

Universidade de Santiago de Compostela

Departamento de Química Inorgánica

Facultade de Química



Tratamiento de la toxicidad de los derivados del
plomo: ácidos 2-sulfanilpropenoicos y vitaminas B
como antídotos

María Dolores Torres Rodríguez

Septiembre 2010

Memoria presentada en la Facultad de Química por
la Graduada MARÍA DOLORES TORRES RODRÍGUEZ para
la obtención del Grado de Doctora en Química por la
Universidade de Santiago de Compostela



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

D. JOSÉ SERGIO CASAS FERNÁNDEZ Y D^a MARÍA VICTORIA CASTAÑO PALAZÓN, PROFESORES DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA DE LA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo que se recoge en la memoria titulada *Tratamiento de la toxicidad de los derivados del plomo: ácidos 2-sulfanilpropenoicos y vitaminas B como antídotos* ha sido realizado, bajo su dirección, por la Graduada en Química doña **M^a Dolores Torres Rodríguez**, en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidade de Santiago de Compostela, y que autorizan su presentación como Tesis Doctoral para la obtención del Grado de Doctora en Química, por parte de la interesada.

Santiago de Compostela, 14 de septiembre de 2010

Fdo. J. Sergio Casas Fernández

Fdo. M^a Victoria Castaño Palazón

Fdo. María Dolores Torres Rodríguez

Agradecimientos

Con estas palabras quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de una forma u otra, han contribuido en la elaboración de este trabajo.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a los directores de esta memoria M. Victoria Castaño Palazón y J. Sergio Casas Fernández que hace unos años me brindaron la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación. Sin duda son excelentes profesionales y mejores personas.

Gracias a Agustín Sánchez Díaz por todos los conocimientos transmitidos y la ayuda prestada en la interpretación de los resultados obtenidos. A Delma Couce Fortúnez su inestimable ayuda y apoyo constante, sin duda ha sido fundamental para la realización de este trabajo.

A Ezequiel Vázquez López por darme la oportunidad de trabajar con él y transmitirme sus conocimientos, que sin duda han sido de gran ayuda. Agradezco a Ángeles Gato su interés y colaboración en la realización de las pruebas biológicas.

A Ramón y a Mencha por su disponibilidad y esfuerzo para llevar a cabo los experimentos de RMN.

Gracias a Cristina y a Miguel con los que he compartido todos mis logros e inquietudes a lo largo de estos años y que con su experiencia han sido una gran ayuda. Sin duda, estos años no habrían sido lo mismo sin ellos.

A todos los compañeros del departamento que todavía están y los que ya se han ido, en especial a Anxela, Verónica y M^a José.

No me puedo olvidar de esas maravillosas compañeras que encontré durante mi breve estancia en la Universidad de Vigo; Sabina, Sonia, Marta, Karina y Leticia. Muchas gracias por acogerme como una más de vosotras.

A mis amigas Ariadna, Laura, Marta, María y M. Carmen que siempre han estado ahí para escucharme, apoyándome y dándome ánimos.

No puedo olvidarme de mi familia. Agradezco a mis padres, Ramón y María teresa, todo el apoyo recibido en este tiempo. Sin duda sin ellos esto no habría sido posible, espero poder recompensaros algún día. Gracias también a José Ramón y Nuria, Maite y Alberto, por vuestros consejos y ayuda constante. A mi ahijado y sobrino Iván por todos esos momentos en los que me ha hecho sonreír. Gracias a todos por aguantar mis neuras.

Muy especialmente a Carlos, por estar siempre ahí compartiendo mis buenos y malos momentos. Gracias por tus palabras de ánimo y por aguantarme.

Gracias a todos. Espero no haberos defraudado.

Índice

- Capítulo 1: Introducción.....	1
- Capítulo 2: Ligandos y precursores metálicos.....	35
- Capítulo 3: Complejos de cinc.....	105
- Capítulo 4: Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ tspa con los derivados de plomo.....	131
- Capítulo 5: Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ fspa con los derivados de plomo.....	165
- Capítulo 6: Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ pspa con los derivados de plomo.....	203
- Capítulo 7: Estudio de la formación de complejos de H ₂ Xpspa con los derivados de plomo.....	251
- Capítulo 8: Conclusiones.....	323
- Apéndice: Publicaciones	
• Interactions of Diorganolead(IV) with 3-(2-Thienyl)-2-sulfanylpropenoic Acid and/or Thiamine: Chemical and in Vitro and in Vivo Toxicological Results. <i>Inorg. Chem.</i> , (2010), 49, 2173-2181.	
• Interaction of Pb ²⁺ , PbMe ₂ ²⁺ and PbPh ₂ ²⁺ with 3-(phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid: A coordinative and toxicological approach. <i>J. Inorg. Biochem.</i> , (2010), 104, 599-610.	

Capítulo 1

Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Características generales.....	2
1.2. Química del plomo.....	2
1.3. Derivados organometálicos.....	4
1.4. Fuentes de plomo.....	5
1.5. Pb(II): Tipos de intoxicación.....	6
1.5.1. Aguda.....	6
1.5.2. Crónica	7
1.6. Absorción, distribución y excreción de Pb(II)	8
1.7. Efectos del plomo(II) en el organismo.....	10
1.8. Mecanismos de toxicidad de Pb(II)	11
1.8.1. Sustitución de metales esenciales.....	11
1.8.1.1. La δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD)	12
1.8.1.2. Otras proteínas de cinc.....	14
1.8.1.3. Proteínas de calcio	15
1.8.2. Estrés oxidativo	15
1.8.2.1. Efecto pro-oxidativo del ácido δ -aminolevulínico	16
1.8.2.2. Inducción de la peroxidación de la membrana lipídica	17
1.8.2.3. Efecto del plomo(II) en la defensa antioxidante de las células.....	17
1.8.3. Apoptosis.....	18
1.9. Terapia quelatante para Pb(II)	19
1.9.1. Origen de la terapia quelatante.....	19
1.9.2. Agentes quelatantes	19
1.9.3. Tratamientos convencionales de las intoxicaciones por Pb(II)	20
1.9.4. Papel de los micronutrientes	24
1.9.5. Papel de los antioxidantes	25
1.10. Toxicidad de los derivados organoplúmbicos	27
1.10.1. Toxicocinética.....	28
1.10.2. Efectos	29
1.10.3. Antídotos	29
1.11. Ácidos sulfanilpropenoicos.....	30
1.12. Objetivos y plan de trabajo.....	32

Capítulo 1. Introducción

El plomo es un contaminante industrial que afecta prácticamente a todos los ecosistemas. Esa ubicuidad deriva de que la cantidad de plomo utilizada durante el siglo XX excede el consumo total realizado desde los orígenes del hombre y este gran uso ha causado una contaminación local y global en el aire, agua y suelo¹.

Los problemas asociados con su contaminación derivan, como es bien sabido, de su elevada toxicidad. La intoxicación producida por este metal se denomina “plumbismo” o “saturnismo”, se conoce desde la antigüedad y constituye una seria amenaza para la salud. Induce un amplio número de disfunciones fisiológicas, bioquímicas y de conducta en animales de laboratorio y humanos, que afectan al sistema nervioso central y periférico, al sistema hematopoyético, al sistema cardiovascular, a los riñones, al hígado y a los sistemas reproductivos del hombre y la mujer.

En la década de los 60, un nivel de plomo en sangre de 60 µg/dL era considerado seguro pero, debido al mayor conocimiento de los efectos tóxicos del plomo, esta concentración se redujo a 25 µg/dL en 1985 y 10 µg/dL en 1991. A pesar de esto, es posible observar efectos nocivos del metal a concentraciones menores de 10 µg/dL, por lo que es discutible que se pueda definir una concentración de plomo en sangre segura².

Este metal no afecta por igual a toda la población, sino que sus efectos dependen de ciertos factores biológicos y sociales³. Así, aquellas personas que tengan una deficiencia de hierro, cinc o calcio, incrementarán la retención del plomo ingerido y su absorción gastrointestinal. La edad es un factor fundamental, ya que los niños son más vulnerables a la toxicidad de plomo, además de absorber una mayor cantidad en el intestino que un adulto. La clase social también es importante, ya que la contaminación de plomo en las zonas más pobres suele ser mayor que en las ricas, que suelen ubicarse más lejos de los polígonos industriales.

¹ P.C. Hsu, Y.L. Guo; *Toxicology*, (2002), 180, 33-44.

² M. Ahamed, M.K.J. Siddiqui; *Clin. Chim. Acta*, (2007), 383, 57-64.

³ C.D. Toscazo, T.R. Guilarte; *Brain Res. Rev.*, (2005), 49, 529-554.

1.1. Características generales

El plomo es un metal muy utilizado desde hace siglos, tanto en la industria como en el ámbito doméstico. Entre las propiedades que han hecho de él un metal muy versátil, destacan su blandura, maleabilidad, bajo punto de fusión y su resistencia a la corrosión⁴.

La abundancia de este elemento en la corteza terrestre es de 13 ppm. Esto lo convierte en el metal pesado más abundante, lo que se debe a que tres de sus cuatro isótopos estables, los de masa 206, 207 y 208, son los productos finales de las series radioactivas naturales. El único isótopo de plomo que no tiene origen radiactivo es el de masa 204, que representa el 1,4% del plomo total. La mayoría de este plomo se encuentra en depósitos insolubles, siendo la galena (PbS) la mena de plomo más importante, aunque también puede presentarse bajo la forma de PbCO₃, PbSO₄, αPbO, βPbO, etc.

El plomo en la naturaleza se encuentra ampliamente distribuido y suele estar asociado a otros metales, particularmente a la plata y al zinc. Debido a la actividad humana, también encontramos el metal en el ambiente, procedente de los aditivos de los carburantes tetraetil- y tetrametilplomo.

1.2. Química del plomo

Pertenece al grupo 14 del sistema periódico, del que también forman parte C, Si, Ge y Sn. Su configuración electrónica es [Xe] 4f¹⁴5d¹⁰6s²6p² y, al igual que los otros elementos del grupo, puede poner en juego todos los electrones de sus orbitales 6s y 6p formando compuestos en estado de oxidación (+IV), o emplear tan solo los electrones 6p originando derivados de Pb(II).

Como ocurre en los grupos vecinos, el denominado “efecto del par inerte” va estabilizando progresivamente el EO (+II) al descender en el grupo 14, por lo que buena parte de la química del plomo, en condiciones normales, tiene lugar en este estado de oxidación. Así, E⁰ [Pb(IV)/Pb(II)] = 1,7 V, mientras que E⁰ [Pb(II)/Pb] = -0,126 V. Es decir, Pb(IV) es fuertemente oxidante en agua, mientras que Pb es

⁴ J.S. Casas y J. Sordo (editors); “*Lead: Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*”. Chapter 4: Swaran J.S. Flora, Govinder Flora and Geetu Saxena; “*Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning*”, Elsevier, 2006.

ligeramente reductor, lo que convierte al EO (+II) en la forma termodinámica más estable en este medio⁵.

El plomo en EO (II) forma los compuestos binarios habituales. El óxido, del que se conocen dos formas, es comercialmente importante. La forma roja (litargirio) se usa en grandes cantidades para hacer vidrio de plomo y cerámicas. La mezcla de PbO y Pb (“plomo negro”) se emplea para hacer placas de baterías para la industria del automóvil. La mezcla de PbO con el óxido de plomo(IV), PbO₂, en proporción 2:1, origina el óxido mixto Pb₃O₄ (minio) que, hasta hace poco tiempo, era ampliamente utilizado en pinturas que previenen la oxidación de las superficies de hierro y acero, así como en procesos de vulcanización de plásticos y gomas artificiales.

También se conocen numerosas sales, muchas de ellas insolubles en agua, de las que merece mención el denominado carbonato básico [con una composición aproximada 2[Pb(CO₃)·Pb(OH)₂], habitualmente denominado “*blanco de plomo*”, que fue usado durante mucho tiempo como pigmento blanco para pinturas. Actualmente ha sido sustituido por otras opciones como TiO₂, con mayor capacidad de recubrimiento y menor toxicidad, aunque todavía el pigmento de plomo permanece en las paredes de muchos edificios antiguos.

El plomo (II) se comporta como un ácido de Lewis “frontera”, por lo que forma complejos indistintamente con bases duras y blandas. Una parte de ellos adopta número de coordinación seis y geometría octaédrica. Pero sus posibilidades de coordinación son muy amplias, pudiendo adoptar números de coordinación tan altos como 10. También puede presentar geometrías de coordinación irregulares debido a que el par inerte puede ser estructuralmente activo y ocupar una posición en el entorno del metal.

El plomo (IV) presenta carácter oxidante y, debido a esto, solo los ligandos muy poco reductores son capaces de estabilizarlo. Los compuestos de plomo (IV) tienen un marcado carácter covalente.

Desde el punto de vista toxicológico resulta muy relevante la estabilidad de los compuestos organometálicos que, como se ha mencionado, han alcanzado una gran importancia industrial, aunque esta aplicación ha declinado notablemente en el mundo occidental debido a los efectos contaminantes que genera.

⁵ J.S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez y J. Sordo; *Química bioinorgánica*, editorial Síntesis, (2002).

Como consecuencia de su abundancia natural, de la importancia industrial de muchos de sus compuestos y la insolubilidad de éstos, el ciclo biogeoquímico del plomo es complicado. Dentro de él, destaca la importancia de la acumulación atmosférica de sus derivados organometálicos, motivada por la volatilidad y estabilidad de los mismos. Aunque de origen mayoritariamente antropogénico asociado con las gasolinas, no puede descartarse que la presencia de una pequeña cantidad de tetrametilplomo(IV) derive de procesos de biometilación⁶.

1.3. Derivados organometálicos de Pb(IV)

La primera síntesis a gran escala de un compuesto con un enlace carbono-plomo la realizó Löwig que, en 1853, hizo reaccionar una aleación sodio-plomo con yoduro de etilo para producir hexaetilplomo impuro. Aproximadamente al mismo tiempo y de forma independiente, Cahours hizo reaccionar yoduro de etilo con plomo metálico para producir un compuesto orgánico de plomo. A partir de ese momento, la química organometálica de plomo experimentó un gran desarrollo, en buena parte provocado por el descubrimiento realizado en 1922 por Midgley y Boyd, de que el tetraetilplomo puede actuar como un eficiente agente antidetonante en motores de gasolina⁷.

Los compuestos del tipo R_4Pb , R_3PbX , R_2PbX_2 y $(R_2Pb)_n$ (siendo R un grupo alquilo o arilo y X un ion negativo) fueron los primeros en ser investigados durante el periodo 1915-1925. A pesar de la enorme diversidad de compuestos orgánicos de plomo conocidos, en el medioambiente domina un pequeño número de derivados de tetraalquilplomo, junto con sus sales y sus productos de descomposición. Las razones de la presencia de estos compuestos en el medioambiente ya se han comentado: su uso como antidetonantes en las gasolinas y, posiblemente, la biometilación del metal.

Los compuestos tetraalquilados son volátiles y evolucionan en la atmósfera para dar las especies PbR_3^+ y PbR_2^{2+} que son solubles en agua, bastante estables y muy tóxicas⁸. Para organismos acuáticos, la toxicidad de estos compuestos decrece de la siguiente forma:

⁶ J. S. Thayer, *Environmental Chemistry of the Heavy Elements*. VCH, Nueva York (1995), p. 52

⁷ P.J. Craig, *Organometallic Compounds in the Environment*, Longman, (1986), p. 160-161.

⁸ J.H. Huang, R. Matzner; *Biogeochem.*, (2004), 71, 125-139.



y su toxicidad también parece aumentar con el tamaño de la cadena alquilada⁹.

1.4. Fuentes de plomo

El plomo es capaz de entrar en los sistemas biológicos a través de la ingesta diaria, el aire y el suelo. En la Figura 1.1 se muestran algunas de las fuentes de plomo más habituales. Antes de 1995, una vía importante de exposición era las latas de comida cerradas con una soldadura de plomo. La eliminación de estos envases supuso una gran reducción de la cantidad de plomo que se ingería a través de la dieta³.

La ingestión de plomo también se puede producir a través de restos de pintura de casas antiguas, ya que en la actualidad el uso de este metal en pinturas está prohibido. Esta fuente de plomo supone un mayor riesgo para los niños ya que se llevan constantemente la mano a la boca con lo que pueden arrastrar restos de plomo.

El agua de consumo también puede contener plomo, debido a la deposición del metal en el ambiente o a que los conductos de transporte sean de plomo o puedan estar soldados con este metal. Esta última fuente de contaminación tiene una mayor relevancia histórica, ya que durante siglos el agua de consumo se almacenó frecuentemente en tanques de plomo debido a su resistencia y era distribuida a través de tuberías del metal por las mismas razones. En esas condiciones (sobre todo si el agua era ácida), el plomo pasaba al agua, lo que hacía aumentar su nivel en la sangre de los que la consumían.

La principal causa de la contaminación del aire por plomo, es la combustión de gasolinas que lo contenga. Aunque ahora su uso está prohibido en muchos países, durante su consumo generalizado llegó a ser el origen del 90% del metal presente en la atmósfera. Los países que han suprimido el plomo de las gasolinas han observado un decrecimiento de su concentración en el aire y en la sangre de sus habitantes. La reducción de los niveles sanguíneos fue particularmente sorprendente, llegando en algunos casos a superar el 70%.¹⁰ Del aire puede llegar, por deposición, al agua y a los terrenos de cultivo y, de ahí, a la comida.

⁹ S. Maeda; *Safety and Environmental Effects. In: The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds* (S. Patai, Ed.), (1995) Wiley, Chichester.

¹⁰ P.A. Meyer, M.J. Brown, H. Falk; *Mutation Res.*, (2008), 659, 166-175.

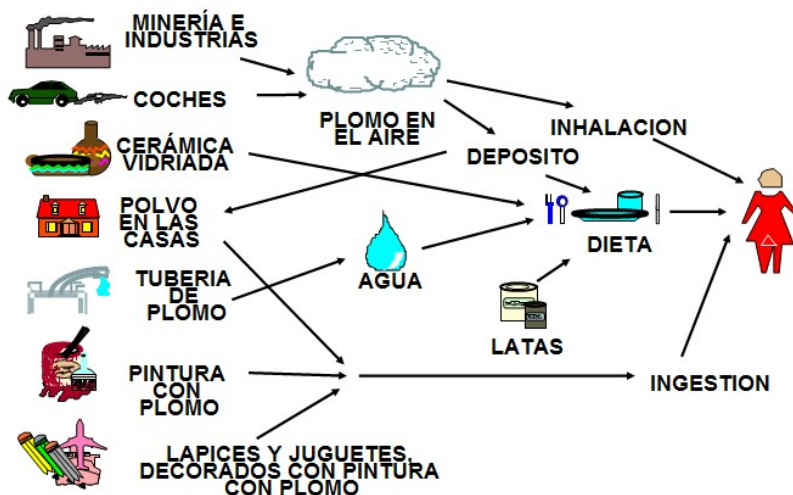


Figura 1.1: Fuentes de exposición al plomo¹¹.

1.5. Pb(II): Tipos de intoxicación

1.5.1. Aguda

A la hora de discutir los efectos tóxicos del plomo, conviene, como en el caso del mercurio, separar los efectos de los derivados de Pb(II) (“plomo inorgánico”), de la influencia generada por los derivados organometálicos (“plomo orgánico”). Se discutirá, en primer lugar, los aspectos generales de la toxicología de los compuestos del metal sin enlaces C-Pb, un campo mucho más documentado.

La toxicidad aguda es poco común ya que resulta de la ingestión de grandes cantidades de plomo(II), cosa que solo ocurre ocasionalmente en los trabajadores de industrias relacionadas con el plomo, o en niños que ingieren por vía oral el metal contenido en las pinturas de los juguetes, o los suelos y las paredes contaminados. Los síntomas de la toxicidad aguda son: dolor abdominal, vómitos, diarrea, anemia, oliguria, colapso y coma.

La toxicidad aguda se produce con niveles en sangre de Pb(II) de 100-120 $\mu\text{g/dL}$ en adultos y 80-100 $\mu\text{g/dL}$ en niños. Los efectos producidos por el metal en función de la cantidad de tóxico se representa en la Figura 1.2.

¹¹ Susana I. García; “Programa de prevención y control de intoxicaciones, Ministerio de salud de la nación Argentina”, www.msal.gov.ar/redartox/mateducativo/pb.ppt.

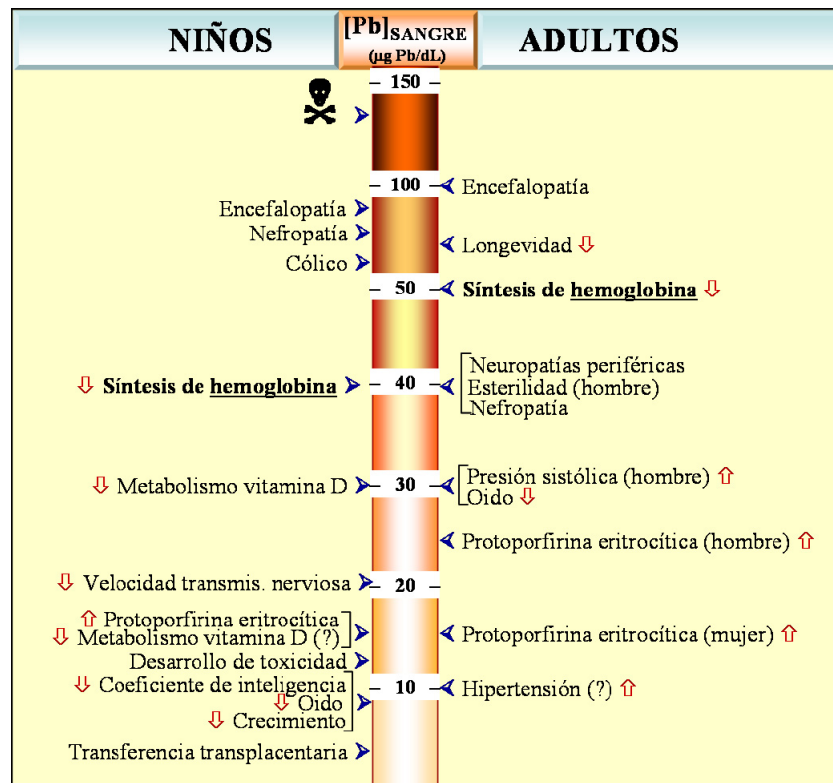


Figura 1.2: Efectos tóxicos del plomo en niños y adultos⁵.

1.5.2. Crónica

Es la consecuencia de la repetida absorción de pequeñas cantidades de metal. A veces esta absorción se produce en cantidades que son, por sí mismas, insuficientes para hacer patente cualquier trastorno tóxico, pero que por acumulación dentro del organismo, en órganos o tejidos concretos, lleva a estados patológicos. En esta intoxicación por Pb(II) se pueden describir tres etapas:

- La primera se caracteriza por la pérdida de apetito, pérdida de peso, estreñimiento, irritabilidad, vómitos ocasionales, fatiga, debilidad y anemia.
- La segunda, por vómitos intermitentes, irritabilidad, nerviosismo, temblores y alteración sensorial en las extremidades.
- En la tercera, se produce un estado severo de toxicidad caracterizado por vómitos persistentes, encefalopatía, letargo, delirio, convulsiones y coma.

Los síntomas de toxicidad crónica pueden aparecer, en adultos, con niveles prolongados en sangre de solo 40-60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de plomo. No hay niveles de plomo en sangre seguros por debajo de los cuales los niños no se vean afectados.

1.6. Absorción, distribución y excreción de Pb(II)

Absorción

El plomo inorgánico puede absorberse en mamíferos mediante ingestión o inhalación. Su incorporación a través de la piel es prácticamente nula. La absorción de plomo depende de muchos factores, como la cantidad de plomo presente o el estado físico y químico en el que se encuentra.

Para la mayoría de los individuos, la mayor ruta de absorción es el tracto gastrointestinal, aunque por esa vía se absorbe no más del 10% del plomo ingerido, eliminándose la cantidad restante por las heces. La absorción intestinal de plomo es mayor en niños que en adultos. La vitamina D también estimula la absorción de diferentes compuestos inorgánicos de plomo, y el grado de absorción se incrementa considerablemente en personas con dietas deficientes en calcio, hierro, fósforo o zinc. En la Figura 1.3 se muestran las principales vías de absorción y distribución del Pb(II) en el organismo.

Distribución y retención

La sangre contiene el Pb(II) mayoritariamente en una forma no difundible unido a los eritrocitos (99%). Dentro de estos, el 50% está ligado a la hemoglobina y el resto a otras proteínas. Hay una pequeña cantidad difundible asociada al plasma que puede jugar un papel central en el equilibrio de distribución y que puede reflejar la concentración de plomo que hay en los tejidos.

El plomo absorbido, bien por ingestión oral o inhalación, tras entrar en el riego sanguíneo y unirse rápidamente a los glóbulos rojos, es transportado a los tejidos blandos y, de ahí, se direcciona a los huesos donde permanece depositado mucho tiempo.

Entre los órganos del cuerpo, el que presenta un mayor porcentaje de plomo es el riñón seguido del hígado y de otros tejidos blandos como el corazón y el cerebro, a donde llega atravesando la barrera hematoencefálica. En mujeres embarazadas, el plomo es transferido a través de la placenta, y la concentración en la sangre del feto es similar a la de su madre. En cualquier caso, el plomo en el esqueleto representa la

mayor fracción. Dentro de los huesos, el plomo se incorpora posiblemente ocupando los lugares del calcio.

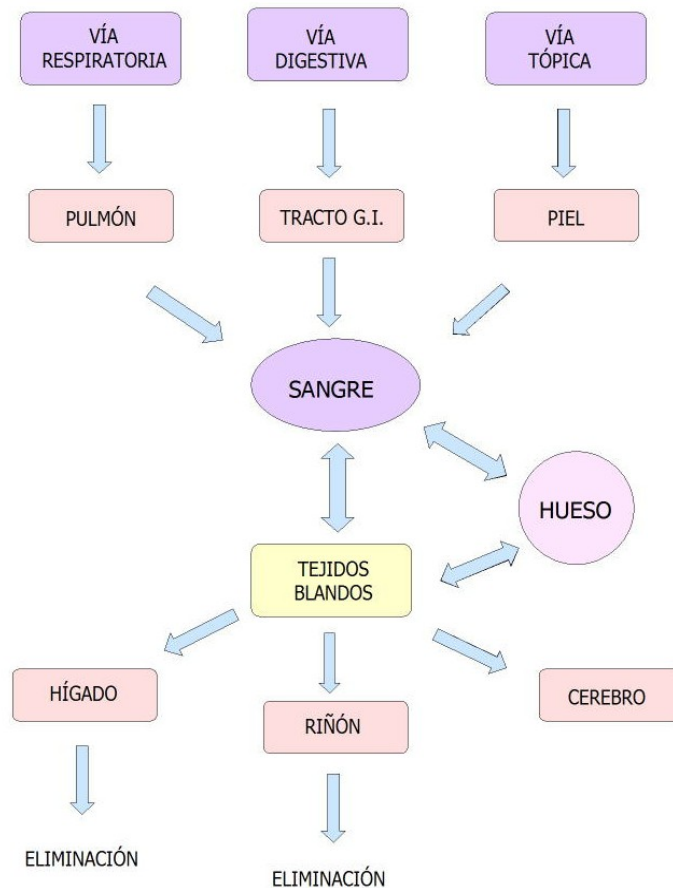


Figura 1.3: Absorción, distribución y eliminación de plomo inorgánico en el organismo⁵.

El plomo en sangre tiene una vida media aproximada de 35 días, mientras que en el cerebro es de 2 años y en los huesos décadas.

Excreción

El plomo inorgánico se elimina principalmente a través de la orina (76%) y, en menor extensión, por el tracto gastrointestinal (16%) a través de la bilis. Otras rutas de eliminación como el pelo, las uñas, el sudor y las células muertas de la piel, eliminan un 8% del plomo absorbido.

1.7. Efectos del plomo(II) en el organismo

Renales

Los riñones se encuentran entre los órganos más dañados por la toxicidad de plomo inorgánico y se ven afectados tanto por la intoxicación aguda como por la crónica. La influencia del metal se pone de manifiesto en los cambios que experimenta la función glomerular y la morfología del órgano, las cuales, a través de un proceso lento, pueden derivar en una nefropatía crónica irreversible¹².

Neurológicos

Otra parte muy vulnerable a la intoxicación por Pb(II) en los mamíferos es el sistema nervioso central, ya que el metal afecta a su desarrollo. En los niños la influencia del tóxico sobre el SNC es todavía mayor y se produce a una menor concentración de la que afecta a los adultos¹³.

Como consecuencia de su influencia en este ámbito, el plomo inorgánico origina encefalopatías, dolor de cabeza, poca atención, irritabilidad y pérdida de memoria. En el sistema nervioso periférico, el metal reduce la actividad motora y provoca debilidad muscular, temblor, fatiga física y carencia de coordinación muscular.

Sistema hematopoyético

Este sistema es también muy sensible al plomo inorgánico, ya que su presencia origina:

- La inhibición de la síntesis del grupo hemo y de la hemoglobina, provocando de esta forma anemia.
- La inducción de cambios en la morfología y en la supervivencia de los glóbulos rojos.

Reproducción

Existen numerosos estudios que relacionan la exposición al plomo y la esterilidad, los abortos, los nacimientos prematuros y la muerte neonatal. La

¹² E.K. Silbergeld; *Mutation Res.*, (2003), 533, 121-133.

¹³ J. Bressler, K.A. Kim, T. Chakraborti, G. Goldstein; *Neurochem. Res.*, (1999), 24, 595-600.

exposición pre-natal al plomo ha sido asociada con efectos tóxicos en el feto¹⁴. Estos incluyen la reducción del tiempo de gestación, el peso del bebé y el retraso en el desarrollo cognitivo. Investigaciones recientes muestran que una cantidad significativa del plomo que hay en los huesos es movilizado y entra en la circulación durante el embarazo y la lactancia, y, además, atraviesa la placenta.

Carcinogénicos

El comportamiento de los derivados de plomo como carcinogénicos es un tema controvertido. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC)¹⁵, considera al plomo inorgánico como un probable agente cancerígeno en humanos aunque las pruebas experimentales resulten, a veces, contradictorias. Un análisis reciente de las evidencias disponibles¹⁶ señala que, probablemente, el plomo sí ejerce una acción genotóxica pero lo hace a través de mecanismos indirectos, tales como la inhibición de la reparación del ADN o la producción de radicales libres.

Cardiovasculares

La exposición al plomo provoca un aumento de la presión arterial además de daños coronarios, derrame cerebral, hipertrofia del ventrículo izquierdo y alteraciones en el ritmo cardíaco¹⁷.

1.8. Mecanismos de toxicidad de Pb(II)

1.8.1. Sustitución de metales esenciales

El plomo sustituye a cationes divalentes esenciales y esta sustitución inhibe algunas funciones celulares. En ciertos casos, esta unión aporta el mecanismo molecular mediante el cual el plomo accede a órganos y orgánulos¹⁸.

¹⁴ R.K. Dearth, J.K. Hiney, V.K. Srivastava, S.B. Burdick, G.R. Bratton, W.L. Dees; *Toxicology*, (2002), 16, 343-352.

¹⁵ IARC, *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol 87, (2006).

¹⁶ J. García-Lestón, J. Méndez, E. Pásaro, B. Laffon; *Environment Internacional*, (2010), 36, 623-636.

¹⁷ A. Navas-Acien, E. Guallar, E.K. Silbergeld, S.J. Rothenberg; *Environ. Health Perspec.*, (2007), 115, 472-482.

¹⁸ E.K. Silbergeld, M. Waalkes, J.M. Rice; *American Journal of Industrial Medicine*, (2000), 38, 316-323.

Han sido identificadas varias proteínas que pueden ser activadas o inactivadas por pequeñas concentraciones de plomo, de ahí que puedan ser el objetivo de este metal *in vivo*. Estas proteínas enlazan normalmente calcio o cinc como ocurre en el caso de la sinaptotagmina (que actúa como sensor en la neurotransmisión), que normalmente enlaza calcio, o en el de la ALAD (enzima que interviene en la síntesis del grupo hemo) que se une al cinc, Figura 1.4.

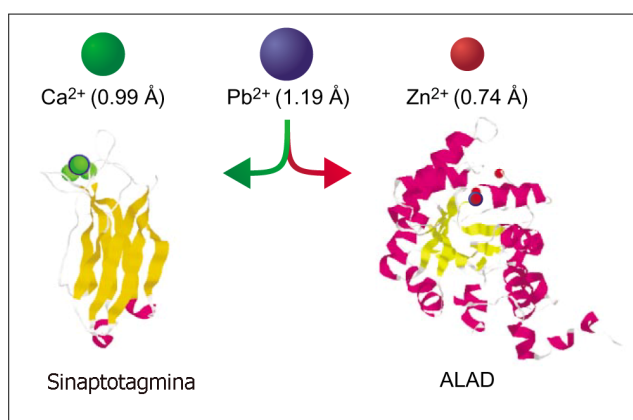


Figura 1.4: Proteínas en las que el plomo puede sustituir a calcio y cinc¹⁹.

1.8.1.1. La δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD)

En la síntesis del grupo hemo, una de las dos enzimas que se ven afectadas por la presencia de plomo es la δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD), que cataliza el segundo paso de esta síntesis (Figura 1.5). La inactivación de esta enzima impide la formación de porfobilinógeno y provoca la acumulación de ácido δ -aminolevulínico (ALA) en el plasma y en la orina.

Recientes estudios cristalográficos²⁰, han demostrado que el centro catalítico de ALAD en levaduras posee la composición [(Cys)₃Zn(H₂O)].

Una hipótesis plausible es que la enzima se inactiva porque el metal de la forma nativa es sustituido por plomo(II) cuando éste contamina el sistema hematopoyético.

¹⁹ H.A. Godwin; *Current Opinion in Chemical Biology*, (2001), 5, 223-227.

²⁰ P.T. Erskine, E. Norton, J.B. Cooper, R Lambert, A Coker, G Lewis, P Spencer, M Sarwar, S.P. Wood, M.J. Warren, P.M. Shoolingin-Jordan; *Biochemistry*, (1999), 38, 4266-4276.

Debe notarse que ambos iones metálicos, Zn^{2+} y Pb^{2+} , son ácidos frontera de Pearson²¹. Además el plomo forma fuertes asociaciones con los grupos tiol cisteínicos.

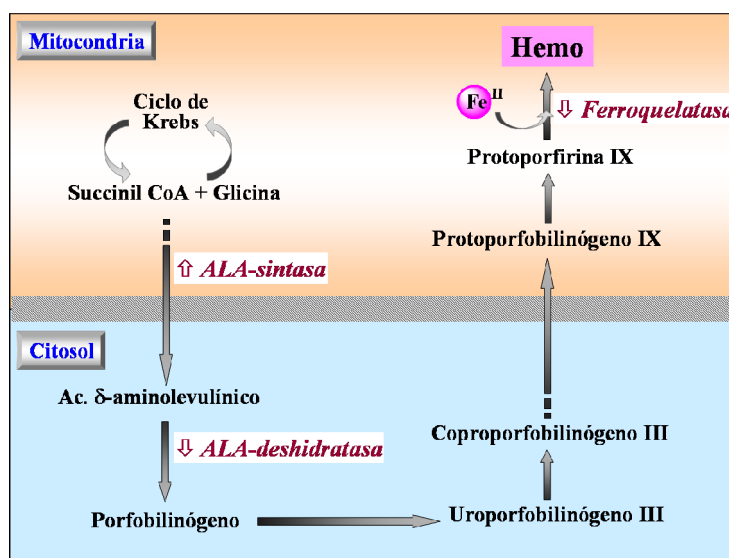


Figura 1.5: Esquema de la síntesis del grupo hemo⁵.

Recientes estudios, utilizando el ligando tris(mercaptoarilimidazolil)borato para modelar el centro catalítico del enzima ALAD²², apoyan esta hipótesis. Después de obtener el complejo de cinc, al hacerlo reaccionar con una sal de plomo(II), se observa la rápida sustitución del primero por el segundo.

En el complejo de plomo hay una reducción del carácter ácido de Lewis del centro activo, frente al complejo de cinc, lo que presumiblemente está asociado con la actividad del par electrónico solitario del plomo. Este par atenúa la electrofilicidad del centro, lo que puede generar la inactivación de la enzima al dificultar la incorporación del sustrato (ALA) que es una base de Lewis.

Estudios computacionales recientes en los que se simula la sustitución del $Zn(II)$ por el $Pb(II)$, han demostrado que el cambio de metal produce una drástica reorganización del centro activo de la enzima²³, Figura 1.6. Cuando $Pb(II)$ ocupa ese centro activo, se observa una fuerte distorsión de la estructura con respecto a la

²¹ R.D. Hancock, A.E. Martell; *J. Chem. Ed.*, (1996), 73, 654-661.

²² B.M. Bridgewater, G. Parkin; *J. Am. Chem. Soc.*, (2000), 122, 7140-7141.

²³ C. Gourlaouen, O. Parisel; *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2007), 46, 553-556.

calculada con el ion nativo. Con éste, como ya se ha comentado, la coordinación del ion metálico es tetraédrica y está formada por tres azufres de los restos cisteinato y una molécula de agua. Esta última posiblemente se pierde durante el ciclo catalítico para que pueda entrar el sustrato. En cambio, en la enzima sustituida con Pb(II), el centro metálico está formalmente tricoordinado porque mantiene solo unidos los restos cisteínicos, estando la cuarta posición de coordinación ocupada por el par solitario del plomo que no puede ser desplazado. Consecuentemente el par impide la interacción con el sustrato, y la enzima queda inhibida completamente.

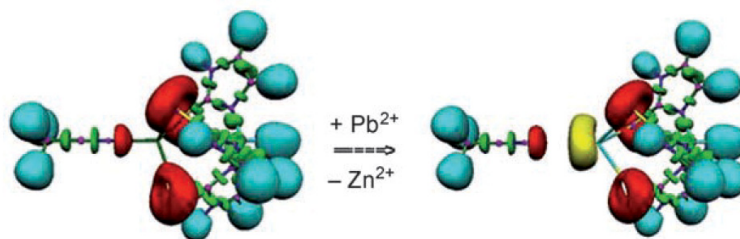


Figura 1.6: Simulación de la sustitución de Zn^{2+} por Pb^{2+} en ALAD²³.

1.8.1.2. Otras proteínas de cinc

Una importante clase de metaloproteínas que contienen este metal forma la familia más numerosa de factores de transcripción en humanos. En estos factores, uno o más iones zinc(II) aparece coordinado a restos cisteínicos e histidínicos originando un motivo estructural denominado “dedo de zinc” ya que recuerda a los dedos de una mano. Estos dominios se anclan en el surco mayor del ADN reconociendo bases específicas y facilitando de esta forma la transcripción.

Se supone que en los envenenamientos por Pb(II), este ion sustituye al Zn(II) en los “dedos” porque tiene una afinidad por los restos aminoácido varios órdenes mayor que la del ion nativo¹². El problema es que esa sustitución conduce a modificaciones estructurales del “dedo” y eso puede generar una desregularización más o menos generalizada, dada la importancia de estos factores, de la expresión genética²⁴.

Aunque algunos estudios²⁴ han proyectado ciertas dudas sobre este mecanismo de interferencia del plomo en el caso específico del factor de transcripción

²⁴ R.M. Ermentrout, M.E. Layon, C.J. Ackley, P. Venkatesan, C.H.Lowrey ; *Blood Cells Mol. Dis.*, (2006), 37, 164-172.

hematopoyético GATA-1, la influencia del metal pesado sobre los “dedos de zinc” sigue considerándose un mecanismo de toxicidad plausible.

El plomo inorgánico también puede sustituir al cinc en la proteína humana protamina 2 (HP2), que juega un papel importante en la espermatogénesis, provocando la infertilidad.

1.8.1.3. Proteínas de calcio

La calmodulina es una proteína que une calcio y que interviene en procesos como la mitosis celular, neurotransmisión y regulación de las bombas de calcio. Estudios computacionales han demostrado que la sustitución de Ca^{2+} por Pb^{2+} provoca distorsiones estructurales en el lugar de unión²³. Aunque el número de coordinación de ambos cationes en la calmodulina es el mismo, el par solitario del plomo provoca, de nuevo, cambios estructurales, como puede verse en la Figura 1.7, aunque estos cambios no originan la total inactivación de la enzima.

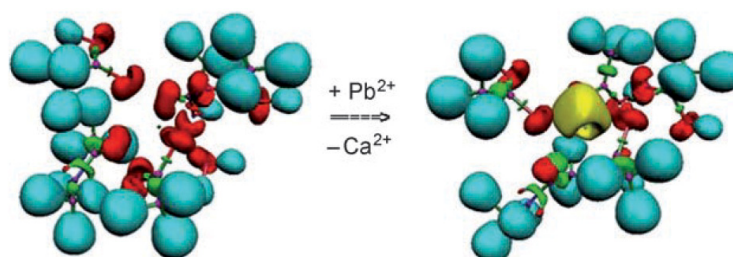


Figura 1.7: Simulación de la sustitución de Ca^{2+} por Pb^{2+} en Calmodulina²³.

Las proteínas kinasas C (PKC) son una familia de proteínas kinasas serina/treonina constituida por 12 isoenzimas que se diferencian en el cofactor y en la distribución celular. Las formas de PKC dependientes de calcio son también posibles dianas del Pb^{2+} ya que puede competir de nuevo con el ion nativo por los dominios de unión C2.

1.8.2. Estrés oxidativo

Este proceso bioquímico parece ser uno de los efectos que el plomo comparte con otros metales pesados. Este estrés ocurre cuando se generan radicales libres oxigenados (ROS) que exceden la capacidad reguladora del mecanismo de defensa antioxidante de las células. El plomo parece ser capaz de disparar este proceso en el

corazón, hígado, riñones, órganos reproductivos, cerebro y eritrocitos. En la Figura 1.8 se muestran los efectos que derivan de este estrés.

La generación de ROS por parte del plomo puede tener diversos orígenes, alguno de los cuales se comenta a continuación.

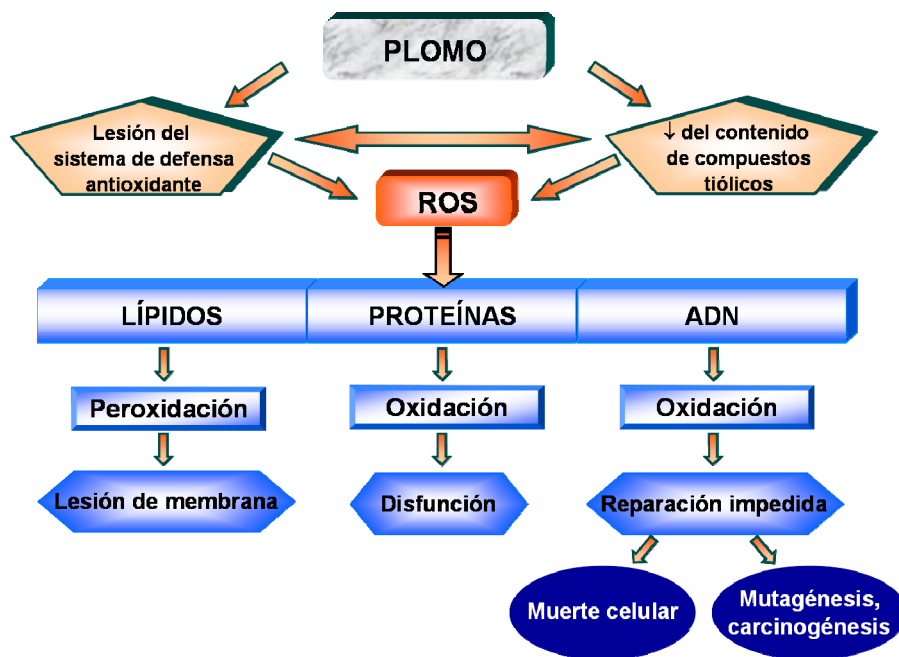


Figura 1.8: Posible mecanismo del estrés oxidante producido por plomo⁵.

1.8.2.1. Efecto pro-oxidativo del ácido δ -aminolevulínico (ALA)

Según diferentes estudios, la acumulación de ALA induce la generación de especies oxigenadas reactivas. ALA sufre una enolización y autooxidación a pH 7.0-8.0². Esta forma enol actúa como un dador de electrones frente al oxígeno molecular lo que, junto con la transferencia de electrones desde oxyHb al dióxígeno, conduce a la formación de metHb, el radical de ALA, O_2^- y H_2O_2 . Las dos últimas especies generadas pueden interaccionar entre ellas para dar radicales HO^{\cdot} , que son los más reactivos. ALA es también genotóxico ya que diversos estudios han demostrado que su forma oxidada actúa como agente alquilante produciendo alteraciones que afectan al ADN²⁵.

²⁵ T. Douki, J. Owuki, M.H. Medeiros, E.J.H. Bechara, J. Cadet, P. Di Mascio; *Chem. Res. Toxicol.*, (1998), 11, 150-157.

1.8.2.2. Inducción de la peroxidación de la membrana lipídica

El plomo, probablemente a través de la formación de ROS, produce efectos tóxicos sobre las membranas celulares y afecta a sus funciones. Esos efectos proceden de la peroxidación de la doble capa lipídica. Un buen ejemplo de ello son los eritrocitos, que tienen una gran afinidad por el plomo y en ellos está la mayor parte del metal que se encuentra en el torrente sanguíneo, como se comentó anteriormente. Además, los eritrocitos son más vulnerables que otras células al daño oxidativo².

En la membrana celular, la presencia de dobles enlaces en los ácidos grasos debilita las uniones C-H de los átomos del carbono adyacente al doble enlace y hace más fácil la extracción del H. Después de la incubación de los ácidos linoico, linoleico y araquidónico con plomo, la concentración del producto final de la oxidación de los lípidos, malondialdehído, se incrementa con el número de dobles enlaces de los ácidos grasos¹.

La longitud de la cadena de estos ácidos está relacionada con la susceptibilidad de peroxidación de ésta. Es decir, cuanto mayor es la cadena mayor es la peroxidación. El plomo produce el alargamiento de la cadena del ácido araquidónico aumentando así la peroxidación de lípidos en la membrana. La alteración de la membrana por el plomo produce cambios en la actividad de las enzimas, la endo- y exocitosis y la permeabilidad²⁶.

1.8.2.3. Efecto del plomo(II) en la defensa antioxidante de las células

Moléculas como el glutatión (GSH), así como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR), son una parte esencial del mecanismo antioxidante celular. El plomo puede inhibir total o parcialmente estos sistemas, y así contribuir al estrés oxidante. Es decir, provoca estrés oxidativo, no solo generando ROS, sino también perturbando la defensa celular frente a ellos.

GSH es un tripéptido que contiene cisteína y su grupo –SH puede ser oxidado para dar la forma disulfuro GSSG. Por tanto, GSH puede funcionar como reductor jugando un papel vital en la protección de las células frente al estrés oxidativo. En este papel, puede actuar como un antioxidante no enzimático, mediante la interacción

²⁶ H. Gurer, N. Ercal; *Free Radical Biology & Medicine*, (2000), 29, 927-945.

directa de su grupo –SH con ROS, o puede eliminar ROS como cofactor o coenzima²⁶. La presencia de plomo en la célula puede rebajar la concentración efectiva de GSH a través de la formación de complejos específicos.

Otro componente de la defensa antioxidante, GR, reduce GSSG a GSH y de este modo sostiene indirectamente el sistema de defensa. GR posee un centro activo (el llamado lazo disulfuro) que podría interaccionar con el plomo, lo que potencialmente originaría la inactivación de la enzima. De hecho el metal inhibe la biomolécula aunque actualmente se desconoce a ciencia cierta el mecanismo. Esta inhibición origina obviamente el decrecimiento de la relación GSH/GSSG y hace las células más vulnerables frente al estrés oxidativo¹.

Finalmente, GPx, CAT y SOD son metaloproteínas que llevan a cabo también funciones antioxidantes. Dependen de varios metales esenciales para realizar su función, por lo que si el plomo compite con ellos y los sustituye en el centro activo, podría producir la inactivación de estas biomoléculas incrementando la [ROS].

1.8.3. Apoptosis

La apoptosis (muerte celular) puede ser inducida por una gran variedad de estímulos. Ocurre cuando la célula activa un programa suicida interno como respuesta a señales intrínsecas o extrínsecas. Una de estas señales es la apertura del poro de transición mitocondrial, que lleva a la despolarización de este orgánulo, origina la liberación del citocromo c y activa una serie de caspasas provocando finalmente la muerte celular apoptótica²⁷.

Uno de los estímulos mejor conocidos de este proceso es un incremento sostenido de la concentración de calcio dentro de la célula; otro es la acumulación de plomo. Dado que este último metal interfiere en la homeostasis del calcio, ambos estímulos pudieran estar relacionados.

²⁷ T.I. Lidsky, J.S. Schneider; *Brain*, (2003), 126, 5-19.

1.9. Terapia quelatante para Pb(II)

1.9.1. Origen de la terapia quelatante

Historicamente, el uso de agentes quelatantes para disminuir la toxicidad de un metal comenzó aproximadamente hace 100 años con la colaboración entre Alfred Werner en Zürich y Paul Ehrlich en Frankfurt, con el fin de encontrar compuestos de arsénico menos tóxicos para el tratamiento de la sífilis²⁸.

El uso más directo de agentes quelatantes para combatir la intoxicación por un metal comenzó en 1941 con Kety y Letonoff's que probaron el uso de citrato como antídoto para la intoxicación aguda por plomo. Aunque el éxito de estos experimentos fue limitado debido a la inestabilidad metabólica del citrato, este experimento inició una nueva era en el tratamiento de las intoxicaciones metálicas agudas y crónicas.

Durante la Segunda Guerra Mundial se desarrolló el compuesto BAL (*British Anti-Lewisite*) como antídoto frente al gas de guerra diclorovinilarsina. Curiosamente BAL nunca fue utilizado con este fin, sino que sirvió para contrarrestar las intoxicaciones originadas por los compuestos de arsénico utilizados en el tratamiento de la sífilis.

El siguiente agente quelatante utilizado en el ámbito clínico fue el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), usado inicialmente para combatir las intoxicaciones por plomo y luego para provocar la eliminación de radionúclidos.

El tratamiento con agentes quelatantes de las enfermedades generadas por la acumulación de metales en el organismo como consecuencia de anomalías metabólicas, lo inició Walshe en 1956 al tratar con D-penicilamina (DPA) a pacientes con la enfermedad de Wilson (acumulación de cobre).

1.9.2. Agentes quelatantes

Un agente quelatante es un compuesto orgánico capaz de unirse a los iones metálicos para formar quelatos. Para que este derivado pueda ser considerado un agente quelatante en toxicología, debe mostrar una baja toxicidad intrínseca y sus complejos metálicos deben eliminarse con facilidad del organismo a través del sistema

²⁸ O. Andersen; *Chemical Reviews*, (1999), 99, 2683-2710.

excretor²⁹. Asimismo, la afinidad química del agente complejante por el metal tóxico debe ser mayor que la afinidad del metal por las moléculas biológicas con las que interacciona en los seres vivos. Por tanto, es deseable que el quelato tenga una constante de estabilidad alta como cualidad de partida. Igualmente es también deseable que el agente quelatante tenga una alta solubilidad en agua, buena capacidad de penetración de la membrana celular y sea resistente a una posible metabolización antes de alcanzar su diana metálica. Finalmente, para elegir un agente quelatante adecuado, es importante tener en cuenta el carácter duro o blando de sus átomos dadores y del metal, ya que son factores que influyen significativamente en la estabilidad del quelato y en el grado de selectividad frente a otros metales²⁸.

1.9.3. Tratamientos convencionales de las intoxicaciones por Pb(II)

Para el tratamiento de la toxicidad de plomo inorgánico hay disponibles varios agentes quelatantes. La elección de uno u otro se decide en función de la concentración de plomo en sangre que presente el paciente a tratar. Aunque se ha demostrado que el uso de estos agentes reduce la concentración en sangre de plomo, su seguridad y eficacia es cuestionable. En la Figura 1.9 se recogen las estructuras de los compuestos comúnmente empleados.

BAL

Es un compuesto polar, soluble en lípidos, que debe ser administrado intramuscularmente y que se combina con plomo para formar un complejo no polar que es excretado a través de la bilis y la orina²⁶. Después del tratamiento con BAL, aparecen efectos colaterales en el 50% de los pacientes; estos efectos incluyen fiebre, taquicardias, náuseas, vómitos, etc.

BAL forma un quelato tóxico con el hierro, por lo que la suplementación de hierro durante su uso terapéutico está totalmente prohibida. En ocasiones se administra conjuntamente con CaNa₂EDTA a pacientes con niveles en sangre mayores de 70 µg/dL. Aunque se ha comprobado que la combinación de BAL y CaNa₂EDTA reduce rápidamente los niveles de plomo en sangre y el riesgo de encefalopatía³⁰, produce un aumento de los vómitos y eleva la actividad de los enzimas hepáticos.

²⁹ K. Kalia, S.J.S. Flora; *J. Occup. Health*, (2005), 47, 1-21.

³⁰ S. Porru, L. Alessio; *Occup. Med.*, (1996), 46, 41-48.

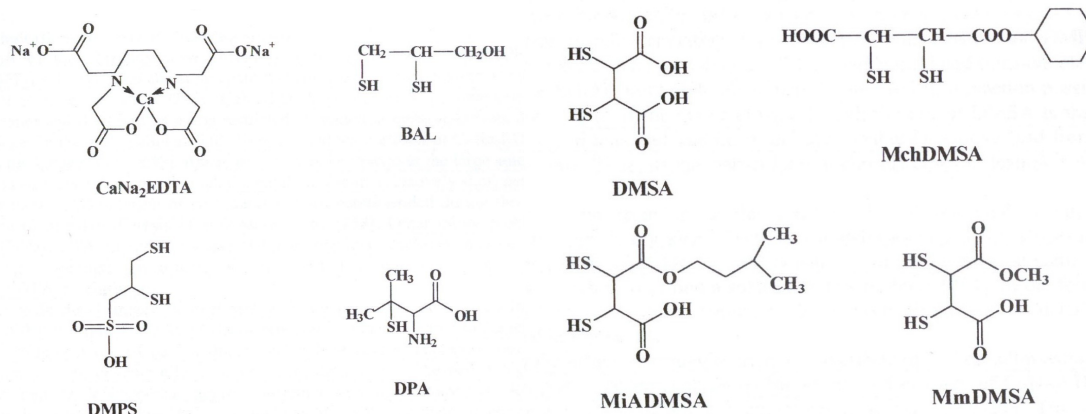


Figura 1.9: Estructura de algunos compuestos usados en terapia quelatante⁴.

CaNa₂EDTA

Cuando el EDTA fue usado por primera vez como sal sódica en el ámbito terapéutico, el resultado fue inestabilidad cardiovascular, hipocalcemia y, en algunos casos, la muerte del paciente²⁶. Cuando se combinó con calcio o cinc, resultó menos tóxico. El uso clínico de la forma soluble CaNa₂EDTA está recomendado debido a la elevada constante de estabilidad del complejo Pb-EDTA³¹.

Puede ser administrado intramuscularmente, método que es bastante doloroso, o por vía intravenosa, procedimiento más habitual. CaNa₂EDTA se distribuye principalmente en los compartimentos extracelulares del cuerpo y no entra en las células debido a su carácter iónico³⁰. Por ello, sólo moviliza el plomo que se encuentra en la zona extracelular. Su paso a través de la barrera hematoencefálica es muy lento.

Cuando se administra CaNa₂EDTA se reducen los niveles en sangre de plomo, se revierten los efectos producidos en el sistema hematopoyético y aumentan los niveles de plomo en la orina.

D-penicilamina

La D-penicilamina (DPA) es la β-β-dimetilcisteína, un aminoácido que contiene azufre y que puede ser empleado como antídoto para pequeñas intoxicaciones con plomo. Es acuoso soluble, se absorbe a través del tracto gastrointestinal y puede

³¹ H.V. Aposhian, R.M. Maiorino, D. Gonzales-Ramirez, M. Zuniga-Charles, Z. Xu, K.M. Hurlbut, P. Junco-Munoz, R.C. Dart, M.M. Aposhian; *Toxicology*, (1995), 97, 23–38.

Capítulo 1

penetrar a través de la membrana de las células. Estas propiedades hacen posible su administración por vía oral.

Se utiliza, desde 1956, en el tratamiento de la intoxicación por plomo cuando los niveles en sangre de este metal se encuentran en el rango 25-40 $\mu\text{g/dL}$, especialmente en niños³². Su administración oral durante 4-12 semanas reduce la concentración de plomo en sangre y mejora los efectos nocivos del plomo(II) sobre la síntesis de hemoglobina.

Al igual que los dos primeros agentes quelatantes ya comentados, el tratamiento con D-penicilamina produce, pese a todo, un gran número de efectos adversos. Así, además del plomo, provoca la eliminación de nutrientes esenciales como la piridoxina, el cinc y el hierro.

DMSA

El ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico, DMSA, es un análogo de BAL. Se trata del único agente quelatante aceptado por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos para uso pediátrico en el tratamiento de la plumbosis.

El DMSA es soluble en agua por lo que puede ser administrado por vía oral. Tiene dos grupos sulfidrilo, pero el plomo se une a un átomo de azufre y otro de oxígeno. Con respecto a su absorción y distribución en el organismo, el 95% aproximadamente del DMSA administrado se une a las proteínas del plasma y es fundamentalmente distribuido en el compartimento extracelular.

El uso de DMSA es común en niños con unos niveles de plomo en sangre de 45 $\mu\text{g/dL}$ y que no tienen riesgo de sufrir encefalopatía. Varias ventajas hacen de este compuesto un candidato para el tratamiento de la intoxicación por plomo. Entre otras, pueden citarse las siguientes:

- No redistribuye el plomo enviándolo al cerebro, cosa que ocurre con otros ligandos terapéuticos.
- Como se ha comentado, puede administrarse por vía oral, lo cual es mejor en el tratamiento de niños.

³² E.L. Liebelt, M.W. Shannon; *Pediatr. Ann.*, (1994), 23, 616–626.

- No incrementa la excreción de metales esenciales como hierro, cinc o calcio³¹, aunque incrementa la eliminación de zinc y cobre a través de la orina, si bien en cantidades que no parecen tener importancia clínica.

- Moviliza el plomo de los tejidos blandos (hígado, riñones, cerebro y sangre), aunque no de los huesos³³. Reduce el contenido en metal sobre todo en los riñones³⁴.

Su toxicidad es mínima, solo produce ocasionalmente náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de apetito. En dosis de 30 mg/Kg/día tan solo origina un incremento transitorio de la actividad de las transaminasas en el plasma y algunas reacciones dermatológicas adversas³⁴.

DMPS

2,3-dimercaptopropanosulfonato sódico (DMPS), otro análogo de BAL, se distribuye principalmente en el espacio extracelular pero también puede entrar en las células mediante un mecanismo de transporte específico²⁹. Se elimina rápidamente del cuerpo a través de los riñones y su administración no produce efectos adversos, incluso cuando tiene lugar durante el embarazo. Aunque es conocido por su eficacia contra el mercurio, también se ha comprobado su capacidad antidótica en los envenenamientos por plomo y arsénico.

Ésteres de DMSA

Estos ésteres se han preparado con el objetivo de aumentar la cantidad de agente quelatante que se absorbe en los tejidos. Con la intención de hacer los compuestos más lipofílicos, se ha aumentado también la cadena carbonada del alcohol esterificado, pasando de los metil- y etil-derivados, a los pentil- isopentil- y hexil-ésteres. Estos compuestos son capaces de superar la membrana celular pero, quizá por eso, producen una severa reducción del zinc³⁵.

³³ J.J. Chisolm; *Environ. Health Perspect.*, (1990), 89, 67-74.

³⁴ S. Bradberry, A. Vale, *Chem. Toxicol.*, (2010), 47, 617-631.

³⁵ M. Rivera, W. Zheng, H.V. Aposhian, Q. Fernando; *Chem. Res. Toxicol.*, (1991), 4, 107-114.

Singh y colaboradores examinaron los efectos de tres diésteres de DMSA y encontraron que eran más efectivos que BAL en la reducción de la concentración de plomo en los tejidos blandos de roedores³⁶.

1.9.4. Papel de los micronutrientes

Se ha comprobado que la deficiencia de algunos nutrientes esenciales aumenta el efecto tóxico del plomo y la administración suplementaria de los mismos disminuye los efectos tóxicos del metal²⁹. Se indican algunos ejemplos.

Calcio

Según la información disponible, aquellas personas que tienen un consumo bajo en calcio presentan una mayor cantidad de plomo en sus tejidos y excretan una mayor cantidad de ALA a través de la orina³⁷. Esto parece sugerir que el calcio puede inhibir la absorción de plomo compitiendo con él en los lugares de unión del metal en las proteínas del intestino.

Hierro

Con el hierro sucede algo similar a lo que ocurre con el calcio, ya que aquellas personas que tienen una dieta baja en hierro presentan una mayor cantidad de plomo en sus tejidos. Una dieta rica en hierro reduce la cantidad de plomo en sangre, fémur e hígado³⁸.

Zinc

Como se ha comentado anteriormente, el zinc y el plomo compiten por lugares de unión similares *in vivo*, lo que puede ser el origen, al menos parcial, del efecto protector de este metal frente a la toxicidad de plomo³⁹. Ese efecto protector ha sido demostrado por un estudio reciente en el que la suplementación de la dieta con zinc previene la inhibición del enzima ALAD en ratas¹. Estos efectos positivos del cinc

³⁶ P.K. Singh, M.M. Jones, G.R. Gale, L.M. Atkins, A.B. Smith; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (1989), 97, 572-579.

³⁷ M.K. Mahaffey-Six, R.A. Goyer; *J. Lab. Clin. Med.*, (1972), 79, 128-136.

³⁸ K.R. Mahaffey; *Environ. Health Perspect.*, (1990), 89, 75-78.

³⁹ S.J.S. Flora, D. Kumar, D. Gupta; *Pharmacol. Toxicol.*, (1999), 68, 3-7.

también han sido asociados con la capacidad de este metal para producir una disminución de la absorción del plomo en el intestino²⁹.

Selenio

El selenio es cofactor de la enzima GPx, que es una enzima antioxidante, como se discutió anteriormente. Su función es neutralizar las especies oxigenadas reactivas (ROS) tales como el peróxido de hidrógeno. Es posible que la suplementación de la dieta con selenio incremente la actividad de esta enzima. Es decir, la protección que ejerce el selenio frente a la toxicidad de plomo se debería a que aumenta la protección antioxidante de la célula¹.

1.9.5. Papel de los antioxidantes

Como ya se ha comentado, el estrés oxidativo forma parte de los efectos tóxicos del plomo. Por tanto, la administración de sustancias con propiedades antioxidantes debería ser beneficiosa frente a los efectos deletéreos del metal. Con esta idea en mente, en los últimos años se han explorado los efectos terapéuticos o profilácticos de diversas sustancias antioxidantes, principalmente vitaminas, en el tratamiento de las plumbosis inducidas en roedores (ver Figura 1.10). Ejemplos de esas sustancias son las siguientes:

Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico, es un antioxidante de bajo peso molecular que elimina ROS mediante una rápida transferencia de electrones, y de este modo inhibe la peroxidación de lípidos. Sus efectos beneficiosos frente a la plumbosis pueden proceder de esa capacidad para eliminar ROS, aunque también han sido atribuidos a su habilidad para complejarse con el metal.

La eficacia de esta vitamina en este ámbito no está exenta de controversia. Con la información disponible, parece plausible que pueda afectar a la absorción y excreción de plomo en sujetos con una baja exposición al metal y con un gran suplemento de vitamina. En humanos y animales con una exposición al plomo alta, su efecto reductor sobre los niveles de metal en sangre es menos significativo¹.

Vitamina E

La vitamina E es un potente antioxidante que protege las membranas biológicas y las lipoproteínas frente al estrés oxidativo. El efecto protector de la vitamina E frente a la toxicidad de plomo se produce impidiendo la peroxidación de lípidos y la

Capítulo 1

inhibición de los enzimas SOD y CAT en el hígado. La interacción entre la vitamina y otros antioxidantes (p.e. la vitamina C) puede originar un efecto protector mayor frente a la toxicidad del plomo.

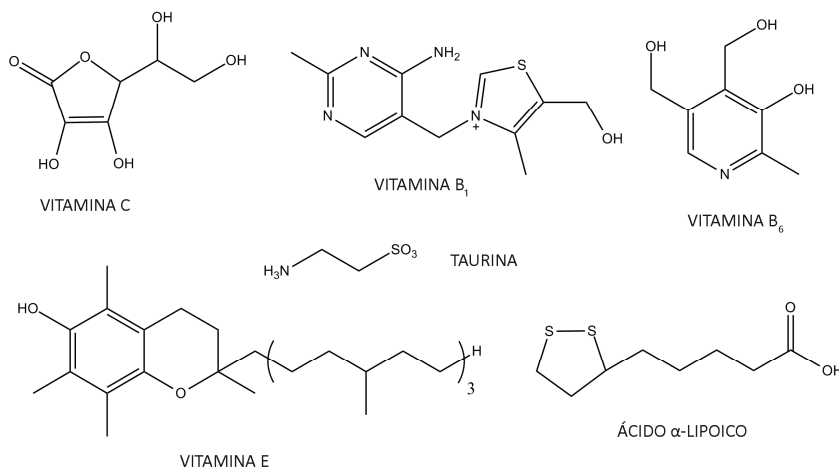


Figura 1.10: Estructura de diferentes sustancias antioxidantes.

Vitamina B₁

Esta vitamina (que es una especie catiónica, T⁺ y que también se denomina tiamina) tiene una notable influencia en los procesos de intoxicación por plomo inorgánico. Administrada concomitantemente con un agente quelatante puede incrementar notablemente su eficacia⁴. Esa influencia ha sido achacada a que la vitamina facilita mecanismos de transporte a través de ciertas barreras biológicas o, incluso, a la formación directa de complejos con el ion Pb(II), habida cuenta que la molécula de vitamina posee diversos átomos dadores (ver Figura 1.10). Este último efecto, sin embargo, nunca ha sido comprobado experimentalmente.

En cualquier caso, sea cual sea el mecanismo, la tiamina produce efectos beneficiosos sobre la eliminación de plomo en la orina y disminuye la excreción de ALA y la inhibición del enzima ALAD.

Vitamina B₆

Esta vitamina es un cofactor esencial de numerosas reacciones enzimáticas. Destaca por su contribución a la biosíntesis de aminoácidos donde actúa como cofactor en reacciones de descarboxilación, transaminación, desaminación, racemización y

trans-sulfuración⁴⁰. También es capaz de eliminar radicales hidroxilo y su poder como antioxidante es comparable al de las vitaminas C y E⁴¹. Son pocos los datos disponibles de la capacidad antioxidante de la vitamina B₆ frente al plomo pero, en cualquier caso, los estudios realizados sugieren que contrarresta la toxicidad del metal¹.

Ácido α -lipoico

El ácido α -lipoico (LA) es un antioxidante natural, que actúa como cofactor en varios complejos multienzimáticos y que es capaz de mitigar algunos de los efectos tóxicos del plomo. En su forma reducida, ácido dihidrolipoico (DHLLA), tiene dos grupos sulfidril y ambas formas poseen un gran potencial antioxidante²⁶.

LA y DHLLA tienen la habilidad de: i) secuestrar especies reactivas; ii) regenerar otros antioxidantes (vitamina C, vitamina E, GSH) a partir de su forma radicalica o inactiva y iii) quelatar metales. La capacidad de LA para cruzar la barrera hematoencefálica es una ventaja extra ya que ese órgano es, como sabemos, uno de los afectados por el plomo²⁹.

Taurina

La taurina, un aminoácido semiesencial, interviene en la homeostasis del calcio, en la osmorregulación y estabilización de las membranas. Algunos estudios recientes indican que la taurina puede actuar como antioxidante directamente eliminando ROS o indirectamente evitando la modificación de la membrana debido al estrés oxidativo²⁹.

1.10. Toxicidad de los derivados organoplúmbicos

La información sobre los efectos nocivos de este tipo de compuestos (“plomo orgánico”) es mucho menor de lo que cabría esperar teniendo en cuenta su elevada toxicidad.

Así, los efectos tóxicos de tetraetilplomo(IV) (TEL) se hicieron evidentes muy poco después de que su producción industrial se iniciara en los años 20 del pasado siglo. Esta evidencia se debió, en parte, a las prisas de General Motors a la hora de

⁴⁰ S.A. Denslow, A.A. Walls, M.E. Daub; *Physiological and Molecular Plant Pathology*, (2005), 66, 244-255.

⁴¹ J.M. Matxain, D. Padro, M. Ristilä, A. Strid, L.A. Eriksson; *J. Phys. Chem. B*, (2009), 113, 9629-9632.

lanzar al mercado la gasolina con plomo que usaba TEL como aditivo. La producción de este tipo de combustible se inició en 1923, antes de que se dispusiera de recintos industriales bien ventilados y de procedimientos de producción seguros. Esta precipitación originó varias muertes y numerosas enfermedades entre los trabajadores de la fábrica y condujo a una suspensión temporal de la producción de TEL y a un juicio no exento de truculencias legales y de testimonios científicos interesados, que finalmente autorizó el uso de este tipo de gasolina⁴².

Desde ese momento, el uso de derivados tetraalquilplomo(IV) (TALs) no hizo más que crecer hasta los años 90. Aunque muchas naciones decidieron su prohibición a partir de esas fechas, sobre todo en el área de influencia del mundo occidental, se estima que no menos de 70 países en todo el mundo siguen usando gasolina con plomo⁴³.

En lo que sigue se hace un resumen del estado actual de los conocimientos sobre la evolución de estos compuestos en los seres vivos y de sus efectos nocivos.

1.10.1. Toxicocinética

Los TAL son derivados lipofílicos y, por tanto, eficientemente absorbidos por la piel. Dada su volatilidad, son también inhalados y transferidos desde el tracto respiratorio a diversas partes del cuerpo en los mamíferos, principalmente al hígado cuando de TEL se trata⁴⁴.

Los TALs se absorben también de manera eficiente a través del tracto gastrointestinal⁴⁵.

El metabolismo de estos compuesto en el caso de los mamíferos es básicamente un proceso de desalquilación, en el que pasan de ser compuestos tetraalquilados, a trialquilados, dialquilados y finalmente Pb(II). Las formas químicas detectadas en la

⁴² J.S. Casas, J. Sordo (editors); *“Lead: Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects”*. Chapter 1: J.S. Casas, J. Sordo; *“An overview of the historical importance, occurrence, isolation, properties and applications of lead”*, p. 1, Elsevier, Amsterdam, 2006.

⁴³ M.C. Zúñiga, E. Jover, V. Arancibia, J.M. Bayona; *Talanta*, (2009), 80, 504-510.

⁴⁴ A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel (Editors), *Metal Ions in Life Science*, H.G. Abadin, H.R. Pohl, *Alkyllead Compounds and their Environmental Toxicology*, (2010), 7, 153-164.

⁴⁵ P. Craig (Editor), *Organometallic Compounds in the Environment*, J. Yoshinaga, *Organolead Compounds in the Environment*, Second Edition, Wiley & Sons Ltd, Chichester, (2003), ps.151-194.

orina son, básicamente, dialquilplomo(IV) (un 50% en humanos cuando TAL es TEL), “plomo inorgánico” (48% también en humanos con TEL) y trazas (2%) de trietilplomo(IV).

Aunque la orina fue considerada como la principal fuente de excreción de los derivados organoplúmbicos, experimentos con ratas y conejos han puesto de manifiesto que la excreción fecal puede llegar a ser entre 6 y 20 veces la excreción urinaria y que el plomo en heces es fundamentalmente Pb(II)⁴⁵. Ello es debido a que la forma dialquilada contenida en la bilis es metabolizada en el intestino ciego, el colon y el recto.

1.10.2. Efectos

Los TAL son más tóxicos que el “plomo inorgánico”. En general, se asume que los compuestos tetraalquilados son más dañinos que los trialquilados y que las formas etiladas son más peligrosas que las metiladas⁴⁴. Pese a esas secuencias, también se postula que la toxicidad de estos compuestos procede exclusivamente de los derivados trialquilados⁴⁵. Veremos a lo largo de esta memoria que los efectos nocivos de las formas dialquiladas son también considerables.

Los síntomas desarrollados por animales de experimentación expuestos a TALs incluyen irritabilidad, convulsiones, coma y finalmente muerte. Estos síntomas indican claramente daños en el sistema nervioso central. Síntomas similares se han observado en humanos expuestos accidentalmente a estos tóxicos: temblores, anorexia, insomnio, problemas de visión, ataxia, parálisis y muerte⁴⁵.

1.10.3. Antídotos

No hay un tratamiento específico de terapia quelatante para este tipo de compuestos⁴⁶. De nuevo se asume que su capacidad para formar complejos es mucho menor que la del “plomo inorgánico” y de esta forma se justifica la falta de respuesta observada en este tipo de intoxicaciones cuando se utilizan agentes quelatantes clásicos⁴⁴. Es de sospechar, sin embargo, que el problema deriva de que estas especies organometálicas tienen una afinidad por los ligandos quelatantes específica y diferente

⁴⁶ S.G. Schäfer, R.L.F. Dawes, B. Elsenhans, W. Forth, K. Schümann, en: H.Marquardt, S.G. Schäfer, R.O. McClellan, F. Welsch (Eds.), *Toxicology*, Academic Press, San Diego, 1999, 755-804.

de las del Pb(II). Por ello, su tratamiento posiblemente dependa tan solo de diseñar nuevos ligandos que se adapten a su coordinación preferida.

1.11. Ácidos sulfanilpropenoicos

Estos ligandos, cuya estructura general se muestra en la Figura 1.11 (I), son interesantes por varias razones. Primero, pueden perder dos protones dando lugar a un dianión O,S-dador, que al unirse a un metal a través de estos átomos forma un anillo quelato estable de 5 miembros [Figura 1.11 (II)]. Por tanto, forman complejos con los iones metálicos divalentes con una elevada constante de formación. Como se comentó anteriormente, los compuestos con estas propiedades son potenciales antídotos en la intoxicación producida por metales pesados, ya que cumplen una de las condiciones esenciales de este tipo de compuestos: la formación de complejos estables.

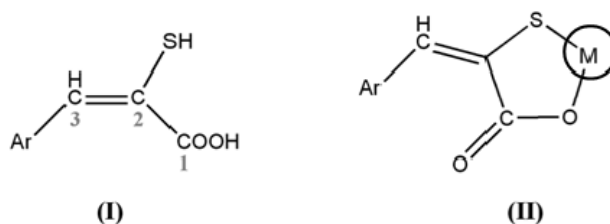


Figura 1.11: Estructura general de los ácidos sulfanilpropenoicos.

En segundo lugar, la interacción de estas especies con un centro metálico puede regularse mediante el cambio del grupo Ar. Estudios realizados por Izquierdo y col.⁴⁷ demuestran que la presencia de un grupo R-arilo confiere una mayor estabilidad a los complejos formados con respecto a los de otros ácidos 2-sulfanilpropenoicos, debido a que el grupo arilo influye en la ionización tanto del grupo tiol como del grupo carboxilo.

En tercer lugar, son ligandos O,S dadores y que poseen, por tanto, un tipo de centro dibásico posiblemente bien ajustado a las características ácidas del plomo⁴⁸.

Además, estos ligandos tienen, por sí mismos, interesantes propiedades biológicas. Así, se ha observado que el ácido en donde Ar = 4-yodofenil, es un

⁴⁷ E. Casassas, M. Filella, A. Izquierdo, D. Prat, R. Rodríguez; *Polyhedron*, (1985), 41, 1951-1956.

⁴⁸ J.S. Casas, M.V. Castaño, A. Sánchez, J. Sordo, M.D. Torres, M.D. Couce, A. Gato, C. Álvarez-Lorenzo, M.F. Camiña, E.E. Castellano; *Inorg. Chem.*, (2010), 49, 2173-2181.

inhibidor de calpaína y un agente neuroprotector⁴⁹. La calpaína es una proteasa citosólica que interviene en diversas funciones celulares y que ha sido relacionada con varias patologías, enfermedades degenerativas y, más recientemente, con la evolución del daño provocado por tóxicos en el hígado⁵⁰. Estos ácidos también inhiben la fosfatasa alcalina, la carboxipeptidasa A, la ceruloplasmina y la termolisina, probablemente porque extraen los iones Zn^{2+} y Cu^{2+} del centro activo del enzima, y pueden influenciar la distribución de los biometales en los riñones de roedores⁵¹.

Su capacidad para eliminar “plomo inorgánico” fue explorada por Tandon y col.⁵² encontrando que el ácido 3-(2-furil)-2-sulfanilpropenoico (Figura 1.12) induce una significativa eliminación del metal a través de heces y orina en ratas Wister a las que se le administró acetato de plomo(II) por vía intragástrica durante varios días.

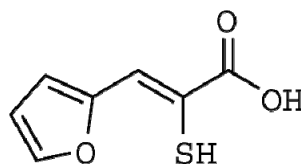


Figura 1.12: Estructura del ácido 3-(2-furil)-2-sulfanilpropenoico.

Estos autores también comprobaron⁵³ los bajos efectos tóxicos de las dosis ensayadas, pero no lograron establecer una correlación entre la actividad y el carácter hidrófilo-lipófilo del antídoto, ni una correlación estructura-actividad. Este hecho puede estar relacionado con la existencia de varias formas tautoméricas⁵⁴, así como con la evolución de los ácidos libres en disolventes polares, que parecen sugerir cambios estructurales.

⁴⁹ K.K.W. Wang, R. Nath, A. Posner, K.J. Raser, M. Buroker-Kilgore, I. Hajimohammadreza, A.W. Probert Jr., F.W. Marcoux, Q. Ye; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1996), 93, 6687-6692.

⁵⁰ H.M. Mehendale, P.B. Limaye; *TRENDS Pharm. Sci.*, (2005), 26, 232-236.

⁵¹ E. Giroux, P.J. Lachmann, H.G. Petering, N.J. Prakash, P.J. Schechter; *Biol. Trace Elem. Res.*, (1983), 5, 115-128.

⁵² D.N. Kachru, S. Sing, S.K. Tandon; *Toxicol. Lett.*, (1991), 57, 251-256.

⁵³ S.K. Tandon, B.L. Sharma y D.N. Kachru; *Pharm. Toxicol.*, (1989), 64, 380-382.

⁵⁴ E. Campaigne, R.E. Cline; *J. Org. Chem.*, (1956), 21, 32-38.

1.12. Objetivos y plan de trabajo

El presente trabajo se enmarca dentro del estudio de la química de coordinación y bioinorgánica de las distintas formas de plomo con incidencia ambiental y en el uso de estos conocimientos para el diseño de nuevas terapias en el tratamiento del plumbismo. Este estudio abarca desde el diseño de ligandos y el análisis de los complejos con los cationes Pb^{2+} y PbR_2^{2+} , hasta la comprobación de su capacidad para movilizar el metal *in vitro* e *in vivo*.

Para tratar las intoxicaciones por plomo, la evidencia previa aconseja la utilización simultánea de un agente quelatante y uno antioxidante (*terapia combinada*). Por otra parte, comienza a ser evidente que las formas químicas de plomo necesitan posiblemente agentes quelatantes diferentes a los que se emplean con otros metales pesados.

Se han elegido como potenciales antídotos los ácidos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos. Dado que estos ligandos pueden movilizar algunas formas químicas del tóxico según la información disponible, pero pueden igualmente provocar la excreción de metales esenciales como el Zn(II), pareció razonable probar la eficacia de los ácidos libres, así como de los correspondientes complejos de los ácidos con zinc, frente a los compuestos de plomo.

Como agentes antioxidantes para realizar una *terapia combinada* se han seleccionado la vitamina B₁ o tiamina y la vitamina B₆ o piridoxina, cuyas estructuras se recogen en la Figura 1.10.

El trabajo se llevó a cabo ajustándolo al siguiente plan:

- Síntesis y caracterización de ácidos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos (H_2xspa) con una amplia variedad de grupos Ar (ver Figura 1.13).
- Síntesis e identificación de los complejos de Zn(II) con esos ácidos para utilizarlos como potenciales antídotos alternativos frente a la intoxicación por plomo.
- Preparación de nuevos complejos de Pb(II) y $R_2Pb(IV)$ con los ácidos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos seleccionados.
- Análisis de la estructura y evolución de estos complejos en estado sólido y en disolución.

- Estudios *in vivo* e *in vitro* de la capacidad de movilización del plomo de los ácidos 3-aryl-2-sulfanilpropenoicos, de sus complejos de cinc y de las vitaminas, tanto de forma individual como conjuntamente. Dado que los primeros experimentos de este apartado pusieron inmediatamente de manifiesto que $\text{Me}_2\text{Pb(IV)}$ es mucho más tóxico que las formas feniladas y que el “plomo inorgánico”, estos experimentos biológicos se centraron, preferentemente, en dimetilplomo(IV).

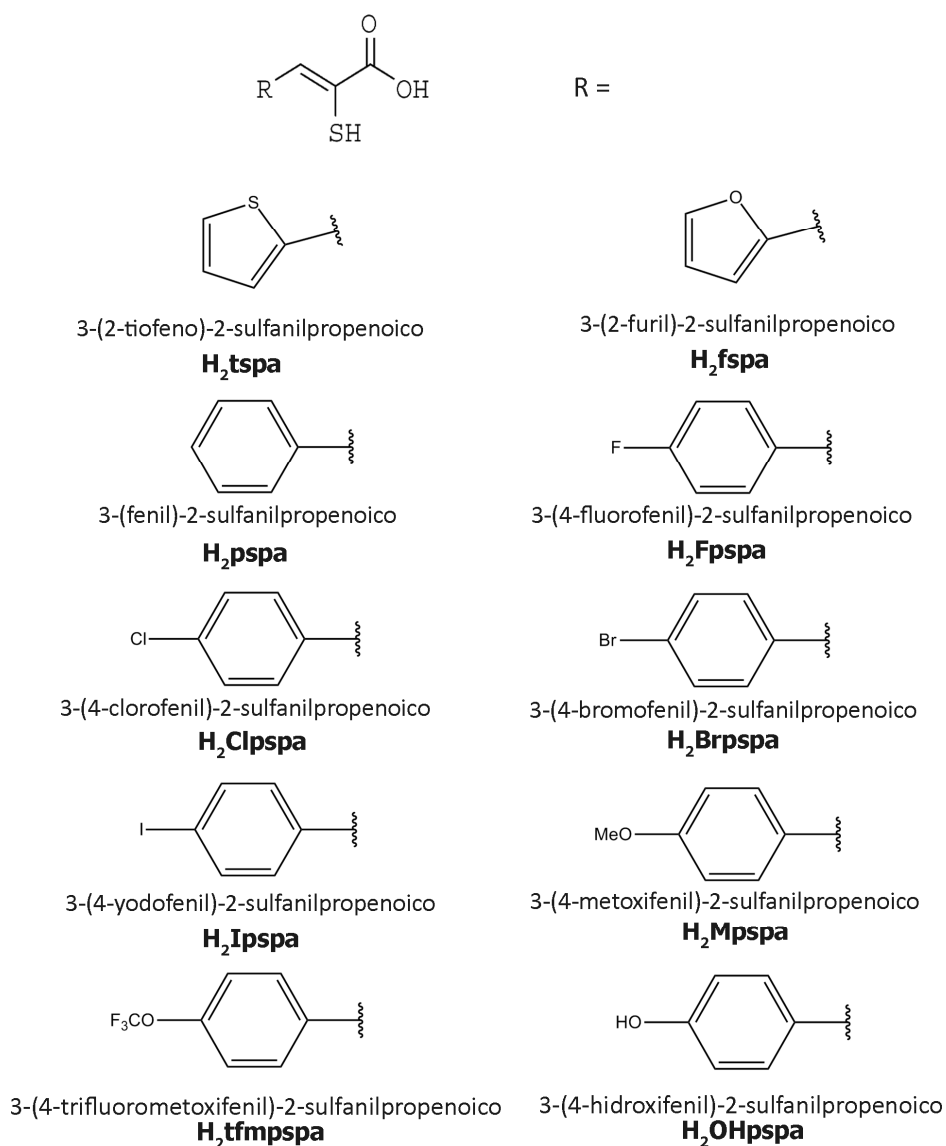


Figura 1.13: Ácidos sulfanilpropenoicos H₂xpspa utilizados.

