-huésped (*host-guest*) corroborando lo que se reporta en la literatura (45).

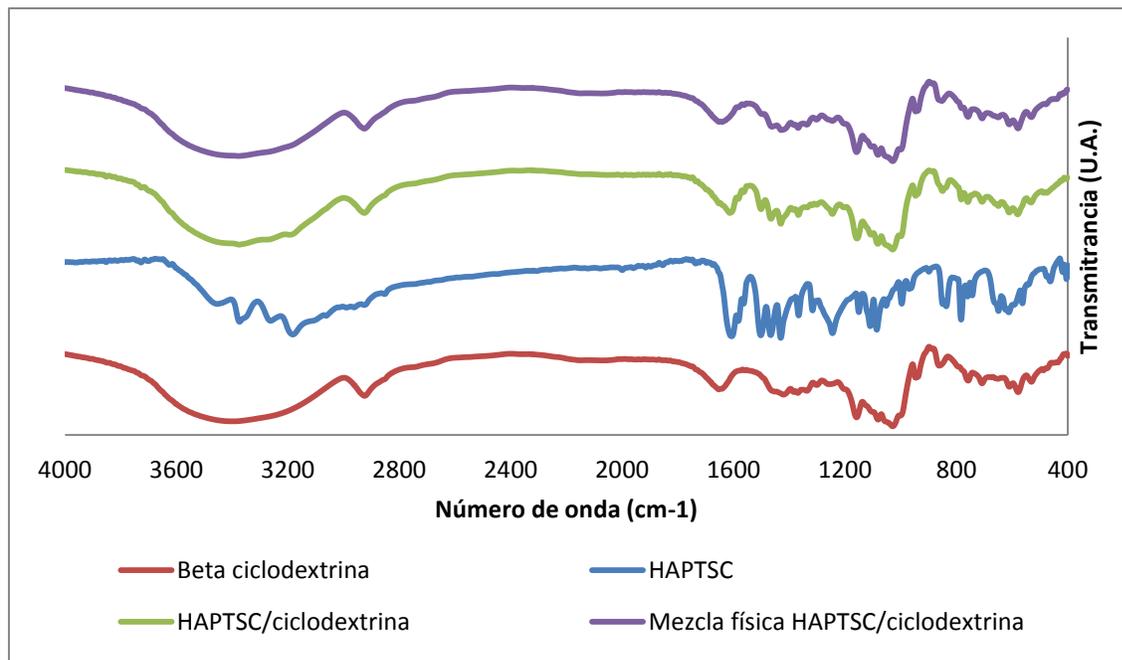


Figura 17. Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y ligante (morado).

Tabla 8. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) y la β -ciclodextrina

Número de onda (cm ⁻¹)		Asignación
β -ciclodextrina hidrato	HAPTSC/ β -ciclodextrina	
Experimental	Experimental	
3406,05	3375,52	v (-O-H)
2924,68	2925,53	v (-C-H)
1652,76	N.A.	δ (H ₂ O)
N.A.	1613,37	v(-N=C)
1421,26-1335,50	1465,68-1367,07	δ (-C-H)
1158,23-1028,43	1156,71-1029,09	v (-C-O-C)
1080,92	~1080	v (-C-O-H)
N.A.	1244,97	v(-HN-C=S)
N.A.	~840	v(-C=S)

N.A.= no aparece.

Al comparar los espectros de infrarrojo del compuesto de asociación con el de la mezcla física de los dos compuestos (β -ciclodextrina/2-acetilpiridina tiosemicarbazona) (Anexo A8) en la Figura 17, se observa que la mezcla física presenta predominantemente un comportamiento de β -ciclodextrina, porque en proporción en masa la β -ciclodextrina se encuentra en una masa aproximadamente 10 veces superior a la masa de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona debido a su peso molecular (β -ciclodextrina PM=1135,01 g/mol, 2-acetilpiridina tiosemicarbazona PM= 194,275 g/mol), lo que confirma que en el estado sólido se presenta la interacción huésped-hospedero entre las dos especies por la formación de puentes de hidrógeno entre ellas.

El espectro infrarrojo del compuesto de coordinación de níquel en fase sólida se presenta en la Figura 18 (Anexo A2) y la Tabla 9. Se observa que las bandas del compuesto de coordinación presentan un desplazamiento similar a las bandas que presenta el ligante libre que lo conforma, especialmente en la zonas de tensión v(-C=C) de anillo piridínico,

el estiramiento $\nu(-HN-C=S)$ y el estiramiento $\nu(-C=S)$ de la tioamida, que son las zonas donde se encuentran los átomos donores de electrones al metal central (dos nitrógenos y el azufre) que participan en la formación de los enlaces de coordinación del compuesto estudiado. Comparando los valores experimentales con los que se encuentran reportados en la literatura para este mismo compuesto (40), se observa que las bandas de infrarrojo de la muestra analizada se encuentran muy próximas a los valores esperados, dando un indicio de la formación del compuesto de coordinación deseado bajo las condiciones experimentales que se utilizaron en el proceso.

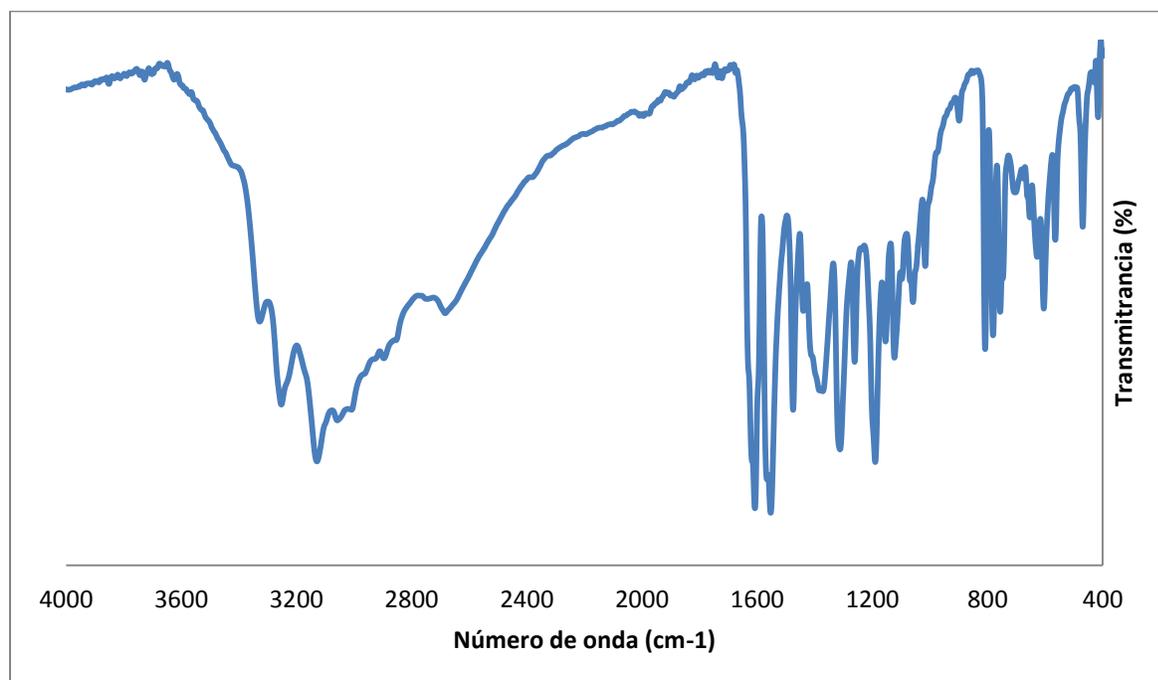


Figura 18. Espectro IR en pastilla de KBr para el compuesto de coordinación $[Ni(HAPTSC)_2]Cl_2$.

Tabla 9. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$)

Número de onda (cm^{-1})			Asignación
HAPTSC libre	$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$		
Experimental	Literatura (40)	Experimental	
3374	N.R.	3323	$\nu(-\text{N}-\text{H})$
3262		3252	
3182		3128	
1607	1608	1608	$\nu(-\text{N}=\text{C})$
1583	1551	1553	$\nu(-\text{C}=\text{C})$
1564			
1502			
1467	1475	1475	
1431			
1245	1282	1261	$\nu(-\text{HN}-\text{C}=\text{S})$
836	808	808	$\nu(-\text{C}=\text{S})$

N.R. = no reportada.

El espectro infrarrojo del compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) con la β -ciclodextrina (Figura 19, Anexo A6), al comparar los espectros de infrarrojo de la β -ciclodextrina libre con el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) libre, se observa que el compuesto de asociación presenta un afinamiento de las bandas de la ciclodextrina en las regiones de 3400 a 3100 cm^{-1} y de 1150 a 1000 cm^{-1} , y además la disminución de la intensidad especialmente en las bandas características del compuesto de coordinación (Tabla 9) y la pérdida de la banda característica del modo de deformación del agua que aparece a 1653 cm^{-1} , comportamientos que se presentan en el resumen de la Tabla 10. Las bandas en la región entre 3500 y 2800 cm^{-1} para el compuesto de coordinación de níquel(II) no se observan en el espectro del compuesto de asociación, debido a que en esta región son más intensas y predominantes las bandas de los estiramientos $-\text{O}-\text{H}$ de la β -ciclodextrina, solapando las bandas del compuesto de coordinación e impidiendo que estas se observen claramente. Este comportamiento en la espectroscopía infrarroja es característico de la interacción entre el compuesto sintetizado con la ciclodextrina de tipo hospedero-huésped (*host-guest*), al igual de lo que sucede con el comportamiento en la asociación del ligante y la β -ciclodextrina anteriormente enunciada.

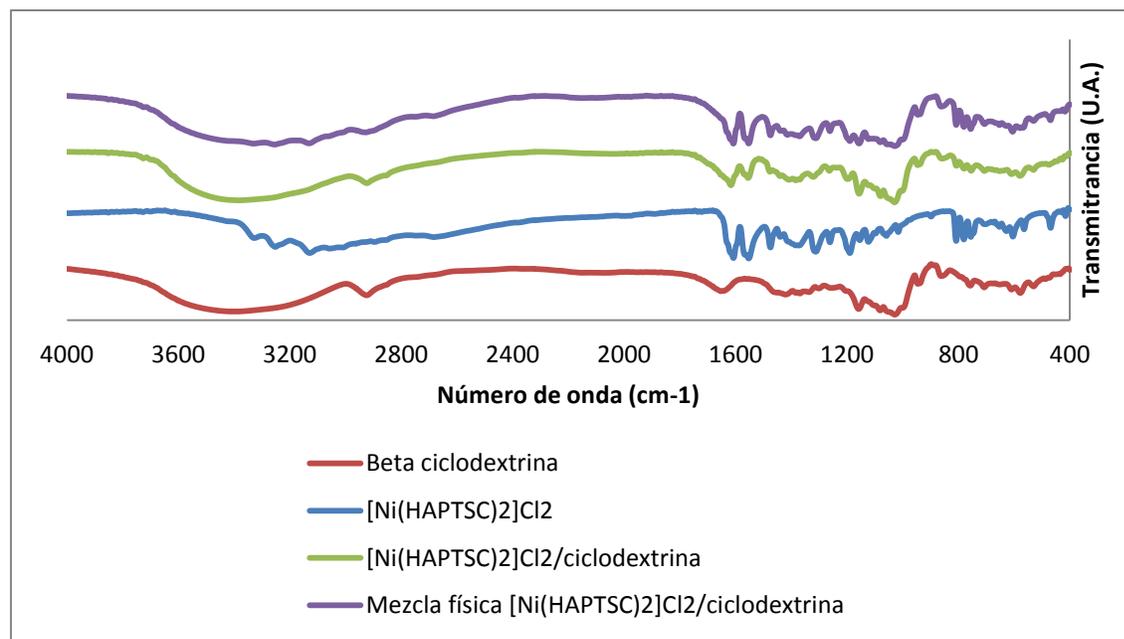


Figura 19. Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).

Tabla 10. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-ciclodextrina}$

Número de onda (cm^{-1})		Asignación
$\beta\text{-ciclodextrina hidrato}$	$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-ciclodextrina}$	
Experimental	Experimental	
3406,05	3384,69	ν (-O-H)
2924,68	2923,85	ν (-C-H)
1652,76	N.A.	δ (H_2O)
N.A.	1616,85	ν (-N=C)
1421,26-1335,50	~1450-1350	δ (-C-H)
1158,23-1028,43	1156,67-1029,34	ν (-C-O-C)
1080,92	1080,10	ν (-C-O-H)
N.A.	1263,66	ν (-HN-C=S)
N.A.	807,48	ν (-C=S)

N.A.= no aparece.

Cuando se compara el espectro infrarrojo del compuesto de asociación con el de la mezcla física de los dos compuestos ($\beta\text{-ciclodextrina}$ /cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II)) (Figura 19, Anexo A9), se observa que la mezcla física presenta predominantemente un comportamiento de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II), aunque presenta un ensanchamiento de las zonas en donde son más intensas las bandas de la $\beta\text{-ciclodextrina}$, lo que confirma que en el compuesto de asociación si hay una interacción entre las dos especies, generando un compuesto con propiedades diferentes a las propiedades de cada uno de los componentes por separado.

El espectro infrarrojo del compuesto de coordinación de rodio en fase sólida se presenta en la Figura 20 (Anexo A3). El espectro infrarrojo del compuesto de coordinación presenta un desplazamiento en la mayoría de las bandas correspondientes al ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona coordinado en el compuesto cloruro de bis-(2-acetilpiridina tiosemicarbazona) rodio(III), como en la zonas de la tensión ν (-N=C), la

tensión $\nu(\text{-C=C})$ de anillo piridínico, el estiramiento $\nu(\text{-HN-C=S})$ y el estiramiento $\nu(\text{-C=S})$ de la tioamida, que son en las que se encuentran los átomos donores de electrones al metal central (dos nitrógenos y el azufre) que participan en la formación de los enlaces de coordinación del compuesto estudiado. Comparados estos valores de los desplazamientos observados con los que presentan compuestos de coordinación de rodio(III) con ligantes de tipo tiosemicarbazona similares al trabajado, se encuentra que los desplazamientos de las bandas son similares a los reportados en la literatura para compuestos análogos (41). Se presenta el resumen de las bandas principales del compuesto de coordinación comparadas con las de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre en la Tabla 11.

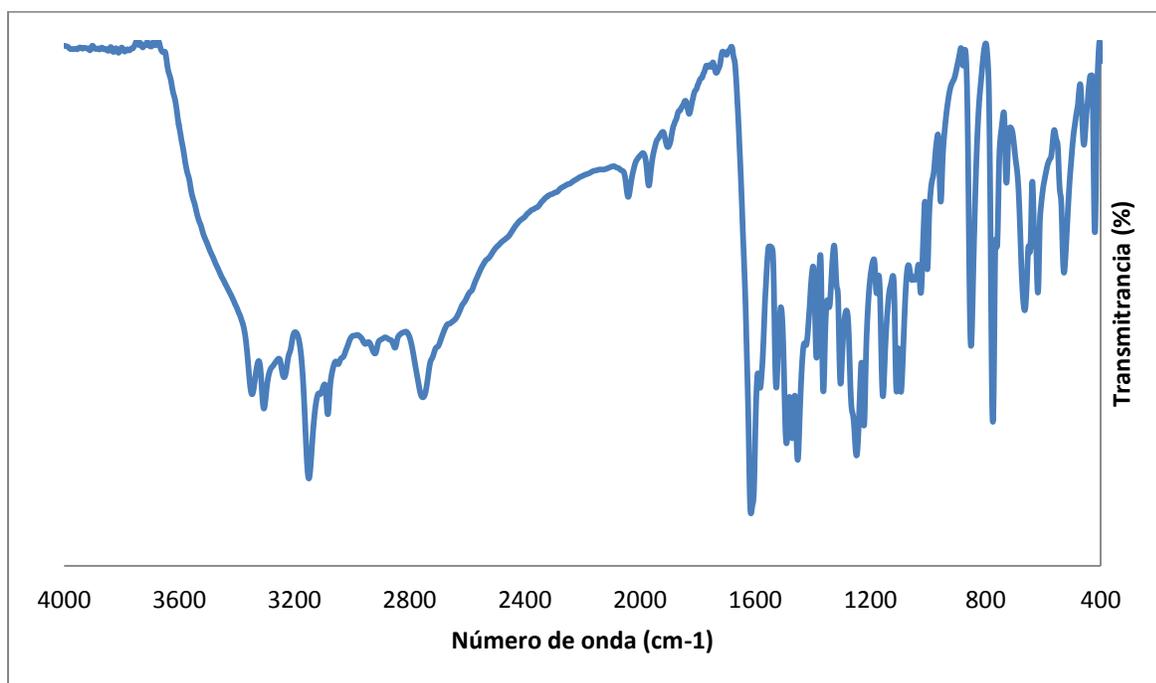


Figura 20. Espectro IR en pastilla de KBr para el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$.

Tabla 11. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de rodio ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$)

Número de onda (cm^{-1})		Asignación
HAPTSC libre	$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$	
Experimental	Experimental	
3374	3347	v(-N-H)
3262	3306	
3182	3150	
1607	1615	v(-N=C)
1583	1527	v(-C=C)
1564		
1502	1491	
1467	1451	
1431		
1245	1248	v(-HN-C=S)
836	850	v(-C=S)

El espectro infrarrojo del compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) con la β -ciclodextrina se presenta en la Figura 21 (Anexo A7). Al comparar el espectro infrarrojo de la β -ciclodextrina libre con el del cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) libre y con el del compuesto de asociación β -ciclodextrina/cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III), se observa que el compuesto de asociación presenta un afinamiento de las bandas de la ciclodextrina en las regiones de 3400 a 3100 cm^{-1} y de 1150 a 1000 cm^{-1} , además la disminución de la intensidad especialmente en las bandas características del compuesto de coordinación (Tabla 11) y la pérdida de la banda característica del modo de deformación del agua que aparece a 1653 cm^{-1} (Tabla 12).

Las bandas en la región entre 3500 y 2800 cm^{-1} para el compuesto de coordinación de rodio(III) se observan poco en el espectro del compuesto de asociación, debido a que en esta región son más intensas y predominantes las bandas de los estiramientos -O-H de la β -ciclodextrina, solapando las bandas del compuesto de coordinación e impidiendo que estas se observen claramente. Este comportamiento en la espectroscopía infrarroja es característico de la interacción entre el compuesto sintetizado con la ciclodextrina de tipo hospedero-huésped (*host-guest*), al igual de lo que sucede con el comportamiento en la asociación del ligante y la β -ciclodextrina anteriormente enunciada.

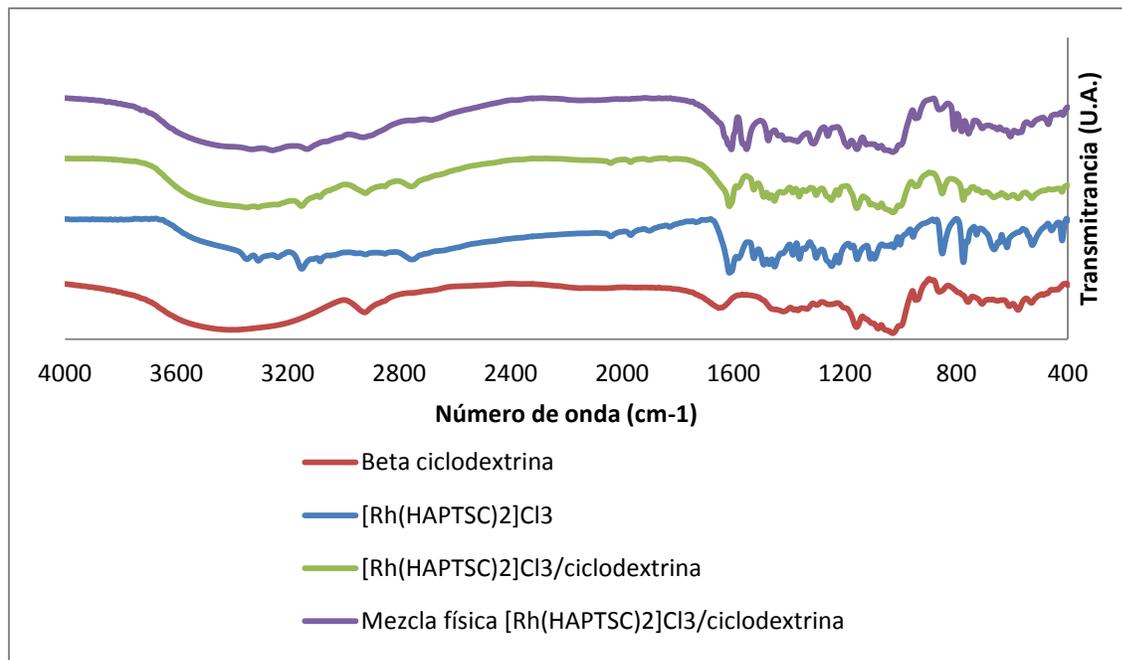


Figura 21. Espectros IR en pastilla de KBr para la β -ciclodextrina (rojo), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (azul), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).

Tabla 12. Asignación de las bandas más importantes en el espectro infrarrojo para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}$

Número de onda (cm^{-1})		Asignación
$\beta\text{-ciclodextrina hidrato}$	$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}$	
Experimental	Experimental	
3406,05	3349,29	v (-O-H)
2924,68	2921,22	v (-C-H)
1652,76	N.A.	δ (H_2O)
N.A.	1615,21	v(-N=C)
1421,26-1335,50	1452,90-1364,07	δ (-C-H)
1158,23-1028,43	~1156-1027,69	v (-C-O-C)
1080,92	1080,76	v (-C-O-H)
N.A.	1248,94	v(-HN-C=S)
N.A.	850,79	v(-C=S)

N.A.= no aparece.

Si se compara el espectro infrarrojo del compuesto de asociación con el espectro infrarrojo de la mezcla física de los dos compuestos ($\beta\text{-ciclodextrina}$ /cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III)) (Figura 21, Anexo A10), se observa que la mezcla física presenta predominantemente un comportamiento de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III), aunque se presenta un ensanchamiento de las zonas en donde son más intensas las bandas de la $\beta\text{-ciclodextrina}$, lo que sugiere que la mezcla física presenta una interacción entre las dos especies por formación de puentes de hidrógeno entre ellas.

2.2.2 Análisis térmico

2.2.2.1 Análisis termogravimétrico (TGA)

La curva TGA de la β -ciclodextrina hidrato (Figura 22, Anexo C4), presenta una primera pérdida de masa de aproximadamente el 14% a una temperatura menor a 120 °C, que corresponde a la pérdida de las 11 moléculas de agua que tiene en su estructura la β -ciclodextrina, de las cuales seis se encuentran entre la cavidad de la β -ciclodextrina y cinco se encuentran en los intersticios entre las ciclodextrinas para mantener su estructura cristalina. Luego se presenta una estabilidad de la muestra hasta aproximadamente 300 °C, posteriormente se observa una pérdida de masa de aproximadamente el 86 % de la masa remanente después de la primera pérdida en el rango de 300 °C a 330 °C, que corresponde a la degradación de la β -ciclodextrina. Estos resultados obtenidos son corroborados con los reportados en la literatura (36, 37).

La curva TGA del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (Figura 22, Anexo C1), presenta una pérdida de aproximadamente un 4% en masa a una temperatura cercana a los 100 °C, que se explica por la pérdida de una molécula de agua de la estructura de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona hemihidrato. Esta cantidad de agua de hidratación que presenta la estructura cristalina que se obtiene mediante este proceso sintético, se encuentra reportada en la literatura mediante el análisis de difracción de rayos X (DRX) de cristales de 2-acetilpiridina tiosemicarbazona hemihidrato obtenido de manera similar a la usada en este trabajo (47). La muestra presenta una estabilidad en su masa en el intervalo comprendido entre 100 °C y 180 °C; luego a partir de 180 °C se presenta una pérdida de 84% de la masa de la muestra restante asociada a la fusión y descomposición del ligante, al final se obtiene un 6% correspondiente al proceso de descomposición del compuesto estudiado.

La curva TGA del compuesto de asociación del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona con la β -ciclodextrina (Figura 22, Anexo C5), presenta una primera pérdida de masa de

aproximadamente el 14% a una temperatura menor a 120 °C, que corresponde a la pérdida de las 12 moléculas de agua que tiene en su estructura la β -ciclodextrina hidrato junto con el agua de hidratación de la estructura de la tiosemicarbazona, indicando que la β -ciclodextrina no pierde sus moléculas de agua que tiene naturalmente en su cavidad, estos resultados sugieren la formación de un compuesto de asociación entre las dos especies y no una inclusión. Luego se presenta una pérdida de masa de 9% de la muestra entre 180 °C y 250 °C, que corresponde a la pérdida por descomposición parcial del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona. La pérdida de masa de 86% de la muestra remanente entre 270 °C y 370 °C, corresponde a la degradación del resto de la molécula del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la degradación de la β -ciclodextrina que conforman el compuesto de asociación, que tiene una pendiente menos pronunciada que la presentada por la degradación de la β -ciclodextrina libre, indicando la formación de las interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles entre el ligante y la ciclodextrina en el compuesto de asociación. Al final del proceso queda un remanente del 9% de masa de la muestra original, que corresponde al residuo que se reporta en la literatura originado por el proceso de degradación de la β -ciclodextrina (37).

Comparando la curva TGA para el compuesto de asociación con la curva TGA de la mezcla física entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina (Figura 22, Anexo C8), ambas curvas de TGA presentan un comportamiento de degradación térmica similar, lo cual indica que la mezcla física a pesar de tener los dos componentes libres, una parte del ligante forma interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles con la β -ciclodextrina en el proceso, que es característico en el estado sólido.

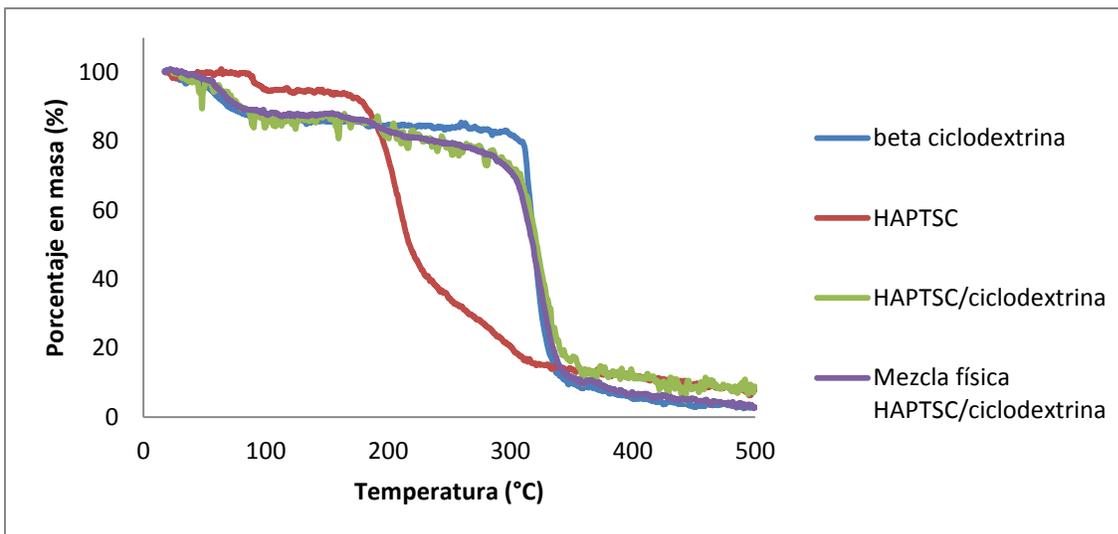


Figura 22. Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).

En la Figura 23 se muestra la curva de TGA para el compuesto de coordinación de níquel(II) (Anexo C2). La curva de TGA del compuesto de coordinación de níquel(II) no presenta un cambio de masa a temperaturas inferiores a 100 °C, lo que indica que no hay presencia de agua de hidratación en el compuesto sintetizado. Entre 100 °C y 380 °C se presenta la mayor pérdida de masa (52%), que puede explicarse por la descomposición parcial del compuesto de coordinación. A partir de 480 °C se presenta otra pérdida de masa en la muestra (87,5 % de la masa remanente), que correspondería a la descomposición total del compuesto de coordinación, quedando únicamente el metal central como residuo en el proceso.

La curva TGA del compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel (II) y la β -CD (Figura 23, Anexo C6), en el rango de temperatura menor a 110 °C se presenta una pérdida de masa del 12% de la muestra estudiada, que corresponde a la pérdida de aproximadamente 11 moléculas de agua, que indica la formación de un compuesto de asociación, ya que se mantienen las moléculas de agua al interior de la cavidad y en los intersticios de la β -ciclodextrina.

Luego se presenta una pérdida del 77% de masa entre 180 °C y 354 °C (a una temperatura menor a la descomposición de la β -ciclodextrina libre), que corresponde a la fusión y degradación del anillo de la β -ciclodextrina y la descomposición del compuesto de coordinación quedando el residuo de descomposición del compuesto de asociación, evidenciando la formación de las interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles entre las especies. Luego se presenta una pérdida de masa constante hasta el final del proceso, quedando un residuo del 5% de la muestra inicial, de ese porcentaje el 3% corresponde al níquel y el 2% del residuo corresponde al residuo de descomposición al final del proceso.

Comparando la curva TGA obtenida para el compuesto de asociación con la curva TGA de la mezcla física entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) y la β -ciclodextrina (Figura 23, Anexo C9), ambas curvas de TGA presentan un comportamiento de degradación térmica similar, lo cual indica que la mezcla física a pesar de tener los dos componentes libres, una parte del ligante forma interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles con la β -ciclodextrina en el proceso, que es característico en el estado sólido.

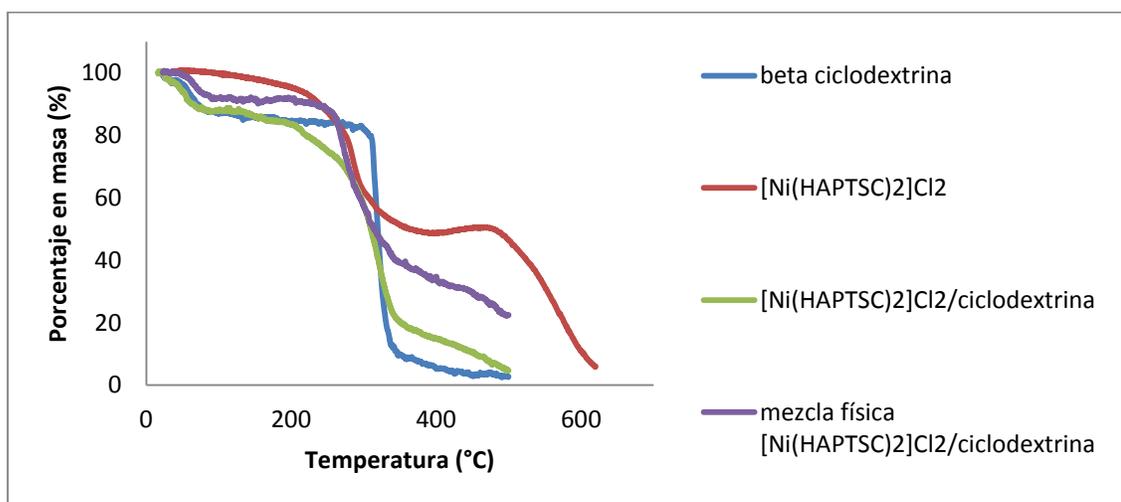


Figura 23. Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).

La curva de TGA del compuesto de coordinación de Rh(III) (Figura 24, Anexo C3) muestra una pérdida de aproximadamente 5% de masa cerca a los 100 °C, que indica la posible pérdida de dos moléculas de agua de hidratación de la estructura del compuesto sintetizado. Se presenta luego una gran pérdida de masa (38% de la masa remanente después de la primera pérdida) entre 120 °C y 250 °C, que corresponde a la fusión y descomposición parcial del compuesto de coordinación de rodio(III). A partir de este punto se presenta una pérdida de masa constante hasta 500 °C (72% de la masa remanente de la primera pérdida) que corresponde a la descomposición del compuesto de coordinación hasta dejar un remanente del metal central (19% de la masa queda al final), que es consistente con lo que se esperaría durante el proceso.

La curva TGA del compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) con la β -ciclodextrina (Figura 24, Anexo C7), presenta una pérdida del 11% de masa de la muestra analizada a temperaturas menores a 120 °C, que corresponde a la pérdida de aproximadamente 13 moléculas de agua lo que indica la formación de un compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación de rodio(III) y la β -ciclodextrina. Este resultado es debido a que las moléculas de agua de la β -ciclodextrina en su cavidad, se mantienen presentes en la muestra. Se presenta una segunda pérdida del 15% de masa entre 150 °C y 234 °C, que corresponde a la fusión del compuesto de coordinación de rodio(III) asociado al exterior de la cavidad de la β -ciclodextrina. A partir de esta temperatura hasta 360 °C se presenta una pérdida del 40% de masa que correspondería a la fusión y el inicio del proceso de descomposición del compuesto de asociación, a una temperatura menor que la descomposición de la β -ciclodextrina libre indicando la interacción de las especies por puentes de hidrógeno y fuerzas débiles, para al final de todo el proceso terminar con un 17% de la masa inicial de la muestra que corresponde al residuo del metal central (5%) y el 12% restante a residuo del compuesto de asociación.

Comparando la curva TGA obtenida para el compuesto de asociación con la curva TGA de la mezcla física entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) y la β -ciclodextrina (Figura 24, Anexo C10), ambas curvas de TGA presentan un comportamiento de degradación térmica similar, lo cual indica que la

mezcla física a pesar de tener los dos componentes libres, una parte del ligante forma interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles con la β -ciclodextrina en el proceso, que es característico en el estado sólido.

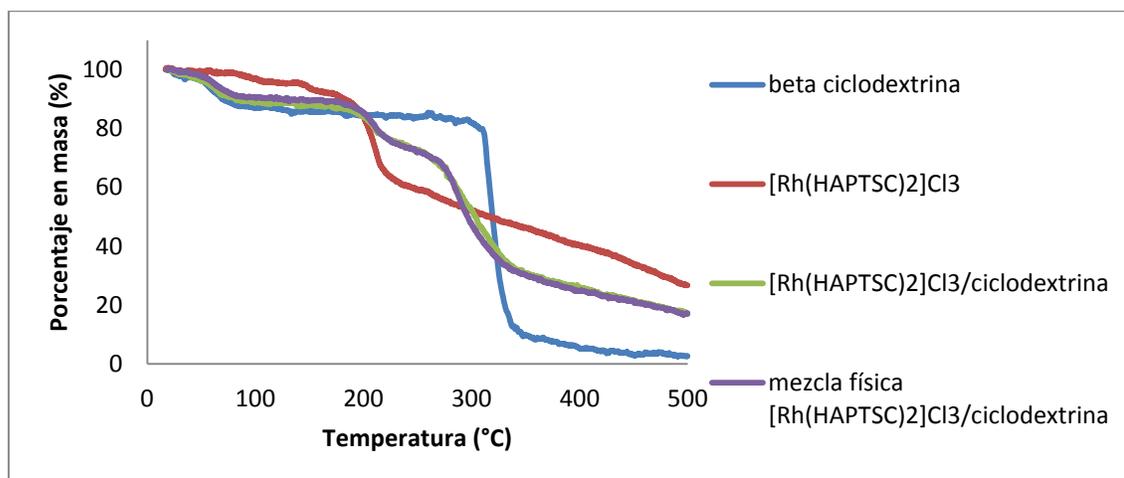


Figura 24. Curvas de TGA para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).