Capítulo 2

Capítulo 2. Ligandos y precursores metálicos.....	35
2.1. Disolventes y reactivos.....	35
2.1.1. Disolventes	35
2.1.2. Reactivos	36
2.1.3. Reactivos utilizados en las pruebas biológicas	37
2.2. Técnicas experimentales	38
2.2.1. Análisis químico	38
2.2.2. Determinación de puntos de fusión	38
2.2.3. Solubilidad	38
2.2.4. Difracción de rayos X	38
2.2.5. Espectroscopia IR	39
2.2.6. Espectrometría de masas	39
2.2.7. Espectroscopia de RMN	40
2.2.8. Estudio de la actividad biológica.....	40
2.2.8.1. Estudios <i>in vitro</i>	40
2.2.8.2. Estudios <i>in vivo</i>	44
2.3. Ligandos H ₂ xspa.....	48
2.3.1. Experimental	48
2.3.1.1. Síntesis de condensados.....	49
2.3.1.2. Síntesis de ligandos.....	49
2.3.2. Condensados: resultados y discusión.....	50
2.3.2.1. Características generales de los sólidos aislados.....	50
2.3.2.2. Difracción de rayos X	51
2.3.2.2.1. ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.....	52
2.3.2.2.2. ROD-Ipspa.....	59
2.3.2.3. Resonancia magnética nuclear	62
2.3.2.3.1. RMN de ¹ H de ROD-tspa y ROD-fspa	62
2.3.2.3.2. RMN de ¹ H de ROD-pspa y de sus derivados sustituidos en para	63
2.3.3. Ligandos: resultados y discusión	65
2.3.3.1. Características generales de los sólidos aislados.....	65
2.3.3.2. Difracción de rayos X	66
2.3.3.2.1. (Hfspa) ₂ ·CHCl ₃	67
2.3.3.2.2. H ₂ Clpspa	72

Índice

2.3.3.2.3. H ₂ Brpspa.....	75
2.3.3.3. Espectroscopia infrarroja	78
2.3.3.4. Espectrometría de masas	80
2.3.3.5. Resonancia magnética nuclear	82
2.3.3.5.1. RMN de H ₂ tspa y H ₂ fspa	82
2.3.3.5.2. RMN de ¹ H de H ₂ pspa y derivados sustituidos en para.....	85
2.3.3.5.3. RMN de ¹³ C de H ₂ pspa y derivados sustituidos en para.....	87
2.4. Precursores metálicos.....	89
2.4.1. Síntesis.....	89
2.4.1.1. Bromuro de dimetilplomo(IV).....	89
2.4.1.2. Acetato de dimetilplomo(IV)	89
2.4.1.3. Nitrato de dimetilplomo(IV)	89
2.4.1.4. Acetato de difenilplomo(IV)	90
2.4.1.5. Nitrato de difenilplomo(IV)	90
2.4.2. Resultados y discusión	91
2.4.2.1. Características generales de los sólidos aislados	91
2.4.2.2. Difracción de rayos X	92
2.4.2.2.1. [PbMe ₃ (NO ₃)(H ₂ O)]	93
2.4.2.2.2. [PbPh ₂ (NO ₃) ₂ (H ₂ O) ₂]	96
2.4.2.3. Resonancia magnética nuclear de ¹ H	100
2.4.2.3.1. Precursores de dimetilplomo(IV)	100
2.4.2.3.2. Precursores de difenilplomo(IV)	101
2.4.2.4. Estudio de la actividad biológica.....	103
2.4.2.4.1. In vitro.....	103
2.4.2.4.2. In vivo	104

Capítulo 2. Ligandos y precursores metálicos

En este capítulo se describe la síntesis y caracterización estructural de los ligandos y de los precursores metálicos que serán utilizados en la preparación de los complejos. También se describe el estudio mediante difracción de rayos X de algunos de los compuestos obtenidos: condensados, ligandos, precursores metálicos y algún producto secundario generado en las reacciones de síntesis.

Por último, se detallan otras técnicas empleadas en el estudio de los compuestos, así como en la determinación de su actividad biológica (*in vitro* e *in vivo*).

2.1. Disolventes y reactivos

2.1.1. Disolventes

Disolvente	Suministrado por
Acetona	Scharlau
Agua destilada	Desionizador Fi-Streen
Cloroformo	WWR Prolabo
Diclorometano	Scharlau
N,N-Dimetilformamida	Panreac
Dimetilformamida deuterada	SDS
Dimetilsulfóxido	Panreac
Dimetilsulfóxido deuterado	Apolo
Etanol	Scharlau
Éter etílico	Merck
Metanol	Scharlau
Metanol deuterado	Wilma Glass

Para la síntesis del bromuro de dimetilplomo fue necesario el secado de éter etílico comercial. Para ello, tras un tratamiento inicial con CaCl_2 , se reflujo sobre sodio hilado y se destiló en atmósfera de nitrógeno, utilizando benzofenona como indicador.

2.1.2. Reactivos

Reactivo	Suministrado por
2-Furaldehído 99%	Aldrich
2-Tiofenoaldehído 98%	Aldrich
4-Bromobenzaldehído 99%	Alfa Aesar
4-Clorobenzaldehído 98%	Alfa Aesar
4-Fluorobenzaldehído 98%	Alfa Aesar
4-Hidroxibenzaldehído 98%	Aldrich
4-Metoxibenzaldehído 98%	Alfa Aesar
4-Trifluorometoxibenzaldehído 96%	Alfa Aesar
4-Yodobenzaldehído 98%	Alfa Aesar
Acetato de cinc 99%	Merck
Acetato de plata 99%	Sigma-Aldrich
Acetato de plomo (II) trihidratado	Aldrich
Ácido acético glacial 99,5%	Analema
Ácido clorhídrico 37%	Panreac
Benzaldehído 99%	Aldrich
Bromo	Merck
Cloruro de difenilplomo (IV)	ABCR
Diisopropilamina	Merck
Hidrocloruro de piridoxina	Sigma
Hidrocloruro de tiamina	Aldrich
Hidróxido sódico granulado 99%	Analema
Metilitio	Ega-Chemie
Rodanina 97%	Aldrich
Yoduro de metilo	Probus
Yoduro de plomo (II) 99%	Aldrich

2.1.3. Reactivos utilizados en las pruebas biológicas

Reactivo	Suministrado por
Ácido 2-(N-morfolino)-etanosulfónico (MES)	Sigma
Ácido acético	Panreac
Ácido fórmico	Panreac
Ácido fosfórico	Panreac
Carbonato ácido de sodio	Aldrich
Cristal violeta	Panreac
Glutaraldehído	Sigma
Hidrocloreuro de piridoxina	Sigma
Hidrocloreuro de tiamina	Aldrich
L-glutamina	Sigma
Medio de cultivo (EMEM)	ATCC®
Pluronic F127	BASF
Suero fetal bovino (FBS)	Sigma
Tripsina	Sigma
Tween 80	Analema

2.2. Técnicas experimentales

La mayor parte de las medidas que se indican a continuación fueron realizadas en las unidades correspondientes de la RIAIDT de la Universidad de Santiago de Compostela.

2.2.1. Análisis químico

El porcentaje de C, H, N y S se determinó en los analizadores Perkin-Elmer 240 B y Carlo Erba EA1108.

2.2.2. Determinación de puntos de fusión

La temperatura a la que funden los compuestos preparados se determinó empleando un aparato Büchi.

2.2.3. Solubilidad

Una vez caracterizados los compuestos, se estudió su solubilidad, de forma cualitativa, en distintos disolventes.

2.2.4. Difracción de rayos X

En aquellos casos en los que se obtuvieron cristales adecuados, se realizó un análisis estructural de los mismos por difracción de rayos X, para lo cual se utilizó un difractómetro Bruker Apex II; los datos fueron recogidos usando radiación Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Los compuestos $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2$ y $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})] \cdot \text{dmsO}$ fueron medidos en un difractómetro Nonius Kappa CCD del Instituto de Física de São Carlos de la Universidad de São Paulo, Brasil; y los cristales de ROD-Fpspa, H_2Clpspa , H_2Brpspa , $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})_2]$ se midieron en un difractómetro Bruker Smart CCD1000 de la unidad de difracción de rayos X de la Universidad de Vigo.

La reducción de los datos y la corrección de los efectos de Lorentz y de polarización se realizaron con el paquete informático SAINT¹. Los efectos de

¹ SMART and SAINT, Control and integration software, Bruker Analytical X-ray Systems, Madison, WI, (1994).

absorción se corrigieron con el programa SADABS². Los valores de los factores de dispersión atómica utilizados proceden de las *Internacional Tables for Crystallography*³. Los programas usados para la resolución y el refinamiento de las estructuras fueron SHELXS-97⁴, SIR-92⁵ y SHELXL-97⁴, y las figuras fueron generadas utilizando los programas ORTEP-3⁶ y Mercury⁷.

Las estructuras cristalinas se resolvieron por métodos directos⁸, lo que permitió determinar la posición de todos los átomos, excepto los hidrógenos, tras un refinamiento por mínimos cuadrados de F^2 usando parámetros de refinamiento anisotrópicos.

2.2.5. Espectroscopia IR

Los espectros de IR se registraron en la zona 4000-500 cm^{-1} con un espectrofotómetro FT-IR Bruker IFS-66v, utilizando pastillas de KBr.

2.2.6. Espectrometría de masas

Los espectros de masas FAB se registraron en un espectrómetro Micromass Autospec, empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico (MNBA) y tioglicerol. El método de ionización consiste en lanzar átomos neutros acelerados sobre una fina película de la muestra que está depositada en la fuente de ionización del espectrómetro; de esta forma se generan iones que, mediante el sistema apropiado, son acelerados, enfocados y finalmente analizados.

² G. Sheldrick. SADABS. A program for Absorption Corrections. Universidad de Göttingen. Alemania, (1996).

³ Internacional Tables for crystallography. Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, (1995).

⁴ G.M. Sheldrick. SHELXS-97 and SHELXL-97 Programas para la resolución y refinamiento de estructuras cristalinas. Universidad de Göttingen, Alemania, (1997).

⁵ A. Altomare, G. Cascarano, G. Giacovazzo, A. Guagliardi. SIR92 A program for cristal structure solution, *J. Appl. Cryst.*, (1993), 26, 343-350.

⁶ J.L. Farrugia, ORTEP III for Windows, *J. Appl. Cryst.*, (1997), 30, 565-566.

⁷ Mercury 1.4.2 A Program crystal structure visualization and exploration. The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK

⁸ G.M. Sheldrick SHELXL-97. An integral system for solving and refining crystal structures from difraccion data. University of Göttingen, Germany (1997).

Capítulo 2

Los espectros de masas ESI se registraron en un espectrómetro Hewlett-Packard modelo 1100 MSD. En este caso, se hace pasar una disolución de la muestra a analizar por un capilar en contracorriente de un gas (helio) de forma que se pulverice al penetrar en una cámara.

2.2.7. Espectroscopia de RMN

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 250.13, 300.05, 399.97 y 500.140 MHz refiriendo los desplazamientos químicos, en ppm, a TMS usando la señal del disolvente (2,49 ppm para $\text{dms}\text{-d}_6$) como referencia externa. Los espectros de ^{13}C se registraron a 62.90, 75.46, 100.58 y 125.77 MHz y los desplazamientos químicos, en ppm, se refirieron también a TMS usando la señal del disolvente (39,50 ppm para $\text{dms}\text{-d}_6$) como referencia externa. Se usaron los espectrofotómetros BRUKER DPX-250, VARIAN Mercury-300, VARIAN Inova-400, VARIAN Inova-500 y BRUKER AMX-500.

2.2.8. Estudio de la actividad biológica

Como se comentó previamente al describir los objetivos de este trabajo, una parte importante del mismo está orientada a comprobar la posible actividad beneficiosa, *in vitro* e *in vivo*, de los ligandos y de sus complejos de zinc, frente a la acción tóxica de los compuestos de plomo.

2.2.8.1. Estudios *in vitro*

Líneas celulares

Se utilizaron las líneas celulares siguientes:

HepG2 (células hepáticas), ATCC® (Nº de catálogo HB-8065).

LLC-PK1 (células renales), ATCC® (Nº de catálogo CL-101)

Disolución stock de los productos

Las disoluciones stock de los compuestos se prepararon en agua MilliQ; la concentración utilizada para los ligandos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos, H_2xspa (H_2tspa , H_2fspa y H_2pspa), TCl (cloruro de tiamina), TNO_3 (nitrato de tiamina), vitamina B_6 (hidrocloruro de piridoxina, $\text{PN}\cdot\text{HCl}$), meso-2,3-dimercaptosuccínico (dmsa), $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ fue 10^{-2} M. En las disoluciones acuosas de H_2xspa , así como en las de dmsa (protector de referencia) y $\text{PN}\cdot\text{HCl}$, fue necesario realizar una corrección del pH utilizando NaHCO_3 hasta llevarlo a un valor neutro.

Para el caso de las disoluciones acuosas de los complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$ no fue necesaria la corrección del pH; las concentraciones utilizadas en estos complejos de zinc fueron $6.25 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ($\text{xspa}^{2-} = \text{tspa}^{2-}$ y pspa^{2-}) y $8.26 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ($\text{xspa}^{2-} = \text{fspa}^{2-}$).

La síntesis de TCl se realizó a partir de TCl·HCl mediante el método de Pletcher et al.⁹, y TNO₃ fue obtenido mediante la reacción TCl con nitrato de plata.

Condiciones de cultivo

Las células se cultivaron con el medio de crecimiento EMEM suplementado con un 10% de FBS y L-glutamina 2 mM (HEP-G2), o con Medium 199 suplementado con un 3% de FBS y 1.5 g/L de NaHCO₃ (LLC-PK1), en una atmósfera de aire con un 5% de CO₂ a una temperatura de 37 °C.

Las células, conservadas en nitrógeno líquido, se descongelaron durante 2 minutos en un baño de agua a 37 °C. Una vez descongeladas, el contenido de cada vial se transfirió a un tubo falcon de 15 ml y se centrifugó a 1000 rpm durante 5 minutos, se descartó el sobrenadante y el pellet se resuspendió en 2 ml de medio de cultivo que se transfirió a un matraz de cultivo tisular de 75 cm², diluyéndose con el correspondiente medio de cultivo y se inició el crecimiento en atmósfera y temperatura controladas (vide supra). El medio se cambió tres veces por semana y, cuando las células alcanzaron un 70-80% de confluencia, se retiró el medio, se lavó con tampón fosfato salino (PBS), se tripsinizaron las células con 2 ml de una disolución de 0.25% (w/v) tripsina-0.03% (w/v) EDTA, y se añadieron 6-8 ml de medio completo de crecimiento. Se aspiraron suavemente las células con una pipeta y se transfirieron alícuotas de esta suspensión celular a nuevos flasks de cultivo que contuviesen el volumen de medio adecuado para conseguir la dilución recomendada.

Estudio de la citotoxicidad

La inhibición del crecimiento celular inducida por los compuestos de plomo se evaluó usando un sistema basado en una tinción celular por cristal violeta y su posterior acetilación¹⁰.

Las células se sembraron en una placa estéril de 96 pocillos a una densidad de 10000 células/pocillo en 100 µL de medio de crecimiento, y se incubaron durante 24 h. Posteriormente se sustituyó el medio de crecimiento por uno fresco conteniendo la

⁹ J. Pletcher, M. Sax, S. Sengupta, J. Chu, C.S. Yoo; *Acta Crystallogr.*, (1972), B28, 2928-2935.

¹⁰ W. Kueng, E. Silber, U. Eppenberger; *Anal. Biochem.*, (1989), 182, 16-19.

Capítulo 2

cantidad adecuada de los compuestos de plomo cuya citotoxicidad se quería ensayar, en las concentraciones elegidas. Se incubaron las células 48 h más y se procedió a su fijación a la placa con 10 μL de una disolución de glutaraldehído al 11 %, manteniendo bajo agitación a temperatura ambiente, durante 15 minutos. Una vez fijadas se retiró el medio y se lavaron 3-4 veces con agua destilada.

A continuación se procedió a la tinción de las células durante 15 minutos con 100 μL de una solución de cristal violeta 0.1 % [0.1g de cristal violeta en 100 mL de tampón compuesto por ácido fosfórico 200 mM, ácido fórmico 200 mM y ácido 2-(N-morfolino)-etanosulfónico (MES) 200 mM; pH 6]. Luego se retiró el colorante, se lavó 3-4 veces con agua destilada y se procedió al secado. Posteriormente se añadieron 100 μL de ácido acético al 10% y se mantuvo bajo agitación durante 15 minutos, a temperatura ambiente, para que la coloración fuese homogénea en todos los pocillos. Finalmente, se realizó la lectura de absorbancia en un espectrofotómetro de placa a una longitud de onda de 595 nm (Tecan Ultra Evolution).

El intervalo de medida de absorbancias se valoró entre un punto (cuadruplicado) que contenía 10000 células en el medio en ausencia de factores de crecimiento (blanco), y otro punto (cuadruplicado) que contenía las células en el medio de crecimiento habitual (lo que permite medir el crecimiento máximo).

Una vez conocida la toxicidad de los compuestos metálicos, se ensayó también el efecto inhibitor del crecimiento celular que los propios protectores y antídotos (H_2xspa , TNO_3 , TCl , vitamina B_6 y los complejos de Zn) podían ejercer en ausencia de los compuestos metálicos. En base a estos ensayos, se seleccionaron como concentraciones de trabajo para todos los protectores y antídotos, 80 μM en el caso de las células HEP-G2 y 40 y 80 μM en el de las LLC-PK1.

Análisis del efecto protector frente a la citotoxicidad del plomo

Para analizar este efecto, los protectores se añadieron 24h después de la siembra y 24h más tarde se adicionó el correspondiente derivado de plomo en el margen de concentraciones previamente determinado. Tras otras 24h de incubación en presencia del tóxico, se procedió a la fijación de las células en la placa y se midió su viabilidad por el citado método del cristal violeta.

Análisis del efecto antidótico frente a la citotoxicidad del plomo

Para analizar su efecto, el derivado de plomo se añadió 24h después de la siembra y 24h más tarde se adicionaron los distintos antídotos en el margen de concentraciones previamente determinado. Tras otras 24h de incubación en presencia

de los antídotos, se procedió a la fijación de las células en la placa y se midió su viabilidad por el citado método del cristal violeta.

Análisis y expresión de los resultados

Los experimentos se realizaron por cuadruplicado. Los datos se expresan como porcentaje de inhibición del crecimiento, que se calculó mediante la expresión:

$$\% \text{ inhibition corr} = [(1-(T/C)] \times 100$$

donde T es la absorbancia de los pocillos con el compuesto objeto de estudio y C es la absorbancia de los pocillos con H₂O.

La potencia inhibitoria de los compuestos se evaluó mediante las curvas obtenidas al representar el % de inhibición frente a la concentración de los productos ensayados. Estas curvas se ajustaron a la ecuación:

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

en la que y es el porcentaje de inhibición observado, E_{max} es el efecto máximo; IC₅₀ es la concentración a la cual se obtiene una inhibición del crecimiento del 50% respecto al crecimiento máximo, x es la concentración del compuesto ensayado y n es la pendiente de la curva. Este ajuste no lineal se realizó con el programa de regresión GraphPad Prism Versión 2.01, 1996 (GraphPad Software Inc.).

Alternativamente, los resultados también se expresan como el % de viabilidad celular. Este porcentaje se calculó con la fórmula:

$$\% \text{ viabilidad} = [(AO \times 100)/AT]$$

donde AO es la absorbancia observada en los pocillos con los compuestos objeto de estudio y AT es la absorbancia observada en los pocillos con agua.

Estos estudios *in vitro* se hicieron en la Unidad de Avaluación de Actividades Farmacológicas de Compostos Químicos de la USC.

2.2.8.2. Estudios *in vivo*

H₂tspa en Tween 80

Para los estudios *in vivo* y con el fin de mejorar el sistema de administración de los antidotos, H₂tspa se disolvió en una emulsión de Tween 80 (polioxietileno sorbitano monooleato) al 10% en agua.

H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂] en sistemas micelares

Con el fin indicado en el apartado anterior, se utilizó como vehículo de administración de H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂] la variedad de copolímero de polióxido de etileno-polióxido de propileno-polióxido de etileno, Pluronic F127 de BASF, que cuenta con la aprobación de las agencias reguladoras para ser utilizado como excipiente en formas parentales para humanos.

Las cantidades deseadas de H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂] se mezclaron con cantidades de Pluronic F127 comprendidas entre 500 y 1000 mg, se dispersaron en 2 mL de etanol utilizando agitación magnética y, a continuación, se incorporó 1 mL de agua purificada por ósmosis inversa y filtrada a través de membranas de 0.22 μm (para completar la disolución de Pluronic). Los viales se llevaron a una estufa de vacío para eliminar el agua y el etanol. Finalmente, para obtener la disolución micelar, se re-dispersó el residuo seco obtenido con el volumen necesario de una disolución de NaCl 0.9% previamente filtrada a través de membranas de 0.22 μm.

Animales de laboratorio

Se utilizaron ratas adultas Sprague-Dawley con un peso comprendido entre 110-150 g. Se dividieron en 4 grupos de 6 ratas cada uno. Los animales fueron pesados exactamente, identificados y alojados individualmente en una jaula metabólica, en la que tuvieron libre acceso a una dieta estándar de comida y agua.

Los compuestos de plomo y de los distintos agentes antidóticos empleados se administraron intraperitonealmente. Las heces y orina de los animales se recogieron diariamente durante siete días, al cabo de los cuales, se sacrificaron las ratas supervivientes y se les extrajeron y analizaron las vísceras más significativas para el estudio (hígado, riñón y cerebro), así como la sangre. Además se determinó la actividad en sangre de la enzima ALAD y se analizó *de visu* la morfología de los órganos extraídos para detectar posibles anomalías inducidas por los tóxicos.

Determinación de plomo en sangre, orina, heces y vísceras

Las muestras de vísceras y heces fueron primero liofilizadas, utilizando el liofilizador LABCONDO, y después pulverizadas y homogeneizadas usando un mortero de ágata. A continuación, fueron digeridas con ácido nítrico y peróxido de hidrógeno, utilizando microondas.

La determinación de plomo en los digeridos de las vísceras y heces, así como en orina, se realizó por espectroscopia de absorción atómica con llama, con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 3110. Se utilizó una lámpara de cátodo hueco, trabajando con una longitud de onda de 217,0 nm y una rendija de 0,7 nm, y con llama de aire y acetileno (14 y 2 L/min respectivamente). La determinación se realizó siguiendo la técnica de adiciones estándar en un intervalo de concentraciones de 0-4 mg/L. Para comprobar la exactitud del método se utilizó el material de referencia certificado TORT-1 (*lobster hepatopancreas*) del National Research Council of Canada (Ottawa, Canada).

La determinación de plomo en sangre se realizó de forma directa por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica. Las medidas se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro de absorción atómica Perkin-Elmer, modelo 1100 B, equipado con una cámara de grafito HGA-700, un auto-muestreador AS-70, y una lámpara de cátodo hueco que proporciona una longitud de onda de 283.3 nm y un ancho espectral de 0.7 nm. Se utilizó como modificador de matriz una mezcla de fosfato amónico, tritón X-100 y ácido nítrico. Para realizar la determinación se empleó el método de adiciones estándar en un margen de concentraciones comprendido entre 0-30 µg/L. La exactitud del método fue evaluada con el material de referencia certificado Seronorm 906 Level 3 (trace element whole blood), Nycomed (Torshoy, Noruega).

Determinación de la actividad de la enzima δ -aminolevulínico deshidratasa (ALAD)

Para la determinación de la actividad ALAD en eritrocitos, la sangre de las ratas se recogió en tubos de vidrio impregnados con heparina. A continuación se determinó el hematocrito, Hcto, siguiendo el método descrito por Wintrobe¹¹ (porcentaje de volumen ocupado por los eritrocitos, tras una centrifugación de 15 min a 3000 G) y 4 alícuotas de 20 µl cada una se congelaron en nitrógeno líquido hasta el

¹¹ M.M. Wintrobe; *J. Lab. Clin. Med.*, (1932), 17, 899-912.

Capítulo 2

momento del análisis. El método de valoración (Berlin y Schaller¹²) se fundamenta en la conversión del ácido δ -aminolevulínico (ALA) en porfobilinógeno (PBG), catalizada por la ALAD (Figura 2.1), y en su monitorización a 555 nm gracias a la formación de un producto coloreado entre el PBG y el reactivo de Ehrlich.

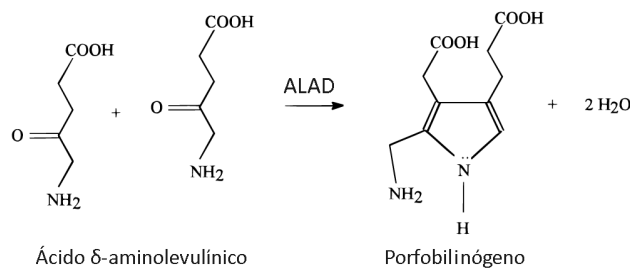


Figura 2.1: Esquema de la síntesis de porfobilinógeno.

El procedimiento aplicado fue descrito por Schmitt y col.¹³, con ligeras modificaciones, y se detalla a continuación: a cada alícuota de 40 μ l de sangre congelada se le adicionaron 260 μ l de agua bidestilada previamente calentada a 37°C y se incubó durante 10 minutos a 37°C para lograr la hemólisis de los eritrocitos. A este hemolizado se le adicionaron 200 μ l del ALA 10 mM en tampón fosfato 100 mM a pH 6.4, también precalentado a la misma temperatura, para posteriormente incubar la mezcla de reacción resultante durante 60 minutos. Finalizada la incubación, la reacción se detuvo por la adición de 200 μ l de una disolución de HgCl₂ en ácido tricloroacético (HgCl₂-TCA; 1.35g de HgCl₂ en 100 ml TCA al 10%) seguida de agitación enérgica. El material insolubilizado se eliminó por centrifugación a 10.000 G durante 10 minutos y el sobrenadante se transfirió a un nuevo contenedor para realizar un segundo centrifugado en las condiciones anteriores. Finalmente, el alcance de la reacción se determinó mezclando 0.5 ml del sobrenadante de la segunda centrifugación con 0.5 ml del reactivo de Ehrlich [2.5 g de p-dimetilaminobenzaldehído, 50 ml ácido acético, 24.5 ml HClO₄ (d = 1.7), 4 ml de HgCl₂ al 2.5% en ácido acético glacial y cantidad suficiente de ácido acético glacial para aforar a 100 ml], y el color formado se cuantifica por colorimetría a 555 nm. Paralelamente se procesó un blanco de reacción, que se diferencia de la muestra de medida en que la adición del reactivo de parada de

¹²A. Berlin, K.H. Schaller; *Klin. Chem. Klin. Biochem.*, (1974), 12, 389-390.

¹³C.J. Schmitt, C.A. Caldwell, B. Olsen, D. Serdar, M. Coffey; *Environ. Moni Assess.*, (2002), 77, 99-119.

la reacción, HgCl₂-TCA, se hizo justo antes de la incubación de 60 minutos; de esta forma, todos los componentes de la reacción están presentes, pero la enzima no puede actuar.

Para establecer la actividad enzimática en cada animal se procesaron en paralelo dos alícuotas y un blanco, y el resultado refleja el valor medio de las dos medidas obtenidas. La unidad de actividad enzimática se definió como los μ moles de ALA transformados en PBG por cada minuto de incubación. Así, la conversión de las lecturas de absorbancia en unidades de actividad enzimática por L de eritrocitos, se realizó aplicando la ecuación:

$$U/L = [Abs_{(555)} \times 100 \times 2 \times 35] / [Hcto \times 60 \times 0.062]$$

donde Abs₍₅₅₅₎ es el valor medio de la absorbancia a 555 nm de los duplicados de las determinaciones después del ajuste del colorímetro con el blanco, 100 es el factor de transformación de Hcto en tanto por unidad, 2 es el factor de conversión de ALA en PBG, 35 es la dilución total de la sangre durante el procesamiento, Hcto es el valor del hematocrito en tanto por ciento, 60 es el tiempo de incubación de la valoración en minutos y 0.062 es el coeficiente de extinción de molar del complejo PBG-reactivo de Ehrlich expresado en L/ μ mol x cm.

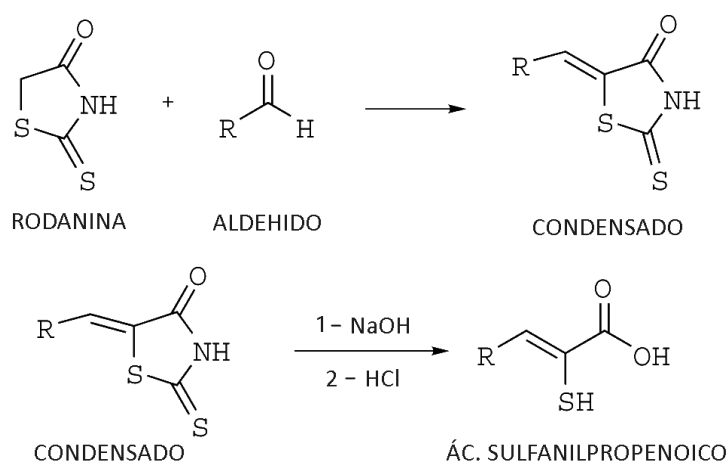
Evaluación estadística

Los resultados se expresan como valores promedios con su error estándar medio (\pm SEM). Para establecer esos errores se realizó un análisis de varianza (ANOVA), seguido de un test de Tukey, considerando significativos los valores cuando $p < 0.05$.

2.3. Ligandos H_2xspa

2.3.1. Experimental

En 1922 el químico suizo Gränacher¹⁴ constató que la condensación de aldehídos con rodanina y su posterior hidrólisis con hidróxido sódico daban lugar a los ácidos 2-sulfanilpropenoicos. Las reacciones de este proceso son las siguientes:



En nuestro caso, la condensación de la rodanina con el aldehído se llevó a cabo en las condiciones propuestas por G. Galán et al.¹⁵, que consisten en disolver la rodanina en una disolución acuosa de NaOH y añadir el aldehído disuelto en etanol; a la mezcla resultante se le añade ácido acético glacial.

Las diferentes posibilidades de la ruptura hidrolítica del ciclo permiten la síntesis de numerosas especies. En este caso se produce en un medio alcalino y se provoca la rotura del ciclo en dos partes¹⁶. Esta reacción fue utilizada por M.L. Girard para la síntesis de diversos ácidos α -tioacetónicos a partir de la rodanina sustituida en diferentes posiciones. Conviene indicar que en ocasiones la ruptura en medio alcalino es complicada, debido a la aparición de reacciones secundarias, lo que se refleja en bajos rendimientos del producto deseado.

¹⁴ C. Gränacher; *Helv. Chim. Acta*, (1922), 5, 610-625.

¹⁵ G. Galán Alfonso, J.L. Gómez Ariza; *Microchemical Journal*, (1981), 26, 574-585.

¹⁶ M.L. Girard, C. Dreux; *Bull. Soc. Chim. De France*, (1968), 8, 3461-3468.

En la tabla adjunta se indican los aldehídos empleados así como la nomenclatura usada para los condensados y ligandos obtenidos.

R	Condensado	Ligando
Tiofeno	ROD-tspa	H ₂ tspa
Furano	ROD-fspa	H ₂ fspa
Fenil	ROD-pspa	H ₂ pspa
4-Fluorofenil	ROD-Fpspa	H ₂ Fpspa
4-Clorofenil	ROD-Clpspa	H ₂ Clpspa
4-Bromofenil	ROD-Brpspa	H ₂ Brpspa
4-Yodofenil	ROD-Ipspa	H ₂ Ipspa
4-Metoxifenil	ROD-Mpspa	H ₂ Mpspa
4-Trifluorometoxifenil	ROD-tfmpsapa	H ₂ tfmpsapa
4-Hidroxifenil	ROD-OHpspa	H ₂ OHpspa

2.3.1.1. Síntesis de condensados

Para la síntesis de todos los condensados se emplearon las mismas cantidades. Se partió de 0.02 moles de rodanina que se disolvieron en 40 mL de una disolución 0.4 M de NaOH. A esta disolución se le adicionó el aldehído correspondiente disuelto en 20 mL de etanol. Posteriormente se añadieron 10 mL de ácido acético, que se dejaron gotear lentamente. En algunos casos la aparición del nuevo precipitado se produjo con la adición del ácido.

Una vez mezclados los reactivos se calentó la mezcla a una temperatura de entre 60-80 °C, durante un tiempo que dependió de la rapidez de formación del nuevo precipitado, y que se situó entre 15 minutos y dos horas. Después se dejó la mezcla en el frigorífico hasta el día siguiente, se filtró el sólido obtenido y se secó a vacío.

2.3.1.2. Síntesis de ligandos

La reacción de hidrólisis se llevó a cabo siguiendo el método propuesto por Campaigne y Cline¹⁷: Se disolvió el condensado en una disolución 1M de hidróxido sódico, en relación molar 1:5.

La mezcla se mantuvo a reflujo durante media hora, se enfrió rápidamente con agua y se neutralizó con una disolución de ácido clorhídrico. Al añadir el ácido se

¹⁷ E. Campaigne, R.E. Cline; *J. Am. Chem. Soc.*, (1956), 21, 32-38.

produjo la protonación de los grupos tiol y ácido carboxílico, y la precipitación del ligando, que es insoluble en agua.

2.3.2. Condensados: resultados y discusión

La caracterización de los condensados obtenidos se realizó mediante análisis elemental, RMN de protón y difracción de rayos X en aquellos casos en los que se obtuvieron cristales adecuados para ello. Además, se midieron los puntos de fusión y se estudió su solubilidad en distintos disolventes.

2.3.2.1. Características generales de los sólidos aislados

En la Tabla 2.1 se muestran los datos analíticos de los compuestos. Se puede observar que el rendimiento de la reacción de síntesis es elevado en prácticamente todos los casos.

Tabla 2.1: Datos analíticos de los condensados obtenidos.

Compuesto	% C ^(*)	% N	% S	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
ROD-tspa	41.47 (42.27)	6.00 (6.16)	44.94 (42.31)	2.19 (2.22)	74%	218
ROD-fspa	45.66 (45.48)	6.58 (6.63)	30.86 (30.35)	2.38 (2.39)	82%	229
ROD-pspa	53.21 (54.28)	6.35 (6.33)	29.53 (28.98)	3.11 (3.19)	63%	160
ROD-Fpspa	49.94 (50.20)	5.88 (5.85)	25.94 (26.80)	2.52 (2.53)	85%	215
ROD-Clpspa	46.47 (46.97)	5.46 (5.48)	2.26 (2.36)	25.57 (25.07)	94%	225
ROD-Brpspa	39.92 (40.01)	4.68 (4.67)	1.76 (2.01)	21.32 (21.36)	82%	234
ROD-Ipspa	34.68 (34.60)	4.04 (4.03)	18.39 (18.47)	1.72 (1.74)	85%	245
ROD-Mpspa	52.65 (50.19)	5.60 (5.85)	26.75 (26.79)	3.63 (3.79)	70%	250
ROD-tfmpspa	43.01 (43.28)	4.59 (4.59)	22.55 (21.00)	1.90 (1.98)	95%	170
ROD-OHpspa	49.65 (50.62)	5.74 (5.90)	26.30 (27.02)	2.96 (2.97)	90%	155

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Los sólidos obtenidos son todos de color amarillo y la mayoría tiene un punto de fusión mayor de 200°C; sólo para los condensados ROD-pspa, ROD-tfmpspa y

ROD-OHpspa está por debajo de esa temperatura. Estos compuestos son solubles en los disolventes orgánicos habituales, como se puede ver en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Solubilidad de los condensados en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
ROD-tspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-fspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-pspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-Fpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-Clpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-Brpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-Ipspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-Mpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-tfmpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
ROD-OHpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S

S:soluble I:insoluble

2.3.2.2. Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X en el caso de los condensados: ROD-Fpspa, ROD-Clpspa, ROD-Brpspa y ROD-Ipspa. Los cristales de ROD-Fpspa se formaron en las aguas madres de la reacción y la recogida de los datos se realizó a temperatura ambiente. Los cristales de los otros tres condensados se obtuvieron mediante recristalización en cloroformo y la recogida de datos se realizó a baja temperatura.

Todos los átomos de hidrógeno fueron ubicados en posiciones calculadas excepto el hidrógeno del grupo –NH de los condensados ROD-Clpspa y ROD-Brpspa, que fue localizado en los mapas de Fourier.

2.3.2.2.1. ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa

En la Tabla 2.3 se muestran los datos cristalográficos para estos compuestos. En la Figura 2.2 aparece el esquema molecular con la numeración atómica empleada. Los valores de distancias y ángulos de enlace más destacados se pueden ver en la Tabla 2.4. Estos valores son similares a los de otros condensados publicados previamente¹⁸.

Las distancias de los carbonos C(1) y C(3) a S(1) se sitúan entre 1.73-1.75 Å, mientras que la distancia S(2)-C(1) es más pequeña (1.63-1.65 Å) ya que corresponde a un enlace doble. Las distancias de los carbonos C(1) y C(2) a N(1) están alrededor de 1.35 Å, siendo la más pequeña la correspondiente al doble enlace O(1)-C(2) (~1.2 Å).

En todos los casos el empaquetamiento está condicionado por las interacciones existentes entre las moléculas. Las estructuras presentan un único enlace de hidrógeno intramolecular, C(10)-H(10)⋯S(1), que no influye en el empaquetamiento, pero el resto son enlaces intermoleculares (Tabla 2.5). El enlace N(1)-H(1)⋯S(2) produce la unión de dos moléculas formando un dímero, que se encuentra en un plano. En la Figura 2.3 se puede ver una representación de este enlace. La formación de estos dímeros es habitual en los derivados de rodanina sustituidos en posición 5¹⁸, pero normalmente los dímeros formados son (CONH)₂, mientras que en los tres derivados que se discuten, se trata de dímeros (CSNH)₂, en los que participa el grupo NH de una molécula de rodanina y el grupo C=S de otra.

Los otros enlaces intermoleculares en los que participa el O(1) [y F(1) en el caso de ROD-Fpspa], unen los dímeros formando capas (Figura 2.4). En el derivado de F estas capas se disponen en forma de zig-zag y se unen entre sí por débiles interacciones entre S(1) y C(2) que sitúan a estos átomos a una distancia de 3.417 Å, menor que la suma de los radios de Van der Waals (3.5 Å)¹⁹ (Figuras 2.5 y 2.6).

¹⁸ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Crystal Growth & Design*, (2007), 7, 1964-1973.

¹⁹ M. Mantina, A.C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer and D.G. Truhlar; *J. Phys. Chem. A*, (2009), 113, 5806-5812.

Tabla 2.3: Datos cristalográficos para ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa

Compuesto	ROD-Fpspa	ROD-Clpspa	ROD-Brpspa
Fórmula empírica	$C_{10}H_6FNO_2S_2$	$C_{10}H_6ClNO_2S_2$	$C_{10}H_6BrNO_2S_2$
Masa molecular	239.28 g/mol	255.73 g/mol	300.19 g/mol
Temperatura	293(2) K	100.0(1) K	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1)/n	Triclinico, P-1	Triclinico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a=3.9604(9) Å b=22.956(5) Å c=11.144(3) Å β=97.409(5)°	a = 7.1237(10) Å b = 7.1268(8) Å c = 11.2353(14) Å α = 72.826(6)° β = 75.336(7)° γ = 70.710(6)°	a = 7.014(5) Å b = 7.129(5) Å c = 11.410(5) Å α = 73.013(5)° β = 77.529(5)° γ = 74.636(5)°
Volumen	1004.7(4) Å ³	506.66(11) Å ³	520.2(6) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.582 Mg/m ³	2, 1.676 Mg/m ³	2, 1.917 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.512 mm ⁻¹	0.755 mm ⁻¹	4.320 mm ⁻¹
F(000)	488	260	296
Tamaño del cristal	0.35 x 0.12 x 0.10 mm	0.28 x 0.25 x 0.02 mm	0.41 x 0.18 x 0.04 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.77 a 25.03 °	1.93 a 25.68 °	1.89 a 26.36 °
Nº de reflexiones medidas/únicas [R _{int}]	5295 / 1781 [R _{int}] = 0.0824]	8144 / 1903 [R _{int}] = 0.0454]	14157 / 2116 [R _{int}] = 0.0517]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.631881	1.0000 / 0.8876	0.4296 / 0.2875
Datos / parámetros	1781 / 136	1903 / 140	2116 / 140
Calidad del ajuste	1.020	1.068	1.064
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0495, wR2 = 0.1070	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1781	R1 = 0.0312, wR2 = 0.0639

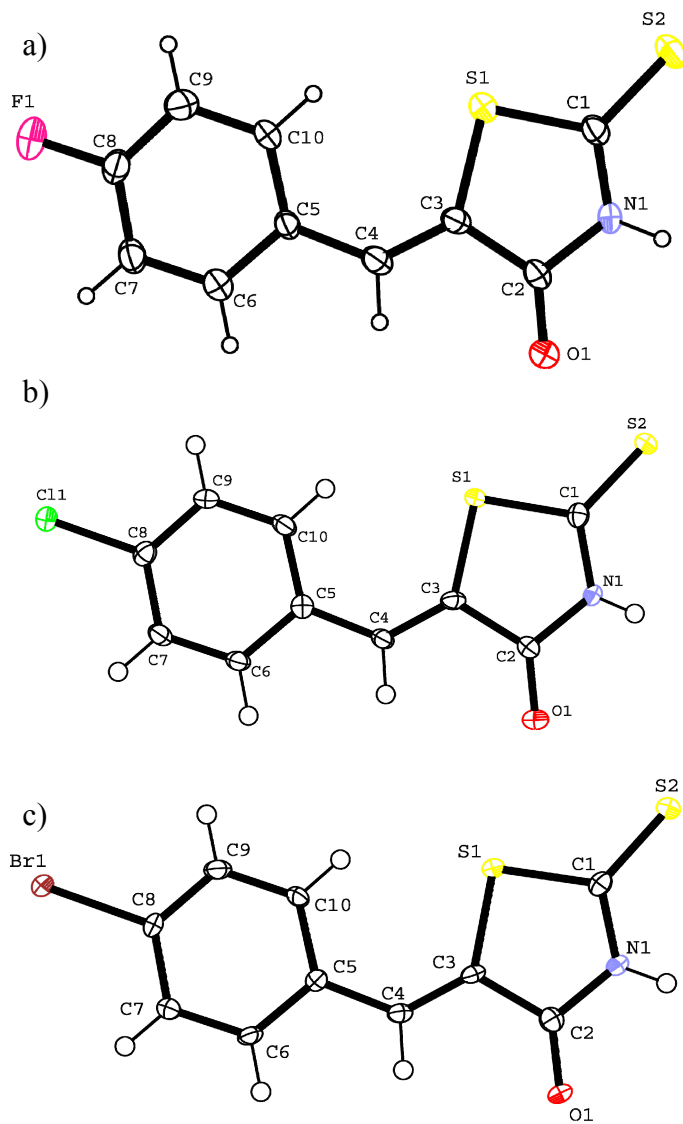


Figura 2.2: Esquema de numeración atómica de a) ROD-Fpspa, b) ROD-Clpspa, c) ROD-Brpspa.

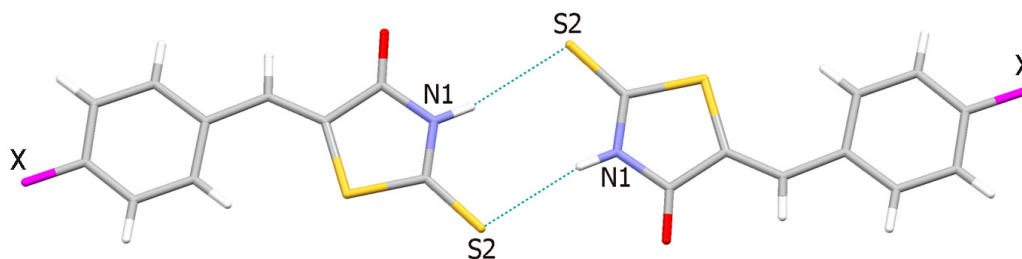


Figura 2.3: Representación de los dímeros de ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.

Tabla 2.4: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.

Compuesto	ROD-Fpspa	ROD-Clpspa	ROD-Brpspa
<i>Distancias</i>			
S(1)-C(1)	1.736(5)	1.742(5)	1.750(3)
S(1)-C(3)	1.750(5)	1.754(5)	1.761(3)
S(2)-C(1)	1.650(5)	1.643(5)	1.646(3)
O(1)-C(2)	1.200(5)	1.210(6)	1.217(4)
N(1)-C(1)	1.342(5)	1.363(6)	1.360(4)
N(1)-C(2)	1.396(6)	1.384(6)	1.389(4)
C(2)-C(3)	1.476(6)	1.481(7)	1.476(4)
<i>Ángulos</i>			
C(1)-S(1)-C(3)	92.5(2)	92.5(2)	92.28(15)
C(1)-N(1)-C(2)	118.2(4)	118.1(4)	117.9(3)
O(1)-C(2)-N(1)	122.9(4)	123.2(5)	123.4(3)
O(1)-C(2)-C(3)	128.2(4)	127.4(5)	126.8(3)
N(1)-C(1)-S(2)	126.5(3)	126.0(4)	126.5(2)
S(1)-C(1)-S(2)	122.9(3)	123.8(3)	123.22(19)
S(1)-C(3)-C(2)	109.8(3)	109.7(3)	109.7(2)

Tabla 2.5: Enlaces de hidrógeno de ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
<i>ROD-Fpspa</i>				
C(10)-H(10)...S(1)	0.93	2.59	3.297(5)	133.1
N(1)-H(1)...S(2) ^a	0.86	2.55	3.393(4)	166.8
C(6)-H(6)...O(1) ^b	0.93	2.60	3.436(6)	149.6
C(4)-H(4)...O(1) ^b	0.93	2.47	3.357(6)	160.3
C(10)-H(10)...F(1) ^c	0.93	2.57	3.320(6)	137.6
<i>ROD-Clpspa</i>				
C(10)-H(10)...S(1)	0.93	2.53	3.244(5)	133.5
N(1)-H(1)...S(2) ^d	0.83(6)	2.51(7)	3.340(5)	173(5)
C(6)-H(6)...O(1) ^e	0.93	2.70	3.462(6)	140.2
C(4)-H(4)...O(1) ^e	0.93	2.52	3.357(6)	149.8
<i>ROD-Brpspa</i>				
C(10)-H(10)...S(1)	0.93	2.50	3.216(3)	133.6
N(1)-H(1)...S(2) ^f	0.83(4)	2.48(4)	3.339(3)	173(4)
C(6)-H(6)...O(1) ^g	0.93	2.58	3.383(4)	144.4
C(4)-H(4)...O(1) ^g	0.93	2.50	3.345(4)	150.8

Operaciones de simetría: a) $-x, -y, -z+1$; b) $-x-1, -y, -z$; c) $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$; d) $-x+2, -y+2, -z+1$; e) $-x+2, -y+1, -z+2$; f) $-x+2, -y+1, -z$; g) $-x+2, -y, -z+1$;

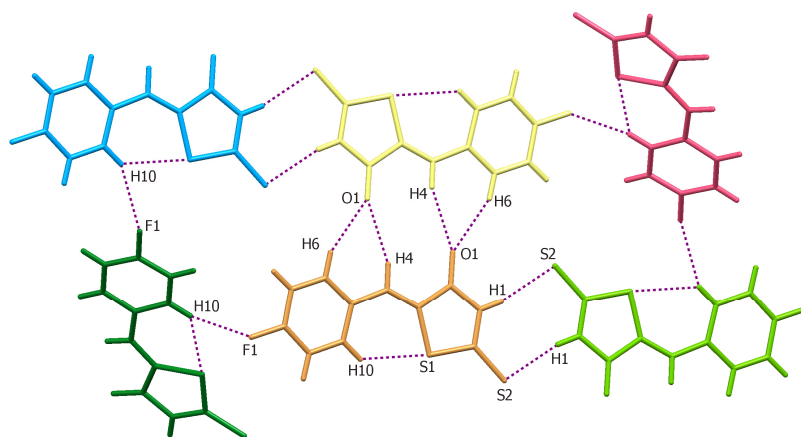


Figura 2.4: Representación de los enlaces de hidrógeno de ROD-Fpspa.

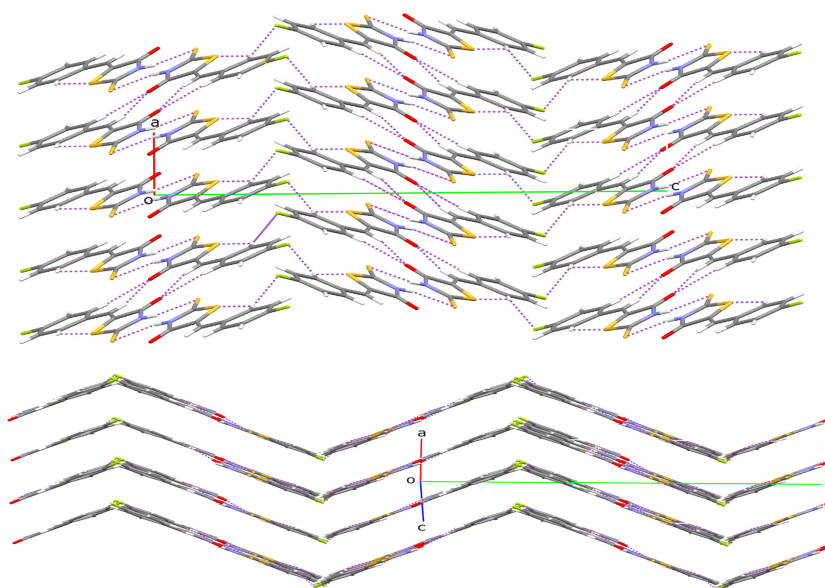


Figura 2.5: Empaquetamiento de ROD-Fpspa desde diferentes direcciones del espacio.

En los derivados de Cl y Br la distribución que presentan estas capas sugiere también débiles interacciones entre ellas a través del átomo de halógeno (que no ha participado en la formación de enlaces de hidrógeno dentro de una capa) y el S(1), con unas distancias de 3.509 Å para Cl y 3.585 Å para Br, ligeramente inferiores a la suma de los radios de Van der Waals (3.55 y 3.63 Å, respectivamente). Dado que las dos distancias son prácticamente iguales, el cambio de halógeno no afecta a la estructura del compuesto (Figuras 2.7 y 2.8).

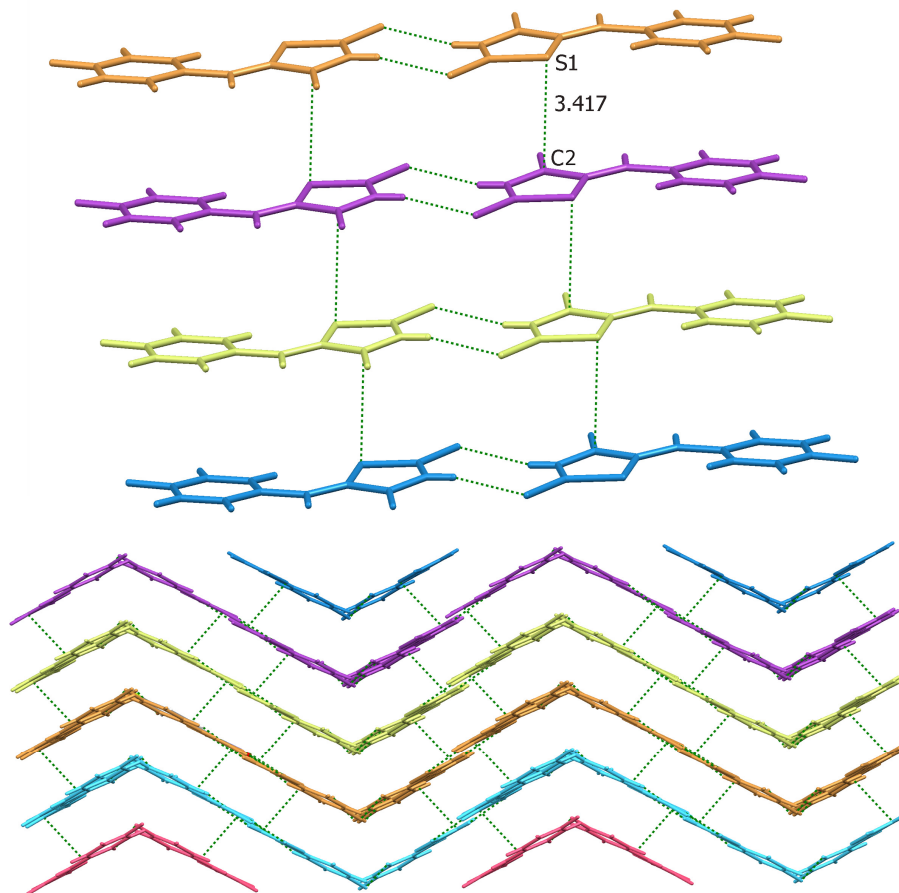


Figura 2.6: Representación de las interacciones entre capas de la estructura ROD-Fpspa.

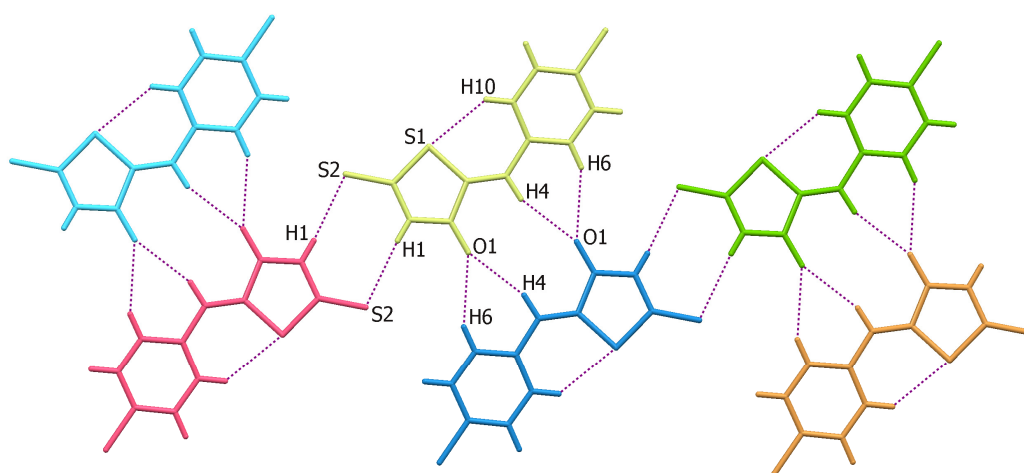


Figura 2.7: Representación de los enlaces de hidrógeno de ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.

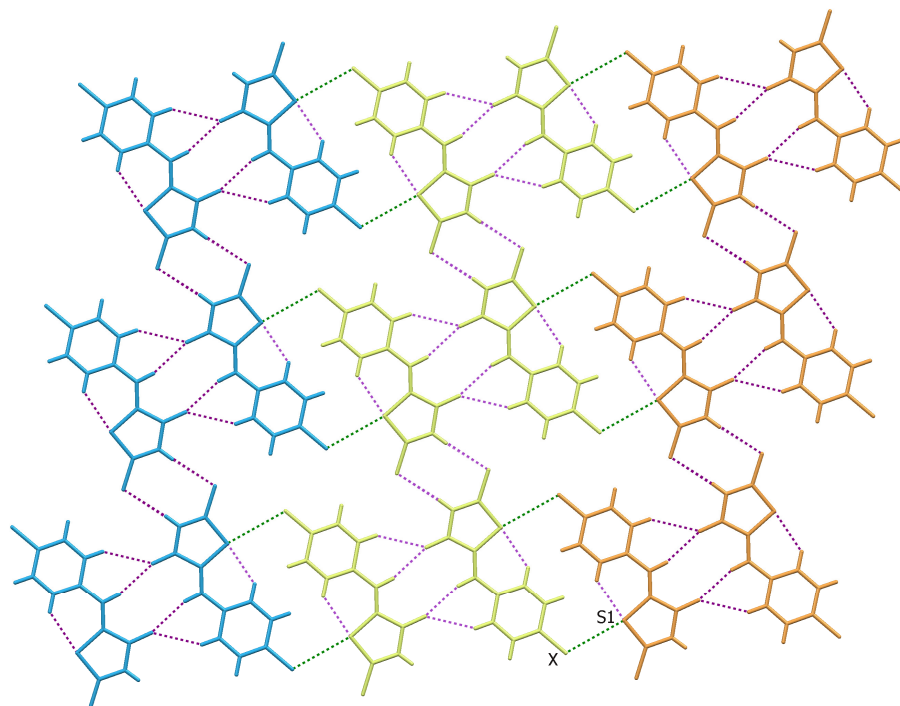


Figura 2.8: Representación de las interacciones entre capas y de los enlaces de hidrógeno de ROD-Clpspa y ROD-Brpspa.

2.3.2.2.2. ROD-Ipspa

Este compuesto cristaliza en el mismo sistema cristalino y grupo puntual que ROD-Fpspa (ver Tabla 2.6), pero los enlaces de hidrógeno son diferentes en las dos estructuras lo que provoca diferencias en el empaquetamiento. En la Figura 2.9 se muestra la estructura molecular numerada. Las distancias y ángulos de enlace, que se pueden ver en la Tabla 2.7, son, como era de esperar, muy similares a los de los condensados de F, Cl y Br.

Tabla 2.6: Datos cristalográficos de ROD-Ipspa.

Compuesto	ROD-Ipspa
Fórmula empírica	C ₁₀ H ₆ I N O S ₂
Masa molecular	347.18 g/mol
Temperatura	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1) / n
Dimensiones de la celda unidad	a = 7.0583(19) Å b = 9.185(2) Å β = 92.718(4) ° c = 17.070(5) Å
Volumen	1105.4(5) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 2.086 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	3.244 mm ⁻¹
F(000)	664
Tamaño del cristal	0.15 x 0.08 x 0.03 mm
Intervalo de θ para todos los datos	2.39 a 26.00 °
Nº Reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	9555 / 2173 [R(int) = 0.0771]
Fact. de transmisión max/min	1.0000 / 0.6283
Datos / parámetros	2173 / 137
Calidad del ajuste	1.038
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.1122

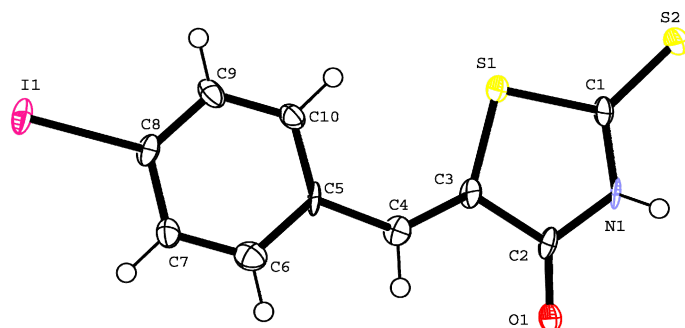


Figura 2.9: Esquema numerado de ROD-Ipsa.

Tabla 2.7: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de ROD-Ipsa.

Distancias		Ángulos	
S(1)-C(1)	1.754(8)	C(1)-S(1)-C(3)	92.2(4)
S(1)-C(3)	1.755(9)	C(1)-N(1)-C(2)	118.4(7)
S(2)-C(1)	1.632(9)	O(1)-C(2)-N(1)	124.7(8)
O(1)-C(2)	1.214(11)	O(1)-C(2)-C(3)	124.6(8)
N(1)-C(1)	1.351(12)	N(1)-C(1)-S(2)	126.0(6)
N(1)-C(2)	1.359(11)	S(2)-C(1)-S(1)	123.9(6)
C(2)-C(3)	1.486(11)	S(1)-C(2)-C(3)	108.8(6)

La estructura presenta un enlace intramolecular entre C(10) y S(1), que también se forma en los otros tres derivados de F, Cl y Br. Pero la diferencia más significativa entre este condensado y los anteriores la encontramos en el enlace de hidrógeno que da lugar a la formación de dímeros; en este caso se forman dímeros (CONH)₂, los más habituales entre condensados¹⁸ (ver Tabla 2.8 y Figura 2.10). La razón de esta diferencia no parece estar relacionada, de una forma directa y simple, con las características inductivas o mesoméricas del sustituyente en la posición *para* del anillo bencénico. Resulta evidente que la explicación de los motivos que conducen en cada caso a la elección de un tipo de unión (CXNH₂)₂ (X = O o S) exige un análisis detallado de la distribución de carga en el anillo de rodanina, y este estudio se abordará en el futuro.

Tabla 2.8: Enlaces de hidrógeno para el compuesto ROD-Ipsa.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(10)-H(10)...S(1)	0.93	2.67	3.344(9)	130.3
N(1)-H(1)...O(1) ^a	0.86	1.92	2.762(9)	167.1

Operaciones de simetría: a) $-x+3, -y+1, -z+1$

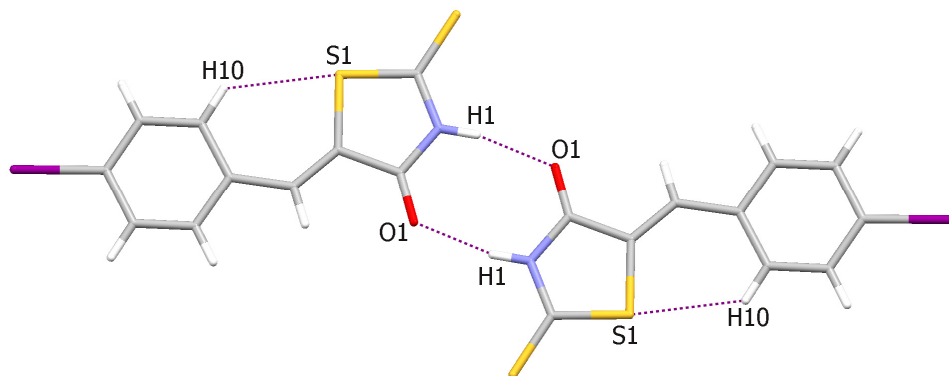


Figura 2.10: Representación de los enlaces de hidrógeno en ROD-Ipspa.

En este caso no se ha detectado la presencia de más enlaces de hidrógeno, sin embargo se observan interacciones CH- π entre H(6) y el anillo aromático de una molécula de condensado vecina, siendo esta la única interacción que se forma entre los dímeros (Figura 2.11).

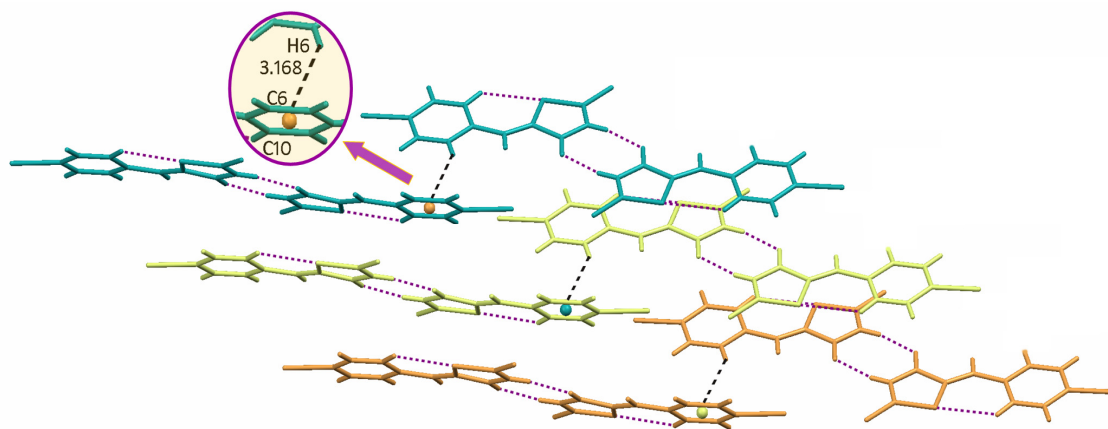


Figura 2.11: Interacciones CH- π en ROD-Ipspa.

2.3.2.3. Resonancia magnética nuclear

2.3.2.3.1. RMN de ^1H de ROD-tspa y ROD-fspa

Los valores de los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de ^1H de estos dos compuestos se pueden ver en la Tabla 2.9 y una ampliación de los espectros se muestra en la Figura 2.12. El emplazamiento de las señales sufre unas modificaciones considerables al cambiar el azufre por oxígeno; la única señal que apenas varía es la correspondiente al C(8)H. Las señales de los otros protones se desplazan todas a campo alto en ROD-fspa. En ambos casos aparece la señal del grupo $-\text{NH}$ próxima a 14 ppm.

Tabla 2.9: Desplazamientos químicos (ppm) de ROD-tspa y ROD-fspa en $\text{dms}\text{-d}_6$.

Compuesto	NH	C(4)H	C(6)H	C(7)H	C(8)H
ROD-tspa	13.81 sa* (1)	7.91 s (1)	7.71 d (1)	7.29 spt (1)	8.10 d (1)
ROD-fspa	13.70 sa (1)	7.47 s (1)	7.16 d (1)	6.76 dd (1)	8.10 d (1)

*d: doblete s: singlete spt: pseudotriplete dd: doblete de dobletes a: ancha

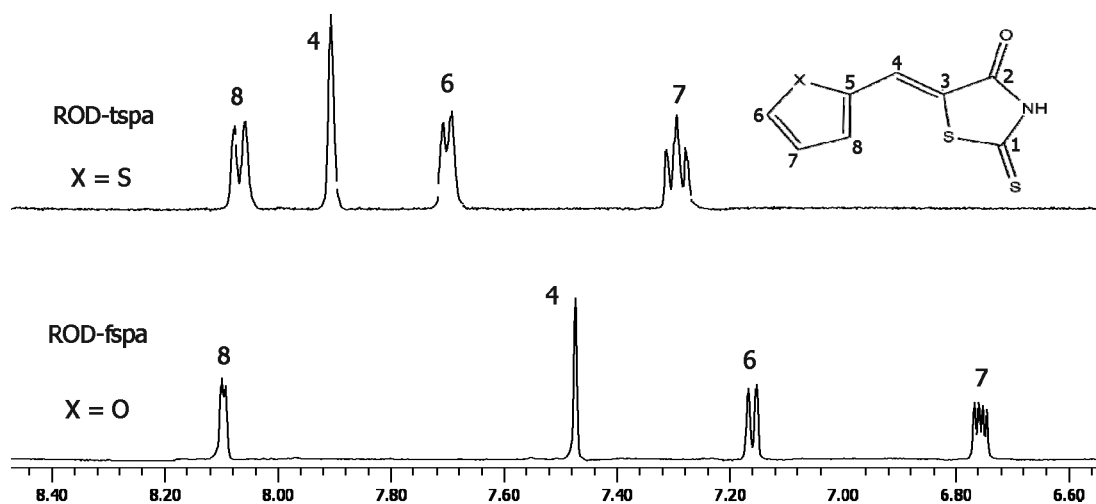


Figura 2.12: Espectros de RMN de protón de ROD-tspa y ROD-fspa.

2.3.2.3.2. RMN de ^1H de ROD-pspa y de sus derivados sustituidos en para

En todos los casos aparece la señal del grupo $-\text{NH}$, próxima a 14 ppm. La de C(4)H experimenta una pequeña modificación con el cambio del sustituyente en *para*, mientras que se pueden observar diferencias importantes en el desplazamiento de los protones del anillo aromático de un compuesto a otro. Los valores de los desplazamientos químicos se recogen en la Tabla 2.10 y en la Figura 2.13 se muestra una ampliación de los espectros.

Para el condensado ROD-pspa las señales de los protones del anillo están todas muy próximas, como un multiplete, y lo mismo sucede para ROD-Clpspa, pero en este caso se agrupan formando una banda ancha.

Tabla 2.10: Desplazamientos químicos (ppm) de ROD-pspa y sus derivados sustituidos en *para*.

Compuesto	NH	C(4)H	C(6,10)H	C(7,9)H	C(8)H	Me	OH
ROD-pspa	13.85 sa* (1)	7.63 s (1)	7.53 m (5)	7.53 m (5)	7.53 m (5)	-	-
ROD-Fpspa	13.85 sa (1)	7.42 s (1)	7.64 t (2)	7.36 t (2)	-	-	-
ROD-Clpspa	13.75 sa (1)	7.59 sa (5)	7.59 sa (5)	7.59 sa (5)	-	-	-
ROD-Brpspa	13.87 sa (1)	7.61 s (1)	7.73 d (2)	7.53 d (2)	-	-	-
ROD-Ipspa	13.86 sa (1)	7.56 s (1)	7.89 d (2)	7.35 d (2)	-	-	-
ROD-Mpspa	13.77 sa (1)	7.61 s (1)	7.57 d (2)	7.10 d (2)	-	3.83 s (3)	-
ROD- tfmpspa	13.77 sa (1)	7.61 s (1)	7.57 d (2)	7.10 d (2)	-	-	-
ROD- OHpspa	13.70 sa (1)	7.54 s (1)	7.45 d (2)	6.91 d (2)	-	-	10.42 sa (1)

*d: doblete s: singlete t: triplete a: ancha m: multiplete

El espectro de ROD-Mpspa, además de las señales comunes a todos los condensados, presenta la señal del metilo del grupo metoxi, en 3.83 ppm. En el espectro de ROD-OHpspa aparece, a 10.42 ppm, la señal correspondiente al $-\text{OH}$.

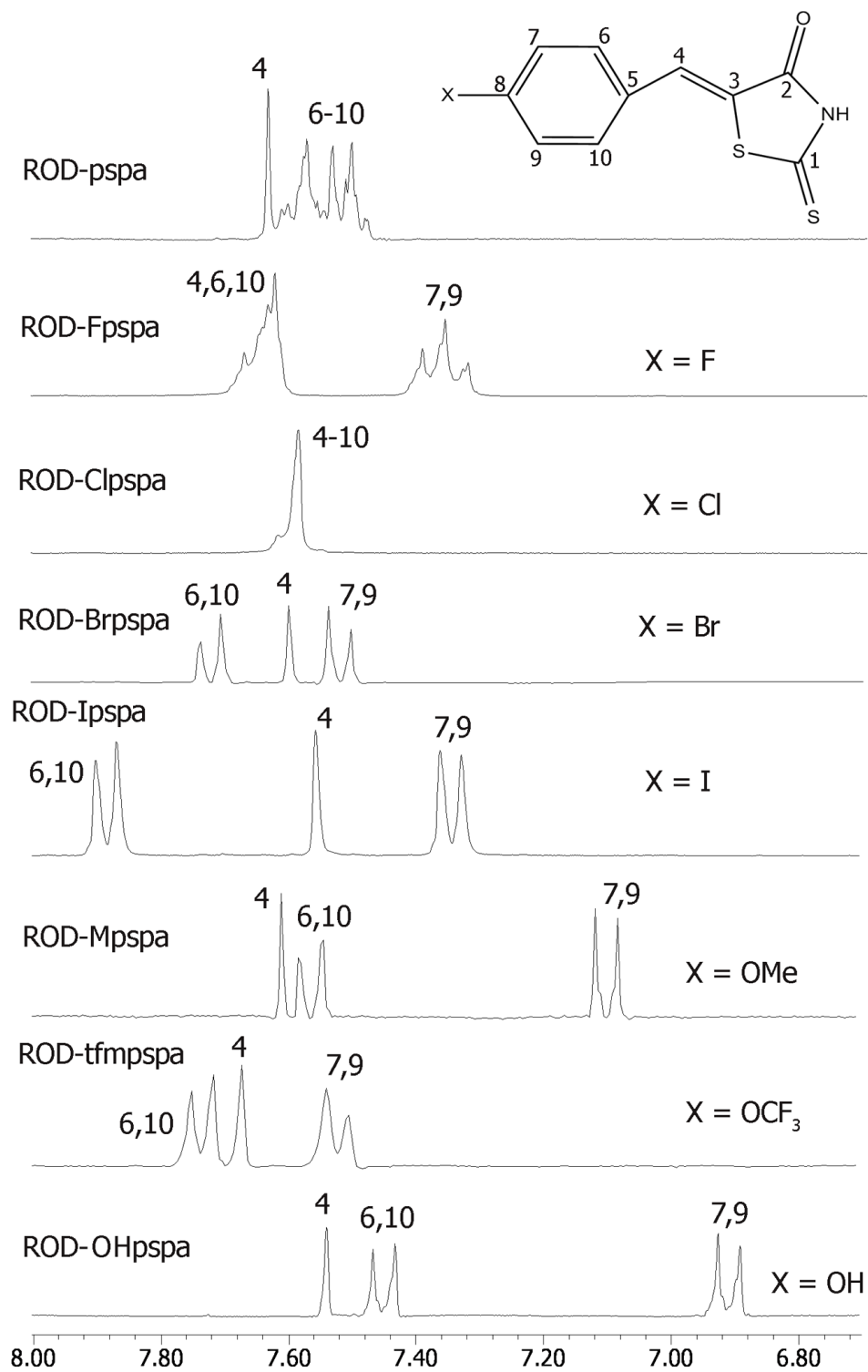


Figura 2.13: Espectros de protón de ROD-pspa y sus derivados sustituidos en *para*.

2.3.3. Ligandos: resultados y discusión

2.3.3.1. Características generales de los sólidos aislados

Todos los ligandos obtenidos son de color beige y tienen un punto de fusión menor de 200°C. Sus datos analíticos se pueden ver en la Tabla 2.11. En general, la reacción de hidrólisis tiene rendimientos bajos, posiblemente debido a reacciones secundarias. Estos compuestos son solubles en los disolventes orgánicos habituales (ver Tabla 2.12), pero no en agua.

Tabla 2.11: Datos analíticos de los ligandos H₂xspa.

Compuesto	% C ^(*)	% S	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
H ₂ tspa·½H ₂ O	43.62 (43.51)	32.89 (33.18)	2.98 (2.61)	49%	140
H ₂ fspa	48.88 (49.40)	18.88 (18.84)	3.73 (3.55)	42%	115
H ₂ pspa	59.36 (60.00)	17.46 (17.80)	4.35 (4.40)	54%	110
H ₂ Fpspa	54.88 (54.54)	16.82 (16.17)	3.19 (3.56)	63%	115
H ₂ Clpspa	50.18 (50.36)	13.96 (14.93)	3.11 (3.29)	43%	175
H ₂ Brpspa	41.63 (41.72)	11.59 (12.37)	2.57 (2.72)	58%	175
H ₂ Ipspa	36.24 (35.31)	9.70 (10.47)	2.32 (2.30)	75%	160
H ₂ Mpspa	57.49 (57.13)	14.78 (15.25)	5.12 (4.79)	41%	145
H ₂ tfmpspa	46.13 (45.46)	11.62 (12.13)	2.82 (2.67)	79%	102
H ₂ OHpspa	54.65 (55.09)	15.60 (16.34)	4.19 (4.11)	54%	165

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Tabla 2.12: Solubilidad de los ligandos H₂xspa en algunos disolventes habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
H ₂ tspa·½H ₂ O	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ fspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ pspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ Fpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ Clpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ Brpspa	S	PS	I	S	PS	S	S	S	S
H ₂ Ipspa	S	S	I	S	S	S	PS	S	S
H ₂ Mpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ tfmpspa	S	S	I	S	S	S	S	S	S
H ₂ OHpspa	S	S	I	S	S	S	PS	S	S

S: soluble I: insoluble PS: parcialmente soluble

2.3.3.2. Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales de (Hfspa)₂·CHCl₃, H₂Clpspa y H₂Brpspa. Los del primero se formaron tras la recristalización del ligando en una mezcla de cloroformo/éter etílico; los otros dos por recristalización en diclorometano.

La medida de los cristales se realizó a temperatura baja para (Hfspa)·CHCl₃ y a temperatura ambiente para los otros dos. Todos los átomos de hidrógeno fueron ubicados en posiciones calculadas excepto H(2O) en (Hfspa)₂·CHCl₃, el hidrógeno perteneciente al ácido carboxílico, que fue localizado en los mapas de Fourier.

El compuesto (Hfspa)₂·CHCl₃ tiene una molécula de cloroformo que se encuentra desordenada y para los átomos C(10A) y Cl(1A) fue necesario restringir el refinamiento anisotrópico hacia isotrópico.

2.3.3.2.1. (Hfspa)₂·CHCl₃

Los datos cristalográficos se muestran en la Tabla 2.13.

Tabla 2.13: Datos cristalográficos para (Hfspa)₂·CHCl₃.

Compuesto	(Hfspa) ₂ ·CHCl ₃
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₃ O ₆ S ₂
Masa molecular	457.71 g/mol
Temperatura	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, I2/a
Dimensiones de la celda unidad	a = 12.8330(4) Å
	b = 16.8477(5) Å β = 105.285(2) °
	c = 17.4636(7) Å
Volumen	3642.2(2) Å ³
Z, Densidad calculada	8, 1.669 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.763 mm ⁻¹
F(000)	1856
Tamaño del cristal	0.44 x 0.12 x 0.09 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.71 a 26.37 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	34635 / 3724 [R(int) = 0.0451]
Fact. de transmisión max/min	0.7455 / 0.6536
Datos / parámetros	3724 / 279
Calidad del ajuste	1.049
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1451

En la estructura de este compuesto podemos observar como el grupo –SH se ha oxidado para formar enlaces S-S con una molécula vecina. En la Figura 2.14 aparece la unidad asimétrica con la numeración empleada, que contiene dos medias moléculas cristalográficamente independientes que, por simetría, generan las moléculas de disulfuro. Las principales distancias y ángulos se recogen en la Tabla 2.14.

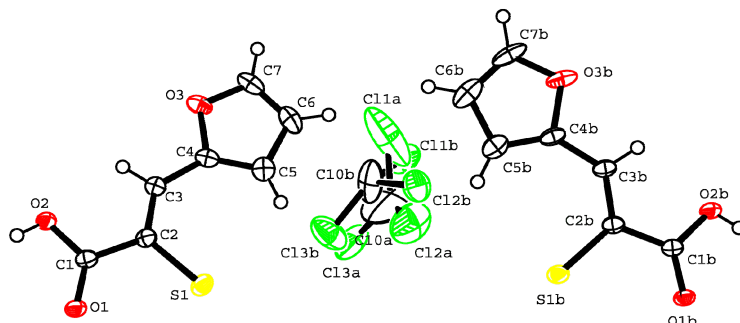


Figura 2.14: Estructura molecular numerada del compuesto $(\text{Hfspa})_2 \cdot \text{CHCl}_3$.

Los valores de las distancias son similares a los observados en el compuesto $(\text{Htspa})_2 \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ publicado anteriormente²⁰. En ambas moléculas la distancia C(1)-O(1) es menor que la C(1)-O(2). La distancia del enlace C(2)-S(1) se sitúa en torno a 1.77 Å, valor similar al observado en los casos en los que no se produce la oxidación del grupo -SH.

Tabla 2.14: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de $(\text{Hfspa})_2 \cdot \text{CHCl}_3$.

Molécula A		Molécula B	
S(1)-C(2)	1.769(3)	S(1B)-C(2B)	1.767(3)
S(1)-S(1)*	2.0734(19)	S(1B)-S(1B)*	2.0726(18)
O(1)-C(1)	1.232(4)	O(1B)-C(1B)	1.230(4)
O(2)-C(1)	1.319(4)	O(2B)-C(2B)	1.318(4)
C(1)-C(2)	1.476(5)	C(1B)-C(2B)	1.477(4)
C(2)-C(3)	1.356(4)	C(2B)-C(3B)	1.356(4)
C(3)-C(4)	1.429(5)	C(3B)-C(4B)	1.426(5)
S(1)*-S(1)-C(2)	103.21(11)	S(1B)*-S(1B)-C(2B)	103.75(11)
S(1)-C(2)-C(1)	116.3(2)	S(1B)-C(2B)-C(1B)	116.4(2)
O(1)-C(1)-O(2)	122.8(3)	O(1B)-C(1B)-O(2B)	123.2(3)
O(1)-C(1)-C(2)	122.1(3)	O(1B)-C(1B)-C(2B)	122.3(3)
C(1)-C(2)-C(3)	120.0(3)	C(1B)-C(2B)-C(3B)	119.6(3)

* Operaciones de simetría: $-x+1/2, y, -z+1$

Las unidades Hfspa son esencialmente planares, con una configuración Z en torno al doble enlace C(2)-C(3) y C(2B)-C(3B) y con el átomo de oxígeno del anillo furano trans con respecto al S del grupo sulfanilo. Las dos unidades Hfspa que están enlazadas se encuentran en posición anti en torno al enlace disulfuro (Figura 2.15 a)).

²⁰ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2003), 4754-4761.

En la Figura 2.15 b) se pueden ver los enlaces de hidrógeno que se forman entre dos unidades disulfuro, a través de los grupos ácido carboxílico y que dan lugar a la asociación de cuatro unidades Hfspa. Los valores de las distancias y ángulos de estos enlaces se muestran en la Tabla 2.15. Como se puede ver en la Figura 2.16, la estructura presenta interacciones CH- π entre el hidrógeno H(7) del anillo y la nube π de un anillo furano vecino. La distancia entre este hidrógeno y el centroide del anillo es de 3.258 Å.

Tabla 2.15: Enlaces de hidrógeno en (Hfspa)₂·CHCl₃.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
O(2B)-H(2OB)...O(1) ^a	0.78(5)	1.86(5)	2.633(3)	174(5)
O(2)-H(2O)...O(1B) ^b	0.78(5)	1.87(5)	2.637(3)	174(5)

Operaciones de simetría: a) $-x+1/2, y+1, -z+1$; b) $-x+1/2, y-1, -z+1$

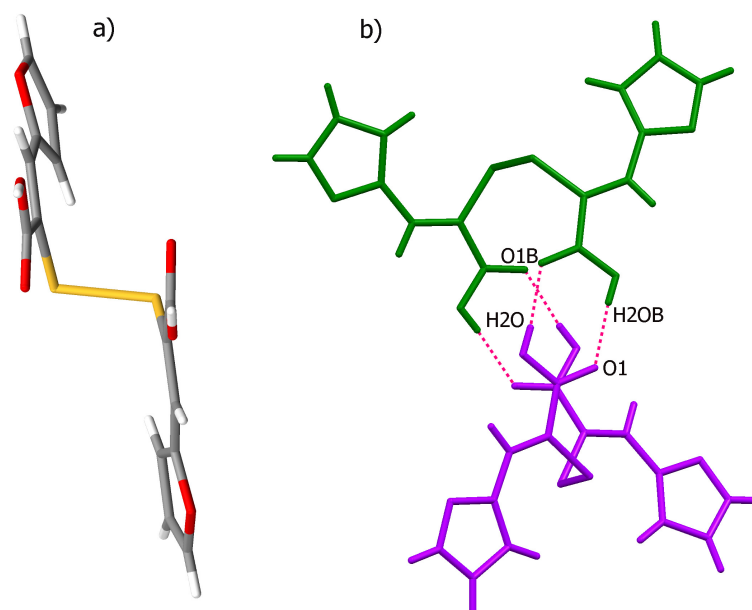


Figura 2.15: Representación de los enlaces de hidrógeno en (Hfspa)₂·CHCl₃.

En la Figura 2.17 se puede observar el empaquetamiento de la estructura en las tres direcciones del espacio. En ella se ha eliminado la molécula de disolvente para mayor claridad.

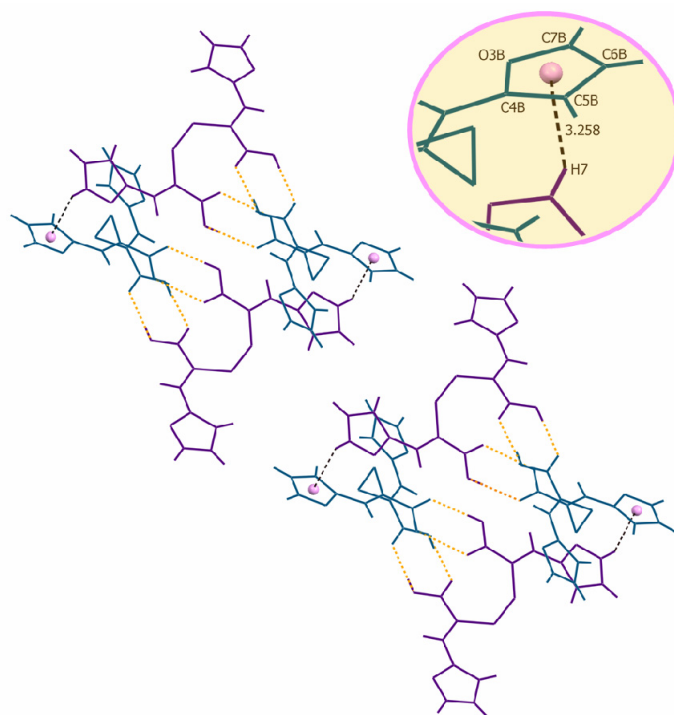


Figura 2.16: Interacciones CH- π en $(\text{Hfspa})_2 \cdot \text{CHCl}_3$.