2.2.2.2 Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

La curva DSC de la β -ciclodextrina libre (Figura 25, Anexo C4), presenta un primer pico endotérmico ancho a temperatura menores a 100 °C, con un mínimo cercano a 57 °C, que indica la pérdida de agua, confirmando lo observado en la curva de TGA. Luego se presenta un pico endotérmico ancho entre 300 °C y 350 °C, con dos mínimos visibles a 316 °C y 337 °C, que indican la fusión y la degradación del anillo de la β -ciclodextrina hasta quedar un residuo al final del proceso, todo esto fue corroborado por los análisis de TGA y corresponde a lo reportado por la literatura (37).

La curva de DSC de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (Figura 25, Anexo C1), presenta un primer pico endotérmico a 90 °C, que indica una pérdida de agua de hidratación en la muestra, lo cual corresponde a lo que se evidenció con la curva TGA anteriormente mostrada. Se presenta un segundo pico endotérmico a 156 °C, que es muy cercano en

temperatura al punto de fusión que fue determinado experimentalmente (pag. 15). El tercer pico endotérmico ancho que aparece a una temperatura de 196 °C indica la descomposición y una reacción de la muestra, lo que es evidenciado en la determinación del punto de fusión en un cambio de color del líquido que se genera, pasando de un color traslúcido a un café oscuro.

La curva DSC del compuesto de asociación entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona con la β -ciclodextrina (Figura 25, Anexo C5), presenta un pico endotérmico ancho a temperaturas menores a 100 °C con un mínimo a 68 °C que corresponde a las moléculas de agua que se liberan de la estructura del compuesto de asociación en el proceso, confirmando lo observado en la curva de TGA. Se presenta un segundo pico endotérmico con un mínimo a 161 °C (a una temperatura mayor a la presentada por el ligante libre), que corresponde a la temperatura de fusión del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona asociado a la β -ciclodextrina, evidenciando la estabilidad del compuesto en la asociación y la formación de las interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles entre las especies. Luego se presentan tres picos endotérmicos con mínimos en 298 °C, 330 °C y 343 °C respectivamente (a temperaturas mayores a las presentadas por los compuestos libres), que corresponden a la degradación de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona asociada al exterior, a la fusión y degradación del anillo de la β -ciclodextrina libre que pudo haber quedado y a la degradación total del compuesto de asociación, evidenciando la mayor estabilidad del compuesto de asociación comparada con los componentes libres.

Comparando la curva DSC obtenida para el compuesto de asociación con la curva DSC de la mezcla física entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina (Figura 25, Anexo C8), ambas curvas de DSC presentan un comportamiento de degradación térmica similar, lo cual indica que la mezcla física a pesar de tener los dos componentes libres, una parte del ligante forma interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles con la β -ciclodextrina en el proceso, que es característico en el estado sólido, que corroboran los resultados obtenidos por TGA para la muestra.

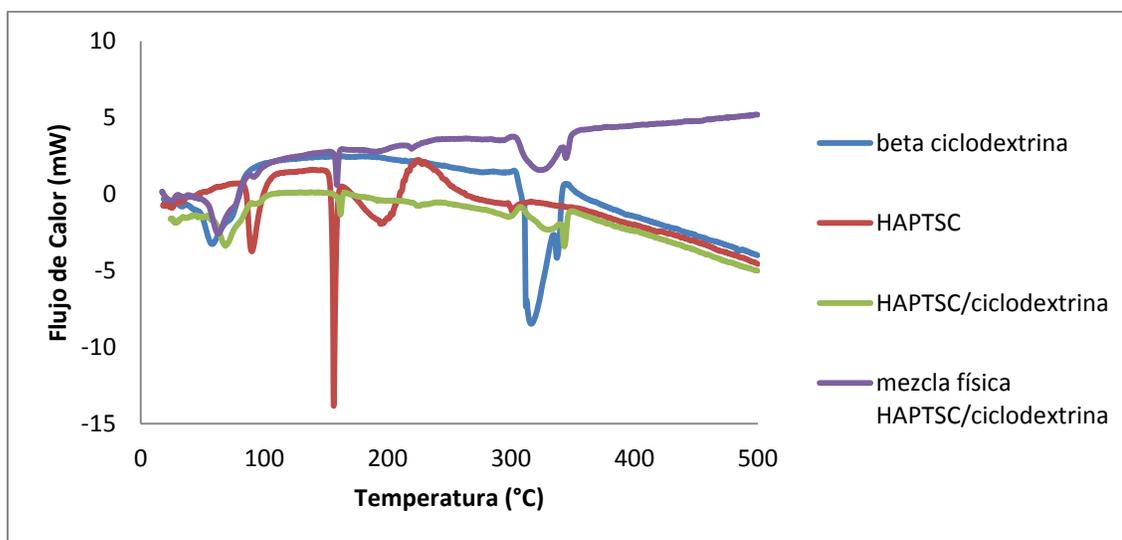


Figura 25. Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).

En la Figura 26 se muestra la curva de DSC para el compuesto de coordinación de níquel(II) (Anexo C2). La curva DSC del compuesto de coordinación del níquel(II) presenta un pico endotérmico con un mínimo a una temperatura de 284 °C, que corresponde a la descomposición y volatilización del compuesto de coordinación, siendo esta temperatura la encontrada para el inicio del proceso de descomposición experimentalmente (pag. 16) y muy cercana a la reportada en la literatura para el mismo compuesto (40), confirmando los resultados obtenidos por el TGA.

La curva DSC del compuesto de asociación del compuesto entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) con la β -ciclodextrina (Figura 26, Anexo C6), presenta un pico endotérmico ancho a temperaturas menores a 100 °C con un mínimo a 55 °C que corresponde a las moléculas de agua que se liberan de la estructura del compuesto de asociación en el proceso, confirmando lo obtenido en la curva TGA para la asociación. Luego se presentan dos picos endotérmicos con mínimos a 314 °C y 343 °C que corresponden a la fusión y degradación del compuesto de asociación, para obtenerse un residuo y níquel metálico al final del proceso.

Comparando la curva DSC obtenida para el compuesto de asociación con la curva DSC de la mezcla física entre el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) y la β -ciclodextrina (Figura 26, Anexo C9), presenta un pico endotérmico a temperaturas inferiores a 100 °C con un mínimo a 66 °C que corresponde a la pérdida de las aguas de los componentes por separado y luego un pico endotérmico con mínimo a 262 °C, a una temperatura menor que el compuesto de coordinación libre, que corresponde al inicio del proceso de descomposición de la muestra, que es diferente al comportamiento que presenta la curva de DSC del compuesto de asociación, mostrando que el comportamiento de la mezcla física más cercano al comportamiento del compuesto de coordinación de níquel. Esto indica que existe una interacción por la formación de puentes de hidrogeno y fuerzas débiles entre la β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel en la mezcla física, característico del estado sólido. Luego se presenta un pico endotérmico pequeño con mínimo en 370 °C, que corresponde a la degradación de los componentes de la mezcla física, lo que evidencia la formación de una especie más estable en el estado sólido entre las dos especies estudiadas.

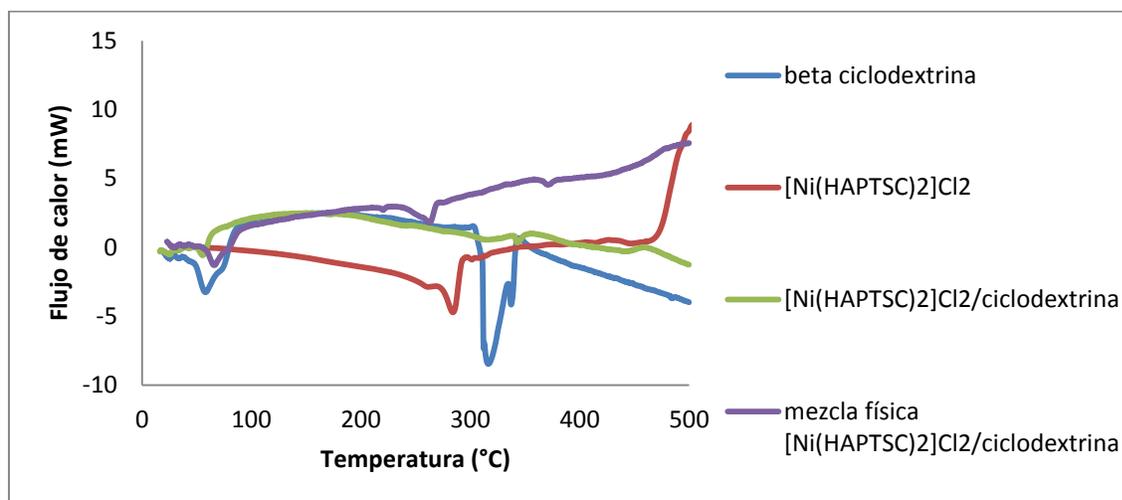


Figura 26. Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).

La curva de DSC del compuesto de coordinación de Rh(III) (Figura 27, Anexo C3) presenta una serie de picos endotérmicos a temperaturas inferiores a 100 °C que indican la pérdida del 5% de agua de hidratación de la estructura, que corresponde a dos moléculas de agua. El pico endotérmico a 212 °C indica el inicio del proceso de descomposición de la muestra y al final aparece un pico endotérmico que aparece a 407 °C que indica la pérdida de todo el compuesto de coordinación y al final queda el rodio metálico (19% de masa remanente al final del proceso), que es el metal central del compuesto, confirmando los resultados obtenidos por el TGA de la muestra.

La curva DSC del compuesto de asociación entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) con la β -ciclodextrina (Figura 27, Anexo C7), presenta un pico endotérmico ancho a temperaturas menores a 100 °C con un mínimo en 63 °C, que corresponde a la pérdida de agua del compuesto de asociación. Un segundo pico endotérmico con un mínimo a 209 °C, a una temperatura menor que la presenta por el compuesto de coordinación libre, que corresponde al inicio del proceso de descomposición del compuesto de coordinación de rodio(III) de menor intensidad que cuando se encuentra el compuesto de coordinación libre, indicando la formación de las interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles entre las especies. Se presenta un tercer pico endotérmico pequeño a 375 °C que corresponde al inicio del proceso de degradación del compuesto de asociación, indicando que el comportamiento del compuesto de asociación es diferente al que presentan las especies en su forma libre, confirmando los resultados obtenidos por el TGA de la muestra.

Comparando la curva DSC obtenida para el compuesto de asociación con la curva DSC de la mezcla física entre el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) y la β -ciclodextrina (Figura 27, Anexo C10), ambas curvas de DSC presentan un comportamiento de degradación térmica similar muy parecido al del compuesto de asociación, aunque con la aparición de un pico endotérmico ancho con un mínimo a 287 °C que corresponde al inicio del proceso de fusión y posterior degradación del anillo de β -ciclodextrina, lo cual indica que la mezcla física a pesar de tener los dos componentes libres, una parte del ligante forma interacciones de puentes de hidrógeno y fuerzas débiles con la β -ciclodextrina en el proceso, que es característico en el estado sólido, que corroboran los resultados obtenidos por TGA para la muestra.

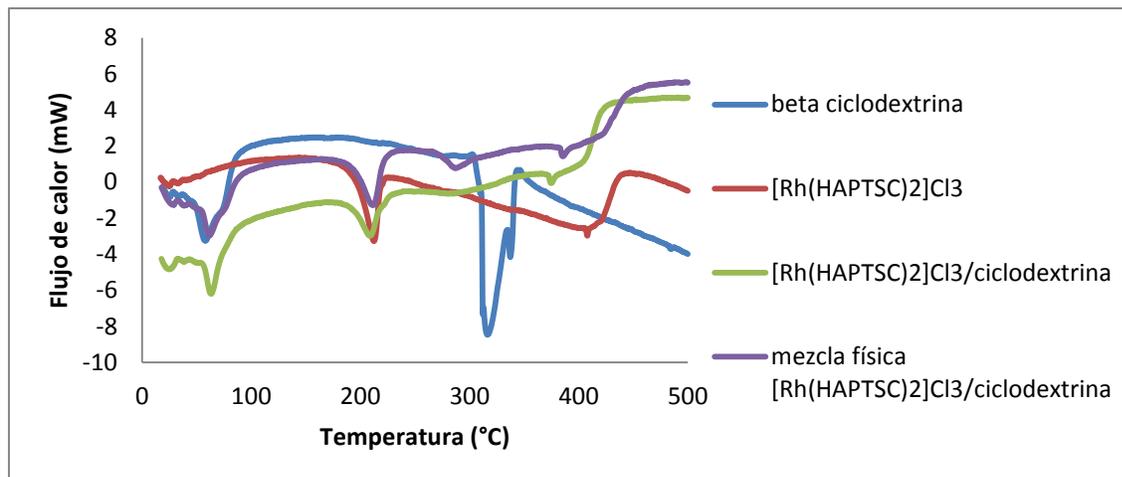


Figura 27. Curvas de DSC para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).

2.2.3 Difracción de rayos X (DRX)

Los difractogramas de rayos X de los compuestos entre la β -ciclodextrina y el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona se presentan en la Figura 28. El difractograma de la β -ciclodextrina hidrato, presenta un patrón de difracción de un sistema policristalino. Al comparar los difractogramas de la β -ciclodextrina y del ligante libre con el del compuesto de asociación se observa la desaparición de varios de los picos característicos de los dos compuestos libres y la aparición de otros nuevos (Tabla 13), lo que indica la formación de una estructura cristalina diferente por la formación del compuesto de asociación entre las dos especies. La mezcla física presenta un difractograma similar a una superposición de los difractogramas de los compuestos libres, aunque también presenta la desaparición de algunos de los picos característicos de la β -ciclodextrina (Tabla 13), lo que sugiere la formación de interacciones de puente de hidrógeno entre la ciclodextrina y el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona en el estado sólido para formar el compuesto de inclusión entre ambos.

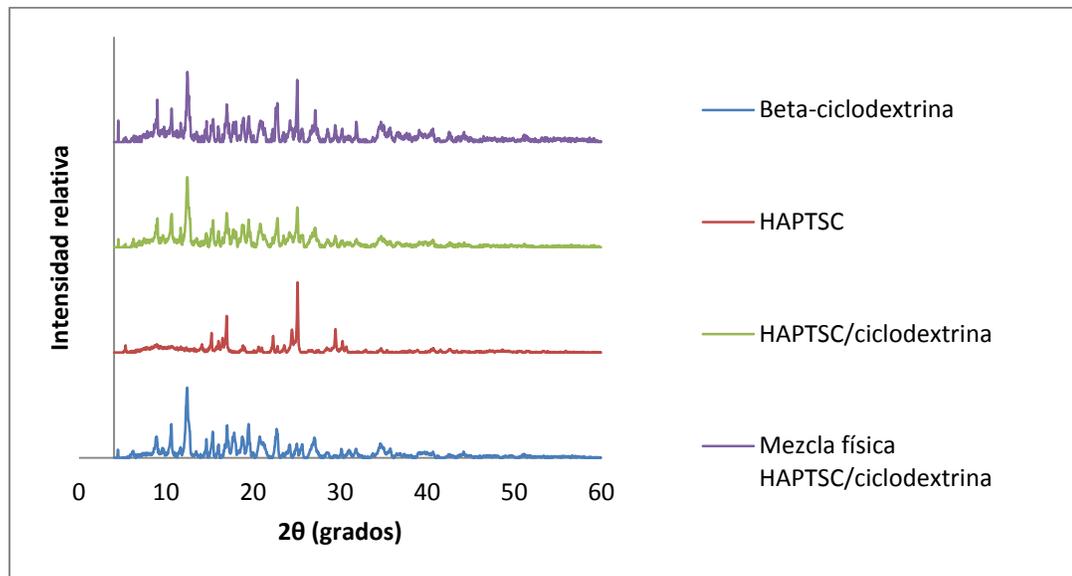


Figura 28. Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante (morado).

Tabla 13. Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (HAPTSC/ β -CD) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el ligante

β -ciclodextrina			HAPTSC			HAPTSC/ β -CD			Mezcla física HAPTSC/ β -CD		
2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)
4,45	11	19,84	5,34	10	16,55	4,51	11	19,61	4,51	31	19,61
6,20	10	14,26	8,93	12	9,94	6,25	12	14,15	7,83	15	11,29
8,90	30	9,94	14,13	12	6,27	7,47	13	11,83	8,98	60	9,85
9,13	12	9,68	15,22	28	5,82	9,00	41	9,82	9,76	22	9,06
9,58	14	9,24	16,02	16	5,53	9,65	14	9,16	10,62	48	8,33
10,59	48	8,35	16,49	21	5,38	10,64	48	8,31	11,66	27	7,59
11,66	15	7,59	16,96	52	5,23	11,66	28	7,59	12,44	100	7,12
12,41	100	7,13	18,83	10	4,71	12,41	100	7,13	14,65	30	6,05
14,62	27	6,06	22,29	24	3,99	14,62	20	6,06	15,40	33	5,75
15,35	37	5,77	23,56	10	3,78	15,40	38	5,75	15,97	22	5,55
16,02	19	5,53	24,45	33	3,64	16,02	23	5,53	16,96	54	5,23
16,75	19	5,29	25,10	100	3,55	16,96	46	5,23	17,06	33	5,20
17,01	46	5,21	29,44	33	3,03	17,78	25	4,99	17,74	28	5,00
17,82	36	4,98	30,27	16	2,95	18,00	22	4,93	18,03	29	4,92
18,78	30	4,73				18,75	32	4,73	18,88	35	4,70
19,48	48	4,56				18,91	31	4,69	19,48	37	4,56
20,76	30	4,28				19,48	40	4,56	20,81	30	4,27
22,68	41	3,92				20,81	33	4,27	21,09	29	4,21
24,19	19	3,68				22,81	42	3,90	22,78	56	3,90
25,02	20	3,56				24,19	21	3,68	24,24	31	3,67
25,64	19	3,47				25,07	57	3,55	25,05	88	3,56
27,05	28	3,30				25,70	17	3,47	25,62	19	3,48
30,12	13	2,97				26,84	21	3,32	26,79	24	3,33
31,83	13	2,81				27,13	28	3,29	27,13	45	3,29
34,61	20	2,59				29,41	16	3,04	29,41	24	3,04
44,18	9	2,05				31,88	12	2,81	31,83	29	2,81
						34,72	16	2,58	34,67	29	2,59
									40,65	19	2,22

Los difractogramas de rayos X de los compuestos entre la β -ciclodextrina y el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona) níquel(II) se presentan en la Figura 29. Al comparar los difractogramas de la β -ciclodextrina y del compuesto de coordinación de níquel(II) libres con el del compuesto de asociación se observa la desaparición de varios de los picos característicos de los dos compuestos libres, generando una estructura más amorfa

que los compuestos libres (Tabla 14), lo que indica la formación de una estructura cristalina diferente por la formación del compuesto de asociación entre las dos especies. La mezcla física presenta un difractograma similar a una superposición de los difractogramas de los compuestos libres, aunque también presenta la desaparición de algunos de los picos característicos de la β -ciclodextrina (Tabla 14), lo que sugiere la formación de interacciones de puente de hidrógeno entre la ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel en el estado sólido para formar el compuesto de inclusión entre ambos.

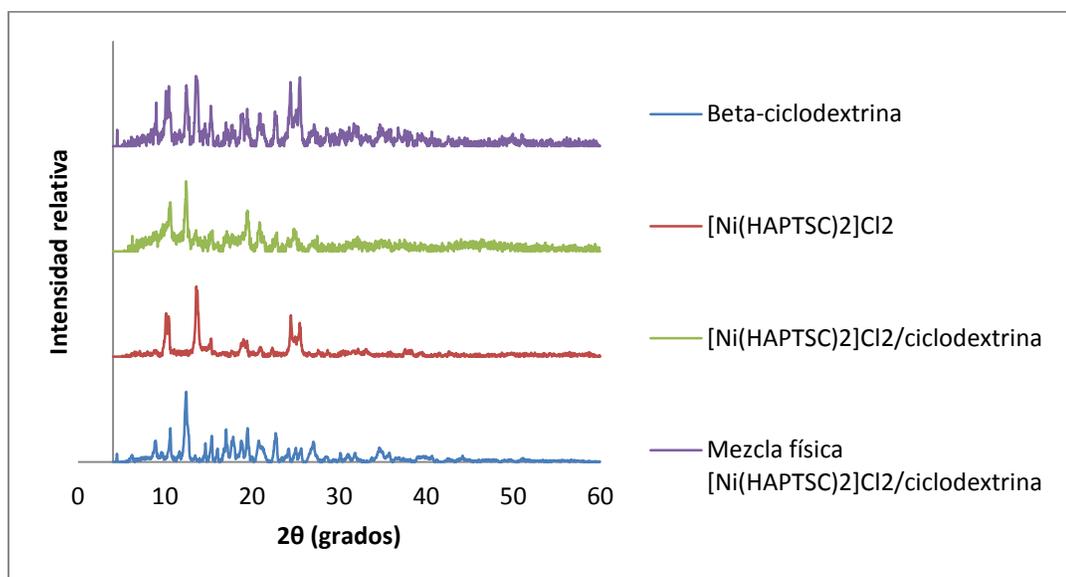


Figura 29. Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II) (morado).

Tabla 14. Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el compuesto de coordinación de níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de níquel(II)

β -ciclodextrina			$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$			$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$			Mezcla física $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$		
2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)
4,45	11	19,84	8,74	9	10,11	6,22	22	14,21	4,48	23	19,72
6,20	10	14,26	10,10	62	8,74	10,59	70	8,35	8,98	62	9,85
8,90	30	9,94	10,38	57	8,52	12,41	100	7,13	10,10	78	8,76
9,13	12	9,68	11,06	10	8,00	13,55	30	6,53	10,43	85	8,48
9,58	14	9,24	13,58	100	6,52	15,43	30	5,74	12,44	87	7,12
10,59	48	8,35	15,22	25	5,82	19,46	58	4,56	13,53	100	6,55
11,66	15	7,59	18,73	19	4,74	20,83	41	4,26	14,59	33	6,07
12,41	100	7,13	19,01	25	4,67	22,84	27	3,89	15,24	57	5,81
14,62	27	6,06	19,40	23	4,57	24,81	32	3,59	16,99	34	5,22
15,35	37	5,77	20,91	14	4,24				17,71	30	5,01
16,02	19	5,53	22,32	13	3,98				18,91	47	4,69
16,75	19	5,29	24,45	59	3,64				19,43	53	4,57
17,01	46	5,21	25,46	48	3,50				20,94	47	4,24
17,82	36	4,98							22,63	49	3,93
18,78	30	4,73							22,81	43	3,90
19,48	48	4,56							24,40	91	3,65
20,76	30	4,28							25,05	52	3,56
22,68	41	3,92							25,49	98	3,49
24,19	19	3,68							27,10	31	3,29
25,02	20	3,56									
25,64	19	3,47									
27,05	28	3,30									
30,12	13	2,97									
31,83	13	2,81									
34,61	20	2,59									
44,18	9	2,05									

Los difractogramas de rayos X de los compuestos entre la β -ciclodextrina y el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona) rodio(III) se presentan en la Figura 30. Al comparar los difractogramas de la β -ciclodextrina y del compuesto de coordinación de rodio(III) libres con el del compuesto de asociación se observa la desaparición de varios de los picos característicos de los dos compuestos libres, generando una estructura más amorfa

que los compuestos libres (Tabla 15), lo que indica la formación de una estructura cristalina diferente por la formación del compuesto de asociación entre las dos especies. La mezcla física presenta un difractograma similar a una superposición de los difractogramas de los compuestos libres, aunque también presenta la desaparición de algunos de los picos característicos de la β -ciclodextrina (Tabla 15), lo que sugiere la formación de interacciones de puente de hidrógeno entre la ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio en el estado sólido para formar el compuesto de inclusión entre ambos.

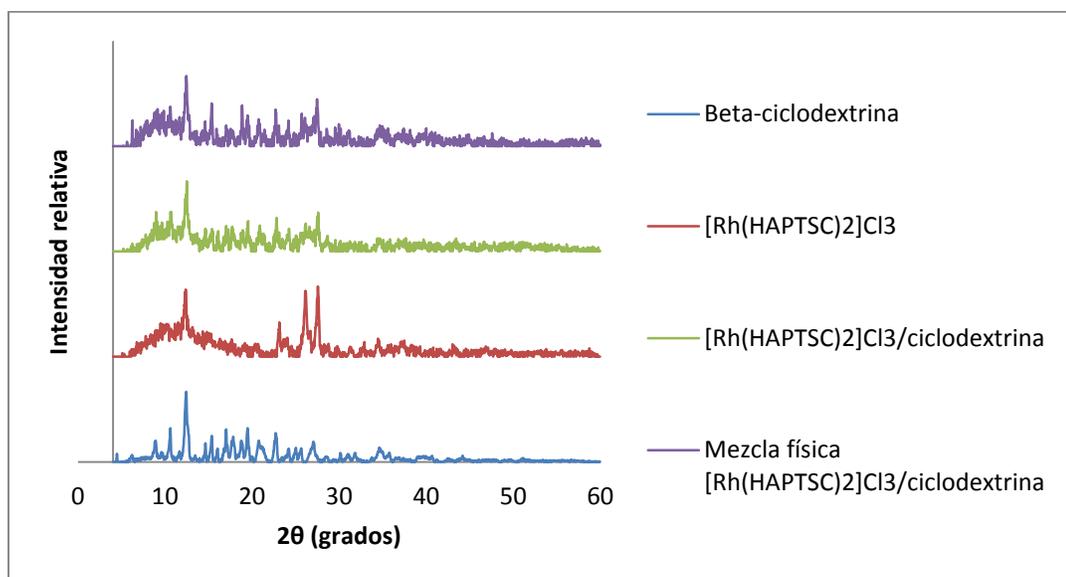


Figura 30. Difractogramas de rayos X para la β -ciclodextrina (azul), el compuesto de coordinación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ (rojo), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina (verde) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III) (morado).

Tabla 15. Ángulos de difracción (2θ), intensidades relativas (I/I_0) y distancias interplanares (d) para la β -ciclodextrina, el compuesto de coordinación de rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3]$), el compuesto de asociación con β -ciclodextrina ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}]$) y la mezcla física entre β -ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio(III)

β -ciclodextrina			$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3]$			$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}]$			Mezcla física $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}]$		
2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)	2θ (°)	I/I_0 (%)	d (Å)
4,45	11	19,84	12,36	96	7,16	8,72	40	10,14	6,25	37	14,15
6,20	10	14,26	23,12	49	3,85	8,95	56	9,88	7,94	37	11,14
8,90	30	9,94	23,69	24	3,76	9,63	41	9,19	9,13	53	9,68
9,13	12	9,68	24,03	27	3,70	10,69	56	8,27	9,84	50	8,99
9,58	14	9,24	26,14	93	3,41	11,45	35	7,73	10,59	56	8,35
10,59	48	8,35	27,54	100	3,24	12,49	100	7,09	11,66	41	7,59
11,66	15	7,59	32,90	21	2,72	13,66	26	6,48	12,44	100	7,12
12,41	100	7,13	34,46	26	2,60	14,62	32	6,06	15,35	61	5,77
14,62	27	6,06	37,03	21	2,43	15,40	32	5,75	18,83	58	4,71
15,35	37	5,77				16,10	29	5,50	19,48	44	4,56
16,02	19	5,53				17,27	31	5,13	20,76	38	4,28
16,75	19	5,29				17,71	35	5,01	22,68	52	3,92
17,01	46	5,21				18,91	30	4,69	24,16	37	3,68
17,82	36	4,98				19,53	43	4,54	25,70	46	3,47
18,78	30	4,73				20,89	37	4,25	26,06	40	3,41
19,48	48	4,56				22,81	48	3,90	27,44	67	3,25
20,76	30	4,28				23,10	27	3,85	28,56	25	3,13
22,68	41	3,92				24,01	24	3,71	29,96	31	2,98
24,19	19	3,68				25,05	23	3,56	34,67	30	2,59
25,02	20	3,56				26,14	40	3,41	37,42	25	2,40
25,64	19	3,47				26,58	35	3,35	40,00	25	2,25
27,05	28	3,30				27,57	55	3,24			
30,12	13	2,97									
31,83	13	2,81									
34,61	20	2,59									
44,18	9	2,05									

2.2.4 Resonancia magnética nuclear

En la Figura 31 se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear protónica de la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (Anexo B1). En el espectro se observan siete señales

características de la muestra. La primera señal, que aparece a 2,38 ppm como un singlete y que integra para tres hidrógenos, corresponde a los hidrógenos del metilo del grupo acetilo que sustituye a la piridina (H_5 a H_7). La señal que aparece a 10,32 ppm como un singlete y que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrógeno del grupo hidrazínico de la molécula de tiosemicarbazona (H_8).

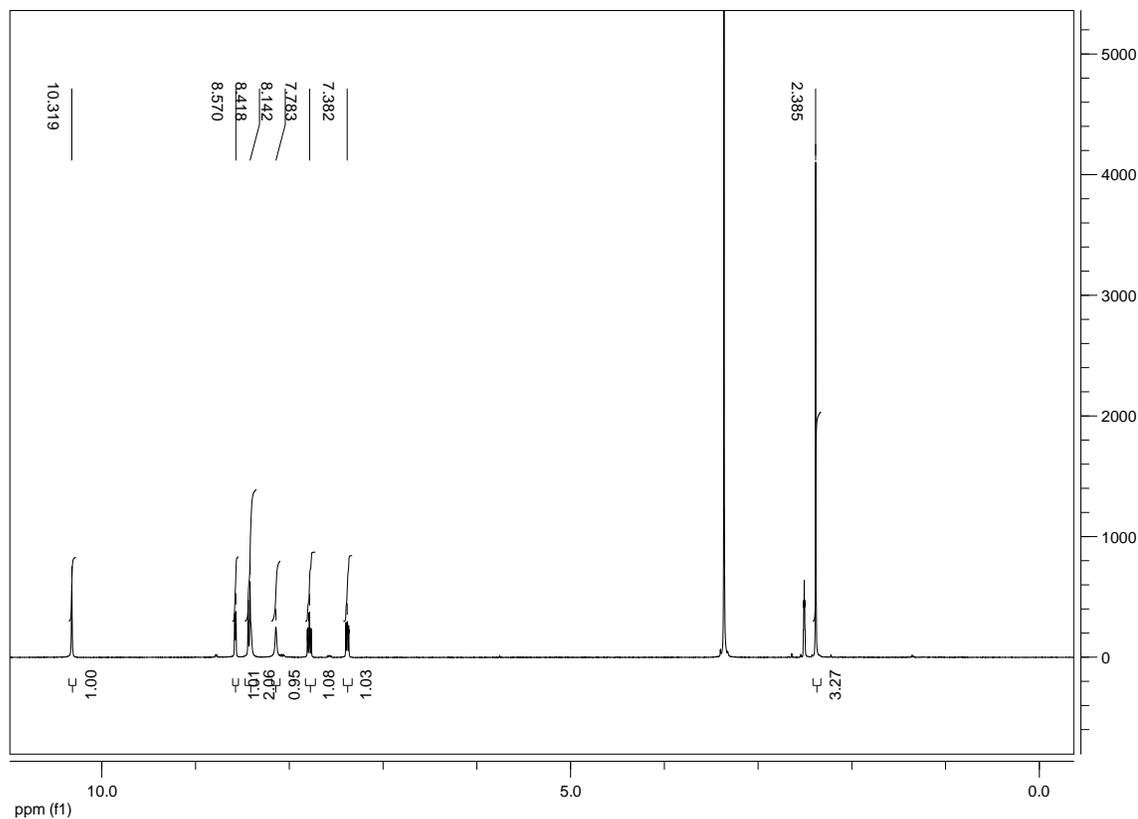


Figura 31. Espectro RMN ^1H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

Para observar mejor las multiplicidades de los hidrógenos que se presentan en la zona aromática del espectro de RMN ^1H , se amplió dicha zona (Figura 32). La señal que aparece a 7,38 ppm como un doble doble doblete y que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrogeno 2 del anillo piridínico (H_2); la señal que aparece a 7,78 ppm como un doble doble doblete y que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrógeno 3 del anillo piridínico (H_3); la señal que aparece a 8,14 ppm como un singlete ancho y que integra para un hidrógeno, corresponde a uno de los hidrógenos del grupo amino terminal de la tioamida (H_{10}); la señal que aparece a 8,42 ppm como un doblete deformado y que

integra para dos hidrógenos, corresponde al hidrógeno 4 del anillo piridínico (H_4) y al otro hidrógeno del grupo amino terminal de la tioamida (H_9), las diferencias de desplazamiento químico entre los hidrógenos de la tioamida (H_9 y H_{10}) se presenta por el carácter de doble enlace del $-C-NH_2$ terminal en la estructura resonante del ligante, así como por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el par de electrones libres del nitrógeno de la imina ($-C=N$) y uno de los hidrógenos de la tioamida (24); la señal que aparece a 8,57 ppm como un doble doblete y que integra para un hidrógeno, corresponde al hidrógeno 1 del anillo piridínico (H_1). Todas estas señales de resonancia magnética nuclear protónica son similares a las reportadas en la literatura para el compuesto (46). En la Tabla 16 se presenta el resumen de las asignaciones de los hidrógenos de la molécula, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento respectivas.