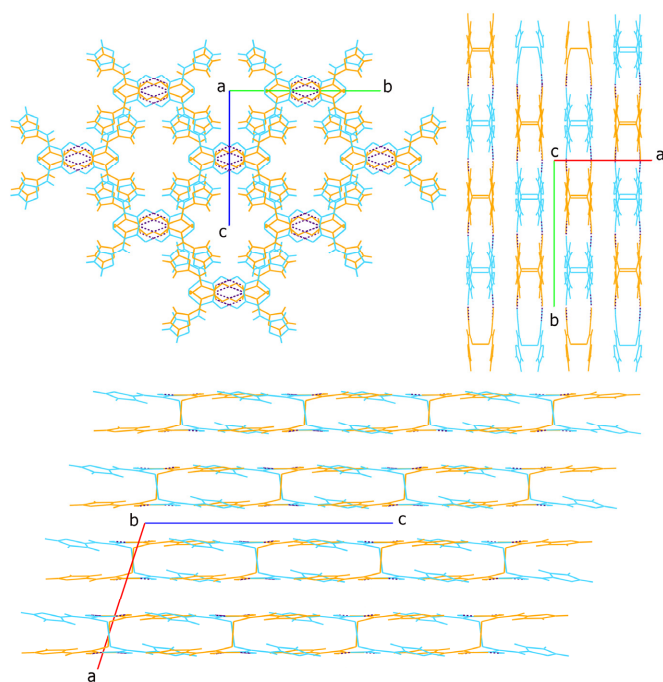


Figura 2.17: Celdilla elemental con los enlaces de hidrógeno de $(\text{Hfspa})_2$.

Las moléculas de cloroformo se encuentran desordenadas entre dos posiciones, con un porcentaje de ocupación del 50%. En la Figura 2.17 puede observarse la presencia de huecos; en cada uno de ellos se sitúan dos moléculas de cloroformo como se puede ver en la Figura 2.18 en color rosa.

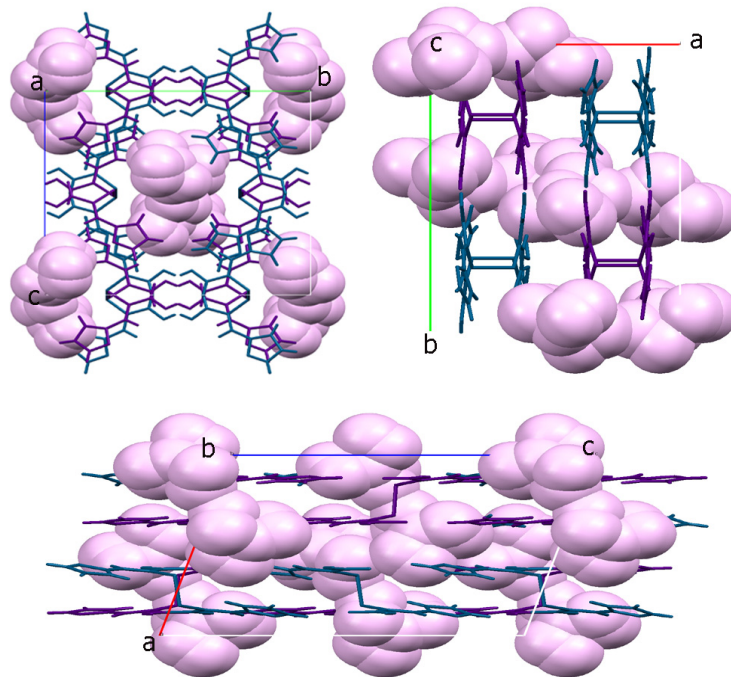


Figura 2.18: Retículo cristalino de $(\text{Hfspa})_2 \cdot \text{CHCl}_3$.

2.3.3.2.2. H₂Clpspa

En la Tabla 2.16 se muestran los datos cristalográficos del compuesto. En la Figura 2.19 se representa la estructura molecular numerada y en la Tabla 2.17 aparecen algunas distancias y ángulos de enlace.

Tabla 2.16: Datos cristalográficos de H₂Clpspa

Compuesto	H ₂ Clpspa
Fórmula empírica	C ₉ H ₇ Cl O ₂ S
Masa molecular	214.66 g/mol
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 5.8339(14) Å α = 111.421(4) °
	b = 9.069(2) Å β = 104.628(4) °
	c = 9.940(3) Å γ = 93.247(4) °
Volumen	467.2(2) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1.526 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.592 mm ⁻¹
F(000)	220
Tamaño del cristal	0.40 x 0.30 x 0.23 mm
Intervalo de θ para todos los datos	2.30 to 28.02 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	3047 / 2131 [R(int) = 0.0179]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.891072
Datos / parámetros	2131 / 126
Calidad del ajuste	1.040
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0467, wR2 = 0.1206

Si comparamos estos valores con los del ligando 3-(2-cloro)-2-sulfanilpropenoico²¹, en el cual el cloro se encuentra en la posición *orto* del anillo

²¹ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, R. Seoane, J. Sordo, J.M. Varela, E. M. Vázquez-López; *Eur. J. Med. Chem.*, (2008), 43, 2489-2497.

bencénico, podemos ver que hay una gran similitud entre los parámetros de las dos estructuras moleculares.

Todos los átomos del ligando se encuentran en un plano ($\text{rms} = 0.0147$).

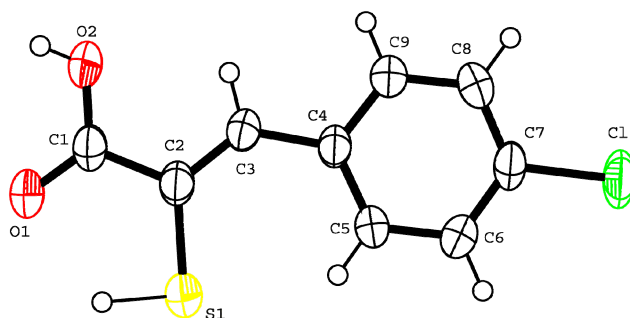


Figura 2.19: Estructura molecular numerada de H_2Clpspa .

Tabla 2.17: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlace de H_2Clpspa .

Distancias		Ángulos	
S(1)-C(2)	1.752(2)	S(1)-C(2)-C(1)	115.50(17)
O(1)-C(1)	1.227(3)	S(1)-C(2)-C(3)	124.94(19)
O(2)-C(1)	1.305(3)	O(1)-C(1)-O(2)	122.6(2)
C(1)-C(2)	1.483(3)	O(1)-C(1)-C(2)	122.2(2)
C(2)-C(3)	1.345(3)	C(1)-C(2)-C(3)	119.6(2)
C(3)-C(4)	1.464(3)	C(2)-C(3)-C(4)	131.5(2)

Las moléculas están unidas entre sí a través de enlaces de hidrógeno, cuyas distancias y ángulos de enlace se muestran en la Tabla 2.18. Hay un enlace de hidrógeno intramolecular entre O(1) y el hidrógeno de S(1), y dos enlaces intermoleculares, uno formado por interacción entre dos grupos ácido carboxílico, de dos moléculas diferentes, que provoca la unión de dos moléculas de ligando; el otro determina la posición de estas unidades en el empaquetamiento y tiene lugar entre el cloro y el hidrógeno del grupo tiol, como se puede ver en la Figura 2.20.

Las moléculas se disponen en capas en las que los átomos de cloro de dos moléculas de ligando vecinas se encuentran enfrentados y a una distancia (3.296 Å) menor que la suma de los radios de Van del Waals¹⁹ (Figura 2.21). También es interesante destacar que la distancia del átomo de cloro al C(1) de una capa contigua, es 3.404 Å, lo que parece indicar que la interacción entre capas se produce a través de estos dos últimos átomos. El resultado es, por tanto, una estructura en capas con débiles interacciones entre las mismas (Figura 2.22).

Tabla 2.18: Enlaces de hidrógeno en H₂Clpspa.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
S(1)-H(1S)...O(1)	1.29(4)	2.07(4)	2.9416(19)	120(2)
O(2)-H(1O)...O(1) ^a	0.77(4)	1.88(4)	2.649(3)	172(4)
S(1)-H(1S)...Cl(1) ^b	1.29(4)	2.91(4)	3.7587(12)	122(2)

Operaciones de simetría: a) $-x+2, -y, -z+1$; b) $x-1, y-1, z$

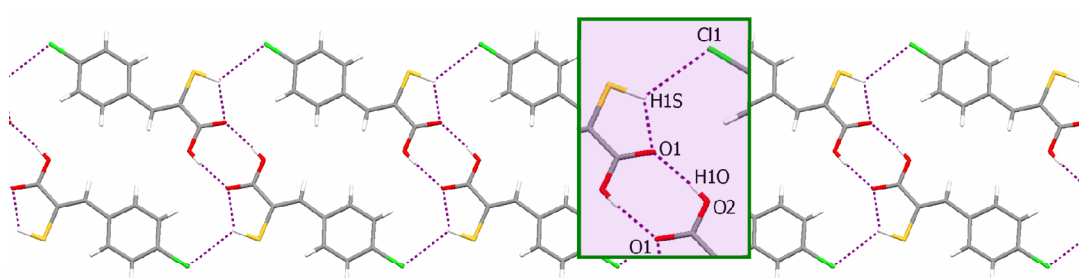


Figura 2.20: Representación de los enlaces de hidrógeno de H₂Clpspa.

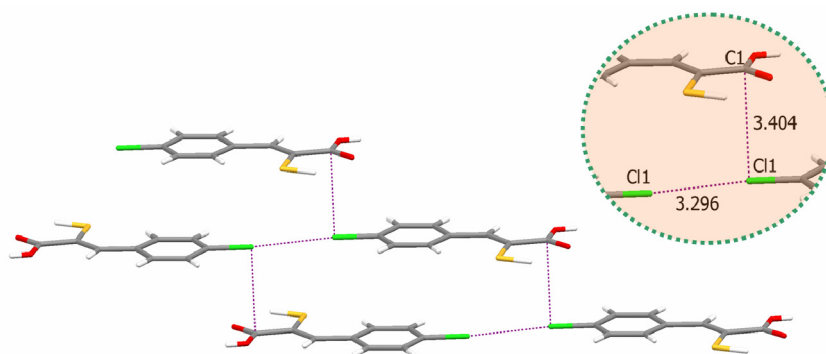


Figura 2.21: Interacciones en la estructura H₂Clpspa.

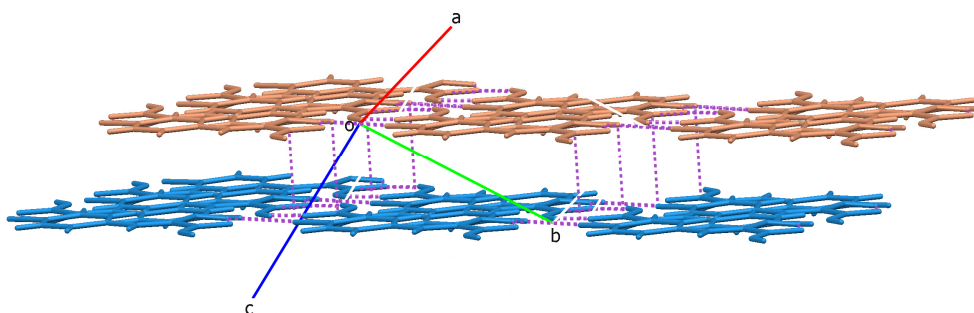


Figura 2.22: Representación del empaquetamiento de H₂Clpspa.

2.3.3.2.3. H₂Brpspa

En la Tabla 2.19 se muestran los datos cristalográficos del compuesto y en la Figura 2.23 se representa la estructura molecular con la numeración empleada. Los valores de las distancias y ángulos de enlace en este ligando son prácticamente iguales a los anteriores (Tabla 2.20).

Tabla 2.19: Datos cristalográficos para H₂Brpspa.

Compuesto	H ₂ Brpspa
Fórmula empírica	C ₉ H ₇ O ₂ S Br
Masa molecular	259.12 g/mol
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, c2/c
Dimensiones de la celda unidad	a = 20.851(8) Å
	b = 4.0108(15) Å β = 101.237(7)°
	c = 23.038(9) Å
Volumen	1889.7(13) Å ³
Z, Densidad calculada	8, 1.822 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	4.532 mm ⁻¹
F(000)	1024
Tamaño del cristal	0.27 x 0.10 x 0.06 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.80 to 25.04 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	4593 / 1665 [R(int) = 0.0476]
Fact. de transmisión max/min	0.762 / 0.586
Datos / parámetros	1665 / 126
Calidad del ajuste	1.047
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0718

Sin embargo, en este caso el ligando no es plano, ya que los átomos del anillo se encuentran en un plano y los átomos de los grupos tiol y del ácido carboxílico en otro, formando entre ellos un ángulo de 17.73°.

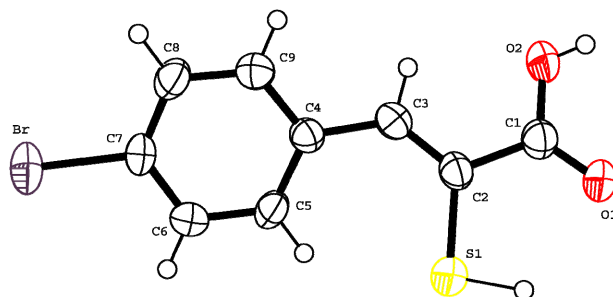


Figura 2.23: Estructura molecular numerada de H₂Brpspa.

Tabla 2.20: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de H₂Brpspa.

Distancias		Ángulos	
S(1)-C(2)	1.759(5)	S(1)-C(2)-C(1)	114.6(4)
O(1)-C(1)	1.211(6)	S(1)-C(2)-C(3)	125.1(4)
O(2)-C(1)	1.313(6)	O(1)-C(1)-O(2)	123.6(5)
C(1)-C(2)	1.484(6)	O(1)-C(1)-C(2)	123.6(5)
C(2)-C(3)	1.327(6)	C(1)-C(2)-C(3)	120.2(4)
C(3)-C(4)	1.465(6)	C(2)-C(3)-C(4)	131.5(5)

La estructura presenta dos enlaces de hidrógeno (ver Tabla 2.21), uno intramolecular y otro intermolecular, similares a los que aparecen en H₂Clpspa. El enlace intramolecular se forma entre el O(1) y el hidrógeno de S(1) y el intermolecular entre el O(1) y el hidrógeno de O(2). Debido a este último se produce la formación de dímeros. En la Figura 2.24 aparecen representados estos enlaces de hidrógeno y el empaquetamiento de la estructura.

Tabla 2.21: Enlaces de hidrógeno en H₂Brpspa.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
S(1)-H(1S)...O(1)	1.25(5)	2.22(5)	2.947(4)	114(3)
O(2)-H(1O)...O(1) ^a	0.77(6)	1.89(6)	2.653(5)	173(6)

Operaciones de simetría: a) $-x+1/2, -y-3/2, -z+1$

La disposición de los dímeros en el espacio parece estar determinada por las interacciones CH- π que hay entre los anillos del ligando. La interacción se produce entre los hidrógenos H6 y H9 con la nube π del anillo de una molécula de ligando vecina. En la Figura 2.25 aparecen representadas estas interacciones, y las distancias correspondientes.

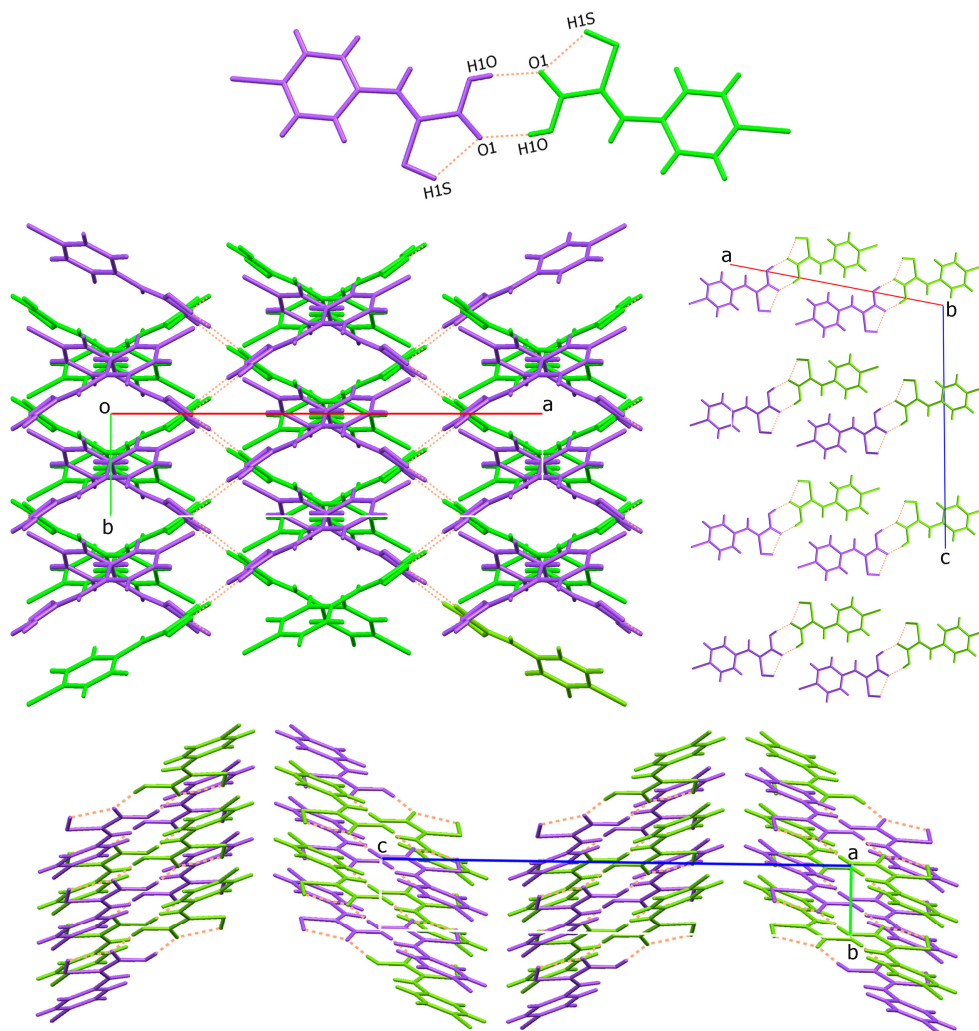


Figura 2.24: Empaquetamiento de la estructura de $H_2Brpspa$ con los enlaces de hidrógeno.

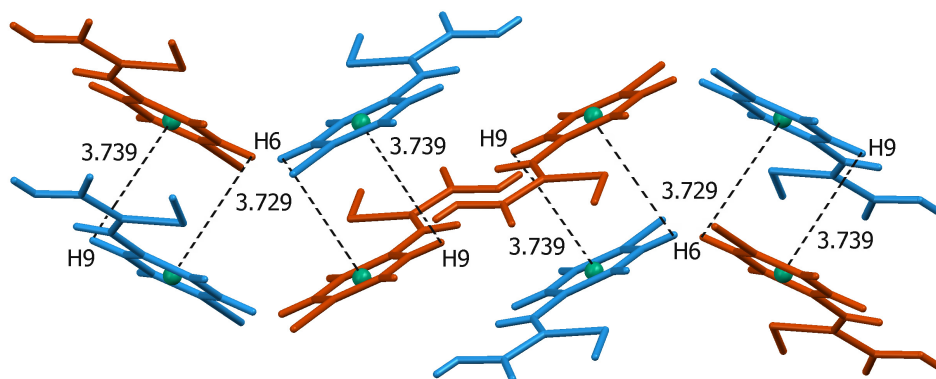


Figura 2.25: Representación de las interacciones $CH-\pi$ de $H_2Brpspa$.

2.3.3.3. Espectroscopia infrarroja

Esta espectroscopia se empleará, en combinación con otras técnicas, para averiguar el modo de coordinación de los ligandos, analizando la variación que sufren las bandas de sus espectros IR cuando se desprotonan y unen al correspondiente metal. Las bandas asignadas para estos compuestos se pueden ver en la Tabla 2.22.

Tabla 2.22: Números de onda (en cm^{-1}) y asignación de las bandas de mayor interés de los espectros de los ligandos.

Compuesto	ν (SH)	ν (C=O)	δ (OH)	ν (C-O)
H₂tspa	2563 f	1662 mf	1408 f	1269 mf
H₂fspa	2567 f	1664 mf	1418 f	1265 mf
H₂pspa	2567 f	1668 mf	1419 f	1267 mf
H₂Fpspa	2577 f	1668 mf	1421 f	1234 mf
H₂Clpspa	2571 f	1684 mf	1421 f	1258 mf
H₂Brpspa	2561 f	1681 mf	1416 f	1269 f
H₂Ipspa	2559 f	1676 mf	1414 f	1261 mf
H₂Mpspa	2569 f	1658 mf	1427 f	1257 mf
H₂tfmpsapa	2584 f	1668 mf	1425 f	1254 mf
H₂OHpspa	2581 f	1659 mf	1443 f	1256 mf

* mf: muy fuerte f: fuerte

A efectos de la coordinación, los espectros de los ácidos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos libres se analizarán teniendo en cuenta las bandas generadas por el grupo carboxílico y el grupo sulfanil. Para la identificación del grupo COOH^{22} se hace uso de la banda derivada de la vibración de tensión del grupo C=O , que se sitúa en el intervalo de $1730\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$, de la flexión en el plano del grupo OH (entre $1440\text{-}1395\text{ cm}^{-1}$) y de la tensión del grupo C-O (intervalo $1320\text{-}1210\text{ cm}^{-1}$). En la Figura 2.26 se muestra, como ejemplo, el espectro del ligando H_2Fspa .

²² a) Infrared spectral interpretation, a systematic approach, Brian Smith, pág. 100. b) N.B. Colthup, L.H. Daly y S.E. Wiberley, *Introduction to infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, London, 3rd Ed. 1990, pág. 315.

Para la identificación del grupo sulfanil²³ se utiliza la banda típica de tensión del grupo S-H, generalmente de intensidad débil, que se localiza entre 2590-2560 cm^{-1} .

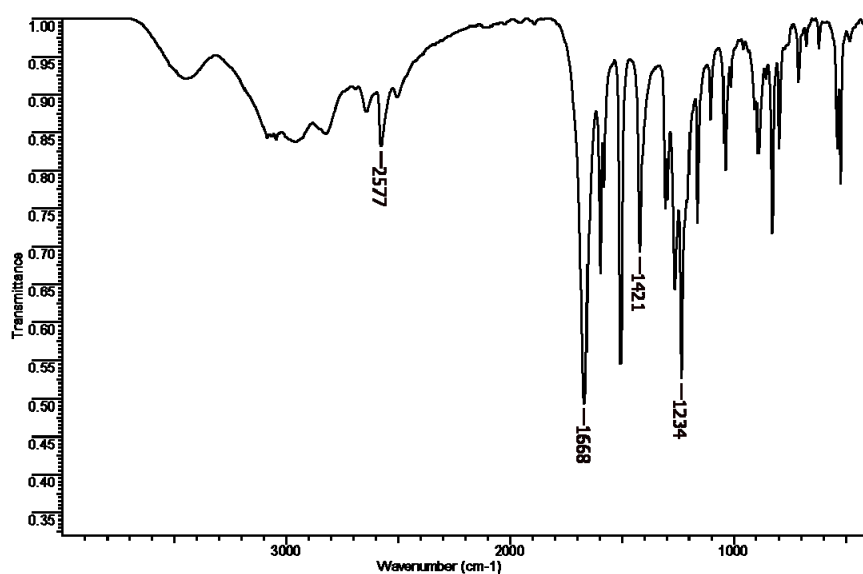


Figura 2.26: Espectro infrarrojo de H_2Fpspa .

²³ a) Infrared spectral interpretation, a systematic approach, Brian Smith, pág. 155. b) N.B. Colthup, L.H. Daly y S.E. Wiberley, *Introduction to infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, London, 3rd Ed. 1990, pág. 371.

2.3.3.4. Espectrometría de masas

Los picos más significativos de los espectros de masas ESI registrados en modo de ion negativo, se muestran en la Tabla 2.23. En todos los casos aparece el ion molecular monodesprotonado. En la Figura 2.27 se representa, a modo de ejemplo, el espectro del ligando H₂Fpspa.

La existencia del grupo ácido carboxílico queda confirmada por la presencia de la fragmentación característica de dicho grupo, en la que se genera una señal equivalente a la pérdida de 45 unidades de masa [M-45]. Este pico aparece en todos los ligandos excepto en H₂fspa.

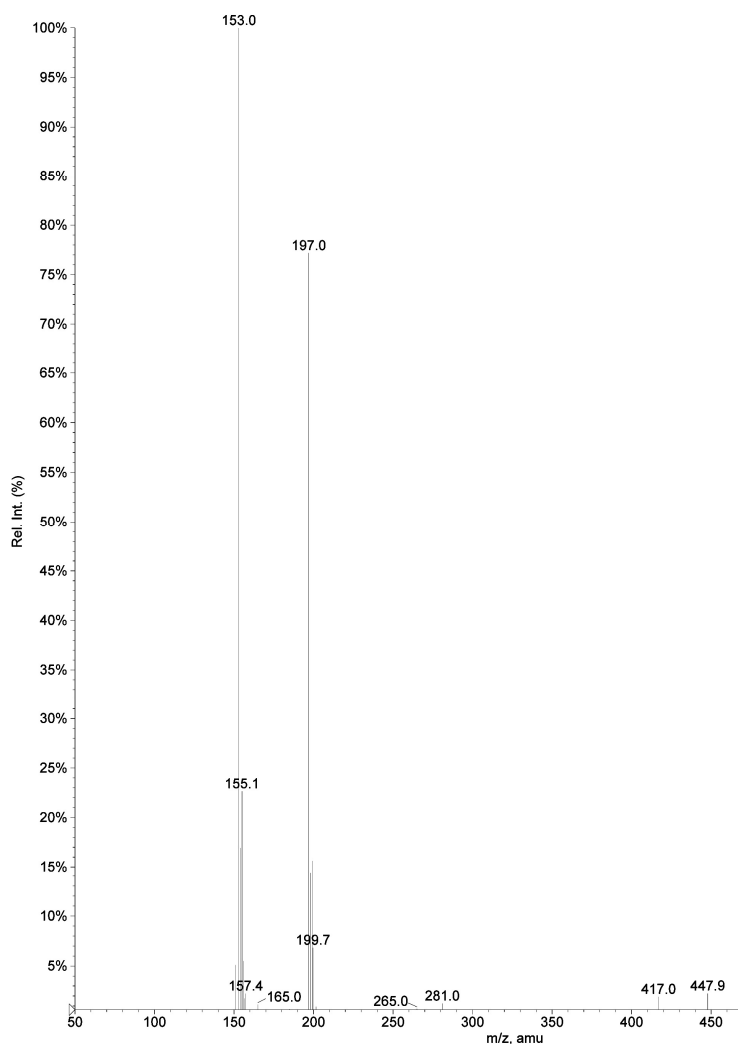


Figura 2.27: Espectro de masas ESI (-) del ligando H₂Fpspa.

Para los ligandos H₂fspa, H₂pspa y H₂tfmpspa aparece también el pico [2M-H] aunque con una intensidad muy baja (en todos los casos menor del 10%). Esto está en concordancia con la formación de dímeros mediante enlaces de hidrógeno como se vio en el apartado de rayos X.

En el espectro del ligando H₂tfmpspa se observa también un pico en el que el ligando ha perdido 17 unidades de masa y que se corresponde con la pérdida del OH del ácido carboxílico. Para el ligando H₂Mpspa, el pico base se corresponde a la pérdida de los grupos ácido carboxílico y metilo del grupo metoxi.

Tabla 2.23: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas de los ligandos.

Ligando	m/z (%)	Asignación
H₂tspa	185 (100)	[M-H]
	141 (87.8)	[M-COOH]
H₂fspa	339 (2)	[2M-H]
	169 (100)	[M-H]
H₂pspa	359 (6)	[2M-H]
	179 (100)	[M-H]
	135 (89.0)	[M-COOH]
H₂Fpspa	197 (77)	[M-H]
	153 (100)	[M-COOH]
H₂Clpspa	213 (88)	[M-H]
	169 (100)	[M-COOH]
H₂Brpspa	259 (100)	[M-H]
	215 (70)	[M-COOH]
H₂Ipspa	305 (100)	[M-H]
	261 (36)	[M-COOH]
H₂Mpspa	209 (85)	[M-H]
	165 (31)	[M-COOH]
	150 (100)	[M-C ₂ O ₂ H ₄]
H₂tfmpspa	527 (8)	[2M-H]
	263 (100)	[M-H]
	247 (25)	[M-OH]
	219 (89)	[M-COOH]
H₂OHpspa	195 (100)	[M-H]
	151 (99)	[M-COOH]

2.3.3.5. Resonancia magnética nuclear

2.3.3.5.1. RMN de H_2tspa y H_2fspa

Las asignaciones de las señales de los espectros de protón y carbono de los ligandos se realizaron siguiendo la bibliografía²⁴. En los espectros de los ligandos en $dms\text{-}d_6$ se observan, al cabo de cierto tiempo, señales duplicadas, de mayor o menor intensidad, lo que indica que los ligandos evolucionan en la disolución.

Para analizar este fenómeno, se siguió por RMN de 1H la modificación de estas señales con el tiempo (Figuras 2.28 y 2.29), encontrándose que va aumentando la intensidad de las señales que inicialmente eran minoritarias y disminuyendo las primigenias. Pasadas 6 horas se atenúan, o prácticamente desaparecen, las señales que eran inicialmente las más intensas.

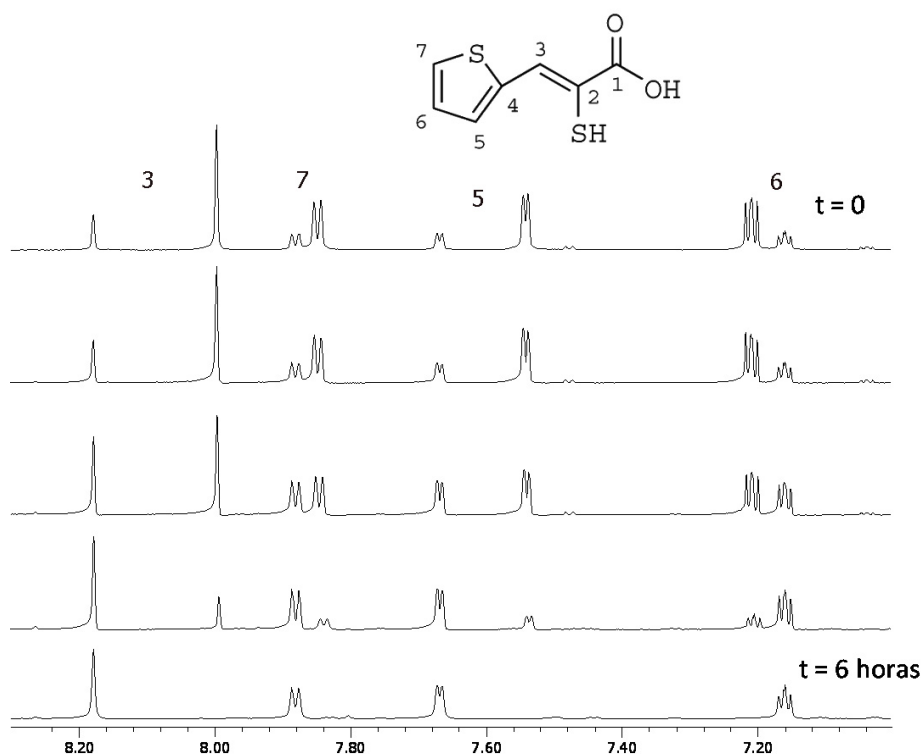


Figura 2.28: Evolución del espectro de H_2tspa en disolución de $dms\text{-}d_6$.

²⁴ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo y J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1521.

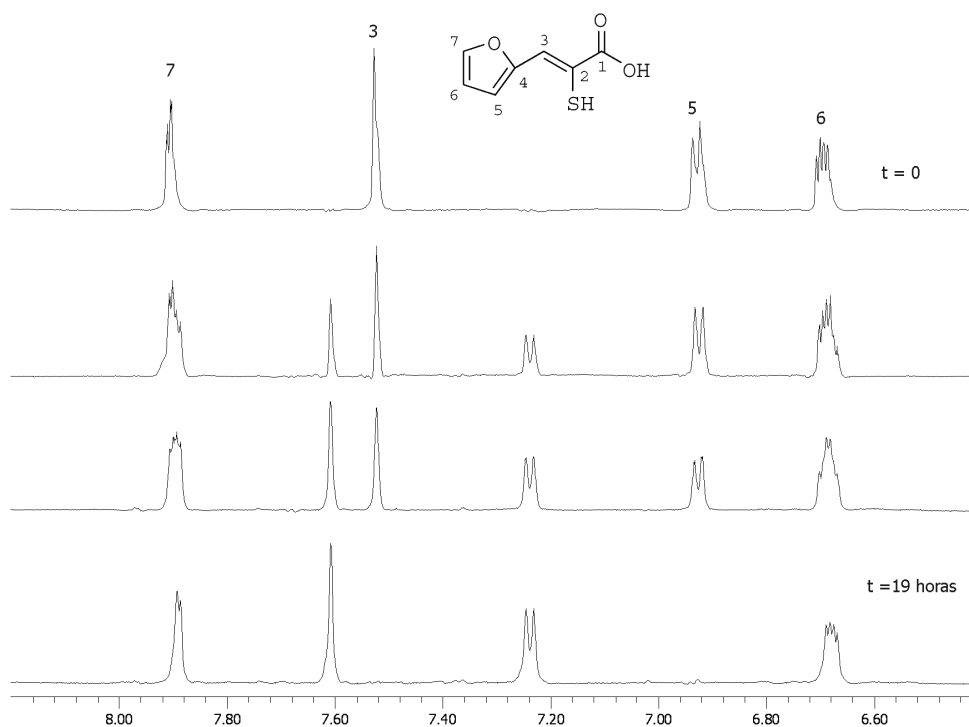


Figura 2.29: Evolución del espectro de H_2fspa en disolución de $dms0-d_6$.

En el ligando H_2fspa , la señal más afectada es la del protón de C(3), lo que puede indicar que la duplicación de las señales está producida por la oxidación del grupo sulfhidrilo, lo cual implica la pérdida del protón de este grupo y la unión a otro átomo de azufre de una molécula de ligando vecina. Esta oxidación del ligando se había observado previamente para H_2fspa^{20} , en disolución de acetona, y nosotros la encontramos en $(Hfspa)_2 \cdot CHCl_3$ cuya estructura fue comentada en el apartado de rayos X (Figuras 2.14 y 2.15).

Para H_2fspa la señal que más se modifica es la del protón de C(5), seguida de la señal de C(3)H. Al comparar las estructuras de los disulfuros determinadas mediante difracción de rayos X, se puede observar un cambio en la disposición del anillo de ambos ligandos, Figura 2.30. En H_2fspa el protón de C(5) se encuentra próximo al enlace disulfuro y al doble enlace. En cambio, en H_2tspa , C(5)H se encuentra alejado de la unión S–S y de la influencia del doble enlace. Si estas diferencias estructurales se mantienen en disolución, esto podría explicar el distinto comportamiento espectral de ambos ácidos.

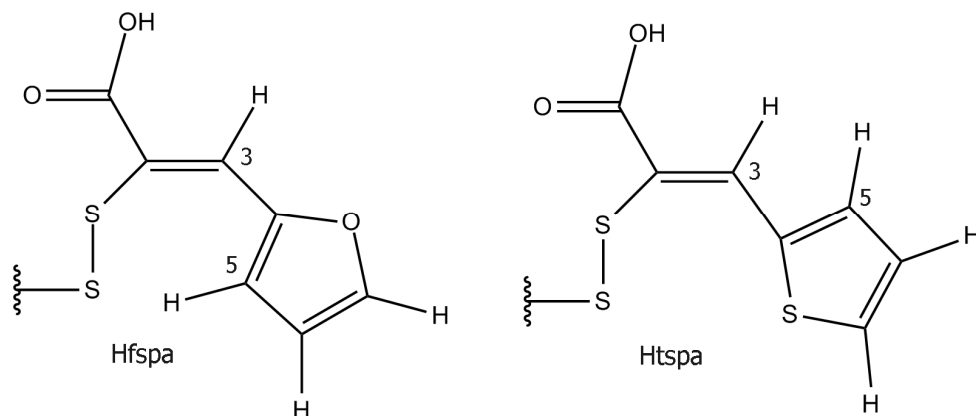


Figura 2.30: Disposición del anillo aromático en H₂fspa y H₂tspa.

En los espectros de ¹³C de H₂tspa y H₂fspa la señal de C(3) aparece a 127.2 y 121.3 ppm respectivamente. Sin embargo, en los espectros de ¹³C realizados cuando ya se había producido la propuesta transformación en disulfuro, la señal de este carbono aparece a 140.4 y 131.8 ppm, modificación nada despreciable. Para H₂fspa el cambio más importante en el espectro de carbono se produce en C(3), mientras que para C(5) la variación es menor (de 115.2 a 118.5 en el disulfuro), por lo que los cambios en el espectro de protón no son equivalentes a los del espectro de carbono, Figura 2.31.

Debido a esta evolución de los ligandos en disolución de dmsó, es necesario registrar los espectros de RMN inmediatamente después de la preparación de la muestra. En la Tabla 2.24 se recogen los valores de los desplazamientos químicos en disoluciones recientemente preparadas.

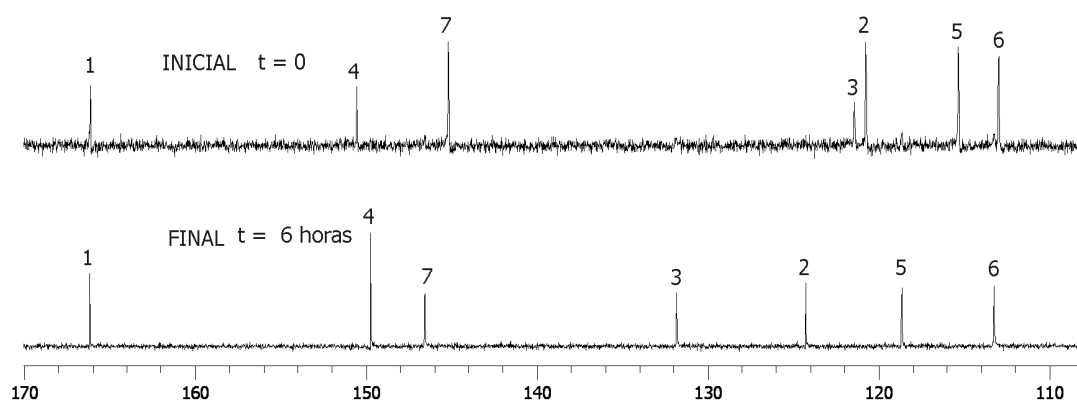


Figura 2.31: Evolución del espectro de RMN de ¹³C de H₂fspa.

Tabla 2.24: Desplazamientos químicos (ppm) de las señales del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C para H_2tspa y H_2fspa .

Compuesto / RMN	C(1)OH	C(2)SH	C(3)H	C(4)	C(5)H	C(6)H	C(7)H	
H_2tspa	^1H	13.55 a*	-	7.99 s (1)	-	7.54 d (1)	7.21 spt (1)	7.81 d (1)
	^{13}C	166.3	121.0	127.2	138.7	132.5	128.4	130.6
H_2fspa	^1H	13.03 a	-	7.53 s (1)	-	6.93 d (1)	6.69 spt (1)	7.90 d (1)
	^{13}C	166.4	120.5	121.3	150.4	115.2	112.8	145.0

*d: doblete s: singlete spt: pseudotriplete a: ancha

2.3.3.5.2. RMN de ^1H de H_2pspa y derivados sustituidos en para

Los espectros se registraron inmediatamente después de la preparación de la muestra, ya que también sufren una rápida evolución en disolución de $\text{dms}\text{-d}_6$. Los valores de los desplazamientos químicos se muestran en la Tabla 2.25 y en la Figura 2.32 se puede ver una ampliación de los espectros.

Tabla 2.25: Desplazamientos químicos (ppm) de las señales del espectro de RMN de ^1H de los fenilos y sustituidos.

Compuesto	C(1)OH	C(2)SH	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	C(7)H/OMe/OH
H_2pspa	-	5.25 a*	7.73 s (1)	7.67 d (2)	7.47 t (2)	7.39 t (1)
H_2Fpspa	13.35 s a	5.34 s a	7.73 s (1)	7.73 pst (2)	7.31 pst (2)	-
H_2Clpspa	-	5.41 a	7.71 s (1)	7.69 d (2)	7.54 d (2)	-
H_2Brpspa	-	5.31 a	7.69 s (1)	7.67 d (2)	7.61 d (2)	-
H_2Ipspa	13.50 s a	-	7.65 s (1)	7.83 d (2)	7.46 d (2)	-
H_2Mpspa	13.42 s a	5.22 s a	7.70 s (1)	7.66 d (2)	7.04 d (2)	3.79 t (3)
$\text{H}_2\text{tfmpspa}$	13.19 s a	-	7.76 s (1)	8.52 d (2)	7.79 d (2)	-
H_2OHpspa	13.29 s a	5.16 s a	7.65 s (1)	7.54 d (2)	6.85 d (2)	13.29 s a

*d: doblete s: singlete spt: pseudotriplete a: ancha t: triplete

Capítulo 2

La asignación de las señales del espectro de RMN de protón de H₂pspa se realizó siguiendo la bibliografía²⁴. Para este ligando aparece la señal correspondiente al grupo –SH, pero no la del ácido carboxílico. Los demás ligandos están sustituidos en *para* por lo que no tienen protón en el C(7), lo que produce una pequeña simplificación de los espectros.

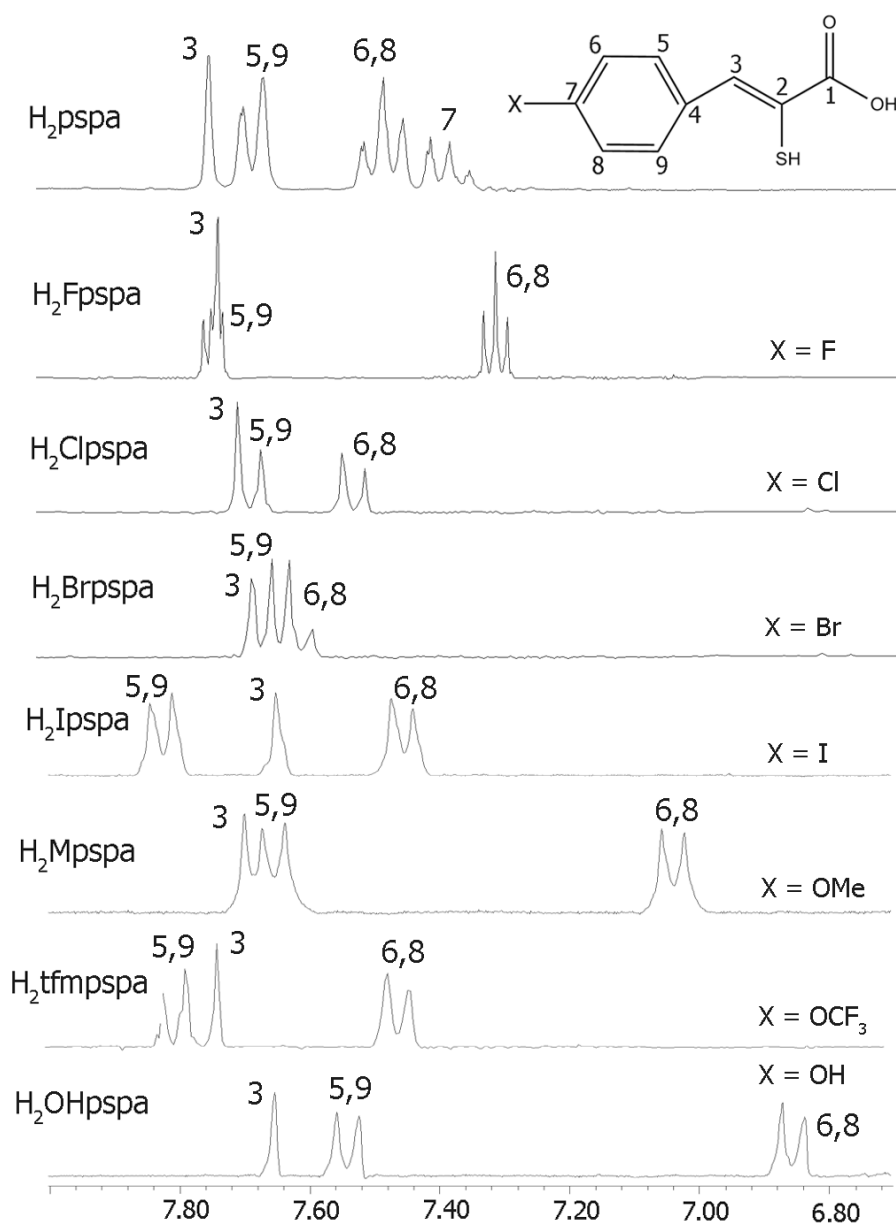


Figura 2.32: Espectros de RMN de ¹H del ligando H₂pspa y sus derivados sustituidos en *para*.

El espectro de H₂Fpspa presenta una diferencia con respecto a los de los demás ligandos debido a que los protones del anillo aromático se acoplan con el átomo de flúor²⁵. Por tanto, aparecen dos tripletes que realmente deberían ser un doblete de dobletes, pero como el valor de la constante de acoplamiento es muy pequeño se unen los dos picos centrales para dar un solo pico.

La señal correspondiente al ácido carboxílico aparece en todos los ligandos sustituidos en *para* excepto en H₂Clpspa y H₂Brpspa, mientras que la señal del grupo sulfhidrilo no aparece en H₂Ipspa y H₂tfmpspa pero sí en los demás. En el ligando H₂OHpspa se observa la señal del grupo –OH que es el sustituyente en *para* en este caso.

El desplazamiento químico de C(3)H es similar en los diferentes ligandos, sin embargo no ocurre lo mismo con las señales debidas a los protones del anillo aromático, especialmente los protones de C(6,8), que están más próximos al sustituyente *para*, siendo su modificación especialmente acusada para los ligandos H₂Mpspa y H₂OHpspa (ver Figura 2.32).

2.3.3.5.3. RMN de ¹³C de H₂pspa y derivados sustituidos en *para*

Los espectros de ¹³C se registraron en dmsó-d₆ inmediatamente después de la preparación de la muestra pero, en el caso del ligando H₂Ipspa, la evolución en dmsó-d₆ es tan rápida que fue necesario utilizar otro disolvente y se registró el espectro en metanol-d₄. En la Tabla 2.26 aparecen los valores de los desplazamientos químicos para estos ligandos.

Lo más destacado, como era de esperar, es la variación que se produce en el desplazamiento químico de C(7) al cambiar su sustituyente. Este carbono está entre 95.4 y 161.9 ppm, siendo tanto mayor el desplazamiento a campo bajo cuanto más electronegativo es el átomo a él unido.

El cambio de sustituyente también afecta de forma considerable a la posición de C(6,8); en este caso, al crecer su electronegatividad, la señal se desplaza a campo alto, posiblemente debido al efecto anisotrópico del sustituyente sobre la nube π del anillo. Para los demás carbonos del anillo no se producen variaciones significativas entre los ligandos.

²⁵ K. Laihia, E. Kolehmainen, P. Mttari, R. Kauppinen; *Magn. Reson. Chem.*, (1993), 31, 512-515.

Capítulo 2

Tabla 2.26: Desplazamientos químicos (ppm) de las señales del espectro de RMN de ^{13}C para H_2pspa y sus derivados en *para*.

Compuesto	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5, 9)	C(6, 8)	C(7)	C(10)
H_2pspa	166.4	128.9	134.9	133.5	129.6	124.4	128.7	-
H_2Fpspa	166.3	124.0	132.5	131.5 d * $^4\text{J}(^{19}\text{F}-^1\text{H})$ 2.46 Hz	132.0 d $^3\text{J}(^{19}\text{F}-^1\text{H})$ 8.4 Hz	115.8 d $^2\text{J}(^{19}\text{F}-^1\text{H})$ 21.6 Hz	161.9 d $^1\text{J}(^{19}\text{F}-^1\text{H})$ 248.3 Hz	-
H_2Clpspa	166.2	125.3	132.1	133.3	131.4	128.8	133.8	-
H_2Brpspa	166.1	125.4	132.1	134.0	131.6	131.5	122.0	-
$\text{H}_2\text{Ipspa}^{**}$	167.9	126.3	134.1	136.2	138.9	132.6	95.4	-
H_2Mpspa	166.5	120.9	127.3	133.5	131.5	114.2	159.6	55.22
$\text{H}_2\text{tfmpsapa}$	166.3	125.8	132.0	134.3	131.7	121.2	148.1	120.1 d $^1\text{J}(^{19}\text{F}-^1\text{H})$ 256.9 Hz
H_2OHpspa	166.7	119.6	125.7	134.0	131.8	115.6	158.4	-

*d: doblete ** metanol- d_4

En H_2Fpspa se produce un acoplamiento de las señales de C(4), C(5,9), C(6,8) y C(7) con el flúor dando lugar a dobletes con distintas constantes de acoplamiento, como se puede ver en la Figura 2.33. El valor de las constantes disminuye al aumentar el orden de J, como se puede ver en la Tabla 2.26. También C(10) en $\text{H}_2\text{tfmpsapa}$, al acoplarse con el flúor, aparece como un doblete en el espectro.

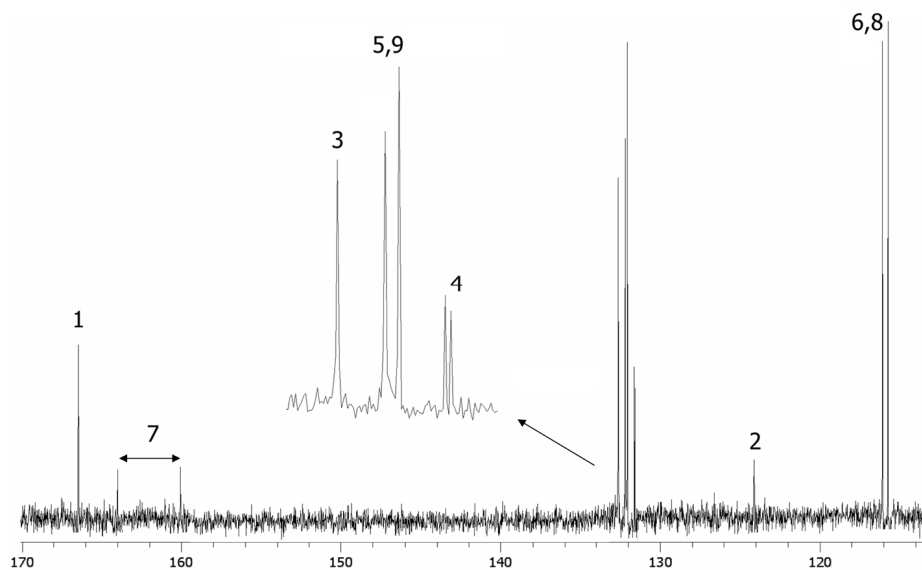


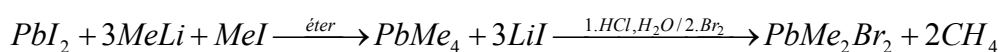
Figura 2.33: Espectro de RMN de ^{13}C de H_2Fpspa en dms0-d_6 .

2.4. Precursores metálicos

2.4.1. Síntesis

2.4.1.1. Bromuro de dimetilplomo(IV)

El bromuro de dimetilplomo(IV) se sintetizó siguiendo el método propuesto por Gilman y Jones²⁶:

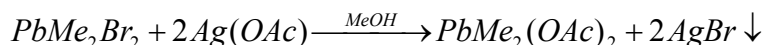


Sobre una suspensión de yoduro de plomo(II) (18.5 g, 0.04 moles) en 40 mL de éter seco, se adicionaron 5 mL (0.07 moles) de yoduro de metilo recientemente destilado. Con agitación constante y en atmósfera de nitrógeno, a la mezcla resultante se le añadió, gota a gota, una disolución de MeLi (100 mL, 1.4 M) en exceso. La disolución se lavó varias veces con porciones de 200 mL de HCl 1M y después con agua, secándose a continuación con sulfato de magnesio anhidro.

La disolución resultante se puso a enfriar en un baño de etanol/N₂ líquido a una temperatura de -60°C. A continuación se añadieron 4 mL de bromo (0.078 moles) en 22 mL de cloroformo, con agitación constante. El sólido obtenido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter, y se secó a vacío.

2.4.1.2. Acetato de dimetilplomo(IV)

Para prepararlo, se tomaron 0.5 g (1.26·10⁻³ moles) de bromuro de dimetilplomo(IV) y 0.42 g (2.52·10⁻³ moles) de acetato de plata; se añadieron 40 mL de metanol y se agitó la suspensión durante dos horas en ausencia de luz.



Una vez pasado el tiempo de reacción, se separó el precipitado de bromuro de plata y la disolución resultante se concentró hasta sequedad obteniendo así el acetato de dimetilplomo(IV).

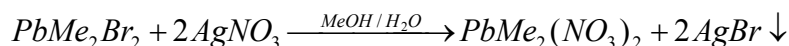
2.4.1.3. Nitrato de dimetilplomo(IV)

A 0.5g (1.26·10⁻³ moles) de bromuro de dimetilplomo(IV) y 0.43g (2.52·10⁻³ moles) de nitrato de plata, se le añadió una mezcla de 10 mL de agua y 35 mL de

²⁶ H. Gilman, R.G. Jones; *J. Am. Chem. Soc.*, (1950), 72, 1760-1761.

Capítulo 2

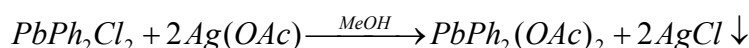
metanol. Se observó la formación de un precipitado amarillo correspondiente a bromuro de plata que se forma tal como se muestra en la siguiente reacción:



Después de una hora de agitación, en ausencia de luz, se filtró el precipitado y la disolución resultante se concentró en un rotavapor.

2.4.1.4. Acetato de difenilplomo(IV)

Para llevar a cabo su síntesis, el producto comercial de partida fue cloruro de difenilplomo(IV), induciéndose el cambio de los cloruros por acetatos por medio de la reacción:

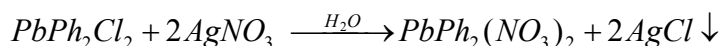


En un balón de 100 mL se introdujeron 2.5 gramos ($5.78 \cdot 10^{-3}$ moles) de cloruro de difenilplomo(IV) y 1.93 gramos ($1.16 \cdot 10^{-2}$ moles) de acetato de plata y se añadieron 75 mL de metanol. La suspensión se dejó bajo agitación durante 5 horas con el balón completamente cubierto con papel de aluminio, para evitar la reducción de la plata.

Pasado ese tiempo, se filtró para separar el precipitado de cloruro de plata y la disolución resultante se dejó evaporar, en ausencia de luz, hasta que se produjo la cristalización del acetato de difenilplomo(IV).

2.4.1.5. Nitrato de difenilplomo(IV)

A 1.0g ($2.30 \cdot 10^{-3}$ moles) de cloruro de difenilplomo(IV) se le añadieron 30 mL de agua, formándose una suspensión blanca. A continuación se añadieron 0.8g ($4.60 \cdot 10^{-3}$ moles) de nitrato de plata y se dejó bajo agitación durante nueve horas, produciéndose así una reacción análoga a la del acetato de difenilplomo(IV):



Posteriormente se filtró el precipitado de cloruro de plata y la disolución se concentró al aire obteniéndose unos cristales incoloros.

2.4.2. Resultados y discusión

2.4.2.1. Características generales de los sólidos aislados

Los datos de los análisis elementales de los precursores metálicos obtenidos se muestran en la Tabla 2.27. Los rendimientos son elevados, correspondiendo el más bajo al bromuro de dimetilplomo debido a la mayor complejidad de la síntesis.

Los dos nitratos y el bromuro de dimetilplomo(IV) se descomponen a la temperatura que se indica en la Tabla 2.27, mientras que los acetatos funden a 173 y 215°C. Todos los precursores son solubles en dmsó, dmf y etanol. También son solubles en agua excepto el acetato de difenilplomo(IV). En la Tabla 2.28 se muestra la solubilidad en distintos disolventes.

Tabla 2.27: Datos analíticos de los precursores metálicos.

Compuesto	% C ^(*)	% N	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
PbMe₂Br₂	6.10 (6.05)	-	1.39 (1.52)	75%	230 (d)**
PbMe₂(OAc)₂	20.40 (20.28)	-	3.15 (3.40)	93%	173
PbMe₂(NO₃)₂	6.20 (6.65)	7.31 (7.75)	1.70 (1.67)	87%	78 (d)
PbPh₂(OAc)₂	39.40 (40.07)	-	3.39 (3.34)	91%	215
PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O	27.76 (27.64)	5.31 (5.37)	2.73 (2.71)	78%	267 (d)

(*) Datos teóricos entre paréntesis **descomposición

Tabla 2.28: Solubilidad de los precursores metálicos en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsó
PbMe₂Br₂	I	I	S	I	I	S	I	S	S
PbMe₂(OAc)₂	I	S	S	S	I	S	I	S	S
PbMe₂(NO₃)₂	I	S	S	I	I	S	I	S	S
PbPh₂(OAc)₂	PS	PS	I	PS	S	PS	I	S	S
PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O	I	I	S	I	I	S	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

2.4.2.2. Difracción de rayos X

Se aislaron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de las aguas madres de las síntesis de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ (cristales de $[\text{PbMe}_3(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$) y $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2$ (cristales de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$). La recogida de datos se realizó a temperatura ambiente para la sal de difenilplomo y a temperatura baja para la de trimetilplomo.

Todos los átomos de hidrógeno fueron ubicados en posiciones calculadas. En el compuesto $[\text{PbMe}_3(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$ se intentaron localizar los hidrógenos de la molécula de agua en los mapas de Fourier, pero no fue posible. Esta estructura presenta desorden en esa molécula y en el ion nitrato, que se encuentran en dos posiciones, con un porcentaje de ocupación del 50% en ambos casos.

2.4.2.2.1. [PbMe₃(NO₃)(H₂O)]

Los cristales de nitrato de trimetilplomo(IV) se obtuvieron durante la síntesis de nitrato de dimetilplomo(IV), empleando como disolventes agua y metanol. La Tabla 2.29 muestra sus datos cristalográficos del compuesto.

Tabla 2.29: Datos cristalográficos de [PbMe₃(NO₃)(H₂O)].

Compuesto	[PbMe ₃ (NO ₃)(H ₂ O)]
Fórmula empírica	C ₃ H ₁₁ N O ₄ Pb
Masa molecular	332.32 g/mol
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinic, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 6.379(7) Å α = 98.435(18) ° b = 6.748(7) Å β = 94.113(18) ° c = 11.241(12) Å γ = 117.437(16) °
Volumen	419.4(8) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 2.631 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	20.070 mm ⁻¹
F(000)	300
Tamaño del cristal	0.4 x 0.14 x 0.03 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.85 a 26.39 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	3589 / 1681 [R(int) = 0.0431]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.376319
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / parámetros	1681 / 79
Calidad del ajuste	1.115
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0374, wR2 = 0.0813

En este compuesto el átomo de plomo se encuentra en el centro de una bipirámide trigonal ($\tau = 0.9^{27}$), con los tres metilos en el plano ecuatorial y en las posiciones apicales el nitrato y la molécula de agua (Figura 2.34). Los valores de las distancias y ángulos de enlace se muestran en la Tabla 2.30.

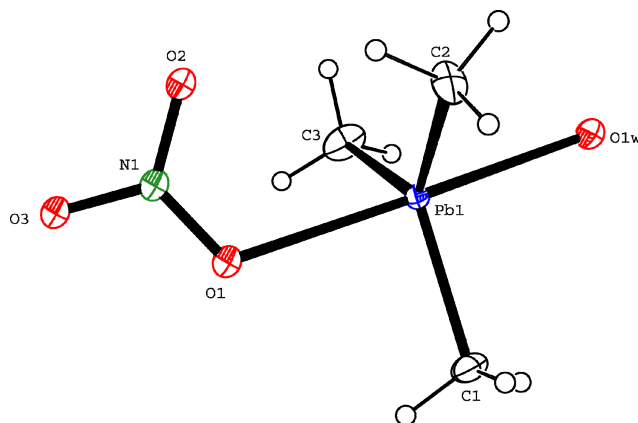


Figura 2.34: Estructura y numeración atómica de $[\text{PbMe}_3(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$.

Tabla 2.30: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlace de $[\text{PbMe}_3(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$.

Distancias		Ángulos	
Pb(1)–O(1)	2.52(2)	O(1)–Pb(1)–O(1W)	175.0(9)
Pb(1)–O(1W)	2.49(3)	O(1)–Pb(1)–C(1)	86.5(6)
Pb(1)–C(1)	2.193(12)	O(1)–Pb(1)–C(2)	97.2(6)
Pb(1)–C(2)	2.191(11)	O(1)–Pb(1)–C(3)	83.6(6)
Pb(1)–C(3)	2.173(11)	C(1)–Pb(1)–C(2)	116.1(5)
		C(1)–Pb(1)–C(3)	122.0(5)
		C(2)–Pb(1)–C(3)	121.8(5)

Esta estructura es similar a la de acetato de trimetilplomo resuelta previamente²⁸. La diferencia entre las dos consiste en que, en el acetato, los dos átomos de oxígeno enlazados son de dos grupos acetato que actúan como bimonodentados entre dos átomos de plomo, mientras que en el presente caso el nitrato es monodentado. Los ángulos del plano ecuatorial están muy próximos al valor ideal de 120° por lo que la distorsión es mínima. Lo mismo ocurre con el ángulo O(1)–Pb–O(1W) que tiene un valor de 175° .

²⁷ A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. Van Rijn, G.C. Verschoor; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1984) 1349-1356.

²⁸ G.M. Sheldrick, R. Taylor; *Acta Cryst.*, (1975), B31, 2740-2741.

Las moléculas se disponen en cadenas que se forman a través de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos del nitrato, O(1) y O(3), y la molécula de agua. Debido a que no fue posible localizar los hidrógenos de la molécula de agua, sólo disponemos de las distancias entre los átomos de oxígeno que forman estos enlaces, que son de 2.480 y 2.912 Å (operación de simetría: $1+x, 1+y, z$). Estas cadenas, que están representadas en la Figura 2.35, son paralelas al eje x y no presentan ninguna interacción entre ellas.

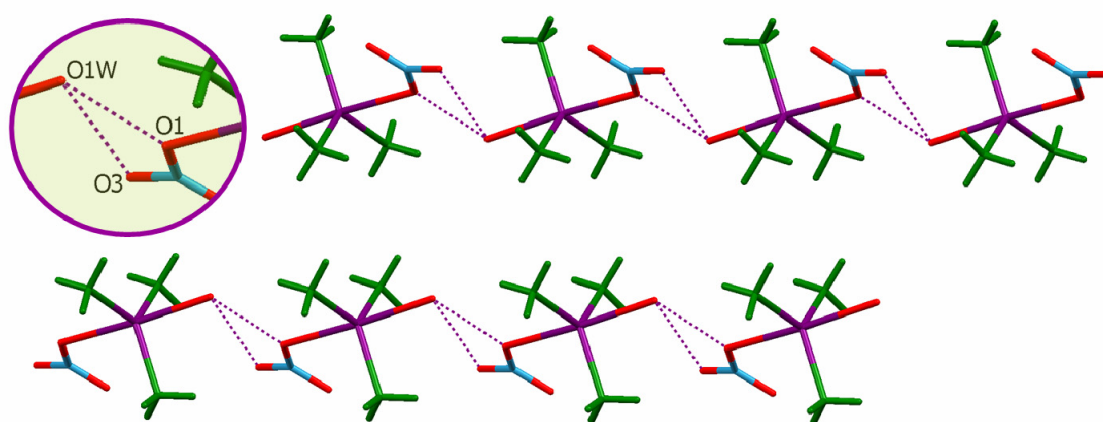


Figura 2.35: Representación de las cadenas de $[\text{PbMe}_3(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]$.

2.4.2.2.2. [PbPh₂(NO₃)₂(H₂O)₂]

En la Tabla 2.31 se muestran los datos cristalográficos del compuesto.

Tabla 2.31: Datos cristalográficos de [PbPh₂(NO₃)₂(H₂O)₂].

Compuesto	[PbPh ₂ (NO ₃) ₂ (H ₂ O) ₂]
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₈ Pb
Masa molecular	521.45 g/mol
Temperatura	296(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinic, P21/c
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.8940(6) Å
	b = 8.6608(4) Å β= 105.261(3)°
	c = 10.7785(5) Å
Volumen	800.98(8) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 2.162 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	10.574 mm ⁻¹
F(000)	492
Tamaño del cristal	0.24 x 0.11 x 0.06 mm
Intervalo de θ para todos los datos	3.06 a 25.00 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	4442 / 1417 [R(int) = 0.0391]
Fact. de transmisión max/min	0.5494 / 0.2536
Datos / parámetros	1417 / 114
Calidad del ajuste	1.017
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0195, wR2 = 0.0443

La estructura está formada por moléculas asociadas a través de enlaces de hidrógeno, formando una red tridimensional. En cada una de ellas el átomo de plomo se encuentra unido a dos carbonos de los dos grupos fenilo, a los dos grupos nitrato que actúan como bidentados a través de dos de sus átomos de oxígeno y a dos moléculas de agua. Por tanto, el plomo alcanza un número de coordinación ocho, con una estereoquímica bipiramidal hexagonal. En la Figura 2.36 se puede ver la molécula con la numeración atómica empleada y en la Tabla 2.32 se recogen las distancias y

ángulos de enlace más representativos. Esta esfera de coordinación es similar a la de triacetatodifenilplumbato (IV) de tetrametilamonio²⁹.

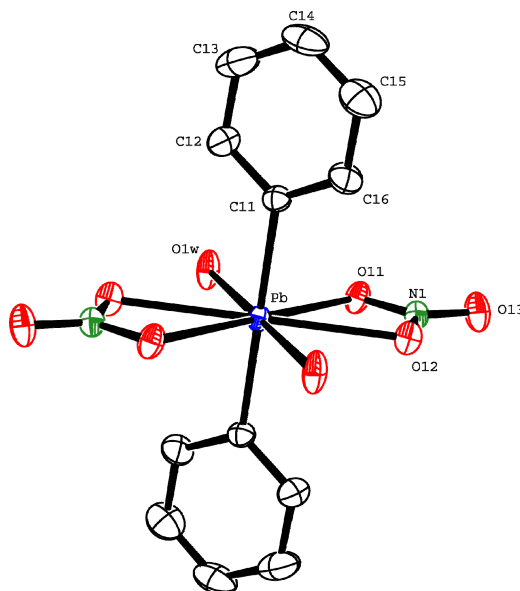


Figura 2.36: Estructura de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Tabla 2.32: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Distancias del entorno del Pb		Ángulos	
Pb-O(11)	2.629(3)	O(11)-Pb-O(12)	48.53(9)
Pb-O(12)	2.612(3)	O(11)-Pb-O(1W)	65.45(10)
Pb-O(1W)	2.471(3)	O(11)-Pb-C(11)	90.06(15)
Pb-C(11)	2.145(5)	C(11)-Pb-O(12)	88.84(15)
		C(11)-Pb-O(1W)	89.91(16)
		C(11)-Pb-C(11)*	180.000(1)
		O(1W)-Pb-O(1W)*	180.000(1)
		O(12)-Pb-O(12)*	180.00(6)

* Operación de simetría: $-x+1, -y, -z+1$

La unidad asimétrica del compuesto está formada por el átomo de plomo, un anillo fenilo, una molécula de nitrato y una molécula de agua. La otra parte de la molécula se genera por simetría. Debido a esto, el factor de ocupación del átomo de plomo en la celdilla es de $\frac{1}{2}$. En la Figura 2.37, se muestra el entorno de coordinación del metal así como el empaquetamiento del compuesto.

²⁹ N.W. Alcock; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1972), 1189-1192.

Todos los átomos de oxígeno que se encuentran coordinados al plomo están en el mismo plano (rms = 0.0206). Sin embargo, los ángulos O-Pb-O en el plano ecuatorial son diferentes. El ángulo más pequeño es el formado por los oxígenos del nitrato, con un valor ligeramente inferior a 50°.

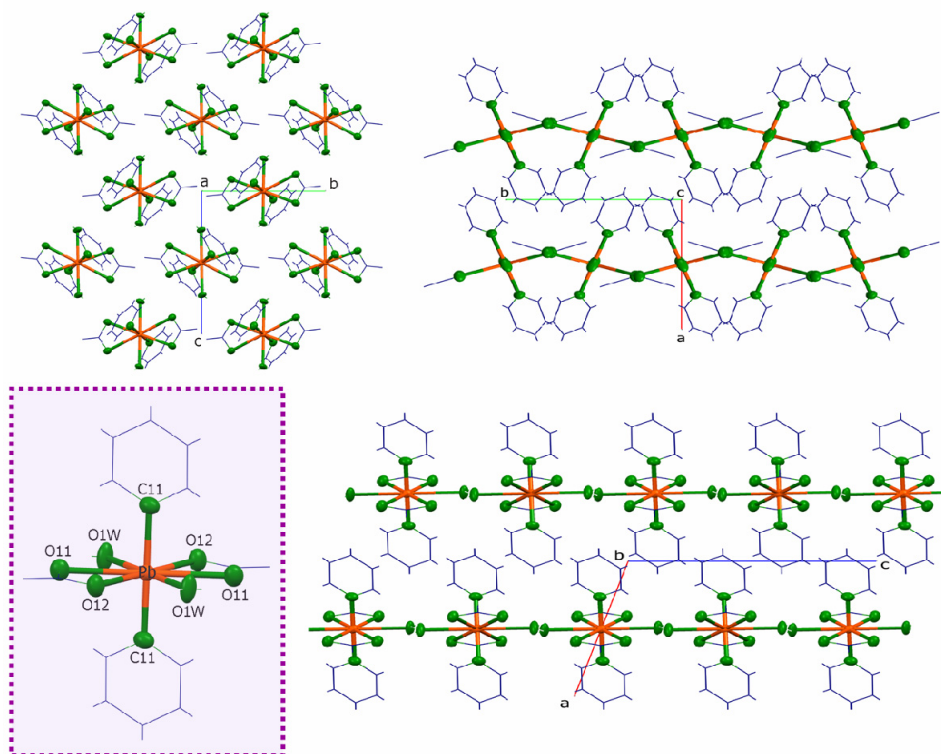


Figura 2.37: Reticulo cristalino de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Los valores de las distancias de enlace Pb-O con los nitratos se encuentran dentro de los valores normales para nitratos bidentados³⁰. La distancia entre el plomo y el oxígeno de la molécula de agua también está de acuerdo con los valores encontrados en la bibliografía³¹.

Como ya se comentó antes, la única interacción entre las moléculas se produce a través de enlaces de hidrógeno. Se forman dos enlaces de este tipo, en los que participan los dos átomos de oxígeno coordinados del nitrato y los hidrógenos de moléculas de agua. En la Figura 2.38 se muestran estos enlaces y en la Tabla 2.33 se recogen los valores de sus distancias.

³⁰ A. Thirumurugan, C.N.R. Rao; *J. Solid State Chem.*, (2008), 181, 1184-1194.

³¹ K.J. Nordell, K.N. Schultz, K.A. Higgins, M.D. Smith; *Polyhedron*, (2004), 23, 2161-2167.

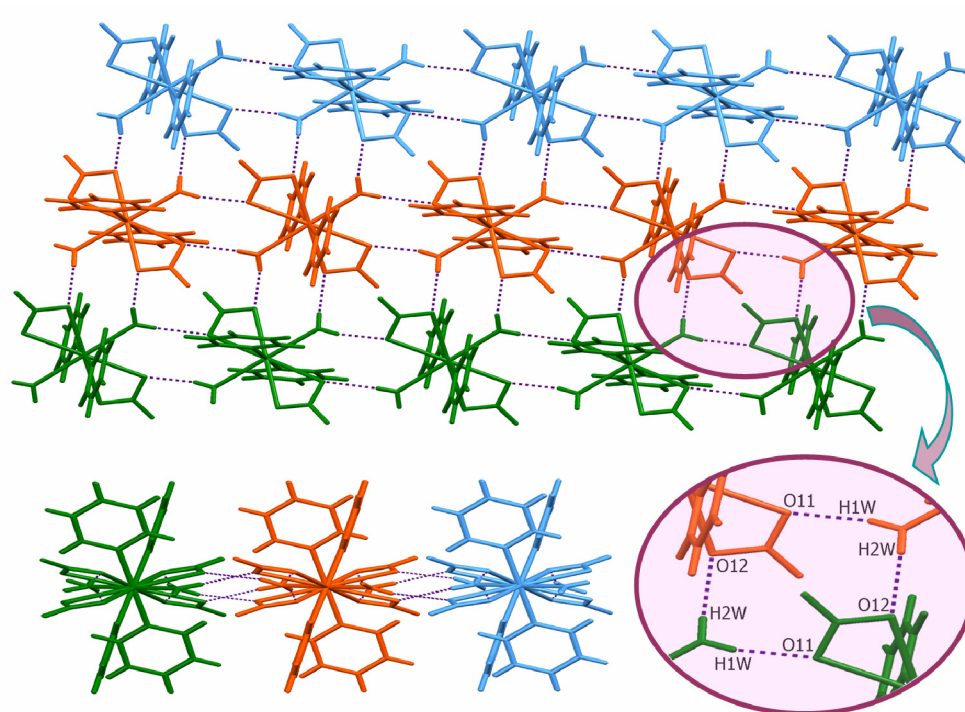


Figura 2.38: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Tabla 2.33: Enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
O(1W)-H(1W)...O(11) ^a	0.80	2.08	2.864(4)	167.7
O(1W)-H(2W)...O(12) ^b	0.78	2.14	2.905(4)	166.9

Operaciones de simetría: a) $-x+1, y+1/2, -z+1/2+1$; b) $x, -y-1/2, z+1/2$

2.4.2.3. Resonancia magnética nuclear de ^1H

2.4.2.3.1. Precursores de dimetilplomo(IV)

Lo más interesante de los espectros de RMN de protón de estos precursores es la constante de acoplamiento $^2J(^{207}\text{Pb}-^1\text{H})$, cuyo valor permite confirmar la existencia de dimetilplomo y proporciona información sobre su coordinación. En la Figura 2.39 se muestra una ampliación de los espectros obtenidos para el bromuro, acetato y nitrato.

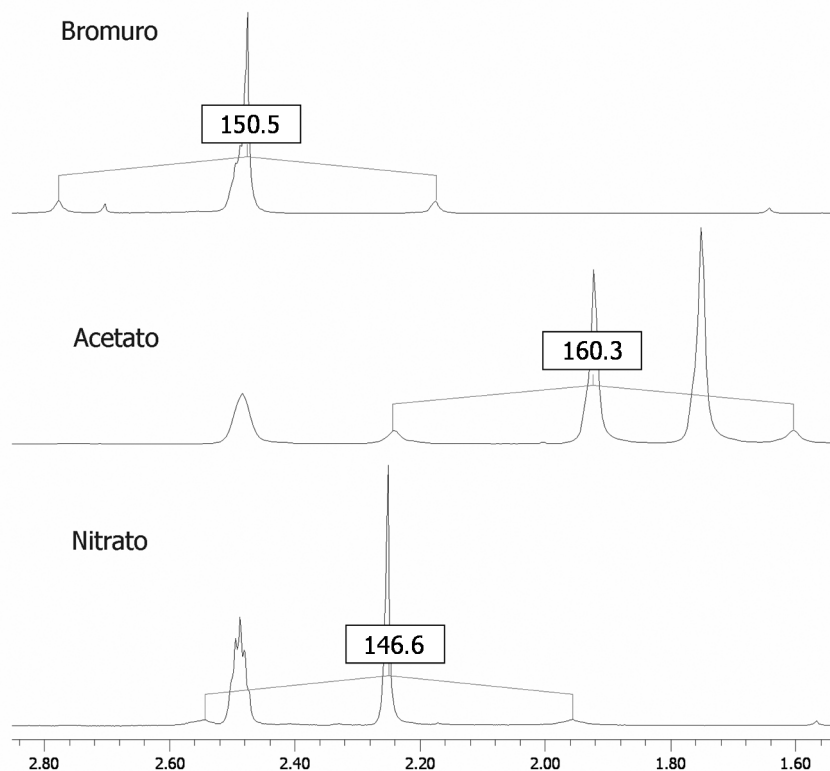


Figura 2.39: Ampliación de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos de dimetilplomo(IV) indicados, con las constantes de acoplamiento.

En la Tabla 2.34 aparecen los valores de los desplazamientos químicos del grupo metilo, así como el valor de la constante de acoplamiento de estos compuestos. Estos valores son muy similares en los tres compuestos, y muy próximos a los valores de PbMe_2Cl_2 y $\text{PbMe}_2(\text{ClO}_4)_2$ ³². El desplazamiento químico de los metilos sufre alguna variación, siendo en el bromuro en donde aparece a campo más bajo.

³² G.D. Shier, R.S. Drago; *Journal of Organometallic Chemistry*, (1966), 6, 359-363.

Tabla 2.34: Desplazamientos químicos (ppm) y constante de acoplamiento de los precursores de dimetilplomo(IV).

Compuesto	Me	$^2J(^{207}\text{Pb}-^1\text{H})$	OAc
PbMe₂Br₂	2.47 s * (6)	150.5 Hz	-
PbMe₂(OAc)₂	1.92 s (6)	160.3 Hz	1.75 s (6)
PbMe₂(NO₃)₂	2.22 s (6)	146.6 Hz	-

* s: singlete

2.4.2.3.2. Precursores de difenilplomo(IV)

Los espectros de estos derivados muestran dos tripletes y un doblete en la zona aromática, además del siglete a 1.80 ppm correspondiente al metilo en el acetato de difenilplomo. Prácticamente no hay variación en los desplazamientos de las señales de los dos compuestos como se puede ver en la Tabla 2.35. En la Figura 2.40 se muestra una ampliación de los espectros.

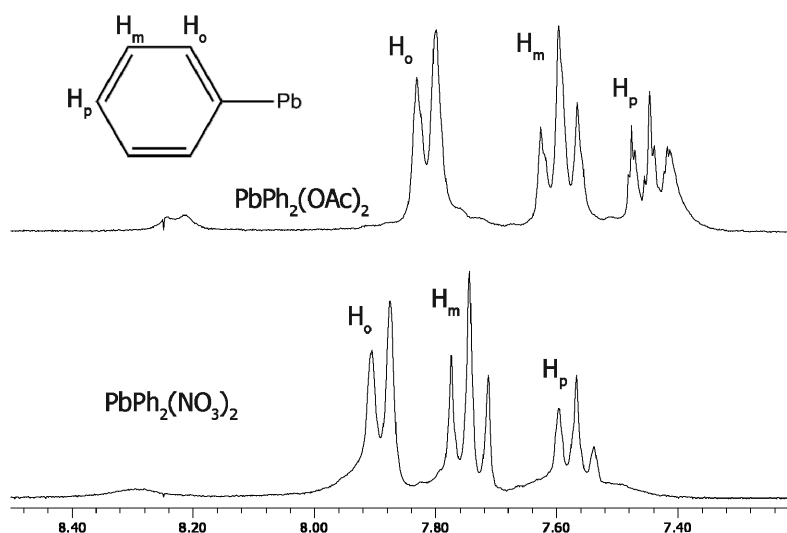


Figura 2.40: Espectros de RMN de ^1H de los precursores de difenilplomo(IV).

Capítulo 2

Tabla 2.35: Desplazamientos químicos (ppm) de los espectros de RMN de ^1H de los precursores de difenilplomo(IV).

Compuesto	H_o	H_m	H_p	OAc
PbPh₂(OAc)₂	7.81 d * (4)	7.60 t (4)	7.45 t (2)	1.80 s (3)
[PbPh₂(NO₃)₂(H₂O)₂]	7.89 d (4)	7.74 t (4)	7.57 t (2)	-

* s: singlete d: doblete t: triplete

2.4.2.4. Estudio de la actividad biológica

2.4.2.4.1. *In vitro*

Se evaluó la citotoxicidad de los derivados de plomo $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ en células hepáticas, incubando con ellos las células durante 24 y 48 h y evaluando después su efecto sobre el crecimiento celular. Como puede observarse en la Figura 2.41, donde la toxicidad de cada especie se mide en ordenadas utilizando el parámetro IC_{50} (concentración del producto que origina un 50% de inhibición celular; por tanto, toxicidad inversamente proporcional a IC_{50}), la toxicidad de los derivados de plomo sigue la secuencia: $\text{PbMe}_2^{2+} \gg \text{PbPh}_2^{2+} > \text{Pb}^{2+}$. Los valores después de 48 h difieren de los representados en una cuantía próxima a la desviación experimental habitual en este tipo de experimentos. Quizá se aprecia un ligero incremento de la toxicidad de PbPh_2^{2+} con el tiempo.

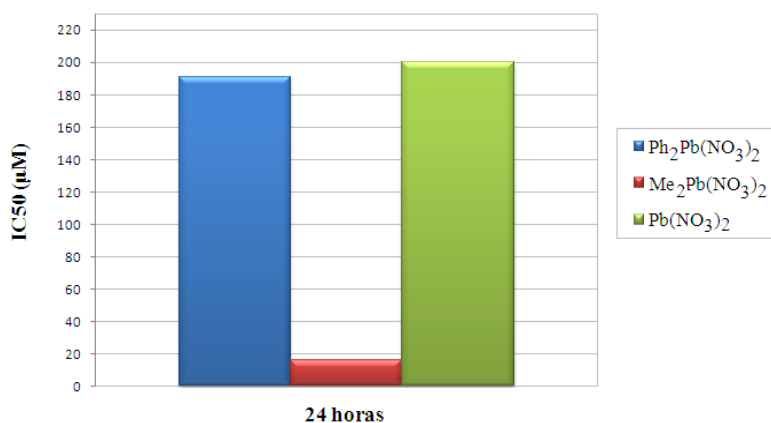


Figura 2.41: Toxicidad de los derivados de plomo en células hepáticas.

En las células renales la secuencia de toxicidad anterior se mantiene desde el punto de vista cualitativo, pero el análisis de los valores cuantitativos de IC_{50} pone de manifiesto que estas células son mucho menos sensibles a los tres tipos de derivados de plomo (Figura 2.42). Tanto es así, que el valor correspondiente a Pb^{2+} se sitúa dentro de lo que pudieran considerarse propio de una sustancia inocua y no ha sido incluido en la gráfica.

Este comportamiento diferenciado resulta razonable si tenemos en cuenta que los túbulos renales filtran probablemente de forma muy efectiva los tres tipos de cationes, de forma que el contacto de las células tubulares con ellos es muy reducido. De hecho, el daño renal del plomo es un fenómeno asociado con la intoxicación

crónica y comienza una vez que se genera metalotioneina. Por tanto, es difícil que se manifieste en estos experimentos de corta duración.

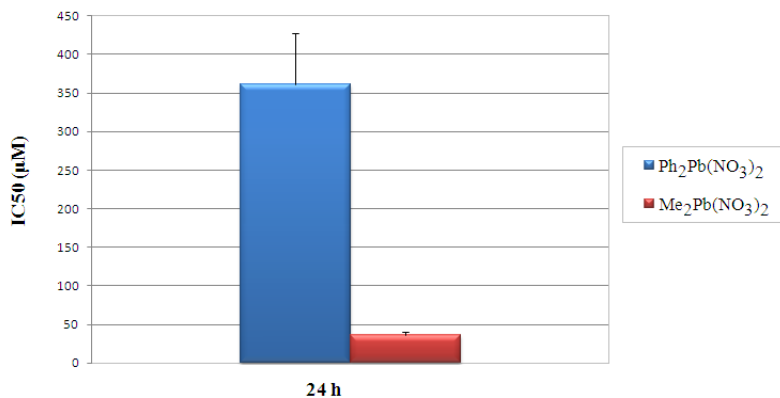


Figura 2.42: Toxicidad de los derivados de plomo en células renales.

2.4.2.4.2. *In vivo*

La toxicidad *in vivo* de los derivados de plomo, se evaluó administrando a las ratas disoluciones acuosas de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Con una concentración 10^{-2} M de estos compuestos se produjo un porcentaje de supervivencia del 100%, excepto para $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ en donde el porcentaje fue un 85%. Este resultado es coherente con la mayor toxicidad del derivado metilado también *in vivo* y/o con una eliminación más lenta de este derivado.

De hecho, al realizar el análisis de plomo en órganos y sangre, se encontró que la concentración del metal es mayor cuando se administra $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, y le sigue, por este orden, la concentración resultante al administrar $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.

Capítulo 3

Capítulo 3. Complejos de cinc	105
3.1. Experimental.....	107
3.1.1. Complejos [Zn(xspa)]	107
3.1.2. Complejos [HQ] ₂ [Zn(xspa) ₂]	108
3.2. Características generales de los sólidos aislados	109
3.2.1. Complejos [Zn(xspa)]	109
3.2.2. Complejos [HQ] ₂ [Zn(xspa) ₂]	111
3.3. Difracción de rayos X.....	113
3.3.1. [HQ] ₂ [Zn(Fpspa) ₂]	113
3.4. Espectroscopia infrarroja.....	117
3.4.1.1. Complejos [Zn(xspa)].....	117
3.4.1.2. Complejos [HQ] ₂ [Zn(xspa) ₂]	118
3.4.2. Espectrometría de masas	120
3.4.2.1. Complejos [Zn(xspa)].....	120
3.4.2.2. Complejos [HQ] ₂ [Zn(xspa) ₂]	122
3.4.3. Resonancia magnética nuclear	124
3.4.3.1. Complejos [Zn(xspa)].....	124
3.4.3.2. Complejos [HQ] ₂ [Zn(xspa) ₂]	126
3.4.3.2.1. RMN de ¹ H.....	126
3.4.3.2.2. RMN de ¹³ C.....	129

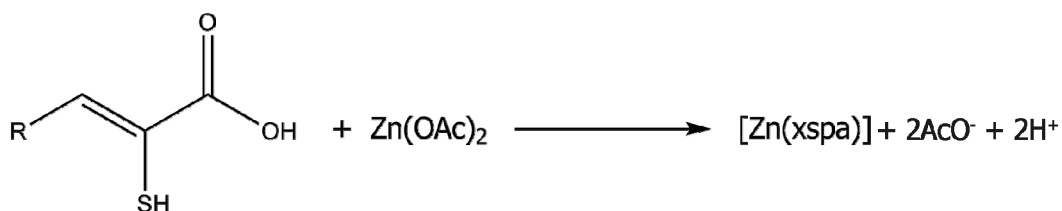
Capítulo 3. Complejos de cinc

Como ya se comentó en la introducción, uno de los posibles mecanismos de toxicidad de plomo es su interferencia en la química biológica de algunos metales esenciales, entre ellos el cinc. Por otra parte, la terapia quelatante tiene como principal inconveniente, el que la movilización de los metales pesados, que conduce finalmente a su excreción, suele verse acompañada por la simultánea movilización indeseable de metales esenciales como el mismo cinc.

Con el objeto de paliar ambos efectos, decidimos ensayar como agentes quelatantes, no sólo los ácidos sulfanilpropenoicos, sino también sus complejos con Zn(II). Estos, de producirse el esperado desplazamiento de Zn(II) por el compuesto de plomo en el organismo, ayudarían a impedir que el plomo sustituyera al cinc en sus biomoléculas y, simultáneamente, compensaría las potenciales pérdidas del metal esencial que los agentes quelatantes pudieran producir.

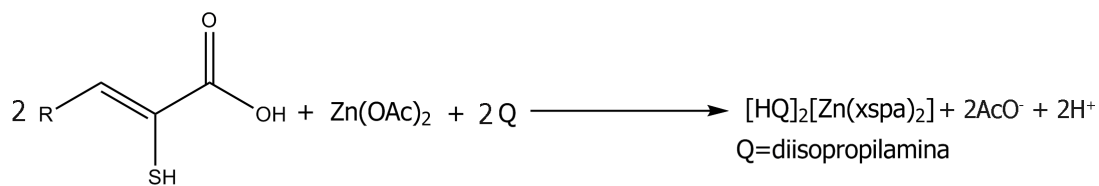
Para llevar a cabo esta parte de la tesis se tomaron como base los trabajos realizados previamente en nuestro grupo de investigación¹. Con esa información en mente, se sintetizaron dos tipos de compuestos de cinc: uno de fórmula general $[Zn(xspa)]$ con estequiometría 1:1, y otro con fórmula general $[HQ]_2[Zn(xspa)_2]$ en el que, por cada átomo metálico, hay dos moléculas de ligando formando el anión $[Zn(xspa)_2]^{2-}$ y, como contraión, dos cationes diisopropilamonio. Estos últimos complejos fueron sintetizados con el objetivo de obtener unos derivados que presentasen una solubilidad mayor que los complejos de estequiometría 1:1.

A continuación se muestra la ecuación de los dos tipos de síntesis, además de unas tablas con los complejos obtenidos.



¹ Manuel García Vega, Tesis Doctoral, Universidad de Santiago, (2005).

Compuesto	R
[Zn(tspa)]	Tiofeno
[Zn(fspa)]	Furano
[Zn(pspa)]	Fenil
[Zn(Fpspa)]	4-Fluorofenil
[Zn(Clpspa)]	4-Clorofenil
[Zn(Brpspa)]	4-Bromofenil
[Zn(Ipspa)]	4-Yodofenil
[Zn(Mpspa)]	4- Metoxifenil
[Zn(tfmpspa)]	4-Trifluorometoxifenil
[Zn(OHpspa)]	4-Hidroxifenil



Compuesto	R
[HQ] ₂ [Zn(tspa) ₂]	Tiofeno
[HQ] ₂ [Zn(fspa) ₂]	Furano
[HQ] ₂ [Zn(pspa) ₂]	Fenil
[HQ] ₂ [Zn(Fpspa) ₂]	4-Fluorofenil
[HQ] ₂ [Zn(Clpspa) ₂]	4-Clorofenil
[HQ] ₂ [Zn(Brpspa) ₂]	4-Bromofenil
[HQ] ₂ [Zn(Ipspa) ₂]	4-Yodofenil
[HQ] ₂ [Zn(Mpspa) ₂]	4- Metoxifenil
[HQ] ₂ [Zn(tfmpspa) ₂]	4-Trifluorometoxifenil
[HQ] ₂ [Zn(OHpspa) ₂]	4-Hidroxifenil

3.1. Experimental

3.1.1. Complejos [Zn(xspa)]

Sobre una disolución de Zn(OAc)_2 en agua se dejó gotear la disolución de ligando en etanol. En la mayoría de los casos se produjo la aparición de un sólido que, tras un tiempo de agitación, se centrifugó y se secó a vacío. Sólo para los ligandos H_2tspa y H_2Ipspa no se produjo la aparición de precipitado y fue necesario concentrar la disolución para obtener el complejo. En la Tabla 3.1 aparecen las cantidades utilizadas para realizar las síntesis. Como se puede observar, varía de forma importante el tiempo de agitación, según la rapidez o lentitud en la formación del precipitado.

Tabla 3.1: Condiciones empleadas en la síntesis de los compuestos [Zn(xspa)].

Compuesto	Cantidad de Zn(OAc)_2	Cantidad de Ligando	Disolventes / mL EtOH / H_2O	Tiempo agitación (horas)	Color producto
[Zn(pspa)]	0.18 g $1.1 \cdot 10^{-3}$ moles	0.20 g $1.1 \cdot 10^{-3}$ moles	10 / 35	6	beige
[Zn(tspa)]	0.13 g $8.1 \cdot 10^{-4}$ moles	0.20g $8.1 \cdot 10^{-4}$ moles	17 / 20	12 (conc.)	beige
[Zn(fspa)]	0.19 g $1.2 \cdot 10^{-3}$ moles	0.20 g $1.2 \cdot 10^{-3}$ moles	15 / 15	24	beige
[Zn(Fpspa)]	0.15 g $7.5 \cdot 10^{-4}$ moles	0.15 g $7.5 \cdot 10^{-4}$ moles	15 / 10	18	blanco
[Zn(Clpspa)]	0.11g $7.0 \cdot 10^{-3}$ moles	0.15g $7.0 \cdot 10^{-4}$ moles	15 / 10	2	amarillo
[Zn(Brpspa)]	0.12g $7.7 \cdot 10^{-3}$ moles	0.20g $7.7 \cdot 10^{-4}$ moles	20 / 10	24	amarillo
[Zn(Ipspa)]	0.08g $2.6 \cdot 10^{-3}$ moles	0.15g $2.6 \cdot 10^{-3}$ moles	20 / 10	72 (conc.)	beige
[Zn(Mpspa)]	0.15g $9.5 \cdot 10^{-4}$ moles	0.20g $9.5 \cdot 10^{-4}$ moles	15 / 10	7	beige
[Zn(tfmpspa)]	0.12g $7.6 \cdot 10^{-4}$ moles	0.20g $7.6 \cdot 10^{-4}$ moles	15 / 10	24	blanco
[Zn(OHpspa)]	0.08 g $5.1 \cdot 10^{-3}$ moles	0.10g $5.1 \cdot 10^{-3}$ moles	15 / 10	24	amarillo

3.1.2. Complejos [HQ]₂[Zn(xspa)₂]

Para realizar la síntesis de estos compuestos se disolvió el acetato de cinc en agua y se le añadió la diisopropilamina. A continuación se adicionó la disolución de ligando en etanol sin que se produjese la aparición de precipitado. Se dejó agitando la mezcla durante 24 horas y, como en ningún caso se produjo la formación de un precipitado, fue necesario concentrar en el rotavapor hasta 1/3 de su volumen inicial. El sólido obtenido se centrifugó y se secó a vacío. En la Tabla 3.2 aparecen las cantidades utilizadas en cada caso.

Tabla 3.2: Condiciones empleadas en la síntesis de los complejos [HQ]₂[Zn(xspa)₂].

Compuesto	Cantidad de Zn(OAc) ₂	Cantidad de Ligando	Cantidad Q	Disolventes/mL EtOH / H ₂ O	Color producto
[HQ] ₂ [Zn(pspa) ₂]	0.09 g 5.5·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 1.1·10 ⁻³ moles	0.16 mL 1.1·10 ⁻³ moles	10 / 15	beige
[HQ] ₂ [Zn(tspa) ₂]	0.09 g 5.5·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 1.1·10 ⁻⁴ moles	0.16 mL 1.1·10 ⁻³ moles	10 / 15	beige
[HQ] ₂ [Zn(fspa) ₂]	0.094 g 6.0·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 1.2·10 ⁻³ moles	0.17 mL 1.2·10 ⁻³ moles	10 / 15	beige
[HQ] ₂ [Zn(Fpspa) ₂]	0.08 g 5.0·10 ⁻⁴ moles	0.15 g 1.0·10 ⁻³ moles	0.14 mL 1.0·10 ⁻³ moles	15 / 10	amarillo
[HQ] ₂ [Zn(Clpspa) ₂]	0.11 g 7.0·10 ⁻³ moles	0.20 g 1.1·10 ⁻³ moles	0.16 mL 1.1·10 ⁻³ moles	15 / 10	beige
[HQ] ₂ [Zn(Brpspa) ₂]	0.06 g 3.9·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 7.7·10 ⁻⁴ moles	0.12 mL 7.7·10 ⁻⁴ moles	20 / 10	amarillo
[HQ] ₂ [Zn(Ipspa) ₂]	0.05 g 3.3·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 4.9·10 ⁻³ moles	0.09 mL 6.6·10 ⁻⁴ moles	30 / 5	beige
[HQ] ₂ [Zn(Mpspa) ₂]	0.08 g 4.8·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 9.5·10 ⁻⁴ moles	0.13 mL 9.5·10 ⁻⁴ moles	15 / 5	amarillo
[HQ] ₂ [Zn(tfmpspa) ₂]	0.06 g 3.8·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 7.6·10 ⁻⁴ moles	0.11 mL 7.6·10 ⁻⁴ moles	15 / 10	beige
[HQ] ₂ [Zn(OHpspa) ₂]	0.04 g 2.6·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.07 mL 5.1·10 ⁻⁴ moles	15 / 5	beige

3.2. Características generales de los sólidos aislados

3.2.1. Complejos [Zn(xspa)]

Se han obtenido los complejos de cinc de estequiometría 1:1 con todos los ligandos empleados. En la Tabla 3.3 aparecen los datos de los análisis elementales de los compuestos así como el rendimiento en cada caso. Todos los complejos se descomponen por encima de 200°C sin fundir. Los rendimientos obtenidos no fueron muy altos en ningún caso.

Tabla 3.3: Datos analíticos de los complejos [Zn(xspa)].

Compuesto	% C ^(*)	% S	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[Zn(tspa)]	33.47 (33.68)	26.07 (25.69)	1.44 (1.62)	64%	235
[Zn(fspa)]	37.06 (36.00)	13.20 (13.73)	2.34 (1.73)	23%	213
[Zn(pspa)]	44.58 (44.38)	12.86 (13.16)	2.84 (2.48)	68%	220
[Zn(Fpspa)]	41.51 (41.30)	12.56 (12.26)	2.10 (1.93)	48%	268
[Zn(Clpspa)]·H ₂ O	37.63 (36.51)	10.53 (10.83)	2.44 (2.38)	43%	256
[Zn(Brpspa)]	33.02 (33.52)	9.77 (9.94)	1.94 (1.56)	31%	240
[Zn(Ipspa)]	30.00 (29.26)	8.34 (8.68)	1.51 (1.36)	41%	210
[Zn(Mpspa)]	44.12 (43.90)	11.92 (11.72)	2.89 (2.95)	60%	260
[Zn(tfmpspa)]	35.98 (36.67)	9.71 (9.79)	1.51 (1.54)	37%	280
[Zn(OHpspa)]·1.5H ₂ O	37.61 (37.72)	11.13 (11.19)	3.21 (3.17)	64%	245

(*) Datos teóricos entre paréntesis

La solubilidad de estos complejos es muy baja, dado que si exceptuamos el complejo [Zn(fspa)], los demás sólo son solubles en dmsó y dmf.

Capítulo 3

Tabla 3.4: Solubilidad de los complejos [Zn(xspa)] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[Zn(tspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Zn(fspa)]	I	I	I	PS	I	S	I	S	S
[Zn(pspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(Fpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(Clpspa)]·H ₂ O	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(Brpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(Ipspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(Mpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(tfmpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[Zn(OHpspa)]·1.5H ₂ O	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

3.2.2. Complejos [HQ]₂[Zn(xspa)₂]

Los datos de los análisis elementales, así como los rendimientos y los puntos de fusión de estos complejos se muestran en la Tabla 3.5. A diferencia de los complejos de estequiometría 1:1, todos funden por encima de 200°C, excepto [HQ]₂[Zn(fspa)₂] que se descompone sin fundir. Los rendimientos obtenidos son similares a los de los complejos de estequiometría 1:1. Sólo para [HQ]₂[Zn(Brpspa)₂] y [HQ]₂[Zn(tfmpspa)₂] se obtuvieron rendimientos superiores al 70%.

Tabla 3.5: Datos analíticos de los complejos [HQ]₂[Zn(xspa)₂].

Compuesto	% C ^(*)	% N	% S	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
[HQ] ₂ [Zn(tspa) ₂]	48.75 (48.93)	4.39 (4.39)	20.56 (20.09)	7.24 (6.32)	33%	210
[HQ] ₂ [Zn(fspa) ₂]	50.28 (51.52)	4.33 (4.62)	10.52 (10.58)	6.80 (6.65)	56%	200**
[HQ] ₂ [Zn(pspa) ₂]	57.34 (57.36)	4.43 (4.46)	10.31 (10.21)	7.12 (7.38)	33%	200
[HQ] ₂ [Zn(Fpspa) ₂]	53.90 (54.42)	4.36 (4.23)	9.43 (9.68)	6.44 (6.39)	67%	210
[HQ] ₂ [Zn(Clpspa) ₂]	51.67 (51.84)	4.03 (4.03)	9.28 (9.22)	6.17 (6.17)	47%	225
[HQ] ₂ [Zn(Brpspa) ₂]	45.68 (45.96)	3.57 (3.49)	8.18 (7.80)	5.37 (5.40)	76%	224
[HQ] ₂ [Zn(Ipspa) ₂] ·3H₂O	38.75 (38.66)	2.83 (3.01)	7.36 (6.88)	4.35 (5.19)	40%	213
[HQ] ₂ [Zn(Mpspa) ₂] ·H₂O	53.66 (54.58)	3.46 (3.98)	9.24 (9.10)	6.83 (7.16)	25%	226
[HQ] ₂ [Zn(tfmpspa) ₂]	48.84 (48.40)	3.48 (3.53)	7.96 (8.07)	5.25 (5.33)	73%	233
[HQ] ₂ [Zn(OHpspa) ₂] ·3H₂O	50.22 (50.59)	3.41 (3.93)	8.67 (9.00)	6.80 (7.08)	43%	217

(*) Datos teóricos entre paréntesis **descomposición

Capítulo 3

Estos complejos, además de ser solubles en dmsó y dmf, son solubles en etanol. Alguno de ellos es también soluble en otros disolventes, como $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$, soluble en acetona, acetonitrilo y cloroformo.

Tabla 3.6: Solubilidad de los complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$ en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsó
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$	PS	PS	I	PS	PS	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$	PS	I	S	PS	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$	S	I	I	PS	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$	I	I	I	S	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Clpspa})_2]$	I	I	I	I	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Brpspa})_2]$	I	I	I	I	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Ipspa})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	I	I	I	I	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	I	I	I	I	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$	S	S	I	S	I	S	I	S	S
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$	I	I	I	I	I	S	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

3.3. Difracción de rayos X

De las aguas madres de la reacción se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X del compuesto $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$. La toma de datos se realizó a temperatura ambiente y los hidrógenos fueron colocados en posiciones calculadas.

3.3.1. $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$

Los datos cristalográficos del compuesto se muestran en la Tabla 3.7 y la estructura molecular numerada en la Figura 3.1.

Tabla 3.7: Datos cristalográficos de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$.

Compuesto	$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$
Fórmula empírica	Zn C ₃₀ H ₄₂ F ₂ O ₄ S ₂
Masa molecular	662.15 g/mol
Temperatura	293 (2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1) / n
Dimensiones de la celda unidad	a = 13.9456(11) Å
	b = 9.8319(7) Å β = 92.459(2) °
	c = 25.3591(19) Å
Volumen	3473.8(5) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.266 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.871 mm ⁻¹
F(000)	1392
Tamaño del cristal	0.50 x 0.46 x 0.36 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.61 a 25.04 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R_{int}]	18116 / 6129 [$R_{\text{int}} = 0.0624$]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.631881
Datos / parámetros	6129 / 370
Calidad del ajuste	1.009
Índice R final [$I > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.1036

Capítulo 3

En el complejo el átomo de cinc se encuentra coordinado a dos moléculas de ligando a través del átomo de azufre y de uno de los oxígenos del grupo carboxilato, alcanzando así un número de coordinación cuatro, en una disposición tetraédrica distorsionada. Esta distorsión se debe a que los ángulos O-Zn-S son menores del valor teórico.

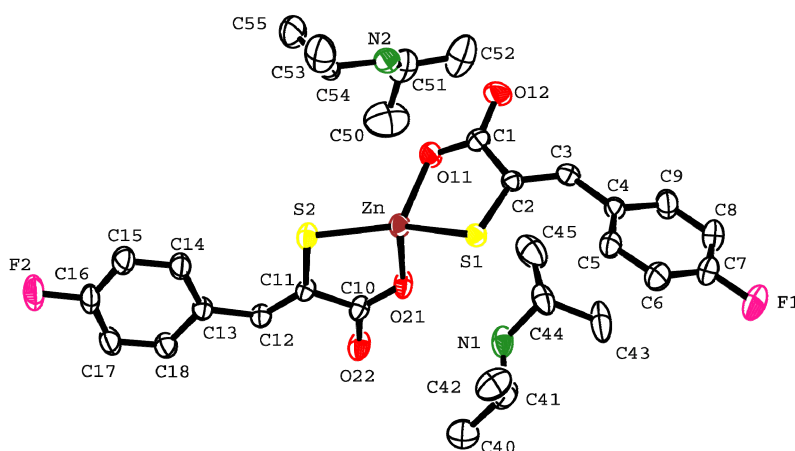


Figura 3.1: Estructura molecular numerada $[HQ]_2[Zn(Fpspa)_2]$.

Tabla 3.8: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de $[HQ]_2[Zn(Fpspa)_2]$.

Entorno del cinc		Ligando	
Zn–S(1)	2.2736(9)	S(1)–C(2)	1.751(3)
Zn–S(2)	2.2380(9)	O(11)–C(1)	1.272(4)
Zn–O(11)	1.997(2)	O(12)–C(1)	1.242(4)
Zn–O(21)	2.054(2)	C(1)–C(2)	1.513(4)
		C(2)–C(3)	1.345(4)
S(1)–Zn–S(2)	140.89(4)	S(2)–C(11)	1.749(3)
S(1)–Zn–O(11)	89.29(7)	O(21)–C(10)	1.273(4)
S(1)–Zn–O(21)	108.85(7)	O(22)–C(10)	1.246(4)
S(2)–Zn–O(11)	118.47(7)	C(10)–C(11)	1.523(4)
S(2)–Zn–O(21)	88.06(6)	C(11)–C(12)	1.339(4)
O(11)–Zn–O(21)	109.97(10)		
		S(1)–C(2)–C(1)	117.5(2)
		O(11)–C(1)–O(12)	121.8(3)
		O(11)–C(1)–C(2)	118.6(3)
		C(2)–C(3)–C(4)	131.3(3)
		S(2)–C(11)–C(10)	117.9(2)
		O(21)–C(10)–O(22)	121.9(3)
		O(21)–C(10)–C(11)	118.7(3)
		C(11)–C(12)–C(13)	131.8(3)

Las distancias y ángulos de enlace del entorno del átomo de Zn son similares a las obtenidas con otros ácidos sulfanilpropenoicos².

Los dos fragmentos Fpspa⁻ son cristalográficamente diferentes, con distinta planaridad. El ángulo entre el anillo aromático y el plano que contiene a CSCOO es de 7.41° para el ligando que contiene a S(2) y de 46.64° para el ligando que contiene a S(1).

Los aniones [Zn(Fpspa)₂]²⁻ se disponen en cadenas que se unen a través de los cationes diisopopilamonio mediante enlaces de hidrógeno (ver Tabla 3.9). Se forman cinco enlaces de hidrógeno, tres de ellos a través del catión que contiene a N(2) y los otros dos con el que contiene a N(1) (Figura 3.2).

Tabla 3.9: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[Zn(Fpspa)₂].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
N(1)-H(1B)...O(21)	0.90	2.00	2.884(4)	167.8
N(2)-H(2B)...O(11)	0.90	2.03	2.904(4)	164.8
N(2)-H(2B)...O(12)	0.90	2.50	3.224(4)	138.2
N(1)-H(1A)...O(22) ^a	0.90	1.84	2.726(4)	169.8
N(2)-H(2A)...O(12) ^b	0.90	1.92	2.799(4)	166.2

Operaciones de simetría: a) $-x+2, -y, -z+1$; b) $-x+1, -y+1, -z+1$;

Existen también interacciones intercatenarias de tipo CH- π entre el anillo C(4)-C(9) y H(15), como se puede ver en la Figura 3.3, dando todo ello lugar a la formación de una red tridimensional.

² J.S. Casas, E.E. Castellano, M.D. Couce, M. García-Vega, A. Sánchez, A. Sánchez-González, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2010), 39, 3931-3943.

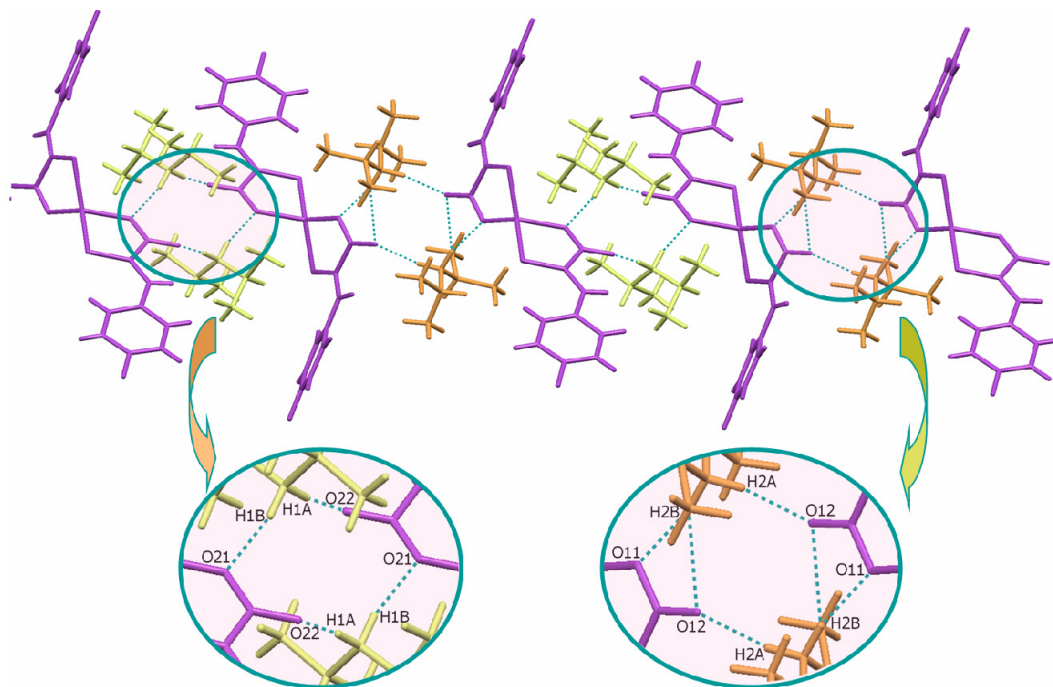


Figura 3.2: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[HQ]_2[Zn(Fpspa)_2]$.

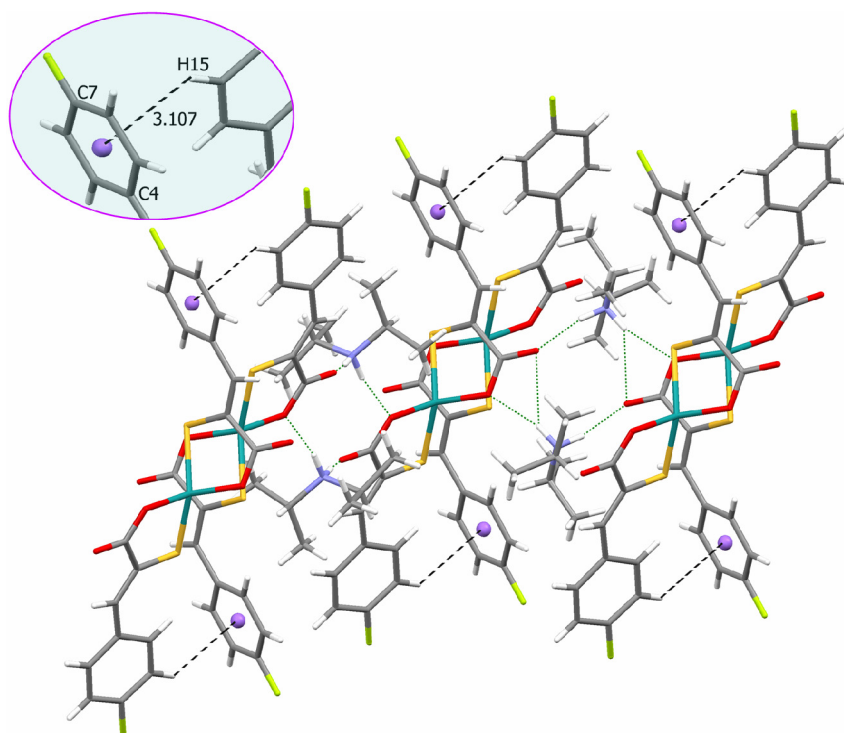


Figura 3.3: Representación de las interacciones CH- π en $[HQ]_2[Zn(Fpspa)_2]$.

3.4. Espectroscopia infrarroja

3.4.1.1. Complejos [Zn(xspa)]

En los espectros IR de estos compuestos se observa la desaparición de las bandas $\nu(\text{SH})$ y $\delta(\text{OH})$ debido a la desprotonación de estos dos grupos al coordinarse el ligando al átomo de cinc. En los complejos las bandas del ácido carboxílico se transforman en las bandas de un grupo carboxilato, $\nu_a(\text{COO}^-)$ y $\nu_s(\text{COO}^-)$. En la Figura 3.4 se puede ver el espectro del complejo [Zn(OHpspa)].

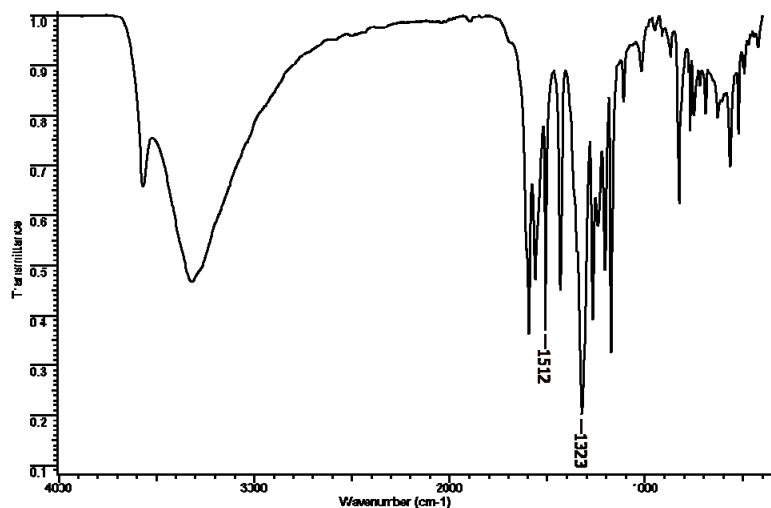


Figura 3.4: Espectro de IR de [Zn(OHpspa)].

Tabla 3.10: Bandas IR de mayor interés de los complejos [Zn(xspa)].

Compuesto	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
[Zn(tspa)]	1566 mf*	1373 mf	193
[Zn(fspa)]	1568 mf	1369 mf	199
[Zn(pspa)]	1553 mf	1381 mf	172
[Zn(Fpspa)]	1506 mf	1358 f	148
[Zn(Clpspa)]	1557 mf	1379 mf	178
[Zn(Brpspa)]	1485 mf	1317 mf	168
[Zn(Ipspa)]	1547 mf	1383 mf	164
[Zn(Mpspa)]	1508 mf	1344 f	164
[Zn(tfmpspa)]	1508 mf	1319 mf	189
[Zn(OHpspa)]	1512 mf	1323 mf	189

*mf: muy fuerte f: fuerte

En todos los complejos los valores de $\nu_a(\text{COO}^-)$ se sitúan entre 1574 y 1485 cm^{-1} (ver Tabla 3.10) y los de $\nu_s(\text{COO}^-)$ entre 1317 y 1384 cm^{-1} . La separación entre estas dos bandas nos proporciona información sobre el modo de coordinación de este grupo al átomo de cinc. Los valores obtenidos para $\Delta\nu$ en estos compuestos se sitúan entre 164 y 199 cm^{-1} , que se corresponden con un grupo carboxilato bidentado puente³.

3.4.1.2. Complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$

Como se puede ver en el espectro de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$ (Figura 3.5), los espectros IR de los complejos de estequiometría 2:1:2, además de las bandas del grupo carboxilato, presentan una banda sobre 1620 cm^{-1} que se corresponde con $\delta(\text{NH}_2^+)$ y que refleja la presencia de los cationes diisopropilamonio.

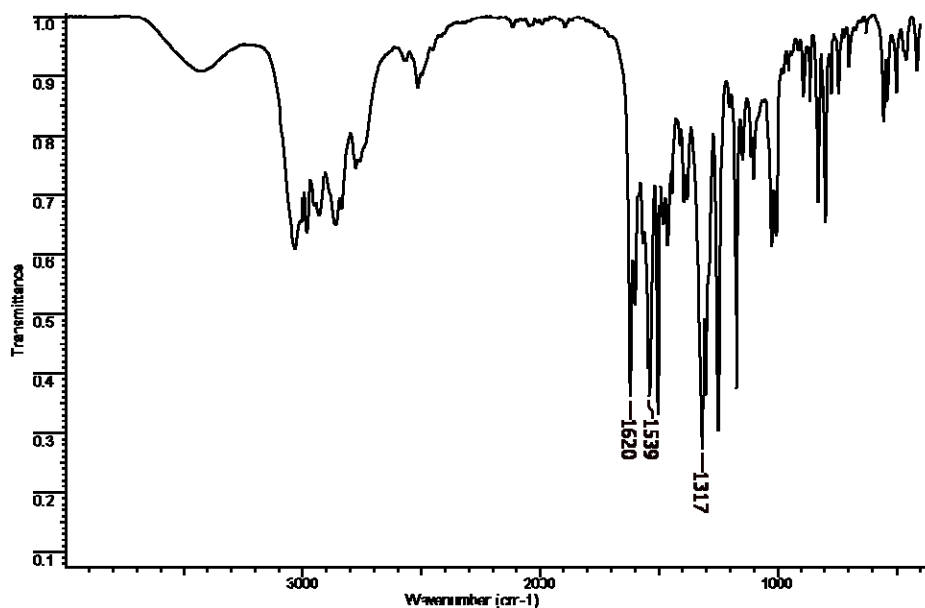


Figura 3.5: Espectro IR de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$.

De nuevo la separación que hay entre las bandas del grupo carboxilato, nos proporciona información sobre el modo de coordinación de este grupo al átomo de cinc. Las posiciones de estas bandas en los complejos se muestran en la Tabla 3.11 y en todos ellos $\Delta\nu$ es mayor de 200 cm^{-1} , excepto en $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$ que tiene un valor de 193 cm^{-1} , lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos para este tipo

³ K. Nakamoto. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, John Wiley, New York, 5th Ed, 1997, p. 60.

complejos anteriormente², e indica un comportamiento monodentado del grupo, como ya se observó en el apartado de difracción de rayos X para [HQ]₂[Zn(Fpspa)₂].

Tabla 3.11: Bandas IR de mayor interés de los complejos [HQ]₂[Zn(xspa)₂].

Compuesto	δ (NH ₂ ⁺)	ν_a (COO ⁻)	ν_s (COO ⁻)	$\Delta\nu$
[HQ] ₂ [Zn(tspa) ₂]	1618 f*	1547 f	1327 mf	220
[HQ] ₂ [Zn(fspa) ₂]	1620 f	1545 mf	1327 mf	220
[HQ] ₂ [Zn(pspa) ₂]	1624 f	1547 f	1335 mf	212
[HQ] ₂ [Zn(Fpspa) ₂]	1624 mf	1545 mf	1339 mf	206
[HQ] ₂ [Zn(Clpspa) ₂]	1620 mf	1562 f	1323 mf	239
[HQ] ₂ [Zn(Brpspa) ₂]	1620 mf	1560 f	1317 mfa	243
[HQ] ₂ [Zn(Ipspa) ₂]	1618 mf	1557 mf	1327 mf	230
[HQ] ₂ [Zn(Mpspa) ₂]	1620 mf	1539 mf	1317 mf	222
[HQ] ₂ [Zn(tfmpspa) ₂]	1620 mf	1551 mf	1335 mf	216
[HQ] ₂ [Zn(OHpspa) ₂]	1607 mf	1522mf	1329 f	193

*mf: muy fuerte f: fuerte

3.4.2. Espectrometría de masas

3.4.2.1. Complejos [Zn(xspa)]

Para estos complejos se registraron los espectros de masas ESI en modo positivo. En la Tabla 3.12 se recogen las especies más relevantes. Para el espectro del complejo [Zn(Clpspa)] no se consiguió asignar ninguno de los picos metalados y el espectro no presenta el pico del ion molecular. De hecho, este pico sólo aparece en [Zn(tspa)], [Zn(fspa)], [Zn(pspa)], [Zn(Mpspa)] y [Zn(OHpspa)] y nunca con intensidad muy elevada. En la Figura 3.6 se muestra una ampliación del espectro de [Zn(tspa)].

Tabla 3.12: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas de [Zn(xspa)].

Complejo	m/z (%)	Asignación
[Zn(tspa)]	249 (29)	[M+H]
	233 (11)	[M+H]
[Zn(fspa)]	152 (12)	[ZnC ₂ O ₂ S]
	108 (12)	[ZnCO ₂]
[Zn(pspa)]	284 (100)	[ZnCO ₂ S] ₂
	244 (29)	[M+H]
	304 (35)	[M+CO ₂]
[Zn(Fpspa)]	293 (85)	[M+SH]
	241 (21)	[M-F]
	141 (100)	[Zn(SCO ₂)+H]
[Zn(Brpspa)]	364 (27)	[ZnSO ₃ C ₃ H] ₂
	306 (24)	[Zn(CSCO ₂) ₂]
[Zn(Ipspa)]	241 (11)	[M-I]
	141 (100)	[Zn(SCO ₂)+H]
	305 (91)	[M+SH]
[Zn(Mpspa)]	295 (67)	[M+Na]
	273 (16)	[M+H]
	141 (100)	[Zn(SCO ₂)+H]
[Zn(tfmpspa)]	368 (89)	[ZnC ₂ O ₂ S ₂]
[Zn(OHpspa)]	259 (8)	[M+H]

En casi todos los complejos se identifican especies en las que el átomo de cinc se encuentra unido a uno o varios átomos de oxígeno y azufre. Esto sugiere que la coordinación tiene lugar a través de estos átomos que, además, se unen a más de un centro metálico, formando un polímero, de ahí su insolubilidad.

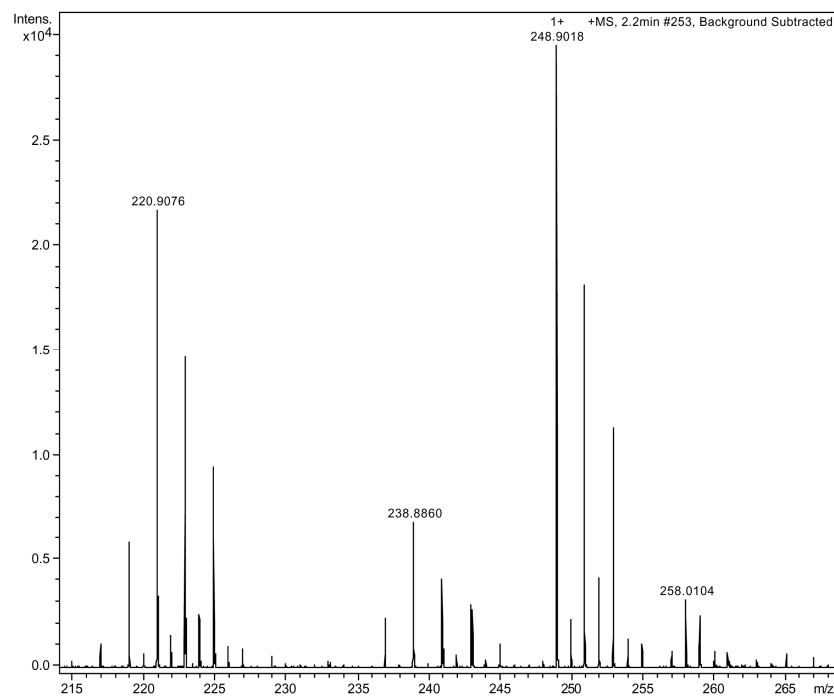


Figura 3.6: Ampliación del espectro de masas ESI (+) de [Zn(tspa)].

3.4.2.2. Complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$

Para estos complejos se registraron los espectros de masas ESI en modo negativo. En la Tabla 3.13 se muestran las especies identificadas. Para el complejo $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Clpspa})_2]$ no fue posible la identificación de ninguno de los picos presentes en el espectro. En los demás compuestos, excepto para $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$, se observa el pico correspondiente al anión $[\text{Zn}(\text{xspa})_2]^{2-}$ y en $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$ aparece la especie $([\text{HQ}][\text{Zn}(\text{Mpspa})]-\text{H})$ en la que se ha perdido una molécula de ligando y otra de diisopropilamina.

En la mayoría de los casos aparece también el pico correspondiente al ligando desprotonado y el del ligando después de perder el ácido carboxílico. En la Figura 3.7 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$.

Tabla 3.13: Especies más relevantes de los espectros de masas de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$.

Complejo	m/z (%)	Asignación
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$	433 (11)	$[\text{Zn}(\text{tspa})_2]+\text{H}$
	185 (100)	$[\text{H}(\text{tspa})]$
	141 (91)	$[\text{H}(\text{tspa})-\text{CO}_2]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$	401 (5)	$[\text{Zn}(\text{fspa})_2]+\text{H}$
	169 (100)	$[\text{H}(\text{fspa})]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$	421 (5)	$[\text{Zn}(\text{pspa})_2]+\text{H}$
	179 (100)	$[\text{H}(\text{pspa})]$
	135 (100)	$[\text{H}(\text{pspa})-\text{CO}_2]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$	457 (5)	$[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]+\text{H}$
	261 (2)	$[\text{Zn}(\text{Fpspa})]+\text{H}$
	197 (83)	$[\text{H}(\text{Fpspa})]$
	153 (100)	$[\text{H}(\text{Fpspa})-\text{CO}_2]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Brpspa})_2]$	581 (30)	$[\text{Zn}(\text{Brpspa})_2]+\text{H}$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Ipspa})_2]$	673 (36)	$[\text{Zn}(\text{Ipspa})_2]+\text{H}$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$	373 (3)	$[\text{HQ}][\text{Zn}(\text{Mpspa})]-\text{H}$
	209(100)	$[\text{H}(\text{Mpspa})]$
	165 (30)	$[\text{H}(\text{Mpspa})-\text{CO}_2]$
	150 (87)	$[\text{H}(\text{Mpspa})-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$	589 (10)	$[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]+\text{H}$
	263 (100)	$[\text{H}(\text{tfmpspa})]$
	219 (71)	$[\text{H}(\text{tfmpspa})-\text{CO}_2]$
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$	453 (92)	$[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]+\text{H}$

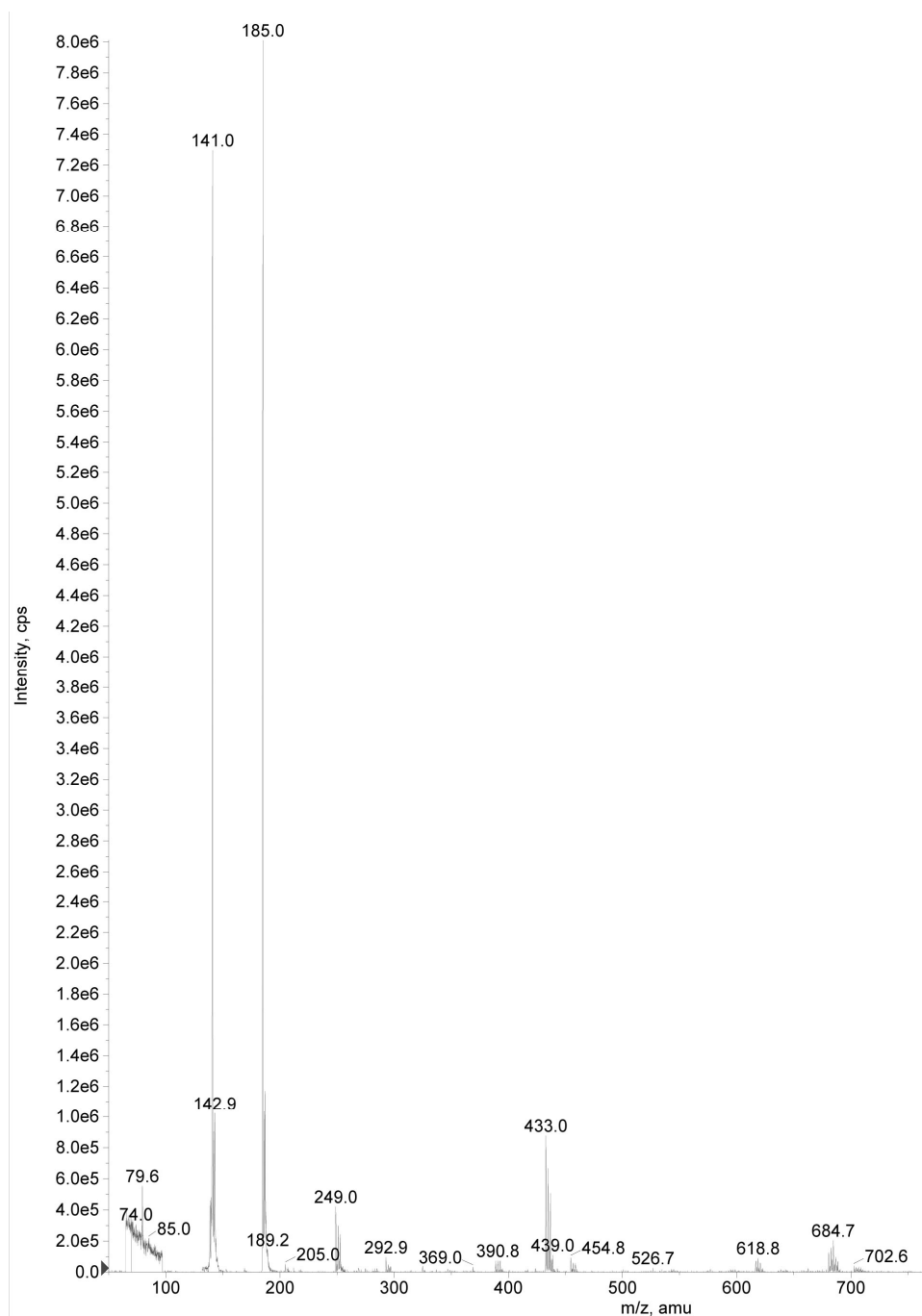


Figura 3.7: Espectro de masas ESI (-) de $[HQ]_2[Zn(tspa)_2]$.

3.4.3. Resonancia magnética nuclear

Todos los espectros de RMN realizados a los complejos de cinc se registraron empleando dmsO-d_6 como disolvente.

3.4.3.1. Complejos $[\text{Zn}(\text{xspa})]$

Al realizar los espectros de RMN de protón de estos complejos se observa la aparición de múltiples señales (Figura 3.8), como si en disolución hubiese varios conformeros. Solamente para $[\text{Zn}(\text{fspa})]$ aparecen las señales esperadas. Ante la complejidad de los demás registros, se optó por no asignar sus señales. Los espectros de RMN de ^{13}C no fueron registrados.

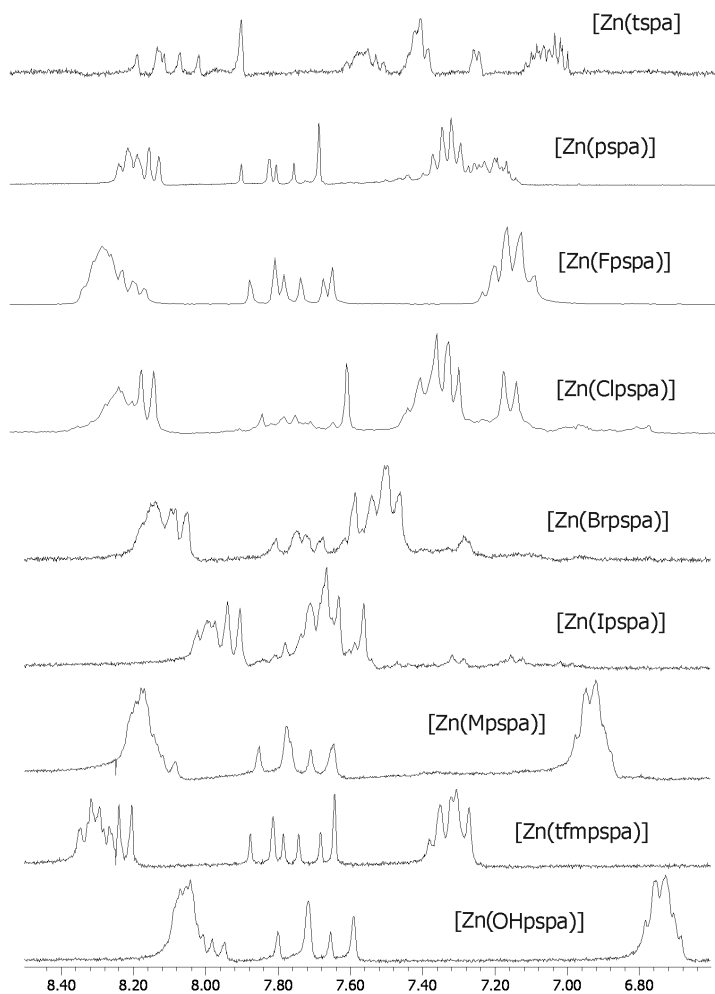


Figura 3.8: Espectros de RMN de ^1H de los complejos $[\text{Zn}(\text{xspa})]$.

En la Tabla 3.14 se muestran los desplazamientos químicos en el espectro de RMN de protón del complejo [Zn(fspa)] (Figura 3.9). Las señales que se han modificado de forma apreciable con respecto al ligando libre (Tabla 2.24) son las de C(3)H y C(7)H que se desplazan a campo alto, lo que sugiere que la coordinación se produce a través del átomo de azufre². Además ha desaparecido la señal del ácido carboxílico, presente en el ligando libre, lo que indica la desprotonación de este grupo.

Tabla 3.14: Desplazamientos químicos (ppm) de los espectros de RMN de ¹H de [Zn(fspa)].

RMN ¹ H	C(3)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	C(8)H
[Zn(fspa)]	7.47 s* (1)	7.28 d (1)	6.52 m (1)	7.54 d (1)	-

* d: doblete s: singlete m: multiplete

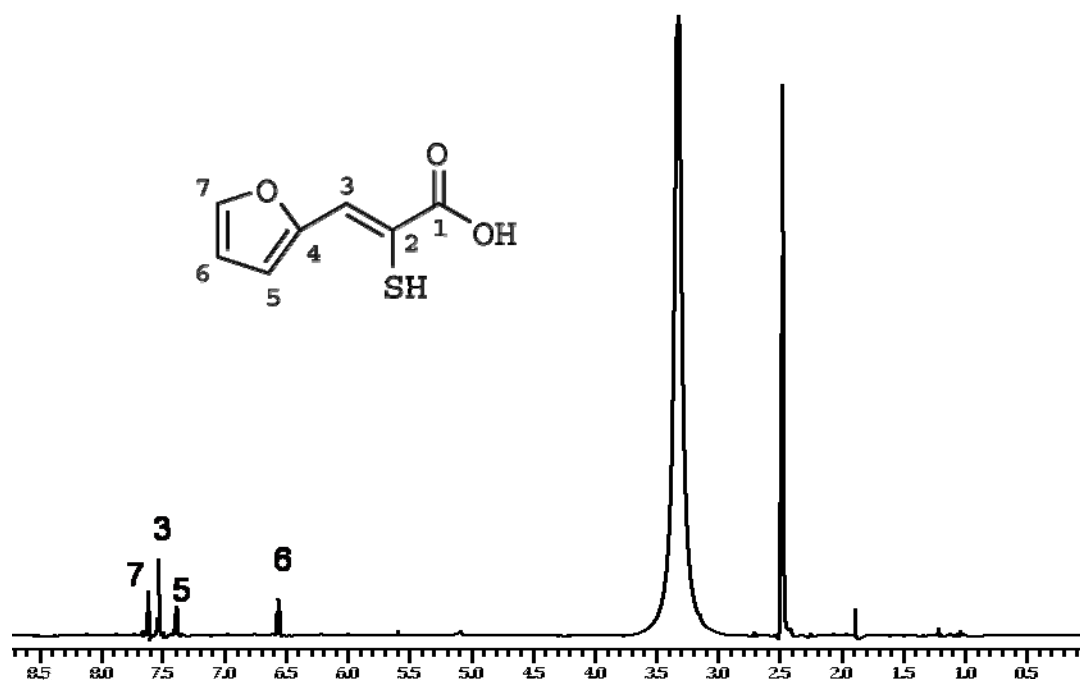


Figura 3.9: Espectro de RMN de ¹H de [Zn(fspa)].

3.4.3.2. Complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$

3.4.3.2.1. RMN de ^1H

Para estos complejos los espectros de RMN de protón no presentan la complejidad de los espectros de los complejos 1:1, sugiriendo la formación de disoluciones más simples. En todos ellos se pueden observar las señales de la diisopropilamina, correspondientes a los grupos $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}$, y en algunos casos también la señal de NH_2^+ , que aparece aproximadamente a 8 ppm. Estas señales de la diisopropilamina se pueden observar en el espectro del complejo $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$, en la Figura 3.10.

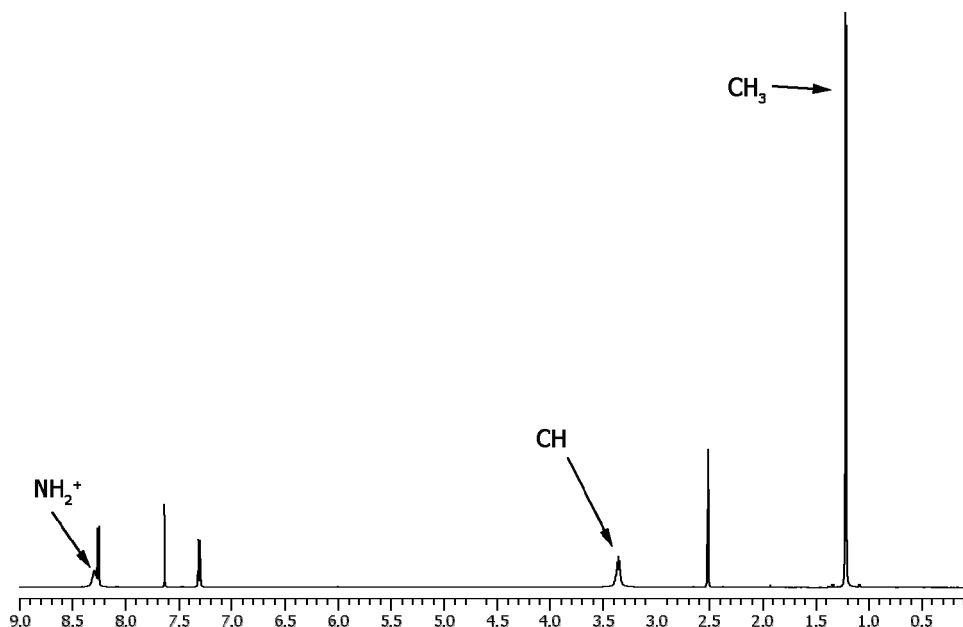


Figura 3.10: Espectro de RMN de ^1H de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$.

Los valores de los desplazamientos químicos se muestran en la Tabla 3.15 y en la Figura 3.11 se puede ver una ampliación de la parte baja de los espectros. En ninguno de los complejos se observaron las señales pertenecientes a los grupos sulfidrilo y ácido carboxílico lo que apoya la desprotonación de estos al coordinarse al centro metálico.

La asignación de las señales se hizo siguiendo las ya realizadas para los complejos de cinc de la misma estequiometría con estos ligandos². Al producirse la coordinación al centro metálico, la señal de C(3)H se desplaza a campo bajo con respecto a su posición en el ligando libre (Tablas 2.24 y 2.25), lo que confirma la

coordinación a través del átomo de azufre como se ha observado en otros complejos^{4,5,6}.

Tabla 3.15: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹H de los complejos [HQ]₂[Zn(xspa)]₂.

RMN ¹ H	C(3)H	C(5,9)H	C(6,8)H	C(7)H/OMe/OH	HQ
[HQ] ₂ [Zn(tspa)] ₂	7.84 s (2)	7.23 d (2)	7.02 dd (2)	7.35 d (2)	CH ₃ 1.19(d, 24) NH ₂ ⁺ 8.19 (sa, 4)
[HQ] ₂ [Zn(fspa)] ₂	7.46 s (2)	7.54 d (2)	6.52 dd (2)	7.54 d (2)	CH ₃ 1.17(d, 24) CH 3.29(sept, 4)
[HQ] ₂ [Zn(pspa)] ₂	7.60 s (2)	8.15 d (4)	7.35 t (4)	7.15 t (2)	CH ₃ 1.18(d, 24) CH 3.33(sept, 4) NH ₂ ⁺ 8.25(sa, 1)
[HQ] ₂ [Zn(Fpspa)] ₂	7.60 s (2)	8.10 dd (4)	7.14 spt (4)	-	CH ₃ 1.20(d, 24) CH 3.34(sept, 4) NH ₂ ⁺ 8.31(sa, 4)
[HQ] ₂ [Zn(Clpspa)] ₂	7.59 s (2)	8.15 d (4)	7.35 d (4)	-	CH ₃ 1.20(d, 24) CH 3.34(sept, 4) NH ₂ ⁺ 8.36(sa, 4)
[HQ] ₂ [Zn(Brpspa)] ₂	7.56 s (2)	8.08 d (4)	7.47 d (4)	-	CH ₃ 1.17(d, 24) CH 3.29(sept, 4)
[HQ] ₂ [Zn(Ipspa)] ₂	7.53 s (2)	7.93 d (4)	7.64 d (4)	-	CH ₃ 1.16(d, 24) CH 3.27(sept, 4)
[HQ] ₂ [Zn(Mpspa)] ₂	7.55 s (2)	8.07 d (4)	6.89 d (4)	3.75 s (6)	CH ₃ 1.16(d, 24) CH 3.27(sept, 4)
[HQ] ₂ [Zn(tfmpspa)] ₂	7.62 s (2)	8.24 d (4)	7.29 d (4)	-	CH ₃ 1.20(d, 24) CH 3.35(sept, 4) NH ₂ ⁺ 8.28 (sa, 4)
[HQ] ₂ [Zn(OHpspa)] ₂	7.52 s (2)	7.98 d (4)	6.72 d (4)	9.35 sa (2)	CH ₃ 1.19(d, 24) NH ₂ ⁺ 8.23 (sa, 4)

t: triplete d: doblete s: singlete m: multiplete spt: pseudotriplete sa: singlete ancho sept: septuplete

⁴ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.* (2003), 4754-4761.

⁵ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M.L. Jorge, U. Russo, A. Sánchez, R. Seoane, J. Sordo, J.M. Varela; *Appl. Organomet. Chem.*, (2000), 14, 421-431.

⁶ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1522.

Capítulo 3

Los desplazamientos químicos de las señales de la diisopropilamina son prácticamente iguales en todos los complejos como cabría esperar si el catión se disocia. Para $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$ la señal del grupo $-\text{CH}$ se encuentra solapada por la señal del agua. La señal del grupo $-\text{NH}_2^+$ sólo se observa en $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$, $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$, $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Clpspa})_2]$, $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$.

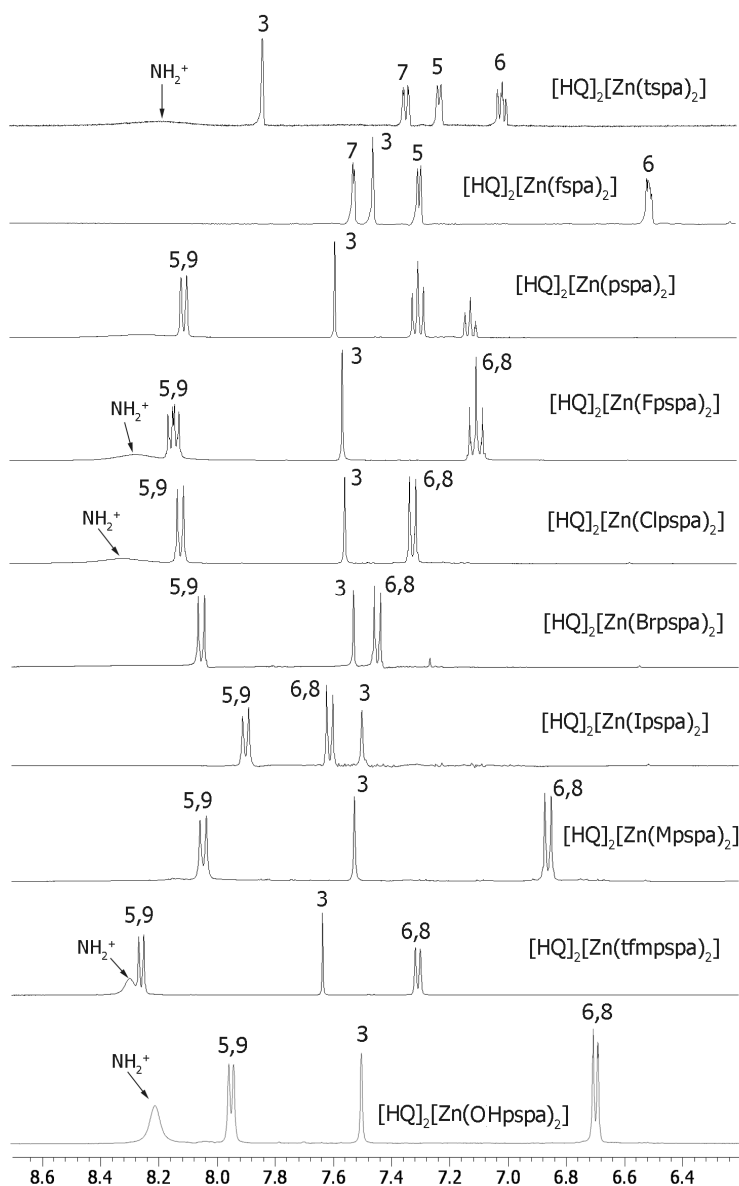


Figura 3.11: Ampliación de los espectros de RMN de ^1H de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xpsa})_2]$.

3.4.3.2.2. RMN de ^{13}C

Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^{13}C de estos complejos se pueden ver en la Tabla 3.16 y en la Figura 3.12 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$. Para realizar las asignaciones se registraron las correlaciones HMBC y HMQC de todos los espectros excepto para $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$. Los desplazamientos químicos de los átomos C(1), C(2) y C(3) son muy similares entre todos los casos.

Tabla 3.16: Desplazamientos químicos (ppm) del RMN de ^{13}C de los complejos $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{xspa})_2]$.

RMN ^{13}C	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5,9)	C(6,8)	C(7)	OMe OCF ₃	HQ
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tspa})_2]$	171.9	140.3	126.7	143.9	125.7	121.7	124.3	-	CH ₃ 18.8 CH 46.3
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$	171.7	140.2	116.1	155.1	108.7	111.5	141.0	-	CH ₃ 19.0 CH 46.0
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$	172.5	142.0	127.2	139.0	129.0	127.6	125.5	-	CH ₃ 18.9 CH 46.2
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Fpspa})_2]$	172.5	141.4	126.1	135.5 d ⁴ J(^{19}F - ^{13}C) 3.0 Hz	130.7 d ³ J(^{19}F - ^{13}C) 7.5 Hz	114.3 d ² J(^{19}F - ^{13}C) 20.9 Hz	159.9 d ¹ J(^{19}F - ^{13}C) 243.6 Hz	-	CH ₃ 18.8 CH 46.2
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Clpspa})_2]$	172.3	143.1	126.1	137.8	130.5	127.6	129.4	-	CH ₃ 18.6 CH 46.1
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Brpspa})_2]$	172.1	143.3	125.7	138.1	130.7	130.4	117.8	-	CH ₃ 18.9 CH 46.0
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Ipspa})_2]$	172.2	143.4	125.9	138.4	131.0	136.3	90.4	-	CH ₃ 18.9 CH 46.0
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{Mpspa})_2]$	172.9	138.6	127.0	131.6	130.3	113.0	157.1	54.9	CH ₃ 19.2 CH 46.0
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{tfmpspa})_2]$	172.1	143.4	125.5	138.4	130.4	120.2	145.6	120.1 c ¹ J(^{19}F - ^{13}C) 255.6 Hz	CH ₃ 18.8 CH 46.3
$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{OHpspa})_2]$	173.6	-	128.3	130.5	131.1	11c5.0	156.0	-	CH ₃ 18.7 CH 46.2

El C(1) se desplaza a campo bajo si lo comparamos con los ligandos libres (Tablas 2.24 y 2.26), sugiriendo que la coordinación a través del carboxilato se mantiene en disolución. C(2) también sufre un desplazamiento a campo bajo, pero más

Capítulo 3

acusado que C(1), y C(3) se desplaza a campo alto. Estos dos desplazamientos ponen de manifiesto la coordinación a través del átomo de azufre^{4,5,6}.

En el complejo [HQ]₂[Zn(Fpspa)₂] los átomos C(4), C(5,9), C(6,8) y C(7) se acoplan con el átomo de flúor que se encuentra en la posición *para* del anillo, apareciendo como dobletes. Los valores de las constantes de acoplamiento se recogen en la tabla citada. Lo mismo le sucede a C(10) en el complejo [HQ]₂[Zn(tfmpspa)₂].

Para [HQ]₂[Zn(fspa)₂] los átomos C(5) y C(6) aparecen muy próximos e intercambian sus posiciones respecto al ligando libre. Lo mismo sucede en el complejo [HQ]₂[Zn(Ipspa)₂] con los átomos C(5,9) y C(6,8).

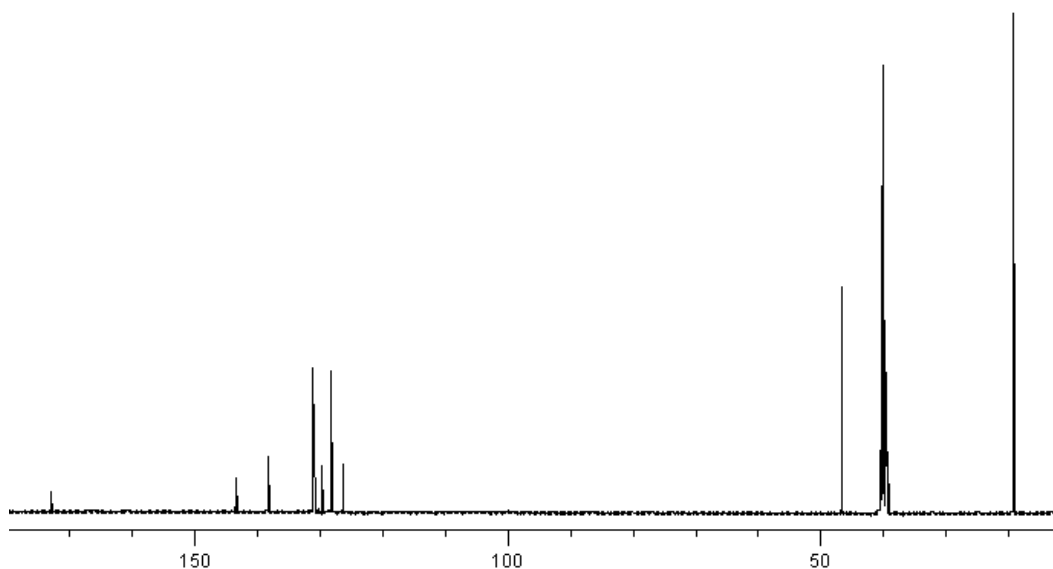


Figura 3.12: Espectro de RMN de ¹³C de [HQ]₂[Zn(Clpspa)₂].

Capítulo 4

Capítulo 4. Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ tspa con los derivados de plomo	131
4.1. Síntesis de los complejos	131
4.2. Resultados y discusión	133
4.2.1. Características generales de los sólidos aislados	133
4.2.2. Difracción de rayos X	134
4.2.2.1. [PbPh ₂ (tspa)(dmsO)]·dmsO	135
4.2.2.2. [HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]	139
4.2.3. Espectroscopia infrarroja	144
4.2.4. Espectrometría de masas	146
4.2.4.1. Espectros de masas de los complejos de H ₂ tspa	146
4.2.4.2. Estudio de la interacción de tiamina y H ₂ tspa con PbMe ₂ ²⁺ mediante espectrometría de masas (ESI).....	148
4.2.5. Resonancia magnética nuclear	150
4.2.5.1. RMN ¹ H de los complejos con H ₂ tspa	150
4.2.5.2. RMN ¹³ C de los complejos con H ₂ tspa	153
4.2.5.3. Estudio de la interacción de tiamina con PbMe ₂ ²⁺ mediante RMN de ²⁰⁷ Pb	154
4.2.6. Estudios biológicos.....	156
4.2.6.1. <i>In vitro</i>	156
4.2.6.2. <i>In vivo</i>	158
4.2.6.2.1. PbMe ₂ (NO ₃) ₂ , tiamina y H ₂ tspa	158

Capítulo 4. Estudio de la interacción química y biológica de H₂tspa con los derivados de plomo

En este capítulo se describe la síntesis de los complejos del ligando H₂tspa con diferentes precursores metálicos de plomo, su caracterización estructural en estado sólido y en disolución, así como los estudios biológicos realizados.

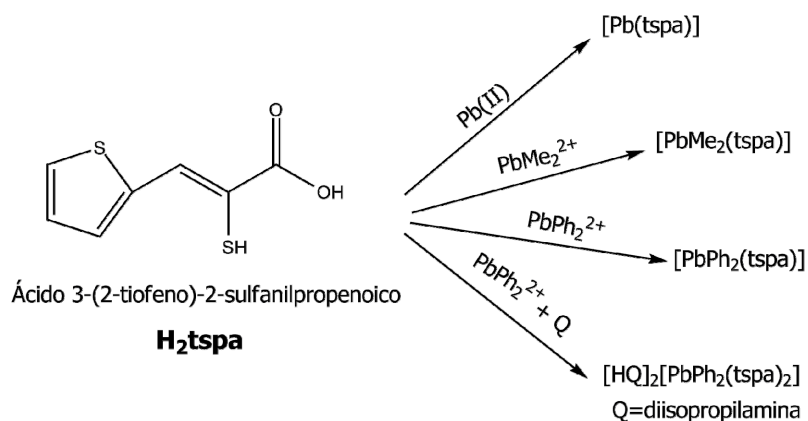
Además de utilizar la tiamina (T⁺) o vitamina B₁ en los experimentos de terapia combinada (*vida infra*), se analizó su posible interacción directa con Me₂Pb²⁺ por espectrometría de masas (ESI) y RMN de ²⁰⁷Pb.

En las pruebas *in vitro* con células hepáticas y renales se midió la capacidad de H₂tspa y tiamina como protectores frente a nitrato de dimetilplomo.

En las pruebas *in vivo* se ensayó la capacidad que presentan H₂tspa y tiamina, por separado y conjuntamente, para eliminar el plomo del organismo. Como derivado de plomo se empleó para estas pruebas PbMe₂(NO₃)₂. Para cuantificar el efecto como antídoto se determinó la cantidad de plomo que tienen las vísceras, heces, orina y sangre de las ratas, así como la actividad de la enzima δ-ALAD.

4.1. Síntesis de los complejos

Como en el caso del cinc, se sintetizaron dos tipos de complejos, unos con estequiometría 1:1, en donde por cada ion metálico hay una molécula de ligando, y otros de estequiometría 2:1:2, donde por cada ion metálico hay dos moléculas de ligando bidesprotonadas y dos cationes diisopropilamonio. Para estos últimos sólo se ha conseguido aislar el compuesto con difenilplomo(IV). Las síntesis realizadas se pueden ver en el siguiente esquema:



♠ **[Pb(*tspa*)]:** Se disolvieron 0.2 g ($1.1 \cdot 10^{-3}$ moles) de H_2tspa en 25 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una disolución de 0.4 g ($1.1 \cdot 10^{-3}$ moles) de $Pb(OAc)_2 \cdot 3H_2O$ en 15 mL de agua. Al comenzar a añadir el ligando sobre al aceptor metálico se formó inmediatamente un precipitado. Se dejó agitando una hora, después se separó el precipitado por centrifugación y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color amarillo.

♠ **[PbMe₂(*tspa*)]:** Una disolución de 0.04 g ($2.25 \cdot 10^{-4}$ moles) de H_2tspa en 15 mL de etanol absoluto, previamente neutralizada con NaOH, fue añadida sobre una disolución de 0.08 g ($2.25 \cdot 10^{-4}$ moles) de $PbMe_2(OAc)_2$ en 15 mL de etanol absoluto en un baño de etanol/nitrógeno líquido a $-80^\circ C$. El balón se cubrió para evitar la presencia de luz. Se dejó agitando durante dos horas, y luego se empezó a subir la temperatura lentamente, manteniendo la agitación, hasta temperatura ambiente. Se formó una pequeña cantidad de sólido que se separó y la disolución se concentró hasta la mitad del volumen inicial. Mediante centrifugación se aisló el sólido obtenido, de color amarillo, y se secó a vacío.

♠ **[PbPh₂(*tspa*)]:** Se disolvieron 0.2 g ($1.07 \cdot 10^{-3}$ moles) de H_2tspa en 25 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una suspensión de 0.52 g ($1.07 \cdot 10^{-3}$ moles) de $PbPh_2(OAc)_2$ en 35 mL de metanol. A medida que se añadía el ligando se observaba la aparición de un nuevo precipitado. Se dejó agitando una hora, se separó el precipitado por centrifugación y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color amarillo.

♠ **[HQ]₂[PbPh₂(*tspa*)₂]:** Sobre una disolución de 25 mL de etanol que contenía 0.2 g ($1.07 \cdot 10^{-3}$ moles) del ligando y 0.15 mL ($1.07 \cdot 10^{-3}$ moles) de diisopropilamina (Q), se dejó gotear una suspensión de 0.26 g ($5.37 \cdot 10^{-4}$ moles) de $PbPh_2(OAc)_2$ en 30 mL de metanol. Después de dos horas de agitación, se produjo la aparición de un nuevo precipitado que se separó mediante centrifugación y se secó a vacío. El análisis elemental mostró que este primer precipitado era $[Ph_2Pb(tspa)]$. Por cristalización de las aguas madres se obtuvieron unos cristales amarillos del complejo aniónico.

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Características generales de los sólidos aislados

Los datos de los análisis elementales del ligando y de los complejos, así como los rendimientos de las reacciones de síntesis se muestran en la Tabla 4.1. Todos los complejos son estables al aire y se descomponen sin fundir a la temperatura indicada en la tabla. Los complejos de estequiometría 1:1, tienen una solubilidad muy baja y solo son ligeramente solubles en dmso y dmf (Tabla 4.2). En cambio el complejo de estequiometría 2:1:2 de difenilplomo es soluble en acetona, acetonitrilo, dmso y dmf.

Tabla 4.1: Datos analíticos de los complejos sintetizados con H₂tspa.

Compuesto	% C ^(*)	% S	%N	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[Pb(tspa)]	21.23 (21.48)	16.07 (16.38)	-	0.86 (1.03)	90 %	270
[PbMe ₂ (tspa)]	25.27 (25.65)	15.15 (15.21)	-	1.86 (2.39)	45%	145
[PbPh ₂ (tspa)]	40.96 (41.82)	11.22 (11.75)	-	2.48 (2.59)	91 %	160
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]	48.62 (48.85)	13.25 (13.73)	2.94 (3.00)	5.56 (5.39)	17%	185

(*) Datos teóricos entre paréntesis

El rendimiento del complejo de dimetilplomo(IV) es bajo si lo comparamos con los obtenidos para sus análogos de plomo(II) y difenilplomo(IV), pero el que presenta el rendimiento más bajo es [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂] debido a la formación inicial de [PbPh₂(tspa)].

Tabla 4.2: Solubilidad de los complejos en los disolventes habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmso
H ₂ tspa	S	S	I	S	PS	S	S	S	S
[Pb(tspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[PbMe ₂ (tspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[PbPh ₂ (tspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]	S	S	I	PS	I	PS	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

4.2.2. Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de los dos complejos de difenilplomo(IV). Los cristales de estequiometría 1:1 se aislaron por recristalización del compuesto en dmsó y presentan la fórmula molecular $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsó})]\cdot\text{dmsó}$ (1). Los cristales del complejo de estequiometría 2:1:2, $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ (2), se formaron en las aguas madres de la reacción. Para este último, la recogida de datos se realizó a baja temperatura.

En la estructura de (1) la molécula de dmsó, que no está coordinada al centro metálico, se encuentra desordenada entre dos posiciones, con un porcentaje de ocupación de 60 y 40%. Para la estructura (2) se empleó la función SQUEEZE¹ de PLATON² para eliminar la contribución de las moléculas de disolvente desordenado. Todos los hidrógenos fueron ubicados en posiciones calculadas excepto C(3)H y C(10)H en la estructura (2), que fueron localizados en los mapas de Fourier.

¹ P. Van der Sluis, A.L. Spek; *Acta Crystallogr.*, (1990), A46, 194-201

² A.L. Spek; PLATON, University of Utrecht, The Netherlands, (2001)

4.2.2.1. [PbPh₂(tspa)(dmsO)]·dmsO

La estructura presenta dos moléculas de disolvente, una de ellas coordinada al centro metálico. Los datos cristalográficos del compuesto aparecen en la Tabla 4.3 y en la Figura 4.1 se puede ver la estructura con la numeración empleada.

Tabla 4.3: Datos cristalográficos de [PbPh₂(tspa)(dmsO)]·dmsO.

Compuesto	[PbPh ₂ (tspa)(dmsO)]·dmsO
Fórmula empírica	PbC ₄₆ H ₅₂ O ₈ S ₈
Masa molecular	1403.74 g/ mol
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.5390(10) Å, α = 71.760(10)° b = 11.0480(10) Å, β = 72.820(10)° c = 13.2990(3) Å, γ = 87.670(10)°
Volumen	1269.7(2) Å ³
Z, Densidad calculada	1, 1.836 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	7000 mm ⁻¹
F(000)	684
Tamaño del cristal	0.11 x 0.05 x 0.04 mm
Intervalo de θ para todos los datos	3.05 a 25.00
Nº reflexiones medidas / únicas [<i>R</i> _(int)]	14352 / 4453 [0.0706]
Fact. de transmisión max/min	0.776 / 0.536
Datos / parámetros	4453 / 235
Calidad del ajuste	1.045
Índice <i>R</i> final [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0376, <i>wR</i> 2 = 0.0535

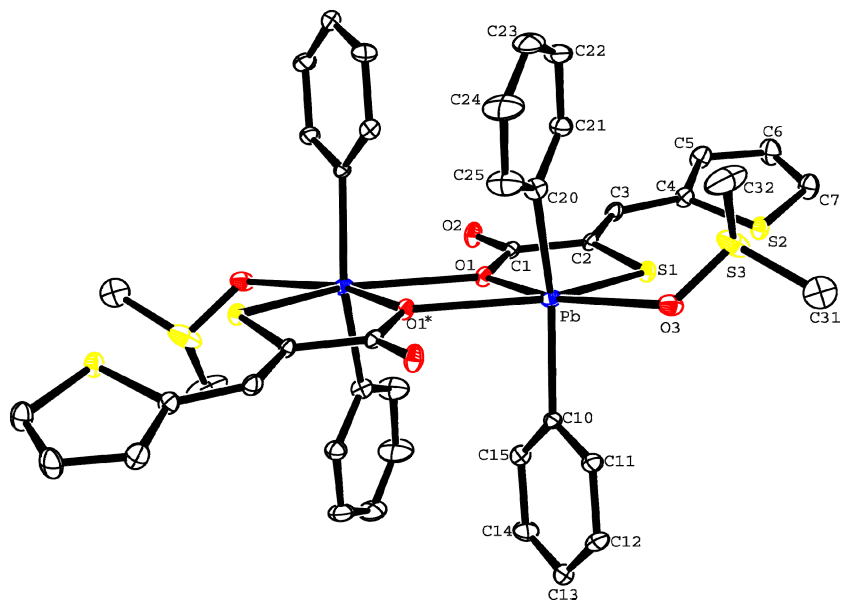


Figura 4.1: Dímero de $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$.

Tabla 4.4: Distancias de enlace (Å) y ángulos ($^\circ$) de $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.5764(17)	S(1)–C(2)	1.748(6)
Pb–O(1)	2.313(4)	O(1)–C(1)	1.293(7)
Pb–O(1)*	2.607(5)	O(2)–C(1)	1.238(8)
Pb–O(3)	2.528(5)	C(1)–C(2)	1.513(9)
Pb–C(10)	2.167(6)	C(2)–C(3)	1.347(9)
Pb–C(20)	2.168(7)		
S(1)–Pb–O(1)	75.87(11)	Pb–S(1)–C(2)	100.4(2)
S(1)–Pb–O(1)*	138.02(10)	C(1)–O(1)–Pb	124.0(4)
S(1)–Pb–O(3)	81.96(12)	S(1)–C(2)–C(1)	119.6(4)
S(1)–Pb–C(10)	100.90(17)	S(1)–C(2)–C(3)	123.1(6)
S(1)–Pb–C(20)	103.5(2)	C(2)–C(1)–O(1)	118.3(5)
O(1)–Pb–O(1)*	62.16(16)	O(2)–C(1)–O(1)	120.8(6)
O(1)–Pb–O(3)	157.55(16)	O(2)–C(1)–C(2)	120.9(6)
O(1)–Pb–C(10)	100.9(2)	C(2)–C(3)–C(4)	130.1(6)
O(1)–Pb–C(20)	98.8(2)		
O(1)*–Pb–O(3)	139.99(15)		
O(1)*–Pb–C(10)	86.5(2)		
O(1)*–Pb–C(20)	84.9(2)		
O(3)–Pb–C(10)	86.6(2)		
O(3)–Pb–C(20)	82.9(2)		
C(10)–Pb–C(20)	151.7(3)		

Operación de simetría: * $-x+1, -y, -z+1$

En esta estructura las moléculas de complejo se unen para dar dímeros mediante dos puentes asimétricos Pb–O····Pb con distancias 2.313 y 2.607 Å (Tabla 4.4). Aunque ambas distancias son mayores que la suma de los radios covalentes $[2.12\text{Å}]^3$, se encuentran dentro del rango habitual para uniones Pb–O en compuestos de plomo⁴. Los dos átomos de metal en el dímero están separados 4.217 Å, una distancia muy grande como para que exista alguna interacción entre ellos.

Cada átomo de plomo se encuentra en un entorno octaédrico distorsionado definido por dos átomos de carbono en las posiciones apicales pertenecientes a los dos grupos fenilo, los átomos O(1) y S(1) de un ion *tspa*²⁻, el oxígeno O(3) perteneciente a una molécula de dmsó y otro oxígeno O(1)* de una molécula de ligando vecina.

Los cuatro ángulos del plano ecuatorial son heterogéneos: O(1)-Pb-O(1)*, O(1)-Pb-S(1) y S(1)-Pb-O(3) son menores de 90°, lo cual deja un gran ángulo O(1)-Pb-O(3) [139.99°] hacia donde se inclinan los grupos fenilo para reducir el impedimento estérico [C(10)-Pb-C(20) = 151.7°].

La estructura presenta tres enlaces de hidrógeno, dos de ellos dentro del dímero, y que tienen lugar entre los hidrógenos de los anillos fenilo y los oxígenos que se encuentran coordinados al átomo de plomo. El tercero se forma entre un hidrógeno del anillo del ligando y la molécula de dmsó que no se encuentra coordinada. En la Tabla 4.5 aparecen los parámetros de estos enlaces, que se representan en la Figura 4.2

Tabla 4.5: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(*tspa*)(dmsó)]·dmsó.

D-H···A	d(D-H)	d(H···A)	d(D···A)	>DHA
C(11)-H(11)···O(3)	0.93	2.48	3.095(9)	123.6
C(5)-H(5)···O(4B) ^a	0.93	2.40	3.27(4)	156.1
C(25)-H(25)···O(2) ^a	0.93	2.58	3.359(11)	141.4

Operaciones de simetría: a) $-x+1, -y, -z+1$

En la estructura hay tres interacciones CH- π diferentes, dos de ellas dentro de cada dímero, por lo que no afectan al empaquetamiento, y una tercera entre los dímeros que provoca la formación de cadenas paralelas al eje z. Esta interacción tiene

³ B. Cordero, V. Gómez, A.E. Platero-Plats, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez; *Dalton Trans.*, (2008), 2832-2838.

⁴ J.S. Casas, J. Sordo, M.J. Vidarte; *Lead. Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*, J.S. Casas, J. Sordo, Eds.; Elsevier, Amsterdam, (2006), p. 41.

lugar entre el anillo del ligando y H(31C) perteneciente a un metilo de la molécula de dmsó coordinada. Una representación de estas interacciones, con sus distancias, se puede ver en la Figura 4.3.

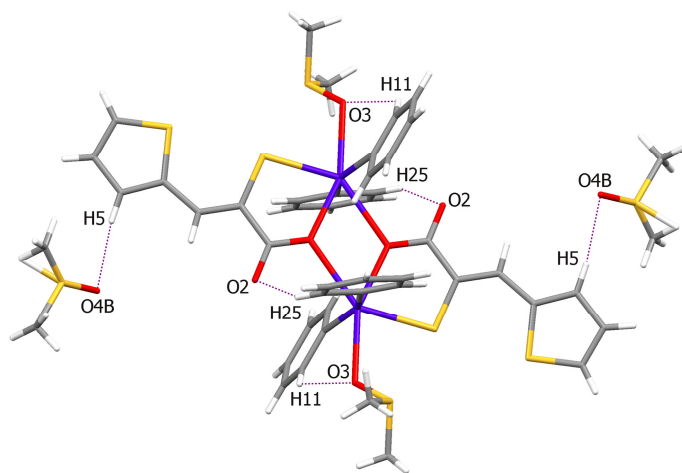


Figura 4.2: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$.