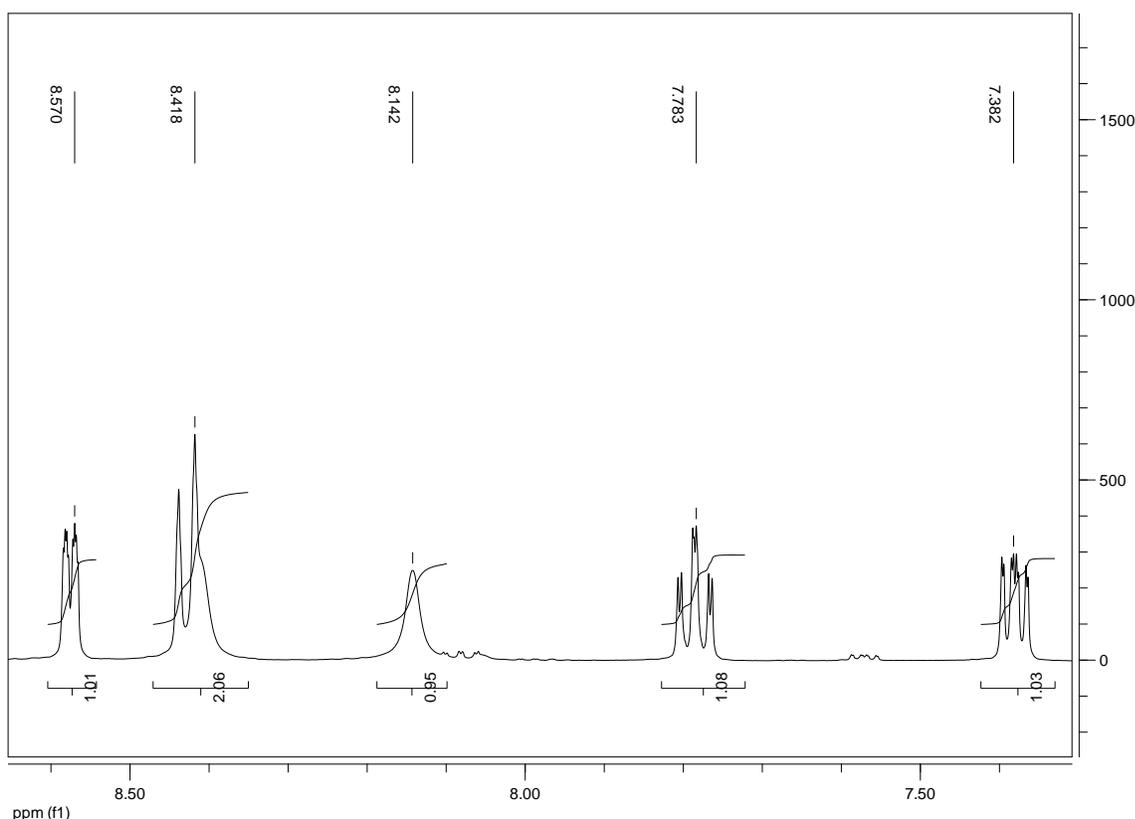


Figura 32. Ampliación de la zona aromática del espectro RMN 1H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

Tabla 16. Resumen de las asignaciones de hidrógenos del ligante 2-acetilpiridina por medio del espectro RMN ^1H , 400 MHz, solvente DMSO

δ (ppm)	Multiplicidad	Asignación	Constante de acoplamiento (Hz)
2,38	s	H ₅ -H ₇	-----
7,38	ddd	H ₂	J _{2,3} = 7,4 J _{2,1} = 4,8 J _{2,4} = 1,1
7,78	ddd	H ₃	J _{3,4} = 8,1 J _{3,2} = 7,4 J _{3,1} = 1,8
8,14	s ancho	H ₁₀	-----
8,42	d deformado	H ₄ , H ₉	J= 8,2
8,57	ddd	H ₁	J _{1,2} = 4,8 J _{1,3} = 1,8 J _{1,4} = 0,9
10,32	s	H ₈	-----

En la Figura 33, se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona sintetizado (Anexo B2). El espectro presenta ocho señales de carbonos diferentes, que corresponden a los ocho carbonos que conforman la estructura de la tiosemicarbazona estudiada. En la Figura 34 se presenta el espectro obtenido del experimento de resonancia magnética nuclear de carbono 13 DEPT-135 (Anexo B3), que presenta cinco señales de los carbonos que tiene la tiosemicarbazona analizada de tipo sp^3 y sp , perdiendo las tres señales que corresponden a los carbonos de tipo cuaternario que presenta la molécula (C₅, C₆ y C₈). La señal a 12,57 ppm corresponde al carbono del metilo del grupo acetilo que sustituye a la piridina en posición 2 (C₇), la señal a 121,35 ppm corresponde al carbono 4 del anillo piridínico (C₄), la señal a 124,40 ppm corresponde al carbono 2 del anillo piridínico (C₂), la señal a 136,82 ppm corresponde al carbono 3 del anillo piridínico (C₃), la señal a 148,72 ppm corresponde al carbono en donde se unen por condensación la 2-acetilpiridina y la tiosemicarbazida para formar la tiosemicarbazona (C₆), la señal a

148,88 ppm corresponde al carbono 1 del anillo piridínico (C_1), la señal a 155,19 ppm corresponde al carbono donde se realiza la sustitución del anillo piridínico (C_5) y la señal a 179,62 ppm corresponde al carbono del grupo tioamida (C_8). Todas estas señales de resonancia magnética nuclear de carbono 13 son similares a las reportadas en la literatura para el compuesto (46). En la Tabla 17 se presenta un resumen de las asignaciones de los carbonos de la molécula realizadas por RMN ^{13}C .

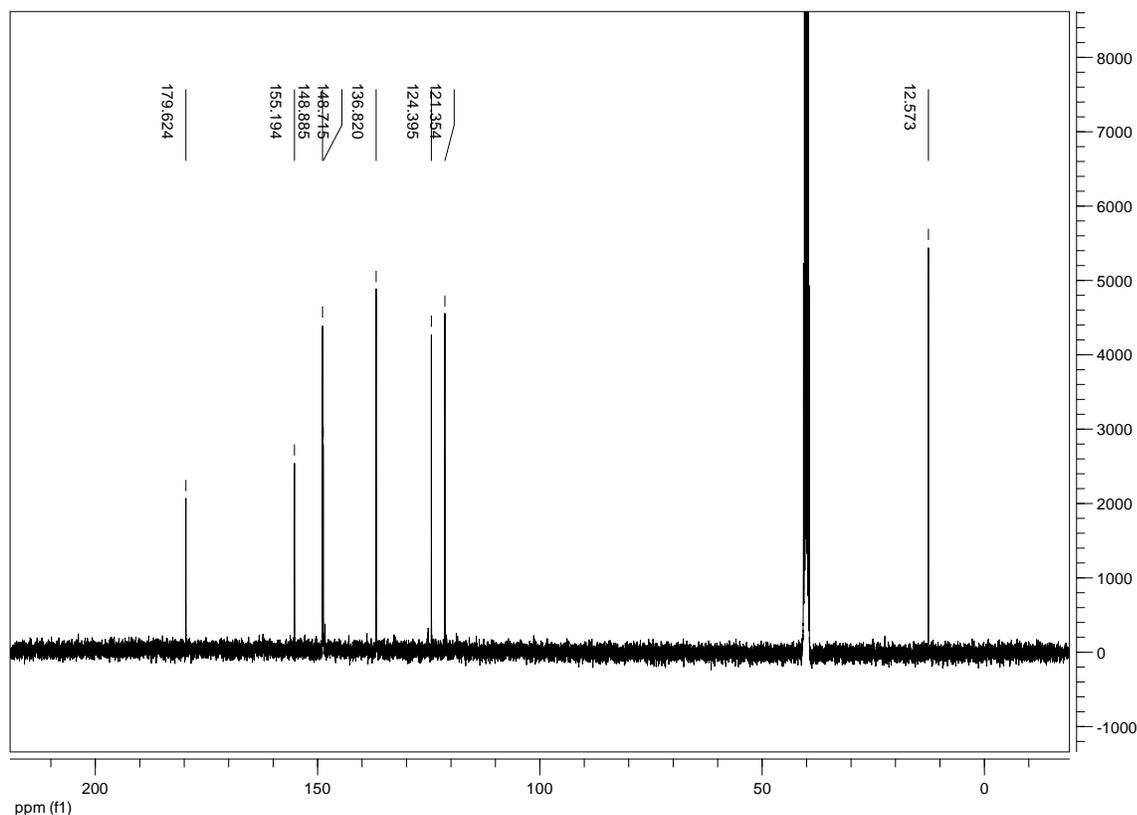


Figura 33. Espectro RMN ^{13}C del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

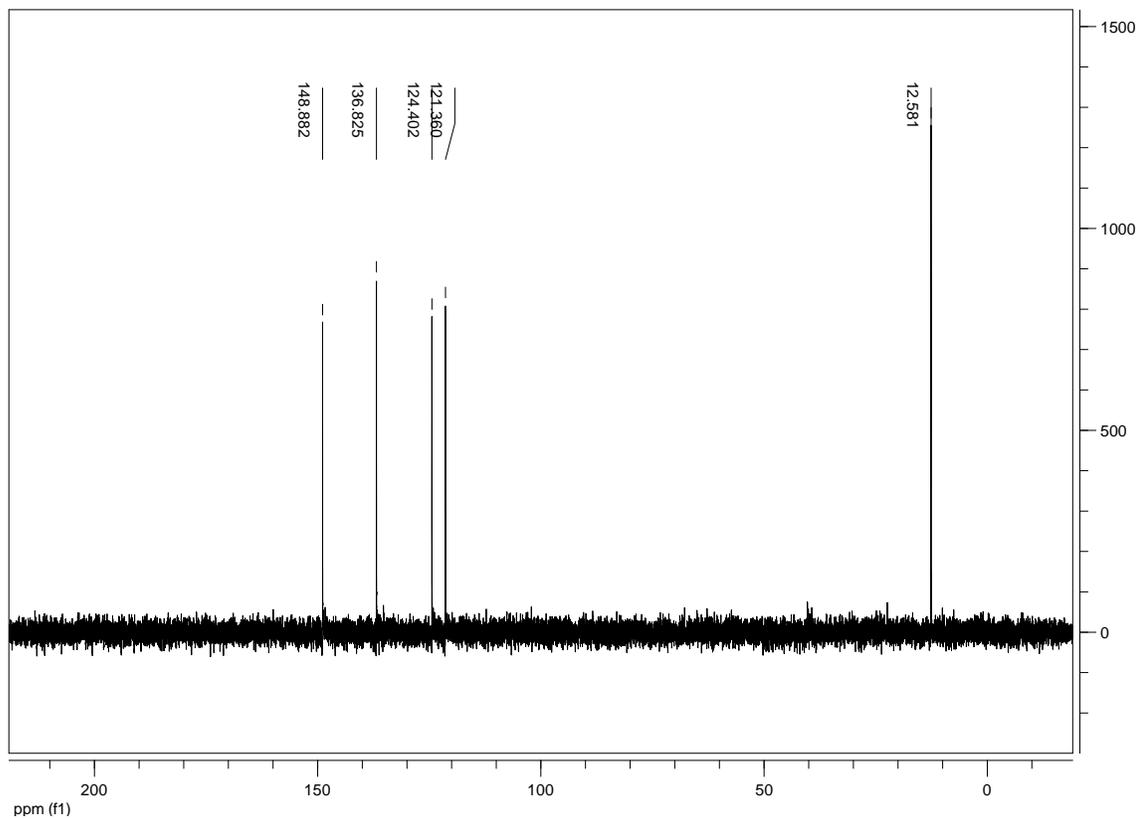


Figura 34. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

Tabla 17. Resumen de las asignaciones de carbono 13 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona por medio del espectro RMN ^{13}C

δ (ppm)	Asignación
12,57	C ₇
121,35	C ₄
124,40	C ₂
136,82	C ₃
148,72	C ₆
148,88	C ₁
155,19	C ₅
179,62	C ₈

En la Figura 35 se presenta la estructura de un anillo de glucosa que compone la β -ciclodextrina con su numeración de átomos para las asignaciones en los diferentes experimentos de resonancia magnética nuclear de esta molécula.

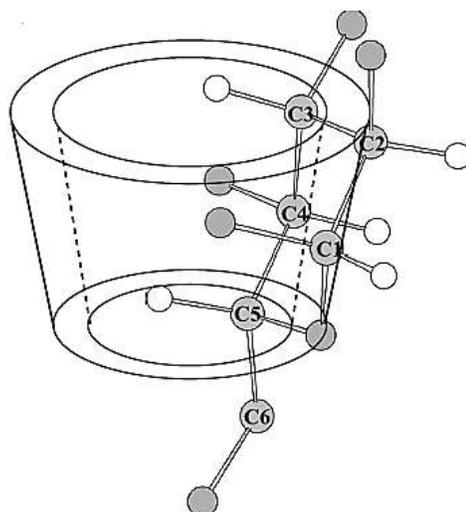


Figura 35. Estructura y numeración de carbonos en la β -ciclodextrina (34).

En las Tablas 18 y 19 se resumen las asignaciones de hidrógenos y carbonos de los espectros de resonancia magnética nuclear realizados para la β -ciclodextrina libre. En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica de la β -ciclodextrina (Anexo B4) presenta nueve señales, que corresponden a nueve tipos diferentes de hidrógenos en la molécula, debido a que dos hidrógenos de los diez que componen la unidad de glucosa son del mismo tipo y presentan una única señal para ambos. En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (Anexo B5), la ciclodextrina presenta seis señales de carbonos diferentes que corresponden a los seis átomos de carbono que componen la unidad de glucosa (las señales de los desplazamientos químicos presentan valores similares a los reportados en la literatura (48)), que es el monómero constituyente del oligosacárido cíclico de siete miembros que conforman la β -ciclodextrina. La conectividad entre hidrógenos y carbonos de la β -ciclodextrina fue asignada con el experimento bidimensional HMQC (Anexo B6).

Tabla 18. Resumen de las asignaciones de hidrógenos de la β -ciclodextrina libre por medio del espectro RMN ^1H

δ (ppm) RMN ^1H	Asignación
3,31	H ₂
3,56	H ₄
3,59	H ₅
3,62	H ₃
3,64	H ₆ , H _{6'}
4,44	OH ₂
4,83	H ₁
5,66	OH ₃
5,70	OH ₆

Tabla 19. Resumen de las asignaciones de carbonos de la β -ciclodextrina libre por medio del espectro RMN ^{13}C

δ (ppm) RMN ^{13}C	Asignación
60,41	C ₆
72,52	C ₅
72,90	C ₂
73,53	C ₃
82,04	C ₄
102,42	C ₁

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica para el compuesto de asociación entre la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina (Figura 36, Anexo B11), se observa que el espectro de resonancia magnética nuclear protónica es similar a una superposición de los espectros de los componentes individuales del compuesto de asociación pero se presentan variaciones de los desplazamientos químicos de los diferentes protones en el espectro de ambas especies. En las Tablas 20 y 21 se muestran los desplazamientos químicos de los protones del compuesto de asociación, comparados con las asignaciones de los protones realizadas para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina libre.

Al comparar el compuesto de asociación con la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre, se observa que en el espectro protónico los cambios más importantes se presentan en los hidrógenos H₂ y H₃ del anillo piridínico de la tiosemicarbazona, con un cambio en el desplazamiento químico ($|\Delta\delta|$) de 0,01 ppm respectivamente, lo que indica que estos protones son los que presentan la interacción de puentes de hidrógeno intermoleculares con la β -ciclodextrina para generar el compuesto de asociación; y al comparar el compuesto de asociación con la β -ciclodextrina libre se observa que los cambios más importantes se presentan en los hidrógenos asociados a los hidroxilos terminales (OH₂, OH₃ y OH₆), con cambios de 0,05 ppm, 0,03 ppm y 0,04 ppm respectivamente, que son los hidrógenos correspondientes a los hidroxilos primarios y secundarios del anillo de la β -ciclodextrina, que se encuentran hacia el exterior de la cavidad, evidenciando que se

han formado puentes de hidrógeno entre la β -ciclodextrina y el ligante al exterior de la cavidad y no al interior de esta, lo que es característico de compuestos de asociación (45).

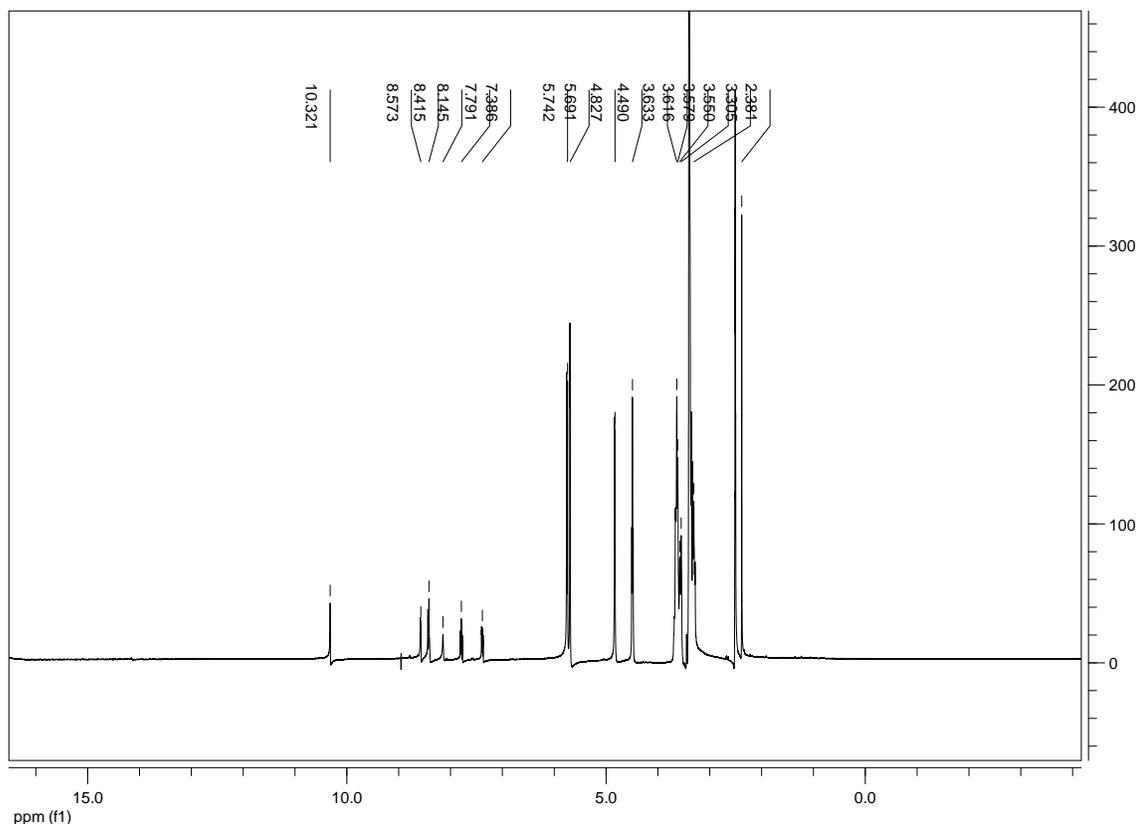


Figura 36. Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.

Tabla 20. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	HAPTSC libre	Asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina	
H ₅ -H ₇	2,38	2,38	0,00
H ₂	7,38	7,39	0,01
H ₃	7,78	7,79	0,01
H ₁₀	8,14	8,14	0,00
H ₄ , H ₉	8,42	8,42	0,00
H ₁	8,57	8,57	0,00
H ₈	10,32	10,32	0,00

Tabla 21. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	β -ciclodextrina libre	Asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina	
H ₂	3,31	3,30	0,01
H ₄	3,56	3,55	0,01
H ₅	3,59	3,58	0,01
H ₃	3,62	3,62	0,00
H ₆ , H _{6'}	3,64	3,63	0,01
OH ₂	4,44	4,49	0,05
H ₁	4,83	4,83	0,00
OH ₃	5,66	5,69	0,03
OH ₆	5,70	5,74	0,04

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 para el compuesto de asociación entre la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina (Figura 37, Anexo B12), se observa que el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 es similar a una superposición de los espectros de los componentes individuales del compuesto de asociación pero se presentan variaciones de los desplazamientos químicos de los diferentes carbonos en el espectro de ambas especies. En las Tablas 22 y 23 se muestran los desplazamientos químicos de los carbonos del compuesto de asociación, comparados con las asignaciones de carbonos realizadas para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y la β -ciclodextrina libre.

Al comparar el compuesto de asociación con la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre, se observa que en el espectro de carbono 13 los cambios más importantes se presentan en los carbonos C₁, C₂, C₃, C₄ del anillo piridínico de la tiosemicarbazona con un cambio en el desplazamiento químico ($|\Delta\delta|$) de 0,01 ppm, el carbono C₈ de la tioamida con un cambio en el desplazamiento químico de 0,02 ppm y los carbonos C₆ y C₇ con un cambio de desplazamiento químico de 0,01 ppm; y al comparar el compuesto de asociación con

la β -ciclodextrina libre, se observa que los cambios más importantes se presentan en los carbonos C_5 y C_6 , con cambios de 0,01 ppm respectivamente, que corresponden a los carbonos en donde se encuentra uno los hidroxilos de la β -ciclodextrina (C_6) y el carbono en donde se enlaza el carbono 6 (C_5), que se desplaza por acción del desplazamiento que experimenta C_6 , lo que indica nuevamente la formación de puentes de hidrógenos intermolecular entre la β -ciclodextrina y la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona en la parte exterior de la cavidad de la ciclodextrina que es donde se encuentran los hidroxilos, generando en compuesto de asociación entre las dos especies.

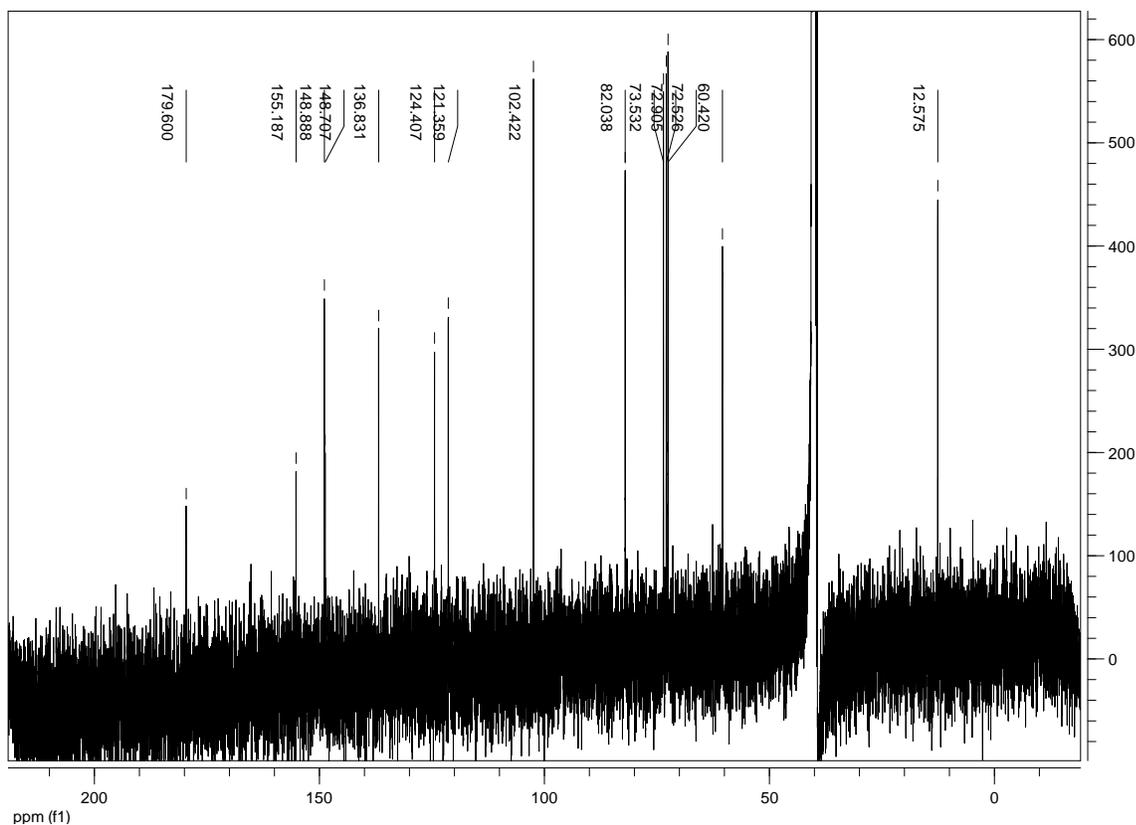


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.

Tabla 22. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la 2-acetilpiridina tiosemicarbazona (HAPTSC) libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	HAPTSC libre	Asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina	
C ₇	12,57	12,56	0,01
C ₄	121,35	121,36	0,01
C ₂	124,40	124,41	0,01
C ₃	136,82	136,83	0,01
C ₆	148,72	148,71	0,01
C ₁	148,88	148,89	0,01
C ₅	155,19	155,19	0,00
C ₈	179,62	179,60	0,02

Tabla 23. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	β -ciclodextrina libre	Asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina	
C ₆	60,41	60,42	0,01
C ₅	72,52	72,53	0,01
C ₂	72,90	72,90	0,00
C ₃	73,53	73,53	0,00
C ₄	82,04	82,04	0,00
C ₁	102,42	102,42	0,00

En la Figura 38 se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) (Anexo B7). El espectro

protónico del compuesto de coordinación de Rh(III) presenta siete señales de hidrógeno. La señal a 2,42 ppm que aparece como un singlete que integra para seis hidrógenos, corresponden a los hidrógenos unidos al metilo de los ligantes coordinados al rodio (H_5 - H_7 y H_5' - H_7'); una señal a 10,81 ppm que aparece como un singlete que integra para dos hidrógenos, corresponde a los hidrógenos hidrazínicos de las tiosemicarbazonas (H_8 y H_8'). La señal a 3,72 ppm que aparece como una señal ancha corresponde a HOD, debido al intercambio de protones por deuterios que puede presentar el solvente deuterado con los hidrógenos hidrazínicos o de la tioamida terminal de las tiosemicarbazonas coordinadas al rodio.

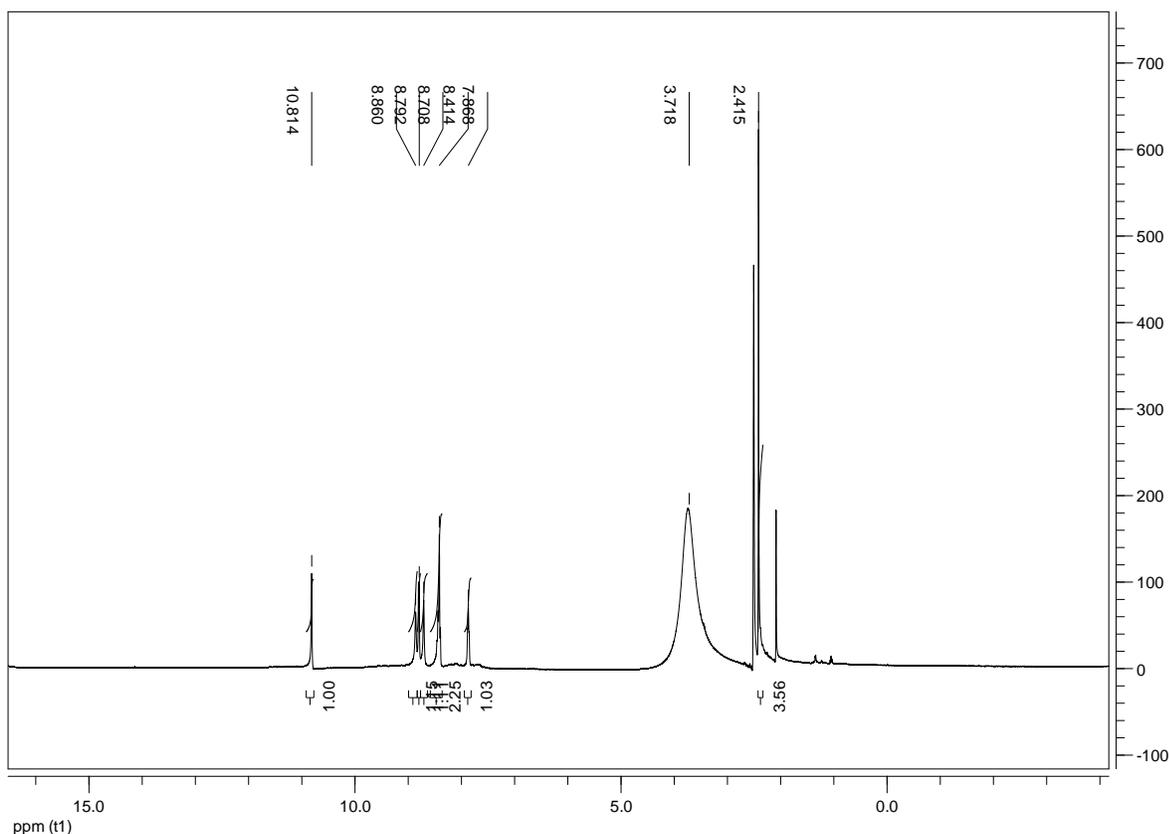


Figura 38. Espectro RMN 1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

En la Figura 39 se presenta la ampliación de las multiplicidades de los hidrógenos que son observados en la zona aromática del espectro de RMN ^1H . La señal a 7,87 ppm que aparece como un triplete que integra para dos hidrógenos, corresponden a los hidrógenos en posición 2 en los anillos piridínicos de los ligantes (H_2 y H_2'); una señal a 8,41 ppm que aparece como un multiplete deformado que integra para cuatro hidrógenos, corresponden a los hidrógenos en posiciones 3 y 4 en los anillos piridínicos de los ligantes (H_3 , H_4 , H_3' y H_4'); una señal a 8,71 ppm que aparece como un singlete ancho que integra para dos hidrógenos, corresponden a dos de hidrógenos de las aminas terminales en el grupo tioamida de cada ligante (H_{10} y H_{10}'); una señal a 8,79 ppm que aparece como un doblete que integra para dos hidrógenos, corresponde a los hidrógenos en posición 1 en los anillos piridínicos de los ligantes (H_1 y H_1'); una señal a 8,86 ppm que aparece como un singlete ancho que integra para dos hidrógenos, corresponden a los otros dos hidrógenos de las aminas terminales en el grupo tioamida de cada ligante (H_9 y H_9'). En la Tabla 24 se presenta el resumen de las asignaciones de los hidrógenos de la molécula, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento respectivas.

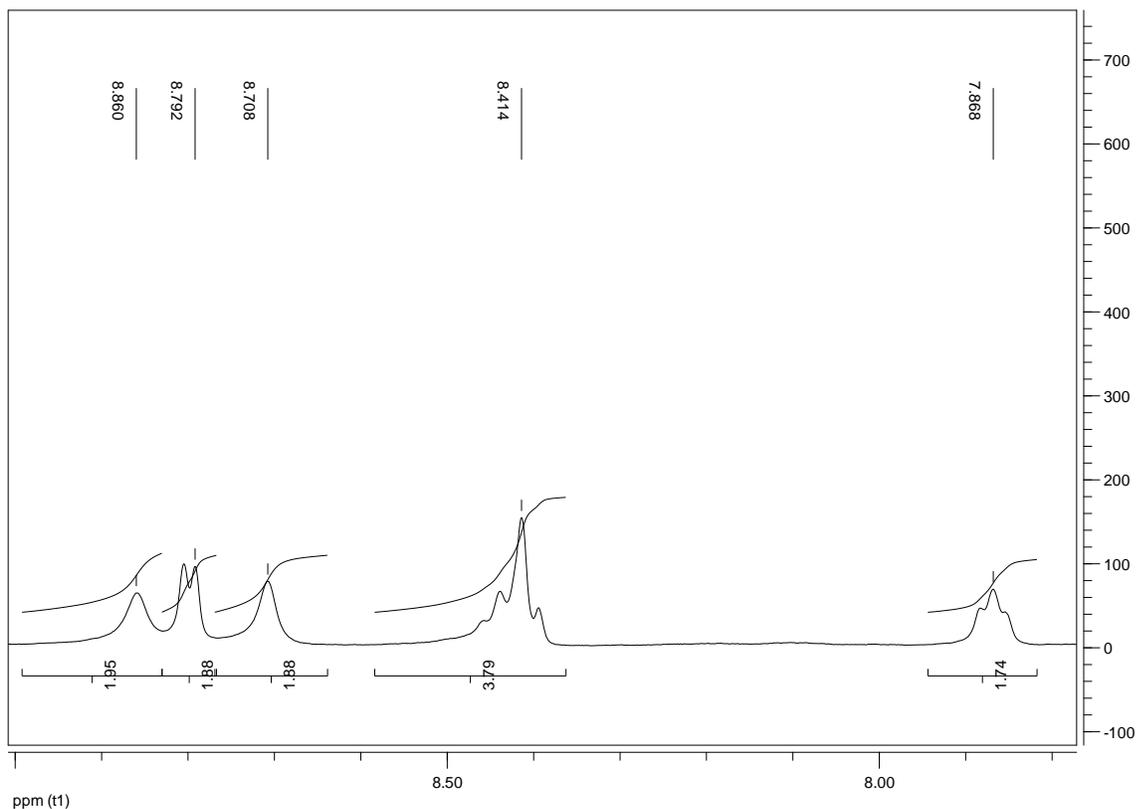


Figura 39. Ampliación de la zona aromática del espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

Tabla 24. Resumen de las asignaciones de hidrógenos del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) por medio del espectro RMN ^1H

δ (ppm)	Multiplicidad	Asignación	Constante de acoplamiento (Hz)
2,42	s	$\text{H}_5\text{-H}_7$ $\text{H}_5'\text{-H}_7'$	-----
7,89	t	H_2, H_2'	J= 5,8
8,41	m	$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_3', \text{H}_4'$	J= 8,5
8,71	s ancho	$\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$	-----
8,79	d	H_1, H_1'	J= 5,2
8,86	s ancho	H_9, H_9'	-----
10,81	s	H_8, H_8'	-----

En la Figura 40 se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) (Anexo B8). El espectro presenta ocho señales de carbonos diferentes, que corresponden a los ocho carbonos que conforman la estructura de la tiosemicarbazona coordinada al metal central. En la Figura 41 se presenta el espectro obtenido del experimento de resonancia magnética nuclear de carbono 13 DEPT-135 (Anexo B9), que presenta cinco señales de los carbonos que tiene la tiosemicarbazona analizada de tipo sp^3 y sp , desapareciendo tres señales que corresponden a los carbonos de tipo cuaternario que presenta la molécula ($\text{C}_5, \text{C}_5', \text{C}_6, \text{C}_6', \text{C}_8$ y C_8'). La señal a 18,95 ppm corresponden a los carbonos de los metilos de los grupos acetilo que sustituyen a las piridinas en posición 2 (C_7, C_7'), la señal a 125,16 ppm corresponde a los carbonos 2 de los anillos piridínicos (C_2, C_2'), la señal a 128,67 ppm corresponde a los carbonos 4 de los anillos piridínicos (C_4, C_4'), la señal a 131,88 ppm corresponde a los carbonos 3 de los anillos piridínicos (C_3, C_3'), la señal a 134,53 ppm corresponde a los carbonos donde se unen los sustituyentes a los anillos piridínicos (C_5, C_5'), la señal a 145,98 ppm corresponde a los carbonos 1 de los anillos piridínicos (C_1, C_1'), la señal a 146,92 ppm corresponde a los carbonos de los grupos tioamida (C_8, C_8') y la señal a 147,24 ppm corresponde a los carbonos en donde se unen por condensación la 2-acetilpiridina y la tiosemicarbazida para formar las tiosemicarbazonas (C_6, C_6'). En la Tabla 25 se presenta

un resumen de las asignaciones de los carbonos de la molécula realizadas por RMN ^{13}C .