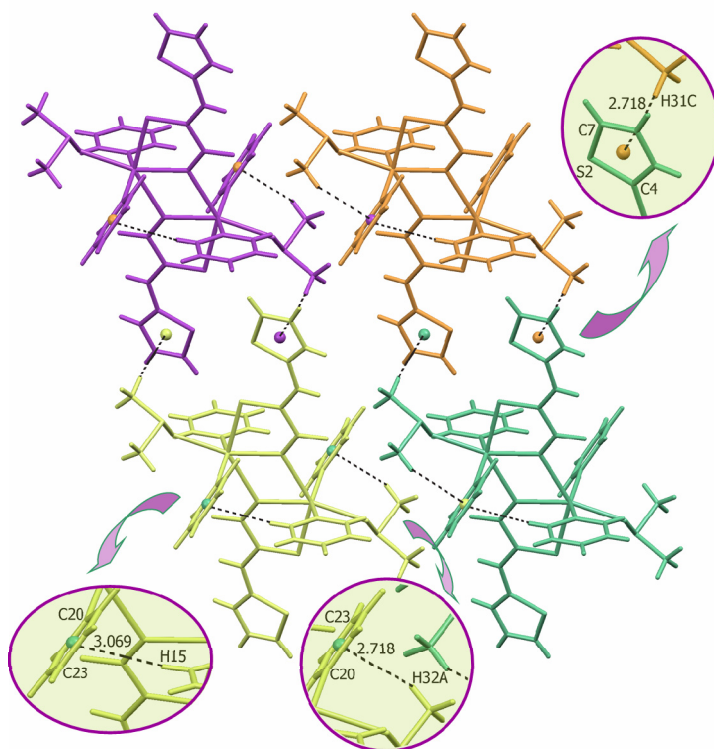


Figura 4.3: Representación de las interacciones CH- π en $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$.

4.2.2.2. [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂]

Este compuesto está formado por aniones [PbPh₂(tspa)₂]²⁻ y cationes diisopropilamonio. Los datos cristalográficos de la estructura se pueden ver en la Tabla 4.6 y en la Figura 4.4 se representa la unidad asimétrica con la numeración atómica empleada. Las distancias y ángulos de enlace se muestran en la Tabla 4.7.

Tabla 4.6: Datos cristalográficos de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

Compuesto	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]
Fórmula empírica	PbC ₃₈ H ₅₀ N ₂ O ₄ S ₂
Masa molecular	934.23 g/mol
Temperatura	100(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2(1)/n
Dimensiones de la celda unidad	a = 19.4711 (7) Å
	b = 9.30030(10) Å
	c = 25.3527(3) Å
	β = 99.2830(10)°
Volumen	4530.92(10) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.370 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	3943 mm ⁻¹
F(000)	1880
Tamaño del cristal	0.15 x 0.09 x 0.05 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.06 a 26.40
Nº reflexiones medidas / únicas [<i>R</i> _(int)]	9286 / 9286 [0.0694]
Fact. de transmisión max/min	1/ 0.449542
Datos / parámetros	9286 / 450
Calidad del ajuste	0.772
Índice <i>R</i> final [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>RI</i> = 0.0581, <i>wR2</i> = 0.1616

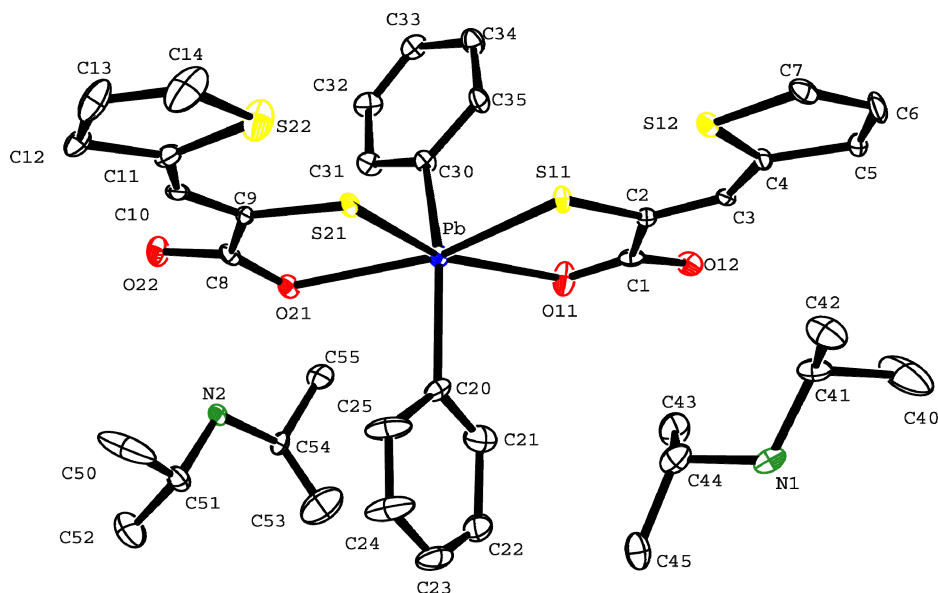


Figura 4.4: Unidad asimétrica de $[HQ]_2[PbPh_2(tspa)_2]$.

Tabla 4.7: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de $[HQ]_2[PbPh_2(tspa)_2]$.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(11)	2.5992(18)	S(11)–C(2)	1.738(8)
Pb–S(21)	2.616(2)	O(11)–C(1)	1.227(11)
Pb–O(11)	2.484(7)	O(12)–C(1)	1.250(10)
Pb–O(21)	2.53(6)	C(1)–C(2)	1.534(11)
Pb–C(20)	2.185(9)	C(2)–C(3)	1.340(11)
Pb–C(30)	2.194(8)	S(21)–C(11)	1.756(7)
S(11)–Pb–S(21)	81.47(6)	O(21)–C(10)	1.255(10)
S(11)–Pb–O(11)	73.31(14)	O(22)–C(10)	1.258(10)
S(11)–Pb–O(21)	153.16(15)	C(10)–C(11)	1.517(12)
S(11)–Pb–C(20)	105.1(2)	C(11)–C(12)	1.328(12)
S(11)–Pb–C(30)	102.5(2)	S(11)–C(2)–C(1)	120.1(6)
S(21)–Pb–O(11)	154.77(14)	O(11)–C(1)–O(12)	122.5(8)
S(21)–Pb–O(21)	71.69(14)	O(11)–C(1)–C(2)	119.2(8)
S(21)–Pb–C(20)	100.6(3)	C(2)–C(3)–C(4)	131.0(8)
S(21)–Pb–C(30)	105.2(2)	S(21)–C(11)–C(10)	120.4(6)
O(11)–Pb–O(21)	133.5(2)	O(21)–C(10)–O(22)	123.9(8)
O(11)–Pb–C(20)	85.8(4)	O(21)–C(10)–C(11)	118.3(7)
O(11)–Pb–C(30)	81.2(3)	C(11)–C(12)–C(13)	130.7(8)
O(21)–Pb–C(20)	80.2(3)		
O(21)–Pb–C(30)	85.2(2)		
C(20)–Pb–C(30)	144.5(3)		

En cada anión [PbPh₂(tspa)₂]²⁻ el átomo de plomo se encuentra en un entorno octaédrico distorsionado definido por los dos carbonos de los grupos fenilo, y los dos átomos de oxígeno y azufre pertenecientes a dos iones tspa²⁻. Ambos ligandos son prácticamente planos {[S(21) O(21) O(22) C(8) C(9) C(10) C(11) C(12) C(13) C(14) S(22)] rms 0.1147 y [S(11) O(11) O(12) C(1) C(2) C(3) C(4) C(5) C(6) C(7) S(12)], rms 0.0441}, forman un ángulo dihedro de 5.77° y adoptan una disposición cis en la cual el ángulo S–Pb–S tiene un valor de 81.47°, menor que el valor ideal de 90°. Si a esto sumamos que los ángulos definidos por la quelación de cada ligando también son menores de 90° [O(11)–Pb–S(11) = 73.31°, O(21)–Pb–S(21) = 71.69°], esto provoca que el ángulo O–Pb–O sea mucho mayor que los demás (133.5°). Los grupos fenilo, se inclinan hacia este ángulo para reducir el impedimento estérico, provocando que C–Pb–C tenga un valor de 144.5°.

Tabla 4.8: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
N(2)–H(2A)···O(21)	0.90	1.98	2.871(8)	171.6
N(2)–H(2B)···O(22) ^a	0.90	1.86	2.731(9)	163.5
N(1)–H(1A)···O(12) ^b	0.90	1.86	2.739(9)	165.9
N(1)–H(1B)···O(12) ^c	0.90	2.07	2.911(10)	154.7

Operaciones de simetría: a) $-x, -y+1, -z$; b) $-x+1, -y, -z$; c) $x, y-1, z$

Los dos cationes diisopropilamonio forman enlaces de hidrógeno, cuyos parámetros se pueden ver en la Tabla 4.8. El catión que contiene a N(1) los forma con dos átomos de oxígeno no coordinados del grupo carboxilato [O(12)] de dos aniones [PbPh₂(tspa)₂]²⁻ diferentes, mientras que el que contiene a N(2) forma los enlaces con dos oxígenos distintos, O(22) y O(21), uno de ellos coordinado al centro metálico, también de dos aniones diferentes. Estos enlaces provocan la formación de cadenas paralelas al eje *y* (Figura 4.5). Esta disposición origina en cada celda unidad cuatro huecos con un volumen de 195 Å³. Cada uno de ellos tiene una densidad electrónica de 66 e⁻ que probablemente se corresponda con 2.5 moléculas de etanol que se encuentran desordenadas. En la Figura 4.6, aparecen representados estos huecos.

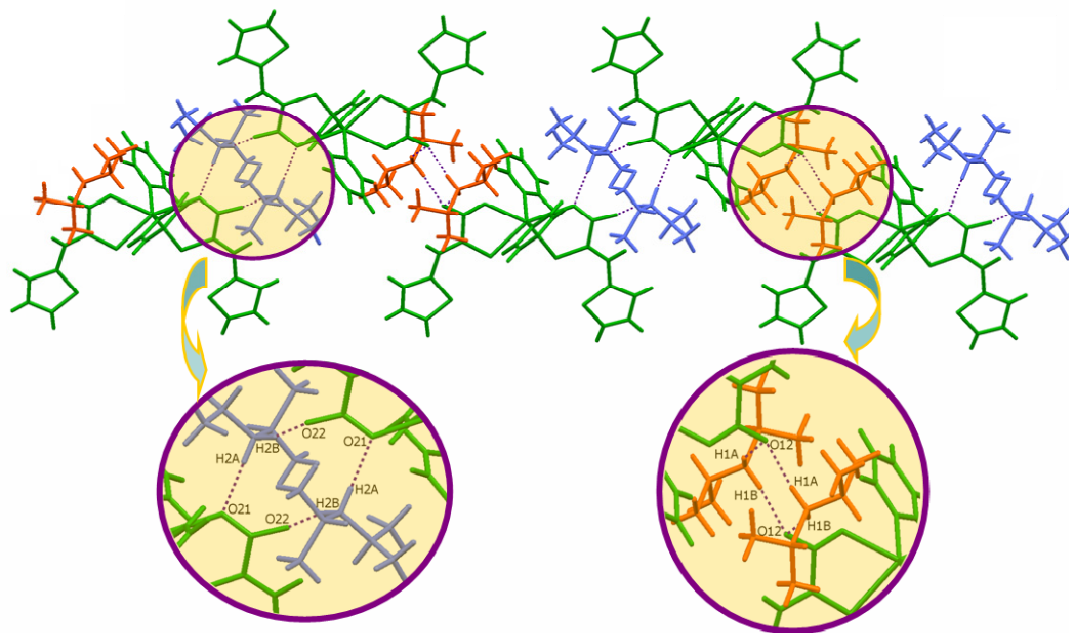


Figura 4.5: Representación de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

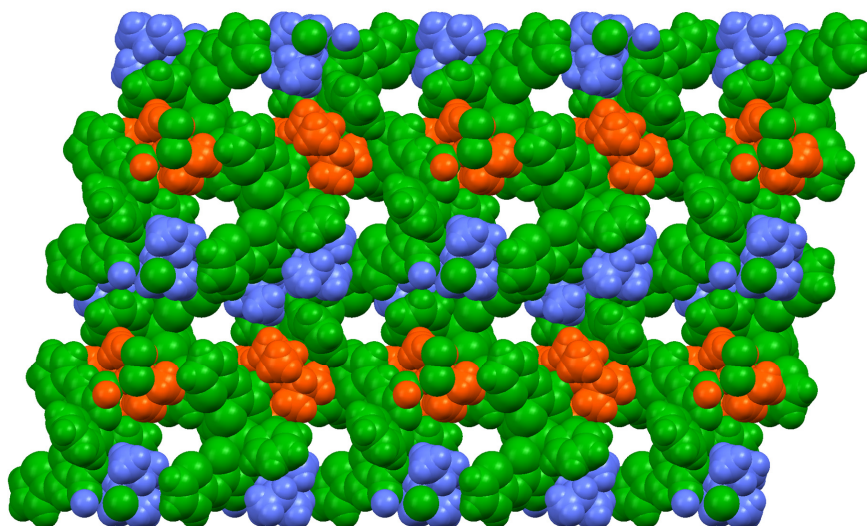


Figura 4.6: Representación de los huecos de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

Entre las cadenas formadas por medio de los enlaces de hidrógeno existen interacciones CH- π , que se producen entre los anillos de los grupos fenilo y los átomos de hidrógeno de los cationes diisopropilamonio. En la Figura 4.7 se pueden ver representadas estas interacciones, así como los enlaces de hidrógeno. Hay tres interacciones distintas, pero sólo una de ellas se produce entre dos cadenas diferentes:

la que tiene lugar entre el anillo C(20)-C(25) y el hidrógeno H(43B), siendo la distancia entre centroide del anillo y átomo de hidrógeno 3.121 Å.

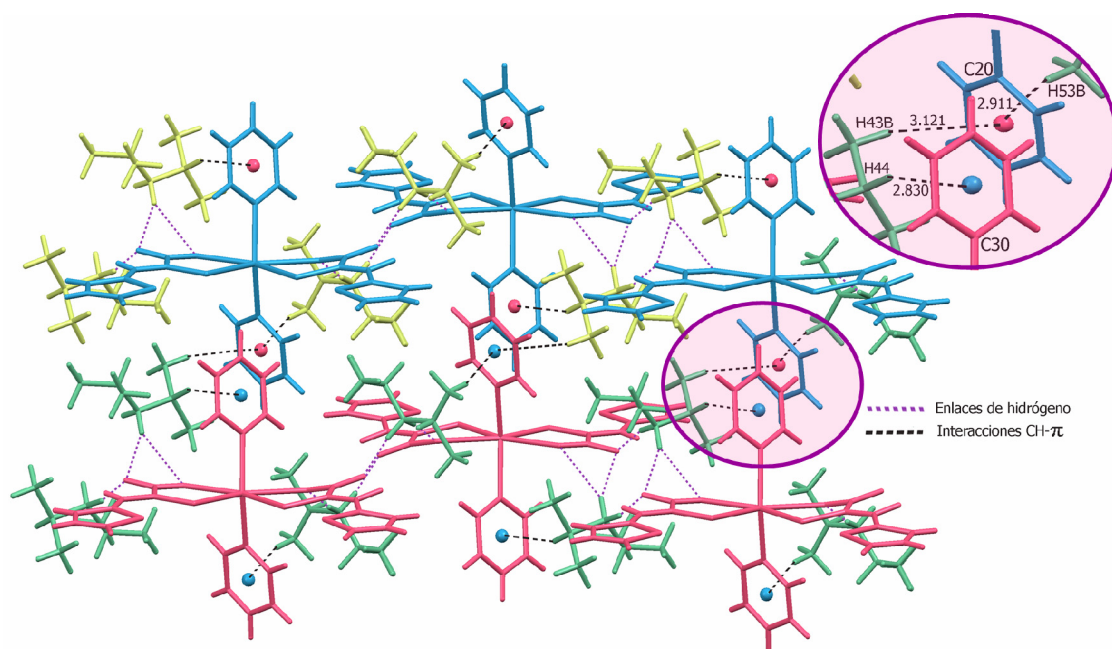


Figura 4.7: Representación de las interacciones CH- π y los enlaces de hidrógeno para [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

4.2.3. Espectroscopia infrarroja

El estudio de los espectros IR se centró en los cambios que se producen en las bandas correspondientes al ácido carboxílico y al grupo tiol. Al formarse los complejos se produce la bidesprotonación del ligando, desapareciendo así las bandas correspondientes a $\nu(\text{SH})$ y $\delta(\text{OH})$ que aparecen a 2563 y 1408 cm^{-1} , respectivamente, en el ligando libre.

En el complejo las bandas del ácido carboxílico se transforman en las bandas típicas de tensión simétrica y tensión asimétrica de un grupo carboxilato como se puede ver en el espectro del complejo de Pb(II), Figura 4.8. La separación entre estas bandas $\Delta\nu$ aporta información sobre la coordinación de este grupo al centro metálico y su valor en los complejos se muestran en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9: Bandas de mayor interés de los espectros IR de los complejos de H_2tspa .

Compuesto	$\nu(\text{SH})$	$\delta(\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{C=O})/\nu_a(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{OH})$	$\nu(\text{C-O})/\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
H_2tspa	2563 f*	-	1661 mf	1408 f	1268 mf	393
$[\text{Pb}(\text{tspa})]$	-	-	1520 mf	-	1325 mf	195
$[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$	-	-	1520 mf	-	1361 mf	159
$[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$	-	-	1522 mf	-	1364 mf	158
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$	-	1610 f	1547 mf	-	1337 mf	210

*mf: muy fuerte f: fuerte

Para los derivados de Pb(II), dimetilplomo(IV) y difenilplomo(IV) de estequiometría 1:1 los valores de $\Delta\nu$ son 195, 159 y 158 cm^{-1} respectivamente. Estos valores se encuentran en el intervalo correspondiente a grupos carboxilato bidentado puente⁵.

Los valores de $\Delta\nu$ encontrados para los complejos $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ y $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ son próximos al de $[\text{SnR}_2(\text{xpsa})]$ [$\text{xpsa}=3-(2\text{-piridil})-2\text{-sulfanilpropenoato}$], en el cual los estudios de rayos X muestran un comportamiento bidentado puente para el grupo carboxilato para crear una estructura polimérica⁶. Por tanto, esto sugiere una situación similar en los compuestos organometálicos de plomo.

⁵ K. Nakamoto; *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th Ed. John Wiley, New York, 1997.

⁶ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998), 1513-1522.

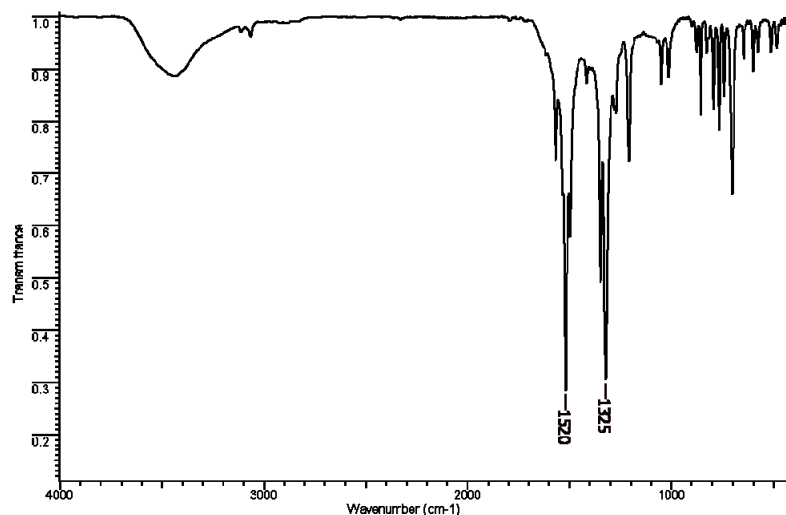


Figura 4.8: Espectro de infrarrojo (4000-500 cm⁻¹) de [Pb(tspa)].

El espectro IR del complejo [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂], Figura 4.9, presenta una banda en 1610 cm⁻¹ que se corresponde con la vibración δ(NH₂⁺) del catión diisopropilamonio. El intervalo que separa las bandas del grupo carboxilato, Δν = 210 cm⁻¹, tiene un valor similar al encontrado para el complejo de mercurio(II)-tspa⁷, en cuya estructura de rayos X se observó un carboxilato monodentado unido por enlace hidrógeno al ion diisopropilamonio, tal como ocurre en el presente complejo (ver discusión de rayos X).

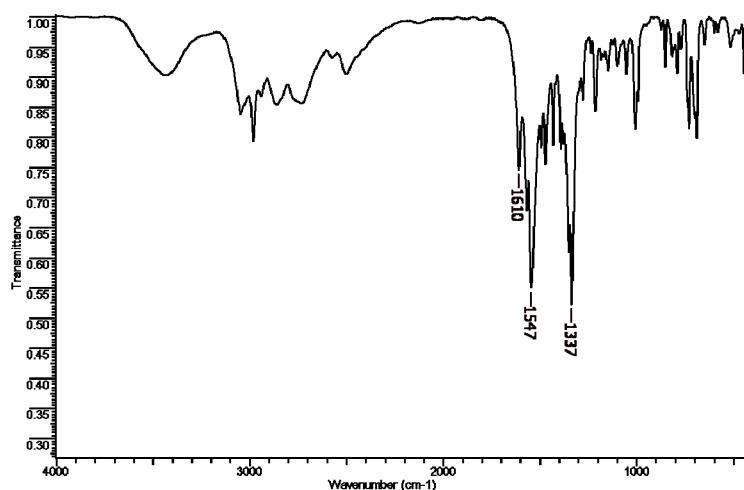


Figura 4.9: Espectro de infrarrojo (4000-500 cm⁻¹) de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

⁷ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M. García-Vega, M. Rosende, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Polyhedron* (2008), 27, 2436-2446.

4.2.4. Espectrometría de masas

4.2.4.1. Espectros de masas de los complejos de H₂tspa

Los espectros de masas ESI se registraron en modo de ion positivo excepto para el complejo con diisopropilamina en donde se utilizó el modo de ion negativo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.10, donde M representa el ion molecular.

Tabla 4.10: Especies metaladas más relevantes de los espectros de masas de los complejos.

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[Pb(tspa)]	393(61)	[M+H]
[PbMe ₂ (tspa)]	549 (100)	[C ₃ H ₃ O ₂ Pb ₂ S ₂]
	423 (11)	[M+H]
[PbPh ₂ (tspa)]	393 (83)	([Pb(tspa)]+H)
	1093(6)	([PbPh ₂ (tspa)] ₂ + H)
	547(100)	[M+H]
	407(29)	([PbPh ₂ (CO ₂)] + H)
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]	731(60)	([PbPh ₂ (tspa) ₂]+H)
	595(82)	[PbPh ₂ (tspa)SOH]
	393(100)	([Pb(tspa)]+H)

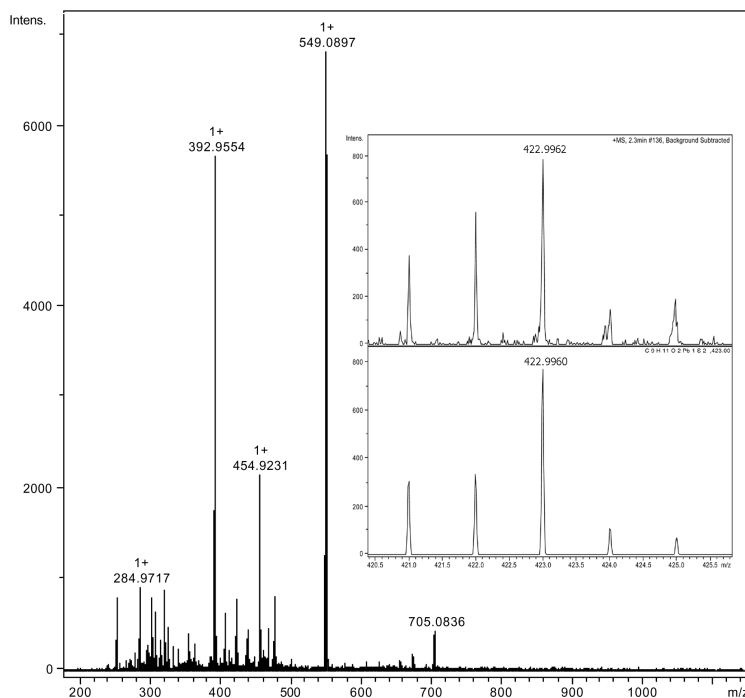


Figura 4.10: Espectro de ESI (+) de [PbMe₂(tspa)].

Para los tres complejos de estequiometría 1:1, [Pb(tspa)], [PbMe₂(tspa)] y [PbPh₂(tspa)], aparece el pico del ion molecular protonado, siendo el único pico metalado en el caso del complejo de plomo(II); para el complejo de dimetilplomo también aparece el pico correspondiente al ion molecular después de perder los dos metilos. En la Figura 4.10 se puede ver el espectro del complejo [PbMe₂(tspa)], así como la simulación correspondiente al pico del ion molecular. Además, en los espectros de los derivados organometálicos aparecen señales de especies dimetaladas ([C₃H₃O₂Pb₂S₂] en el complejo de dimetilplomo y [2M+H] en el de difenilplomo), posiblemente debido a su naturaleza polímera.

En el espectro del complejo con diisopropilamina no aparece el pico del ion molecular sino, como era de esperar, el correspondiente a ([PbPh₂(tspa)₂]+H) en donde se han perdido los dos cationes diisopropilamonio. En la Figura 4.11 se muestra el espectro obtenido y una simulación de este pico. También aparece la especie [Pb(tspa)+H] formada por la pérdida de una molécula de ligando y los dos anillos fenilo.

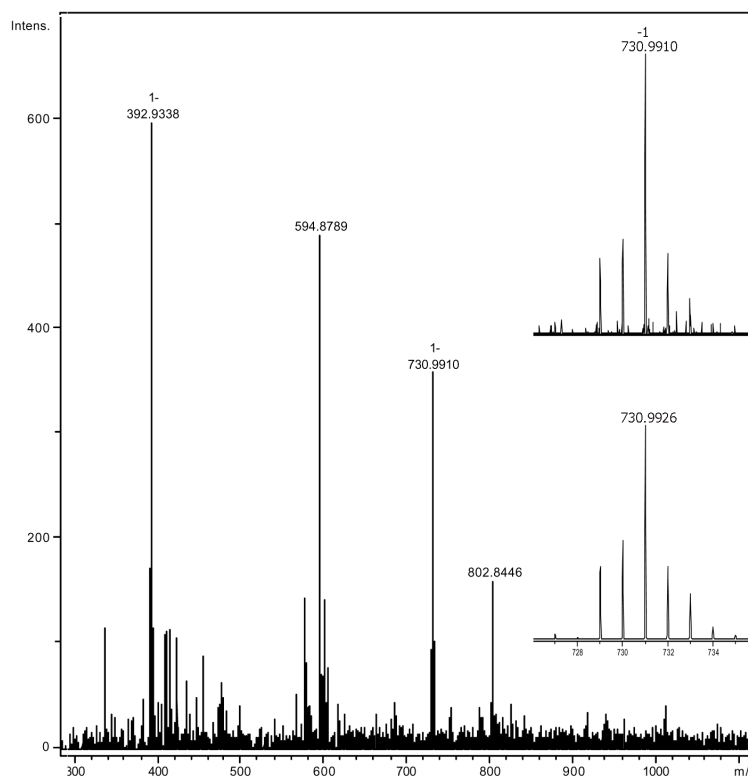


Figura 4.11: Espectro de masas ESI (-) de [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂].

4.2.4.2. Estudio de la interacción de tiamina y H₂tspa con PbMe₂²⁺ mediante espectrometría de masas (ESI)

El estudio se realizó empleando disoluciones acuosas de concentración 10⁻⁴ M de los tres compuestos [PbMe₂(NO₃)₂, TNO₃ y H₂tspa]. Para preparar la disolución de H₂tspa se empleó NaHCO₃. Se registró el espectro de cada uno de ellos por separado y la combinación de ellos manteniendo una relación unimolar de la siguiente forma:

- (1): PbMe₂(NO₃)₂ pH=5.7 -(3): PbMe₂(NO₃)₂ + H₂tspa pH=7.0
- (2): PbMe₂(NO₃)₂ + TNO₃ pH=6.0 -(4): PbMe₂(NO₃)₂ + TNO₃ + H₂tspa pH=7.8

En la Tabla 4.11 se muestran las especies más relevantes encontradas en los espectros de masas realizados.

Tabla 4.11: Especies encontradas en los espectros de masas (ESI) del estudio de la interacción de TNO₃, H₂tspa y PbMe₂(NO₃)₂.

Compuesto	m/z (%)	Asignación
PbMe ₂ (NO ₃) ₂	362 (3)	[PbMe ₂ (NO ₃) ₂]
	283 (100)	[Me ₃ Pb]
	253 (67)	[Me ₃ Pb]
	238 (7)	[Me ₂ Pb]
	223 (13)	[MePb]
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ + TNO ₃	283 (53)	[Me ₃ Pb]
	268 (2)	[Me ₄ Pb]
	265 (67)	[T+H]
	253 (34)	[Me ₃ Pb]
	238 (4)	[Me ₂ Pb]
	223 (6)	[MePb]
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ + H ₂ tspa	423 (8)	[PbMe ₂ (tspa)]+H
	392 (13)	[Pb(tspa)]
	283 (25)	[Me ₃ Pb]
	253 (36)	[Me ₃ Pb]
	238 (3)	[Me ₂ Pb]
	223 (5)	[MePb]
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ + TNO ₃ + H ₂ tspa	423 (10)	[PbMe ₂ (tspa)]+H
	393 (13)	[Pb(tspa)]+H
	283 (34)	[Me ₃ Pb]
	268 (3)	[Me ₄ Pb]
	265 (83)	[T+H]
	253 (44)	[Me ₃ Pb]
	238 (4)	[Me ₂ Pb]
	223 (9)	[MePb]

En todos los casos aparecen las diferentes especies alquiladas de plomo. Para (2) y (4) aparece también el pico correspondiente a la tiamina protonada [T+H]. En (3) y (4) se observa el pico del complejo de dimetilplomo(IV) con tspa²⁻ protonado, así como la especie [Pb(tspa)]+H. Se puede concluir que la tiamina no interacciona con el dimetilplomo bajo estas condiciones experimentales. Por tanto, cualquier efecto de la tiamina en los experimentos *in vitro* e *in vivo*, no deberían achacarse, en principio, a la formación de complejos tiamina-plomo. Se volverá sobre este tema más adelante.

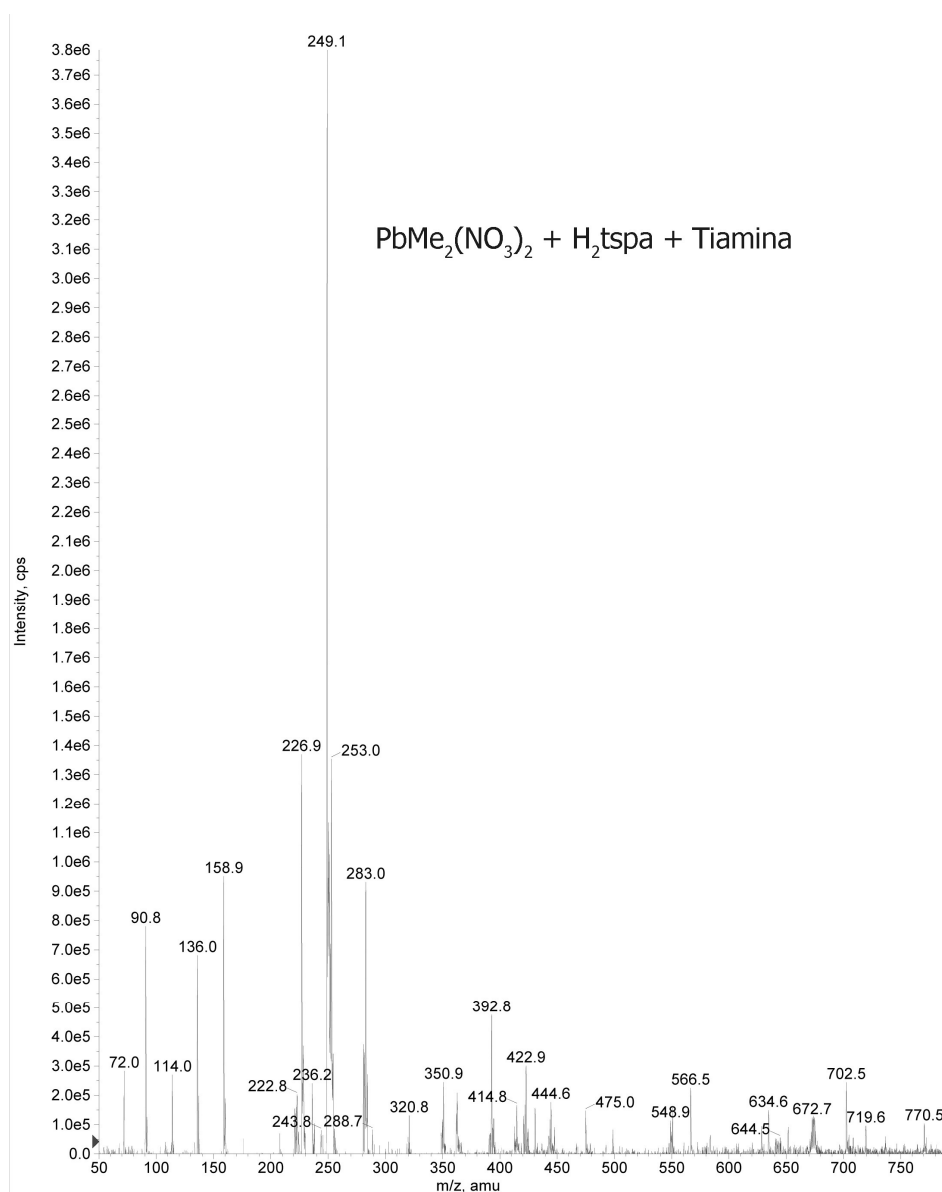


Figura 4.12: Espectro de masas (ESI) del estudio de interacción del ligando y vitamina con dimetilplomo(IV).

4.2.5. Resonancia magnética nuclear

Los espectros de ^1H y ^{13}C de estos complejos se registraron en $\text{dms}\text{-}d_6$. Además, para los complejos $[\text{Pb}(\text{tspa})]$ y $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$, se registraron las correlaciones HMBC y HMQC.

4.2.5.1. RMN ^1H de los complejos con H_2tspa

En ninguno de los espectros aparece la señal correspondiente al ácido carboxílico que aparecía en el espectro del ligando libre, lo que confirma la desprotonación de este grupo al coordinarse al centro metálico. En la Tabla 4.12 aparecen las señales de protón del ligando y sus complejos. En la Figura 4.13 se recoge una ampliación de la zona aromática de los espectros.

Tabla 4.12: Desplazamientos químicos, en ppm, de las señales del espectro de RMN ^1H de H_2tspa y sus complejos.

RMN ^1H	C(3)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	Me/ Ph	HQ
H_2tspa	7.99 s (1)	7.54 d (1)	7.21 <i>spt</i> (1)	7.81 d (1)	-	-
$[\text{Pb}(\text{tspa})]$	7.77 s (1)	7.22 d (1)	7.08 <i>spt</i> (1)	7.40 d (1)	-	-
$[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$	7.81 s (1)	7.31 sa (1)	7.08 <i>spt</i> (1)	7.51 sa (1)	1.98, s (6) $^2\text{J}(\text{}^1\text{H}-\text{}^{207}\text{Pb})$ 128.5 Hz	-
$[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$	7.90 s (1)	7.37 d (1)	7.10 <i>spt</i> (1)	7.59 d (1)	H_o : 7.91 d (4) $^3\text{J}(\text{}^1\text{H}-\text{}^{207}\text{Pb})$ 170.0 Hz H_m : 7.58 t (4) $^4\text{J}(\text{}^1\text{H}-\text{}^{207}\text{Pb})$ 74 Hz H_p : 7.43 t (2)	-
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$	7.79 s (2)	7.23 sa (2)	7.04 <i>spt</i> (2)	7.42 d (2)	H_o : 8.00 d, (4) $^3\text{J}(\text{}^1\text{H}-\text{}^{207}\text{Pb})$ 167 Hz H_m : 7.32 m, (4) H_p : 7.23 sa, (2)	CH_3 1.12(d,24) CH 3.20(sept,4)

*t: triplete d: doblete s: singlete m: multiplete *spt*: pseudotriplete sa: singlete ancho sept: septuplete

La coordinación de tspa^{2-} a través de C(2)-S se confirma por el desplazamiento de la señal de C(3)H a campo alto^{7,8,9}. Para los complejos $[\text{Pb}(\text{tspa})]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ el desplazamiento de esta señal es mayor, lo que parece indicar una más fuerte interacción a través del átomo de azufre en estos dos compuestos. Los desplazamientos de las señales del anillo son similares para los cuatro complejos, aunque un poco menores en los de dimetil- y difenilplomo(IV). Esas señales se desplazan todas a campo alto, lo cual es compatible con una O,S-coordinación⁸.

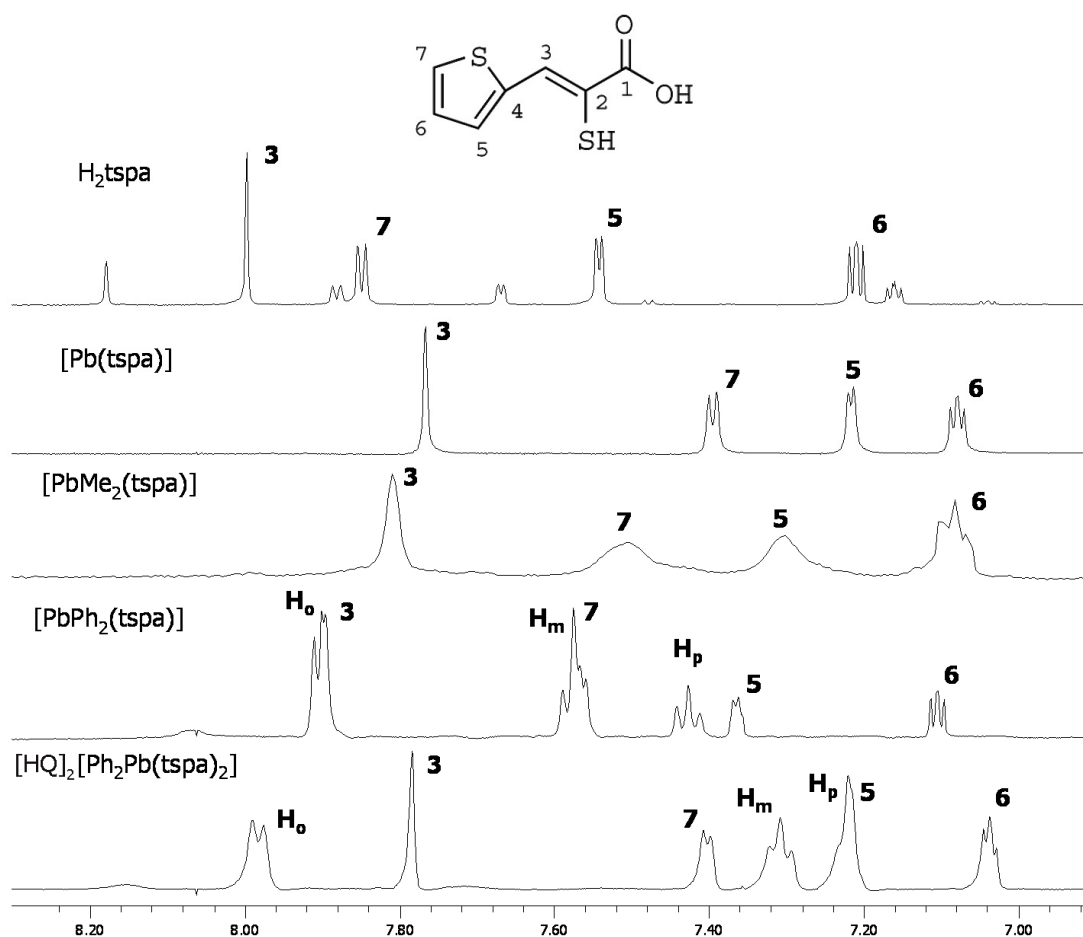


Figura 4.13: Ampliación de los espectros de RMN de ¹H del ligando H₂tspa y sus complejos.

⁸ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.* (2003), 4754-4761.

⁹ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.* (2005), 1707-1715.

En los complejos de dimetil- y difenilplomo(IV), los cambios en la esfera de coordinación se ven reflejados en la variación de las constantes de acoplamiento ${}^nJ({}^1\text{H}-{}^{207}\text{Pb})$. Para $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$, el valor de ${}^2J({}^1\text{H}-{}^{207}\text{Pb})$ es igual a 128.5 Hz, un valor más pequeño que el encontrado para otros complejos de dimetilplomo en dmsO^{10} , y que se corresponde con un número de coordinación menor de cinco. En la Figura 4.14 se muestra la señal del dimetilplomo con su constante de acoplamiento.

En el acetato de difenilplomo(IV) la constante de acoplamiento ${}^3J({}^1\text{H}-{}^{207}\text{Pb})$ tiene un valor de 205.5 Hz, mientras que en los complejos este valor se reduce hasta 170 Hz para $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ y 167 Hz en $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$. Estos valores sugieren un número de coordinación entre cinco y seis^{11,12,13}, lo que indica también una disociación parcial de $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]^{2-}$ en disolución, ya que, como se vio en el apartado de difracción de rayos X, en estado sólido el átomo metálico tiene un número de coordinación 6.

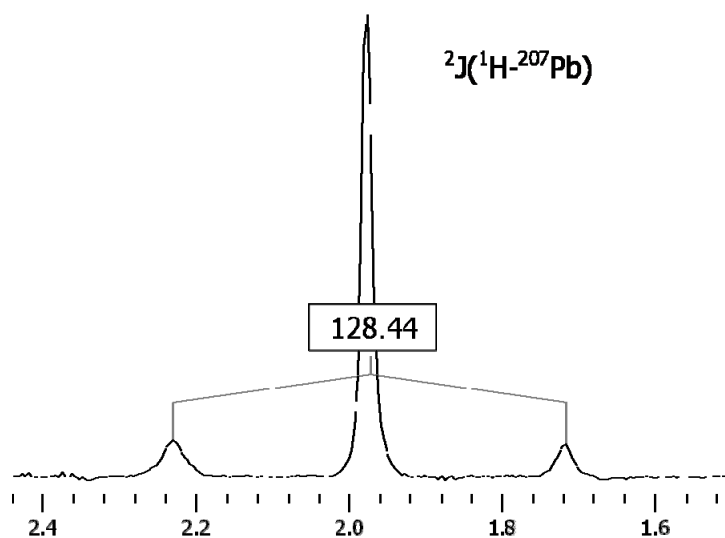


Figura 4.14: Constante de acoplamiento de $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$.

¹⁰ T. Majima, Y. Kawasaki; *Bull. Chem. Soc. Japan*, (1979), 52, 73-78.

¹¹ S.N. Ólafsson, C. Flensburg, P. Andersen; *Dalton Trans.*, (2000), 4360-4368.

¹² D.G. Calatayud, E. López-Torres, M.A. Mendiola; *Inorg. Chem.*, (2007), 46, 10434-10443.

¹³ J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, A. Touceda; *Polyhedron*, (2009), 28, 1029-1039.

4.2.5.2. RMN ¹³C de los complejos con H₂tspa

En los espectros de ¹³C la coordinación a través de los átomos de oxígeno y azufre se refleja en la modificación de las señales de C(1) y C(2) (ver Tabla 4.13). La señal de C(2) se desplaza a campo bajo prácticamente lo mismo en todos los complejos. La señal de C(1) también se desapantalla, situándose en los complejos organometálicos entre 171.1 y 173.2 ppm, y en el complejo de plomo(II) en 181.7 ppm (Figura 4.15). Este cambio más acusado en el último complejo puede deberse a la mayor naturaleza bidentada del grupo carboxilato^{14,15}.

Tabla 4.13: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros del RMN ¹³C de H₂tspa y sus complejos.

RMN ¹³ C	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	Me/ Ph	HQ
H ₂ tspa	166.3	121.0	127.2	138.7	132.5	128.4	130.6	-	-
[Pb(tspa)]	181.7	136.5	129.2	142.2	128.1	125.9	127.5	-	-
[PbMe ₂ (tspa)]	173.2	136.3	129.8	142.4	128.7	126.6	127.3	32.8	-
[PbPh ₂ (tspa)]	171.7	137.6	129.5	141.3	128.3	126.5	127.5	C _o : 134.2 ² J(¹³ C- ²⁰⁷ Pb) 120.0 Hz C _m : 130.1 C _p : 129.9	-
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (tspa) ₂]	171.7	138.9	127.3	143.0	126.0	122.8	125.4	C _i : 166.6 C _o : 134.8 ² J(¹³ C- ²⁰⁷ Pb) 114 Hz C _m : 128.7 C _p : 128.0	CH ₃ 19.1 CH 45.9

Las señales de la parte organometálica no experimentan desplazamientos significativos por efecto de la complejación si se exceptúan las señales de los carbonos unidos directamente al plomo. Los valores de las constantes de acoplamiento ²J(¹³C-²⁰⁷Pb) para [PbPh₂(tspa)] (120.0 Hz) y [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂] (114.0 Hz) son coherentes con lo discutido para ³J(¹H-²⁰⁷Pb) (números de coordinación entre 5 y 6).

¹⁴ A. Chaudhary, M. Agarwal, R.V. Singh; *App. Organomet. Chem.* (2006), 20, 295-303.

¹⁵ K. Gadjá-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vertes, J. Holecek, A. Lycka; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997), 2201-2205.

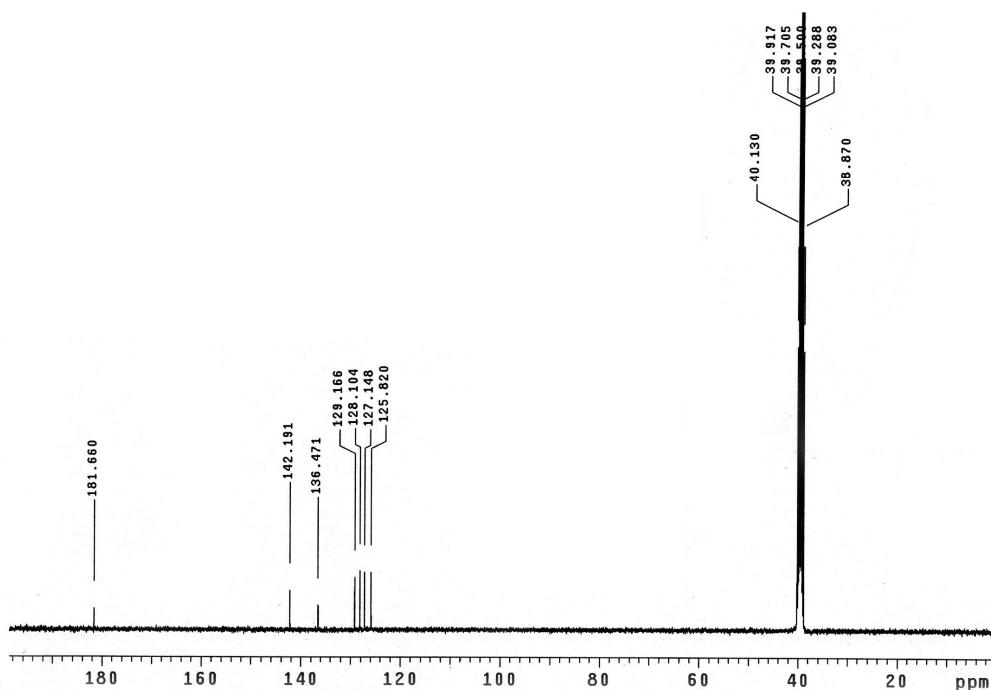


Figura 4.15: Espectro de RMN de ^{13}C del complejo $[\text{Pb}(\text{tspa})]$.

4.2.5.3. Estudio de la interacción de tiamina con PbMe_2^{2+} mediante RMN de ^{207}Pb

Para confirmar la ausencia de interacción entre la tiamina y el dimetilplomo(IV) sugerida por los experimentos ESI (ver apartado 4.2.4.2, p. 149), se analizó el problema utilizando RMN de ^{207}Pb , una técnica muy sensible si tenemos en cuenta que el desplazamiento químico de este núclido se extiende en un margen de aproximadamente 17000 ppm¹⁶.

Para llevar a cabo el experimento se utilizó como disolvente agua deuterada y se prepararon disoluciones de concentración $2 \cdot 10^{-2}\text{M}$ de ambos compuestos.

Primero se registró el espectro de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, que muestra una única señal a -697.8 ppm (Figura 4.16). Después se registró el espectro de la disolución conjunta de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y tiamina, observándose también una señal a -669.8 ppm (Figura 4.16). Esta diferencia de tan solo 28 ppm, aunque pueda parecer significativa, probablemente no lo es desde el punto de vista de la coordinación del ion metálico, ya que como se ha

¹⁶ B. Wrackmeyer; Ann. Rep. NMR Spectros., (2002), 47, 1-37.

comentado anteriormente, la formación de un nuevo enlace coordinado debería modificar mucho más el desplazamiento químico del ²⁰⁷Pb dada su sensibilidad. Posiblemente el pequeño cambio relativo se deba a las modificaciones físicas inducidas en el disolvente por la presencia de la vitamina que es, como queda dicho, una especie catiónica.

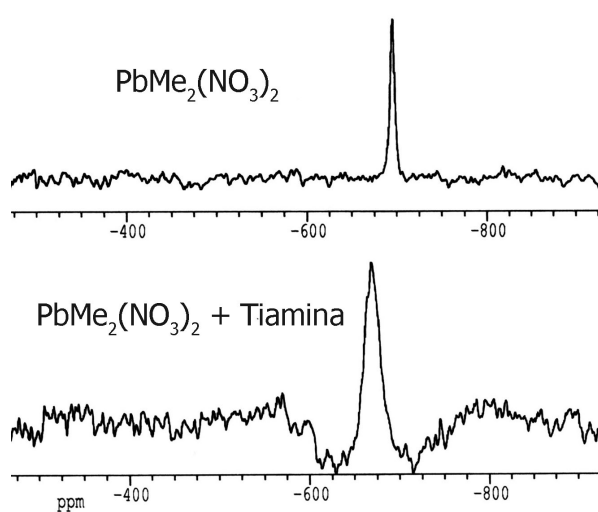
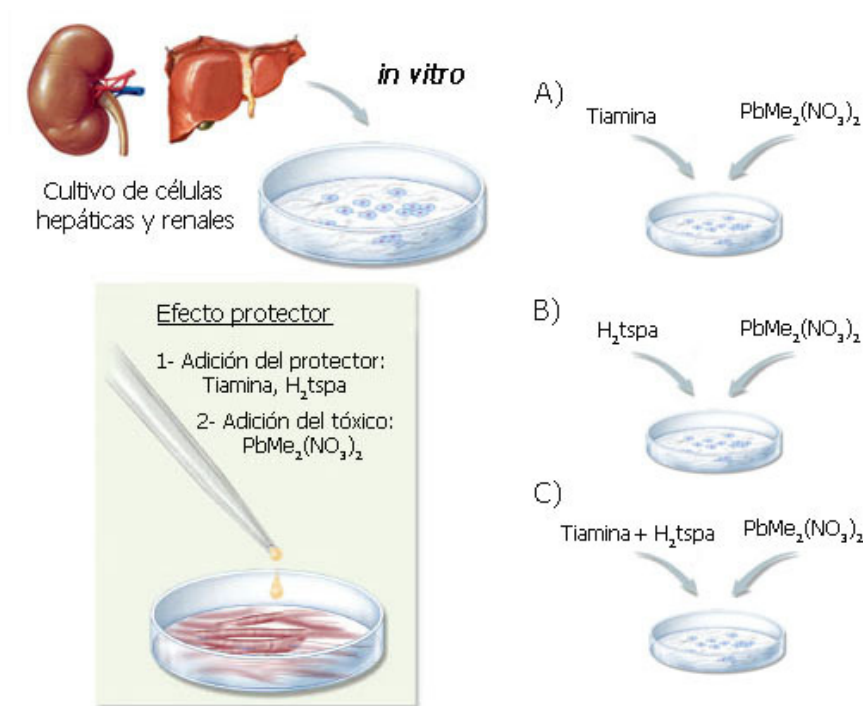


Figura 4.16: Espectros de RMN de ²⁰⁷Pb de PbMe₂(NO₃)₂ y de PbMe₂(NO₃)₂ con tiamina.

4.2.6. Estudios biológicos

4.2.6.1. *In vitro*



Esquema 4.1: Resumen de los experimentos *in vitro*.

Se realizaron pruebas en células hepáticas y renales de la capacidad protectora del TCl (cloruro de tiamina) y H_2tspa frente a nitrato de dimetilplomo(IV) (ver Esquema 4.1). Se han elegido estos dos tipos de células ya que es en el hígado y en los riñones es donde se acumula la mayor cantidad de plomo. De los estudios realizados con las células hepáticas (Figura 4.17) se puede concluir que, frente a nitrato de dimetilplomo, los potenciales protectores no ejercen un efecto significativo.

Los resultados obtenidos para las células renales, indican que la tiamina no funcionan como protector, en cambio si lo hace H_2tspa . Como se puede ver en la Figura 4.18, la combinación de TCl y H_2tspa es prácticamente el doble de efectiva que H_2tspa solo, de acuerdo con el valor de IC_{50} (p. 43),.

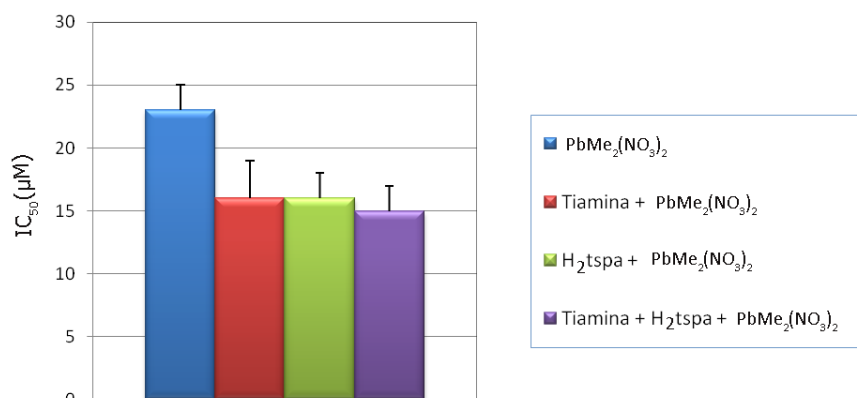


Figura 4.17: Efecto protector de la tiamina y el H₂tspa en células HEP-G2 frente a PbMe₂(NO₃)₂.

H₂tspa pudiera actuar quelatando al plomo, previniendo o reduciendo, de esa forma, la toxicidad del metal. El efecto beneficioso que aporta la tiamina al combinarse con el ácido pudiera deberse al reforzamiento, por razones todavía no establecidas, de alguna de las funciones biológicas de la vitamina tales como su influencia, una vez se transforma en fosfato de tiamina¹⁷, en la replicación celular a través de la enzima transcetolasa o en la reducción del estrés oxidativo¹⁸ que provoca al metal capturando radicales libres¹⁹.

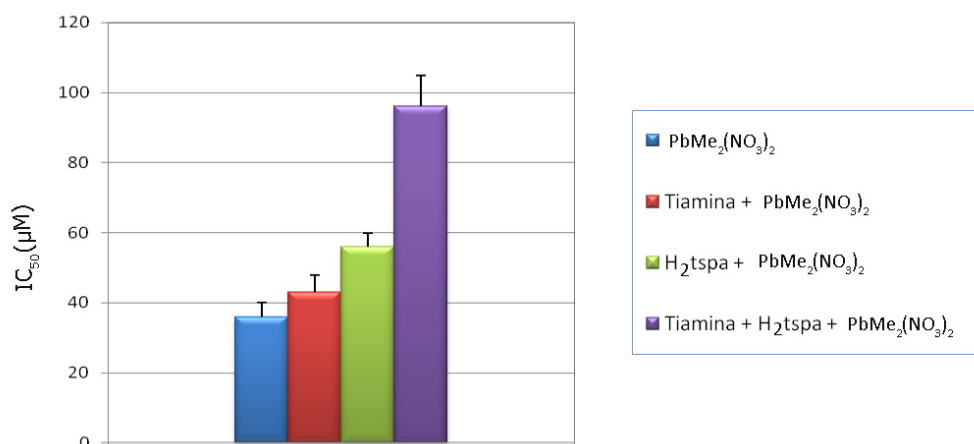


Figura 4.18: Efecto protector de la tiamina y el H₂tspa en células LLC-PK1 frente a PbMe₂(NO₃)₂.

¹⁷ B. Comin-Anduix, J. Boren, S. Martínez, C. Moro, J.J. Centelles, R. Trebukhina, N. Petushok, W.N.P. Lee, L.G. Boros, M. Cascante; *Eur. J. Biochem.*, (2001), 268, 4177-4182.

¹⁸ H. Gurer, N. Ercal; *Free Radic. Biol. Med.*, (2000), 29, 927-945.

¹⁹ Y. Okai, K. Higashi-Okai, E.F. Sato, R. Konaka, M.J. Inoue; *Clin. Biochem. Nutr.*, (2007), 40, 42-48.

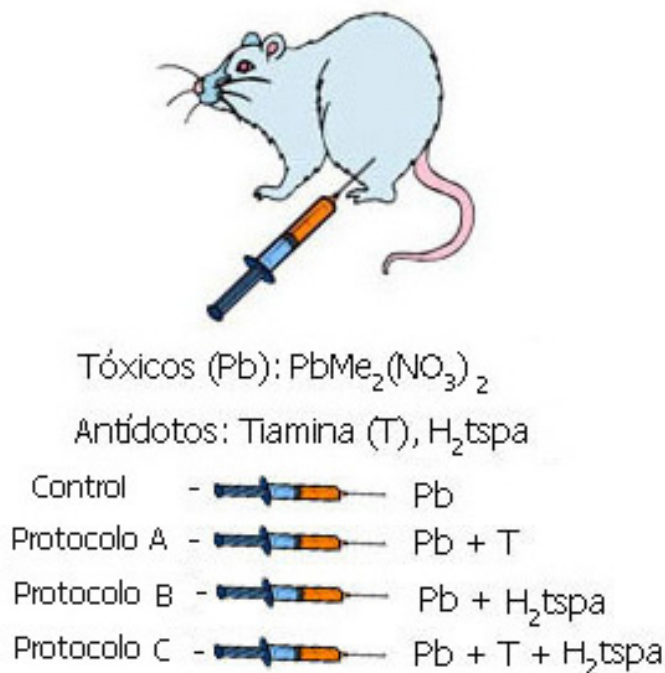
4.2.6.2. In vivo

Antes de la realización de los experimentos se comprobó la toxicidad del derivado de plomo y de los antídotos a diferentes concentraciones. La concentración final administrada se tomó en función del grado de supervivencia de las ratas y de la relación estequiométrica empleada en la preparación química de los complejos.

Por su mayor toxicidad (ver 2.4.2.4.2, p. 104), se utilizó como derivado metálico $PbMe_2(NO_3)_2$, con el que se ensayó una terapia combinada con tiamina y H_2tspa . La disolución del compuesto de plomo y de la tiamina se llevo a cabo en agua Mili-Q. Como el ligando no es soluble en agua se utilizó para disolverlo una disolución de agua Mili-Q al 10% (v/v) del emulsionante Tween 80 (polioxietileno sorbitano monooleato). Estas disoluciones se administraron de forma intraperitoneal, con las cantidades indicadas en cada caso, a un volumen constante de 10 mL/kg.

4.2.6.2.1. $PbMe_2(NO_3)_2$, tiamina y H_2tspa

La administración del derivado de plomo así como de la tiamina y el ligando H_2tspa se realizó siguiendo el siguiente procedimiento (ver Esquema 4.2):



Esquema 4.2: Resumen de las pruebas realizadas *in vivo*.

- **Control:** A este grupo se administraron 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂.
- **Protocolo A:** Se administraron 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂ y, seguidamente, después de 30 minutos y en una sola dosis, 48.1 mg/kg de TCl·H₂O.
- **Protocolo B:** Se administraron 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂ y, seguidamente, después de 30 minutos y en una sola dosis, 18.6 mg/kg de H₂tspa.
- **Protocolo C:** Se administraron 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂ y, seguidamente, después de 30 minutos y en una sola dosis, 48.1 mg/kg de TCl·H₂O. Pasados otros 30 minutos se administraron 18.6 mg/kg de H₂tspa.

Después de siete días las ratas fueron sacrificadas y se analizó la cantidad de plomo total presente en sangre, hígado, riñón y cerebro, así como la actividad del enzima δ-ALAD en sangre. Los valores de las concentraciones de metal obtenidos en órganos y en sangre se muestran en la Tabla 4.14.

Tabla 4.14: Cantidades de plomo total encontradas en sangre y vísceras.

Protocolo	Sangre *	Hígado **	Riñones **	Cerebro **
Blanco	<8.5 [~]	<8.3	<6.8	<5.7
Control: PbMe ₂ (NO ₃) ₂	30.6±1.9	71.0±5.6	105.2±18.6	21.6±1.3
A: PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +tiamina	17.6±5.4	47.9±6.4	35.4±7.2	8.8±1.1
B: PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +H ₂ tspa	57.7±5.1	78.2±9.6	56.6±9.9	13.4±0.5
C: PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +thiamine+H ₂ tspa	52.7±9.5	84.0±17.0	58.2±9.5	19.2±2.7

* mg/L ** µg/g tejido seco [~]µg/L

La administración de tiamina en ratas, ganado, peces y ovejas envenenadas con Pb(II) se había comprobado que reduce la concentración de plomo en tejidos^{20,21,22,23}. En el presente estudio de intoxicación por “plomo orgánico”, las concentraciones totales de tóxico en sangre, hígado, riñón y cerebro fueron todas más bajas, cuando se utilizó la tiamina como antídoto, que en las ratas a las que solo se le administró

²⁰ S.K. Tandon, S. Singh; *J. Trace Elem. Experiment. Med.*, (2000), 13, 305-315.

²¹ G.R. Bratton, J. Zmudzki, M.C. Bell, L.G. Warnock; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (1981), 59, 164-172.

²² K.S. Ghazaly; *Comp. Biochem. Physiol.*, (1991), 100C, 417-421.

²³ A.A. Olkowski, S.R. Gooneratne, D.A. Christensen; *Toxicol. Lett.*, (1991), 59, 153-159.

dimetilplomo, pero esta reducción solamente es significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.01$) en el caso de los riñones y el cerebro.

Esta reducción en el contenido de metal puede deberse simplemente a que la tiamina impide su acumulación en esos órganos o a que realmente provoca su excreción a través de la orina o heces. En cualquier caso, no parece probable que la vitamina secuestre el metal a través de una interacción directa de acuerdo con los experimentos de espectrometría de masas y RMN de ^{207}Pb comentados anteriormente, aunque este mecanismo se haya sugerido para explicar la influencia de la tiamina frente al “plomo inorgánico”. La sugerencia asume que la vitamina evoluciona, gracias a la hidrólisis, para dar su forma “tiol”²⁴ y luego ésta compleja al metal. Además de que tal evolución no ha sido realmente detectada ni en trabajos previos ni en nuestros experimentos, resulta poco plausible porque la concentración de la forma “tiol” es despreciable a pHs menores que 9²⁵ y, por tanto, a pH fisiológico.

Al igual que la tiamina, el H_2tspa produce una reducción estadísticamente significativa de la concentración de plomo en riñón y cerebro ($p < 0.05$ en ambos casos), pero después del tratamiento con este ligando los niveles de plomo en sangre e hígado son aparentemente mayores que los encontrados para el dimetilplomo solo, aunque las diferencias en este caso no son significativas de acuerdo con el análisis estadístico. Nótese que, cuando se trata con H_2tspa a ratas intoxicadas con Pb(II) , las concentraciones de metal se reducen en todos los órganos y en sangre²⁶. El diferente comportamiento de H_2tspa frente a Pb(II) y $\text{Me}_2\text{Pb}^{2+}$ puede deberse a las diferentes vías de administración²⁷ (vía gástrica para Pb(II) e intraperitoneal en nuestro estudio), o bien a las diferentes toxicocinéticas del “plomo inorgánico” y el “plomo orgánico”.

Los niveles de plomo en sangre, hígado, riñón y cerebro obtenidos tras la administración conjunta de H_2tspa y tiamina, son similares a los observados cuando se administra solo H_2tspa , excepto por el hecho de que solo la reducción de la concentración de plomo en los riñones es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

²⁴ J.S. Casas, E.E. Castellano, M.D. Couce, J.R. Leis, A. Sanchez, J. Sordo, M.I. Suarez-Gimeno, C. Taboada; *Zukerman-Schpector, J. Inorg. Chem. Comm.*, (1998), 1, 93-96.

²⁵ J.J. Windheuser, T.J. Higuchi; *Pharm. Scien.*, (1962), 51, 354-364.

²⁶ S.K. Tandon, B.L. Sharma, S. Singh; *Drug Chem. Toxicol.*, (1988), 11, 71-84.

²⁷ G.E. Steinbaugh, R.W. Taylor, D.R. Pfeiffer; *Inorg. Chem. Comm.*, (2007), 10, 1371-1374.

Se analizó también la eliminación del tóxico por vía renal y hepática. Como puede verse en las Figuras 4.19 y 4.20, el dimetilplomo(IV) se excreta principalmente durante el primer día (orina) o los dos primeros días (heces), siendo el segundo camino más importante que el primero como cabría esperar de una naturaleza liposoluble de los complejos biológicos del catión organometálico. La presencia de tiamina mantiene inalterada la excreción renal, pero inhibe la hepática. Los protocolos B (H₂tspa) y C (H₂tspa + T) inhiben ambas vías de excreción lo que sugiere que, posiblemente, activen la migración del tóxico al tejido óseo. De hecho, el análisis del fémur de seis ratas tratadas con PbMe₂(NO₃)₂ demostró la presencia de plomo, con una cantidad media de 51 mg/Kg (Figura 4.21). Sin embargo, el análisis del pelo de estos animales (contenido medio 5.9 mg/Kg) parece excluir esta parte de su anatomía como reservorio del metal.

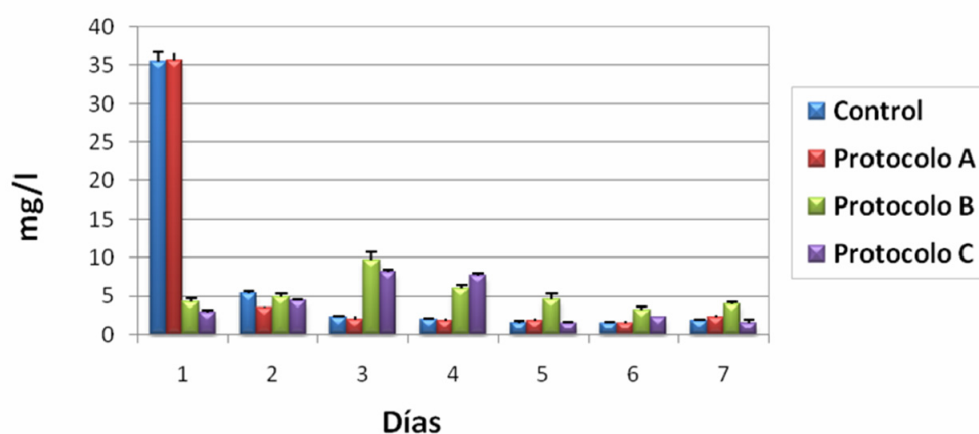


Figura 4.19: Concentración de plomo en orina durante los 7 días del experimento.

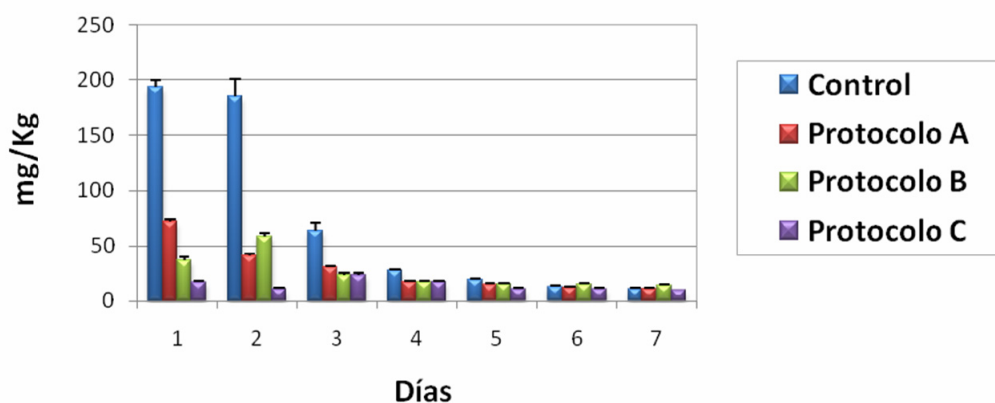


Figura 4.20: Concentración de plomo en heces durante los 7 días del experimento.

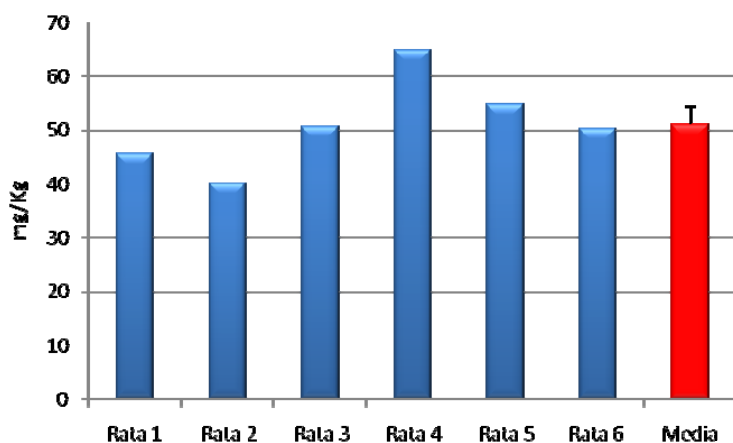


Figura 4.21: Concentración de plomo en el fémur de ratas tratadas con $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$.

La administración de 36.1 mg/kg de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ reduce la actividad en sangre de la enzima ALAD de 18.2 ± 1.9 a 2.4 ± 0.3 ($\mu\text{mol ALA})\text{min}^{-1}(\text{L eritrocito})^{-1}$ una semana después de la administración (Figura 4.22).

Como ya se comentó en la introducción, la inhibición de la enzima ALAD se atribuye a la sustitución del átomo de Zn (centro activo del enzima) por plomo. En ella el átomo de cinc se encuentra coordinado a tres residuos de cisteína y a una molécula de agua o un ion hidróxido. Para Pb(II) la inhibición está provocada por la presencia del par electrónico solitario, que impide la unión del sustrato²⁸. En dimetilplomo(IV) esta situación no se produce ya que el metal es Pb(IV), pero los grupos metilo pueden igualmente dificultar la aproximación del sustrato a la enzima. Alternativamente, la inhibición de ALAD observada en este estudio puede deberse a la metabolización parcial de PbMe_2^{2+} a Pb(II)^{29,30}.

Cuando la tiamina o el H_2tsa son administrados 30 minutos después de la adición de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, aumenta significativamente la actividad residual de la enzima hasta 12.5 ± 2.0 ($\mu\text{mol ALA})\text{min}^{-1}(\text{L eritrocito})^{-1}$ ($p < 0.001$) y 10.0 ± 0.6 ($\mu\text{mol ALA})\text{min}^{-1}(\text{L eritrocito})^{-1}$ ($p < 0.05$), respectivamente. Las diferencias entre ambas actividades no son estadísticamente significativas. Sin embargo, en contraste con la

²⁸ C. Gourlaouen, O. Parisel; *Angew. Chem., Int. Ed.*, (2007), 46, 553-556.

²⁹ A.A. Jensen; *Biological effects of organolead compounds*, Grandjean, P., Ed., CRC Press, Florida, USA, (1984), p. 97.

³⁰ F. Arai, Y. Yakamura; *Ind. Health* (1990), 28, 63-76.

eficacia encontrada en los estudios *in vitro*, en la terapia combinada³¹ (administración sucesiva de tiamina y H₂tspa, con intervalos de media hora) la actividad de la enzima [3.3 ± 1.0 ($\mu\text{mol ALA}) \text{min}^{-1} (\text{L eritrocito})^{-1}$], no es estadísticamente diferente a la de los animales tratados solo con PbMe₂(NO₃)₂. Este efecto anti-sinérgico, es difícil de justificar y requiere estudios posteriores.

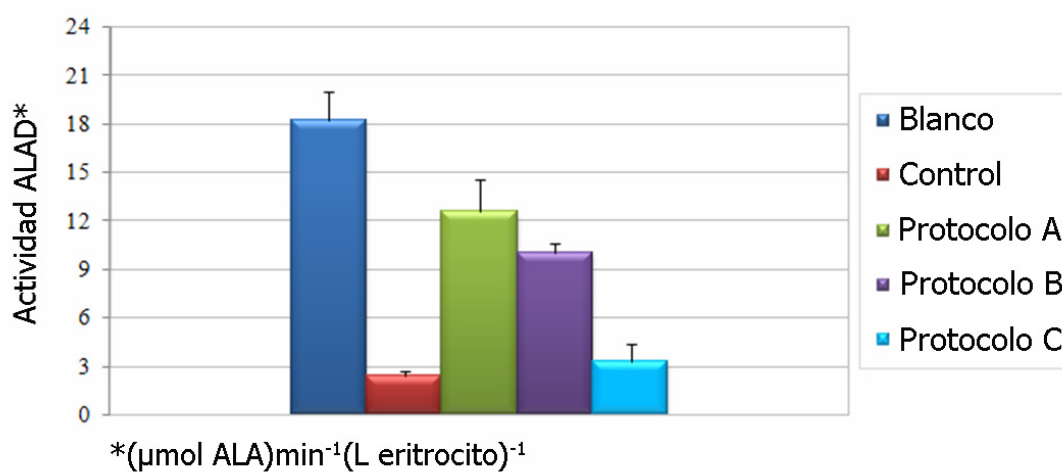


Figura 4.22: Representación de la actividad del enzima ALAD en presencia de dimetilplomo(IV).

³¹ S.J.S. Flora, G. Flora, G. Saxena, *Lead. Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*, J.S. Casas, J. Sordo, Eds., Elsevier, Amsterdam, (2006), p. 158.

Capítulo 5

Capítulo 5. Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ fspa con los derivados de plomo	165
5.1. Síntesis de complejos	165
5.2. Resultados y discusión	167
5.2.1. Características generales de los sólidos aislados	167
5.2.2. Difracción de rayos X	168
5.2.2.1. Na[PbMe ₂ (OAc) ₃]	169
5.2.2.2. [PbPh ₂ (fspa)(dmsO)]	173
5.2.2.3. [PbPh ₂ (fspa)(dmsO)]·dmsO	179
5.2.3. Espectroscopia infrarroja	185
5.2.4. Espectrometría de masas	187
5.2.5. Resonancia magnética nuclear	190
5.2.5.1. RMN de ¹ H	190
5.2.5.2. RMN de ¹³ C	193
5.2.5.3. RMN de ²⁰⁷ Pb.....	195
5.2.6. Estudios <i>in vitro</i>	196

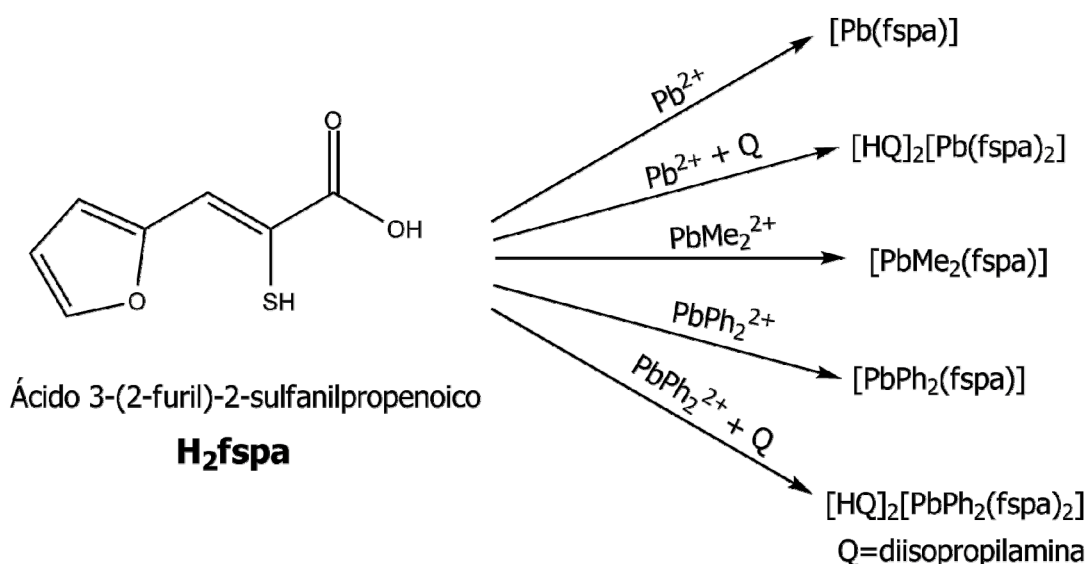
Capítulo 5. Estudio de la interacción química y biológica de H₂fspa con los derivados de plomo

En este capítulo se describe la síntesis de los complejos del ligando H₂fspa con diferentes precursores metálicos de plomo, su caracterización estructural en estado sólido y en disolución, así como los estudios biológicos realizados. En el estudio de difracción de rayos X sólo fue posible caracterizar un complejo de difenilplomo(IV) y un producto secundario de la reacción del complejo de dimetilplomo(IV).

Se realizaron estudios *in vitro* en células renales donde se estudió la capacidad como protectores de la tiamina, la vitamina B₆, H₂fspa y [HQ]₂[Zn(fspa)₂].

5.1. Síntesis de complejos

Se sintetizaron como en el caso del ligando del capítulo anterior, dos tipos de complejos (ver Esquema 5.1). Unos de estequiometría 1:1 de fórmula general [Pb(fspa)] y [PbR₂(fspa)] (R=Me, Ph), que presentan una baja solubilidad. Otros de estequiometría 2:1:2 con plomo(II) y difenilplomo, de fórmula [HQ]₂[Pb(fspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂], donde Q es diisopropilamina. También se ensayó sin éxito la síntesis del correspondiente derivado de dimetilplomo(IV).



Esquema 5.1: Complejos obtenidos con el ligando H₂fspa.

♠ **[Pb(fspa)]**: Se disolvieron 0.2 g ($1.2 \cdot 10^{-3}$ moles) de H_2fspa en 20 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una disolución de 0.66 gramos ($1.2 \cdot 10^{-3}$ moles) de $Pb(OAc)_2 \cdot 3H_2O$ en 20 mL de agua. Al comenzar a añadir el ligando sobre al aceptor metálico, se formó inmediatamente un precipitado. Se dejó agitando una hora, después se separó el precipitado por centrifugación y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color amarillo.

♠ **[HQ]₂[Pb(fspa)₂]**: Sobre una suspensión de 0.22g ($5.9 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de plomo trihidratado en 20 mL de etanol, se añadieron 0.33 mL ($2.4 \cdot 10^{-3}$ moles) de diisopropilamina. Con la adición de ésta se produjo la disolución de la sal de plomo. Una vez disuelta, se dejó gotear una disolución etanólica (0.2 g, $1.2 \cdot 10^{-3}$ moles, en 10 mL) del ligando e inmediatamente apareció un precipitado. Una vez terminada la adición, se dejó bajo agitación dos horas, se separó el sólido mediante centrifugación y se secó a vacío. Esta primera fracción resultó ser el complejo de estequiometría 1:1 [Pb(fspa)], pero de las aguas madres se separó un nuevo precipitado, cuyo análisis elemental confirmó que se trataba del producto deseado. El color de este último sólido es beige.

♠ **[PbMe₂(fspa)]**: Una disolución de 0.07 g ($4.1 \cdot 10^{-4}$ moles) de H_2fspa en 10 mL de etanol absoluto, previamente neutralizada con NaOH, se añadió sobre una disolución de 0.10 g ($4.1 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de dimetilplomo en 15 mL del mismo disolvente, en un baño de etanol/nitrógeno líquido a $-80^\circ C$. Dentro del baño el balón se mantuvo tapado para evitar la presencia de luz. Se dejó agitando durante una hora y pasado ese tiempo, como no se formó ningún precipitado, se concentró la disolución hasta la mitad del volumen inicial; después se separó por centrifugación el sólido así formado y se secó a vacío. El compuesto obtenido es de color beige.

♠ **[PbPh₂(fspa)]**: Se disolvieron 0.2 g ($1.17 \cdot 10^{-3}$ moles) de H_2fspa en 20 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una suspensión de 0.56 g ($1.17 \cdot 10^{-3}$ moles) de $Ph_2Pb(OAc)_2$ en 40 mL de metanol. A medida que se añadía el ligando se observaba la aparición de un precipitado. Se dejó agitando una hora, después se separó el precipitado por centrifugación y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color amarillo.

♠ **[HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂]**: Sobre 15 mL de una disolución etanólica que contenía de 0.2 g ($1.17 \cdot 10^{-3}$ moles) del ligando (H_2fspa) y 0.16 mL ($1.17 \cdot 10^{-3}$ moles) de diisopropilamina, se dejó gotear una suspensión de 0.28 g ($5.87 \cdot 10^{-4}$

moles) de Ph₂Pb(OAc)₂ en 30 mL de metanol. Después de la adición se formó un precipitado que se aisló, se analizó, y resultó ser el compuesto [PbPh₂(fspa)]. De la lenta evaporación de las aguas madres se obtuvo una segunda fracción, que se aisló, se secó a vacío y que resultó ser el producto deseado. El sólido obtenido es de color beige.

5.2. Resultados y discusión

5.2.1. Características generales de los sólidos aislados

Los datos de los análisis elementales, rendimientos y puntos de fusión de los complejos se muestran en la Tabla 5.1. Los rendimientos para los complejos de estequiometría 1:1 son altos en el caso de Pb(II) y difenilplomo, pero no así en el caso de dimetilplomo, como ya ocurrió en la síntesis del compuesto con el ligando H₂tspa. Los rendimientos de los complejos que tienen diisopropilamina son menores debido a la formación inicial del complejo 1:1.

Tabla 5.1: Datos analíticos de los complejos sintetizados con H₂fspa.

Compuesto	% C ^(*)	% S	% N	% H	Rendimiento	P. F.(°C)
[Pb(fspa)]	22.27 (22.40)	8.32 (8.54)	-	0.83 (1.07)	95 %	240 (d)**
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	41.03 (41.53)	7.81 (8.53)	3.72 (3.73)	.59 (5.90)	11%	170 (d)
[PbMe ₂ (fspa)]	26.78 (26.66)	8.20 (7.91)	-	2.28 (2.49)	47%	147 (d)
[PbPh ₂ (fspa)]	42.92 (43.09)	5.65 (6.05)	-	2.27 (2.66)	90 %	220 (d)
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂ ·H ₂ O]	49.60 (49.60)	6.89 (6.97)	3.05 (3.04)	6.04 (5.70)	24%	170

(*) Datos teóricos entre paréntesis ** descomposición

Todos los compuestos se descomponen sin fundir (a la temperatura indicada en la Tabla 5.1) excepto [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂·H₂O que funde a 170°C. Los complejos de estequiometría 1:1 solo son parcialmente solubles en dmsó y dmf; sin embargo los que contienen diisopropilamina tiene una solubilidad algo mayor (Tabla 5.2).

Tabla 5.2: Solubilidad de los complejos en los disolventes habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[Pb(fspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	PS	I	I	I	I	S	I	S	S
[PbMe ₂ (fspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[PbPh ₂ (fspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂]·H ₂ O	I	I	I	I	I	PS	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

5.2.2. Difracción de rayos X

De las aguas madres de la síntesis del complejo de dimetilplomo se obtuvieron unos cristales que, tras su análisis mediante difracción de rayos X, resultaron ser el compuesto Na [PbMe₂(OAc)₃].

Por recristalización de [PbPh₂(fspa)] en dmsO, se obtuvieron dos clases de cristales, de fórmulas [PbPh₂(fspa)(dmsO)] y [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO.

La recogida de datos se realizó a 100 K en los tres casos. Todos los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones calculadas. En la estructura de [PbPh₂(tspa)(dmsO)]·dmsO, el átomo de azufre S(7) se encuentra desordenado entre dos posiciones, con un porcentaje de ocupación en cada una de ellas de aproximadamente el 50%. Además, el refinamiento anisotrópico de O(7) fue restringido hacia un comportamiento isotrópico.

5.2.2.1. Na[PbMe₂(OAc)₃]

Los datos cristalográficos de la sal obtenida como producto secundario de la síntesis del complejo de dimetilplomo se muestran en la Tabla 5.3. En la unidad asimétrica sólo están presentes el átomo de plomo, los dos metilos, un grupo acetato y un átomo de sodio. De todos ellos el plomo, el sodio y los carbonos de los metilos tienen un factor de ocupación de 1/3. En la Figura 5.1 se muestra la unidad asimétrica con la numeración empleada.

Tabla 5.3: Datos cristalográficos de Na[PbMe₂(OAc)₃].

Compuesto	Na[PbMe ₂ (OAc) ₃]
Fórmula empírica	C ₈ H ₁₅ NaO ₆ Pb
Masa molecular	437.39 g/mol
Temperatura	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Cúbico, P2(1)3
Dimensiones de la celda unidad	a = b = c = 11.0845(8) Å
Volumen	1361.91(17) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 2.133 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	12.427 mm ⁻¹
F(000)	816
Tamaño del cristal	0.20 x 0.16 x 0.10 mm
Intervalo de θ para todos los datos	2.60 a 26.00 °
Nº reflexiones medidas / únicas [$R_{(int)}$]	911 / 911 [$R_{(int)} = 0.0612$]
Fact. de transmisión max/min	1.0000 / 0.6907
Datos / parámetros	911 / 49
Calidad del ajuste	1.022
Índice R final [$I > 2 \sigma(I)$]	$R1 = 0.0310$, $wR2 = 0.0584$

La estructura es una red infinita en la que los átomos de sodio actúan como puente. Cada átomo de plomo está unido a tres grupos acetato bidentados y a los dos átomos de carbono de los grupos metilo. A su vez, los grupos acetato se encuentran

enlazados a los átomos de sodio. Por tanto, el plomo presenta un índice de coordinación 8 en una geometría de bipirámide hexagonal (Figura 5.2). En la Tabla 5.4 se muestran los ángulos y las distancias de enlace más significativas.

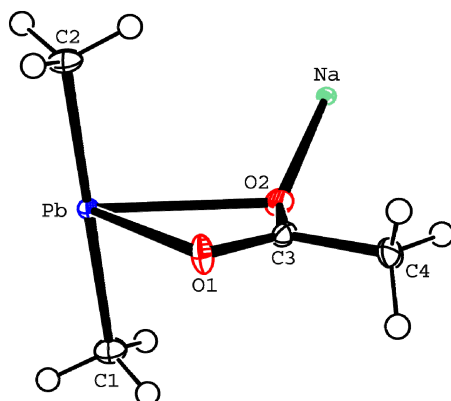


Figura 5.1: Unidad asimétrica y numeración atómica de Na[PbMe₂(OAc)₃].

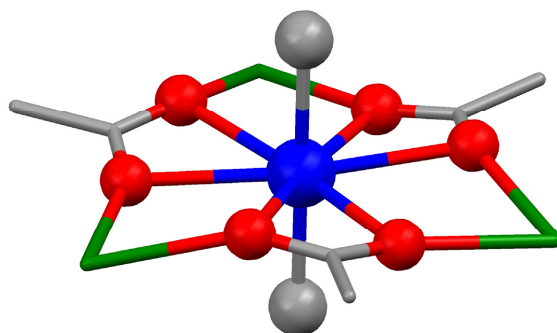


Figura 5.2: Entorno de coordinación del plomo en Na[PbMe₂(OAc)₃].

Tabla 5.4: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de Na[PbMe₂(OAc)₃].

Distancias de enlace		Ángulos	
Pb-O(1)	2.525(5)	O(1)-Pb-O(2)	51.56(18)
Pb-O(2)	2.547(6)	O(1)-Pb-C(1)	91.87(14)
Pb-C(1)	2.143(14)	O(2)**-Pb-O(1)	69.07(18)
Pb-C(2)	2.146(13)	O(2)-Pb-C(1)	85.32(13)
O(1)-Na*	2.366(6)	C(1)-Pb-C(2)	180.0(3)
O(2)-Na	2.395(6)		

Operaciones de simetría: * $-x-1/2, -y+1, z+1/2$; ** $-z+1, x+1/2, -y+3/2$

Los átomos de oxígeno de los grupos acetato y el átomo de plomo se encuentran aproximadamente en un plano (rms 0.1361). Las distancias plomo-oxígeno se corresponden con los valores de la bibliografía para acetatos bidentados de este metal¹, y también las distancias Pb-Me se corresponden con los valores típicos².

En el entorno más próximo al átomo de plomo hay tres iones sodio, cada uno de ellos enlazado a seis oxígenos de seis grupos acetato diferentes. De esta forma el sodio alcanza un número de coordinación seis en un entorno octaédrico distorsionado como se puede ver en la Figura 5.3. Se han encontrado otros ejemplos de sodio con este índice de coordinación enlazado también a seis átomos de oxígeno³.

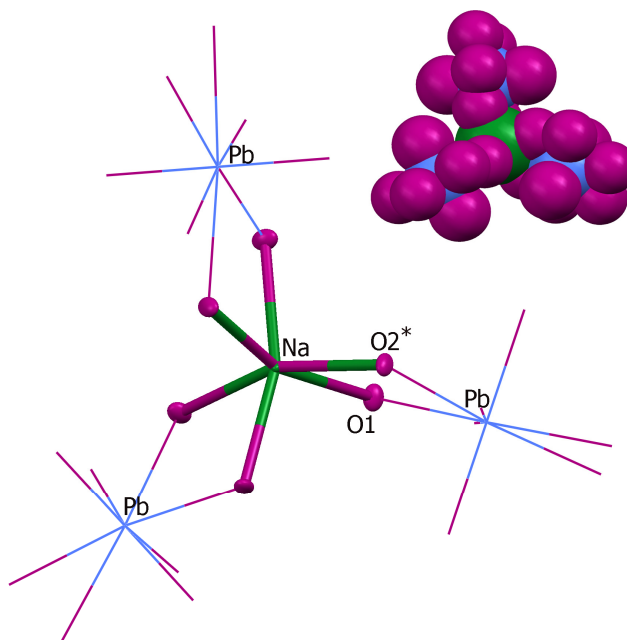


Figura 5.3: Entorno de coordinación del sodio en Na[PbMe₂(OAc)₃].

En la citada figura se puede observar que el sodio queda situado entre tres átomos de plomo, actuando como puente entre las unidades [PbC₂O₅]. Los valores de

¹ A. Morsalli, Xiao-Ming Chen; *J. Coord. Chem.*, (2004), 57, 1233-1241.

² G.M. Sheldrick, R. Taylor, *Acta Cryst.*, (1975), B31, 2740-2741.

³ R.L. Davidovich, A.V. Gerasimenko, V.B. Logvinova; *Zh. Neorg. Khim, Russ. J. Inorg. Chem.*, (2005), 50, 978-984.

las distancias de enlace entre el átomo sodio y los oxígenos de los grupos acetato se corresponden con otros valores de la bibliografía⁴.

En el plano ecuatorial del octaedro $[\text{NaO}_6]$ hay dos ángulos de enlace diferentes: el que forman con el Na dos átomos de oxígeno de dos grupos acetato unidos al mismo átomo de plomo (aproximadamente 50°) y el que forman dos átomos de oxígeno unidos a átomos de plomo distintos (aproximadamente 70°).

En la Figura 5.4 se puede ver la red tridimensional que se origina en el complejo $[\text{PbMe}_2(\text{OMe})_3]\text{Na}$, vista en la dirección de uno de los ejes.

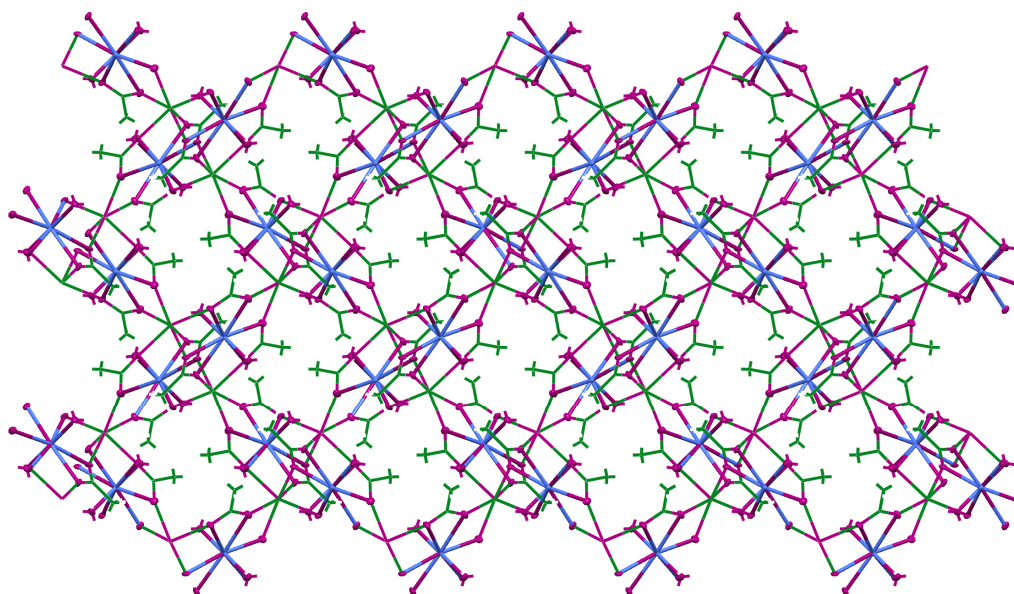


Figura 5.4: Reticulo cristalino de $\text{Na}[\text{PbMe}_2(\text{OAc})_3]$.

⁴ K.W. Terry, K. Su, T.D. Tilley, A.L. Rheingold, *Polyhedron*, (1998), 17, 891-897.

5.2.2.2. [PbPh₂(fspa)(dmsO)]

Este compuesto, que contiene una molécula de dmsO coordinada al centro metálico, cristaliza en el sistema monoclinico, como se puede ver en los datos cristalográficos de la Tabla 5.5 El átomo de plomo presenta un número de coordinación 6 y un entorno octaédrico distorsionado (Figura 5.5), estando unido a C(10) y C(20) de los grupos fenilo, O(1) y S(1) de una molécula de ligando, a O(1)* de un grupo carboxilato vecino y a O(4) de la molécula de dmsO. Las distancias y ángulos de enlace más destacados se pueden ver en la Tabla 5.6.

Tabla 5.5: Datos cristalográficos de [PbPh₂(fspa)(dmsO)].

Compuesto	[PbPh ₂ (fspa)(dmsO)]
Fórmula empírica	Pb C ₂₁ H ₂₀ O ₄ S ₂
Masa molecular	607.68 g/mol
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1) / c
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.9287(5) Å
	b = 17.0102(10) Å β = 103.644(2)°
	c = 12.7856(6) Å
Volumen	2098.41(19) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.924 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	8.263 mm ⁻¹
F(000)	1168
Tamaño del cristal	0.19 x 0.10 x 0.08 mm
Intervalo de θ para todos los datos	2.03 a 26.37 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	47571 / 4296 [R(int) = 0.0738]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.673132
Datos / parámetros	4296 / 253
Calidad del ajuste	1.046
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0262, wR2 = 0.0475

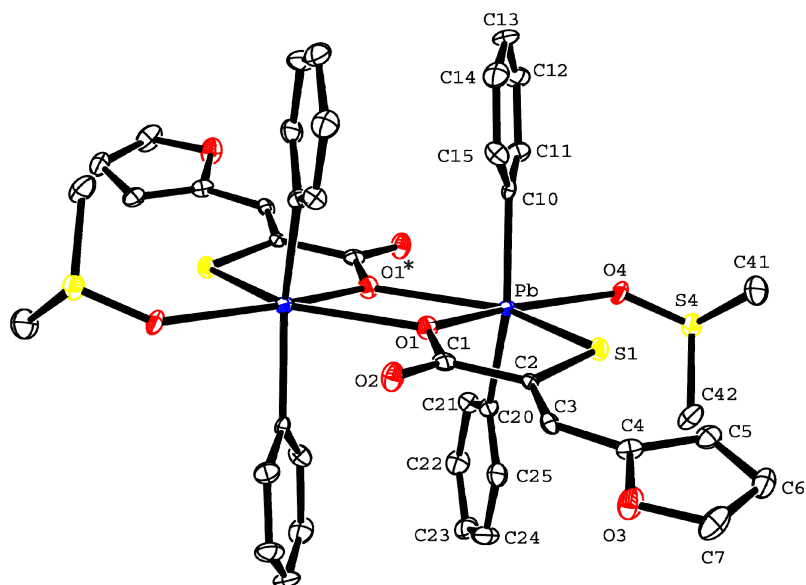


Figura 5.5: Estructura y numeración atómica de [PbPh₂(fspa)(dmsO)].

Tabla 5.6: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de [PbPh₂(fspa)(dmsO)].

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.6019(11)	S(1)–C(2)	1.757(4)
Pb–O(1)	2.279(3)	O(1)–C(1)	1.301(5)
Pb–O(1)*	2.592(3)	O(2)–C(1)	1.234(4)
Pb–O(4)	2.538(3)	C(1)–C(2)	1.508(5)
Pb–C(10)	2.163(4)	C(2)–C(3)	1.350(5)
Pb–C(20)	2.169(4)		
S(1)–Pb–O(1)	75.55(7)	Pb–S(1)–C(2)	99.45(14)
S(1)–Pb–O(1)*	139.21(6)	C(1)–O(1)–Pb	125.9(2)
S(1)–Pb–O(4)	86.69(7)	S(1)–C(2)–C(1)	119.8(3)
S(1)–Pb–C(10)	102.45(11)	S(1)–C(2)–C(3)	123.4(3)
S(1)–Pb–C(20)	104.16(11)	C(2)–C(1)–O(1)	117.2(3)
O(1)–Pb–O(1)*	63.66(11)	O(2)–C(1)–O(1)	121.9(4)
O(1)–Pb–O(4)	161.96(10)	O(2)–C(1)–C(2)	120.9(4)
O(1)–Pb–C(10)	96.43(12)	C(2)–C(3)–C(4)	129.0(4)
O(1)–Pb–C(20)	100.46(12)		
O(1)*–Pb–O(4)	134.00(9)		
O(1)*–Pb–C(10)	82.74(12)		
O(1)*–Pb–C(20)	84.17(12)		
O(4)–Pb–C(10)	84.15(12)		
O(4)–Pb–C(20)	86.77(12)		
C(10)–Pb–C(20)	151.28(15)		

Operación de simetría: * -x+2, -y, -z+1

Las tres distancia Pb-O de la estructura son mayores que la suma de los radios covalentes de ambos átomos (2.12 Å)⁵. La distancia Pb-O(1) es la más pequeña, con un valor de 2.279 Å, mientras que las otras dos, Pb-O(1)* y Pb-O(4), tienen valores muy próximos a 2.5 Å. Si comparamos las distancias de enlace en el complejo con las del ligando libre, comentado en el capítulo 2, vemos que no hay modificaciones importantes.

El átomo de oxígeno O(1) se encuentra enlazado a dos átomos de plomo formando así un puente asimétrico Pb-O····Pb. Estos enlaces forman un romboide planar Pb₂O₂ (rms = 0.0817) en el cual los dos átomos de plomo se encuentran a una distancia de 4.142 Å.

Los ángulos del plano ecuatorial se encuentran distorsionados con respecto a la situación ideal de 90°, siendo S(1)-Pb-O(4) el más próximo a este valor. El valor más pequeño es 66.33° y corresponde al ángulo O(1)-Pb-O(1)* del romboide, mientras que O(1)*-Pb-O(4) presenta el mayor valor (134.00°). También se encuentra distorsionado el ángulo C(10)-Pb-C(20) (151.28°), por la inclinación de los anillos fenilo hacia O(1)*-Pb-O(4) para disminuir el impedimento estérico.

La estructura tiene cinco enlaces de hidrógeno, cuyos valores se pueden ver en la Tabla 5.7. Tres de esos enlaces se forman dentro del dímero por lo que no afectan al empaquetamiento del compuesto. Los dos enlaces restantes, que unen los átomos C(5)-O(2) y C(14)-O(3), provocan la unión entre los dímeros. Estos enlaces se representan en la Figura 5.6.

Tabla 5.7: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(fspa)(dms)].

D-H···A	d(D-H)	d(H···A)	d(D···A)	>DHA
C(42)-H(42B)...S(1)	0.96	2.94	3.794(4)	148.4
C(5)-H(5)...S(1)	0.93	2.79	3.290(4)	114.6
C(21)-H(21)...O(2) ^a	0.93	2.52	3.269(5)	137.4
C(5)-H(5)...O(2) ^b	0.93	2.48	3.120(5)	126.4
C(14)-H(14)...O(3) ^c	0.93	2.71	3.608(5)	161.3

Operaciones de simetría: a) $-x+2, -y, -z+1$; b) $x, -y+1/2, z-1/2$; c) $x-1, y, z$.

⁵ B. Cordero, V. Gómez, A.E. Platero-Plats, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez; *Dalton Trans.* (2008), 2832-2838.

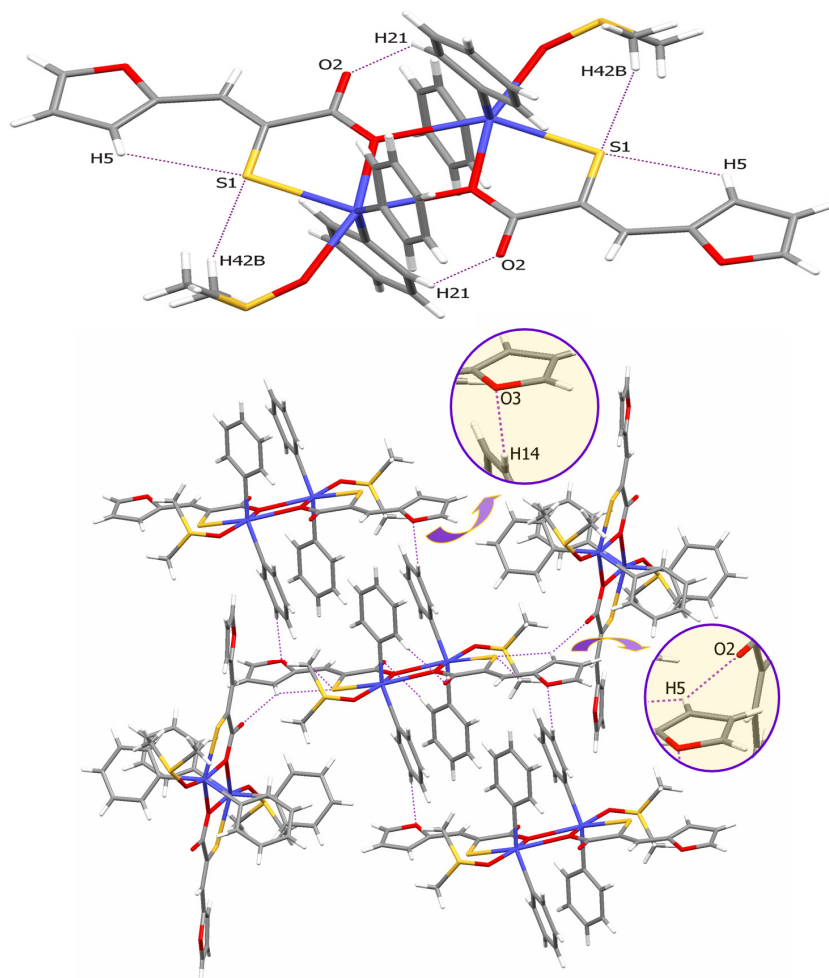


Figura 5.6: Enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dms})]$.

Además de los enlaces de hidrógeno, la estructura presenta cuatro interacciones CH- π diferentes; dos de ellas tienen lugar dentro del dímero y se forman entre el anillo fenilo C(20)-C(25) y los hidrógenos H(15) (3.337 Å) y H(42A) (3.417 Å) (Figura 5.7). Las otras dos interacciones producen la unión de tres moléculas de dímero distintas y tienen una distancia menor que las ya comentadas; se forman entre el anillo C(4)-O(3) y los hidrógenos H(14) y H(42C) con unas distancias entre el hidrógeno y el centroide del anillo de 2.771 y 2.941 Å respectivamente (Figura 5.8).

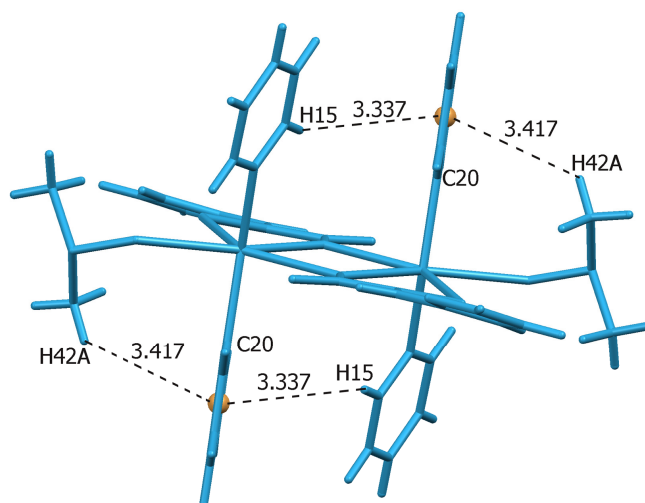


Figura 5.7: Interacciones CH- π de [PbPh₂(fspa)(dmsO)].

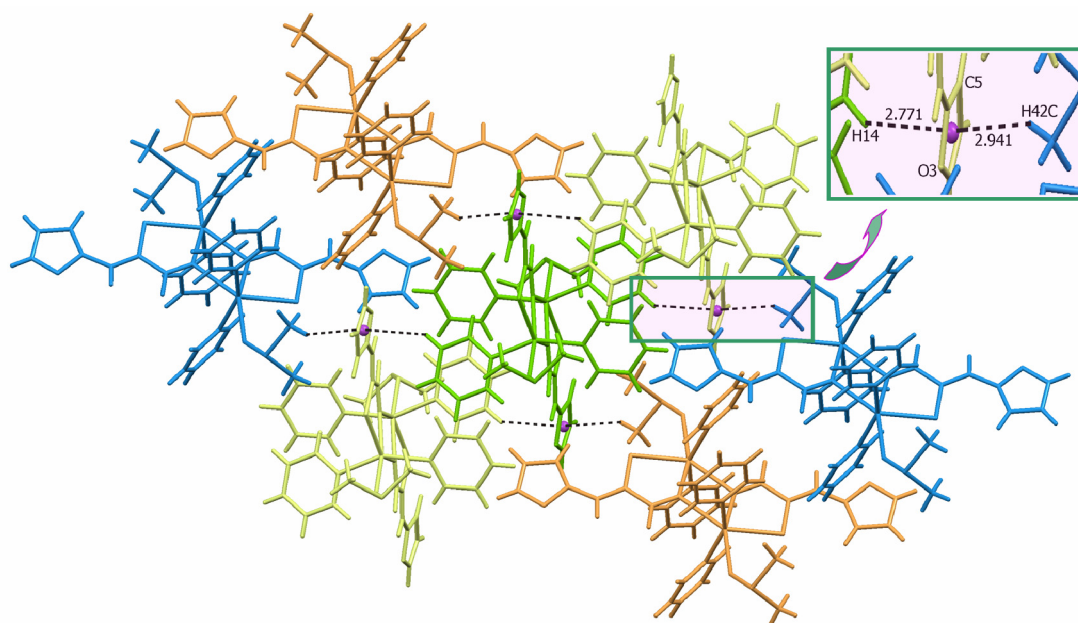


Figura 5.8: Interacciones CH- π interdiméricas de [PbPh₂(fspa)(dmsO)].

El resultado de todo ello es una distribución en cadenas que crecen a lo largo del eje x , como se puede ver en la Figura 5.9. La orientación de los dímeros en las cadenas se va alternando.

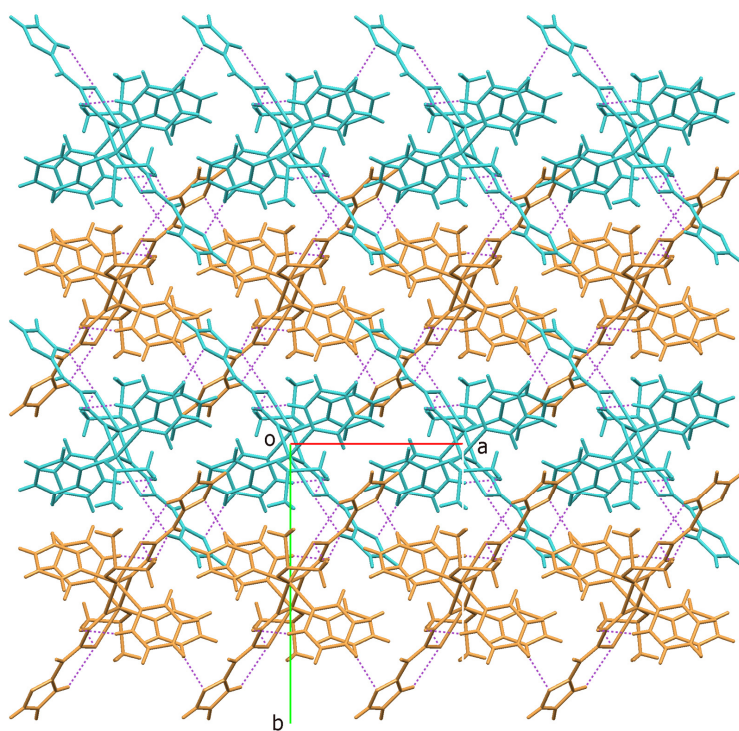


Figura 5.9: Empaquetamiento de $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dmsO})]$.

5.2.2.3. [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO

La estructura de este compuesto es muy similar a la anterior; la diferencia está en la presencia de una molécula adicional de dmsO no coordinada al centro metálico pero que participa en los enlaces de hidrógeno que se forman. En la Tabla 5.8 se pueden ver los datos cristalográficos y en la Figura 5.10 se muestra un esquema numerado del compuesto. En la Tabla 5.9 se encuentran las distancias y ángulos de enlace del entorno del plomo y en la Tabla 5.10 aparecen las de los ligandos.

Tabla 5.8: Datos cristalográficos de [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO

Compuesto	[PbPh ₂ (fspa)(dmsO)]·dmsO
Fórmula empírica	Pb C ₂₃ H ₂₆ O ₅ S ₃
Masa molecular	685.81 g/mol
Temperatura	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 13.9399 (3) Å; α = 98.912(2)° b = 14.1141(5) Å; β = 93.7660(10)° c = 14.7429(4) Å; γ = 119.5590(10)°
Volumen	2458.20(12) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.853 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	7.150 mm ⁻¹
F(000)	1336
Tamaño del cristal	0.33 x 0.18 x 0.12 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.42 a 26.37 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	101403 / 10077 [R(int) = 0.0407]
Fact. de transmisión max/min	0.424 / 0.233
Datos / parámetros	10077 / 587
Calidad del ajuste	1.014
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0198, wR2 = 0.0386

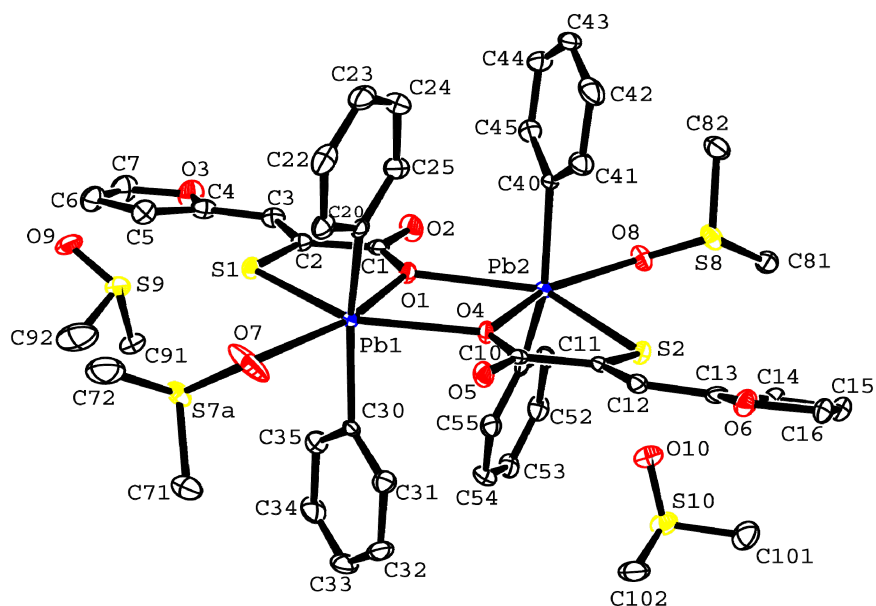


Figura 5.10: Estructura numerada de $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$

Tabla 5.9: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlace de $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$.

Entorno del plomo 1		Entorno del plomo 2	
Pb(1)–S(1)	2.5919(7)	Pb(2)–S(2)	2.5736(7)
Pb(1)–O(1)	2.292(2)	Pb(2)–O(4)	2.323(2)
Pb(1)–O(4)	2.5689(18)	Pb(2)–O(1)	2.6605(18)
Pb(1)–O(7)	2.492(2)	Pb(2)–O(8)	2.481(2)
Pb(1)–C(20)	2.168(3)	Pb(2)–C(40)	2.168(3)
Pb(1)–C(30)	2.172(3)	Pb(2)–C(50)	2.170(3)
S(1)–Pb(1)–O(1)	76.15(5)	S(2)–Pb(2)–O(4)	75.06(5)
S(1)–Pb(1)–O(4)	140.19(5)	S(2)–Pb(2)–O(1)	136.96(5)
S(1)–Pb(1)–O(7)	85.11(8)	S(2)–Pb(2)–O(8)	82.32(5)
S(1)–Pb(1)–C(20)	97.36(7)	S(2)–Pb(2)–C(40)	104.91(8)
S(1)–Pb(1)–C(30)	101.43(8)	S(2)–Pb(2)–C(50)	100.31(7)
O(1)–Pb(1)–O(4)	64.04(6)	O(4)–Pb(2)–O(1)	62.13(6)
O(1)–Pb(1)–O(7)	161.06(9)	O(4)–Pb(2)–O(8)	156.71(7)
O(1)–Pb(1)–C(20)	98.71(10)	O(4)–Pb(2)–C(40)	96.99(9)
O(1)–Pb(1)–C(30)	97.48(9)	O(4)–Pb(2)–C(50)	102.93(10)
O(4)–Pb(1)–O(7)	134.63(9)	O(1)–Pb(2)–O(8)	140.72(7)
O(4)–Pb(1)–C(20)	88.98(8)	O(1)–Pb(2)–C(40)	85.35(8)
O(4)–Pb(1)–C(30)	84.34(8)	O(1)–Pb(2)–C(50)	85.74(8)
O(7)–Pb(1)–C(20)	86.27(10)	O(8)–Pb(2)–C(40)	83.37(9)
O(7)–Pb(1)–C(30)	83.37(10)	O(8)–Pb(2)–C(50)	86.34(9)
C(20)–Pb(1)–C(30)	157.64(12)	C(40)–Pb(2)–C(50)	151.13(12)

Tabla 5.10: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO.

Ligando 1		Ligando 2	
S(1)–C(2)	1.753(3)	S(2)–C(11)	1.745(3)
O(1)–C(1)	1.297(4)	O(4)–C(10)	1.300(3)
O(2)–C(1)	1.224(4)	O(5)–C(10)	1.231(4)
C(1)–C(2)	1.518(4)	C(10)–C(11)	1.514(4)
C(2)–C(3)	1.352(4)	C(11)–C(12)	1.355(4)
Pb(1)–S(1)–C(2)	100.08(10)	Pb(2)–S(2)–C(11)	100.49(9)
C(1)–O(1)–Pb(1)	125.76(18)	C(10)–O(4)–Pb(2)	124.77(18)
S(1)–C(2)–C(1)	120.3(2)	S(2)–C(11)–C(10)	119.5(2)
S(1)–C(2)–C(3)	122.4(2)	S(2)–C(11)–C(12)	122.9(2)
C(2)–C(1)–O(1)	117.3(3)	C(11)–C(10)–O(4)	116.8(3)
O(2)–C(1)–O(1)	122.1(3)	O(5)–C(10)–O(4)	122.1(3)
O(2)–C(1)–C(2)	120.6(3)	O(5)–C(10)–C(11)	121.0(3)
C(2)–C(3)–C(4)	127.5(3)	C(11)–C(12)–C(13)	126.9(3)

Cada átomo de plomo tiene un número de coordinación seis en un entorno octaédrico distorsionado, semejante al de la estructura anterior.

Las distancias del entorno del metal son prácticamente iguales en los dos átomos de plomo, y a su vez muy parecidas a las encontradas en la estructura [PbPh₂(fspa)(dmsO)]. Los dos átomos de plomo y los oxígenos que actúan como puente entre ellos se encuentran en un plano (rms 0.0188), siendo los ángulos formados por los dos oxígenos con cada átomo de plomo de 64.04 y 62.13°, bastante alejados de los 90° del octaedro ideal.

Los restantes ángulos del plano ecuatorial también se encuentran distorsionados siendo O(7)–Pb(1)–O(4) y O(8)–Pb(2)–O(1) los mayores, con valores de 134.63 y 140.72°. Los anillos fenilo se inclinan hacia esa parte de la estructura para disminuir el impedimento estérico, provocando que los ángulos C–Pb–C adopten valores cercanos a 150°.

Como en el caso del compuesto [PbPh₂(tspa)(dmsO)]·dmsO (p.135), los enlaces de hidrógeno se forman en el dímero o entre éste y la molécula de dmsO no coordinada. Los valores de las distancias y de los ángulos de estos enlaces se muestran en la Tabla 5.11 y en la Figura 5.11 se puede ver una representación de los mismos.

Tabla 5.11: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(5)-H(5)...S(1)	0.93	2.68	3.196(3)	115.4
C(14)-H(14)...S(2)	0.93	2.70	3.200(3)	114.6
C(31)-H(31)...O(5)	0.93	2.56	3.370(4)	145.1
C(45)-H(45)...O(2)	0.93	2.71	3.418(4)	133.8
C(16)-H(16)...O(10) ^a	0.93	2.54	3.387(4)	151.8
C(101)-H(10C)...O(6) ^a	0.96	2.70	3.632(4)	163.1
C(22)-H(22)...O(9) ^b	0.93	2.62	3.483(4)	155.0
C(72)-H(72C)...O(10) ^c	0.96	2.55	3.413(5)	149.1
C(81)-H(81B)...O(9) ^d	0.96	2.52	3.315(4)	140.1
C(82)-H(82C)...O(9) ^d	0.96	2.69	3.453(4)	136.4
C(91)-H(91 ^a)...O(3) ^e	0.96	2.52	3.356(5)	145.2
C(102)-H(10F)...S(1) ^f	0.96	2.93	3.844(3)	159.4

Operaciones de simetría: a) $-x, -y, -z$; b) $-x+2, -y+1, -z+1$; c) $-x+1, -y+1, -z+1$; d) $x-1, y-1, z-1$; e) $-x+2, -y+2, -z+1$; f) $x-1, y, z$

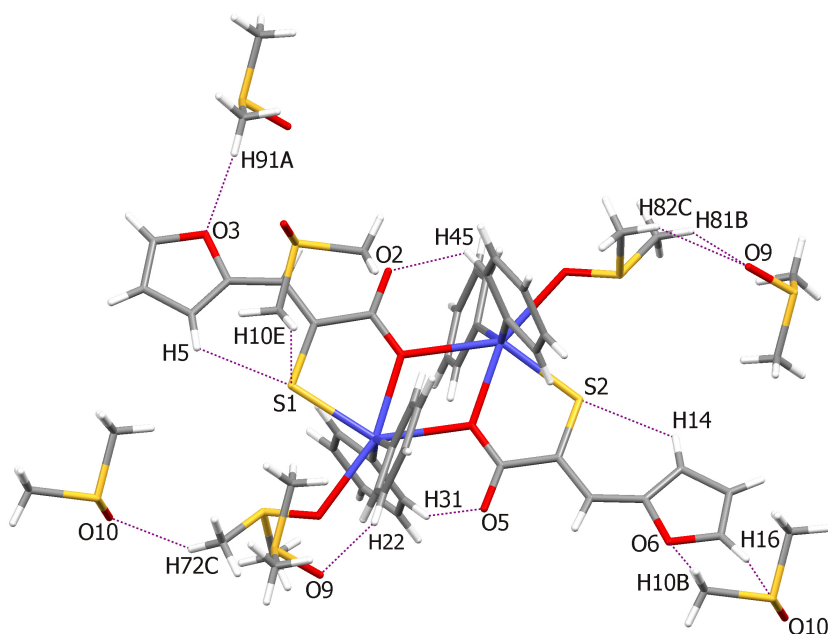


Figura 5.11: Representación de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO.

Al igual que los enlaces de hidrógeno, las interacciones CH- π de los dos compuestos son muy similares. De hecho presentan la misma interacción en la que interviene el anillo del ligando y da lugar a la formación de cadenas (Figura 5.12 b)).

La presencia de la molécula de dmsó sin coordinar provoca que el empaquetamiento de este compuesto sea menos compacto que el de [PbPh₂(fspa)(dmsó)] (Figura 5.13).

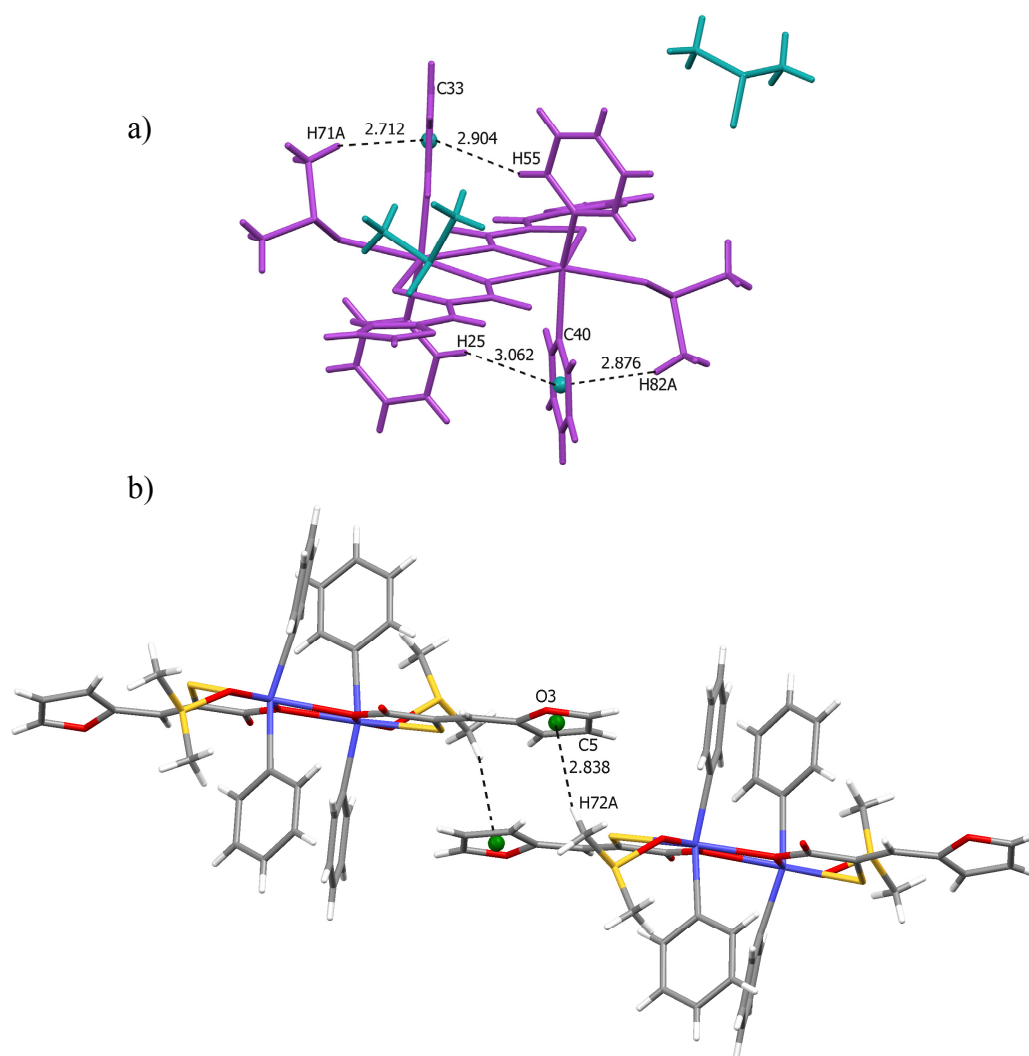


Figura 5.12: Interacciones CH- π de [PbPh₂(fspa)(dmsó)]·dmsó.

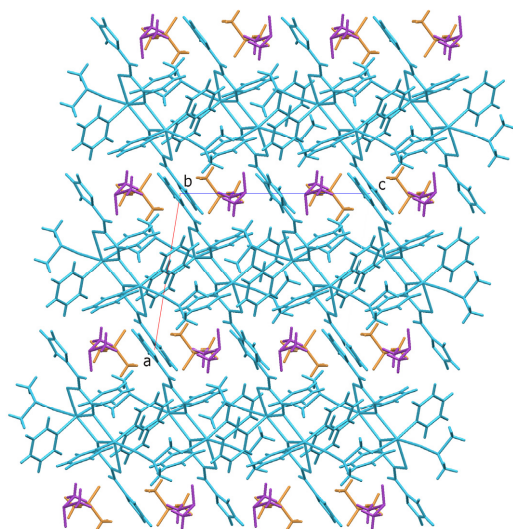


Figura 5.13: Empaquetamiento de [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO.

5.2.3. Espectroscopia infrarroja

Para el estudio IR se seleccionaron aquellas bandas del ligando que sufren alguna modificación al coordinarse al centro metálico: las bandas de tensión simétrica y asimétrica del grupo carboxilato, así como la separación entre las mismas y las bandas $\nu(\text{SH})$ y $\delta(\text{OH})$. La posición de estas bandas se puede ver en la Tabla 5.12.

Tabla 5.12: Bandas de mayor interés del espectro IR del ligando H₂fspa y sus complejos.

Compuesto	$\nu(\text{SH})$	$\delta(\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{C=O})/\nu_a(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{OH})$	$\nu(\text{C-O})/\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
H ₂ fspa	2568 f*	-	1663 mf	1417 f	1264 mf	399
[Pb(fspa)]	-	-	1513 mf	-	1328 mf	185
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	-	1610 f	1520 mf	-	1327 mf	193
[PbMe ₂ (fspa)]	-	-	1529 mf	-	1356 mf	173
[PbPh ₂ (fspa)]	-	-	1517 mf	-	1356 mf	161
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂]	-	1612 f	1541 mf	-	1342 mf	199

*mf: muy fuerte f: fuerte

En los complejos se produce la desaparición de las bandas $\nu(\text{SH})$ y $\delta(\text{OH})$ debido a la desprotonación del grupo tiol y del ácido carboxílico y encontramos solamente las bandas del grupo carboxilato como se puede ver en el espectro del complejo de [Pb(fspa)] en la Figura 5.14.

Los valores de $\Delta\nu$ en los derivados de plomo(II), dimetilplomo(IV) y difenilplomo(IV) de estequiometría 1:1 son 185, 173 y 161 cm⁻¹ respectivamente, y se encuentran en el intervalo para grupos carboxilato bidentado puente. Para el complejo de Pb(II) este valor es mayor que para los complejos organometálicos como ya se observó en el ligando H₂tspa.

En los compuestos que contienen los cationes diisopropilamonio, también está presente la banda $\delta(\text{NH}_2^+)$, aproximadamente a 1600 cm⁻¹, como se puede ver en el espectro de [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂], Figura 5.15. En estos derivados los valores obtenidos para $\Delta\nu$ son intermedios a los que presentan los ligandos monodentados y los observados en ligandos bidentados. Sin embargo, son a la vez muy próximos a los

obtenidos en un compuesto de cadmio(II) con el ácido 3-fenil-2-sulfanilpropenoico⁶, en donde el grupo carboxilato actúa como monodentado. Por tanto, al igual que se sugirió en el caso de ese complejo, se propone que el carboxilato en $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{fspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{fspa})_2]$ actúa como monodentado, y el bajo valor de $\Delta\nu$ se debe a que el oxígeno no coordinado forma enlaces hidrógeno con los cationes diisopropilamonio.

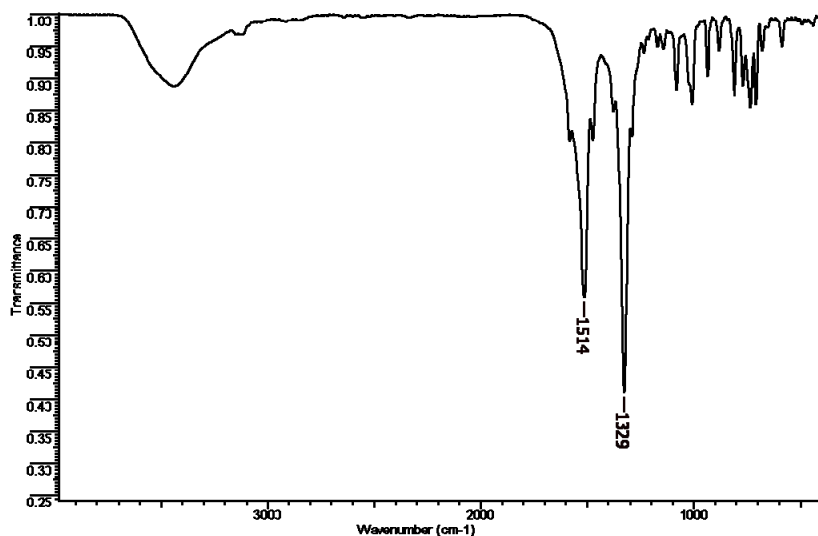


Figura 5.14: Espectro de infrarrojo ($4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Pb}(\text{fspa})]$.

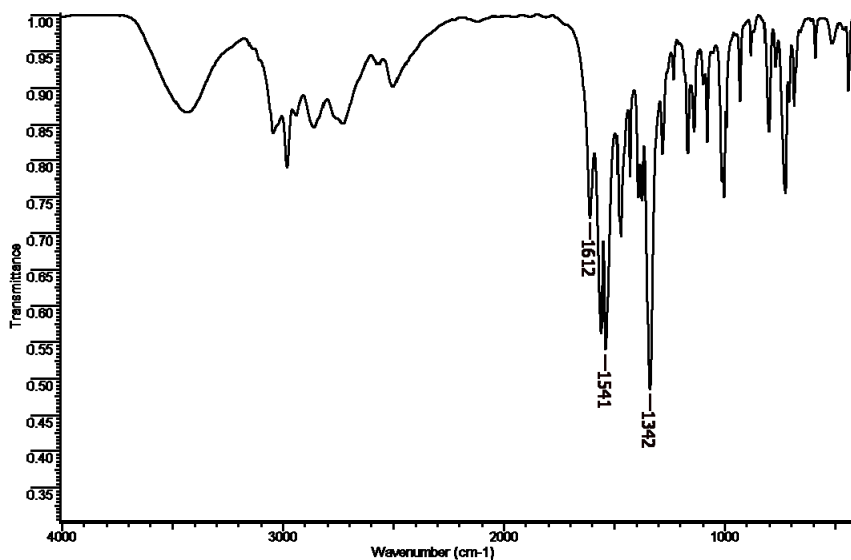


Figura 5.15: Espectro de infrarrojo de $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{fspa})_2]$.

⁶ J.S. Casas, E.E. Castellano, M.D. Couce, M. García-Vega, A. Sánchez, A. Sánchez-González, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2010), 39, 3931-3943.

5.2.4. Espectrometría de masas

Se registraron espectros de masas ESI en el modo de ion positivo para todos los complejos, excepto en el caso de [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂] para el que se midió el espectro FAB, también de ion positivo, empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico. Los picos más relevantes de dichos espectros se muestran en la Tabla 5.13

Para todos los complejos de estequiometría 1:1 se identificó el pico del ion molecular protonado; de hecho, para el complejo de difenilplomo es el único pico que aparece en el espectro. Para el complejo de dimetilplomo también se observan los picos correspondientes a trimetilplomo, dimetilplomo y monometilplomo, además del pico del ion molecular desmetilado que se corresponde con [Pb(fspa)] (Figura 5.16).

Tabla 5.13: Especies metaladas más relevantes de los espectros de masas de los complejos de H₂fspa.

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[Pb(fspa)]	377 (46)	[M + H]
	253 (100)	[PbCO ₂ +H]
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	753 (4)	([Pb(fspa)] ₂ +H)
	545 (2)	([Pb(fspa) ₂]+H)
	420 (11)	([Pb(fspa)]+CO ₂)
	377 (100)	([Pb(fspa)]+H)
	333 (2)	([Pb(fspa)+H]-CO ₂)
[PbMe ₂ (fspa)]	815 (15)	[2M+H]
	409 (76)	[M+H]
	377 (59)	[Pb(fspa)]
	283 (36)	[PbMe ₂ (CO ₂)+H]
	254 (44)	[Me ₃ Pb]
	239 (6)	[Me ₂ Pb+H]
[PbPh ₂ (fspa)]	223 (47)	[MePb]
	531 (14)	[M + H]
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂]	632 (30)	[HQ][PbPh ₂ (fspa) ₂]
	531 (48)	[PbPh ₂ (fspa)]
	377 (12)	[Pb(fspa)]
	285 (44)	[PbPh]

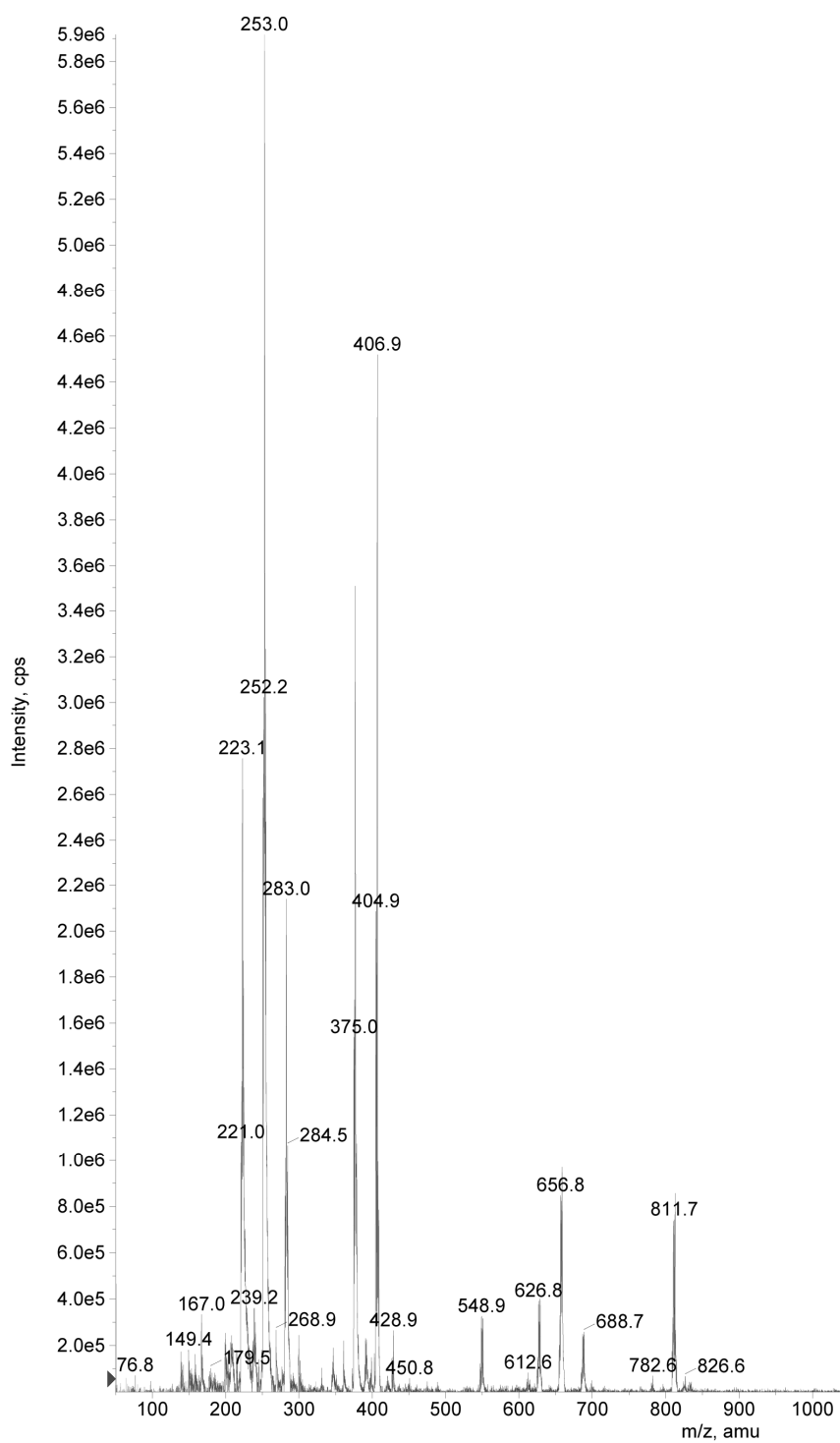


Figura 5.16: Espectro de masas ESI (+) de $[PbMe_2(fspa)]$.

En el complejo de difenilplomo(IV) con diisopropilamina aparece el pico en el que se ha perdido uno de los cationes diisopropilamonio, así como el correspondiente al anión $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})_2]^-$. El pico más intenso en estos compuestos se corresponde con el del complejo de estequiometría 1:1, como se puede observar en el espectro de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{fspa})_2]$, Figura 5.17.

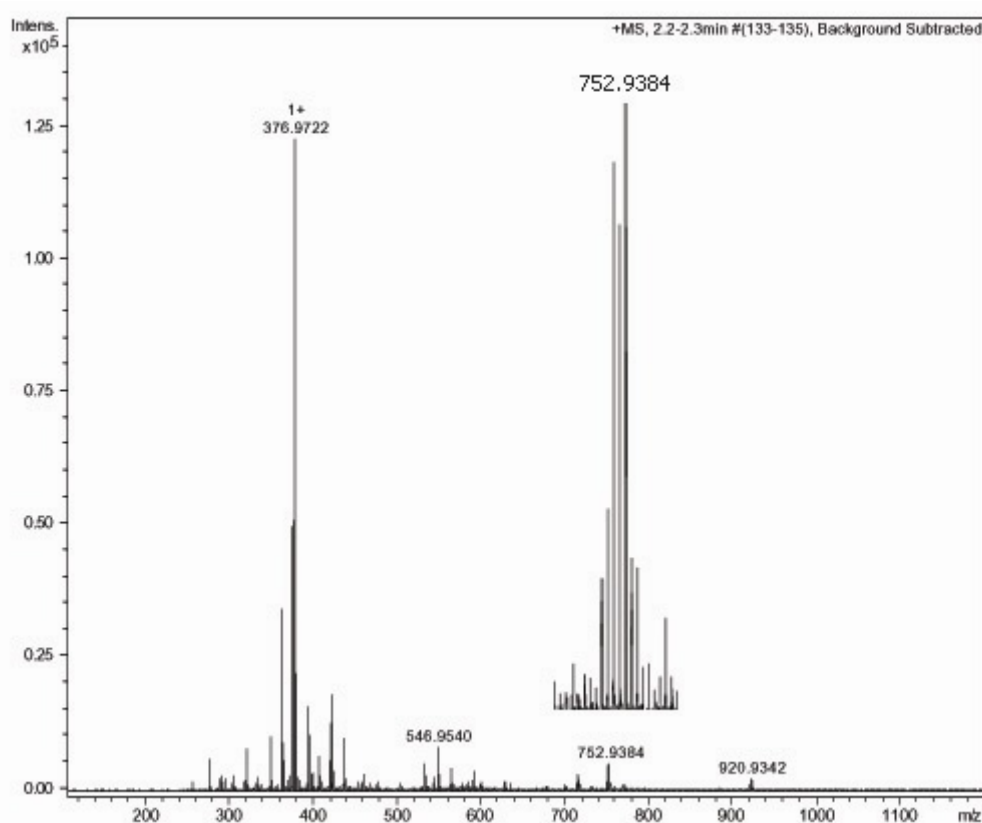


Figura 5.17: Espectro de masas ESI (+) de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{fspa})_2]$.

5.2.5. Resonancia magnética nuclear

Todos los espectros de los complejos fueron registrados en dms_o-d₆ excepto el del complejo de dimetilplomo para el que se utilizó dmf-d₇ ya que fue registrado a baja temperatura (-20°C).

5.2.5.1. RMN de ¹H

En ninguno de los espectros aparece la señal correspondiente al ácido carboxílico que aparecía en el espectro del ligando, lo que confirma la desprotonación de este grupo al coordinarse al centro metálico. En la Tabla 5.14 se puede ver la posición de las señales del ligando y sus complejos. En la Figura 5.18 se recoge una ampliación de la zona aromática de los espectros.

La coordinación del ligando al metal a través del átomo de azufre se confirma por el desplazamiento de la señal de C(3)H a campo alto^{7,8,9}. Para los complejos de Pb(II) el desplazamiento de esta señal es mayor, lo que parece indicar una interacción más fuerte a través del átomo de azufre es estos dos compuestos. Los desplazamientos de las señales de los protones del anillo son similares en todos los complejos: C(7)H y C(6)H se desplazan a campo alto mientras que la señal de C(5)H se desplaza a campo bajo.

Los cambios en la esfera de coordinación en los complejos de dimetil- y difenilplomo(IV) se ven reflejados en la variación de las constantes de acoplamiento ⁿJ(¹H-²⁰⁷Pb). Para [PbMe₂(fspa)], el valor de ²J(¹H-²⁰⁷Pb) es 129.4 Hz, un valor muy similar al del compuesto [PbMe₂(tspa)]. Esta constante es menor que las encontradas para otros complejos de dimetilplomo en dms_o¹⁰, y se corresponde con un número de coordinación menor que cinco.

⁷ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M. García-Vega, M. Rosende, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Polyhedron*, (2008), 27, 2436-2446.

⁸ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2003), 4754-4761.

⁹ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2005), 1707-1715.

¹⁰ T. Majima, Y. Kawasaki; *Bull. Chem. Soc. Japan*, (1979), 52, 73-78.

Tabla 5.14: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹H de H₂fspa y sus complejos.

RMN ¹ H	C(3)H	C(5)H	C(6)H	C(7)H	Me/ Ph	HQ
H ₂ fspa	7.53 s* (1)	6.93 d (1)	6.69 dd (1)	7.90 d (1)	-	-
H ₂ fspa**	7.64 s (1)	6.98 d (1)	6.73 dd (1)	7.93 d (1)	-	-
[Pb(fspa)]	7.34 s (1)	7.18 d (1)	6.66 dd (1)	7.75 d (1)	-	-
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	7.32 s (2)	7.19 d (2)	6.47 dd (2)	7.47 d (2)	-	CH ₃ 1.16(d,24) CH 3.26(sept,4)
[PbMe ₂ (fspa)]**	7.66 s (1)	7.36 d (1)	6.66 sa (1)	7.75 sa (1)	2.17, s (6) ² J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 129.4 Hz	-
[PbPh ₂ (fspa)]	7.52 s (1)	7.19 d (1)	6.61 dd (1)	7.70 d (1)	H _o : 7.87 d (4) ³ J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 169.4 Hz H _m : 7.56 t (4) H _p : 7.43 t (2)	-
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂]	7.39 s (2)	7.21 sa (2)	6.53 sa (2)	7.55 sa (2)	H _o : 7.97 d (4) ³ J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 166.9 Hz H _m : 7.32 t(4) H _p : 7.22 t (2)	CH ₃ 1.11(d,24) CH 3.20(sept,4)

* t: triplete d: doblete s: singlete m: multiplete sa: singlete ancho sept: septuplete; ** dmf-d₇

Para el acetato de difenilplomo la constante de acoplamiento ³J(¹H-²⁰⁷Pb) tiene un valor de 205.5 Hz, mientras que en los complejos este valor se reduce hasta 169.4 Hz para [PbPh₂(fspa)] y 166.9 Hz en [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂]. Estos valores son muy similares para los encontrados en el complejos de H₂tspa y sugieren un número de coordinación entre cinco y seis^{11,12,13}.

¹¹ S.N. Ólafsson, C. Flensburg, P. Andersen; *Dalton Trans.*, (2000), 4360-4368.

¹² D.G. Calatayud, E. López-Torres, M.A. Mendiola; *Inorg. Chem.*, (2007), 46, 10434-10443.

¹³ J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, A. Touceda; *Polyhedron*, (2009), 28, 1029-1039.

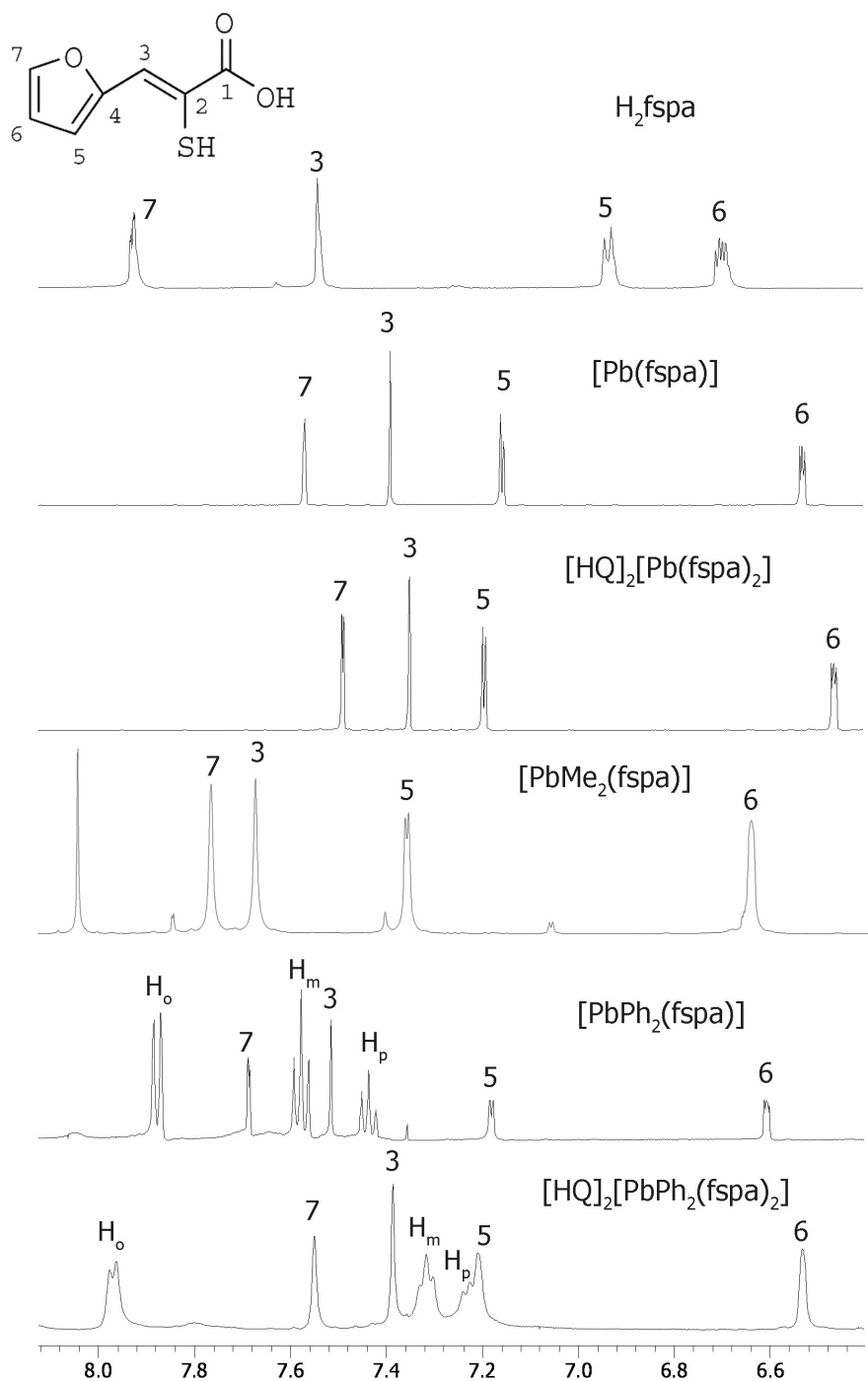


Figura 5.18: Ampliación de los espectros de ligando y complejos.

5.2.5.2. RMN de ¹³C

Para realizar la asignación de las señales de los espectros de RMN de ¹³C fue necesario realizar las correlaciones HMQC y HMBC en los complejos [Pb(fspa)], [PbMe₂(fspa)], [PbPh₂(fspa)] y [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂]. En la Tabla 5.15 se muestran los desplazamientos químicos del ligando y los complejos, en la Figura 5.19 el espectro de [HQ]₂[PbPh₂(fspa)₂] y en la Figura 5.20 una ampliación del espectro de [PbPh₂(fspa)]. Para estos compuestos, las señales que presentan mayor variación en los complejos respecto al ligando libre son C(1) y C(2), que se corresponden con los átomos de carbono de los grupos carboxilato y tiolato.

Tabla 5.15: Desplazamientos químicos (ppm) de los espectros de RMN de ¹³C de H₂fspa y sus complejos.

RMN ¹³ C	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	Me/ Ph	HQ
H ₂ fspa	166.4	120.6	121.2	150.4	115.2	112.8	145.0	-	-
H ₂ fspa**	166.8	121.3	122.3	151.6	115.6	113.4	145.6	-	-
[Pb(fspa)]	181.6	137.2	123.4	153.5	111.8	112.1	141.1	-	-
[HQ] ₂ [Pb(fspa) ₂]	178.6	140.1	120.3	154.5	109.9	111.6	141.1	-	CH ₃ 19.2 CH 45.8
[PbMe ₂ (fspa)]**	175.4	135.2	122.3	154.4	113.2	113.2	143.2	33.1	-
[PbPh ₂ (fspa)]	172.4	133.1	121.4	152.7	111.8	112.2	142.2	C _i : 163.6 C _o : 134.1 C _m : 130.0 C _p : 129.9	-
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (fspa) ₂]	171.2	139.6	117.0	154.3	110.0	111.7	140.6	C _i : 165.9 C _o : 134.7 C _m : 128.5 C _p : 127.8	CH ₃ 18.7 CH 45.8

** dmf-d₇

La señal de C(1) se desplaza a campo bajo, lo que indica la coordinación a través del grupo carboxilato. Para [Pb(fspa)], este desplazamiento es mayor que en los otros complejos lo que sugiere un mayor comportamiento bidentado del grupo

carboxilato^{14,15}. El desplazamiento, a campo bajo, de la señal de C(2) confirma la coordinación a través del átomo de azufre del tiolato^{8,16}. Este desplazamiento es mayor en los complejos de estequiometría 2:1:2, lo que pudiera derivar de un enlace Pb-S más fuerte en estos complejos.

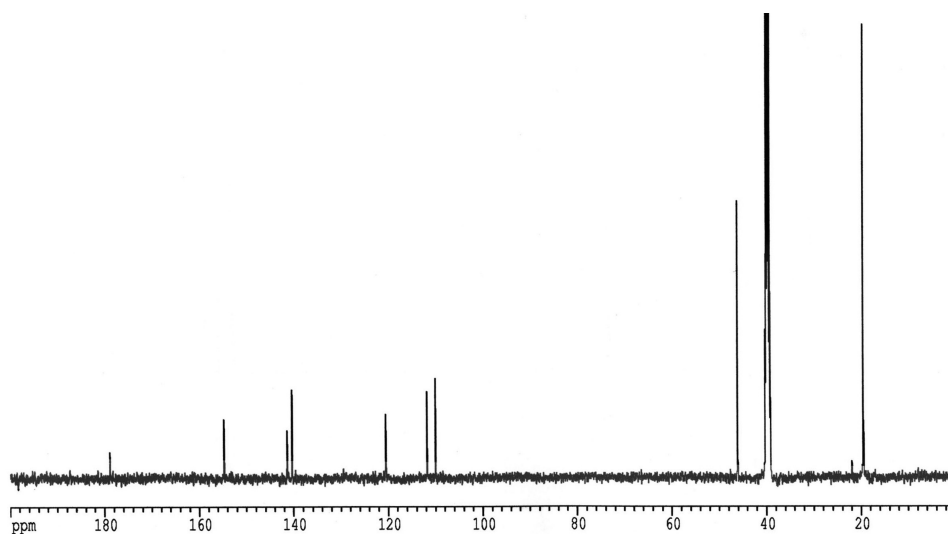


Figura 5.19: Espectro de RMN de ¹³C de [HQ]₂[Pb(fspa)₂].

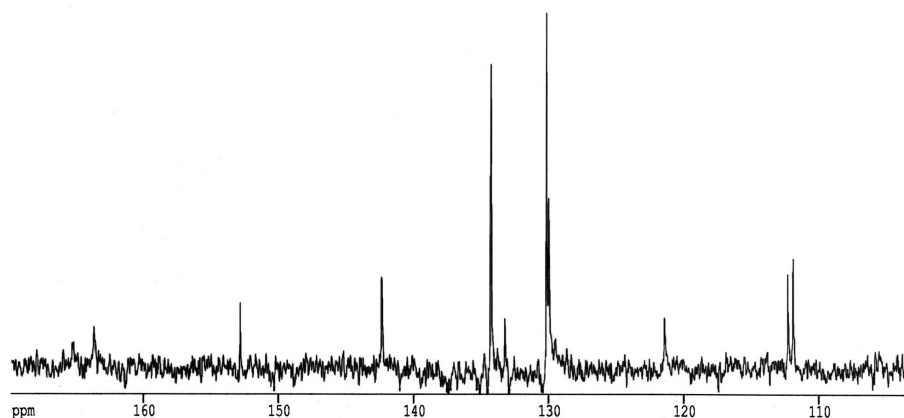


Figura 5.20: Ampliación del espectro de RMN de ¹³C de [PbPh₂(fspa)].

¹⁴ A. Chaudhary, M. Agarwal, R.V. Singh; *App. Organomet. Chem.*, (2006), 20, 295-303.

¹⁵ K. Gadjá-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vertes, J. Holecek, A. Lycka; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1997), 2201-2205.

¹⁶ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo y J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1521.

Para los complejos organometálicos sólo se observan alguna variación, aunque poco significativa, en los átomos de carbono que se encuentran directamente enlazados al metal.

5.2.5.3. RMN de ²⁰⁷Pb

Se registró el espectro de RMN de ²⁰⁷Pb de los complejos de difenilplomo(IV) (Figura 5.21). Los valores de los desplazamientos químicos de la única señal encontrada en ambos espectros son -426 ppm para [PbPh₂(fspa)] y -521 ppm para [HQ][PbPh₂(fspa)₂]. Estos valores indican la existencia de una única especie en disolución en cada caso y también concuerdan con un número de coordinación seis o menor^{12,13,17}.

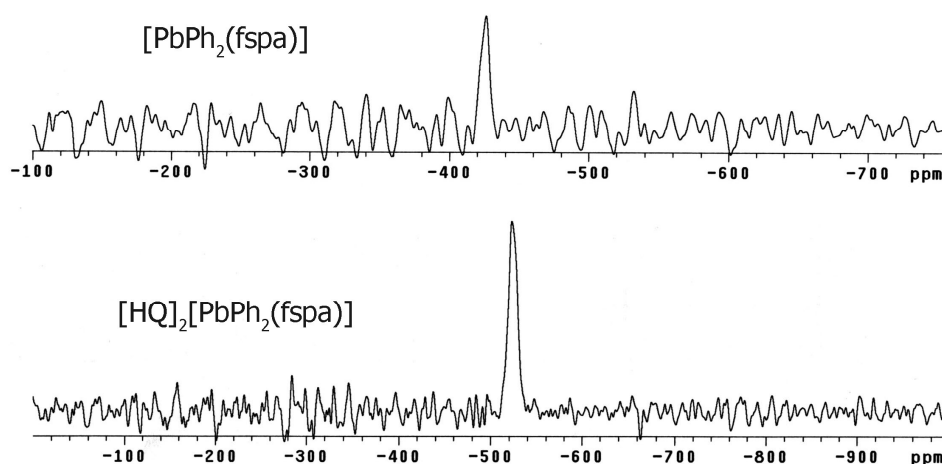


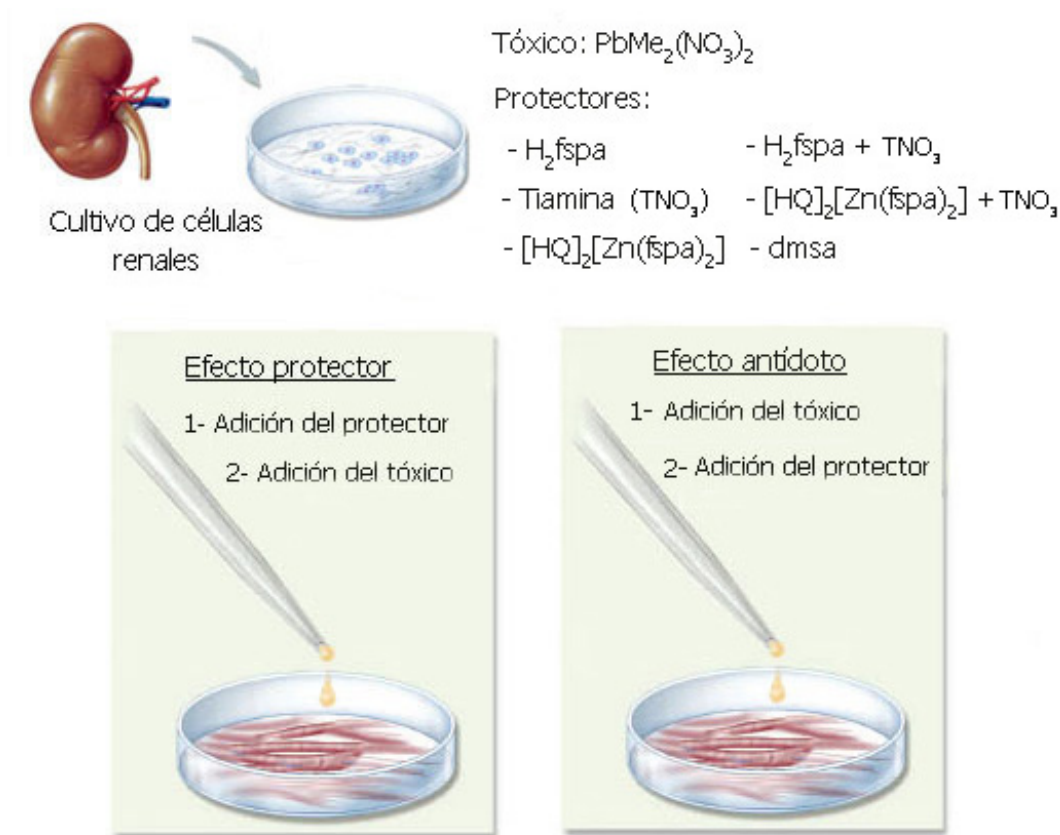
Figura 5.21: Espectros de RMN de ²⁰⁷Pb de los complejos de difenilplomo.

¹⁷ D. Weber, S.H. Hausner, A. Eisengrüber-Pabst, S. Yun, J.A. Krause-Bauer, H. Zimmer; *Inorg. Chim. Acta*, (2004), 357, 125-134.

5.2.6. Estudios *in vitro*

En el capítulo anterior se comentó que los efectos tóxicos del derivado organometálicos de plomo $PbMe_2(NO_3)_2$, sobre la línea celular LLC-PK1 se veían mitigados por el empleo del ácido 3-(2-tiofeno)-2-sulfanilprpenoico (H_2tspa), solo o en combinación con la vitamina B_1 .

Se discute ahora el efecto que ejercen el ácido H_2fspa y su complejo de $Zn(II)$ $[HQ]_2[Zn(fspa)_2]$, solos o combinados con las vitaminas B_1 (tiamina, T^+) y B_6 , sobre la toxicidad de $PbMe_2(NO_3)_2$ frente a esta misma línea celular (ver Esquema 5.2).



Esquema 5.2: Resumen de las pruebas realizadas en células.

La Figura 5.22 muestra los resultados obtenidos cuando se investigó su *efecto protector* para una concentración $40\mu M$ de los compuestos, en presencia o en ausencia de la *vitamina B₁*, comparándolo con el que ejerce un antídoto de referencia en la práctica hospitalaria como es el *dmsa*.

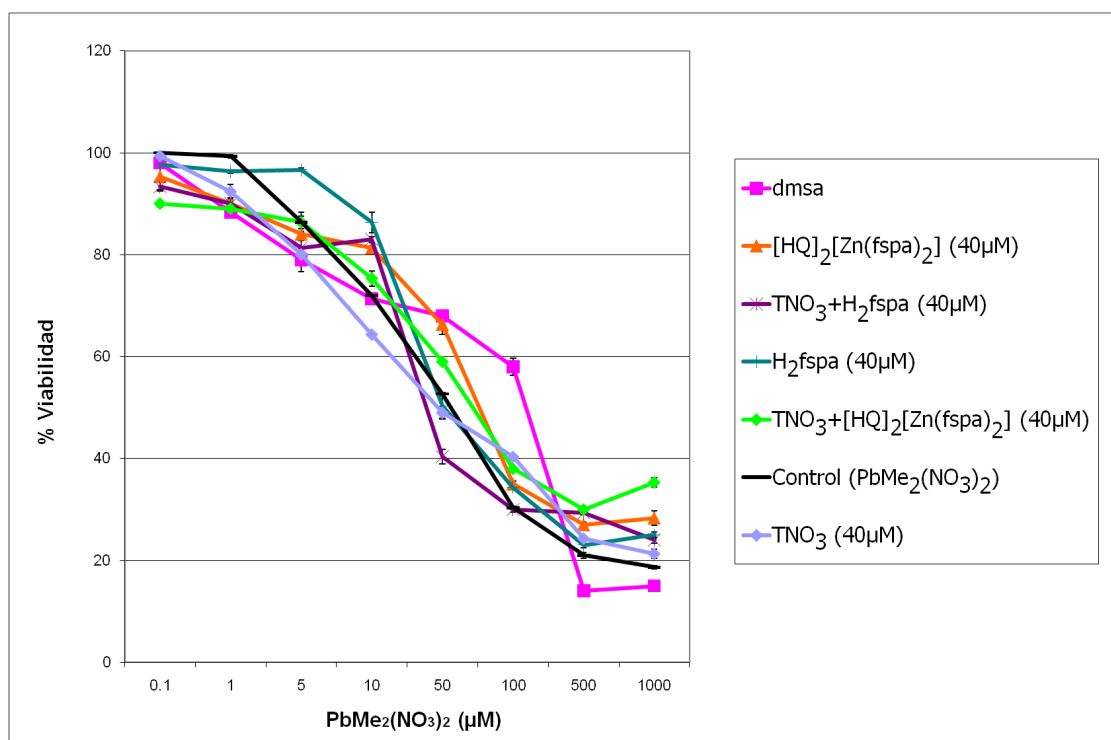


Figura 5.22: Efecto *protector* de H₂fspa (40 μM), [HQ][Zn(fspa)₂], TNO₃, y dmsa.

Como puede apreciarse, el pre-tratamiento con H₂fspa incrementa la viabilidad celular prácticamente en todo el intervalo de concentración del tóxico, si bien el efecto es mayor para concentraciones de éste menores de 50 μM, lo que resulta muy interesante ya que es precisamente a estas bajas concentraciones donde el efecto de dmsa es menor. Por su parte, el complejo [HQ]₂[Zn(fspa)₂] presenta su mejor margen de actividad entre las concentraciones de tóxico 5 y 100 μM. El pre-tratamiento con *vitamina B₁* (administrada como TNO₃) induce sólo un ligero incremento de la viabilidad celular para concentraciones del tóxico superiores a 50 μM, y su adición a H₂fspa o a [HQ]₂[Zn(fspa)₂] reduce ligeramente su efecto protector.

En estos estudios, al igual que en los descritos con anterioridad, se utilizó una concentración 40 μM de los agentes protectores ya que se había demostrado que, a esta concentración, no ejercían, por sí solos, una actividad citotóxica significativa. Con ánimo de analizar si un incremento de esta concentración modificaba el efecto protector, se investigó primero si una disolución de 80 mM de estos agentes afectaba significativamente, en ausencia del compuesto de plomo, a la viabilidad celular. Ante una evidencia negativa a este respecto, se analizó también el efecto protector a la citada concentración.

El incremento de concentración de 40 a 80 μM de los potenciales protectores, como señala la Figura 5.23, resulta especialmente interesante en el caso de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$ y en el de la combinación $\text{TNO}_3 + \text{H}_2\text{fspa}$, ya que incrementa la viabilidad celular prácticamente en todo el margen de concentración de tóxico ensayado.

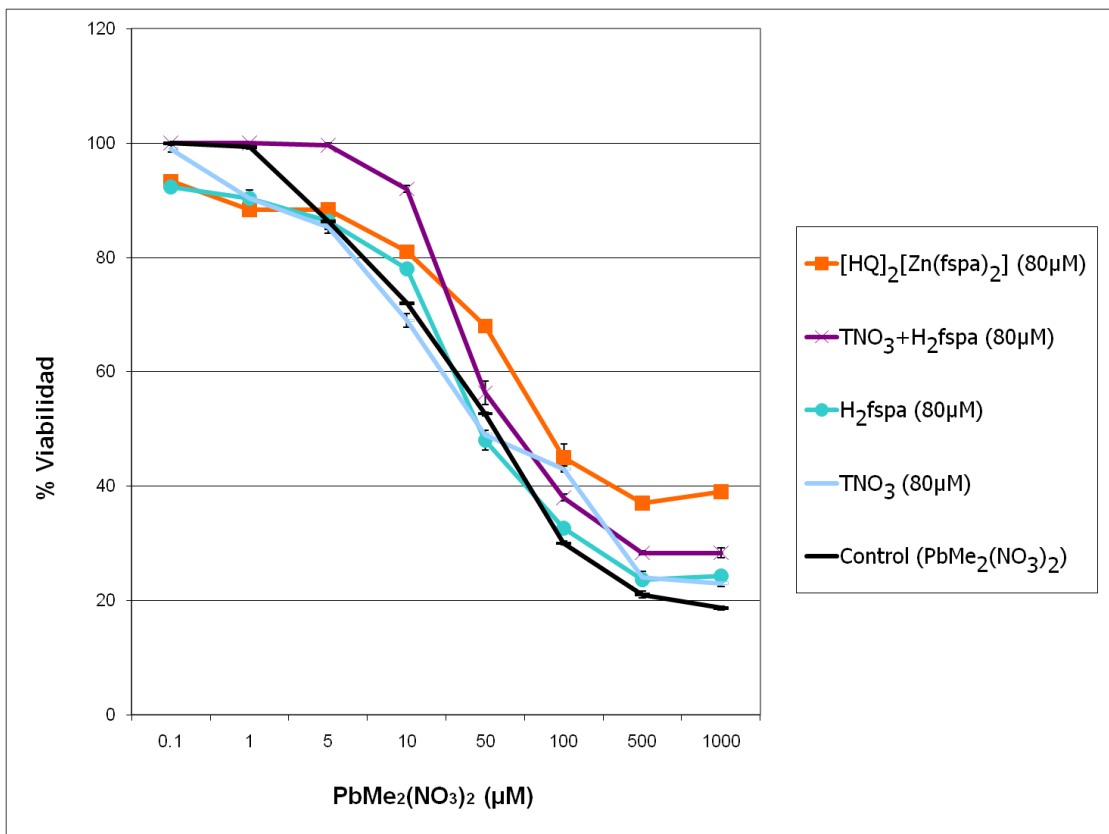


Figura 5.23: Efecto *protector* de H_2fspa (80 μM), $[\text{HQ}][\text{Zn}(\text{fspa})_2]$ y TNO_3 .

La Figura 5.24 permite visualizar el efecto que tiene la adición de *vitamina B₆* como alternativa a la *vitamina B₁*, sobre el comportamiento ya discutido de H_2fspa y $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{fspa})_2]$ a concentración 40 μM .