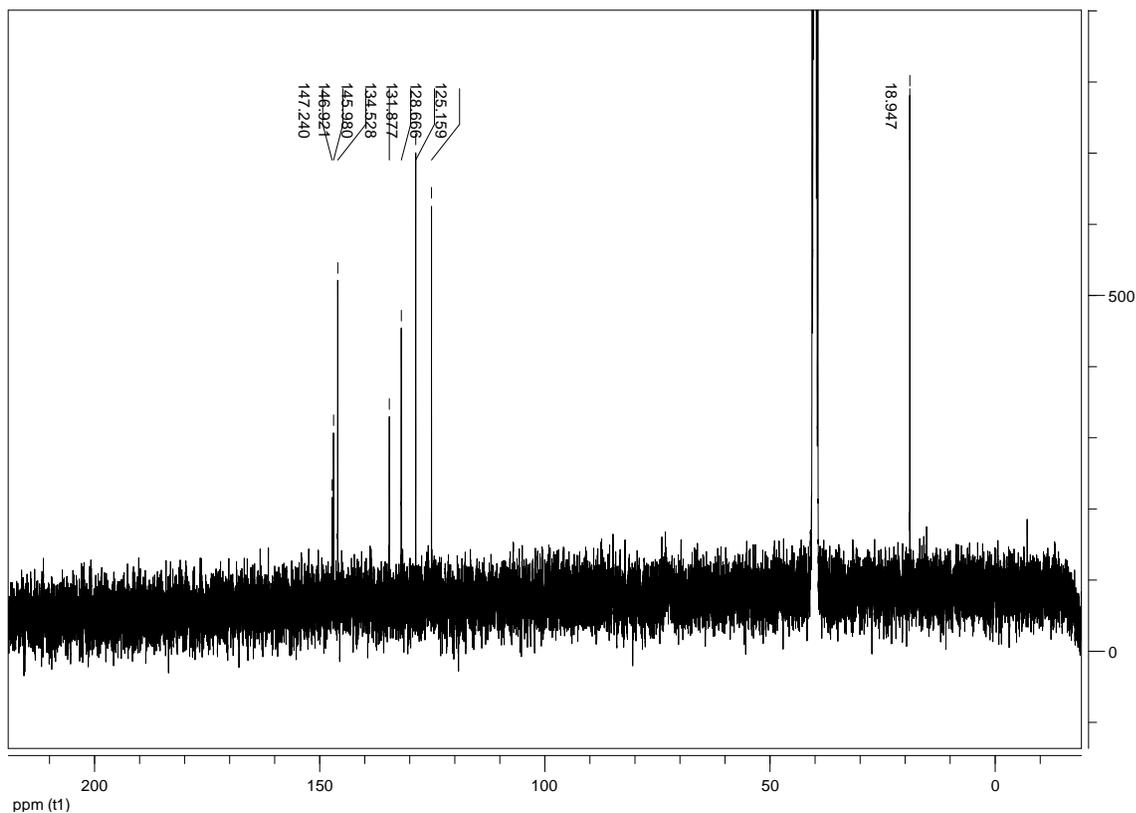


Figura 40. Espectro RMN ^{13}C del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

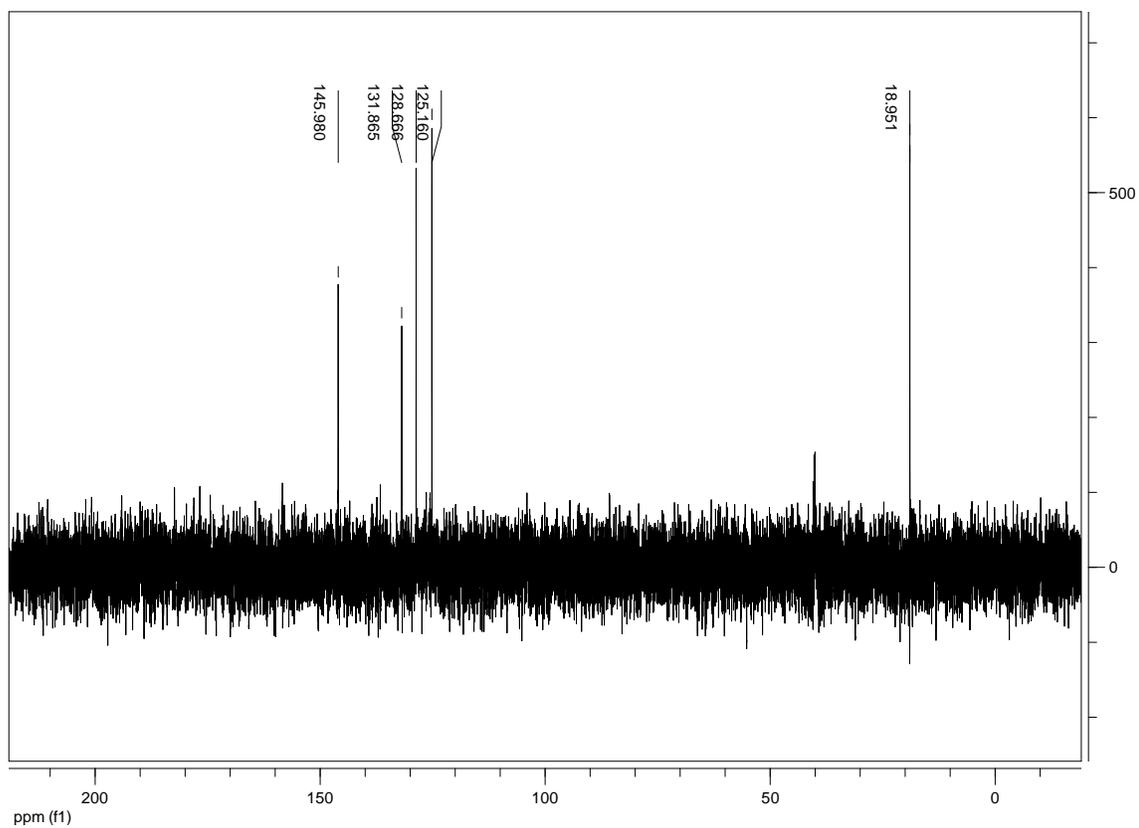


Figura 41. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

Tabla 25. Resumen de las asignaciones de carbono 13 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) por medio del espectro RMN ^{13}C

δ (ppm)	Asignación
18,95	C ₇
125,16	C ₂
128,67	C ₄
131,89	C ₃
134,53	C ₅
145,98	C ₁
146,92	C ₈
147,24	C ₆

Al comparar las señales obtenidas para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre con las señales obtenidas para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13 se observa que todas las señales presentan un desplazamiento en el compuesto de coordinación de rodio(III), siendo los mayores cambios en los átomos de carbono e hidrógenos que se encuentran más cercanos a los átomos donores de electrones, indicando que el compuesto de coordinación se forma a partir de la donación de electrones hechas por estos átomos como se muestra en la Figura 11.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica se presentan variaciones de los desplazamientos químicos de los hidrógenos del compuesto de coordinación hacia campo bajo, debido a la menor densidad electrónica en los átomos de hidrógeno por la presencia del metal en la estructura, generando una desprotección de estos que genera dichos desplazamientos. En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 se presentan variaciones de los desplazamientos químicos de los carbonos C₁, C₃, C₅, C₆ y C₈ hacia campo alto y de los carbonos C₂, C₄ y C₇ hacia campo bajo por la presencia del metal en la estructura. Los desplazamientos a campo alto de los carbonos se explica por el hecho de que el compuesto de coordinación de rodio es de campo fuerte, lo que genera un desplazamiento de las señales de carbono a campo alto de los átomos de

carbono a los que se encuentran unidos los átomos donores que forman la coordinación con el metal (N de la piridina, N de la imina y S del tiocarbonilo en este caso específico), además de la retrodonación hecha por el metal debido a que este es un compuesto del tipo de transferencia de carga metal-ligante (comprobado por el coeficiente de extinción molar superior a $10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ obtenido en la espectroscopía UV-visible del compuesto de coordinación) y la resonancia de las estructuras de los ligantes, que contribuyen a este efecto. En las Tablas 26 y 27 se muestran los desplazamientos presentados por cada hidrógeno y carbono que conforman la estructura estudiada.

Tabla 26. Desplazamientos químicos de los hidrógenos entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III)

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	ligante libre	compuesto de coordinación de rodio(III)	
H ₁	8,57	8,79	0,22
H ₂	7,38	7,87	0,49
H ₃	7,78	8,41	0,63
H ₄	8,42	8,41	0,01
H ₅	2,38	2,42	0,04
H ₆	2,38	2,42	0,04
H ₇	2,38	2,42	0,04
H ₈	10,32	10,81	0,49
H ₉	8,42	8,86	0,44
H ₁₀	8,14	8,71	0,57

Tabla 27. Desplazamientos químicos de los carbonos entre el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona libre y el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III)

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	ligante libre	compuesto de coordinación de rodio(III)	
C ₁	148,89	145,98	2,91
C ₂	124,40	125,16	0,76
C ₃	136,82	131,88	4,94
C ₄	121,35	128,67	7,32
C ₅	155,19	134,53	20,66
C ₆	148,72	147,42	1,30
C ₇	12,57	18,95	6,38
C ₈	179,62	146,92	32,70

Al comparar estos valores de los desplazamientos observados en el compuesto de coordinación de rodio(III) estudiado con los valores reportados en la literatura para compuestos de coordinación de rodio(III) con ligantes de tipo tiosemicarbazona similares (39), se puede deducir que el ligante si se coordinó con el metal por los tres átomos donores que permita esa coordinación.

Adicionalmente se observa un intercambio de deuterio en la molécula del compuesto de coordinación de rodio(III) cuando permanecía en solución de DMSO-d₆ por tiempo prolongado (Figura 42, Anexo B10). Se muestra un desplazamiento de las señales de todos los hidrógenos que se encuentran unidos directamente a carbonos en la estructura y además se presenta la desaparición de las señales de los hidrógenos que se encuentran unidos a los nitrógenos (los de los grupos hidrazínico y la tioamida), indicando un intercambio de protones con deuterios del disolvente, cambiando el ambiente químico de los hidrógenos y desplazando sus posiciones relativas con respecto a la estructura inicial, lo que se confirma por la aparición de la señal ancha a 3,51 ppm

correspondiente a HOD. En la Tabla 28 se muestra los desplazamientos de los hidrógenos del compuesto de coordinación de rodio(III) por el intercambio con deuterios del solvente.

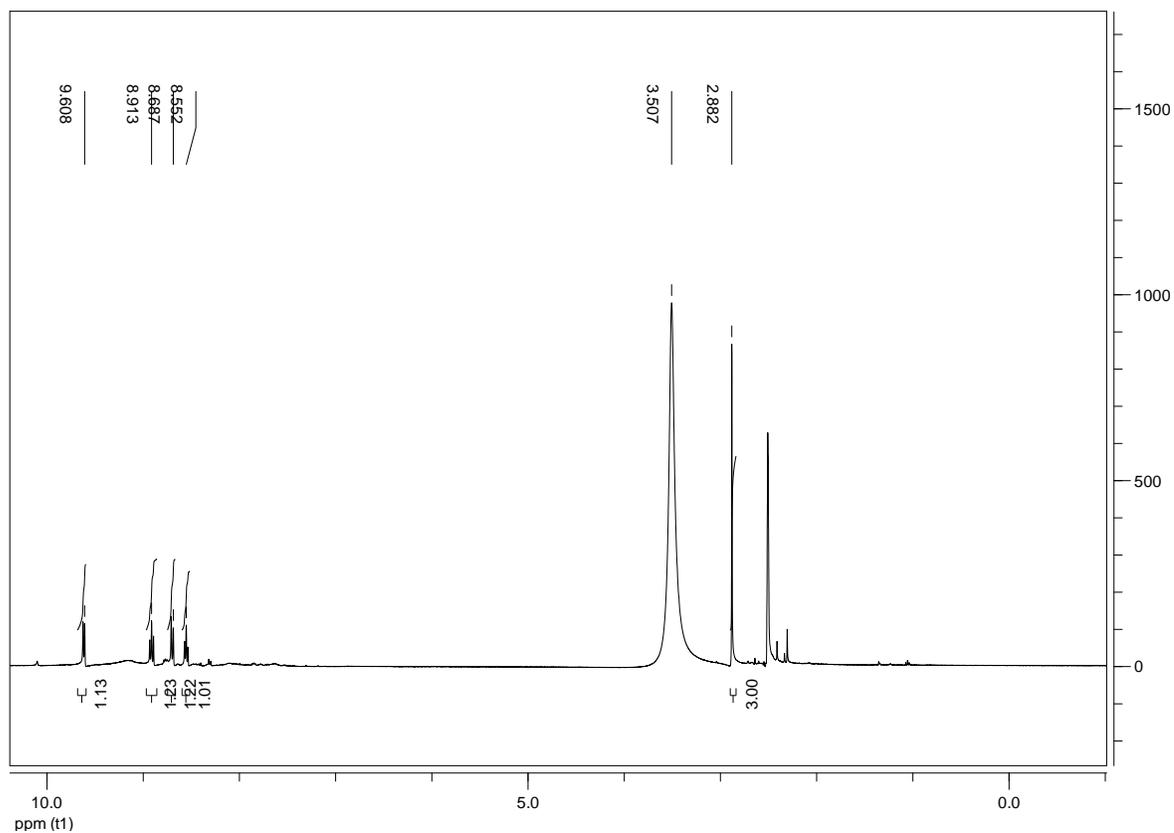


Figura 42. Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en DMSO-d_6 después de tres horas de encontrarse en solución.

Tabla 28. Desplazamientos químicos de los hidrógenos d el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en el intercambio de deuterio con el disolvente en tres horas de preparada la solución (t= 3 horas)

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	compuesto de coordinación de rodio (III)	compuesto de coordinación de rodio (III) a t= 3 h	
H ₁	8,79	9,61	0,82
H ₂	7,87	8,55	0,68
H ₃	8,41	8,69	0,28
H ₄	8,41	8,91	0,50
H ₅	2,42	2,88	0,46
H ₆	2,42	2,88	0,46
H ₇	2,42	2,88	0,46

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica para el compuesto de asociación entre el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) y la β -ciclodextrina (Figura 43, Anexo B13). Al comparar el compuesto de asociación con el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) libre, se observa que en el espectro protónico los cambios más importantes se presentan en los hidrógenos H₁, H₂, H₃, H₈, H₉ y H₁₀ de las tiosemicarbazonas que se coordinan al metal, con cambios de 0,05 ppm, 0,11 ppm, 0,12 ppm, 0,10 ppm, 0,22 ppm y 0,07 ppm respectivamente, que son los hidrógenos más exteriores de los ligantes en el compuesto de coordinación, que indica la interacción del anillo piridínico y de la tioamida con la ciclodextrina.

En el caso de la comparación entre los espectros de resonancia magnética nuclear protónica de la β -ciclodextrina libre con el compuesto de asociación se observa que en el espectro del compuesto de asociación, no se observan las señales de los hidrógenos asociados a los hidroxilos primarios y secundarios. Los hidrógenos H₄, H₅ y H₆ de la ciclodextrina presentan cambios de 0,22 ppm, 0,05 ppm y 0,07 ppm, corresponden al hidrógeno H₅ que se encuentra en la zona hidrofóbica del interior de la ciclodextrina

estudiada, el hidrógeno H₄ que se encuentra hacia el exterior hidrofílico de la ciclodextrina, además los hidrógenos H₆ y H₆' que son los hidrógenos del carbono en donde se enlaza uno de los hidroxilos de la ciclodextrina (Tablas 29 y 30). Esto indica que parte de la molécula se encuentra al interior de la cavidad de la ciclodextrina, que pueden ser los anillos piridínicos de las tiosemicarbazonas que son las partes más hidrofóbicas de estas e indica la formación de un compuesto de asociación y/o inclusión parcial entre la ciclodextrina y el compuesto de coordinación de rodio.

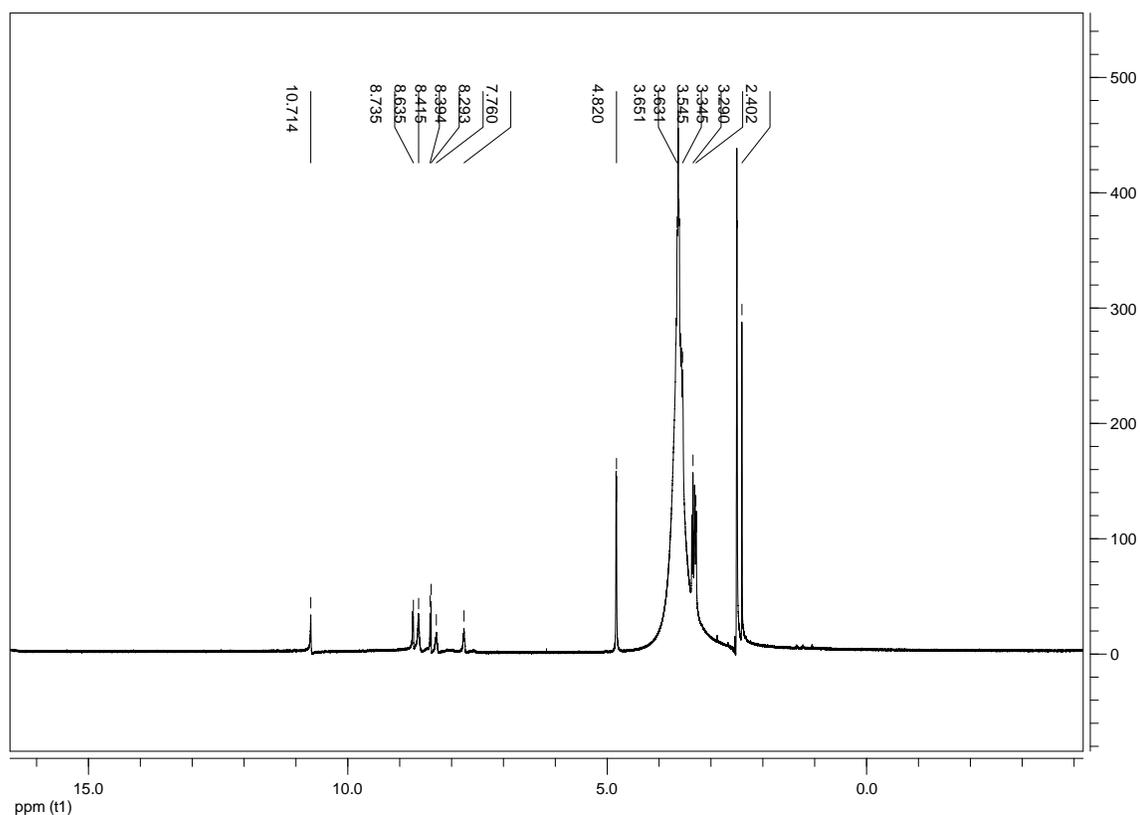


Figura 43. Espectro de RMN ¹H para el compuesto de asociación [Rh(HAPTSC)₂]Cl₃/β-ciclodextrina.

Tabla 29. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$) libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ libre	Asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ - ciclodextrina	
$\text{H}_5\text{-H}_7$ $\text{H}_5\text{'-H}_7\text{'}$	2,42	2,40	0,02
$\text{H}_2, \text{H}_2\text{'}$	7,87	7,76	0,11
$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_3\text{'}, \text{H}_4\text{'}$	8,41	8,29 (H_3) 8,42 (H_4)	0,12 (H_3) 0,01 (H_4)
$\text{H}_{10}, \text{H}_{10\text{'}}$	8,71	8,64	0,07
$\text{H}_1, \text{H}_1\text{'}$	8,79	8,74	0,05
$\text{H}_9, \text{H}_9\text{'}$	8,86	8,64	0,22
$\text{H}_8, \text{H}_8\text{'}$	10,81	10,71	0,10

Tabla 30. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^1H para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	β -ciclodextrina libre	Asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina	
H ₂	3,31	3,29	0,02
H ₄	3,56	3,34	0,22
H ₅	3,59	3,54	0,05
H ₃	3,62	3,65	0,03
H ₆ , H _{6'}	3,64	3,63	0,07
OH ₂	4,44	-----	-----
H ₁	4,83	4,82	0,01
OH ₃	5,66	-----	-----
OH ₆	5,70	-----	-----

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 para el compuesto de asociación entre el cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) y la β -ciclodextrina (Figura 44, Anexo B14), se observan las seis señales de carbono de la ciclodextrina, pero en el caso del compuesto de coordinación sólo se observa la señal de los grupos metilo de la tiosemicarbazona, mientras los demás carbonos de la tiosemicarbazona no aparecen en el espectro de manera clara, lo que sugiere que la presencia del metal en el compuesto de asociación, aumenta los tiempos de relajación de los núcleos al ser irradiados, lo que aumenta el tiempo necesario que se debe utilizar el equipo en la medición para poder detectar las señales de esos núcleos. Este comportamiento se presenta en la resonancia de muchos compuestos con metales en su estructura, disminuyendo las señales que se esperan obtener para cada tipo de núcleo en la muestra (49).

En la Tabla 31 se presentan los desplazamientos químicos de los carbonos en la ciclodextrina al compararla con los del compuesto de asociación del compuesto de coordinación de rodio(III) y la β -ciclodextrina, se observa que todas las señales de

carbono de la ciclodextrina se desplazan en una proporción similar, lo que indica que toda la molécula de ciclodextrina interacciona con el compuesto de coordinación de rodio(III), que es un comportamiento de un compuesto de asociación y de un compuesto de inclusión parcial al mismo tiempo, mostrando que parte de la molécula del compuesto de coordinación se encuentra al interior de la cavidad de la ciclodextrina y otra parte se encuentra en el exterior de esta. Este comportamiento de compuesto de asociación es similar al reportado en la literatura para compuestos otros compuestos similares (45).

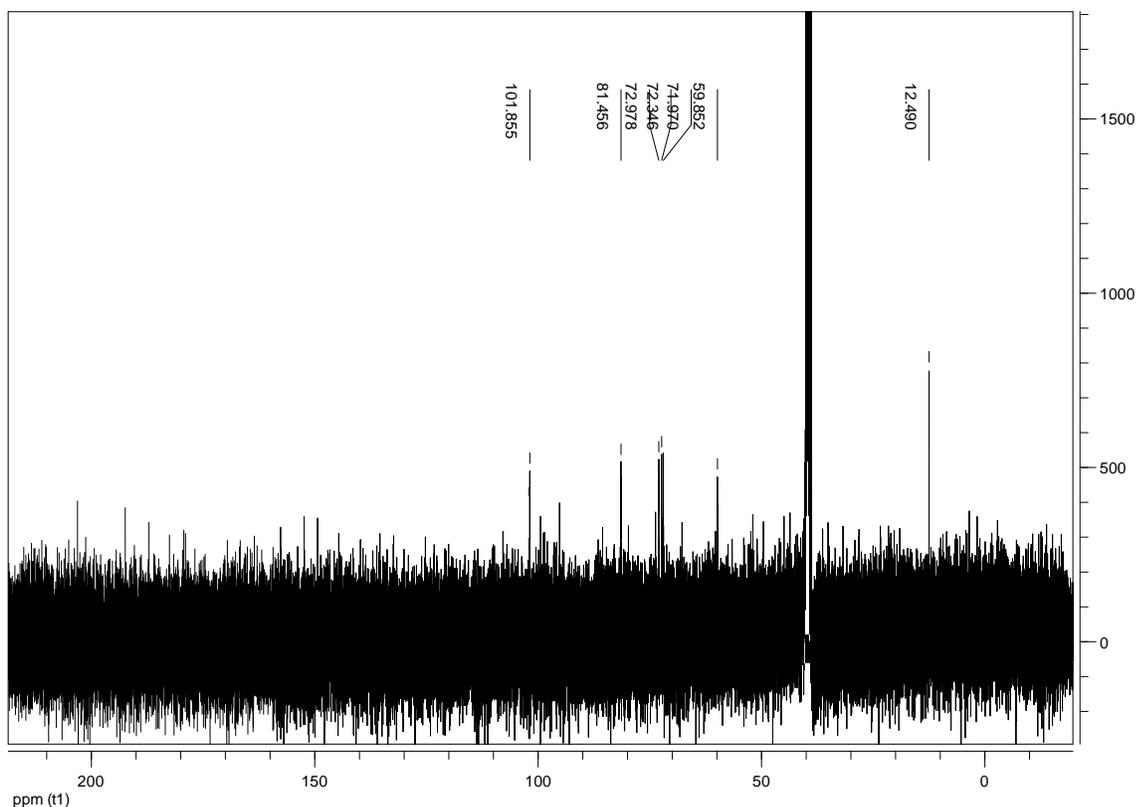


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.

Tabla 31. Valores de los desplazamientos químicos (δ) en los espectros RMN ^{13}C para la ciclodextrina libre y el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina

Asignación	δ (ppm)		$ \Delta\delta $ (ppm)
	β -ciclodextrina libre	Asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina	
C ₆	60,41	59,85	0,56
C ₅	72,52	71,97	0,55
C ₂	72,90	72,35	0,55
C ₃	73,53	72,98	0,55
C ₄	82,04	81,46	0,58
C ₁	102,42	101,86	0,56

Todas estas caracterizaciones realizadas a los diferentes compuestos entre la β -ciclodextrina y los compuestos anteriormente sintetizados en este trabajo muestran que la interacción entre las especies con la β -ciclodextrina es de un compuesto de asociación y/o de inclusión parcial.

2.3 Actividad microbiológica de los compuestos estudiados

La actividad antimicrobiana de los compuestos sintetizados y/o preparados en este estudio contra bacterias (Gram-positivas y Gram-negativas) y contra levaduras, presentó los valores de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, por sus siglas en inglés) (Tabla 32). El ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona presenta actividad antimicrobiana contra todos los organismos estudiados, debido a su carácter lipofílico, que hace que el compuesto pueda pasar a través de la membrana celular y ejercer su inhibición. La diferencia de concentraciones que presentan las MIC de los compuestos contra los diferentes tipos de microorganismos se explica por la diferencia de estructura de la membrana externa de las células; en las bacterias Gram-negativas existe una membrana externa adicional comparada con la de las bacterias Gram-positivas, lo que permite una protección adicional a la célula de los agentes externos que puedan atacarla. En el caso

de las levaduras, al ser organismos eucariotas tienen membranas que protegen cada uno de los organelos celulares y el núcleo de sustancias extrañas que estén en el exterior de la célula o en el citoplasma, mientras que las bacterias al ser procariotas no tienen un núcleo u organelos definidos por membranas, lo que limita la velocidad de paso a través de la membrana y efectividad de acción del compuesto (50-52).

Las sales de los metales precursores ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) no presentaron actividad contra las bacterias pero presentaron actividad importante contra las levaduras (Tabla 32). Este resultado se explica por el hecho de que los iones de los metales, al ser especies con carga positiva, no pueden atravesar fácilmente la membrana celular lipofílica de las bacterias y adicionalmente puede que estas no tengan un receptor o una proteína de membrana que permita la internalización del ion metálico impidiendo que este no pueda ejercer ningún efecto inhibitorio al encontrarse al exterior de la membrana celular. En el caso de la *E. coli*, el níquel hace parte del metabolismo de la bacteria, ya que existen enzimas de tipo hidrogenasas en esta bacteria que dependen de la presencia de este metal para expresarse y ejercer su función, además de que poseen transportadores con alta afinidad de obtención de níquel en su membrana (53). En el caso de las levaduras, la actividad de los iones metálicos se puede explicar porque estos iones pueden interactuar con el ADN de las levaduras inhibiendo el proceso de replicación celular de la levadura, ya que en estudios realizados sobre proteínas ricas en histidina se obtienen histatinas, de las cuales la histatina 5 presenta una alta actividad antifúngica contra las levaduras utilizadas y el níquel(II) es un ión que ayuda a la estabilización de esta proteína. Esta proteína se une por los aminoácidos que tienen nitrógenos en sus cadenas laterales al ADN en regiones ricas de adenina y timina (AATT), y el níquel es muy selectivo a esas cadenas laterales de los aminoácidos, lo que lo hace que interaccione en la misma región en el ADN que lo interaccionaría la histatina 5 (54, 55).

Los compuestos de coordinación de níquel(II) y rodio(III) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ y $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$) presentaron un comportamiento antimicrobiano diferente (Tabla 32). Mientras el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II) no presentó ninguna actividad antimicrobiana contra los

microorganismos estudiados en el rango de concentraciones trabajado, el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) presentó una actividad antibacteriana contra bacterias de tipo Gram-negativas en el límite superior y antifúngica contra una levadura. La teoría de quelación de Tweedy, expuesta en varios trabajos de compuestos tipo bases de Schiff, dice que la quelación del metal central reduce la polaridad de los iones metálicos por la donación de la carga positiva de este con los grupos donantes y la posible deslocalización electrónica de todo el anillo del quelato, lo que facilita la permeabilidad de estos compuestos a las membranas y que la actividad se da por la formación de puentes de hidrógeno con el grupo azometino que interfieren en el proceso celular normal, pero que la eficiencia del compuesto depende de la impermeabilidad de las membranas de las células o de la diferencia de los ribosomas de las mismas (56-58).

En el caso del compuesto de coordinación de níquel(II) ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$), el resultado se puede explicar por el hecho de que a pesar de que el compuesto es mayoritariamente lipofílico y tiene la posibilidad de traspasar la membrana celular de los microorganismos, los compuestos de geometría octaédrica de níquel(II) son muy estables, lo que hace que la especie permanezca sin variación al interior de la célula del microorganismo y no puede ejercer la actividad biológica para la cuál ha sido diseñada.

Para el caso de los diferentes compuestos de asociación (HAPTSC/ β -CD, $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta$ -CD y $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -CD) se observa que se pierde parte de la eficiencia del compuesto que se incluye en la β -ciclodextrina contra los diferentes microorganismos estudiados y que habían dado una inhibición cuando no estaban asociados con la β -ciclodextrina (Tabla 32). Esto indica que al aumentar la hidrofiliidad de la molécula se pierde parte de su eficiencia dado que la diana o sitio donde ejerce su acción no es tan accesible para compuesto de tipo hidrofílico o que posiblemente el compuesto no es internalizado por el microorganismo. Sin embargo, se observaron casos como la inhibición de *S. aureus* del compuesto de asociación HAPTSC/ β -CD y la inhibición de *P. aeruginosa* por el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -CD que mejoraron su efectividad, indicando que en estos casos si existe la internalización de la molécula por parte del microorganismo, pero que el proceso de degradación de la β -ciclodextrina es mucho más complejo en algunos microorganismos con respecto a otros,

retardando o inhibiendo la actividad en algunos casos o facilitando el tránsito para alcanzar más rápido el sitio de acción en otros.

Todos los compuestos estudiados en este trabajo muestran una actividad antimicrobiana menor con respecto a los antibióticos utilizados como controles positivos, indicando que los compuestos preparados a pesar de tener actividad antimicrobiana no serían la mejor opción para el uso como agentes antimicrobianos debido a las altas concentraciones en que deberían administrarse para que se presentara su efecto inhibitorio para el crecimiento microbiano.

Tabla 32. Mínima concentración inhibitoria (MIC) de los compuestos sintetizados y preparados contra bacterias (Gram-positivas y Gram-negativas) y contra levaduras por el método de difusión radial

Microorganismos Compuestos	Mínima concentración inhibitoria en $\mu\text{g/mL}$ contra microorganismos					
	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas		Levaduras	
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
HAPTSC libre	500	250	250	1000	1000	1000
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	>1000	>1000	>1000	>1000	500	500
$\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	>1000	>1000	>1000	>1000	500	250
$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$	>1000	250	N.D.	1000	>1000	250
β -ciclodextrina	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
HAPTSC/ β -CD	>1000	125	>1000	>1000	>1000	1000
$[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta$ -CD	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
$[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -CD	>1000	>1000	N.D.	750	>1000	1000

N.D.= no determinada. Todos los halos de inhibición $\sim 1,5$ cm. Halos de inhibición de controles: Ciprofloxacina 0,3% (5 cm), Cefalotina 40 $\mu\text{g/mL}$ (4 cm *E. coli*, 1,5 cm *B. subtilis*, 4 cm *S. aureus*), Clotrimazol 1% (2,5 cm).

Para observar el efecto antimicrobiano más a fondo, se pueden hacer pruebas de la permeabilidad de la membrana citoplasmática de las bacterias, que se mide con un

colorante sensible al potencial de membrana siguiendo el protocolo enunciado por Wu y colaboradores (59). Adicionalmente, se puede ver la integridad de la membrana de las bacterias después de la acción de los compuestos por medio de microscopía electrónica según el protocolo enunciado por Rosenfeld y colaboradores (60).

3. Conclusiones y recomendaciones

3.1 Conclusiones

- El compuesto 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y el compuesto de coordinación de este ligante con níquel ($[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$), obtenidos en este trabajo presentan un rendimiento similar al reportado en la literatura (40,46), indicando que los protocolos utilizados son los adecuados para obtener este tipo de sistemas.
- El compuesto de coordinación de 2-acetilpiridina tiosemicarbazona con rodio ($[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$) fue sintetizado con un rendimiento similar al reportado en la literatura (41) y caracterizado por diferentes técnicas, indicando la formación del compuesto propuesto.
- Los compuestos anteriormente enunciados se utilizaron como moléculas huésped para preparar los compuestos de asociación y/o inclusión parcial con β -ciclodextrina.
- Fueron preparados por primera vez y caracterizados los compuestos de asociación y/o inclusión parcial entre la β -ciclodextrina y los compuestos de coordinación de níquel(II) y rodio(III) en relación molar 1:1.
- Para caracterizar los compuestos de asociación y/o inclusión parcial de los compuestos de coordinación de níquel(II) y rodio(III) con β -ciclodextrina, se utilizaron diferentes técnicas de caracterización como: IR-TF, UV-visible, análisis térmico (TGA/DSC), difracción de rayos X en polvo, RMN 1H y RMN 13C. Los resultados obtenidos a través de estas técnicas indicaron la formación de un compuesto de asociación y/o inclusión parcial entre los compuestos de coordinación y la β -ciclodextrina.
- También se observó que los compuestos de asociación y/o inclusión parcial entre los compuestos de coordinación estudiados y la β -ciclodextrina permanecieron

estables en las condiciones de almacenamiento (temperatura y condiciones atmosféricas ambientales) utilizadas en el laboratorio.

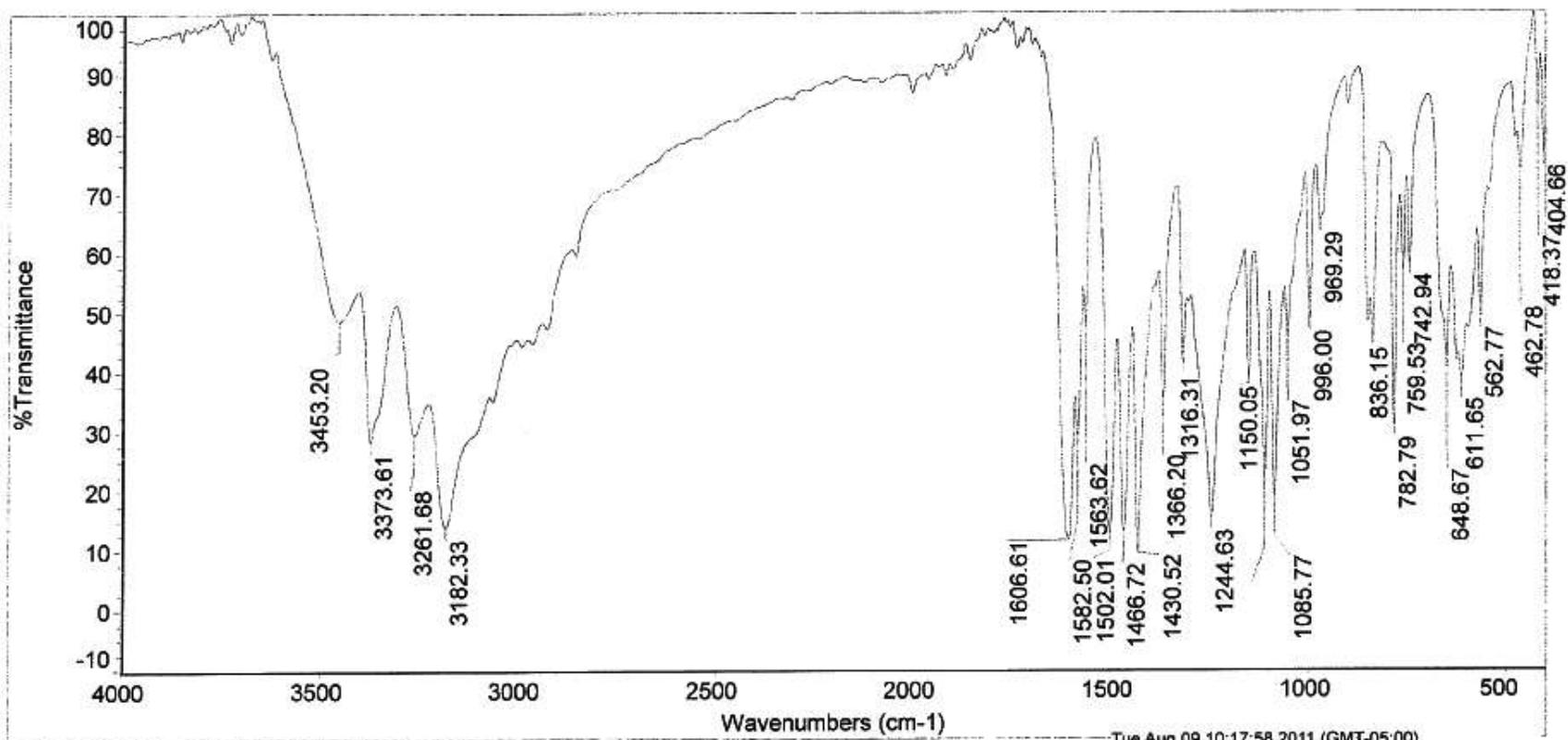
- En los ensayos de actividad biológica antimicrobiana se observó que el ligante HAPTSC presentó una actividad antimicrobiana contra todos los microorganismos estudiados, mientras que el compuestos de coordinación de níquel(II) no presentó actividad en el intervalo de concentraciones trabajadas. El compuesto de coordinación de rodio (III) presenta actividad antibacteriana contra bacterias de tipo Gram-negativas y antifúngica en el límite superior de concentraciones trabajadas.
- La actividad antimicrobiana de los compuestos estudiados es comparable con la presentada por los antibióticos utilizados como controles en las pruebas.
- Los compuestos de asociación y/o inclusión parcial entre los complejos estudiados y la β -ciclodextrina que presentan una actividad microbiológica menor a la que presentan los compuestos en su forma libre, puede deberse a la lipofilicidad limitada que pueden tener los compuestos en la membranas celulares de los organismos estudiados.

3.2 Recomendaciones

- Realizar análisis elemental y espectrometría de masas para confirmar estructuras obtenidas.
- Preparar compuestos de inclusión de complejos reportados con el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona y evaluar la actividad biológica de estos compuestos.
- Realizar estudios bioquímicos más profundos para elucidar los mecanismos de acción inhibitoria.
- Evaluar los compuestos obtenidos en células cancerígenas para evaluar su actividad antineoplásica.

A. Anexo: Espectroscopía infrarroja de los compuestos estudiados

- A1. Espectro infrarrojo del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.
- A2. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II).
- A3. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).
- A4. Espectro infrarrojo de la β -ciclodextrina hidrato.
- A5. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación HAPTSC/ β -CD.
- A6. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$.
- A7. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}$.
- A8. Espectro infrarrojo de la mezcla física HAPTSC- β -CD.
- A9. Espectro infrarrojo de la mezcla física $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$.
- A10. Espectro infrarrojo de la mezcla física $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}$.

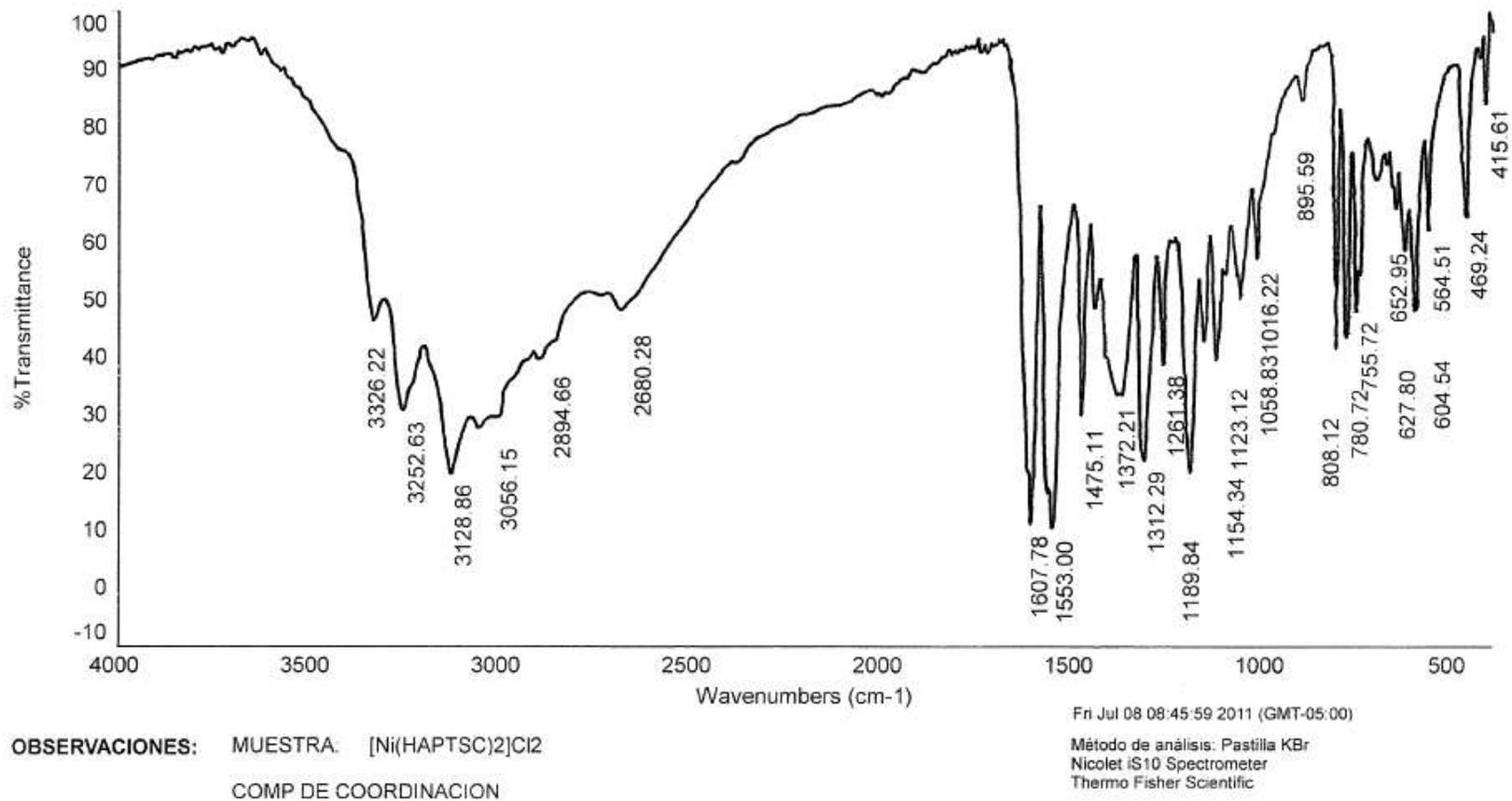


OBSERVACIONES: MUESTRA: HAPTSC SINTESIS 3
 COMPUESTOS DE COORDINACION

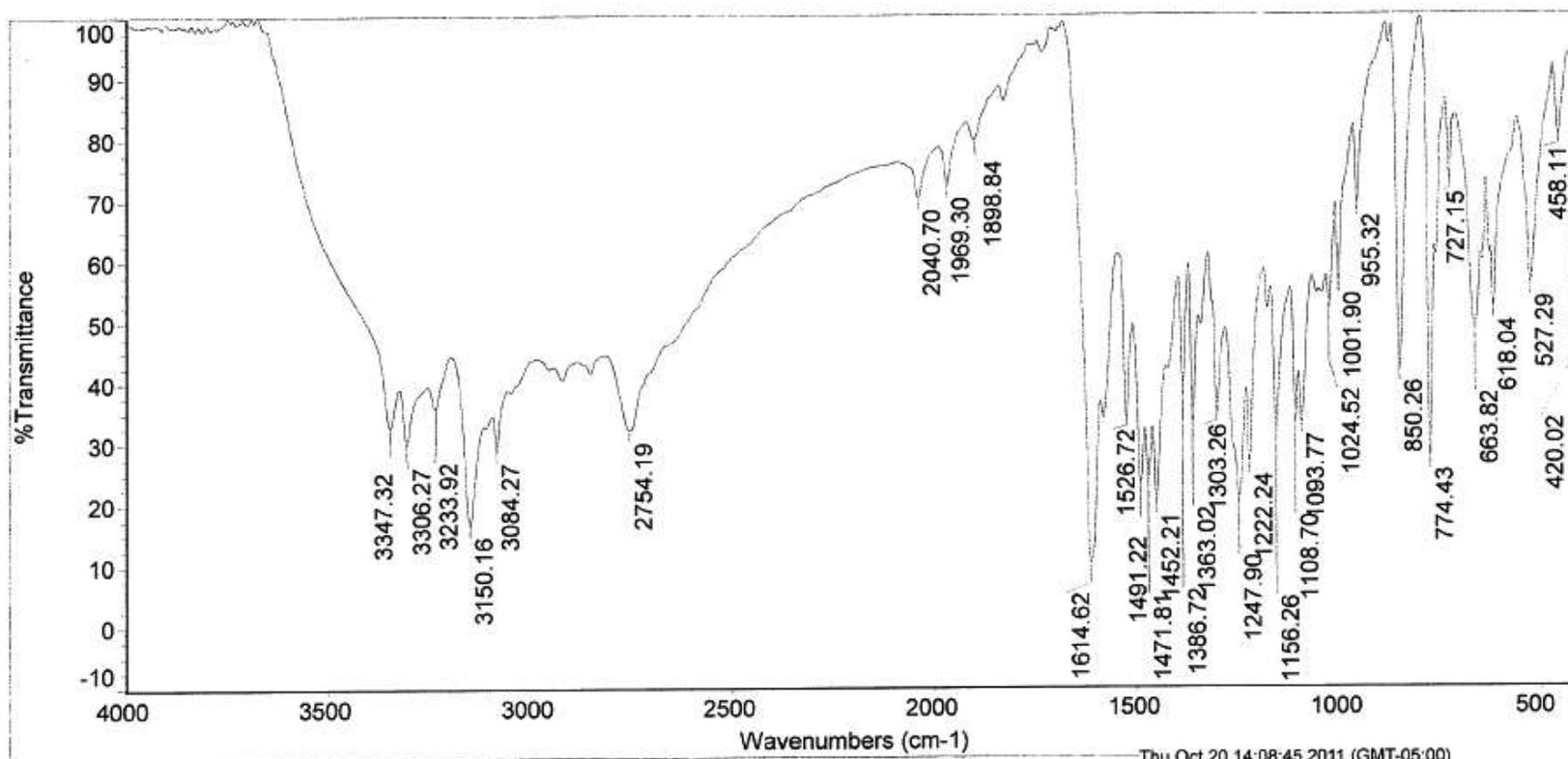
Tue Aug 09 10:17:58 2011 (GMT-05:00)

Método de análisis: Pastilla KBr
 Nicolet iS10 Spectrometer
 Thermo Fisher Scientific

A1. Espectro infrarrojo del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.



A2. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II).

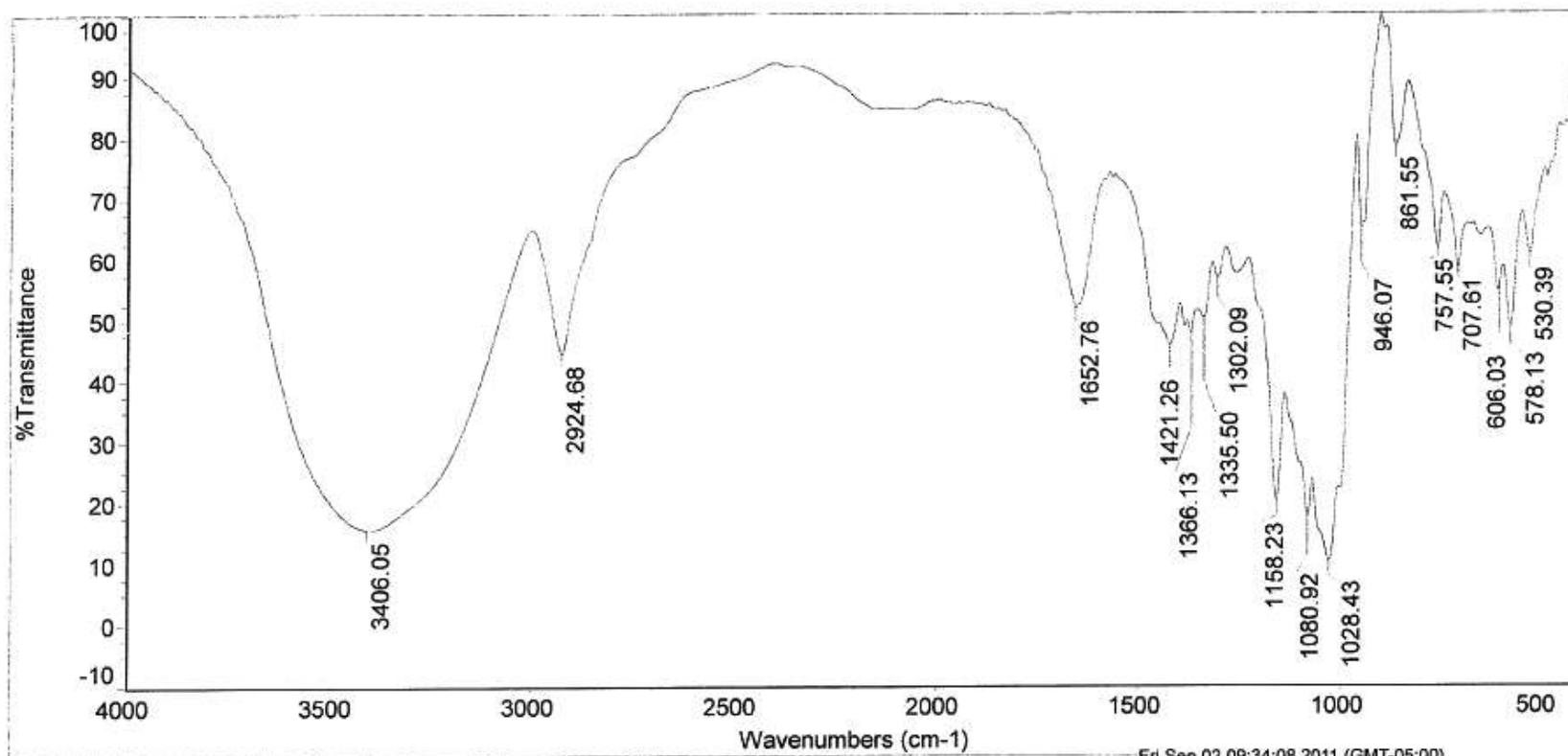


OBSERVACIONES: MUESTRA: $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$
 COMPUESTOS DE COORDINACION

Thu Oct 20 14:08:45 2011 (GMT-05:00)

Método de análisis: Pastilla KBr
 Nicolet iS10 Spectrometer
 Thermo Fisher Scientific

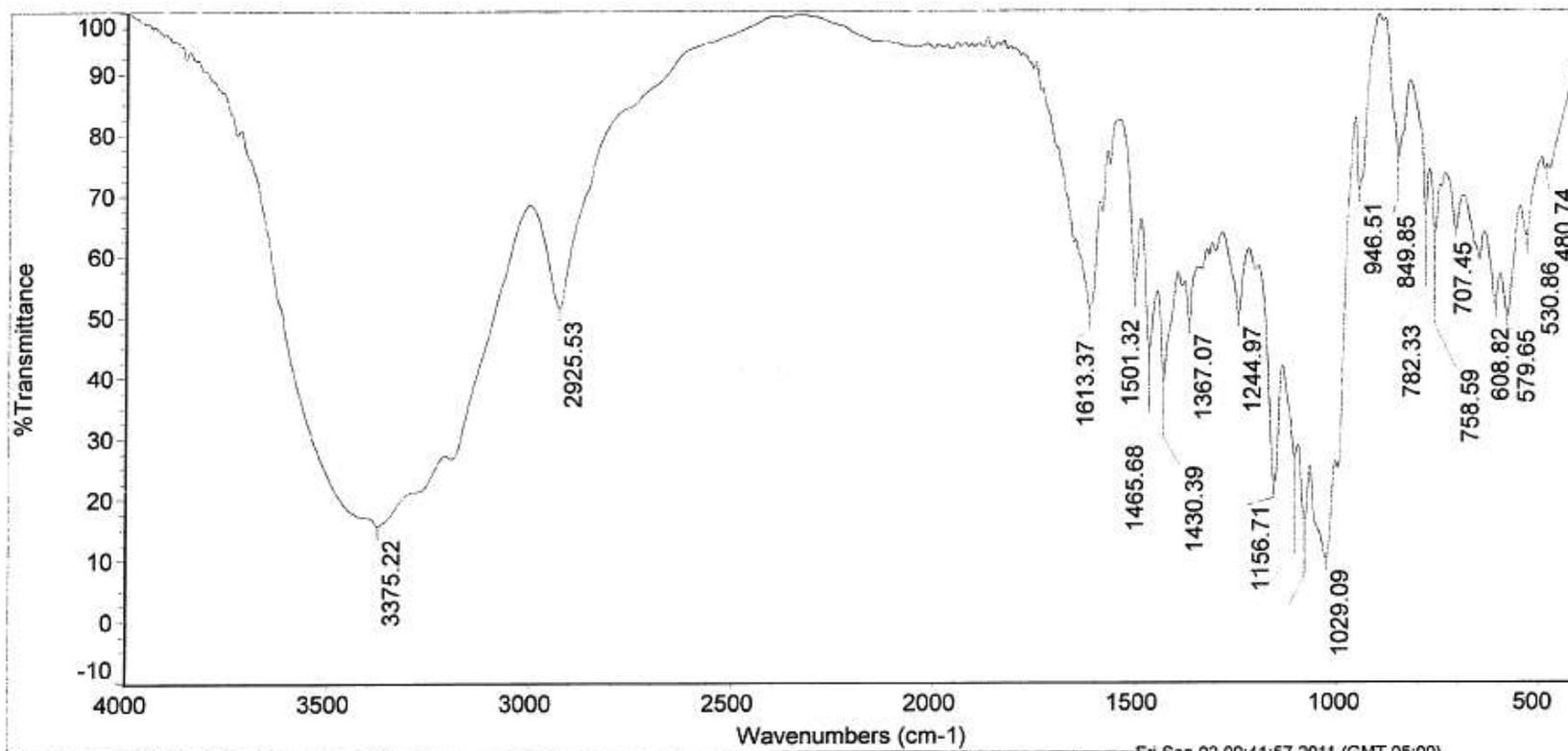
A3. Espectro infrarrojo del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).



OBSERVACIONES: MUESTRA: B - CD
COMPUESTOS DE COORDINACION

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

A4. Espectro infrarrojo de la β -ciclodextrina hidrato.

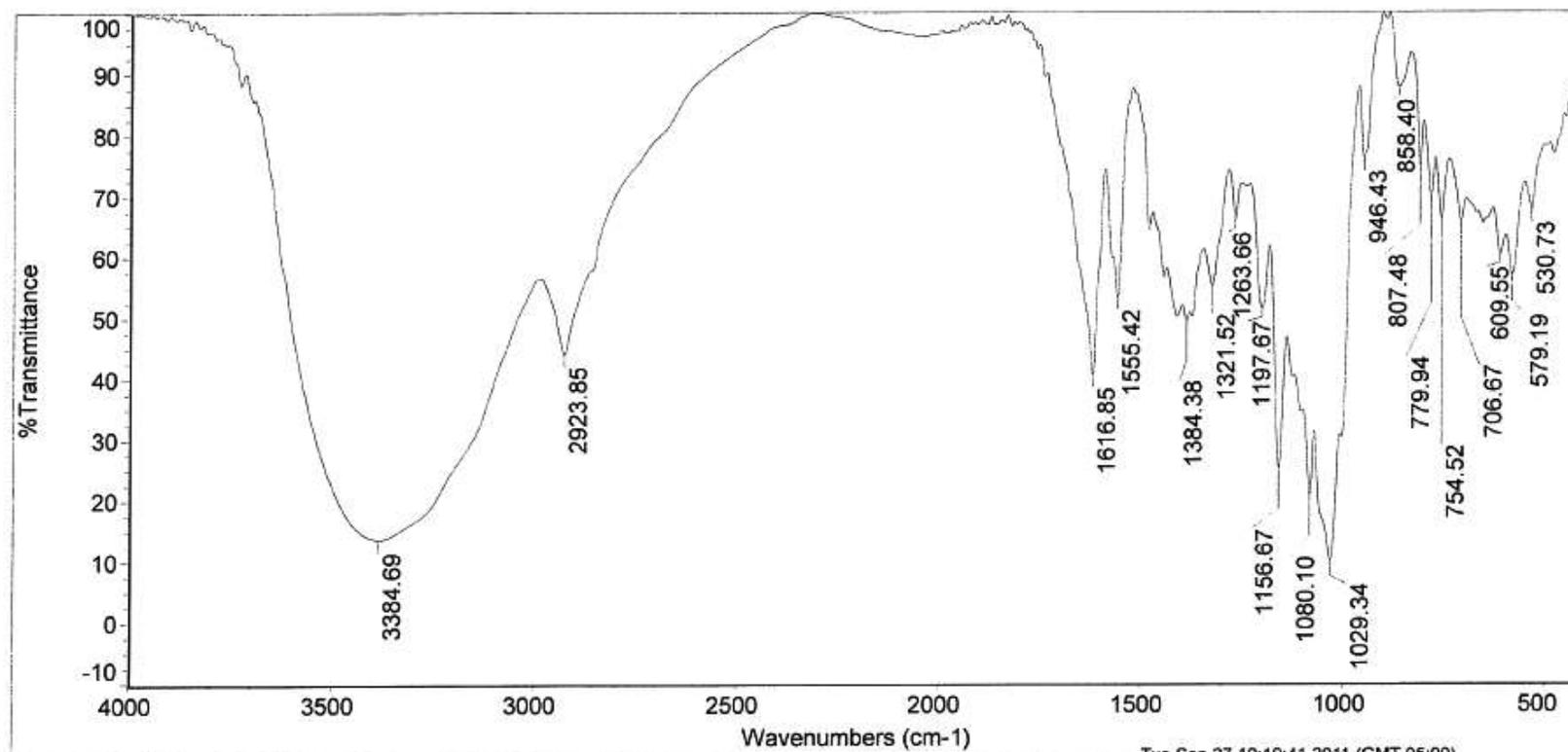


OBSERVACIONES: MUESTRA: HAPTSC/ B - CD
COMPUESTOS DE COORDINACION

Fri Sep 02 09:41:57 2011 (GMT-05:00)

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

A5. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación HAPTSC/ β -CD.

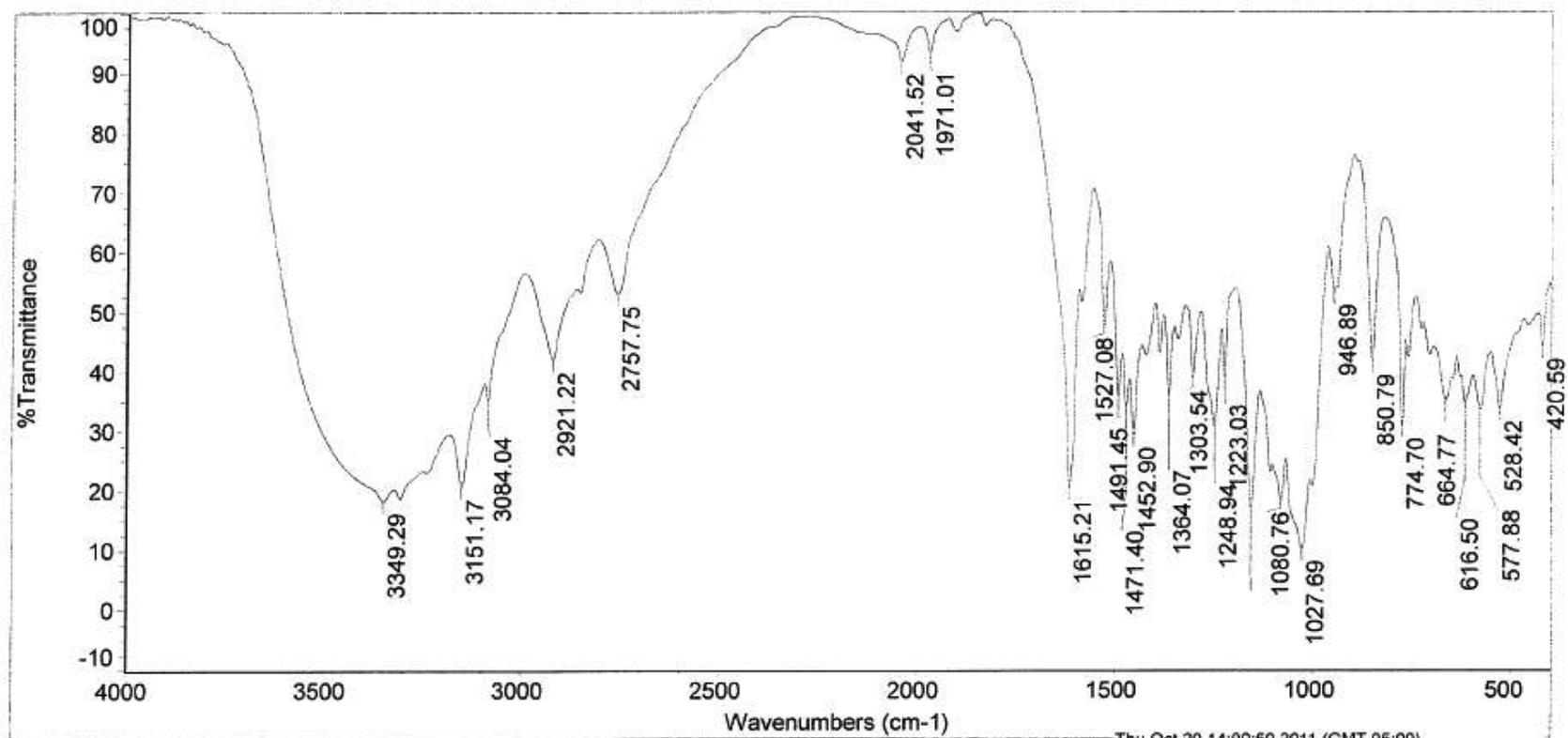


Tue Sep 27 10:19:41 2011 (GMT-05:00)

OBSERVACIONES: MUESTRA: $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2 / \text{B-CD}$
COMPUESTOS DE COORDINACION

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

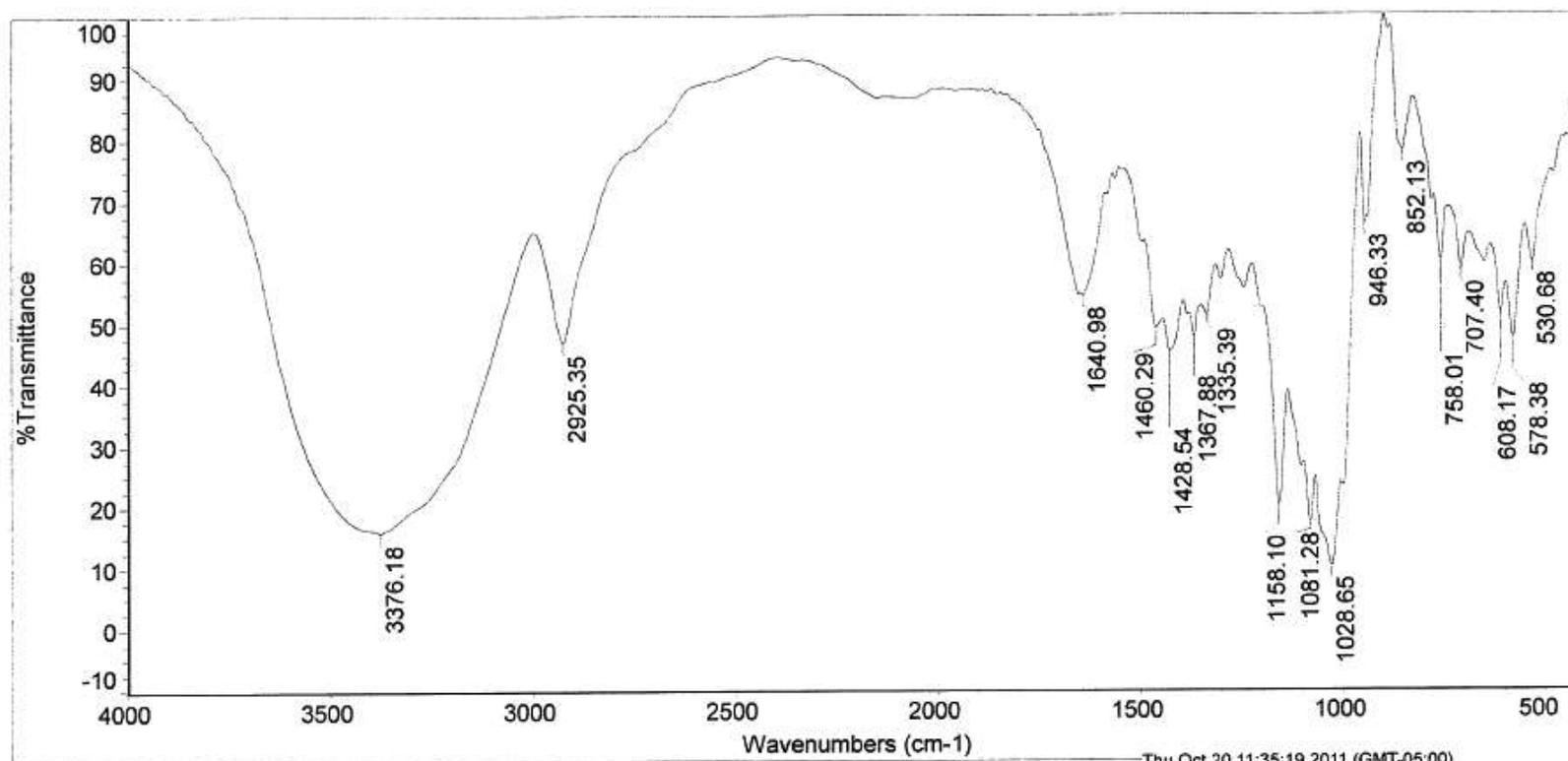
A6. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$.



OBSERVACIONES: MUESTRA: RhL/B-CD
COMPUESTOS DE COORDINACION

Thu Oct 20 14:00:50 2011 (GMT-05:00)
Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

A7. Espectro infrarrojo del compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}$.

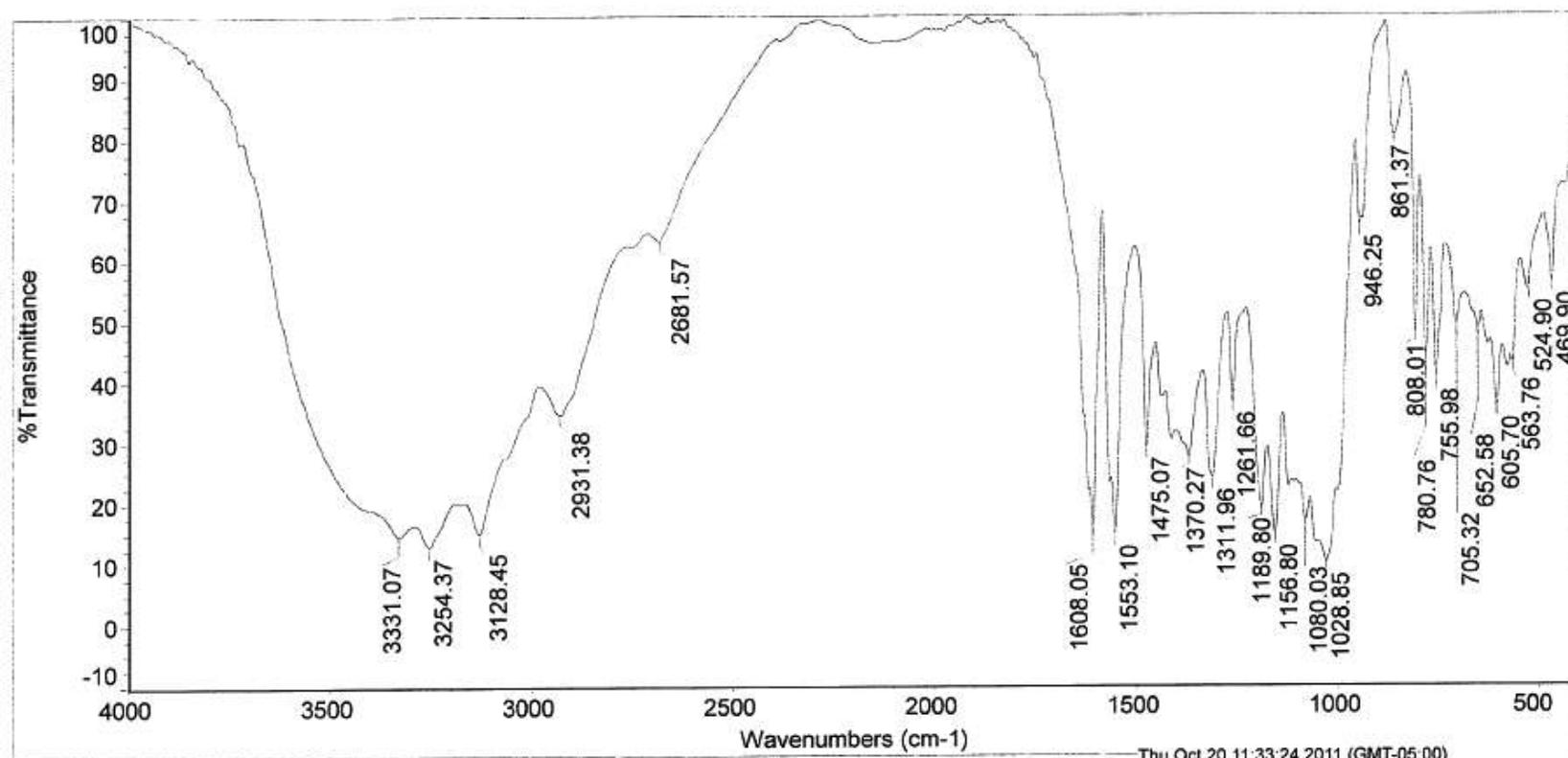


OBSERVACIONES: MUESTRA: MF1
COMPUESTOS DE COORDINACION

Thu Oct 20 11:35:19 2011 (GMT-05:00)

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

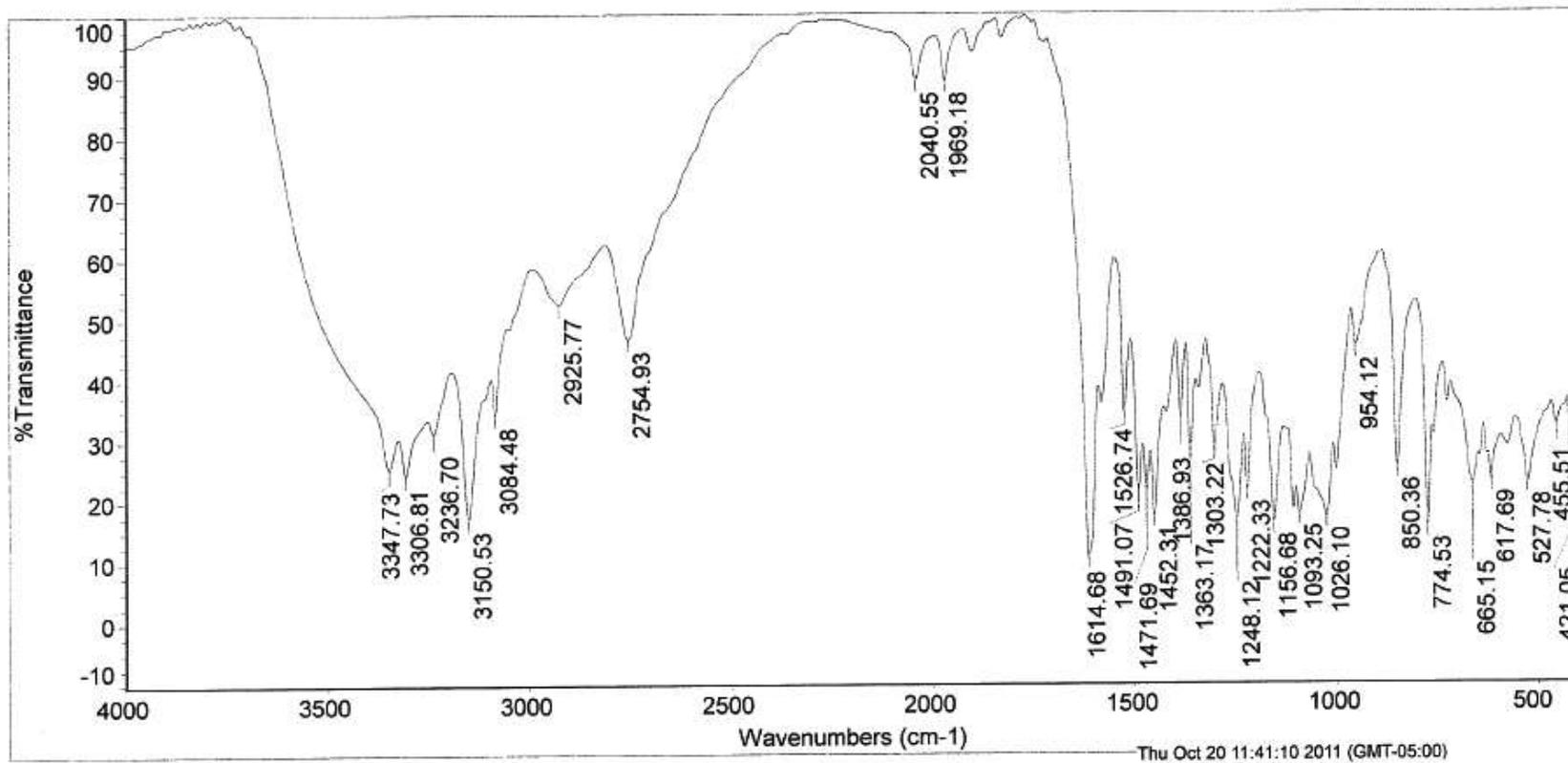
A8. Espectro infrarrojo de la mezcla física HAPTSC- β -CD.