Como puede apreciarse, se producen sólo muy ligeros cambios en la viabilidad celular, por lo que la utilización conjunta de esta vitamina a esta concentración carece de interés. Además, el efecto protector no se refuerza con el incremento de concentración a 80 μM , como se aprecia en la Figura 5.25.

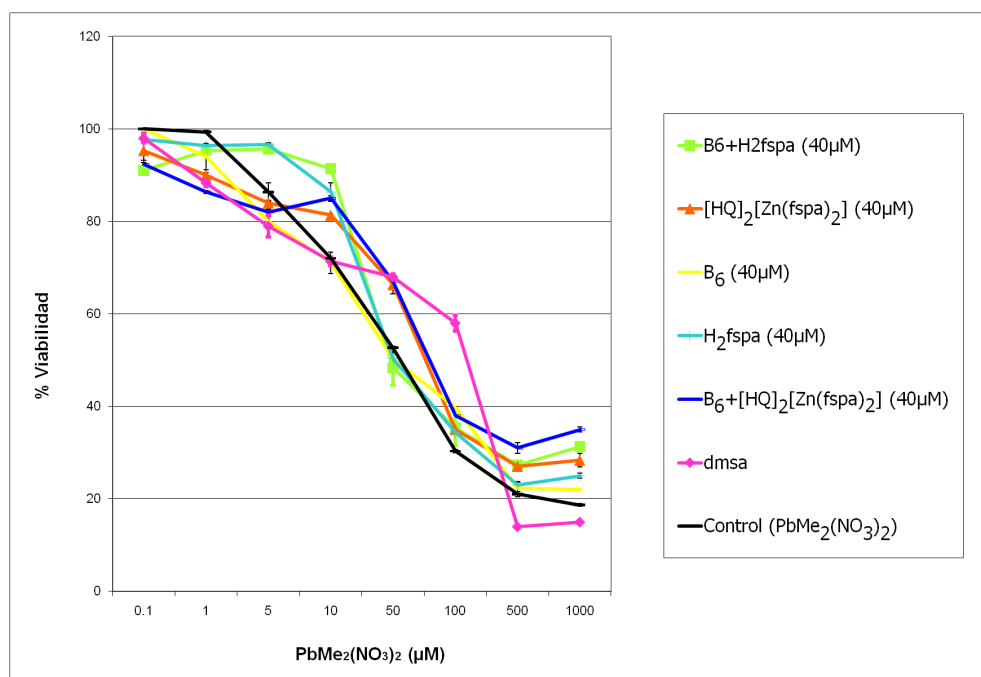


Figura 5.24: Efecto protector en presencia de vitamina B_6 (40 μM), H_2fspa , $[\text{HQ}][\text{Zn}(\text{fspa})_2]$ y dmsa.

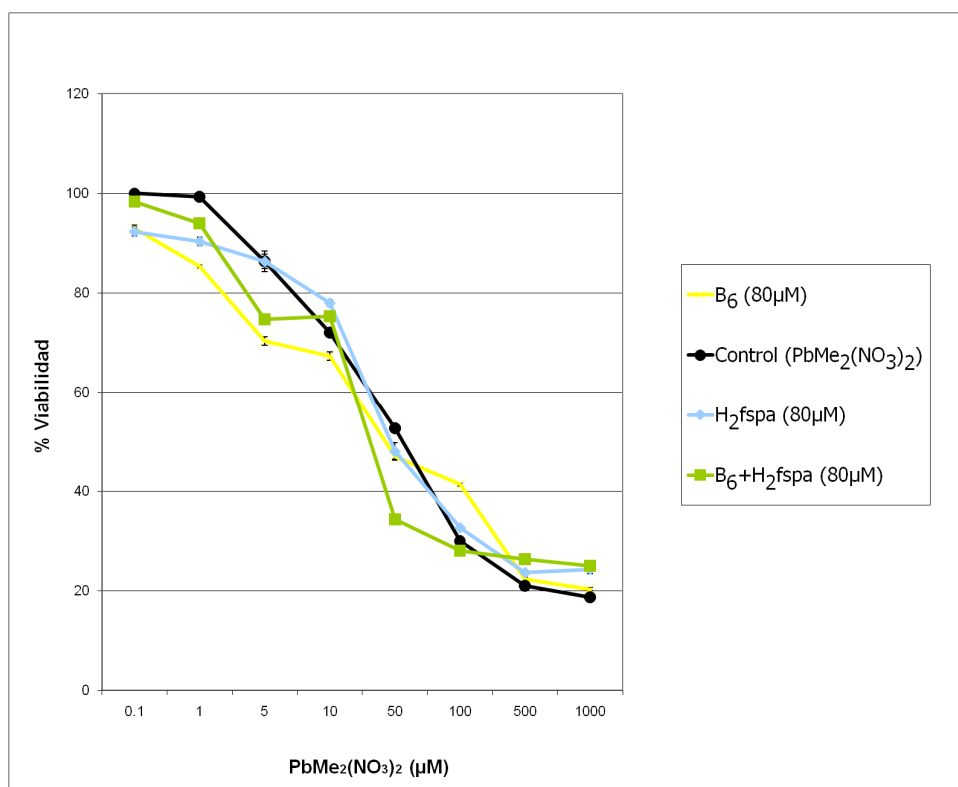


Figura 5.25: Efecto protector de la vitamina B_6 (80 μM) y H_2fspa .

Capítulo 5

Estudios previos llevados a cabo por Tandon et al.¹⁸ habían puesto de manifiesto que este ligando H₂fspa presentaba *in vivo* interesantes propiedades como *antídoto* frente a la intoxicación por Pb(II). A la vista de estos datos pareció interesante comprobar si era posible detectar también este efecto antidótico *in vitro* y en presencia de dimetilplomo(IV). Para ello, y tal como se detalla en la parte experimental, Capítulo 2, se añadieron en primer lugar diferentes concentraciones del tóxico sobre el cultivo celular y a continuación, después de la correspondiente incubación, se adicionó el antídoto o la combinación de potenciales antídotos a estudiar.

En la Figura 5.26 se representa el efecto de esta adición (40 μM) sobre la viabilidad celular. Como puede apreciarse, se produce sólo un ligero incremento de ésta en el caso de [HQ]₂[Zn(fspa)₂]. Por otra parte, la utilización de una concentración de 80 μM, estudiada para H₂fspa y para TNO₃, (Figura 5.27), no sólo no mejora, sino que empeora el comportamiento de estas especies.

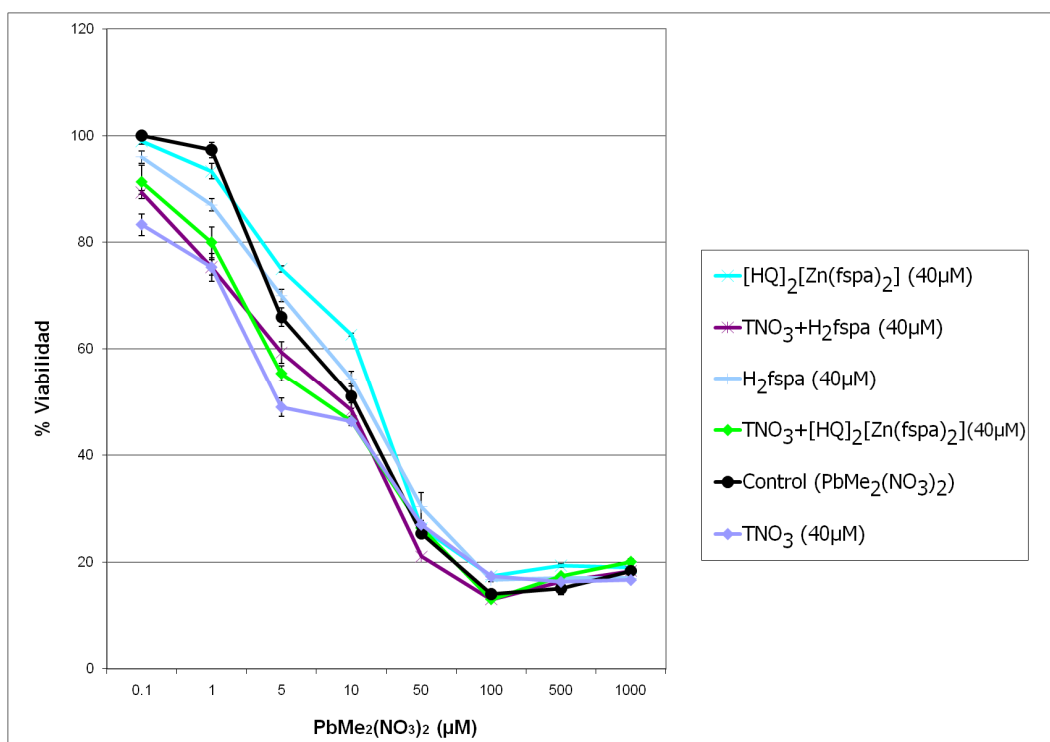


Figura 5.26: Efecto *antidótico* de H₂fspa (40 μM), [HQ][Zn(fspa)₂] y TNO₃.

¹⁸ D.N. Kachru, S. Sing, S.K. Tandon; *Toxicol. Lett.*, (1991), 57, 251-256.

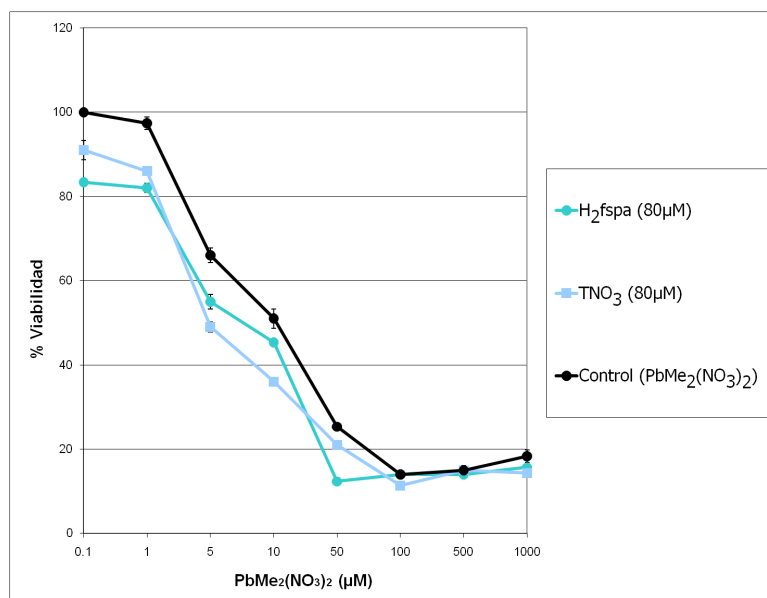


Figura 5.27: Efecto *antidótico* de H₂fspa y TNO₃ (80 μM).

La utilización de vitamina B₆, que por si sola no ejerce efecto *antidótico*, mejora ligeramente la actividad de H₂fspa y, sin embargo, su uso resulta contraproducente en combinación con [HQ]₂[Zn(fspa)₂] (Figura 5.28).

La Figura 5.29 muestra los resultados de la actividad *antidótica* de vitamina B₆ y H₂fspa a una concentración de 80 μM. La comparación de estos datos con los de la figura anterior revela, de nuevo, que el incremento de concentración no tiene un efecto positivo sobre esta actividad *in vitro*.

Como resumen, cabría señalar como conclusiones más significativas para el *efecto protector* que:

- i) a concentración 40 μM tanto H₂fspa como su complejo [HQ]₂[Zn(fspa)₂] presentan un cierto efecto frente a la citotoxicidad de PbMe₂(NO₃)₂.
- ii) Cuando se incrementa la concentración a 80 μM se produce un reforzamiento del efecto para la combinación TNO₃ + H₂fspa y para [HQ]₂[Zn(fspa)₂].
- iii) En los restantes casos el efecto es menor o nulo.

En lo que respecta al estudio del *efecto antidótico*, no ha sido posible detectar, *in vitro*, el que había sido previamente observado *in vivo* para H₂fspa frente a la intoxicación por Pb(II); las restantes especies, o combinaciones de las mismas, tampoco muestran una actividad muy significativa.

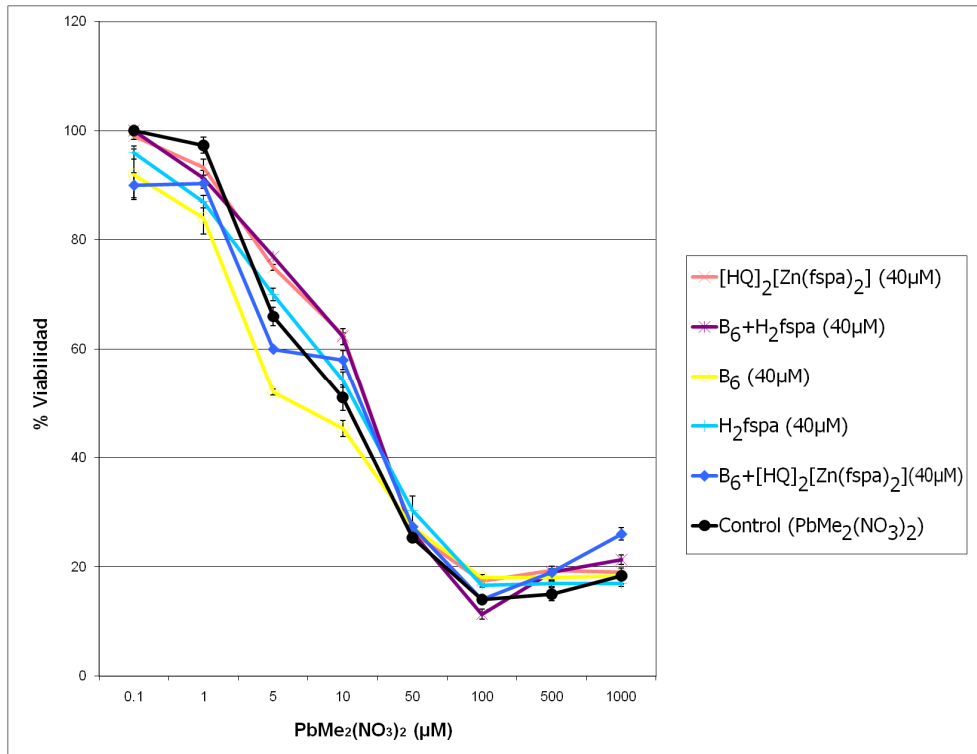


Figura 5.28: Efecto *antidótico* de H_2fspa (40 μM), $[HQ]_2[Zn(fspa)_2]$ y vitamina B_6 .

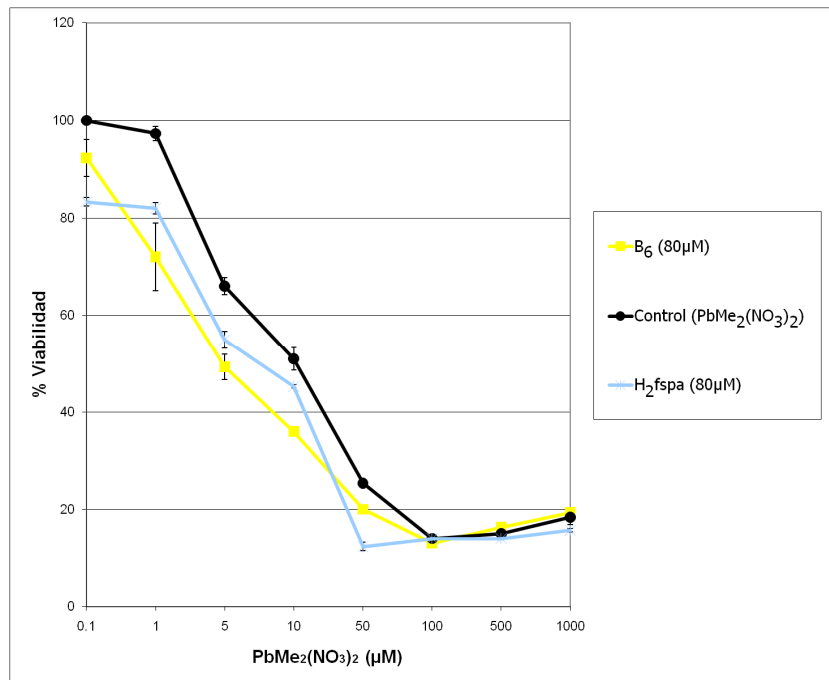


Figura 5.29: Efecto *antidótico* de H_2fspa y la vitamina B_6 . (80 μM).

Capítulo 6

Capítulo 6. Estudio de la interacción química y biológica de H ₂ pspa con los derivados de plomo	203
6.1. Síntesis de los complejos	203
6.2. Resultados y discusión	205
6.2.1. Características generales de los sólidos aislados	205
6.2.2. Difracción de rayos X	206
6.2.2.1. [PbMe ₂ (pspa)]	207
6.2.2.2. [PbPh ₂ (pspa)]	212
6.2.2.3. [PbPh ₂ (pspa)(dmsO)]·dmsO	216
6.2.2.4. [HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	221
6.2.3. Espectroscopia infrarroja	227
6.2.4. Espectrometría de masas	229
6.2.5. Resonancia magnética nuclear	231
6.2.5.1. RMN ¹ H de los complejos de H ₂ pspa	231
6.2.5.2. RMN ¹³ C de los complejos con H ₂ pspa	233
6.2.5.3. RMN ²⁰⁷ Pb de los complejos de difenilplomo	235
6.2.5.4. Estudio de la interacción de dimetilplomo con la vitamina B ₆ y H ₂ pspa	236
6.2.6. Estudios biológicos	238
6.2.6.1. <i>In vitro</i>	238
6.2.6.2. <i>In vivo</i>	240
6.2.6.2.1. Experimento 1: PbMe ₂ (NO ₃) ₂	241
6.2.6.2.2. Experimento 2: PbPh ₂ (NO ₃) ₂	246

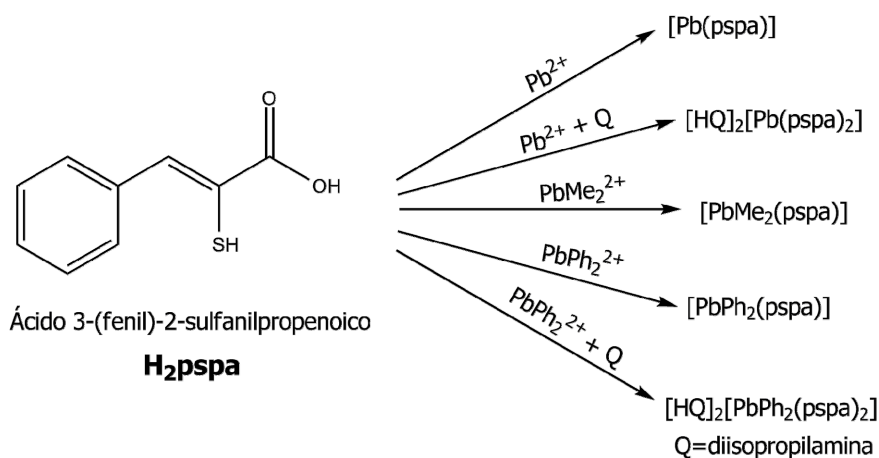
Capítulo 6. Estudio de la interacción química y biológica de H₂pspa con los derivados de plomo

En este capítulo se describe la síntesis de los complejos del ligando H₂pspa con los diferentes precursores metálicos de plomo, su caracterización estructural en estado sólido y en disolución, así como los estudios biológicos realizados.

Estos últimos estudios tuvieron como objetivo analizar la capacidad de este ligando, o de su complejo aniónico de cinc(II), para reducir la toxicidad de PbMe₂(IV) y PbPh₂(IV) en células renales y roedores, bien como únicos protectores o antidotos, o en compañía de la vitamina B₆. Con fines comparativos se incluyen también experimentos con un agente quelatante clásico de la farmacopea actual como es el ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (dmsa).

6.1. Síntesis de los complejos

Se realizó la síntesis de dos tipos de complejos: complejos con estequiometría 1:1, con fórmula general [Pb(pspa)] y [PbR₂(pspa)] siendo R = Me, Ph, y complejos con estequiometría 2:1:2 con fórmula general [HQ]₂[Pb(pspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] donde Q = diisopropilamina. En estos últimos por cada átomo de plomo hay dos moléculas de ligando, formando así los aniones [Pb(pspa)₂]²⁻ y [PbPh₂(pspa)₂]²⁻ y actuando como contraión los cationes diisopropilamonio. Con dimetilplomo no fue posible la síntesis de este complejo. Las estrategia experimental utilizada se puede ver en el Esquema 6.1:



Esquema 6.1: Complejos obtenidos con el ligando H₂pspa.

♠ **[Pb(pspa)]**: Se disolvieron 0.1 g ($5.5 \cdot 10^{-4}$ moles) de H_2pspa en 15 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una disolución de 0.21 g ($5.5 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de plomo(II) trihidratado en 15 mL de agua. Al comenzar a añadir el ligando sobre al aceptor metálico se formó inmediatamente un precipitado. Se dejó agitando una hora, se centrifugó y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color beige.

♠ **[HQ]₂[Pb(pspa)₂]**: Sobre una suspensión de 0.21g ($5.5 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de plomo trihidratado en 20 mL de etanol, se añadieron 0.31 mL ($2.2 \cdot 10^{-3}$ moles) de diisopropilamina. Esta relación estequiométrica 4:1 (exceso de diisopropilamina) fue necesaria para conseguir obtener el complejo. Con la adición de la diisopropilamina se produjo la disolución de la sal de plomo. Una vez disuelta, se dejó gotear una disolución etanólica (0.2 g, $1.1 \cdot 10^{-3}$ moles, en 15 mL) del ligando H_2pspa , apareciendo inmediatamente un precipitado. Una vez terminada la adición del ligando se agitó una hora, después se separó el sólido mediante centrifugación y se secó a vacío. Esta primera fracción resultó ser el complejo de estequiometría 1:1, [Pb(pspa)], pero de las aguas madres se separó un nuevo precipitado, cuyo análisis elemental se corresponde con el producto buscado. El color del sólido obtenido es gris.

♠ **[PbMe₂(pspa)]**: Una disolución de 0.04 g ($2.3 \cdot 10^{-4}$ moles) de H_2pspa en 15 mL de etanol absoluto, previamente neutralizada con NaOH, se añadió sobre una disolución de 0.08 g ($2.3 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de dimetilplomo en 15 mL de etanol absoluto, en un baño de etanol/nitrógeno líquido a $-80^\circ C$. La reacción se realizó a baja temperatura y en ausencia de luz para evitar una posible desmetilación. Después de una hora de agitación, se produjo la aparición de una pequeña cantidad de sólido. Se separó, se concentró la disolución hasta 1/3 del volumen inicial y se dejó en la nevera 24 horas. El resultado fue un producto cristalino, que se separó mediante centrifugación y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color beige.

♠ **[PbPh₂(pspa)]**: Se disolvieron 0.2 g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ moles) de H_2pspa en 10 mL de etanol y se dejaron gotear lentamente sobre una suspensión de 0.53 g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ moles) de acetato de difenilplomo en 15 mL de agua. A medida que se añadía el ligando se observaba la aparición de un nuevo precipitado. Se dejó agitando cinco horas, después se centrifugó y se secó a vacío. El sólido obtenido es de color beige.

♠ **[HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂]**: Sobre una disolución en 15 mL de etanol de 0.2 g ($1.11 \cdot 10^{-3}$ moles) del ligando (H₂pspa) y 0.16 mL ($1.11 \cdot 10^{-3}$ moles) de diisopropilamina, se dejó gotear una suspensión de 0.27 g ($5.55 \cdot 10^{-4}$ moles) de acetato de difenilplomo en 30 mL de metanol. Después de dos horas de agitación, se produjo la aparición de un precipitado, que se separó mediante centrifugación y se secó a vacío. El análisis elemental mostró que se trataba del complejo [Ph₂Pb(pspa)]. Por evaporación de las aguas madres se obtuvieron unos cristales amarillos que resultaron ser el producto buscado.

6.2. Resultados y discusión

6.2.1. Características generales de los sólidos aislados

Los complejos obtenidos con el ligando H₂pspa de estequiometría 1:1, en los cuales el ligando se encuentra bidesprotonado, son estables al aire e insolubles en los disolventes orgánicos más comunes excepto en dmsó y dmf (Tabla 6.2), donde son parcialmente solubles. Los tres complejos se descomponen sin fundir a la temperatura indicada en la Tabla 6.1 que también contiene los datos de los análisis elementales y los rendimientos obtenidos.

Tabla 6.1: Datos analíticos de los complejos obtenidos con el ligando H₂pspa.

Compuesto	% C ^(*)	% S	% N	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[Pb(pspa)]	27.71 (28.04)	8.15 (8.31)	-	1.31 (1.56)	82 %	150
[HQ] ₂ [Pb(pspa) ₂]	46.23 (46.79)	8.17 (8.33)	3.61 (3.64)	6.01 (6.02)	19%	215
[PbMe ₂ (pspa)]	31.96 (31.80)	7.58 (7.72)	-	3.00 (2.91)	41%	190
[PbPh ₂ (pspa)]	46.85 (46.74)	6.17 (5.94)	-	2.99 (2.97)	73 %	195
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	54.32 (54.82)	6.54 (6.97)	3.32 (3.04)	6.29 (5.7)	22%	160

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Cuando la reacción tiene lugar en presencia de diisopropilamina (Q), se obtienen los complejos de estequiometría 2:1:2, [HQ]₂[Pb(pspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂]. Los rendimientos de estos complejos son menores que los

Capítulo 6

obtenidos sin diisopropilamina debido a la formación inicial de los complejos 1:1 (Tabla 6.1). Sólo después de la separación de éstos y la lenta concentración de las aguas madres se obtienen los complejos aniónicos. Al igual que los complejos 1:1, los 2:1:2 se descomponen sin fundir, pero presentan una mayor solubilidad en *dmf* y *dmsO* (Tabla 6.2).

Tabla 6.2: Solubilidad de los complejos de H₂pspa.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[Pb(pspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[HQ] ₂ [Pb(pspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (pspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[PbPh ₂ (pspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble I:insoluble PS: parcialmente soluble

6.2.2. Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de los compuestos [PbMe₂(pspa)] (1), [PbPh₂(pspa)] (2), [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO (3) y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] (4). Todos se formaron en las aguas madres, excepto (3), cuyos cristales se obtuvieron tras la recristalización del compuesto en dmsO. La recogida de datos para (1), (2) y (4) se realizó a baja temperatura. Todos los átomos de hidrógeno fueron ubicados en posiciones calculadas excepto C(3)H en (3) y los hidrógenos de C(3), C(12), C(44), C(41), C(51), C(54), N(1) y N(2) en (4), que se localizaron en los mapas de Fourier.

El intento de resolver la estructura (2) en el grupo espacial centrosimétrico C₂/m fue infructuoso, por lo que finalmente se eligió el grupo quiral C₂. Sin embargo, el valor del parámetro Flack (0.484) sugiere una mezcla racémica que puede ser la responsable de la imposibilidad de refinar anisotrópicamente los carbonos de los anillos fenilo. En el modelo final, estos carbonos fueron incluidos como átomos dependientes en un grupo rígido. Además, el refinamiento anisotrópico de los átomos C(1) y C(3) fue restringido hacia un comportamiento isotrópico.

6.2.2.1. [PbMe₂(pspa)]

En la Tabla 6.3 aparecen los datos cristalográficos del compuesto y en la Figura 6.1 se muestra la estructura molecular con la numeración empleada.

Tabla 6.3: Datos cristalográficos de [PbMe₂(pspa)].

Compuesto	[PbMe ₂ (pspa)]
Fórmula empírica	PbC ₁₁ H ₁₂ O ₂ S
Masa molecular	415.46 g/mol
Temperatura	100 K
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómico, Pbca
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.6697(4) Å
	b = 10.3646(4) Å
	c = 19.6047(6) Å
Volumen	2371.22(14) Å ³
Z, Densidad calculada	8, 2.328 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	14383 mm ⁻¹
F(000)	1536
Tamaño del cristal	0.15 x 0.07 x 0.05 mm
Intervalo de θ para todos los datos	2.08 a 26.38
Nº reflexiones medidas / únicas [$R_{(int)}$]	21217 / 2430 [0.0516]
Fact. de transmisión max/min	0.7454/ 0.3593
Datos / parámetros	2430 / 135
Calidad del ajuste	1.060
Índice R final [$I > 2 \sigma(I)$]	$RI = 0.0489$, $wR2 = 0.1255$

El compuesto está formado por moléculas unidas entre si formando una estructura polimérica en cadenas. En la cadena cada átomo de plomo está coordinado a dos átomos de carbono de los grupos metilo, a S(1), O(1) de un ligando y a O(2) de otro grupo carboxilato vecino. De esta forma el ligando actúa como bidentado y el grupo carboxilato hace de puente entre moléculas vecinas. En esta estructura el plomo alcanza un número de coordinación 5 en una disposición próxima a una pirámide de

base cuadrada en donde el átomo de azufre se encuentra en la posición apical ($\tau = 0.20^1$). En la Tabla 6.4 aparecen las distancias y ángulos de enlace más destacados.

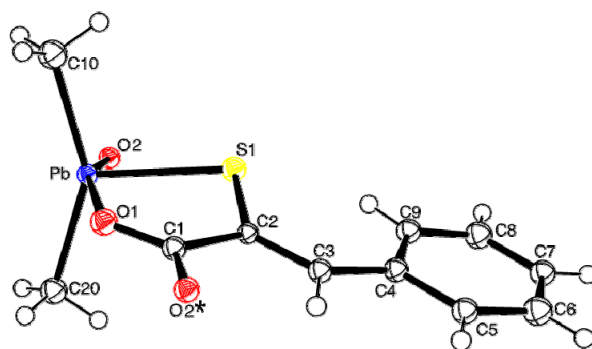


Figura 6.1: Estructura molecular y numeración atómica de $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$.

Tabla 6.4: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlace de $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.529(2)	S(1)–C(2)	1.744(9)
Pb–O(1)	2.393(8)	O(2)*–C(1)	1.276(12)
Pb–O(2)	2.376(6)	O(11)–C(1)	1.255(12)
Pb–C(10)	2.172(10)	C(1)–C(2)	1.520(13)
Pb–C(20)	2.164(10)	C(2)–C(3)	1.361(13)
S(1)–Pb–O(1)	75.15(18)	Pb–S(1)–C(2)	100.5(3)
S(1)–Pb–O(2)	89.67(17)	C(1)–O(1)–Pb	120.9(6)
O(1)–Pb–O(2)	160.5(2)	S(1)–C(2)–C(1)	118.3(7)
O(1)–Pb–C(10)	95.2(4)	S(1)–C(2)–C(3)	124.4(7)
O(1)–Pb–C(20)	86.5(3)	C(2)–C(1)–O(1)	119.3(9)
O(2)–Pb–C(10)	99.6(4)	O(2)–C(1)–O(1)	122.4(9)
O(2)–Pb–C(20)	87.4(3)	O(2)*–C(1)–C(2)	118.2(8)
C(10)–Pb–C(20)	148.7(4)	C(2)–C(3)–C(4)	132.6(10)

Operación de simetría: * $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$

Si comparamos estas distancias y ángulos de enlace del ligando en el complejo con las que presenta el ligando libre², los principales cambios estructurales se producen, como era de esperar, por la desprotonación de los grupos tiol y ácido

¹ A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. Van Rijn, G.C. Verschoor; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1984) 1349-1356.

² J.S. Casas, E.E. Castellano, M.D. Couce, M. García-Vega, A. Sánchez, A. Sánchez-González, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2010), 39, 3931-3943.

carboxílico. El enlace C-S no cambia significativamente (1.748 Å en el ligando frente a 1.744 Å en el complejo), pero sí se produce un cambio mayor al transformarse el ácido carboxílico en carboxilato: en el ligando libre las distancias C-O son 1.219 y 1.318 Å y en el complejo 1.255 y 1.276 Å. El hecho de que el grupo carboxilato actúe como bisonodentado apenas modifica el valor del ángulo O(1)-C(1)-O(2)*, que pasa de 121.9° en el ligando libre a 122.4° en el complejo.

El ligando es plano (rms 0.2519), sólo S(1) y O(1) se desvían ligeramente de la planaridad (sin esos dos átomos en el plano el valor de rms es 0.0423). Los planos de dos ligandos contiguos en la cadena forman un ángulo de 84.19°, como se puede ver en la Figura 6.2.

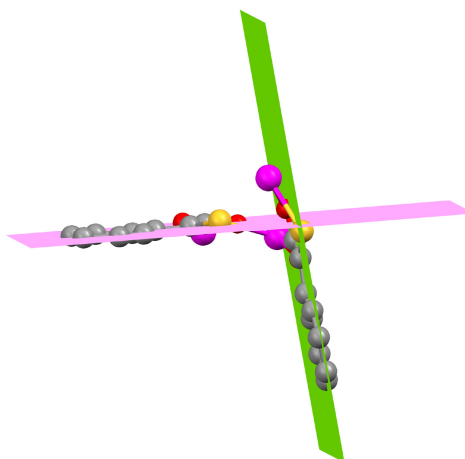


Figura 6.2: Representación de los planos que contienen ligandos contiguos en la cadena.

En la Figura 6.3 está representada la estructura del compuesto, con las cadenas paralelas al eje *y*, en las que el ligando se va situando alternativamente a uno y otro lado de la cadena en zig-zag y en donde la distancia entre dos átomos de plomo contiguos es de 5.548 Å. Entre las cadenas se producen interacciones CH- π y enlaces de hidrógeno.

Los valores de las distancias y ángulos de estos últimos enlaces aparecen en la Tabla 6.5. La estructura presenta tres uniones de este tipo; en dos de ellas participa el átomo de azufre y en la tercera un átomo de oxígeno del grupo carboxilato. Los dos enlaces que se forman con el azufre están dentro de la misma cadena, por lo que no afectan al empaquetamiento, mientras que la tercera unión, que se forma entre el O(1) y uno de los hidrógenos de C(20), conecta dos cadenas vecinas, como se puede ver en la Figura 6.4.

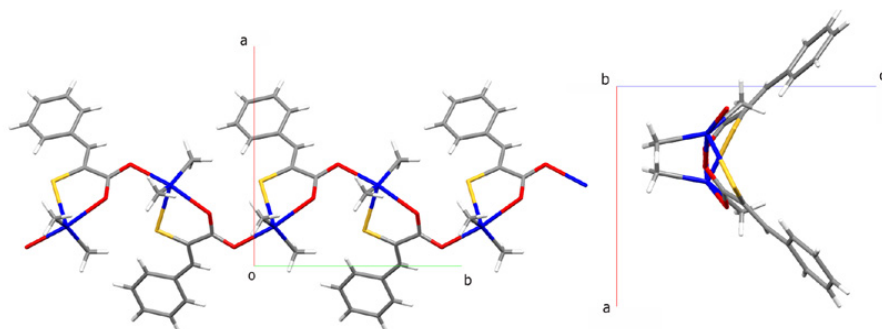


Figura 6.3: Representación la cadena de $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ en las direcciones x e y del espacio.

Tabla 6.5: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(9)–H(9)...S(1)	0.93	2.53	3.212(10)	130.0
C(20)–H(20B)...O(1) ^a	0.96	2.91	3.655(12)	135.1
C(20)–H(20C)...S(1) ^b	0.96	2.70	3.592(11)	154.5

Operaciones de simetría: a) $x-\frac{1}{2}, -y+\frac{1}{2}, -z+1$; b) $-x+\frac{1}{2}, y+\frac{1}{2}, z$

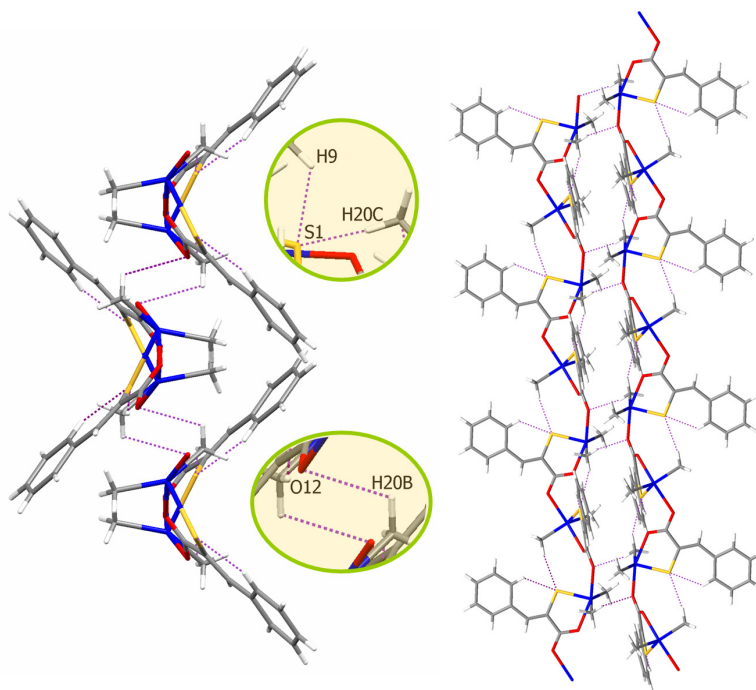


Figura 6.4: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$.

Entre estas dobles cadenas hay interacciones CH- π entre al anillo del ligando y un hidrógeno de un grupo metilo, como se observa en la Figura 6.5. La distancia entre

el hidrógeno y el centroide del anillo del ligando es de 3.302 Å. La Figura 6.6 muestra las cadenas en la dirección del eje y con los enlaces de hidrógeno y las interacciones CH- π .

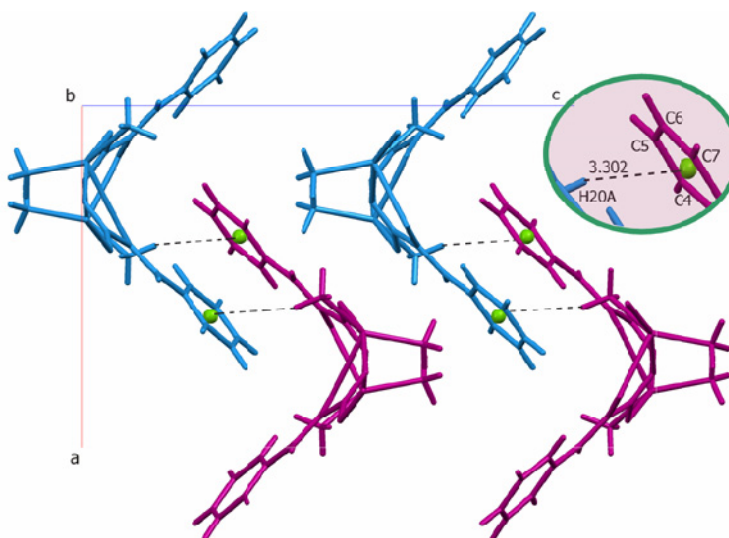


Figura 6.5: Representación de las interacciones CH- π de [PbMe₂(pspa)].

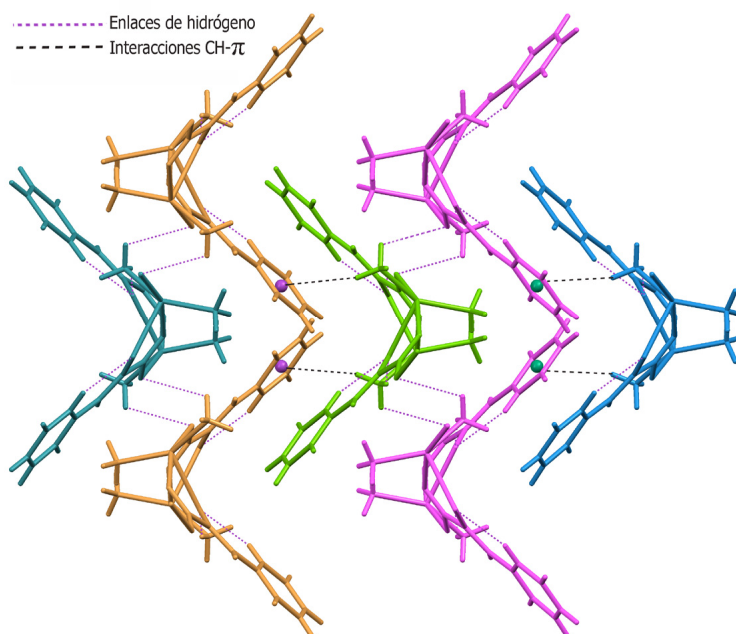


Figura 6.6: Representación conjunta de los enlaces de hidrógeno y las interacciones CH- π de [PbMe₂(pspa)].

6.2.2.2. [PbPh₂(pspa)]

La estructura del compuesto de difenilplomo es muy similar a la de dimetilplomo comentada en el apartado anterior; en la Tabla 6.6 aparecen los datos cristalográficos del mismo.

Tabla 6.6: Datos cristalográficos de [PbPh₂(pspa)].

Compuesto	[PbPh ₂ (pspa)]
Fórmula empírica	PbC ₂₁ H ₁₆ O ₂ S
Masa molecular	539.59 g/mol
Temperatura	110(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2
Dimensiones de la celda unidad	a = 17.637 (5) Å
	b = 6.36233 (19) Å
	c = 16.121 (5) Å
	β = 93.363 (5)°
Volumen	1805.8(9) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.985 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	9469 mm ⁻¹
F(000)	1024
Tamaño del cristal	0.15 x 0.03 x 0.03 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.27 a 26.02
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	9413 / 3545 [0.0377]
Fact. de transmisión max/min	0.7643/ 0.3308
Datos / parámetros	3545 / 191
Calidad del ajuste	1.166
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0776

La estructura está formada por moléculas que se encuentran unidas entre sí formando cadenas paralelas al eje y. El átomo de plomo está enlazado a los carbonos C(10) y C(20) de los grupos fenilo, a S(1) y O(1) del ligando y al O(2) de un grupo carboxilato de una molécula vecina. De este modo el átomo metálico alcanza un

número de coordinación cinco con una distribución intermedia entre una pirámide de base cuadrada y una bipirámide trigonal ($\tau = 0.4^1$). En la Figura 6.7 se muestra la estructura del complejo con la numeración atómica empleada y en la Tabla 6.7 aparecen las principales distancias y ángulos de enlace.

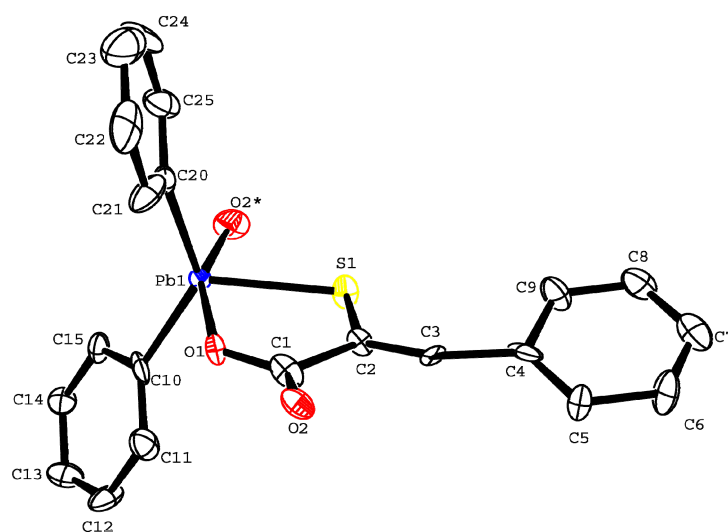


Figura 6.7: Estructura molecular y numeración atómica de [PbPh₂(pspa)].

Tabla 6.7: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de [PbPh₂(pspa)].

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.496(3)	S(1)–C(2)	1.764(11)
Pb–O(1)	2.322(8)	O(2)–C(1)	1.08(3)
Pb–O(2)*	2.329(9)	O(11)–C(1)	1.32(3)
Pb–C(10)	2.151(6)	C(1)–C(2)	1.589(19)
Pb–C(20)	2.182(7)	C(2)–C(3)	1.299(19)
S(1)–Pb–O(1)	78.5(2)	Pb– S(1)–C(2)	100.4(4)
S(1)–Pb–O(2)*	80.5(2)	C(1)–O(1)–Pb	126.2(12)
O(1)–Pb–O(2)*	159.0(3)	S(1)–C(2)–C(1)	123.1(13)
O(1)–Pb–C(10)	95.6(3)	S(1)–C(2)–C(3)	122.0(12)
O(1)–Pb–C(20)	84.5(3)	C(2)–C(1)–O(1)	112(2)
O(2)*–Pb–C(10)	92.9(3)	O(2)–C(1)–O(1)	127.4(13)
O(2)*–Pb–C(20)	102.8(3)	O(2)–C(1)–C(2)	120.7(16)
C(10)–Pb–C(20)	135.0(3)	C(2)–C(3)–C(4)	157(2)

Operación de simetría: * x, y + 1, z

Al igual que en el complejo de dimetilplomo, las dos distancias Pb–O son prácticamente iguales (2.322 y 2.329 Å). La diferencia fundamental entre los dos

Capítulo 6

compuestos se encuentra en la orientación de los ligandos en la cadena. En el caso del dimetilplomo se alternaban en zig-zag a uno y otro lado de la cadena, pero en este caso están todos hacia el mismo lado (Figura 6.8), con una distancia entre los átomos de plomo contiguos de 6.362 Å.

La estructura presenta dos enlaces de hidrógeno, que se forman dentro de la misma cadena, en los que están implicados los átomos S(1) y O(1), pero que no afectan al empaquetamiento. Las distancias y ángulos de estos enlaces se pueden ver en la Tabla 6.8 y en la Figura 6.9 aparece una representación de los mismos.

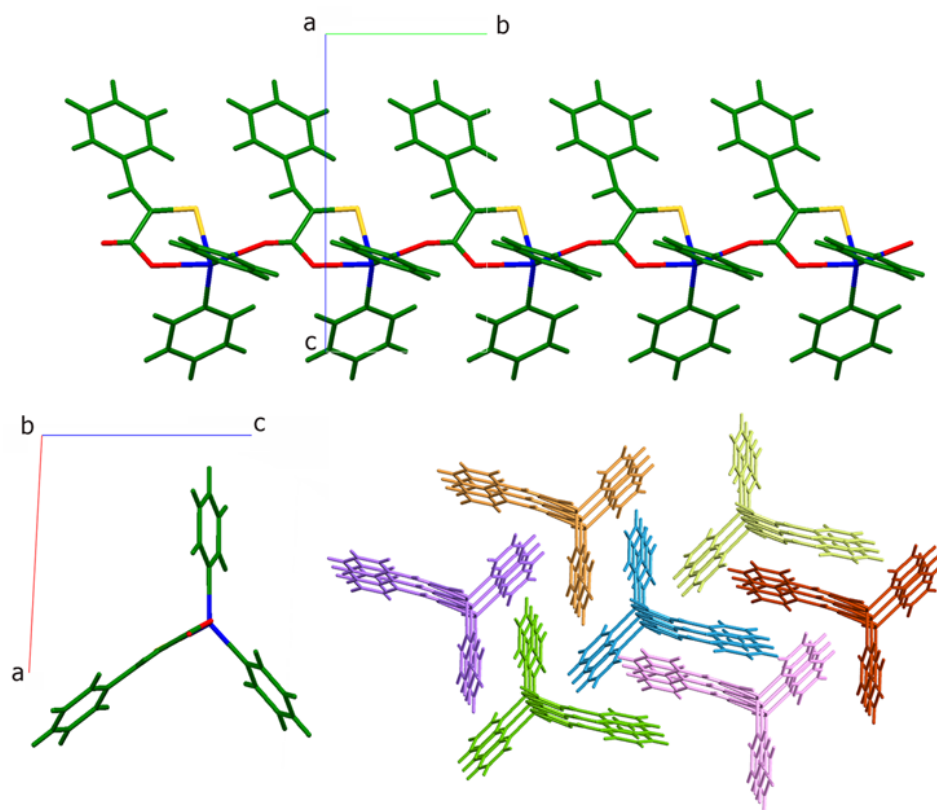


Figura 6.8: Representación de la cadena de $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$.

Tabla 6.8: Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(5)-H(5)...S(1) ^a	0.95	2.96	3.789(7)	146.9
C(15)-H(15)...O(1) ^b	0.95	2.74	3.599(10)	150.6

Operaciones de simetría: a) $x, y-1, z$; b) $x, y+1, z$

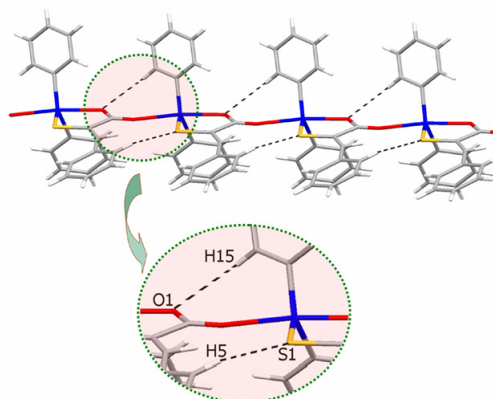


Figura 6.9: Representación de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(pspa)].

Entre las cadenas se producen interacciones CH- π . Debido a que todos los anillos fenilo se encuentran muy próximos en el espacio, hay cinco interacciones de este tipo que se representan en la Figura 6.10.

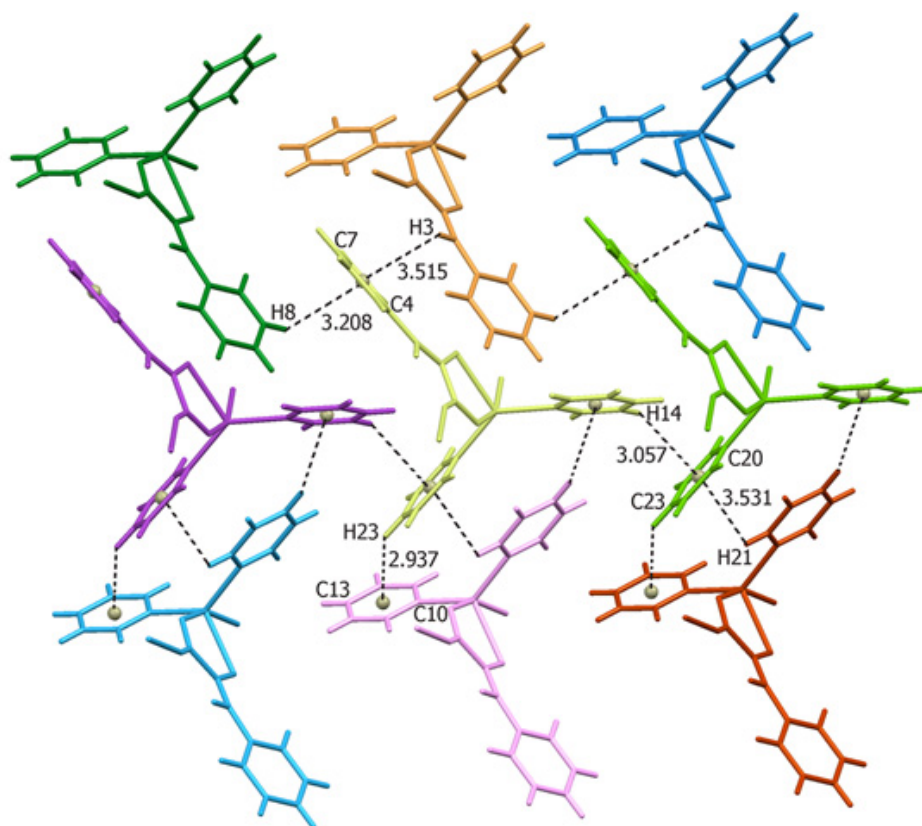


Figura 6.10: Interacciones CH- π de [PbPh₂(pspa)].

6.2.2.3. [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO

La presencia de dmsO en este compuesto produce importantes modificaciones con respecto a la estructura del apartado anterior, ya que una de las moléculas de dmsO se encuentra coordinada al centro metálico. La estructura deja de ser en cadenas para convertirse en dímeros (Figura 6.11). Los datos cristalográficos del compuesto se muestran en la Tabla 6.9.

Tabla 6.9: Datos cristalográficos de [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO.

Compuesto	[PbPh ₂ (pspa)(dmsO)]·dmsO
Fórmula empírica	PbC ₂₅ H ₂₈ O ₄ S ₃
Masa molecular	695.84 g/mol
Temperatura	240 K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.7315 (2) Å, α = 72.579(1)°
	b = 11.2992(3) Å, β = 73.744(1)°
	c = 13.1868(3) Å, γ = 89.315(1)°
Volumen	1324.09(4) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 2.030 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	9686 mm ⁻¹
F(000)	767.8
Tamaño del cristal	0.24 x 0.16 x 0.13 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.69 a 27.51
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	99924 / 6579 [0.0351]
Fact. de transmisión max/min	1/ 0.790240
Datos / parámetros	6579 / 302
Calidad del ajuste	1.085
Índice R final [I > 2 σ (I)]	RI = 0.0270, wR2 = 0.0737

Obviamente, hay evidentes similitudes con [PbPh₂(tspa)(dmsO)]dmsO (4.2.2.1, p. 135), [PbPh₂(fspa)(dmsO)]·dmsO (5.2.2.3, p. 179) y [PbPh₂(fspa)(dmsO)] (5.2.2.2, p.173). Así, en este caso, el plomo se encuentra coordinado a los átomos de carbono

C(10) y C(20) de los grupos fenilo, a S(1) y O(1) de un ligando, a O(1)* de un grupo carboxilato vecino y a O(3) perteneciente a una de las moléculas de dmsso. De esta forma el plomo alcanza un número de coordinación seis en una estructura octaédrica distorsionada y, debido a que O(1) está unido a dos átomos de plomo, se produce la formación de dímeros, donde los oxígenos actúan de puente entre dos centros metálicos, como en los compuestos citados.

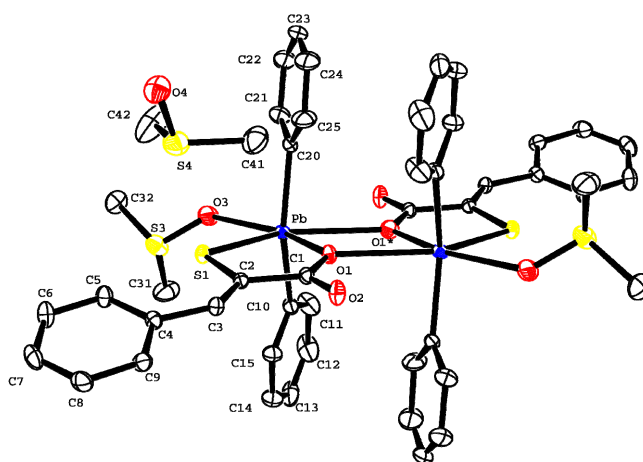


Figura 6.11: Estructura del dímero de [PbPh₂(pspa)(dmsso)]·dmsso.

Tabla 6.10: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de [PbPh₂(pspa)(dmsso)]·dmsso.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.5779(9)	S(1)–C(2)	1.763(4)
Pb–O(1)	2.288(3)	O(1)–C(1)	1.289(4)
Pb–O(1)*	2.637(3)	O(2)–C(1)	1.233(5)
Pb–O(3)	2.515(3)	C(1)–C(2)	1.520(5)
Pb–C(10)	2.169(4)	C(2)–C(3)	1.344(5)
Pb–C(20)	2.163(4)		
S(1)–Pb–O(1)	75.97(7)	Pb–S(1)–C(2)	100.66(12)
S(1)–Pb–O(1)*	139.41(6)	C(1)–O(1)–Pb	125.5(2)
S(1)–Pb–O(3)	84.00(10)	S(1)–C(2)–C(1)	118.7(3)
S(1)–Pb–C(10)	102.84(12)	S(1)–C(2)–C(3)	124.9(3)
S(1)–Pb–C(20)	103.40(11)	C(2)–C(1)–O(1)	118.2(3)
O(1)–Pb–O(1)*	63.44(10)	O(2)–C(1)–O(1)	121.2(3)
O(1)–Pb–O(3)	159.96(12)	O(2)–C(1)–C(2)	120.6(3)
O(1)–Pb–C(10)	100.89(15)	C(2)–C(3)–C(4)	132.5(4)
O(1)–Pb–C(20)	98.54(14)		
O(1)*–Pb–O(3)	136.60(11)		
O(1)*–Pb–C(10)	85.20(12)		
O(1)*–Pb–C(20)	83.78(12)		
O(3)–Pb–C(10)	83.63(15)		
O(3)–Pb–C(20)	85.72(14)		
C(10)–Pb–C(20)	150.41(18)		

Operación de simetría: * -x+2, -y, -z+2

Capítulo 6

Como se puede ver en la Tabla 6.10, la distancia correspondiente al enlace Pb-S es ligeramente mayor que la suma de los radios covalentes de ambos átomos (2.51 \AA)³. Las tres distancias de enlace Pb-O son diferentes y todas ellas son mayores que la suma de los radios covalentes de Pb y O (2.12 \AA)³, siendo la distancia Pb-O(1) la más pequeña de las tres con un valor de 2.288 \AA y la distancia del enlace Pb-O(11)*, formado con el oxígeno de un grupo carboxilato vecino, la mayor con un valor de 2.637 \AA .

Estos dos enlaces forman un romboide planar Pb₂O₂ (rms 0.0262) en el cual los dos átomos de plomo se encuentran a una distancia de 4.193 \AA . Los parámetros estructurales de este anillo son similares, además de a los de los citados derivados de fspa²⁻ y tspa²⁻, a los de la forma dímica del complejo [PbPh₂(SalAp)] (H₂SalAp = salicylideneamino-*o*-hydroxybenzene)⁴, donde el átomo de plomo también tiene una coordinación octaédrica aunque su entorno de coordinación es PbNO₃C₂, en lugar de PbSO₃C₂.

Con respecto a los ángulos del entorno metálico, la distorsión más significativa con respecto a una coordinación octaédrica en el plano PbS(1)O(3)O(1)*O(1) (rms 0.0812) se produce en los ángulos O(1)*-Pb-O(3) (136.60°) y O(1)-Pb-O(1)* (63.44°); también el ángulo C-Pb-C, cuyo valor es 150.41° , se desvía de la situación ideal de 180° . A diferencia de las dos estructuras anteriores, en ésta el grupo carboxilato actúa como monodentado.

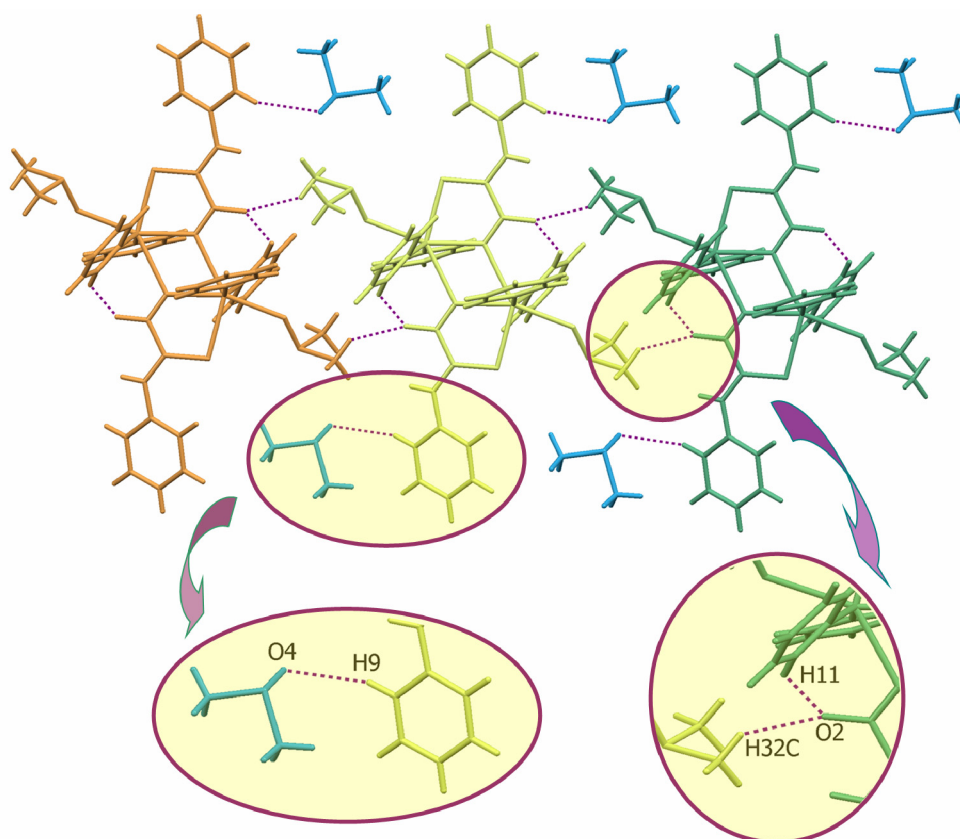
La estructura presenta tres enlaces de hidrógeno (Figura 6.12 y Tabla 6.11) de los cuales uno de ellos es intramolecular [el formado por O(2) y H(11)] y por tanto no afecta directamente al empaquetamiento de las moléculas de dímero, aunque sí puede afectar a la distorsión que presenta el ángulo formado por los anillos fenilo. De los otros dos enlaces, el formado por O(4), perteneciente a la molécula de dmsó no coordinada, y H(9), a lo único que afecta es al lugar que ocupa en el empaquetamiento esa molécula de dmsó. Por último, el enlace formado entre C(32) (dmsó coordinado) y O(2) provoca la formación de cadenas paralelas al eje *y*.

³ B. Cordero, V. Gómez, A.E. Platero-Plats, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez; *Dalton Trans.*, (2008), 2832-2838.

⁴ A.A. Diamantis, J.M. Gulbis, M. Manikas, E.R.T. Tiekink; *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, (1999), 150-151, 251-259.

Tabla 6.11: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(11)-H(11)...O(2) ^a	0.93	2.58	3.334(7)	138.7
C(32)-H(32C)...O(2) ^b	0.96	2.61	3.267(7)	126.1
C(9)-H(9)...O(4) ^c	0.93	2.58	3.440(6)	153.9

Operaciones de simetría: a) $-x+2, -y, -z+2$; b) $x, y-1, z$; c) $-x+2, -y+1, -z+1$ **Figura 6.12:** Enlaces de hidrógeno en [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO.

Existen además interacciones CH- π entre los anillos fenilo dentro del dímero y también entre las cadenas formadas por los enlaces de hidrógeno. Hay tres interacciones diferentes. La que se produce entre el anillo del ligando y la molécula de dmsO coordinada es la que presenta la distancia más pequeña, $< 3\text{Å}$, y es la que origina la unión entre las cadenas. En la Figura 6.13 se encuentran representadas estas interacciones entre tres cadenas distintas.

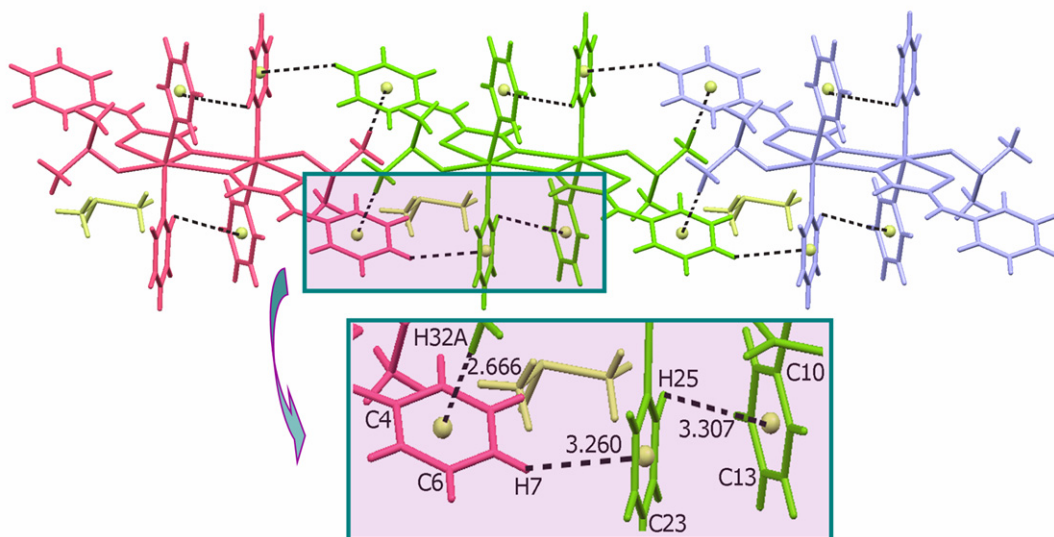


Figura 6.13: Interacciones CH- π en [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO.

6.2.2.4. [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂]

El compuesto está formado por cationes diisopropilamonio y aniones [PbPh₂(pspa)₂]²⁻. En la Tabla 6.12 se recogen los datos cristalográficos del cristal.

Tabla 6.12: Datos cristalográficos de [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

Compuesto	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]
Fórmula empírica	PbC ₄₂ H ₅₄ N ₂ O ₄ S ₂
Masa molecular	922.18 g/mol
Temperatura	100 K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2(1)/n
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.4688 (7) Å
	b = 25.4322(17) Å
	c = 18.9038(14) Å
	β = 90.088(4)°
Volumen	4552.26(6) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.773 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	5739 mm ⁻¹
F(000)	2447.4
Tamaño del cristal	0.37 x 0.06 x 0.04 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.34 a 26.02
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	84593/ 8957 [0.0840]
Fact. de transmisión max/min	1/ 0.449542
Datos / parámetros	8957 / 500
Calidad del ajuste	1.086
Índice R final [I > 2 σ (I)]	RI = 0.0489, wR2 = 0.1314

En el anión, el átomo de plomo se encuentra coordinado a dos átomos de carbono de los grupos fenilo, y a dos átomos de S y a dos de O de dos moléculas de ligando, que se comportan como O,S-dadoras, Figura 6.14.

Esta coordinación produce un entorno octaédrico distorsionado en el cual Pb, O(11), S(1), O(21) y S(2) se encuentran en el plano ecuatorial (rms 0.0774) y los dos anillos fenilo ocupan las posiciones apicales.

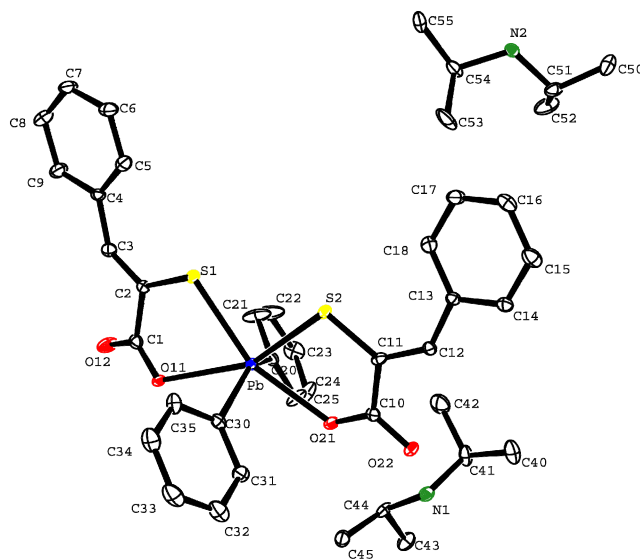


Figura 6.14: Estructura numerada de $[HQ]_2[PbPh_2(pspa)_2]$.

Tabla 6.13: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en $[HQ]_2[PbPh_2(pspa)_2]$.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.6198(18)	S(1)–C(2)	1.762(7)
Pb–S(2)	2.5975(19)	O(11)–C(1)	1.272(9)
Pb–O(11)	2.569(5)	O(12)–C(1)	1.239(9)
Pb–O(21)	2.480(5)	C(1)–C(2)	1.528(10)
Pb–C(20)	2.191(7)	C(2)–C(3)	1.356(10)
Pb–C(30)	2.201(7)	S(2)–C(11)	1.749(7)
S(1)–Pb–S(2)	85.02(6)	O(21)–C(10)	1.259(9)
S(1)–Pb–O(11)	71.23(11)	O(22)–C(10)	1.267(9)
S(1)–Pb–O(21)	158.19(13)	C(10)–C(11)	1.526(10)
S(1)–Pb–C(20)	101.6(2)	C(11)–C(12)	1.364(11)
S(1)–Pb–C(30)	103.9(2)	S(1)–C(2)–C(1)	119.0(5)
S(2)–Pb–O(11)	155.61(11)	O(11)–C(1)–O(12)	124.4(7)
S(2)–Pb–O(21)	73.51(12)	O(11)–C(1)–C(2)	118.1(6)
S(2)–Pb–C(20)	108.7(2)	C(2)–C(3)–C(4)	133.2(7)
S(2)–Pb–C(30)	100.49(19)	S(2)–C(11)–C(10)	119.6(6)
O(11)–Pb–O(21)	130.50(16)	O(21)–C(10)–O(22)	122.1(7)
O(11)–Pb–C(20)	82.2(2)	O(21)–C(10)–C(11)	119.2(7)
O(11)–Pb–C(30)	80.6(2)	C(11)–C(12)–C(13)	132.5(7)
O(21)–Pb–C(20)	82.2(2)		
O(21)–Pb–C(30)	84.1(2)		
C(20)–Pb–C(30)	142.5(3)		

Como era de esperar, la estructura del anión complejo es similar a la de [PbPh₂(tspa)₂]²⁻ (4.2.2.2, p. 139). Como ya ocurría en este caso, las dos distancias Pb-S son prácticamente iguales (Tabla 6.13) y lo mismo sucede con las distancias Pb-O, siendo todas mayores que la suma de los radios covalentes de dichos átomos. En el plano ecuatorial, PbS₂O₂, la mayor distorsión con respecto a una situación octaédrica ideal se produce en el ángulo S-Pb-O que define cada ligando [73.23°, 73.51°], menores de los 90° de una situación ideal. En este plano también se encuentra muy distorsionado el ángulo O-Pb-O [130.50°], hacia el cual se inclinan los anillos fenilo, formando un ángulo de 142.5° y disminuyendo así el impedimento estérico.

Como se puede ver en la Tabla 6.13, los parámetros de los dos aniones pspa²⁻ en [PbPh₂(pspa)₂]²⁻ son prácticamente iguales. Sí hay diferencias en la planaridad de cada fragmento Pb-pspa. Mientras que PbS(2)C(11)C(10)O(21) es plano (rms 0.0454), PbS(1)C(2)C(1)O(11) no lo es, ya que el átomo de plomo se encuentra 0.9437 Å por encima del plano S(1)C(2)C(1)O(11) (rms 0.0399). El anillo fenilo C(4)–C(9) forma un ángulo de 12.70° con el plano S(1)C(2)C(1)O(11), mientras que el otro anillo C(13)–C(18) forma un ángulo de 16.40° con el plano PbS(2)C(11)C(10)O(21).

La estructura presenta enlaces hidrógeno entre los oxígenos de los grupos carboxilato y los hidrógenos de los grupos –NH₂⁺, de tal forma que cada catión diisopropilamonio se encuentra enlazado mediante enlace de hidrógeno a dos aniones [Ph₂Pb(pspa)₂]²⁻, como en el compuesto [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂]. En la Tabla 6.14 se pueden ver los valores de las distancias y ángulos correspondientes a estos enlaces. Debido a ellos se produce la formación de cadenas paralelas al eje z. En la Figura 6.15 se han representado estos aniones.

Tabla 6.14: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
N(1)–H(11N)···O(22)	0.83(10)	2.07(10)	2.896(9)	172(9)
N(1)–H(12N)···O(22) ^a	0.84(9)	1.97(10)	2.776(9)	161(8)
N(2)–H(21N)···O(11) ^b	0.90(8)	1.96(9)	2.841(8)	165(7)
N(2)–H(22N)···O(12) ^c	0.88(11)	1.81(11)	2.686(9)	177(10)

Operaciones de simetría: a) $-x+1, -y, -z+1$; b) $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$; c) $x-1/2, -y-1/2, z+1/2$

En la Figura 6.16 se puede observar la distribución de las cadenas en el espacio con los enlaces de hidrógeno, así como los huecos que presenta la estructura. Ésta tiene un porcentaje de ocupación del 60.4%, y la representación de los huecos se puede ver en la Figura 6.17.

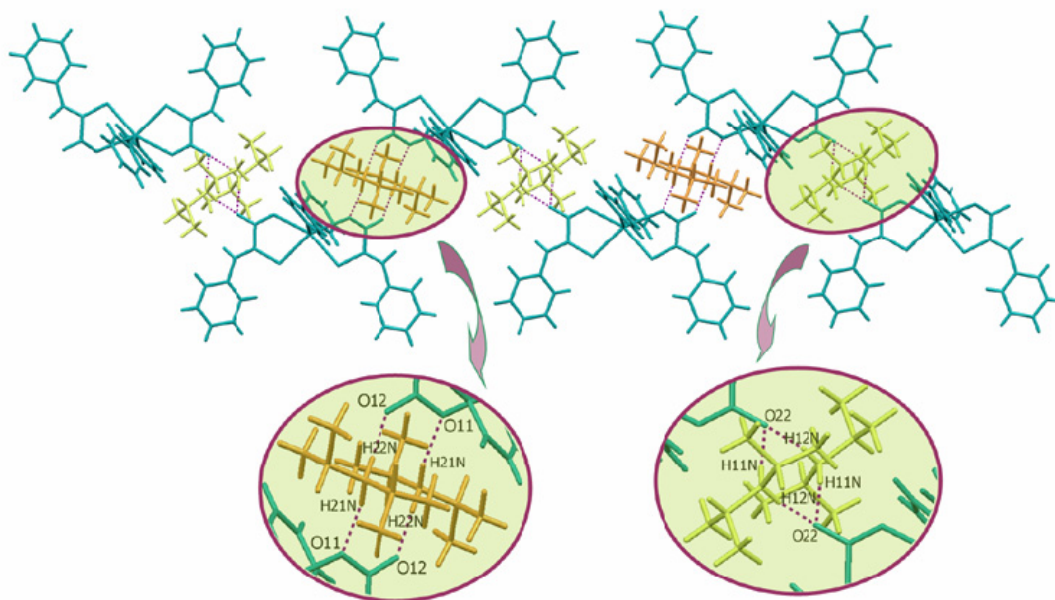


Figura 6.15: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[HQ]_2[PbPh_2(pspa)_2]$.

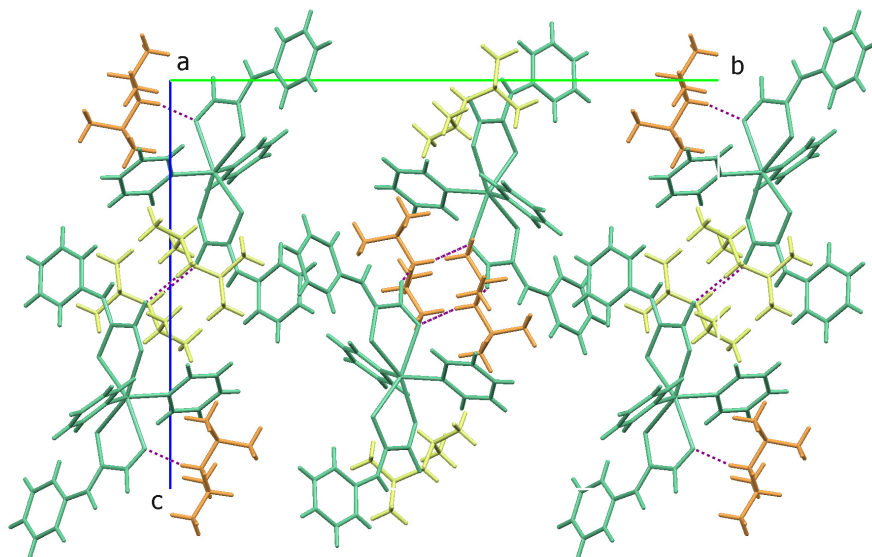


Figura 6.16: Empaquetamiento de $[HQ]_2[PbPh_2(pspa)_2]$.

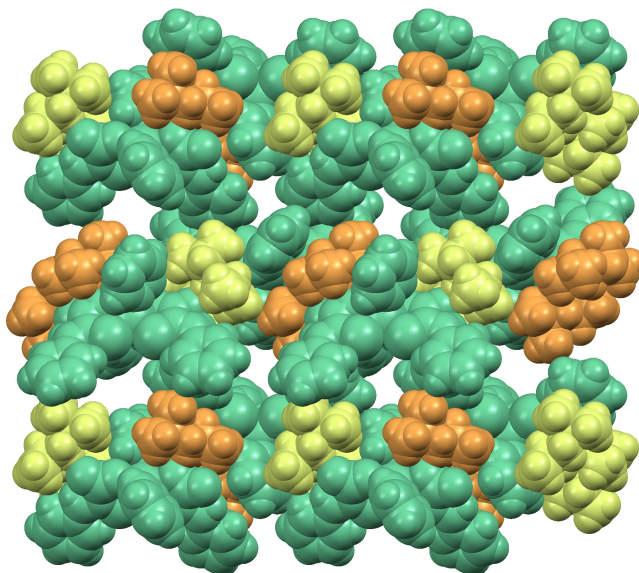


Figura 6.17: Representación de los huecos de [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

También las interacciones CH- π , (Figuras 6.18 y 6.19) son similares a las del compuesto citado (p. 139).

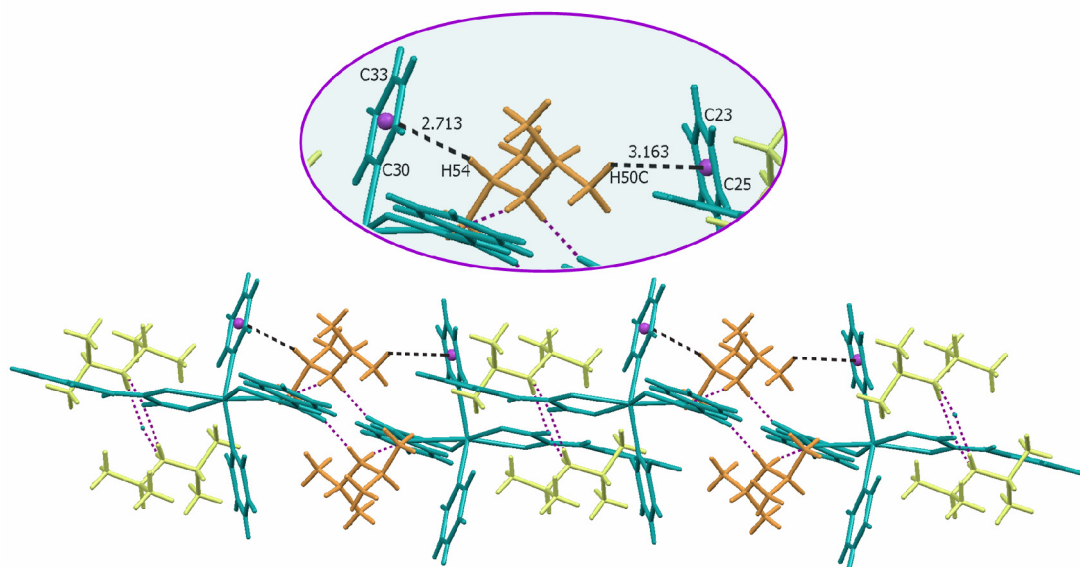


Figura 6.18: Interacciones intracatenarias CH- π de [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

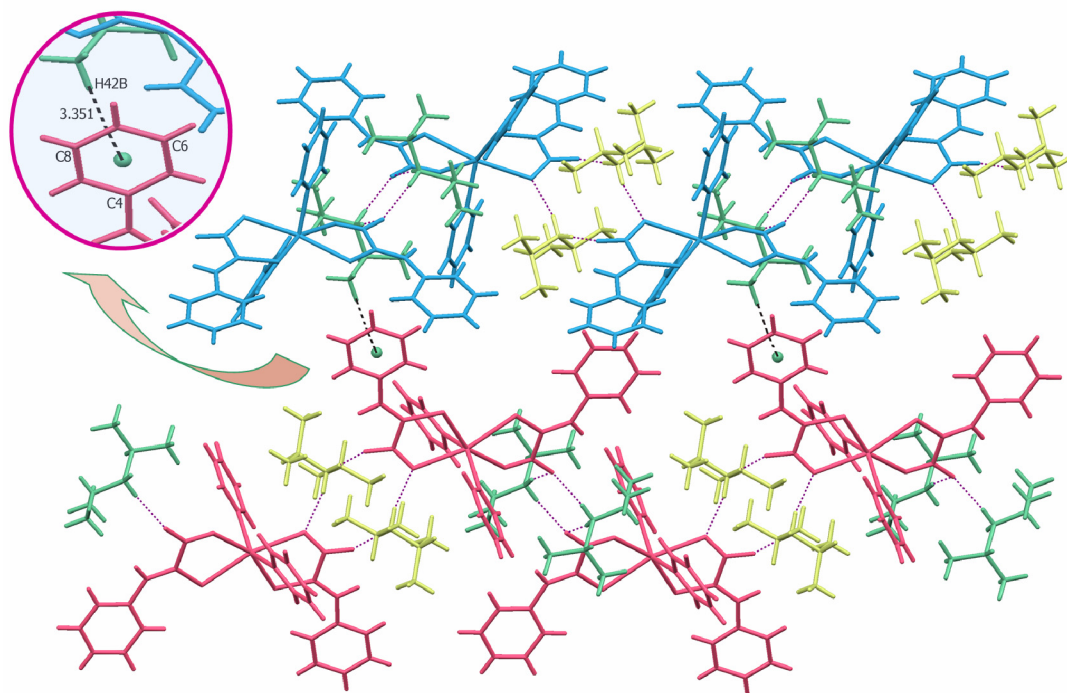


Figura 6.19: Interacciones intercatenarias CH- π de [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

6.2.3. Espectroscopia infrarroja

Como en los capítulos anteriores el análisis de los espectros IR se centrará en las bandas asociadas con el ácido carboxílico y el grupo sulfidrilo. En los complejos, las bandas del ácido carboxílico se transforman en las bandas de un grupo carboxilato y las bandas $\delta(\text{OH})$ y $\nu(\text{SH})$ desaparecen debido a la desprotonación de ambos grupos. En la Tabla 6.15 se muestra la posición de estas bandas en los espectros de ligando y complejos, así como el intervalo $\Delta\nu$ que separa las bandas del grupo carboxilato.

Tabla 6.15: Bandas de mayor interés del espectro IR del ligando H₂pspa y sus complejos.

Compuesto	$\nu(\text{SH})$	$\delta(\text{NH}_2^+)$	$\nu(\text{C=O})/\nu_a(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{OH})$	$\nu(\text{C-O})/\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
H ₂ pspa	2567 f*	-	1667 mf	1419 f	1266 mf	401
[Pb(pspa)]	-	-	1499 mf	-	1328 mf	171
[HQ] ₂ [Pb(pspa) ₂]	-	1607 f	1524 mf	-	1333 mf	191
[PbMe ₂ (pspa)]	-	-	1524 mf	-	1356 mf	168
[PbPh ₂ (pspa)]	-	-	1524 mf	-	1354 mf	170
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	-	1612 f	1545 mf	-	1341 mf	204

*mf: muy fuerte f: fuerte

La banda de tensión asimétrica se desplaza a números de onda menores con respecto al ligando (ca. 1500 cm⁻¹), lo que se corresponde con un debilitamiento del enlace al unirse al centro metálico. El mayor desplazamiento se produce en el complejo [Pb(pspa)], donde la banda se desplaza 168 cm⁻¹. Lo contrario le sucede a la tensión simétrica que se desplaza a números de onda mayores, lo que se debe a un fortalecimiento del enlace; esta banda aparece entre 1355 y 1328 cm⁻¹, siendo en el complejo de dimetilplomo en donde sufre un mayor desplazamiento. En la Figura 6.20 se muestra, a modo de ejemplo, el espectro IR de [PbPh₂(pspa)].

La posición de las bandas del grupo carboxilato en los complejos [Pb(pspa)], [PbMe₂(pspa)] y [PbPh₂(pspa)] conduce a unos valores de $\Delta\nu$ de 171, 168 y 170 cm⁻¹ respectivamente, que se encuentran dentro del rango esperado para grupos carboxilato bidentado puente⁵, lo que sugiere un modo de coordinación similar para este grupo en los tres complejos, como ya se ha comentado en las estructuras de rayos X de los complejos de metilo y fenilo.

⁵ K. Nakamoto, Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, John Wiley, New York, 5th Ed, 1997, p. 60.