OBSERVACIONES: MUESTRA: MF 2
COMPUESTOS DE COORDINACION

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

A9. Espectro infrarrojo de la mezcla física $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta\text{-CD}$.



OBSERVACIONES: MUESTRA: MF3
COMPUESTOS DE COORDINACION

Método de análisis: Pastilla KBr
Nicolet iS10 Spectrometer
Thermo Fisher Scientific

A10. Espectro infrarrojo de la mezcla física $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}$.

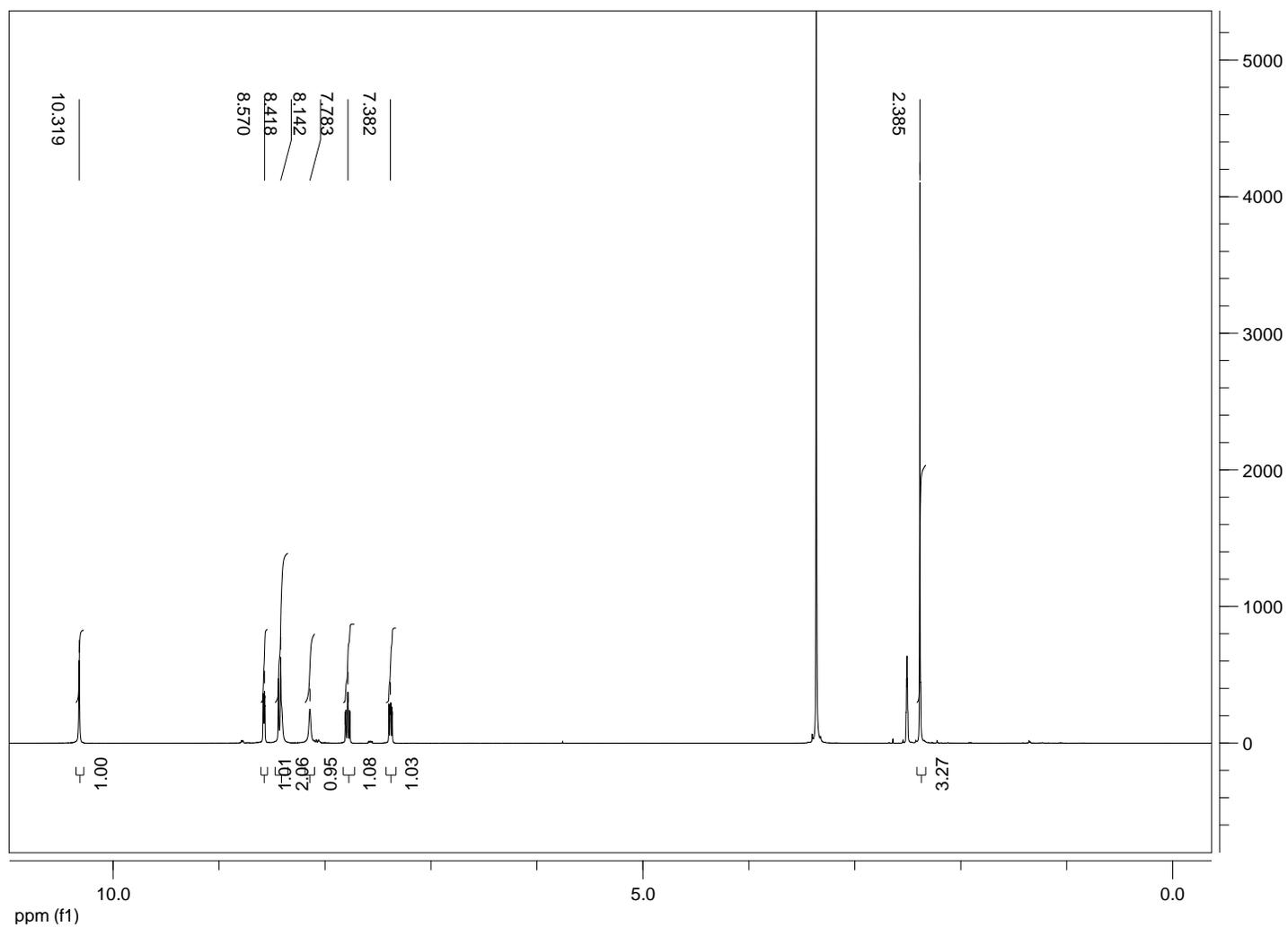
106 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

B. Anexo: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de los compuestos estudiados.

- B1. Espectro RMN ^1H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.
- B2. Espectro RMN ^{13}C del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.
- B3. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.
- B4. Espectro RMN ^1H de la ciclodextrina hidrato.
- B5. Espectro RMN ^{13}C de la ciclodextrina hidrato.
- B6. Espectro del experimento bidimensional HMQC de la ciclodextrina hidrato.
- B7. Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).
- B8. Espectro RMN ^{13}C del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).
- B9. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).
- B10. Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en DMSO- d_6 después de tres horas de encontrarse en solución.
- B11. Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.
- B12. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.
- B13. Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.

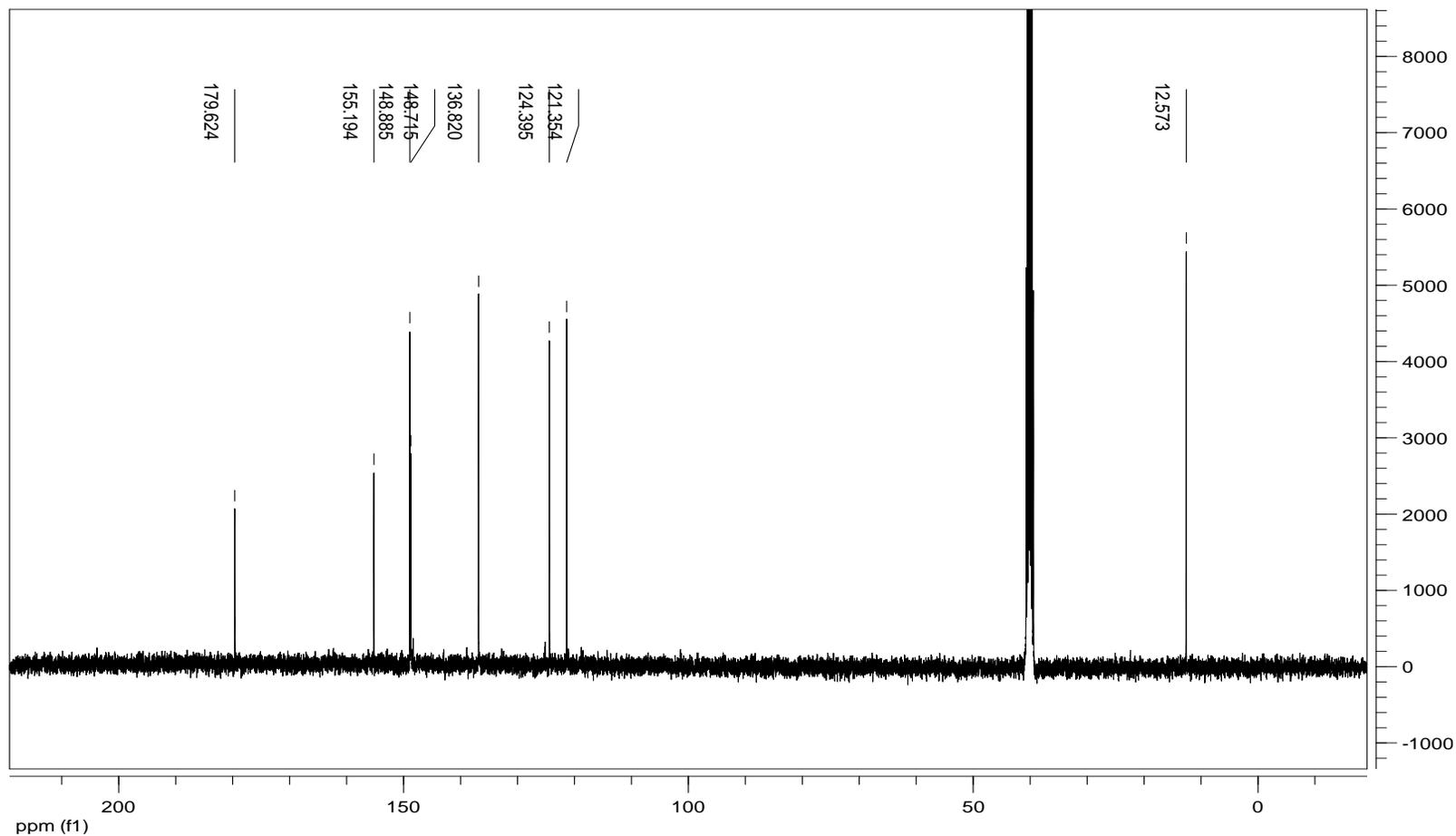
108 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

B14. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.

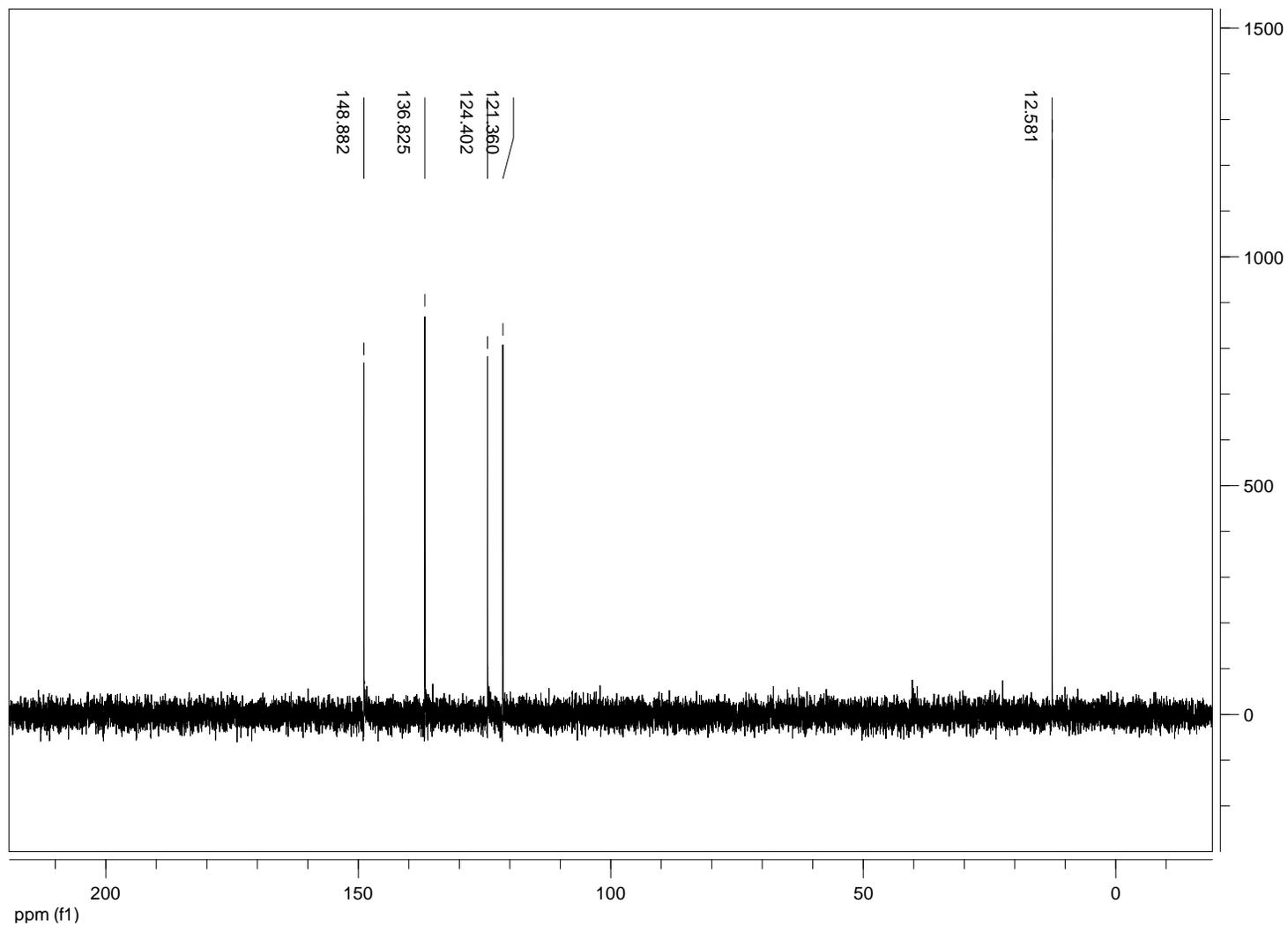


B1. Espectro RMN ¹H del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

110 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

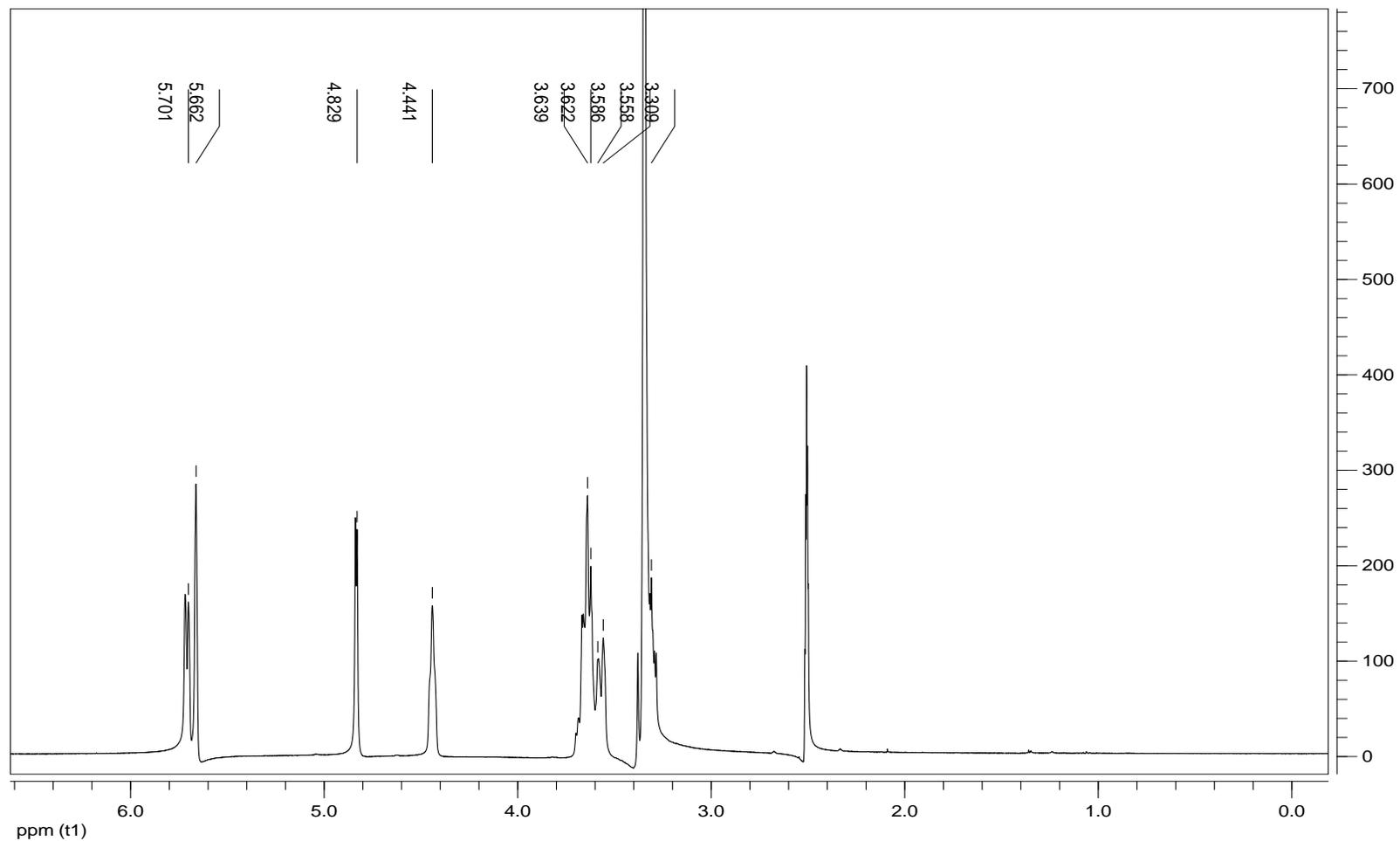


B2. Espectro RMN ^{13}C del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

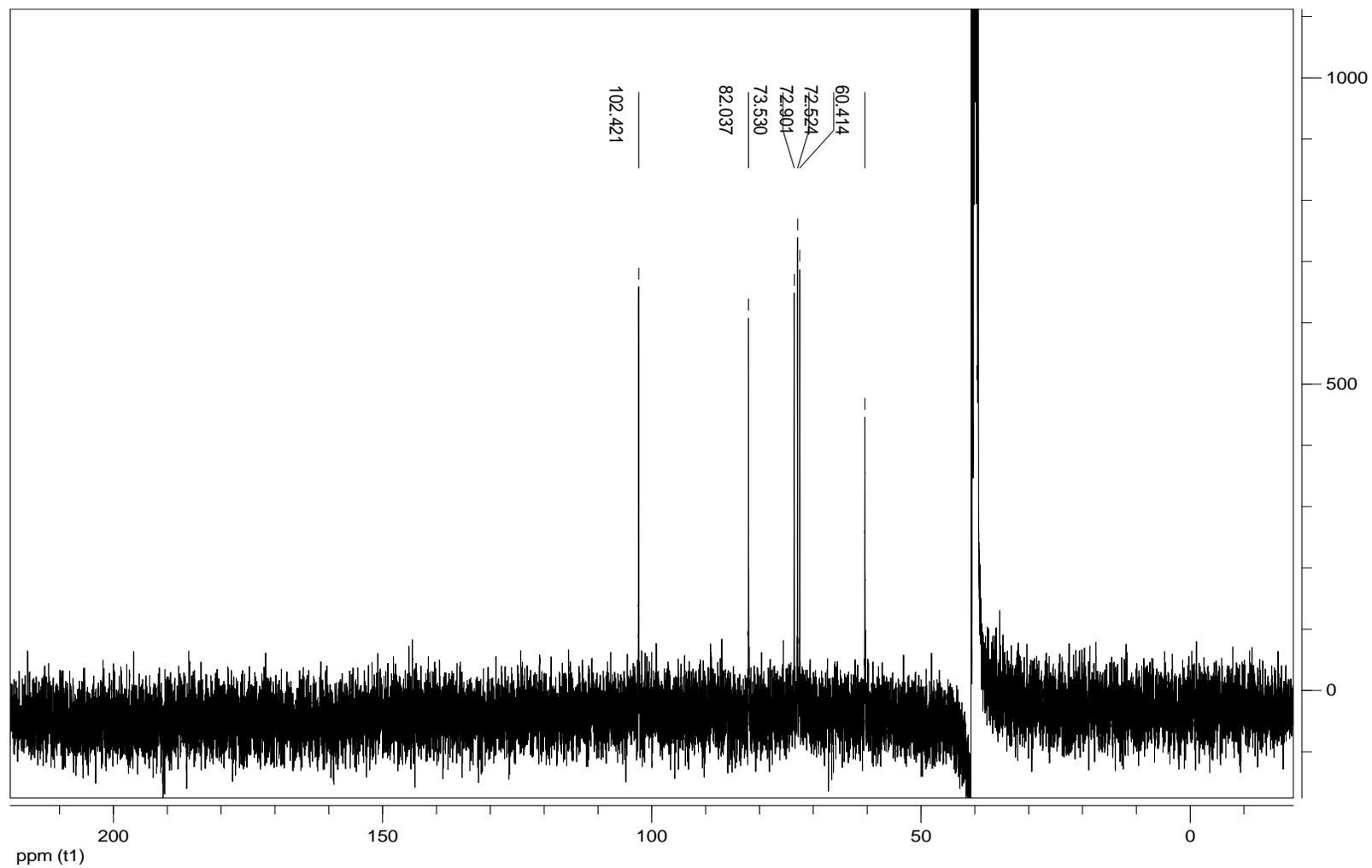


B3. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

112 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

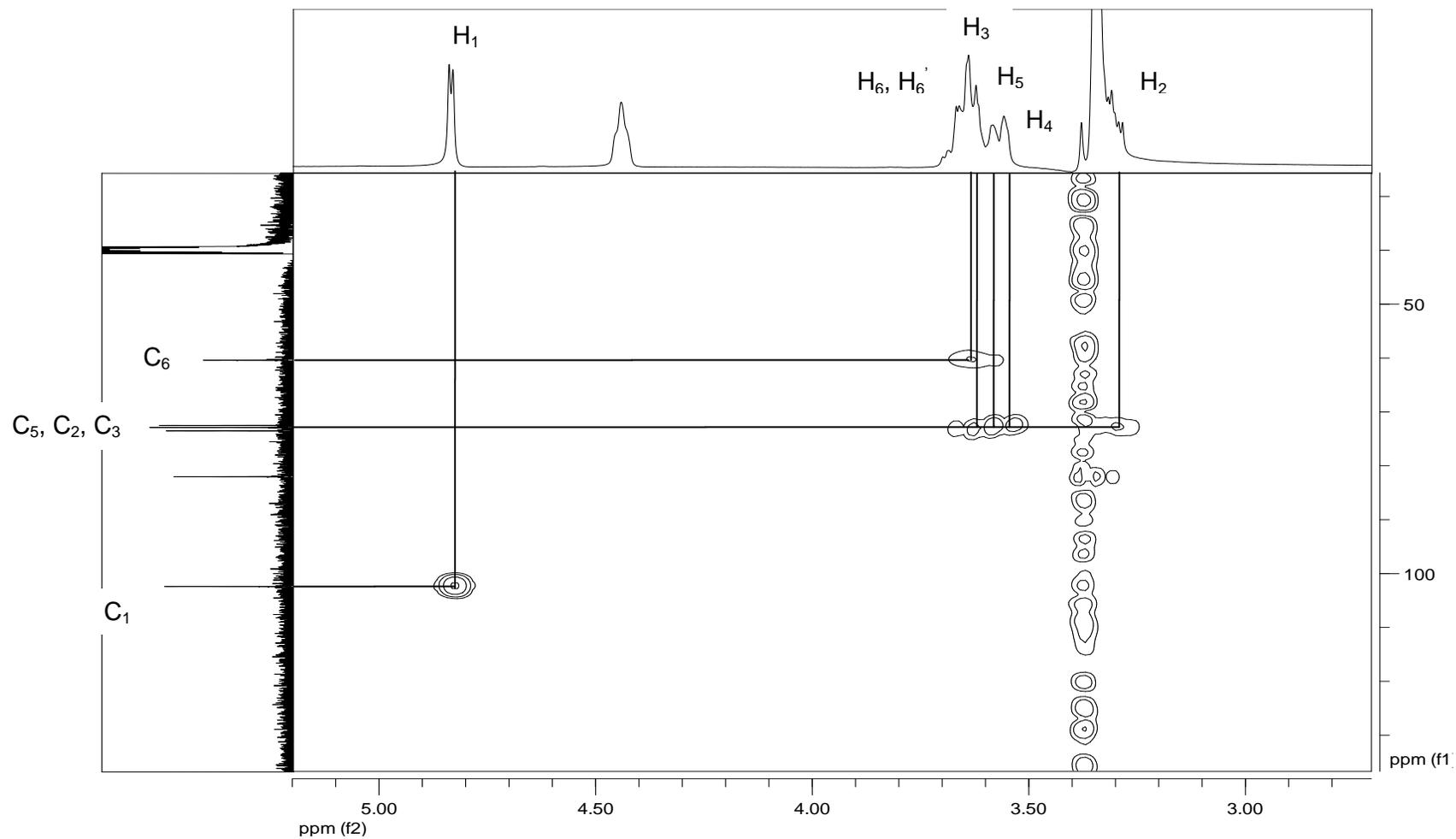


B4. Espectro RMN ^1H de la ciclodextrina hidratado.

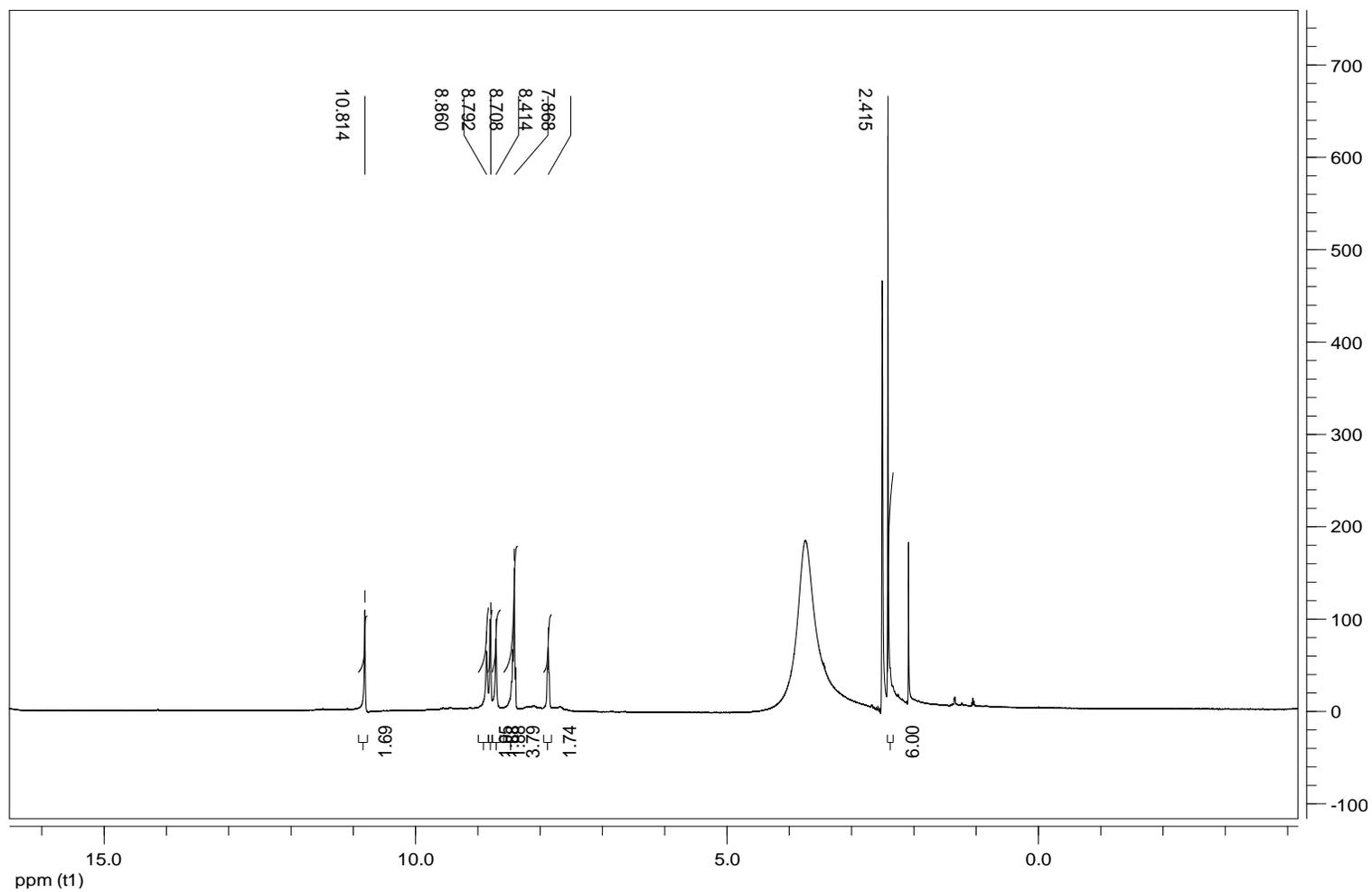


B5. Espectro RMN ^{13}C de la ciclodextrina hidratado.

114 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

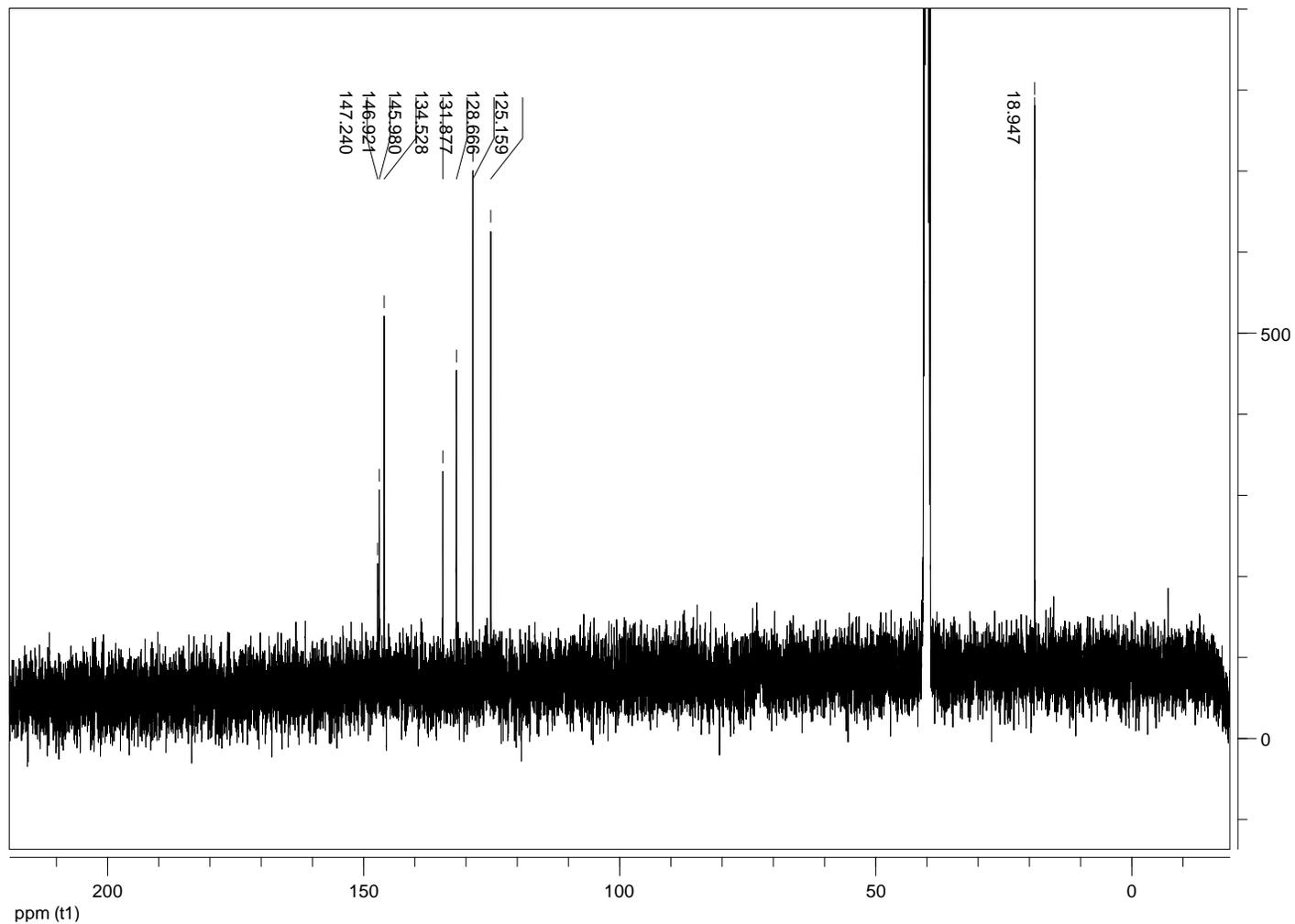


B6. Espectro del experimento bidimensional HMQC de la ciclodextrina hidratado.

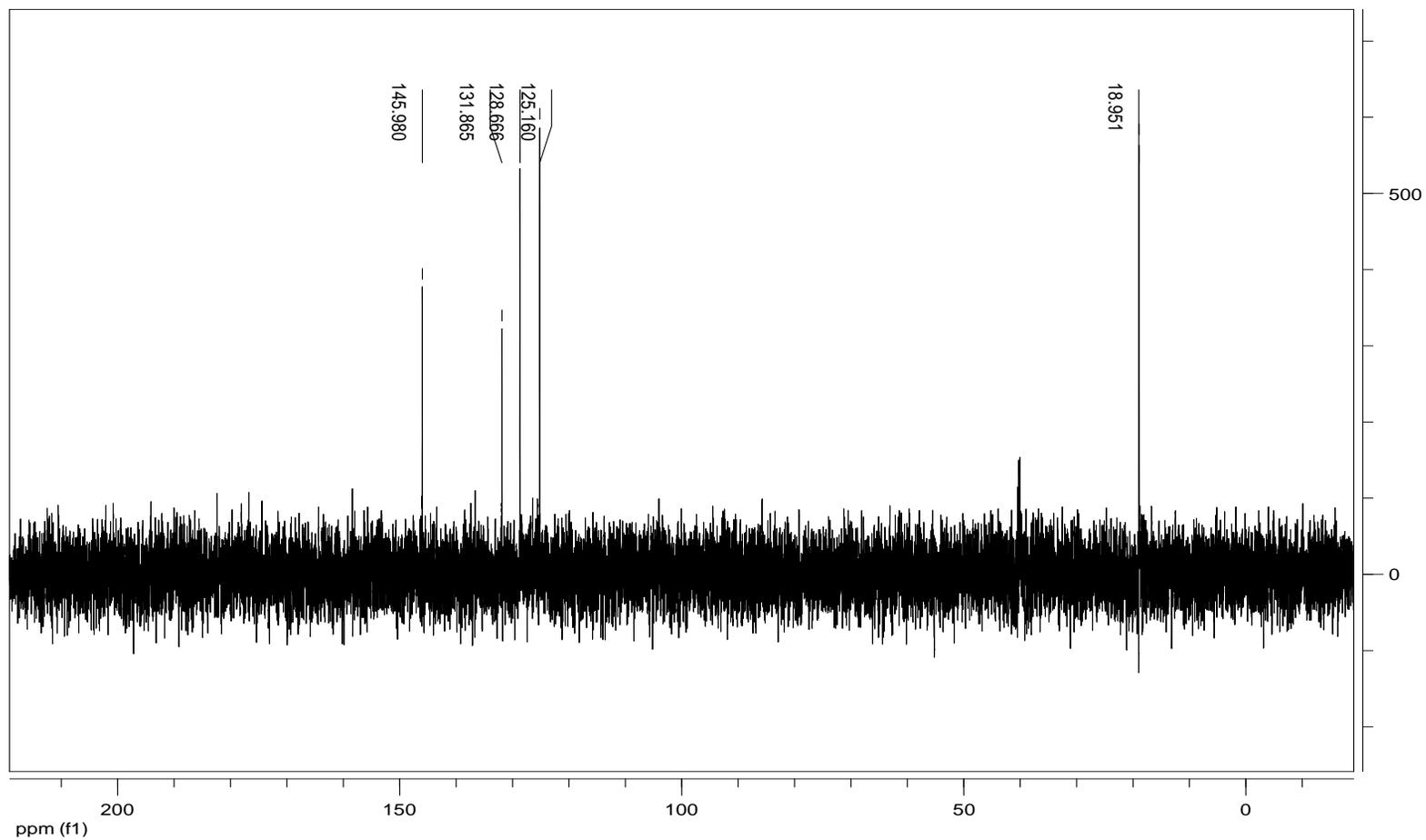


B7. Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

116 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

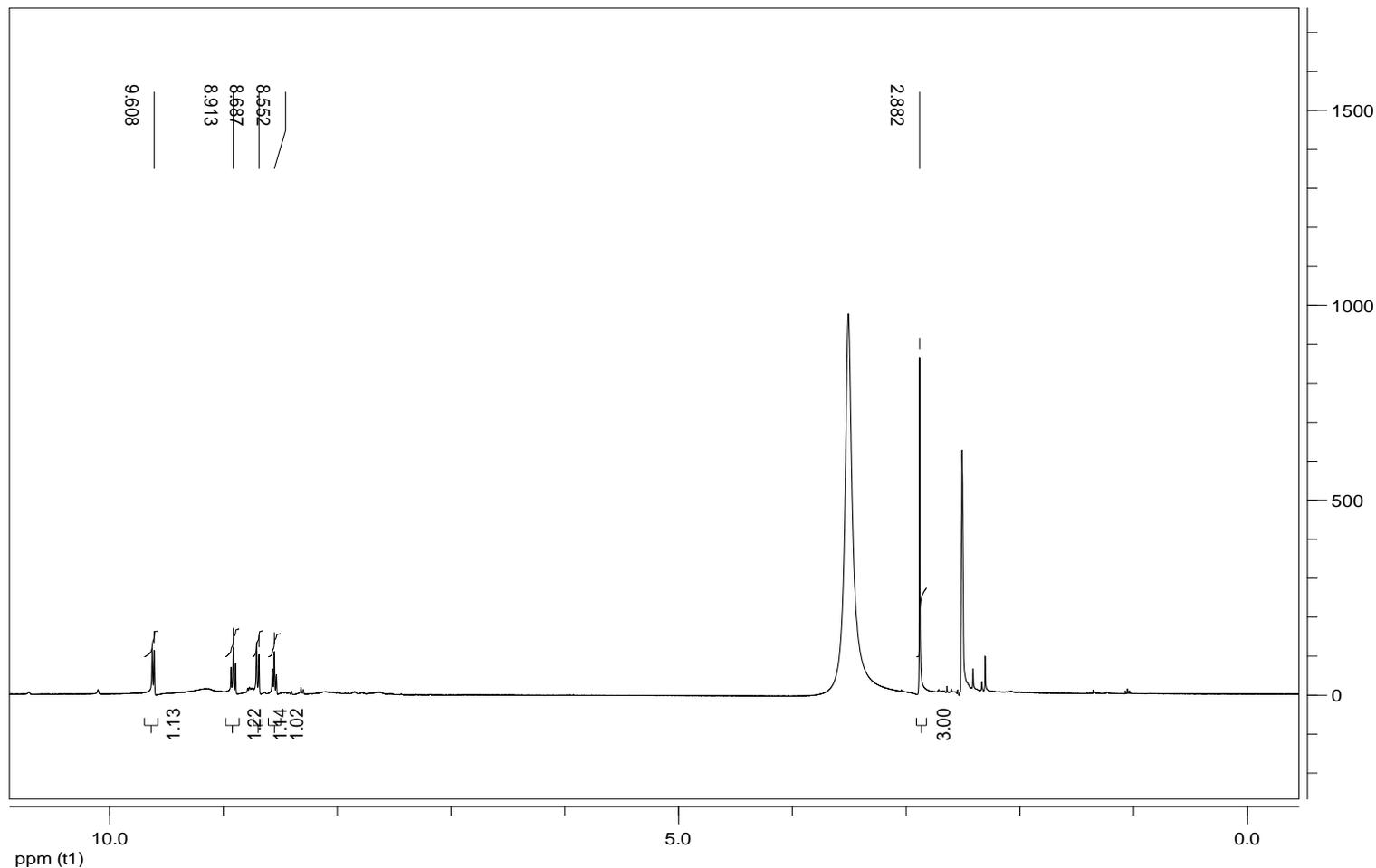


B8. Espectro RMN ^{13}C del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

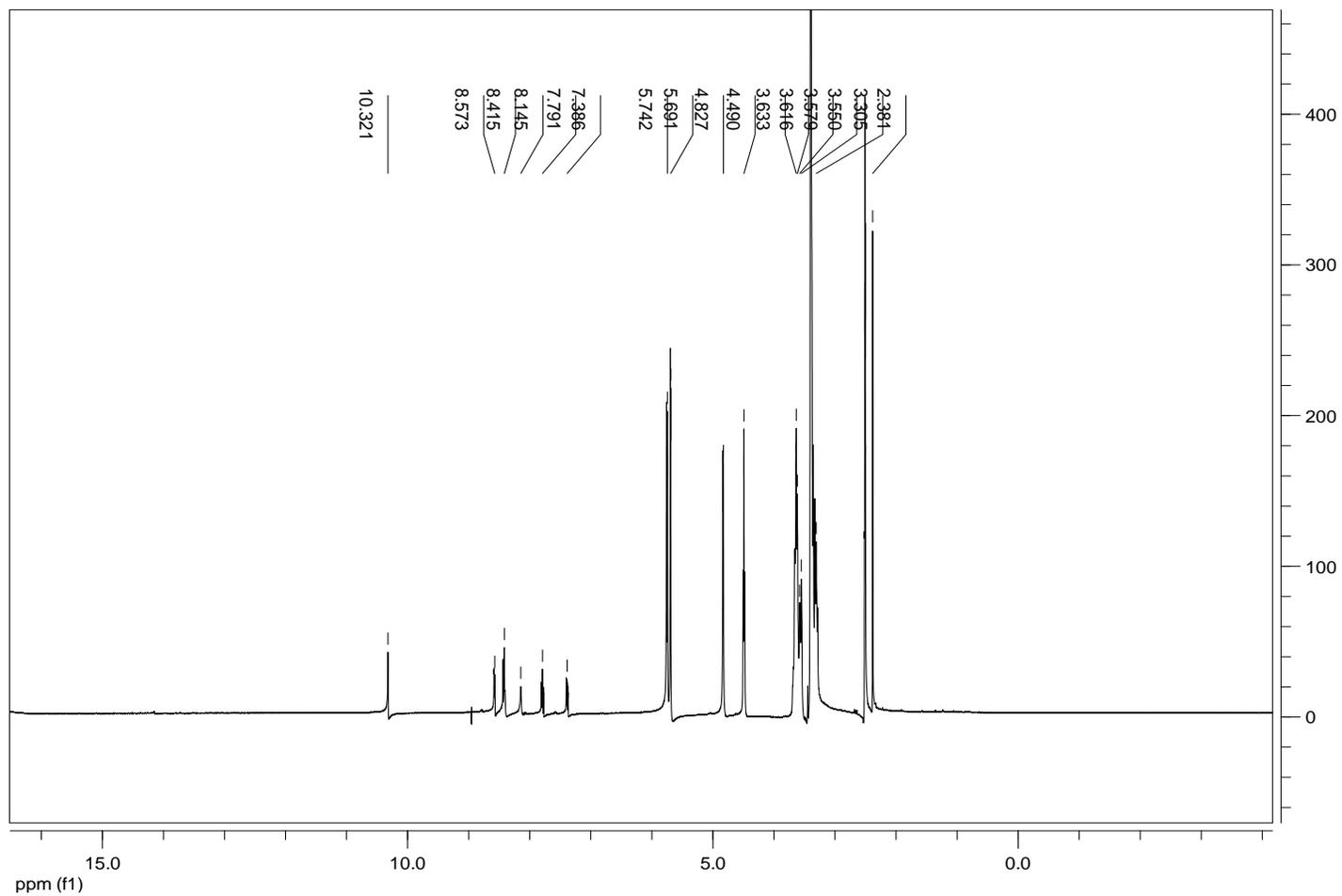


B9. Espectro del experimento de RMN ^{13}C DEPT-135 del compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

118 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

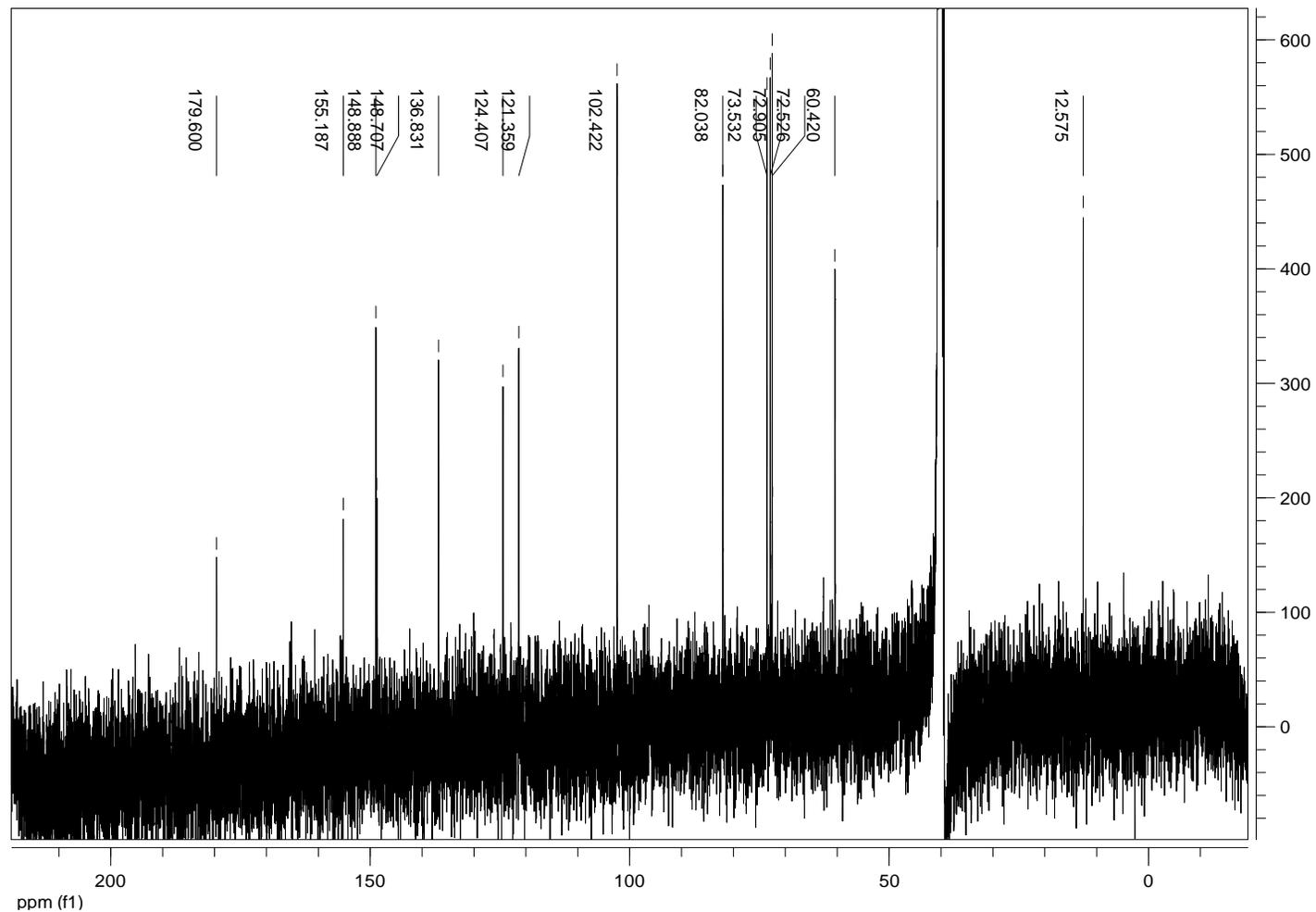


B10. Espectro RMN ^1H del compuesto de coordinación de cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III) en DMSO-d_6 después de tres horas de encontrarse en solución.

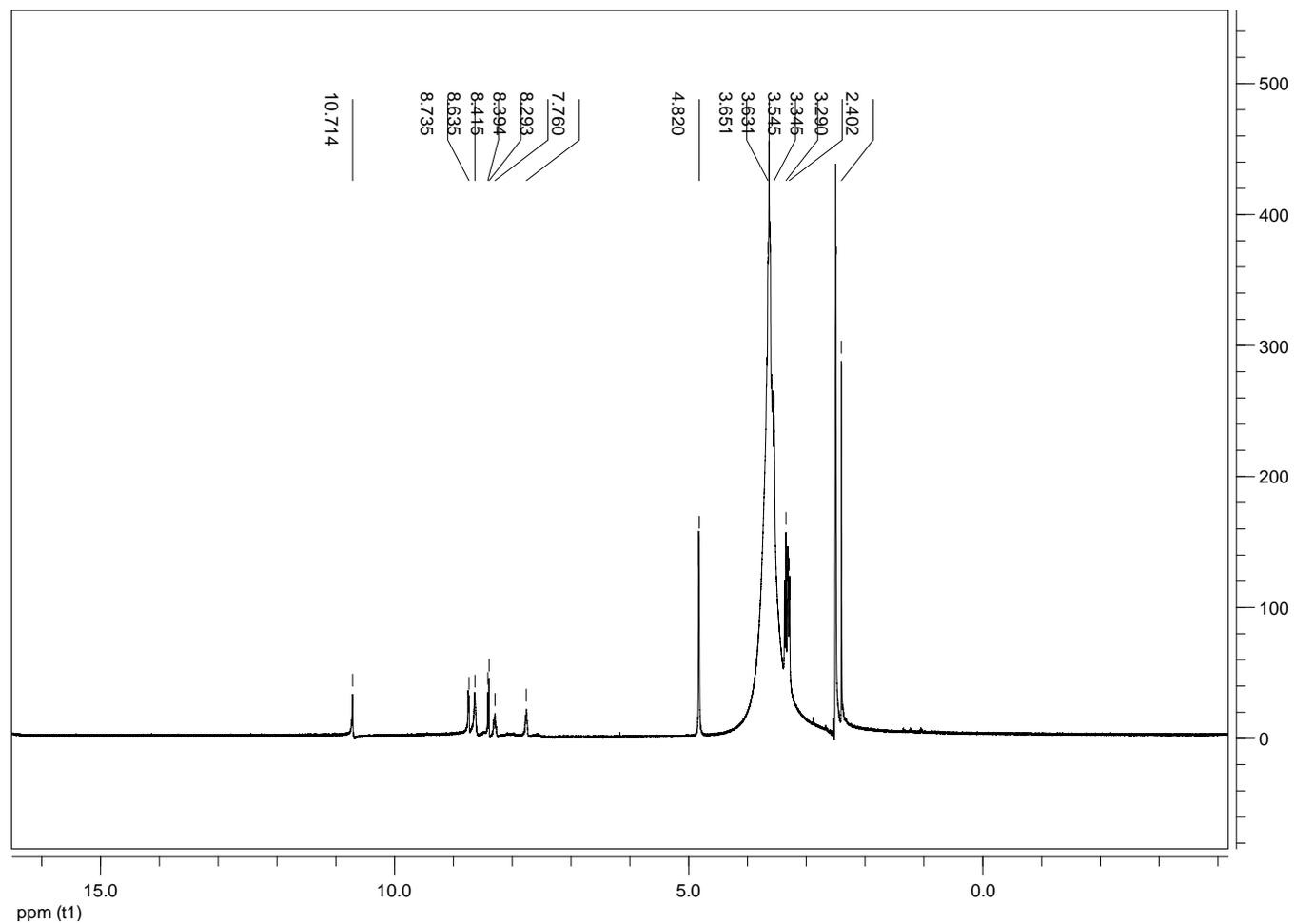


B11. Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.

120 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

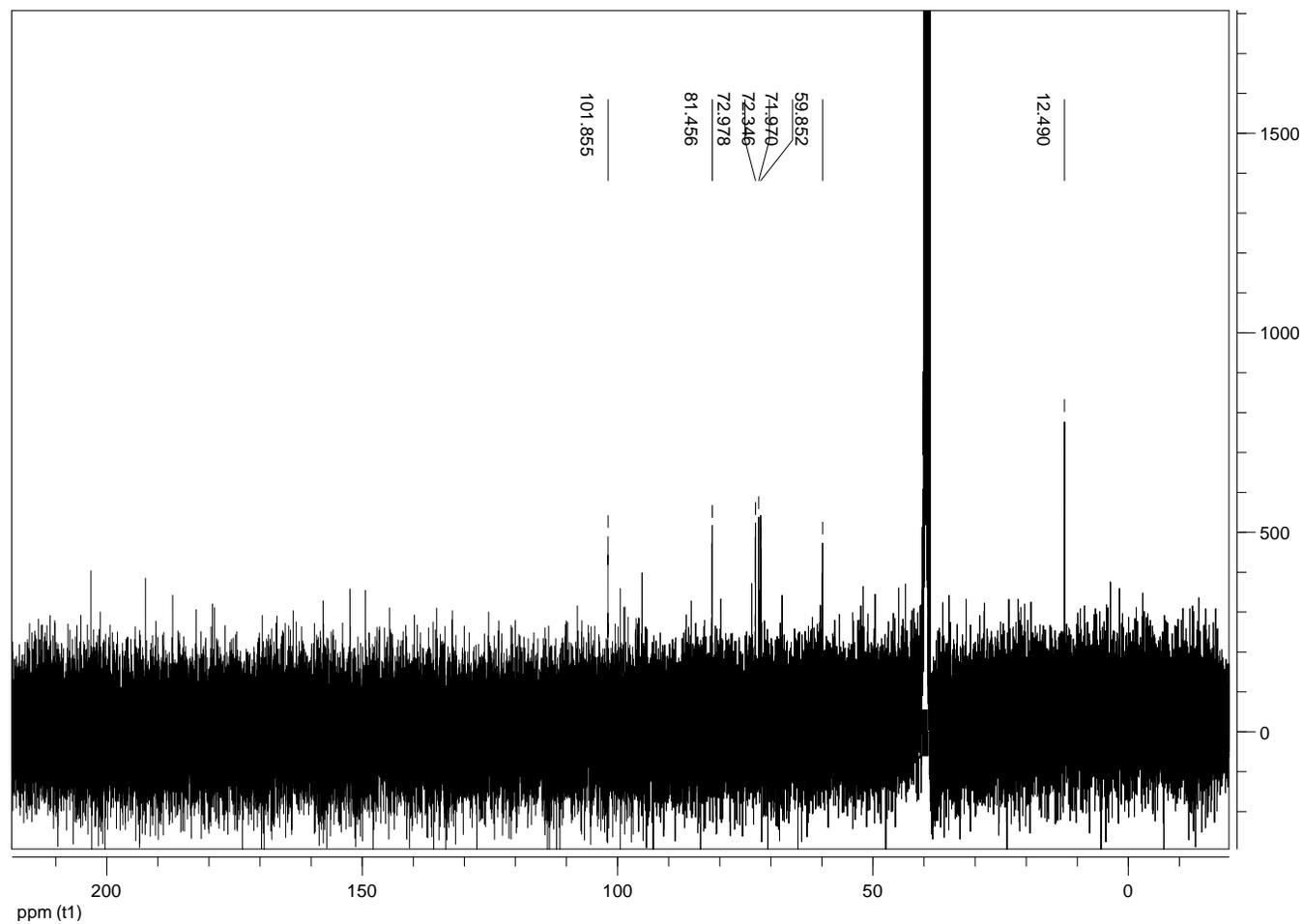


B12. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -ciclodextrina.



B13. Espectro de RMN ^1H para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-ciclodextrina}$.

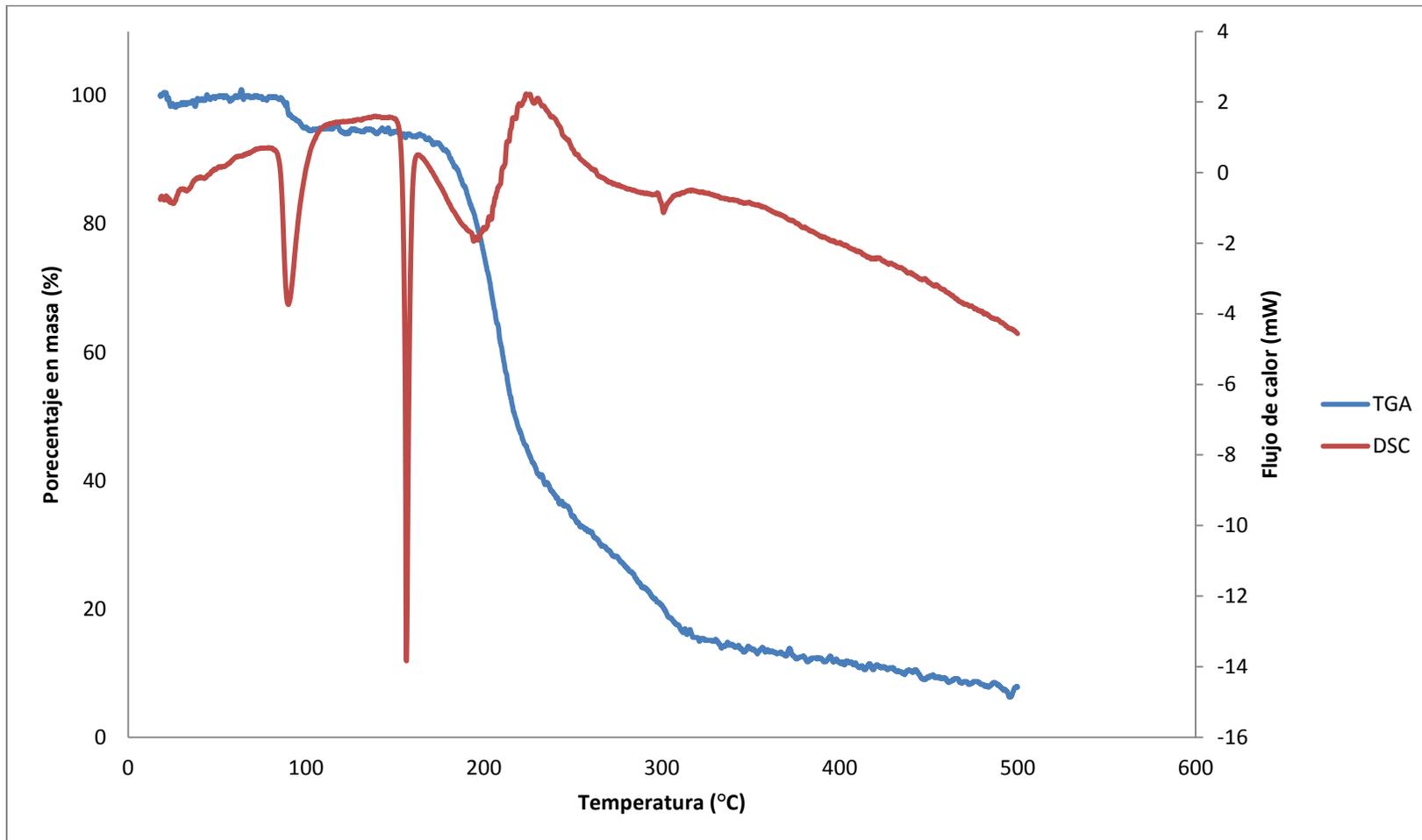
122 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica



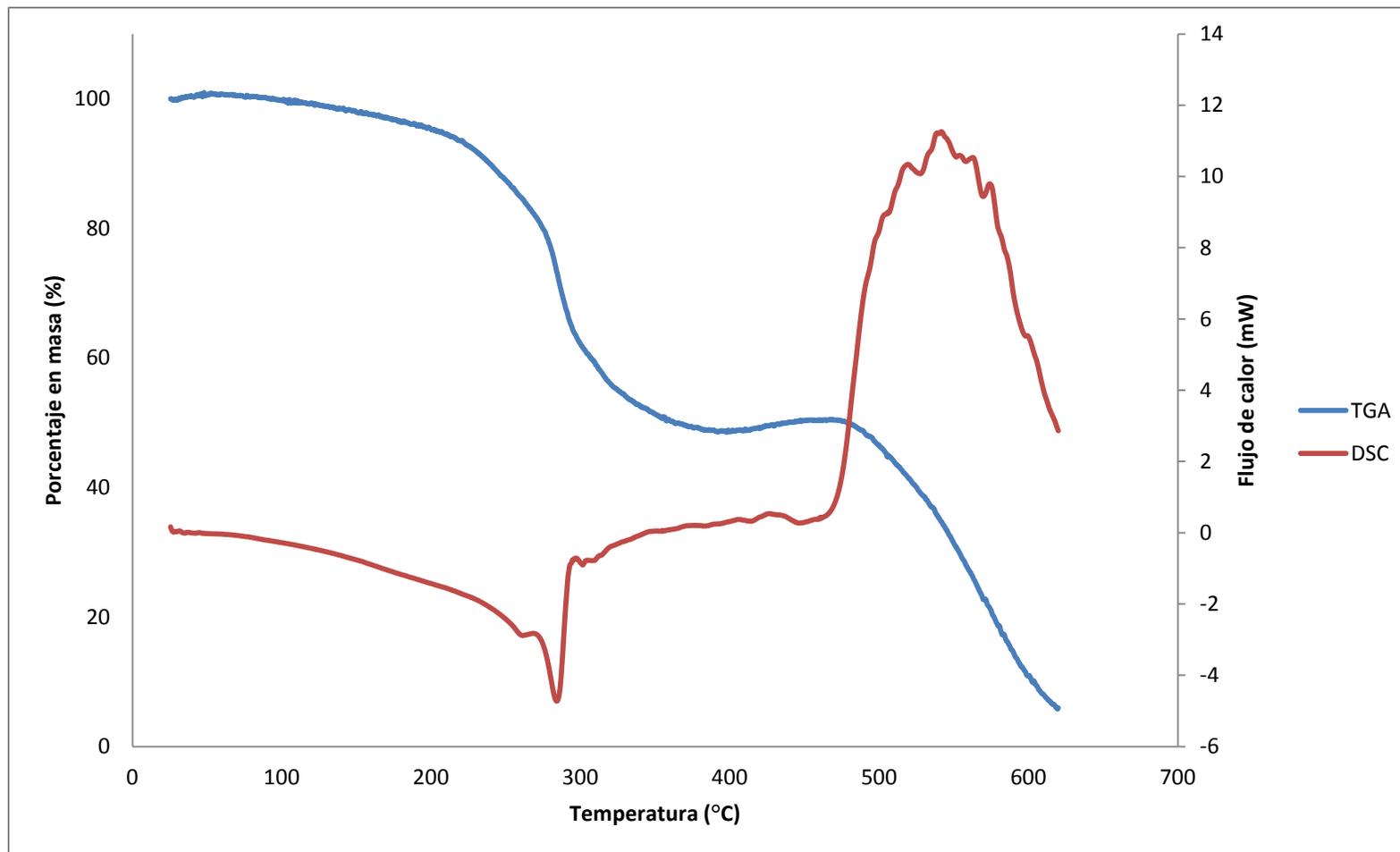
B14. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -ciclodextrina.

C. Anexo: Análisis térmico de los compuestos estudiados

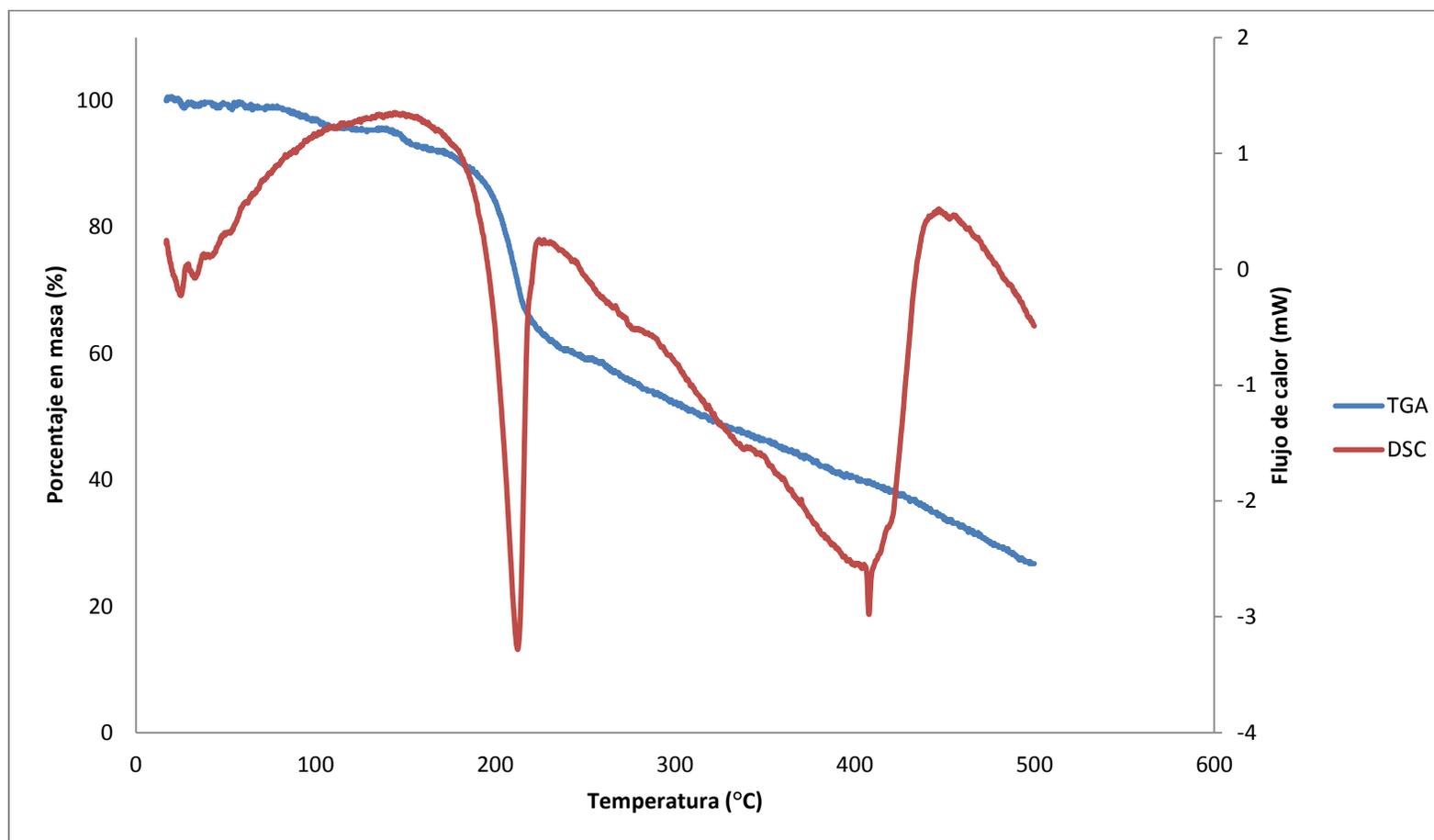
- C1. Curvas de TGA y DSC para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.
- C2. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II).
- C3. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).
- C4. Curvas de TGA y DSC para la β -ciclodextrina hidrato.
- C5. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación HAPTSC/ β -CD.
- C6. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2/\beta$ -CD.
- C7. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta$ -CD.
- C8. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física HAPTSC- β -CD.
- C9. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2$ - β -CD.
- C10. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3$ - β -CD.



C1. Curvas de TGA y DSC para el ligante 2-acetilpiridina tiosemicarbazona.

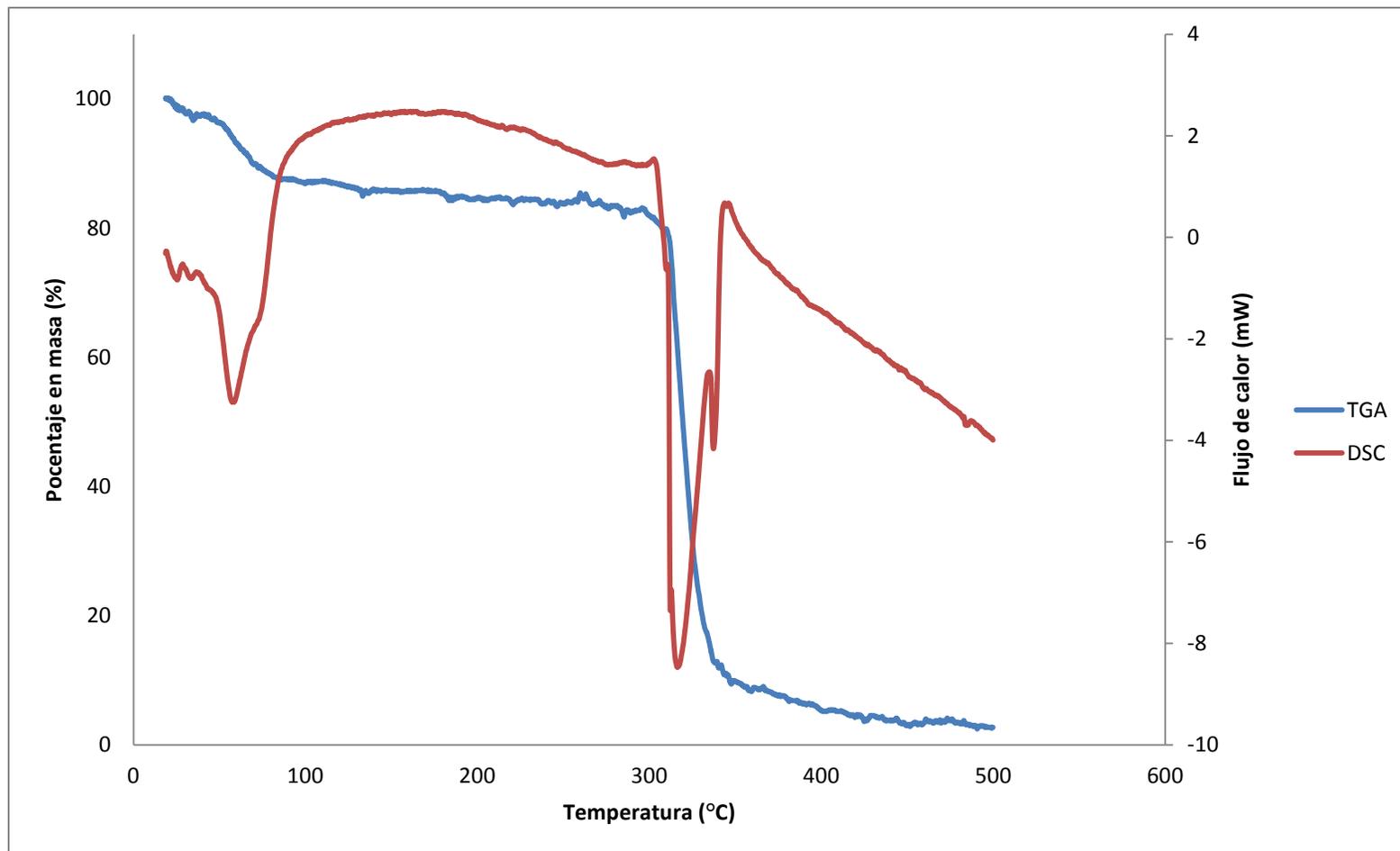


C2. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)níquel(II).

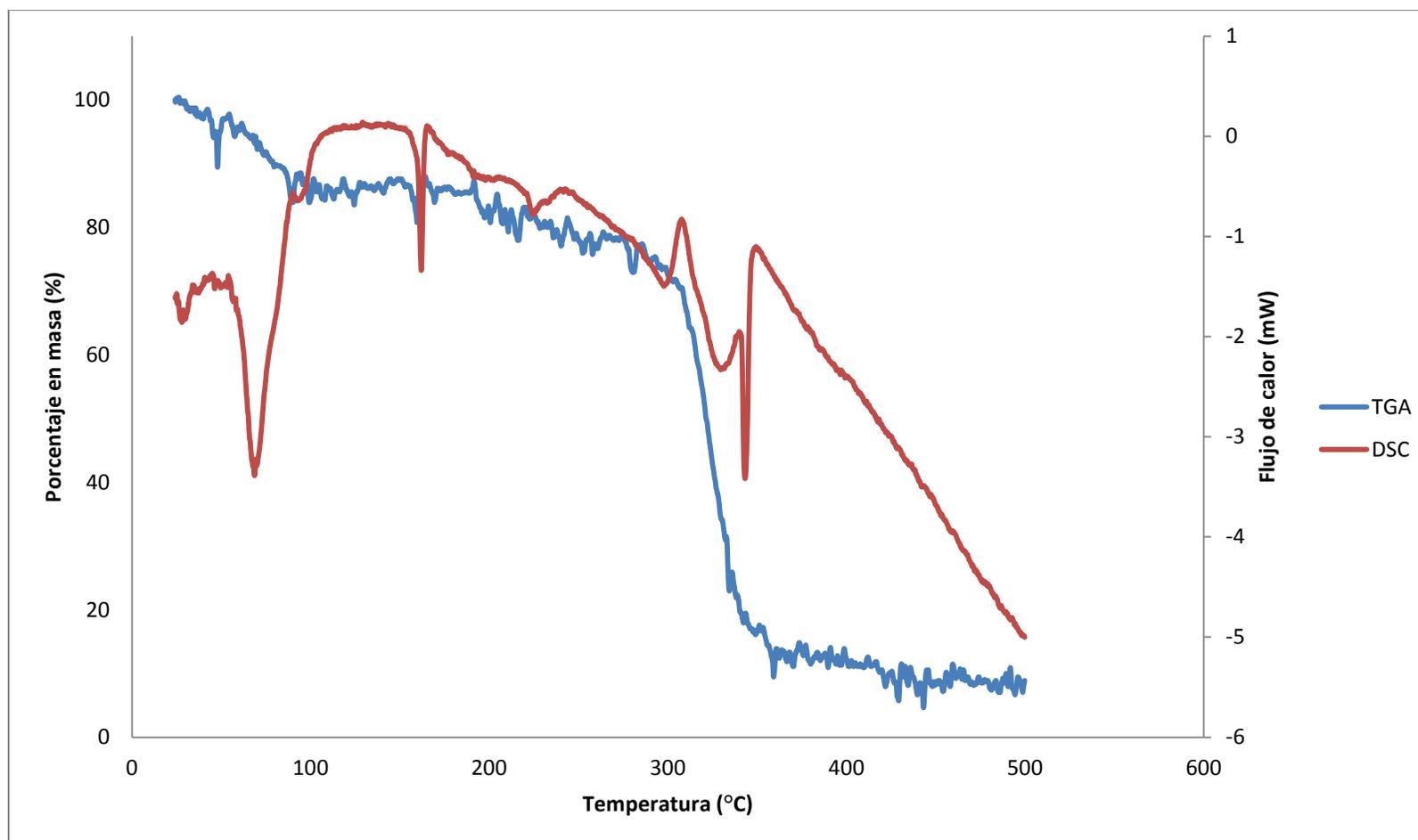


C3. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de coordinación cloruro de bis(2-acetilpiridina tiosemicarbazona)rodio(III).

128 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

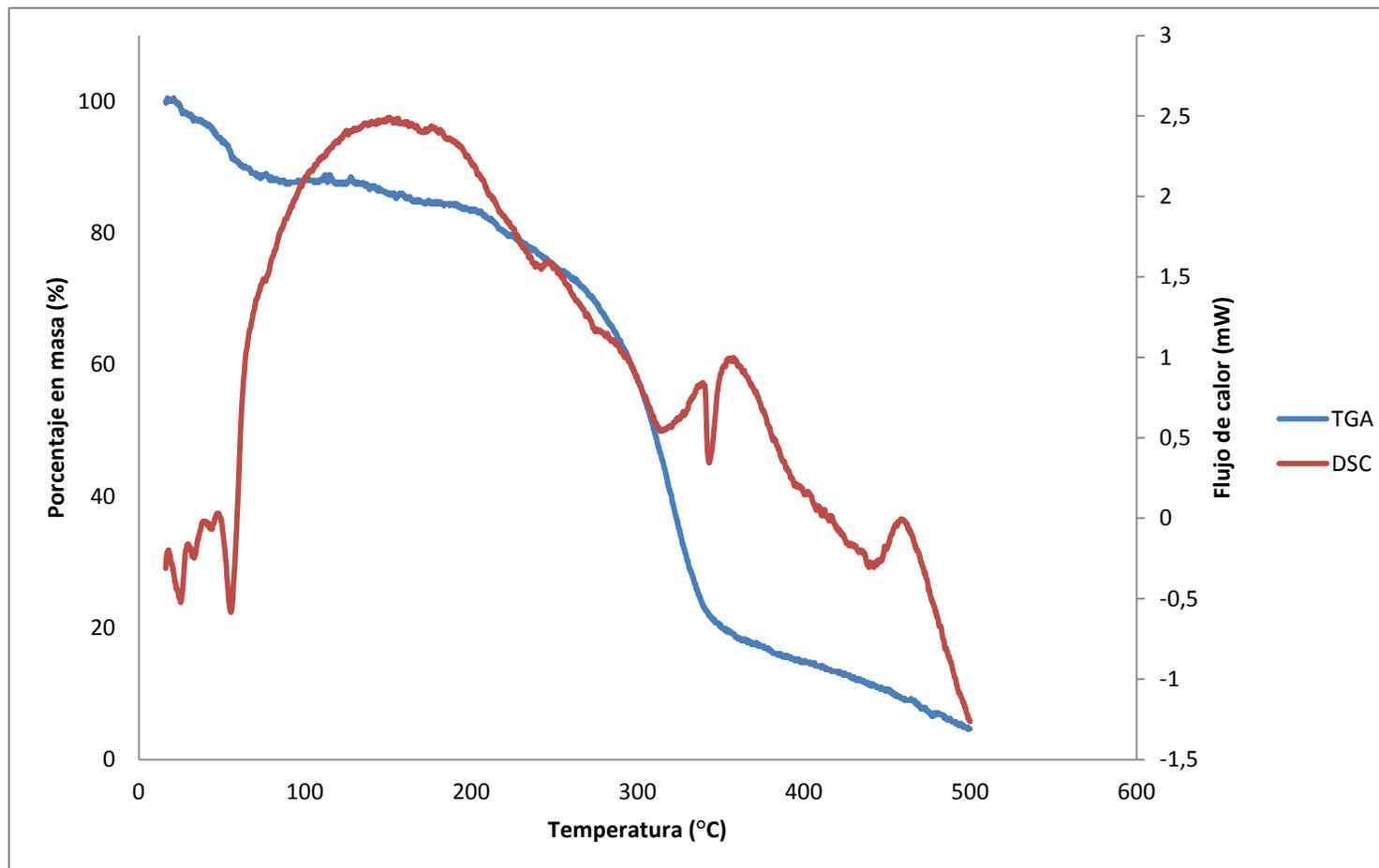


C4. Curvas de TGA y DSC para la β -ciclodextrina hidrato.

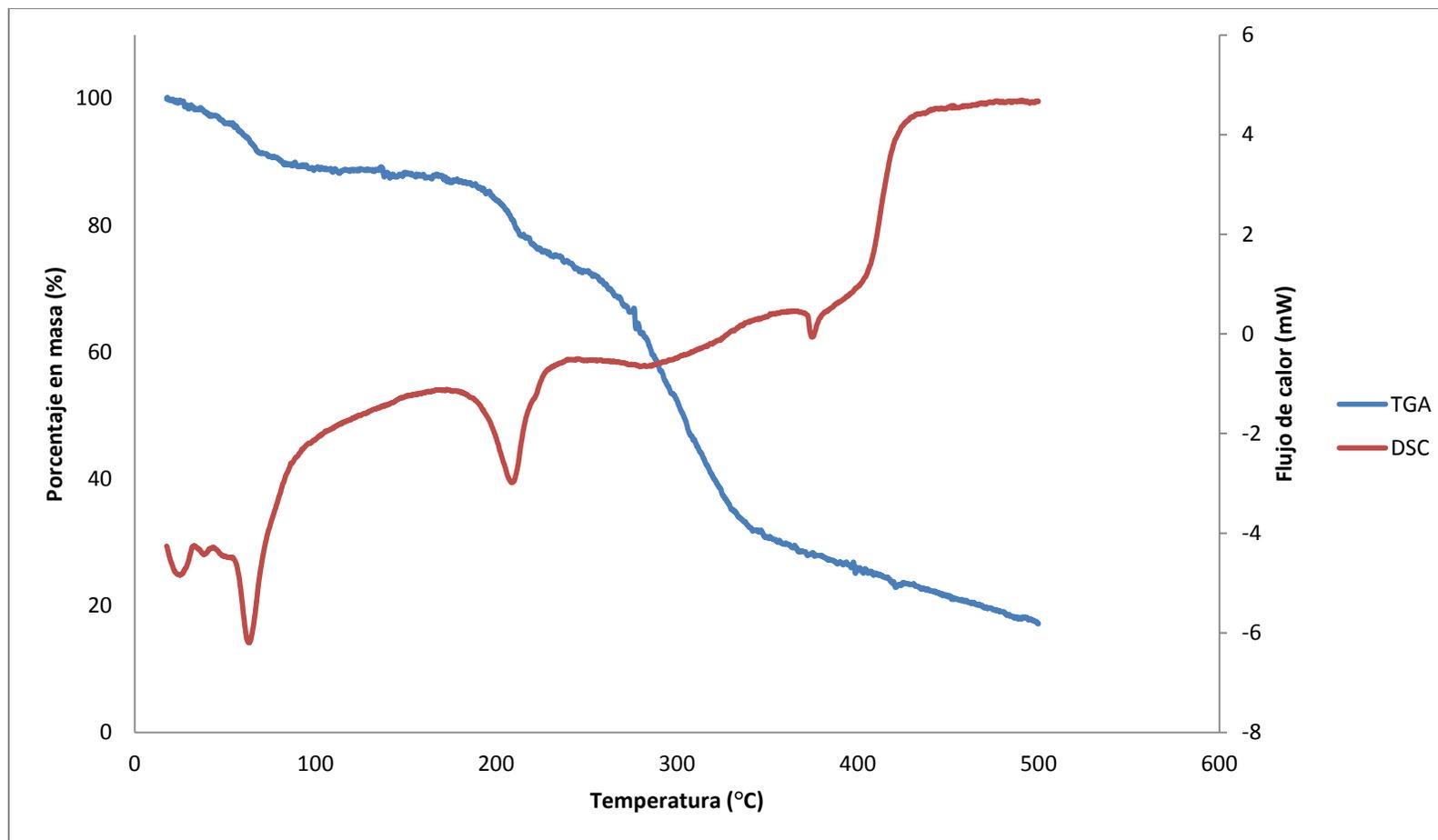


C5. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación HAPTSC/β-CD.

130 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

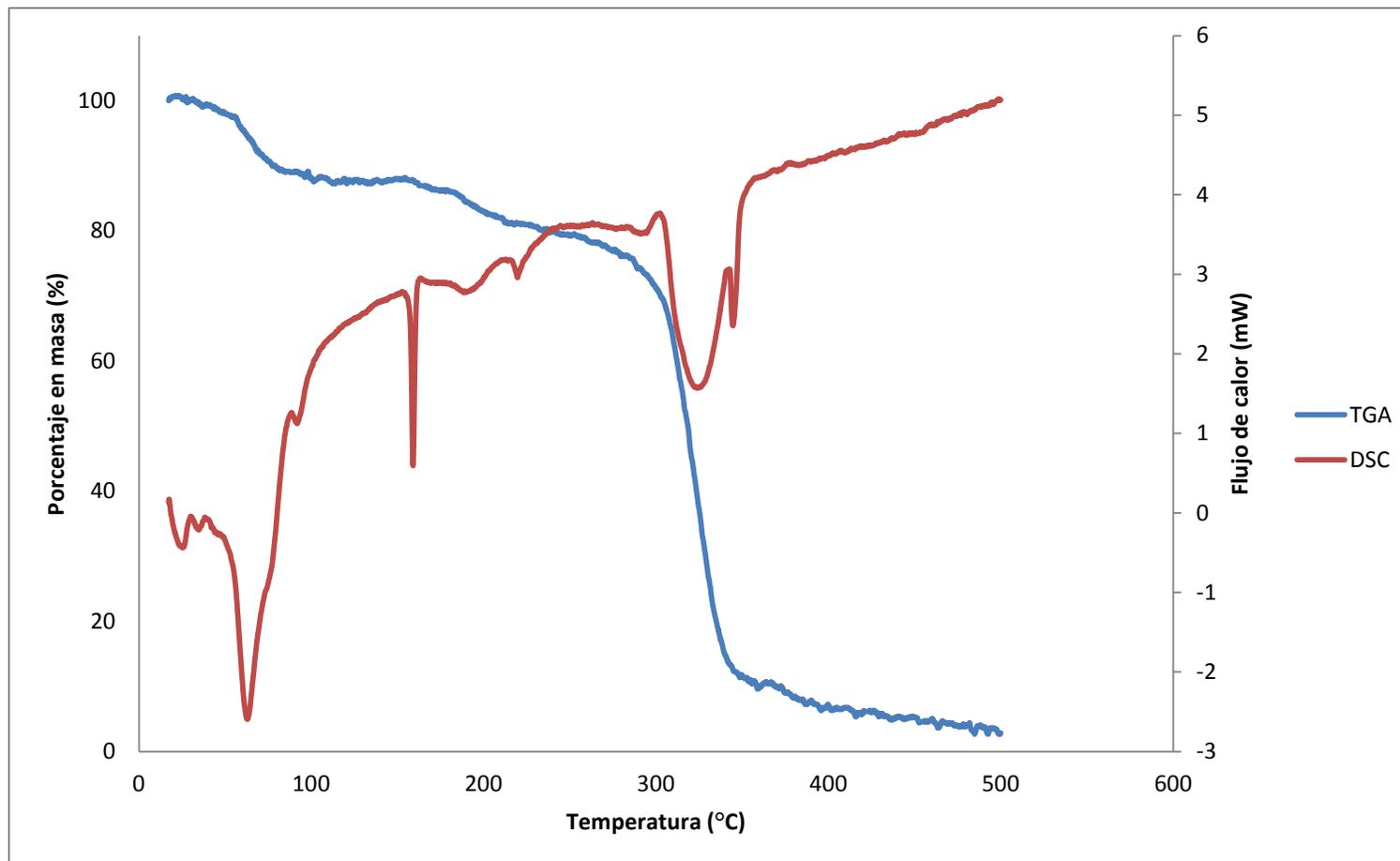


C6. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación $[Ni(HAPTSC)_2]Cl_2/\beta$ -CD.

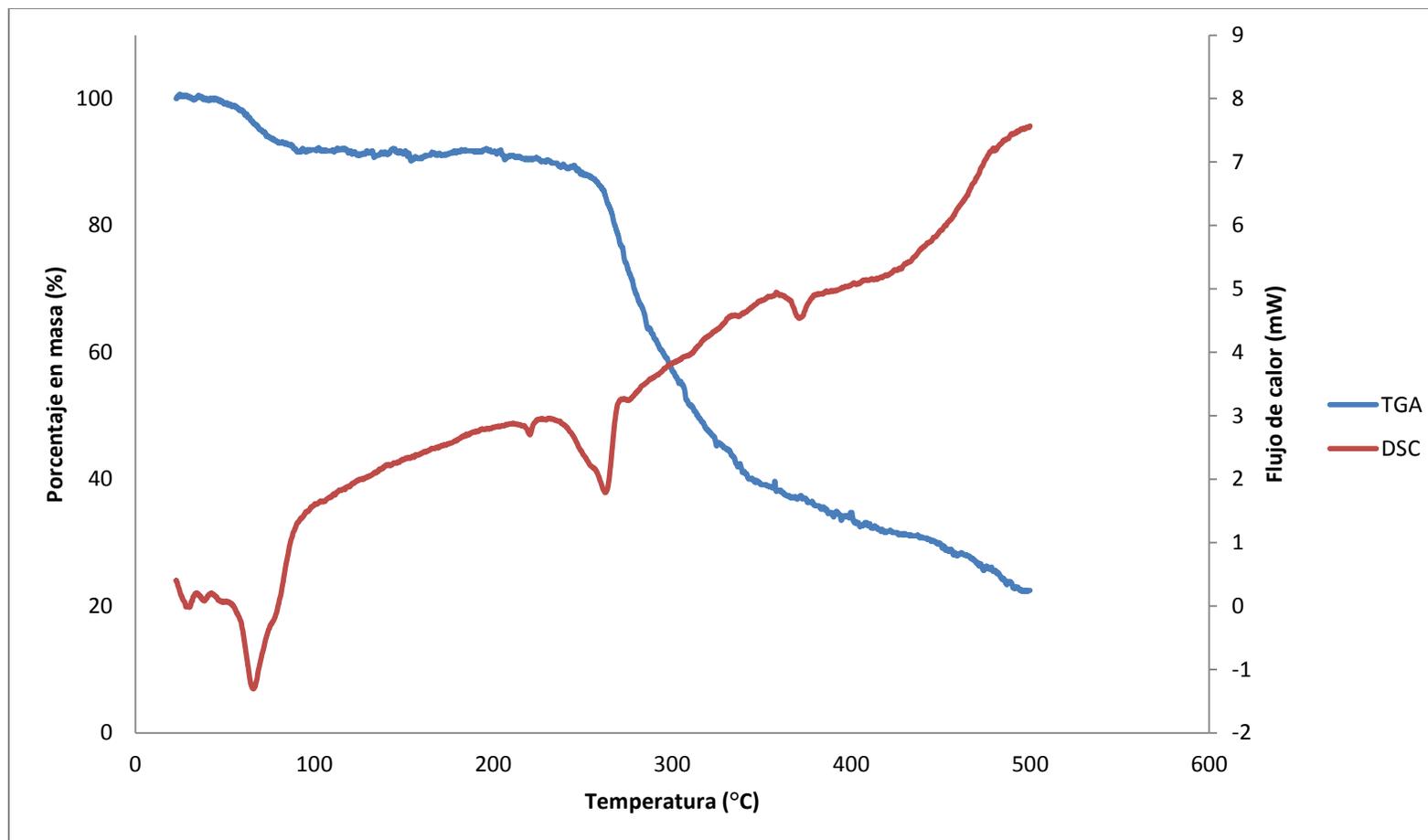


C7. Curvas de TGA y DSC para el compuesto de asociación $[\text{Rh}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_3/\beta\text{-CD}$.

132 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica

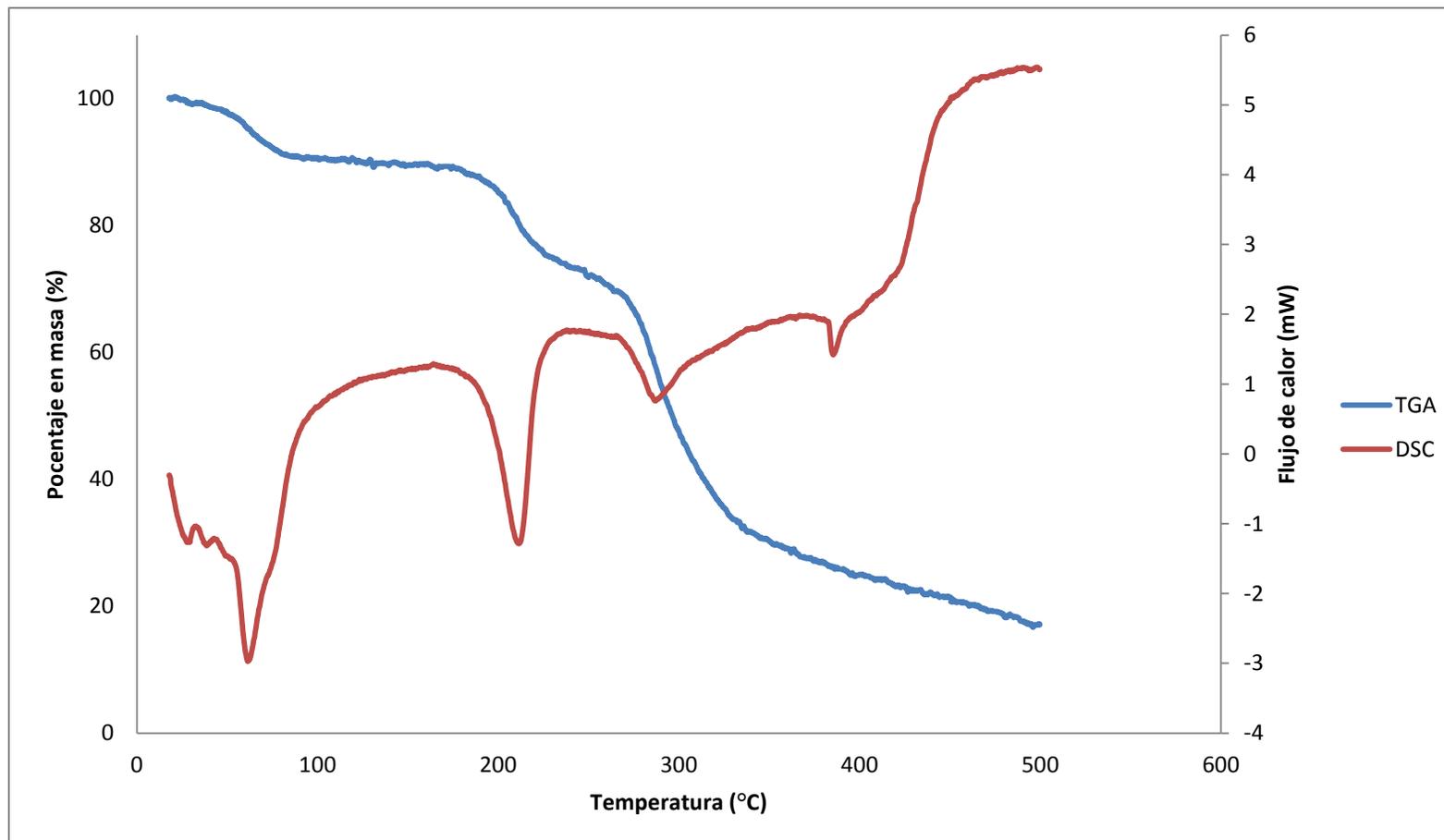


C8. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física HAPTSC- β -CD.



C9. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física $[\text{Ni}(\text{HAPTSC})_2]\text{Cl}_2\text{-}\beta\text{-CD}$.

134 Preparación y caracterización de compuestos de asociación y/o inclusión entre β -ciclodextrina y compuestos de coordinación de rodio(III) y níquel(II) y su actividad biológica



C10. Curvas de TGA y DSC para la mezcla física $[Rh(HAPTSC)_2]Cl_3-\beta-CD$.

Bibliografía

1. Ronconi, L.; Sadler, P.J. Using coordination chemistry to design new medicines. *Coord. Chem. Rev.* 2007. **251**: 1633-1648.
2. Rosenberg, B. Some biological effects of platinum compounds. New agents for the control of tumours. *Platinum Met. Rev.* 1971. **15** (2): 42-51.
3. Jamieson, E.R.; Lippard, S.J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.* 1999. **99**: 2467-2498.
4. Reedjik, J. Why does cisplatin reach guanine-N7 with competing S-donor ligands available in the cell?. *Chem. Rev.* 1999. **99**: 2499-2510.
5. Wong, E.; Giandomenico, C.M. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.* 1999. **99**: 2451-2466.
6. Farrell, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coord. Chem. Rev.* 2002. **232**: 1-4.
7. Nyholm, R.S. The stereochemistry and valence states of nickel. *Chem. Rev.* 1953. **53**: 263-308.
8. Fraústo da Silva, J.J.R.; Williams, R.J.P. The biological chemistry of elements. The inorganic chemistry of life. Oxford (UK). Oxford University Press. 1991. pp. 400-410.
9. Li, Y.; Zamble, D.B. Nickel homeostasis and nickel regulation: an overview. *Chem. Rev.* 2009. **109**: 4617-4643.
10. Uma, R.; Crévisy, C.; Grée, R. Transposition of allylic alcohols into carbonyl compounds mediated by transition metal complexes. *Chem. Rev.* 2003. **103**: 27-51.
11. Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S.P. N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis. *Chem. Rev.* 2009. **109**: 3612-3676.
12. Fanning, J.C.; Lickfield, G.C.; Daman, M.E.; Ivey, K.M. The reaction of amines with N,N'-ethylenebis(salicylideneiminato)(nitrate)-Fe(III) and related complexes. *Inorg. Chem. Acta* 1986. **112**(1): 23-27.

13. Kleij, A.W.; Kuil, M.; Tooke, D.M.; Lutz, M.; Spek, A.L.; Reek, J.N.H. Zn^{II}-salphen complexes as versatile building blocks for the construction of supramolecular box assemblies. *Chem. Eur. J.* 2005. **11**: 4743-4750.
14. Bruijninx, P.C.A.; Sadler, P.J. New trend for metal complexes with anticancer activity. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008. **12**: 197-206.
15. Reed, J.E.; Arnal, A.A.; Neidle, S.; Vilar, R. Stabilization of G-quadruplex DNA and inhibition of telomerase activity by square-planar Nickel(II) complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2006. **128** (18): 5992-5993.
16. Cotton, F.A.; Wilkinson, G. Advanced inorganic chemistry. A comprehensive text. Fourth edition. New York. John Wiley & Sons. 1980. pp. 934-949.
17. Hughes, R.G.; Bear, J.L.; Kimball, A.P. Synergistic effect of rhodium acetate and arabinosylcytosine on L1210. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1972. **13**: 120.
18. Howard, R.A.; Spring, T.G.; Bear, J.L. The interaction of rhodium(II) carboxylates with enzymes. *Cancer Res.* 1976. **36**: 4402-4405.
19. Sinisterra, R.D.; Najjar, R.; Alves, O.L.; Santos, P.S.; Alves de Carvalho, C.A.; Conde da Silva, A.L. The inclusion of rhodium(II)- α -methyl-cinnamate in β -ciclodextrin. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* 1995. **22**: 91-98.
20. Caneiro, M.L.B.; Nunes, E.S.; Peixoto, R.C.A.; Oliveira, R.G.S.; Lourenço, L.H.M.; da Silva, I.C.R.; Simioni, A.R.; Tedesco, A.C.; de Souza, A.R.; Lacava, Z.G.M.; Bão, S.N. Free rhodium(II) citrate and rhodium(II) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy. *J. Nanobiotech.* 2011. **9**: 11.
21. Katsaros, N.; Anagnostopoulou, A. Rhodium and its compounds as potential agents in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 2002. **42**: 297-308.
22. Fagnou, K.; Lautens, M. Rhodium-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions of organometallic compounds. *Chem. Rev.* 2003. **103**: 169-196.
23. Lobana, T.S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. *Coord. Chem. Rev.* 2009. **253**: 977-1055.
24. Tenório, R.P.; Góes, A.J.S.; de Lima, J.G.; de Faría, A.R.; Alves, A.J.; de Aquino, T.M. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. *Quim. Nova* 2005. **28** (6): 1030-1037.
25. Beraldo, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Quim. Nova* 2004. **27** (3): 461-471.
26. Gupta, S.P. Quantitative structure-activity relationship studies on anticancer drugs. *Chem. Rev.* 1994. **94**: 1507-1551.
27. Krishnan, K.; Prathiba, K.; Jayaprakash, V.; Basu, A.; Mishra, N.; Zhou, B.; Hu, S.; Yen, Y. Synthesis and ribonucleotide reductase inhibitory activity of thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. **18**: 6248-6250.

28. Brockman, R.W.; Thomson, J.R.; Bell, M.J.; Skipper, H.E. Observation on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohidrazone. *Cancer Res.* 1956. **16**: 167-170.
29. Lambros, C.; Childs, G.E.; Notsch, J.D.; Scovill, J.P.; Klayman, D.L., Davidson Jr.; D.E. In vitro assessment of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982. **22** (6): 981-984.
30. Dodd, R.H.; Ouannès, C.; Robert-Géro, M.; Potier, P. Hybrid molecules: Growth inhibition of *Leishmania donovani* promastigotes by thiosemicarbazones of 3-carboxy- β -carboline. *J. Med. Chem.* 1989. **32**: 1272-1276.
31. Szejtli, J. Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure Appl. Chem.* 2004. **76** (10): 1825-1845.
32. Wenz, G. Cyclodextrins as building block for supramolecular structures and functional units. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994. **33**: 803-822.
33. Akha, A.S.; Rosa III, J.; Jahr, J.S.; Li, A.; Kiai, K. Sugarmmadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development and future directions. *Anesthesiology Clin.* 2010. **28**: 691-708.
34. Britto, M.A.F.O.; Nascimento Jr.; C.S.; dos Santos, H.F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. *Quim. Nova* 2004. **27** (6): 882-888.
35. Szejtli, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.* 1998. **98**: 1743-1753.
36. Steiner, T.; Koellner, G. Crystalline β -ciclodextrin hydrate at various humidities: fast, continuous, and reversible dehydration studied by X-ray diffraction. *J. Am. Chem. Soc.* 1994. **116**: 5122-5128.
37. Kohata, S.; Jyodoi, K.; Ohyoshi, A. Thermal decomposition of cyclodextrins (α -, β -, γ -, and modified β -CyD) and of metal-(β -CyD) complexes in the solid phase. *Thermochim. Acta* 1993. **217**: 187-198.
38. Anderson, F.E.; Duca, C.J.; Scudi, J.V. Some heterocyclic thiosemicarbazones. *J. Am. Chem. Soc.* 1951. **73**: 4967-4968.
39. Klayman, D.L.; Bartosevich, J.F.; Scott Griffin, T.; Mason, C.J.; Scovill, J.F. 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. *J. Med. Chem.* 1979. **22** (7): 855-862.
40. Kasuga, N.C.; Sekino, K.; Koumo, C.; Shimada, N.; Ishikawa, M.; Nomiya, K. Synthesis, structural characterization and antimicrobial activities of 4- and 6-coordinate nickel(II) complexes with three thiosemicarbazones and semicarbazone ligands. *J. Inorg. Biochem.* 2001. **84**: 55-65.
41. Offiong, O.E.; Martelli, S. Stereochemistry and antitumour activity of platinum metal complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. *Transition Met. Chem.* 1997. **22**: 263-269.

42. Da Silva, A.M.M.; Empis, J.M.A.; Teixeira-Dias, J.J.C. Inclusion of carvone enantiomers in cyclomaltoheptaose (β -cyclodextrin): thermal behaviour and H \rightarrow D and D \rightarrow H exchange. *Carbohydr. Res.* 2002. **337**: 2501-2504.
43. Skoog, D.A.; Holler, F.J.; Nieman, T.A. Principios de análisis instrumental. Quinta Edición. Madrid (España). McGraw Hill. 2001. pp. 353-364.
44. Kovala-Demertzi, D.; Demertzis, M.A.; Miller, J.R.; Papadopoulou, C.; Dodorou, C.; Filousis, G. Platinum(II) complexes with 2-acetyl pyridine thiosemicarbazone. Synthesis, crystal structure, spectral properties, antimicrobial and antitumour activity. *J. Inorg. Biochem.* 2001. **86**: 555-563.
45. Burgos, A.E.; Sinisterra, R.D. Preparación y caracterización de compuestos de asociación entre el acetato, propionato y butirato de rodio(II) con β -ciclodextrina. *Rev. Colomb. Quím.* 2010. **39** (3): 427-465.
46. Maia, P.I.S.; Pavan, F.R.; Leite, C.Q.F.; Lemos, S.S.; de Sousa, G.F.; Batista, A.A.; Nascimento, O.R.; Ellena, J.; Castellano, E.E.; Niquet, E.; Deflon, V.M. Vanadium complexes with thiosemicarbazones: synthesis, characterization, crystal structures and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity. *Polyhedron* 2009. **28**: 398-406.
47. Kumbhar, A.; Sonawane, P.; Padhye, S.; West, D.X.; Butcher, R. Structure of antitumour agents 2-acetylpyridinethiosemicarbazone hemihydrate and 2-acetylpyridinethiosemicarbazone hydrochloride. *J. Chem. Crystallogr.* 1997. **27** (9): 533-539.
48. Mercê, A.L.R.; Nicolini, J.; Khan, M.A.; Bouet, G. Qualitative study of supramolecular assemblies of β -ciclodextrin and cholecalciferol and the cobalt(II), copper(II) and zinc(II) ions. *Carbohydr. Polym.* 2009. **77**: 402-409.
49. Crabtree, R.H. The organometallic chemistry of the transition metals. Fourth Edition. New Jersey(USA). Wiley-Interscience. pp. 275-308.
50. Madigan, M.T.; Martinko, J.M.; Parker, J. Brock Biología de los microorganismos. Décima Edición. Madrid (España). Pearson Prentice Hall. pp. 74-81.
51. Freeman-Cook, L.; Freeman-Cook, K. *Staphylococcus aureus* infections. Philadelphia (USA). Chelsea House Publishers. 2006. pp. 12-25.
52. Webster, J.; Weber, R. Introduction to Fungi. Third Edition. Cambridge (UK). Cambridge University Press. 2007. pp. 263-281.
53. Thauer, R.K.; Kaster, A.-K.; Goenrich, M.; Schick, M.; Hiromoto, T.; Shima, S. Hydrogenases from methanogenic archaea, nickel, a novel cofactor, and H₂ storage. *Annu. Rev. Biochem.* 2010. **79**: 507-536.
54. Oppenheim, F.G.; Xu, T.; McMillian, F.M.; Levitz, S.M.; Diamond, R.D.; Offner, G.D.; Troxler, R.F. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J. Biol. Chem.* 1988. **263** (16): 7472-7477.

55. Melino, S.; Gallo, M.; Trotta, E.; Mondello, F.; Paci, M.; Petruzzelli, R. Metal-binding and nuclease activity of an antimicrobial peptide analog of the salivary Histatin 5. *Biochemistry*. 2006. **45**: 15373-15383.
56. Balasubramanian, K.P.; Parameswari, K.; Chinnusamy, V.; Prabhakaran, R.; Natarajan, K. Synthesis, characterization, electro chemistry, catalytic and biological activities of ruthenium(III) complexes with bidentated N, O/S donor ligands. *Spectrochim. Acta A*. 2006. **65**: 678-683.
57. Tümer, M.; Ekinçi, D.; Tümer, F.; Bulut, A. Synthesis, characterization and properties of some divalent metal(II) complexes: their electrochemical, catalytic, thermal and antimicrobial activity studies. *Spectrochim. Acta A*. 2007. **67**: 916-929.
58. Dharmaraj, N.; Viswanathamurthi, P.; Natarajan, K. Ruthenium(II) complexes containing bidentated Schiff bases and their antifungal activity. *Trans. Met. Chem*. 2001. **26**: 105-109.
59. Wu, M.; Maier, E.; Benz, R.; Hancock, R.E.W. Mechanism of interaction of different class of cationic antimicrobial peptides with planar bilayers and with the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli*. *Biochemistry* 1999. **38**: 7265-7242.
60. Rosenfeld, Y.; Lev, N.; Shai, Y. Effect of the hydrophobicity to net positive charge ration on antibacterial and anti-endotoxin activities of structurally similar antimicrobial peptides. *Biochemistry* 2010. **49**: 853-861.