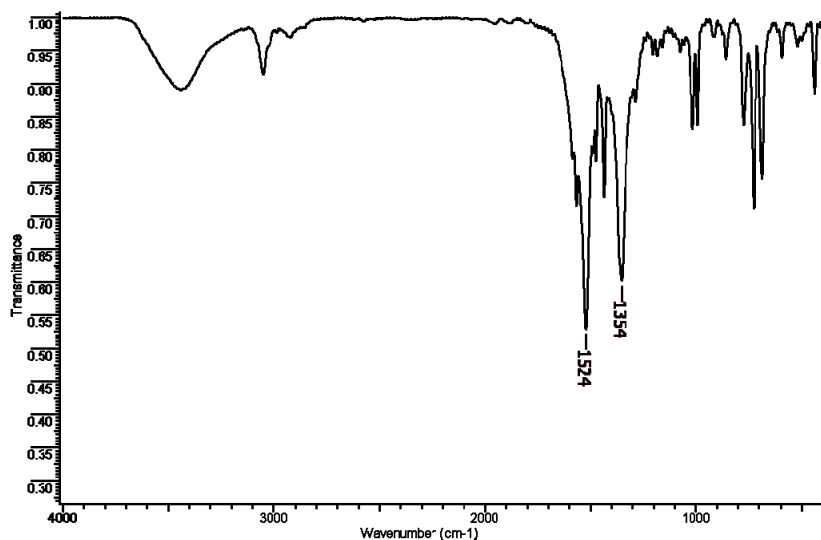


Figura 6.20: Espectro de infrarrojo (4000-500 cm^{-1}) de $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$.

Los compuestos con diisopropilamina presentan una banda adicional sobre 1600 cm^{-1} (Figura 6.21) que puede ser asignada a $\delta(\text{NH}_2^+)$ del catión diisopropilamonio. Los valores del parámetro $\Delta\nu$ para $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{pspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$, son próximos al de un derivado de mercurio(II)-pspa⁶ donde, al igual que en nuestro caso, el ligando es S,O-bidentado y el grupo carboxilato monodentado y forma enlaces de hidrógeno.

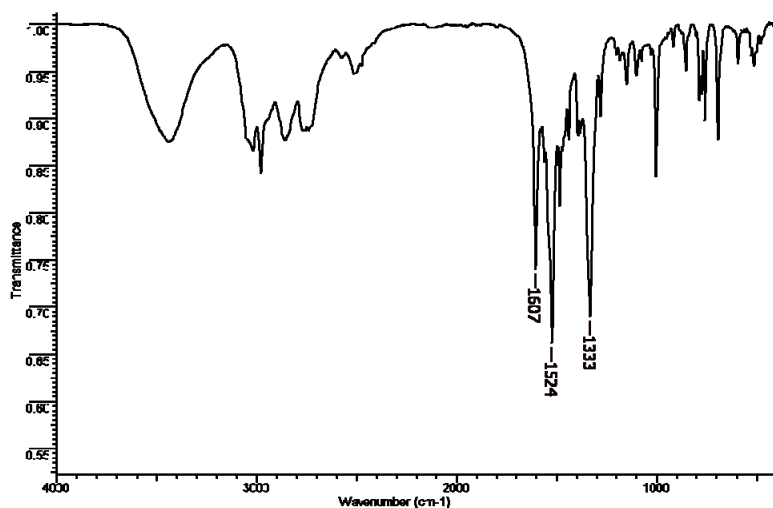


Figura 6.21: Espectro de infrarrojo (4000-500 cm^{-1}) de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{pspa})_2]$.

⁶ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M. García-Vega, M. Rosende, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Polyhedron*, (2008), 27, 2436-2446.

6.2.4. Espectrometría de masas

Los espectros de masas FAB de los complejos de H₂pspa fueron realizados empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico. En la Tabla 6.16 aparecen los picos más significativos.

Los espectros de los complejos de estequiometría 1:1 presentan el pico del ion molecular protonado. En el espectro del complejo de difenilplomo aparece, además, la señal del fragmento [Pb(pspa)] protonado en donde se ha producido la pérdida de los fenilos, como se puede ver en la Figura 6.22.

Tabla 6.16: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas (FAB) de los complejos de H₂pspa.

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[Pb(pspa)]	387(15)	[M+H]
	269(27)	([PbCOS] + H)
[HQ] ₂ [Pb(pspa) ₂]	1157(10)	([Pb(pspa)] ₃ - H)
	773(20)	([Pb(pspa)] ₂ + H)
	488(40)	([Pb(pspa)][HQ])
	387(50)	([Pb(pspa)] + H)
[PbPh ₂ (pspa)]	541(15)	[M+H]
	439(75)	([PbPh ₂ (CO ₂ S)] + H)
	387(17)	([Pb(pspa)] + H)
	285(100)	([PbPh])
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	642(11)	([PbPh ₂ (pspa)][HQ])
	541(31)	([PbPh ₂ (pspa)] + H)

En los espectros de los complejos con diisopropilamina aparecen dos picos semejantes; uno se corresponde con la pérdida de una molécula de ligando y un ion diisopropilamonio (m/z = 488 en [HQ]₂[Pb(pspa)₂], Figura 6.23, y m/z = 642 en [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂]). El otro es el resultado de la pérdida del segundo catión diisopropilamonio (m/z 387 en el complejo de plomo(II) y en m/z 541 en el de difenilplomo(IV)). Este último pico es el más intenso en ambos espectros, exceptuando el pico base que no ha sido identificado.

Para [HQ]₂[Pb(pspa)₂] también se detectan fragmentos polimetallados que sugieren la presencia de una composición polímera.

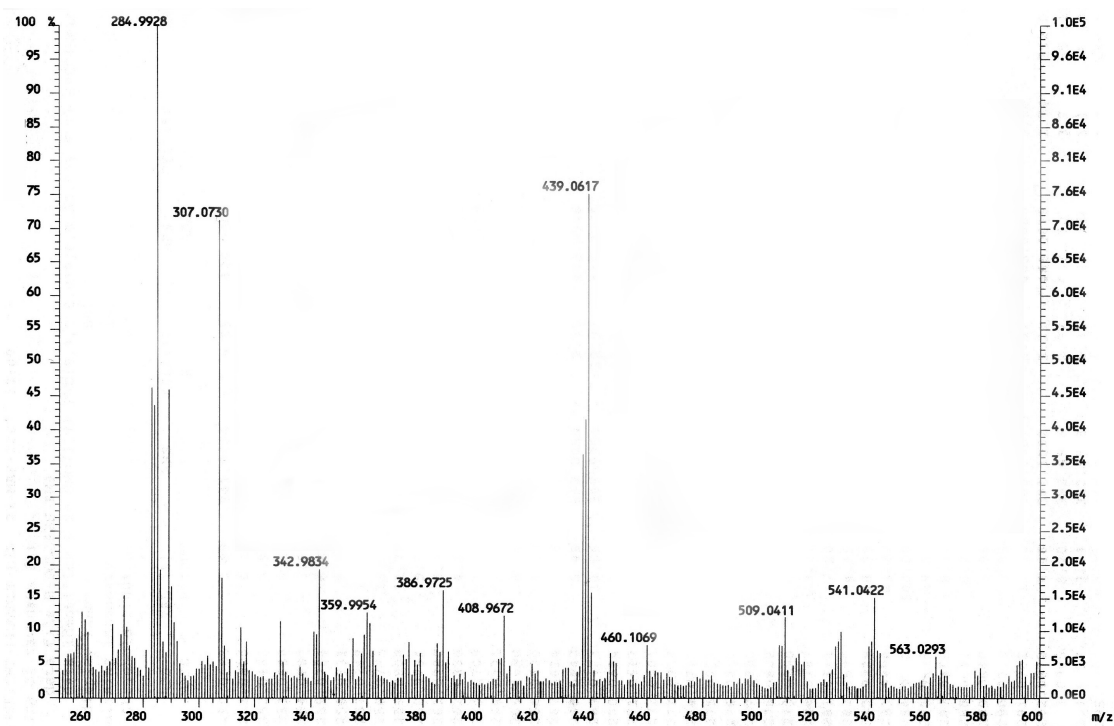


Figura 6.22: Espectro de masas (FAB) de $[PbPh_2(pspa)]$.

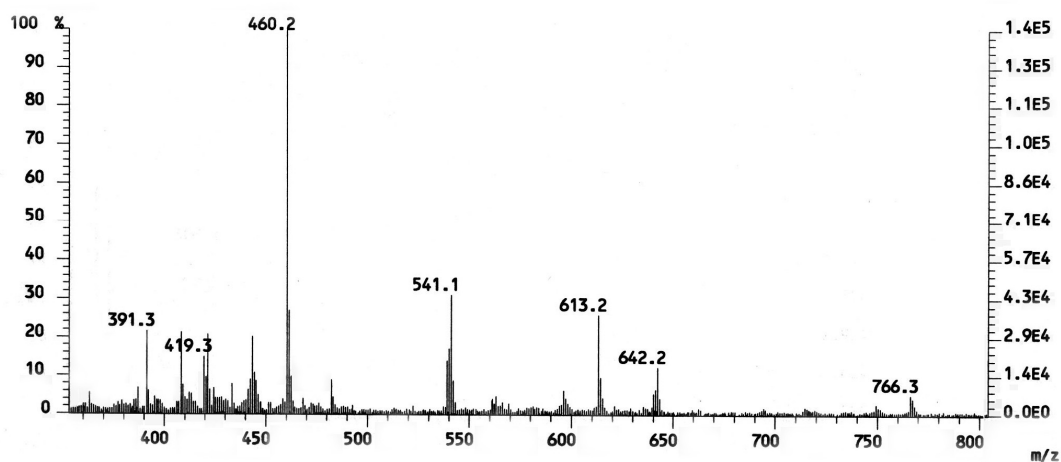


Figura 6.23: Espectro de masas (FAB) de $[HQ]_2[Pb(pspa)_2]$.

6.2.5. Resonancia magnética nuclear

Todos los espectros fueron registrados en dms_o-d₆ sin que fuese observada ninguna evolución de los compuestos. Se realizaron los espectros de ¹H y ¹³C de todos los complejos, así como los de RMN de ²⁰⁷Pb de los derivados de difenilplomo(IV). También se registraron las correlaciones HMBC y HMQC de los complejos [Pb(pspa)], [PbPh₂(pspa)] y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

6.2.5.1. RMN ¹H de los complejos de H₂pspa

En la Tabla 6.17 se muestran los desplazamientos químicos de ligando y complejos. En ninguno de los espectros de estos últimos aparece la señal del grupo SH que aparecía en el espectro del ligando, lo que sugiere la desprotonación de este grupo.

Tabla 6.17: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹H de H₂pspa y sus complejos.

RMN ¹ H	C(3)H	C(5,9)H	C(6,8)H	C(7)H	Me/ Ph	HQ
H ₂ pspa	7.73 s (1)	7.67 d (2)	7.47 t (2)	7.39 t (1)	-	-
[Pb(pspa)]	7.49 s (1)	7.98 d (2)	7.32 t (2)	7.14 t (1)	-	-
[HQ] ₂ [Pb(pspa) ₂]	7.41 s (2)	8.00 d (4)	7.25 t (4)	7.07 t (2)	-	CH ₃ 1.16(d,24) CH 3.31(sept,4)
[PbMe ₂ (pspa)]	7.55 s (1)	7.95 d (2)	7.35 t (2)	7.21 t (1)	1.92, s (6) ² J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 126.2 Hz	-
[PbPh ₂ (pspa)]	7.68 s (1)	7.99 d (2)	7.43 t (2)	7.25 t (1)	H _o : 7.89 d (4) ³ J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 175.0 Hz H _m : 7.57 t (4) H _p : 7.39 t (2)	-
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	7.50 s (2)	8.01 d (4)	7.33 m (4)	7.15 t (2)	H _o : 8.01 d, (4) ³ J(¹ H- ²⁰⁷ Pb) 167.7 Hz H _m : 7.33 m,(4) H _p : 7.22 t, (2)	CH ₃ 1.11(d,24) CH 3.18(sept,4)

* t: triplete d: doblete s: singlete m: multiplete sept: septuplete

Capítulo 6

La señal de C(3)H se desplaza a campo alto con respecto al ligando, produciéndose el mayor desplazamiento en los complejos de plomo(II). Esto muestra que la coordinación a través del átomo de azufre, encontrada en estado sólido, se mantiene en disolución de dmsó-d₆^{6,7,8}. En la Figura 6.24 se puede ver una ampliación de la zona aromática del espectro del ligando y sus complejos.

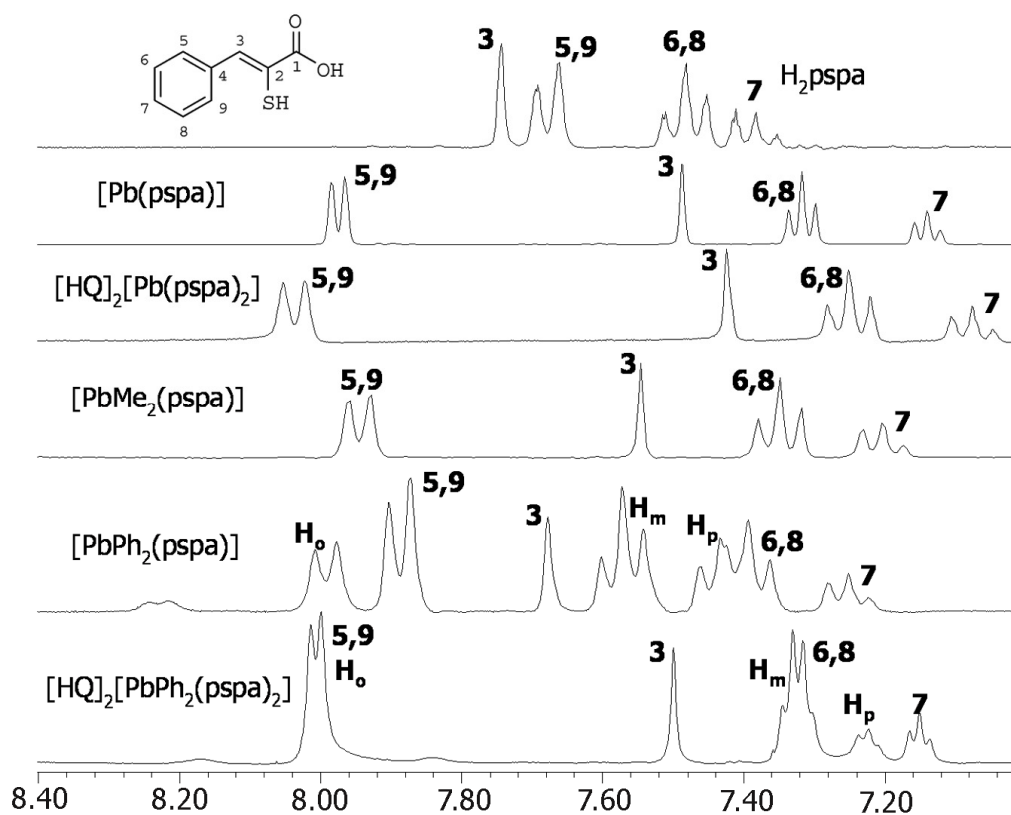


Figura 6.24: Ampliación de los espectros de RMN de ¹H de H₂pspa y sus complejos.

Para los derivados de dimetil- y difenilplomo(IV), no se produce una variación significativa de las señales de los metilos y fenilos con respecto a sus posiciones en los acetatos de dimetil- y difenilplomo(IV). Sin embargo, sí se observa una variación en el valor de las constantes de acoplamiento, que son menores en todos los complejos que

⁷ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2005), 1707-1715.

⁸ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E. M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2003), 4754-4761.

en los acetatos. $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ en los derivados de difenilplomo se encuentra entre los valores típicos de complejos hexa- y pentacoordinados^{9,10,11}, mientras que $^2J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ en el derivado de dimetilplomo, 127.0 Hz, es menor que las constantes encontradas en la bibliografía para esta clase de compuestos en un disolvente coordinante como el dmsó-d₆¹² y podría corresponderse con un número de coordinación menor que el encontrado en estado sólido.

6.2.5.2. RMN ¹³C de los complejos con H₂pspa

A pesar de la baja solubilidad de los complejos, fue posible registrar los espectros de RMN de ¹³C. En este caso, las señales que presentan la mayor variación respecto al ligando libre son C(1) y C(2), que se corresponden con los átomos de carbono de los grupos carboxilato y tiolato. Los demás átomos de carbono no sufren modificaciones importantes al producirse la coordinación al centro metálico. En la Tabla 6.18 se recogen los valores de los desplazamientos químicos, en la Figura 6.25 se muestra una ampliación del espectro del complejo [Pb(pspa)] y en la Figura 6.26 la ampliación del espectro del complejo [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

La coordinación a través del átomo de azufre se ve confirmada por el desplazamiento a campo bajo de la señal de C(2)^{6,13}. En concordancia con lo comentado en el apartado anterior, el mayor desplazamiento se produce en los complejos que tienen estequiometría 2:1:2. También se confirma la coordinación a través del grupo carboxilato por el desplazamiento a campo bajo de la señal de C(1) con respecto al ligando libre. Este desplazamiento es más marcado en los complejos de plomo(II), sugiere una naturaleza bidentada mayor del grupo^{14,15}.

⁹ S.N. Ólafsson, C. Flensburg, P. Andersen, *J. Chem. Soc.; Dalton Trans.*, (2000), 4360-4368.

¹⁰ D.G. Calatayud, E. López-Torres, M.A. Mendiola; *Inorg. Chem.*, (2007), 46, 10434-10443.

¹¹ J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, A. Touceda; *Polyhedron* (2009), 28, 1029-1039.

¹² T. Majima, Y. Kawasaki; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1979), 52, 73-78.

¹³ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo y J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1521.

¹⁴ A. Chaudhary, M. Agarwal, R.V. Singh; *App. Organomet. Chem.* (2006), 20, 295-303.

¹⁵ K. Gadjá-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vertes, J. Holecek, A. Lycka; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997), 2201-2205.

Capítulo 6

Tabla 6.18: Desplazamientos químicos (ppm) de los espectros de RMN ^{13}C de H_2pspa y sus complejos.

RMN ^{13}C	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5,9)	C(6,8)	C(7)	Me/ Ph	HQ
H_2pspa	166.36	128.9	134.9	133.5	129.6	124.4	128.7	-	-
$[\text{Pb}(\text{pspa})]$	182.6	138.5	133.4	137.7	130.6	127.8	126.2	-	-
$[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{pspa})_2]$	179.5	142.0	131.0	138.5	129.9	127.5	125.5	-	CH ₃ 19.2 CH 46.0
$[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$	172.9	137.1	130.8	137.6	130.8	128.0	126.5	29.9	-
$[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$	172.6	137.1	132.4	137.1	129.9	128.2	127.0	C _i : 162.9 C _o : 134.6 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 121.2 Hz C _m : 130.0 C _p : 129.8	-
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$	171.5	140.3	127.2	137.9	128.9	127.2	125.2	C _i : 165.5 C _o : 134.4 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 111.4 Hz C _m : 127.2 C _p : 127.2	CH ₃ 18.5 CH 45.3

Para los complejos organometálicos, con la coordinación sólo se observa el desplazamiento de la señal en los carbonos que se encuentran directamente enlazados al átomo de plomo. De este modo, en el complejo $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, la señal del C_i se encuentra desplazada 7.7 ppm a campo más alto en comparación con el acetato libre, y para el complejo de dimetilplomo(IV) la señal aparece también 7.5 ppm desplazada a campo más alto que en el acetato de partida, en el mismo disolvente.

Los valores de la constante de acoplamiento $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ son de 121 y 111 Hz para los derivados de difenilplomo(IV)¹⁰, lo que, al igual que los valores discutidos previamente para $^3\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$, concuerdan con una penta- o hexacoordinación.

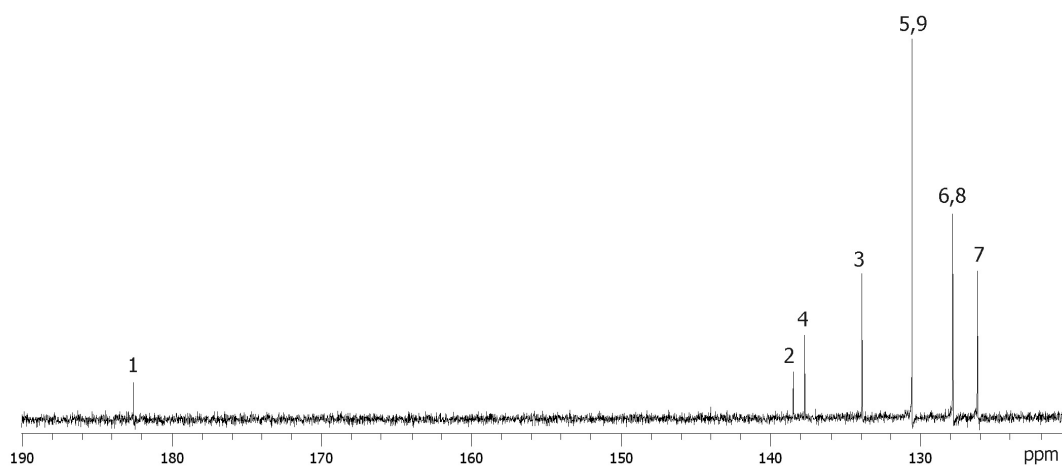


Figura 6.25: Ampliación del espectro de ¹³C de [Pb(pspa)].

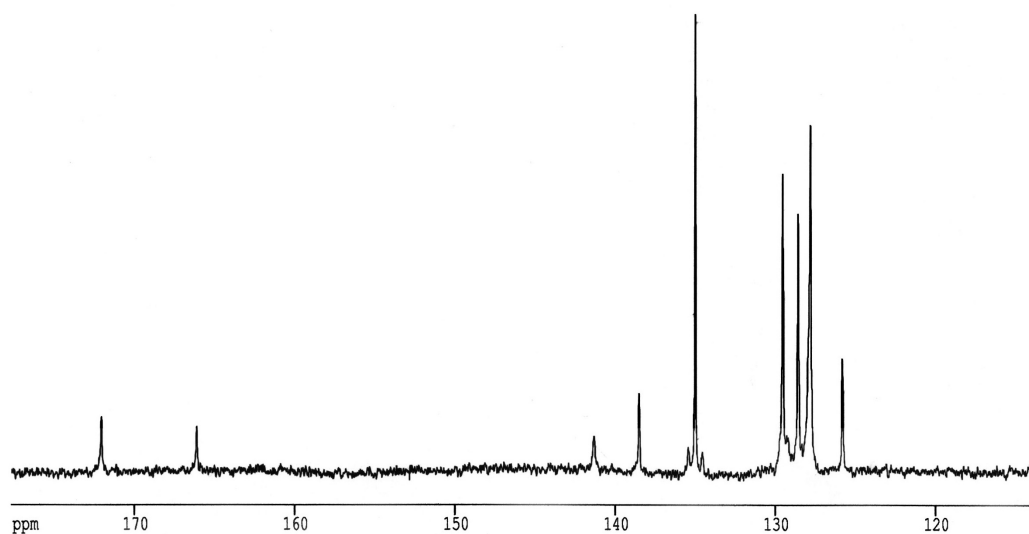


Figura 6.26: Ampliación del espectro de RMN de ¹³C de [HQ]₂[Ph₂Pb(pspa)₂].

6.2.5.3. RMN ²⁰⁷Pb de los complejos de difenilplomo

Se registró el espectro de RMN de ²⁰⁷Pb de los complejos de difenilplomo (Figura 6.27). Los valores de los desplazamientos químicos de la única señal encontrada en ambos espectros son -533 ppm para [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] y -417 ppm para [PbPh₂(pspa)]. Estos valores indican la existencia de solo una especie en la

disolución en cada complejo y también concuerdan con un número de coordinación seis o menor^{10,11,16}.

En cualquier caso, el complejo amónico, como era de esperar, tiene una coordinación mayor. Nótese que $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, para alcanzar el número de coordinación 6, debe mantener su asociación en dímeros o, si estos se rompen, incorporar dmsó a su esfera de coordinación o una mezcla de ambas cosas. La coordinación de dmsó parece plausible a la vista de algunos complejos comentados en los apartados anteriores que incorporan este disolvente a la esfera de coordinación plomo cuando cristalizan.

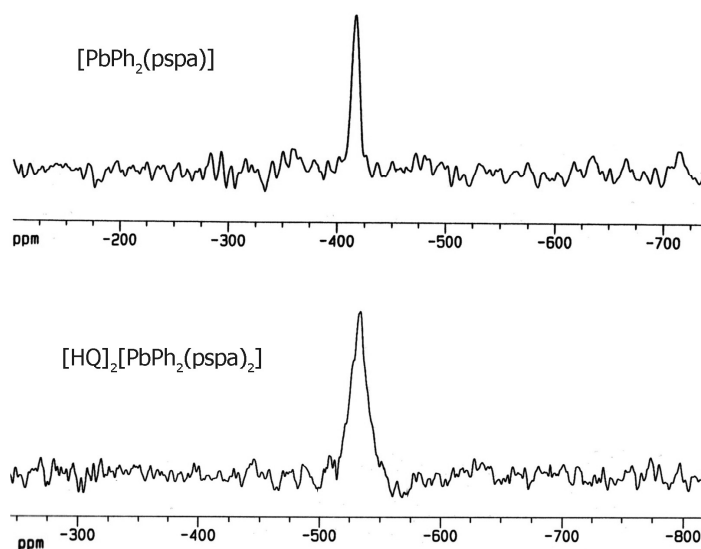


Figura 6.27: Espectros de RMN de ^{207}Pb de los complejos de difenilplomo.

6.2.5.4. Estudio de la interacción de dimetilplomo con la vitamina B₆ y H₂pspa

Ya que las pruebas biológicas se van a realizar con la vitamina B₆, se estudió la interacción de ésta con dimetilplomo(IV), con o sin la presencia de H₂pspa. Los resultados obtenidos se pueden ver representados en la Figura 6.28.

El experimento se llevó a cabo en una relación equimolar con una concentración $5 \cdot 10^{-2}$ M en dmsó. Para realizarlo, primero se registró el RMN de protón

¹⁶ D. Weber, S.H. Hausner, A. Eisengräber-Pabst, S. Yun, J. A. Krause-Bauer, H. Zimmer; *Inorg. Chim. Acta*, (2004), 357, 125-134.

del acetato de dimetilplomo, después se añadió la vitamina B₆ y se volvió a registrar el espectro. Por último, se añadió el ligando H₂pspa y se registró de nuevo.

En este experimento la mayor información se extrajo del valor de la constante de acoplamiento $^2J(^{207}\text{Pb}-^1\text{H})$ del dimetilplomo. Para el acetato de dimetilplomo este valor es de 159.95 Hz. Al añadir la vitamina este valor apenas varía (160.30 Hz) lo que pone de manifiesto que no hay una interacción significativa entre ambos compuestos en la disolución de dmsó. En concordancia con esto, las señales de la vitamina no se modifican con respecto a la vitamina libre.

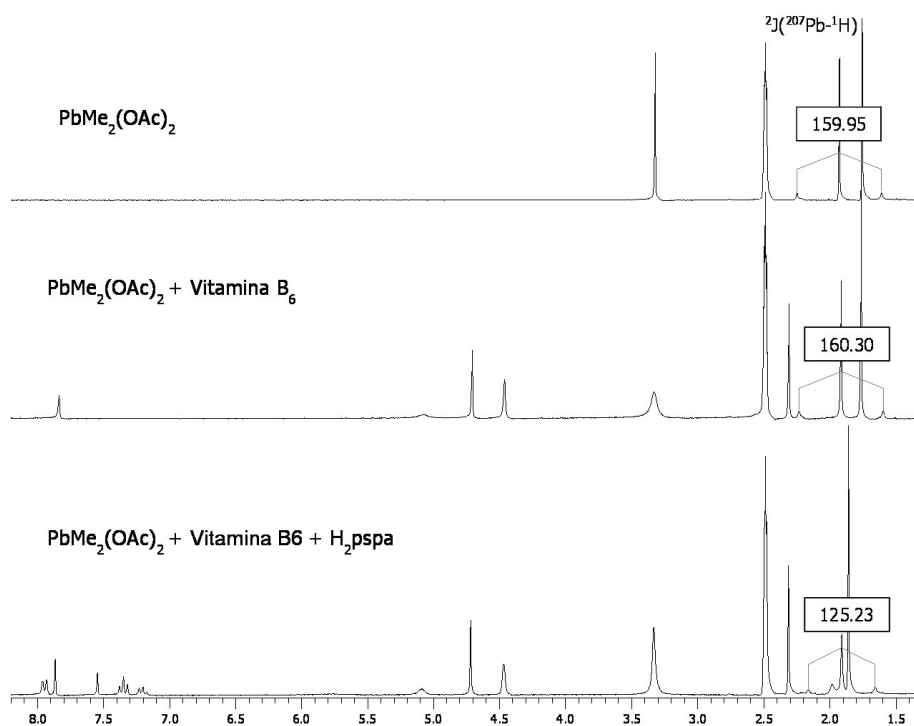


Figura 6.28: Espectros de RMN de ¹H de dimetilplomo con vitamina B₆ y H₂pspa.

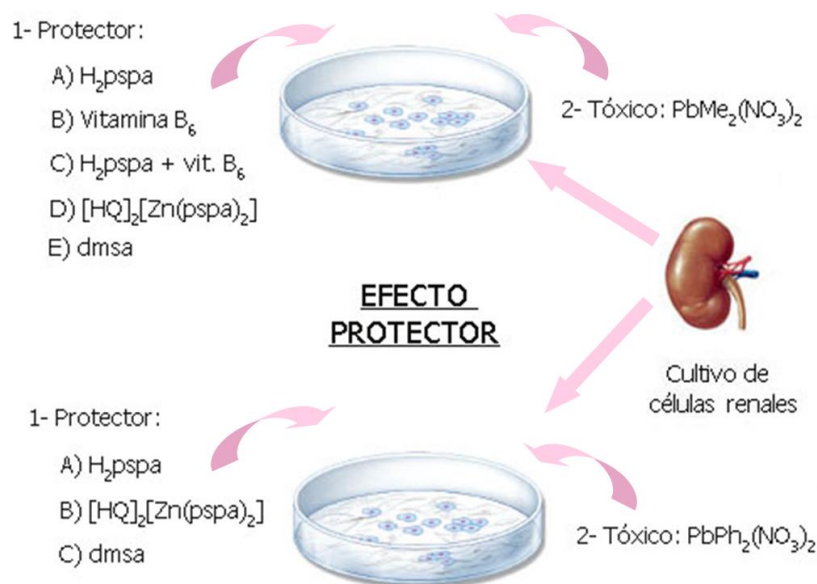
En cambio, al añadir H₂pspa, el valor de la constante de acoplamiento pasa a ser 125.23 Hz, prácticamente igual al encontrado para el complejo [PbMe₂(pspa)] aislado, lo cual quiere decir que en disolución se produce la formación del complejo entre dimetilplomo y H₂pspa.

También se realizó el experimento añadiendo primero el ligando y después la vitamina B₆ y el resultado obtenido fue el mismo, confirmando la no interacción de PbMe₂²⁺ con la vitamina B₆, al menos en disolución de dmsó.

6.2.6. Estudios biológicos

6.2.6.1. *In vitro*

Se investigó el efecto nefroprotector (células LLC-PK1) de la vitamina B₆, H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂] frente a PbMe₂(NO₃)₂ y PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O. También, con fines comparativos, se midió ese efecto para dmsa (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico) (ver Esquema 6.2).



Esquema 6.2: Resumen de los ensayos realizados en células renales LLC-PK1.

Como puede observarse en la Figura 6.29, PbMe₂(NO₃)₂ induce un fuerte efecto inhibitorio sobre el crecimiento celular. Esta inhibición es más significativa desde concentraciones de 10 μM y produce una muy baja viabilidad celular a concentraciones próximas a 100 μM. El tratamiento con H₂pspa no incrementa la viabilidad celular, al igual que no lo hacen el complejo de Zn o la adición combinada de H₂pspa y vitamina B₆. Sin embargo, si se produce un importante aumento de la viabilidad con el tratamiento de dmsa cuando la concentración de PbMe₂²⁺ es mayor de 10 μM. El efecto insignificante de la vitamina B₆ sola, contrasta con su efecto protector cuando fue administrada a células peritoneales de Hamster Chino, cultivadas en un medio que contenía una mezcla de Pb²⁺ y vitamina¹⁷.

¹⁷ A. B. Fischer, C. Hess, T. Neubauer, T. Eikmann.; *Analyst*, (1998), 123, 55-58.

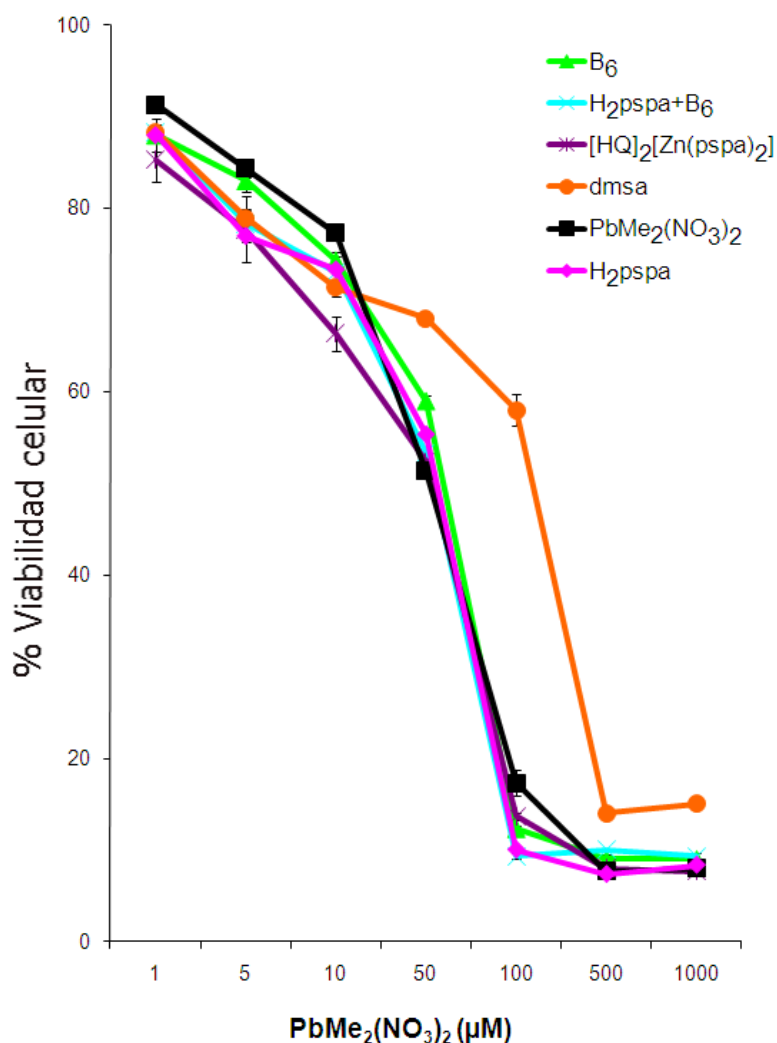


Figura 6.29: Efecto protector en las células renales LLC-PK1 de los compuestos estudiados frente a la toxicidad inducida por PbMe₂(NO₃)₂.

El efecto del PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O sobre la viabilidad de esta línea celular se muestra en la Figura 6.30. Su citotoxicidad es significativamente menor que la del derivado metilado e incluso a una concentración de 300 µM la viabilidad celular es mayor del 50%. Esta baja citotoxicidad hace que el ensayo con distintos agentes citoprotectores sea irrelevante pero, en cualquier caso, ninguno aumenta la viabilidad celular.

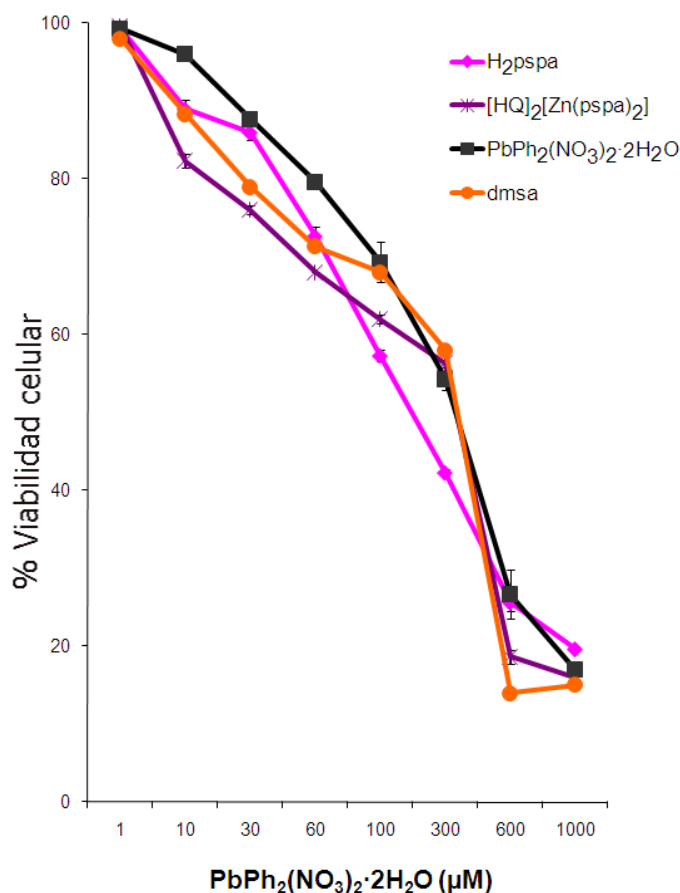


Figura 6.30: Efecto protector de los compuestos estudiados frente a la toxicidad inducida por $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en las células renales LLC-PK1.

6.2.6.2. *In vivo*

Antes de la realización de los experimentos se comprobó la toxicidad de los derivados de plomo, el ligando y los antídotos a diferentes concentraciones. La concentración final administrada se estableció, como se indicó anteriormente, en función del grado de supervivencia de los animales de experimentación y de la relación estequiométrica empleada en la preparación química de los complejos.

Al igual que en los experimentos *in vitro*, se emplearon como derivados de plomo $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2$, con los que se ensayó el efecto antídoto de H_2pspa , $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$ y la vitamina B₆. La disolución de las sales de plomo y de la vitamina B₆ se realizó en agua Mili-Q. Para mejorar la administración del ligando y el complejo $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$, se solubilizaron utilizando Pluronic F127 de BASF, un

copolímero de polióxido de etileno-polióxido de propileno-polióxido de etileno (PEO-PPO-PEO), autorizado para uso farmacológico y que originan disoluciones micelares (Figura 6.31). Estas disoluciones se administraron de forma intraperitoneal, con las cantidades indicadas en cada caso, a un volumen constante de 10mL/kg.

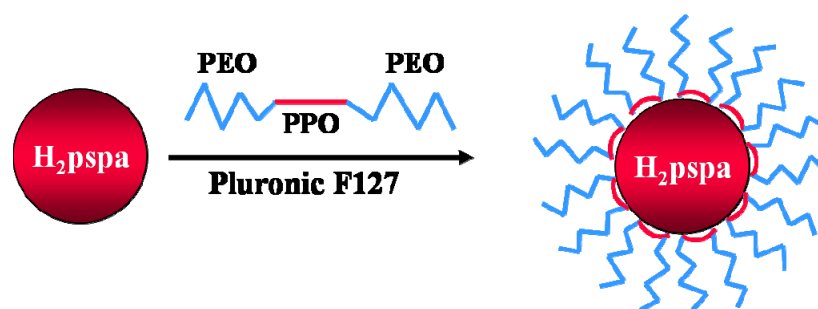
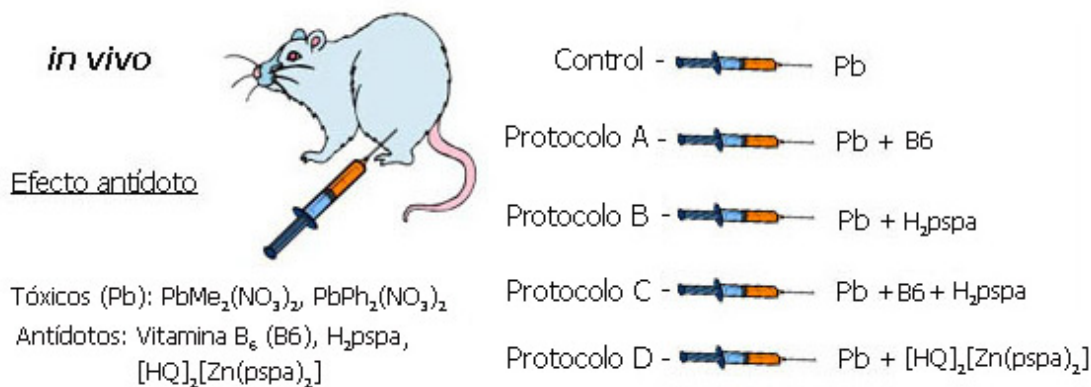


Figura 6.31: Representación idealizada de las micelas formadas con H₂pspa.

6.2.6.2.1. Experimento 1: PbMe₂(NO₃)₂

La administración del derivado de plomo así como de la vitamina B₆, el ligando H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂], se realizó siguiendo el siguiente procedimiento (ver Esquema 6.3):



Esquema 6.3: Resumen de las pruebas realizadas *in vivo*.

- **Control:** 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂.
- **Protocolo A:** 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂ y después de 30 minutos en una sola dosis, 65.0 mg/kg de vitamina B₆.
- **Protocolo B:** 36.1 mg/kg de PbMe₂(NO₃)₂ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 36.0 mg/kg de H₂pspa.

Capítulo 6

- **Protocolo C:** 36.1 mg/kg de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 65.0 mg/kg de vitamina B_6 . Pasados otros 30 minutos, 36.0 mg/kg de H_2pspa .
- **Protocolo D:** 36.1 mg/kg de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 62.3 mg/kg de $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$.

Después de siete días, las ratas fueron sacrificadas y se analizó la cantidad de plomo presente en sangre, hígado, riñón y cerebro, así como la actividad del enzima ALAD en sangre. También se determinó la cantidad de plomo de las heces y la orina recogidas a lo largo del experimento. Los valores de las concentraciones de plomo obtenidos en órganos y en sangre se muestran en la Tabla 6.19.

Tabla 6.19: Cantidades de plomo total encontradas en sangre y vísceras en los experimentos con $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$.

Protocolo	Sangre *	Hígado **	Riñones **	Cerebro **
Blanco	<8.5 [~]	5.3	<6.8	<5.7
Control: $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$	30.6±1.9	71.0±5.6	105.2±18.6	21.6±1.3
A: $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$+vitamina B_6	56.6±4.2	116.1±3.7	93.5±2.9	27.9±1.8
B: $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$+$\text{H}_2\text{pspa}$	56.5±6.0	169.2±7.4	84.7±2.3	23.9±1.1
C: $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$+ vitamina B_6+H_2tspa	50.9±3.8	137.7±21.6	74.4±5.6	25.8±0.9
D: $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$+$[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$	55.5±2.3	234.0±43.0	92.5±5.7	27.7±1.0

*mg/L ** $\mu\text{g/g}$ tejido seco [~] $\mu\text{g/L}$

Los animales del control mostraron al hacer la autopsia, la presencia de quistes en los riñones. Estos quistes también aparecen en los animales que fueron tratados con los protocolos B y C, pero no en los que lo fueron con los protocolos A y D. Los animales de los protocolos B y C sufrieron diarrea los dos primeros días después de ser tratados.

La determinación de los niveles de plomo en los tejidos y en la sangre siete días después de la administración intraperitoneal de $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ muestra que el tóxico se acumula en los riñones y, de forma decreciente, en hígado y cerebro. Esta secuencia es similar a la encontrada previamente para Pb^{2+} (utilizando acetato de plomo trihidratado, 6 días de tratamiento, administrado por vía gástrica¹⁸; acetato de plomo

¹⁸ S.J.S. Flora, S. Sing, S.K. Tandon; *J. Int. Med. Res.*, (1989), 17, 68-75.

trihidratado, 4 semanas de tratamiento, administrado por vía gástrica¹⁹; acetato de plomo trihidratado, administración intraperitoneal diaria durante 7 días consecutivos²⁰; acetato de plomo trihidratado a través del agua, con una duración de 12 semanas²¹) aunque nuestros experimentos con los derivados diorganoplúmbicos no son directamente comparables debido a la diferente forma de administración y al tiempo empleado en el experimento. Esta misma secuencia fue también encontrada en la distribución de compuestos tetra- y trialkilados de plomo en animales^{22,23}, aunque, una vez más, las diferencias experimentales descartan la comparación detallada de la concentración de plomo presente en cada órgano.

De los resultados obtenidos para los distintos protocolos con los potenciales antidotos, Tabla 6.19, se puede concluir que ninguno de ellos consigue movilizar el plomo del hígado, riñones y cerebro en las condiciones ensayadas y en un grado que sea estadísticamente significativo. Es más, los protocolos A y D originan un incremento indeseable del metal en el cerebro y, en el caso del D, también en el hígado.

Los resultados sobre los efectos de la vitamina B₆ contrastan de nuevo con su efecto terapéutico frente a las intoxicaciones por Pb(II)¹⁹, donde reduce los niveles de metal en hígado y riñones. Igualmente, nuestros experimentos con los derivados organoplúmbicos, no detectan un efecto positivo del compuesto de Zn(II), pese a que un suplemento de este metal sí parece ejercer una influencia positiva en ratas tratadas por vía oral con Pb(II)²⁴.

La concentración de plomo en sangre sufre un aumento significativo en los protocolos A, C y D con respecto a los niveles encontrados en las ratas control, pero ese incremento no tiene significación estadística en el caso del protocolo B. Los

¹⁹ S.K. Tandon, S.J.S. Flora, S. Sing; *Ind. Health*, (1987), 25, 93-96.

²⁰ Y. Wang, L. Bi, B. Hou, Y. Chen, M. Zhao, Ch. Wang, W. Wang, J. Ju, S. Peng; *Chem. Res. Toxicol.*, (2007), 20, 609-615.

²¹ O. Ademuyiwa, R. Agarwal, R. Chandra, J.R. Behari; *Chem-Bio. Interact.*, (2009), 179, 314-320.

²² A.A. Jensen, *Biological Effects of Organolead Compounds*, CRC Press, Boca Raton (1984) P. Grandjeand and E.C. Grandjean Eds. Cap. 8, p. 97.

²³ F. Arai, Y. Yamamura; *Ind. Health*, (1990), 28, 63-76.

²⁴ S.J.S. Flora, D. Kumar, D. Gupta; *Pharmacol. Toxicol.*, (1999), 68, 3-7.

Capítulo 6

valores de la actividad de la enzima ALAD, un biomarcador de la intoxicación por plomo^{25,26}, están representados en la Figura 6.32. La administración de dimetilplomo reduce drásticamente la actividad de la enzima, de 18.2 ± 1.9 a 2.4 ± 0.3 ($\mu\text{mol ALA})\text{min}^{-1}(\text{L eritrocito})^{-1}$. Como ya se comentó en el capítulo 4, esto es posiblemente debido a las modificaciones que los derivados PbR_2^{2+} introducen en el centro activo del enzima que, en la biomolécula nativa, contiene un ion Zn(II) . De hecho, como ya fue comentado con anterioridad, la influencia de Pb(II) en ALAD se asocia con el intercambio de Zn(II) por Pb(II) y con impedimento electrónico del par solitario del plomo sobre la aproximación del sustrato durante el proceso enzimático²⁷. Dado que PbR_2^{2+} puede ser metabolizado parcialmente a Pb(II) , un mecanismo similar podría explicar la inhibición de la enzima por parte de los derivados organoplúmbicos^{28,29}, aunque otras opciones son posibles.

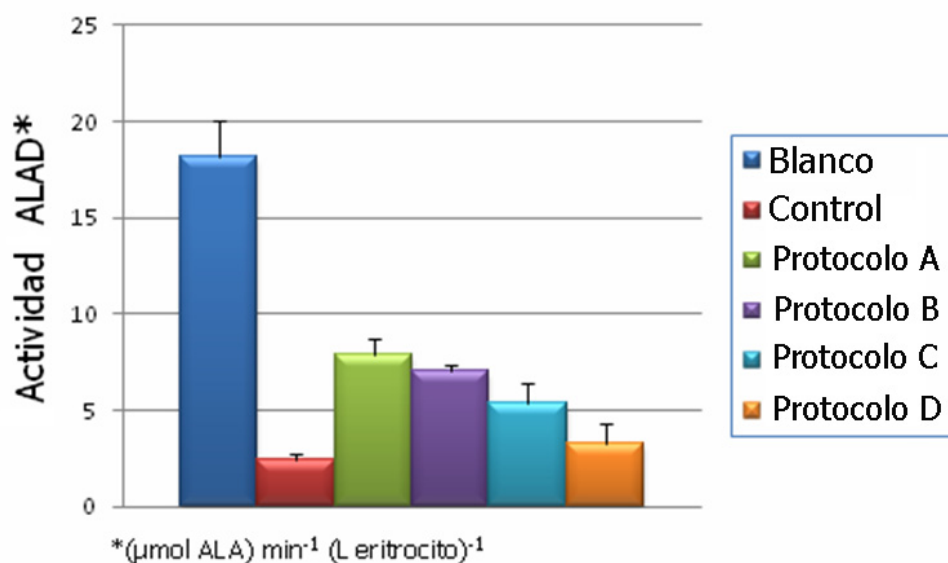


Figura 6.32: Representación de la actividad del enzima ALAD en los experimentos con dimetilplomo(IV).

²⁵ I.A. Bergdahl, A. Grubb, A. Schutz, R.J. Desnick, J.G. Wetmur, S. Sassa, S. Skerfving; *Pharmacol. Toxicol.*, (1997), 81, 153-158.

²⁶ T.J.B. Simons, *Eur. J. Biochem.*, (1995), 234,178-183.

²⁷ C. Gourlaouen, O. Parisel. ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2007), 46, 553-556.

²⁸ P.T. Erskine, E. Norton, J.B. Cooper, R Lambert, A Coker, G Lewis, P Spencer, M Sarwar, S.P. Wood, M.J. Warren, P.M. Shoolingin-Jordan; *Biochemistry*, (1999), 38, 4266-4276.

²⁹ M. Kirberger, J.J. Yang; *J. Inorg. Biochem.*, (2008), 102, 1901-1909.

Si bien todos los protocolos empleados parecen producir una ligera recuperación de la actividad de la enzima ALAD, este efecto sólo es estadísticamente significativo en los protocolos A y B, donde se emplean independientemente la vitamina B₆ y el ligando H₂pspa. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados obtenidos de forma individual, su acción conjunta no produce una recuperación de la actividad enzimática lo que resulta difícil de justificar. Es evidente que, a este respecto, es necesaria una información más detallada del fenómeno.

También se analizó la eliminación del tóxico a través de las vías renal y hepática. Como se puede ver en las Figuras 6.33 y 6.34 el dimetilplomo se excreta principalmente durante el primer día (orina) o los dos primeros días (heces), eliminándose una mayor cantidad en esta última vía. La vitamina B₆ disminuye la excreción renal el primer día pero la aumenta el segundo. El tratamiento con H₂pspa elimina gran cantidad de plomo a través de la orina al segundo día. Los protocolos C y D inhiben ambas vías de excreción. La excreción renal es muy pequeña en todos los protocolos. Los que inhiben la excreción del metal, posiblemente activen la migración del tóxico al tejido óseo como ya se comentó para el ligando H₂tspa (Capítulo 4).

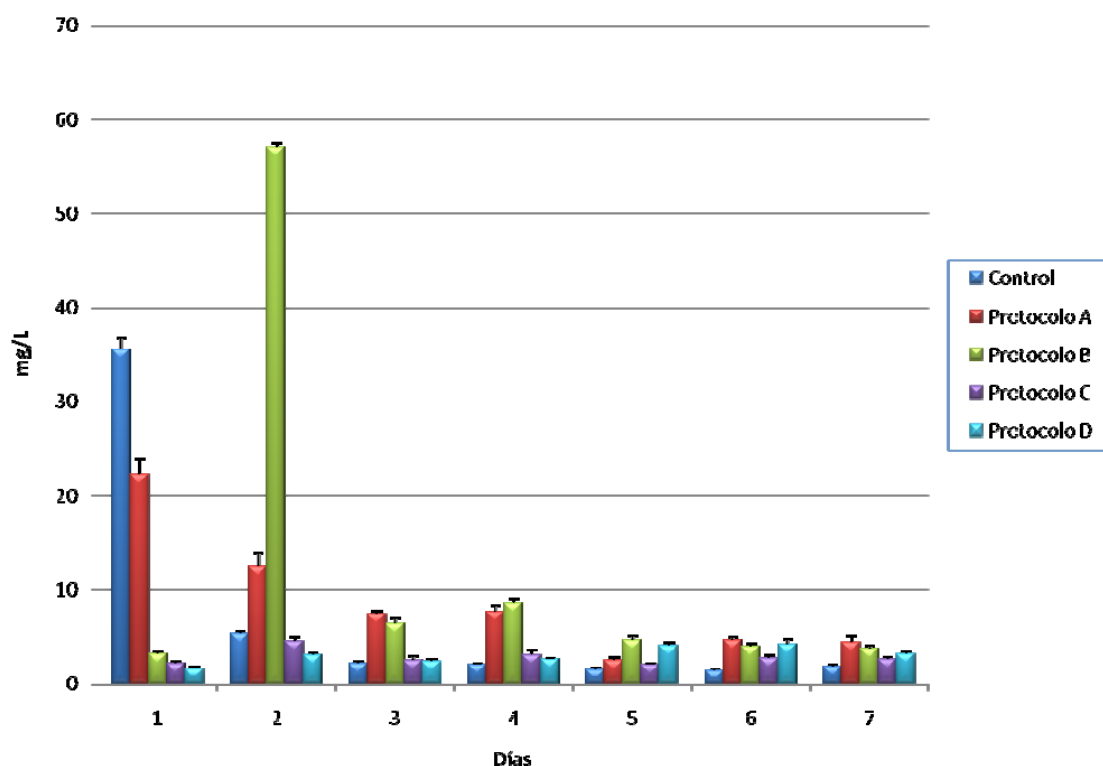


Figura 6.33: Concentración de plomo en orina durante los 7 días del experimento.

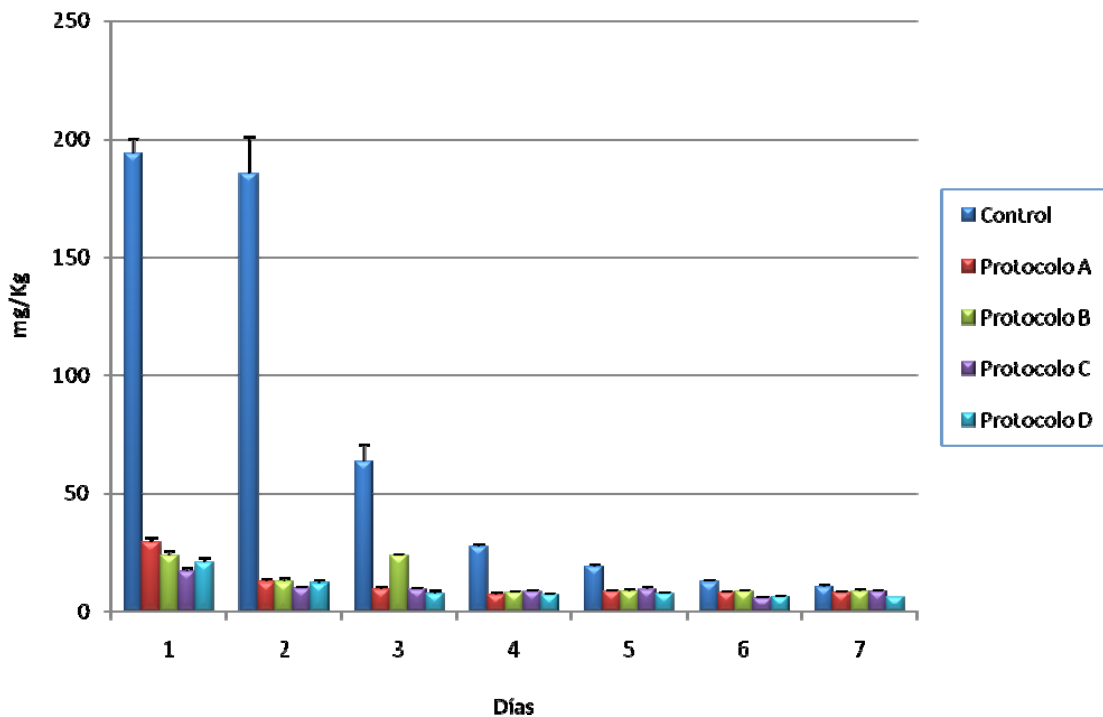


Figura 6.34: Concentración de plomo en heces durante los 7 días del experimento.

6.2.6.2.2. Experimento 2: $PbPh_2(NO_3)_2$

La administración del derivado de plomo así como de la vitamina B₆, el ligando H₂pspa y [HQ]₂[Zn(pspa)₂] se realizó siguiendo el siguiente procedimiento (ver Esquema 6.3):

- **Control:** 52.1 mg/kg de $PbPh_2(NO_3)_2$.
- **Protocolo A:** 52.1 mg/kg de $PbPh_2(NO_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 65.0 mg/kg de vitamina B₆.
- **Protocolo B:** 52.1 mg/kg de $PbPh_2(NO_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 36.0 mg/kg de H₂pspa.
- **Protocolo C:** 52.1 mg/kg de $PbPh_2(NO_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 65.0 mg/kg de vitamina B₆. Pasados otros 30 minutos, 36.0 mg/kg de H₂pspa.
- **Protocolo D:** 52.1 mg/kg de $PbPh_2(NO_3)_2$ y, después de 30 minutos en una sola dosis, 62.3 mg/kg de [HQ]₂[Zn(pspa)₂].

Después de siete días, las ratas fueron sacrificadas y se analizó la cantidad de plomo presente en sangre, hígado, riñón y cerebro, así como la actividad de la enzima ALAD en sangre. También se determinó la cantidad de plomo de las heces y la orina recogidas a lo largo del experimento. Los valores de las concentraciones de plomo en órganos y en sangre se muestran en la Tabla 6.20.

Tabla 6.20: Cantidades de plomo total encontradas en sangre y vísceras en los experimentos con PbPh₂(NO₃)₂.

Protocolo	Sangre *	Hígado **	Riñones **	Cerebro **
Blanco	<8.5 [~]	<5.3	<6.8	<5.7
Control: PbPh₂(NO₃)₂	1.6±0.4	56.6±16.1	57.9±1.9	6.5±0.9
A: PbPh₂(NO₃)₂+vitamina B₆	0.8±0.2	41.4±9.3	69.2±4.1	6.7±1.4
B: PbPh₂(NO₃)₂+H₂pspa	0.8±0.7	26.3±10.8	45.7±2.9	6.7±1.4
C: PbPh₂(NO₃)₂+vitamina B₆+H₂pspa	1.5±0.4	24.4±5.0	41.9±2.6	5.6±0.4
D: PbPh₂(NO₃)₂+ [HQ]₂[Zn(pspa)₂]	0.6±0.2	38.9±4.3	55.3±12.1	7.2±0.8

* mg/L ** µg/g tejido seco [~]µg/g

Cuando se administró por vía intraperitoneal el derivado de difenilplomo se observó un aumento de peso en las ratas del grupo control y de los protocolos A, C y D, mientras que en las ratas del protocolo B disminuye el peso. Con este protocolo los animales tienen diarrea durante los dos primeros días. Al realizar la autopsia, se observan quistes en los riñones en las ratas control que disminuyen con los protocolos A-D.

Si se comparan los niveles de plomo en los órganos y la sangre de las ratas tratadas con difenilplomo(IV) y las tratadas con el derivado metilado descritas anteriormente, se observa que en las primeras las concentraciones de metal son menores, lo que justifica la menor toxicidad del derivado fenilado. En este último caso, además, hay un contenido de metal renal y hepático similar. Pese a que alguno de los protocolos utilizados en difenilplomo(IV) parece reducir el plomo contenido en estos dos órganos con respecto al control, esa disminución no tiene valor estadístico. Por otra parte, ninguno de los protocolos incrementa el metal en el cerebro.

El efecto del difenilplomo(IV) sobre la actividad de la enzima ALAD es también menos significativo que el de dimetilplomo(IV) como se puede ver en la Figura 6.35. Ninguno de los protocolos recupera la actividad de la enzima, ni siquiera para los protocolos A y B que son efectivos con el dimetilplomo(IV).

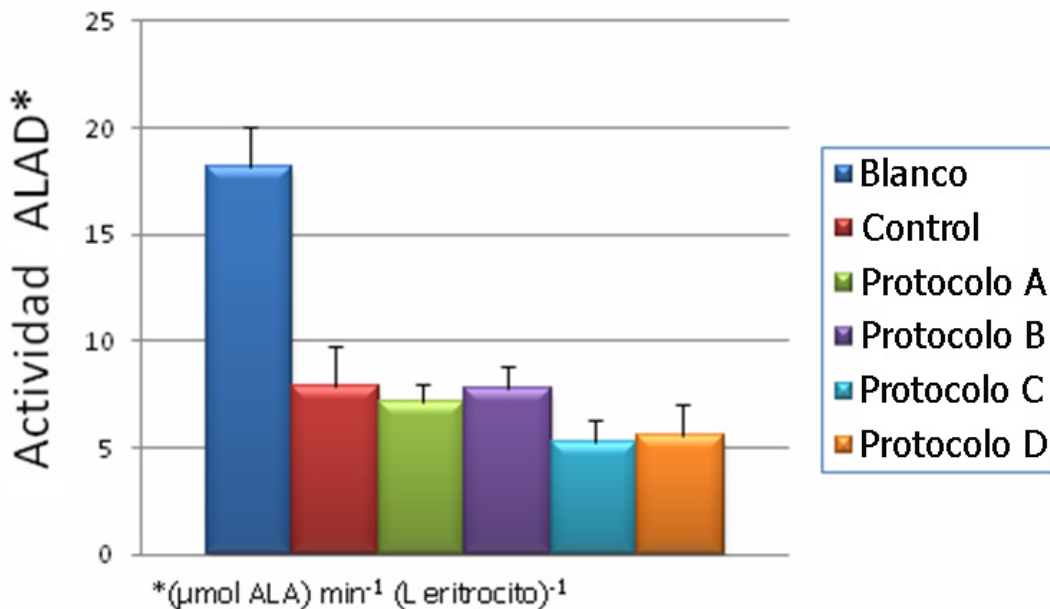


Figura 6.35: Representación de la actividad del enzima ALAD en el experimento de difenilplomo.

Se analizó también la eliminación del tóxico por vía renal y hepática, como puede verse en las Figuras 6.36 y 6.37. La eliminación de difenilplomo(IV) a través de la orina se produce durante los siete días del tratamiento, siendo mayor el segundo y el tercer día. El protocolo que produce una mayor eliminación del metal a través de la orina es el A (vitamina B₆), superando a partir del tercer día que el que se produce para las ratas control. Los demás protocolos no producen una eliminación significativa del tóxico.

La excreción de difenilplomo(IV) a través de las heces es muy reducida, siendo los protocolos B y C (H₂pspa y vitamina B₆ + H₂pspa) los que eliminan una mayor cantidad los días 2, 3 y 4 del experimento. Los protocolos A y D originan una eliminación similar a la de las ratas control.

Los protocolos que no eliminan plomo a través de heces y orina es posible que originen la migración del tóxico al tejido óseo. Esta posibilidad, que se exploró para dimetilplomo(IV) en un apartado anterior (p. 162), puede ser también operativa en el caso de difenilplomo(IV).

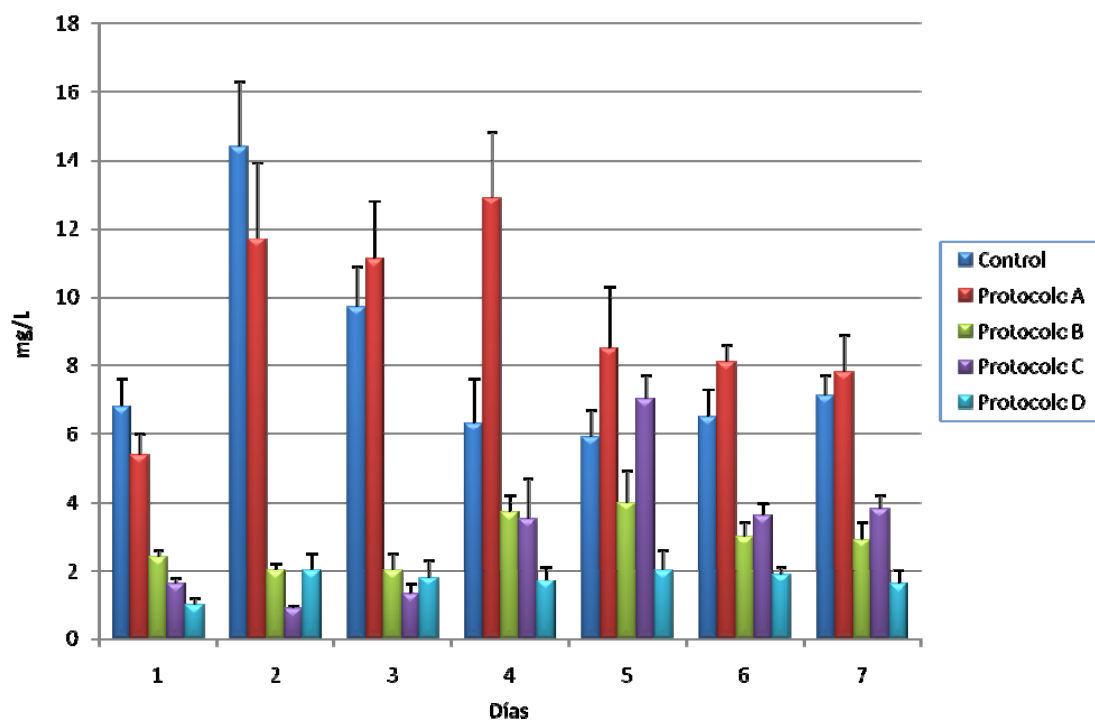


Figura 6.36: Concentración de plomo en orina durante los 7 días del experimento.

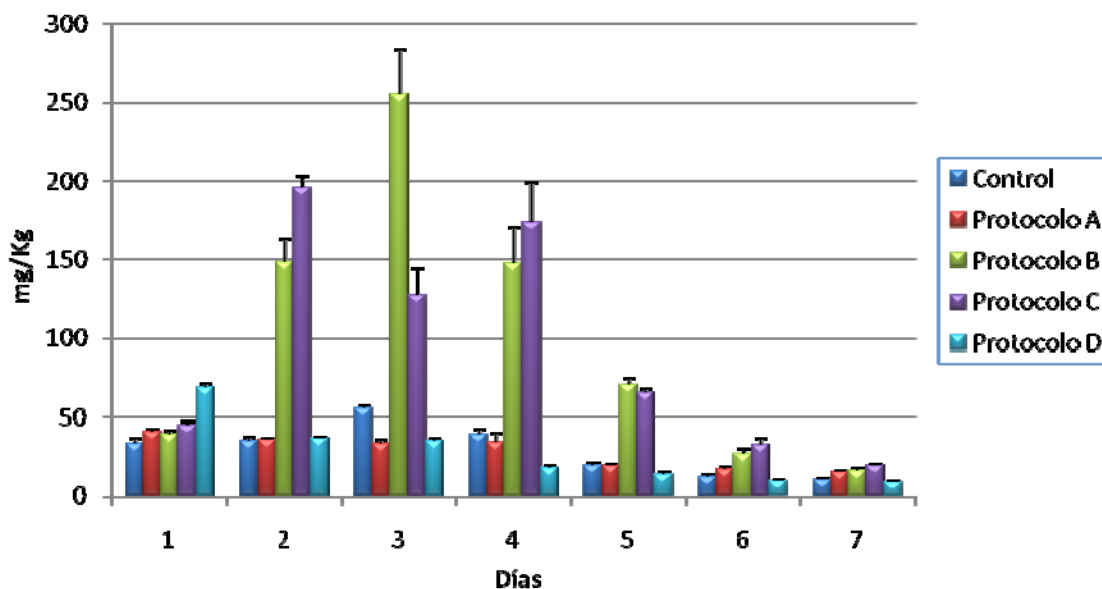


Figura 6.37: Concentración de plomo en heces durante los 7 días del experimento.

Capítulo 7

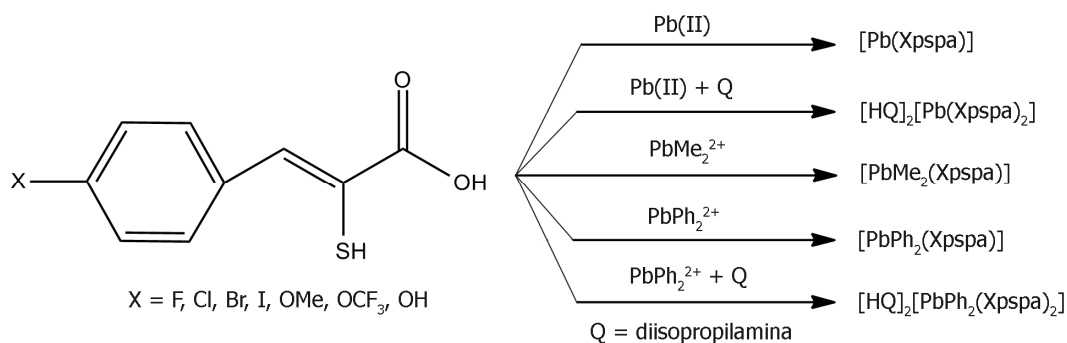
Capítulo 7. Estudio de la formación de complejos de H ₂ Xpspa con los derivados de plomo	251
7.1. Síntesis de complejos	251
7.1.1. Complejos de plomo(II)	252
7.1.1.1. Complejos de estequiometría 1:1	252
7.1.1.2. Complejos de estequiometría 2:1:2	252
7.1.2. Complejos de dimetilplomo(IV)	253
7.1.3. Complejos de difenilplomo(IV)	253
7.1.3.1. Complejos de estequiometría 1:1	253
7.1.3.2. Complejos de estequiometría 2:1:2	254
7.2. Resultados y discusión	256
7.2.1. Características generales de los sólidos aislados	256
7.2.1.1. Complejos de estequiometría 1:1	256
7.2.1.2. Complejos de estequiometría 2:1:2	259
7.2.2. Difracción de rayos X	261
7.2.2.1. [HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂] y [HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	262
7.2.2.2. [PbPh ₂ (Clpspa)(dmsO)], [PbPh ₂ (Xpspa)(dmsO)]·dmsO (X = Br, M, tfm)	269
7.2.2.3. [PbPh ₂ (OHpspa)(dmsO)]·(dmsO) ₂	284
7.2.2.4. [HQ] ₂ [PbPh ₂ (Mpspa) ₂]	290
7.2.3. Espectroscopia infrarroja	295
7.2.4. Espectrometría de masas	300
7.2.4.1. Complejos de Pb(II): [Pb(Xpspa)]	300
7.2.4.2. Complejos de Pb(II): [HQ] ₂ [Pb(Xpspa) ₂]	301
7.2.4.3. Complejos de dimetilplomo(IV): [PbMe ₂ (Xpspa)]	302
7.2.4.4. Complejos de difenilplomo(IV): [PbPh ₂ (Xpspa)]	304
7.2.4.5. Complejos de difenilplomo(IV): [HQ] ₂ [PbPh ₂ (Xpspa) ₂]	306
7.2.5. Resonancia magnética nuclear	308
7.2.5.1. Espectros de RMN de ¹ H y ¹³ C de [Pb(Xpspa)]	308
7.2.5.2. RMN de ¹ H y ¹³ C de [HQ] ₂ [Pb(Xpspa) ₂]	311
7.2.5.3. RMN de ¹ H y ¹³ C de [PbMe ₂ (Xpspa)]	313
7.2.5.4. RMN de ¹ H y ¹³ C de [PbPh ₂ (Xpspa)]	315
7.2.5.5. RMN de ¹ H y ¹³ C de los complejos [HQ] ₂ [PbPh ₂ (Xpspa) ₂]	319

Capítulo 7. Estudio de la formación de complejos de H₂Xpspa con los derivados de plomo

En este capítulo se describe la síntesis de los complejos de los ligandos H₂Xpspa con diferentes aceptores metálicos. Estos ligandos presentan un sustituyente X (X = F, Cl, Br, I, OMe, OCF₃, OH) en la posición *para* del anillo fenilo. Como se indicó en la introducción (p. 30), alguno tiene, por sí solo, interesantes propiedades farmacológicas. A continuación se describe la caracterización de sus complejos en estado sólido y en disolución, quedando pendiente para un trabajo posterior al análisis de su comportamiento biológico.

7.1. Síntesis de complejos

Se intentó la síntesis de los complejos de estequiometría 1:1 con Pb(II), dimetilplomo(IV) y difenilplomo(IV), así como la de los compuestos de estequiometría 2:1:2 en presencia de diisopropilamina (ver Esquema 7.1). De estos últimos no fue posible obtener ningún derivado de dimetilplomo(IV).



Esquema 7.1: Complejos obtenidos con los ligandos H₂Xpspa.

La nomenclatura abreviada de los ligandos se recoge en la Tabla 7.1.

Tabla 7.1: Nomenclatura empleada para los ligandos H₂Xpspa.

Sustituyente	F	Cl	Br	I	OMe	OCF ₃	OH
Nomenclatura	Fpspa	Clpspa	Brpspa	Ipspa	Mpspa	tfmpspa	OHpspa

7.1.1. Complejos de plomo(II)

7.1.1.1. Complejos de estequiometría 1:1

Sobre la disolución de acetato de plomo(II) trihidratado, en agua, se dejó gotear lentamente la disolución de ligando en etanol. Rápidamente comenzó a aparecer un precipitado, que después de un cierto tiempo de agitación, se centrifugó y se secó a vacío. Las cantidades de reactivos, disolventes y otras características de las síntesis se detallan en la Tabla 7.2.

Tabla 7.2: Cantidades empleadas en la síntesis de [Pb(Xpspa)].

Compuesto	Cantidad de [Pb(OAc) ₂ ·3H ₂ O]	Cantidad de Ligando	EtOH / H ₂ O (mL)	t agitación (horas)	Color producto
[Pb(Fpspa)]	0.19 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	10 / 20	3	beige
[Pb(Clpspa)]	0.26 g 7.0·10 ⁻⁴ moles	0.15g 7.0·10 ⁻⁴ moles	15 / 15	4	naranja
[Pb(Brpspa)]	0.15 g 3.9·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 3.9·10 ⁻⁴ moles	20 / 15	2	naranja
[Pb(Ipspa)]	0.19 g 4.9·10 ⁻⁴ moles	0.15 g 4.9·10 ⁻⁴ moles	25 / 10	3	naranja
[Pb(Mpspa)]	0.36 g 9.5·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 9.5·10 ⁻⁴ moles	15 / 15	1	amarillo
[Pb(tfmpspa)]	0.14g 3.8·10 ⁻⁴ moles	0.10g 3.8·10 ⁻⁴ moles	15 / 10	5	amarillo
[Pb(OHpspa)]	0.20 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	15 / 15	2	rojo

7.1.1.2. Complejos de estequiometría 2:1:2

Sólo se han conseguido sintetizar los complejos con los ligandos H₂Fpspa, H₂Clpspa y H₂Brpspa. Para sintetizarlos se utilizó el siguiente procedimiento: sobre una suspensión de acetato de plomo trihidratado en etanol, se añadió la diisopropilamina (Q) y con su adición se produjo la disolución del Pb(OAc)₂·3H₂O. Una vez disuelto se dejó gotear una disolución del ligando en etanol e inmediatamente apareció un precipitado. Una vez terminada la adición del ligando se dejó bajo agitación, se separó el sólido mediante centrifugación y se secó a vacío. De las aguas madres de los complejos con H₂Clpspa y H₂Brpspa se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X. En la Tabla 7.3 se detallan las cantidades empleadas en cada síntesis.

Tabla 7.3: Cantidades empleadas en la síntesis de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂].

Compuesto	Cantidad de [Pb(OAc) ₂] ₃ H ₂ O	Cantidad de Ligando	Cantidad de Q	EtOH (mL)	t agitación (horas)	Color producto
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂]	0.19 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 1.1·10 ⁻³ moles	0.30 mL 2.0·10 ⁻³ moles	30	3	beige
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	0.18 g 4.7·10 ⁻⁴ moles	0.20g 9.3·10 ⁻⁴ moles	0.26 mL 1.9·10 ⁻³ moles	30	3	incoloro
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	0.15 g 3.9·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 7.7·10 ⁻⁴ moles	0.22 mL 1.5·10 ⁻³ moles	40	2	marrón

Como se ve en la tabla, fue necesario utilizar una cantidad de diisopropilamina mayor que la correspondiente a la estequiometría del compuesto; por cada mol de precursor de plomo se añadieron cuatro moles de Q.

7.1.2. Complejos de dimetilplomo(IV)

La síntesis de los complejos de dimetilplomo(IV) es más complicada que la de los complejos de plomo(II) o difenilplomo(IV), debido a la facilidad de evolución del catión organometálico. Por ello, fue necesario realizar la síntesis a baja temperatura y en ausencia de luz, además de neutralizar la disolución de ligando antes de añadirla sobre la sal metálica. Todas estas precauciones son necesarias para evitar una posible desmetilación o evolución hacia la forma trimetilplomo.

Una disolución de ligando en etanol absoluto, previamente neutralizada en el mismo disolvente con NaOH, se añadió sobre una disolución de acetato de dimetilplomo(IV) en etanol absoluto, en un baño etanol/nitrógeno líquido a -80°C. Dentro del baño el balón estaba tapado para evitar la presencia de luz. Después de la adición se dejó agitando un tiempo, se concentró la disolución hasta la mitad del volumen inicial, se separó el sólido por centrifugación y se secó a vacío. Las cantidades empleadas en cada caso se detallan en la Tabla 7.4.

7.1.3. Complejos de difenilplomo(IV)

7.1.3.1. Complejos de estequiometría 1:1

Sobre una suspensión de acetato de difenilplomo(IV) en metanol se dejó gotear una disolución del ligando en etanol. A medida que se producía la adición se observaba la aparición de un nuevo precipitado. Después de un tiempo de agitación el sólido obtenido se centrifugó y se secó a vacío. En la Tabla 7.5 se detallan las cantidades empleadas en cada una de las síntesis.

Tabla 7.4: Cantidades empleadas en la síntesis de [PbMe₂(Xpspa)].

Compuesto	Cantidad de [PbMe ₂ (OAc) ₂]	Cantidad de Ligando	EtOH absoluto (mL)	t agitación (horas)	Color producto
[PbMe ₂ (Fpspa)]	0.10 g 2.8·10 ⁻⁴ moles	0.07 g 2.8·10 ⁻⁴ moles	25	1	amarillo
[PbMe ₂ (Clpspa)]	0.10 g 2.8·10 ⁻⁴ moles	0.06g 2.8·10 ⁻⁴ moles	30	2	amarillo
[PbMe ₂ (Brpspa)]	0.10 g 2.8·10 ⁻⁴ moles	0.07 g 2.8·10 ⁻⁴ moles	25	2	amarillo
[PbMe ₂ (Ipspa)]	0.09 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	0.13 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	25	1	beige
[PbMe ₂ (Mpspa)]	0.15 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	0.09 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	25	1	beige
[PbMe ₂ (tfmpsapa)]	0.15 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	0.07 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	30	1	blanco
[PbMe ₂ (OHpspa)]	0.15 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	0.08 g 4.2·10 ⁻⁴ moles	20	2	blanco

Tabla 7.5: Cantidades empleadas en la síntesis de [PbPh₂(Xpspa)].

Compuesto	Cantidad de [PbPh ₂ (OAc) ₂]	Cantidad de Ligando	EtOH / MeOH (mL)	t agitación (horas)	Color producto
[PbPh ₂ (Fpspa)]	0.24 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	10 / 25	2	amarillo
[PbPh ₂ (Clpspa)]	0.33 g 7.0·10 ⁻⁴ moles	0.15g 7.0·10 ⁻⁴ moles	15 / 25	4	amarillo
[PbPh ₂ (Brpspa)]	0.37 g 7.7·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 7.7·10 ⁻⁴ moles	20 / 25	2	amarillo
[PbPh ₂ (Ipspa)]	0.23 g 4.9·10 ⁻⁴ moles	0.15 g 4.9·10 ⁻⁴ moles	20 / 20	3	amarillo
[PbPh ₂ (Mpspa)]	0.46 g 9.5·10 ⁻⁴ moles	0.20 g 9.5·10 ⁻⁴ moles	15 / 20	2	amarillo
[PbPh ₂ (tfmpsapa)]	0.36g 7.6·10 ⁻⁴ moles	0.20g 7.6·10 ⁻⁴ moles	15 / 20	2	amarillo
[PbPh ₂ (OHpspa)]	0.24 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	0.10 g 5.1·10 ⁻⁴ moles	15 / 20	2	amarillo

7.1.3.2. Complejos de estequiometría 2:1:2

Sólo fue posible obtener los complejos con los ligandos H₂Fpspa, H₂Mpspa y H₂Hpspa. En cada caso la síntesis se realizó de forma distinta por lo que se detalla a continuación cada una de ellas por separado.

♠ **[HQ]₂[PbPh₂(Fpspa)₂]:** Sobre una disolución de 15 mL de etanol que contenía 0.2 g (1.0·10⁻³ moles) del ligando y 0.28 mL (2.0·10⁻³ moles) de diisopropilamina, se dejó gotear una disolución de 0.24 g (5.0·10⁻⁴ moles) de Ph₂Pb(NO₃)₂ en 25 mL de metanol. Después de 3 horas, al no aparecer ningún

precipitado, la disolución se dejó evaporar lentamente hasta obtener un sólido amarillo.

♣ **[HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂]**: Sobre una disolución de 15 mL de metanol que contenía 0.23 g ($4.8 \cdot 10^{-4}$ moles) de Ph₂Pb(NO₃)₂ y 0.14 mL de diisopropilamina ($1.9 \cdot 10^{-3}$ moles), se dejó gotear una disolución de 0.2 g ($9.5 \cdot 10^{-4}$ moles) de ligando en 20 mL de etanol y 0.14 mL de diisopropilamina ($1.9 \cdot 10^{-3}$ moles). Después de dieciocho horas de agitación, se separó el sólido obtenido por centrifugación y se secó a vacío. Mediante RMN de protón se comprobó que se trataba del complejo de estequiometría 1:1, [PbPh₂(Mpspa)]. Por cristalización de las aguas madres se obtuvieron unos cristales amarillos que resultaron ser el producto buscado.

♣ **[HQ]₂[PbPh₂(OHpsa)₂]**: Sobre la disolución de 0.12 g ($2.6 \cdot 10^{-4}$ moles) de Ph₂Pb(OAc)₂ y 0.07 mL ($5.1 \cdot 10^{-4}$ moles) de diisopropilamina se añadió la disolución de 0.1 g ($5.1 \cdot 10^{-4}$ moles) de ligando. Inmediatamente se produjo la aparición de un precipitado, que se dejó bajo agitación durante doce horas. Pasado ese tiempo el sólido obtenido, de color beige, se separó mediante centrifugación y se secó a vacío.

7.2. Resultados y discusión

7.2.1. Características generales de los sólidos aislados

7.2.1.1. Complejos de estequiometría 1:1

Los datos analíticos obtenidos para los complejos de Pb(II) se muestran en la Tabla 7.6. En todos los casos los complejos se descomponen sin fundir a la temperatura indicada, que es próxima a 200°C para casi todos ellos. Los rendimientos obtenidos son elevados; solo para el complejo [Pb(Brpspa)] es menor del 70%.

Como se puede ver en la Tabla 7.7, la solubilidad de estos compuestos es muy baja, ya que sólo son parcialmente solubles en dmsó y dmf.

Tabla 7.6: Datos analíticos de [Pb(Xpspa)].

Compuesto	% C ^(*)	% S	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[Pb(Fpspa)]	26.29 (26.80)	7.41 (7.95)	1.14 (1.25)	93%	195
[Pb(Clpspa)]	25.51 (25.75)	7.22 (7.64)	1.08 (1.20)	78%	205
[Pb(Brpspa)]	23.72 (23.28)	6.51 (6.90)	0.96 (1.09)	67%	180
[Pb(Ipspa)]	22.35 (21.14)	5.84 (6.27)	1.18 (0.99)	77%	209
[Pb(Mpspa)]	28.80 (28.91)	7.49 (7.72)	1.90 (1.94)	95%	213
[Pb(tfmpsapa)]	25.94 (25.59)	6.40 (6.83)	0.91 (1.07)	82%	188
[Pb(OHpspa)]	26.72 (26.93)	7.95 (7.99)	1.73 (1.51)	74%	150

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Los datos analíticos de los derivados de dimetilplomo(IV) se muestran en la Tabla 7.8. En todos los casos los rendimientos de las síntesis son menores del 60%. Sólo funden los complejos [PbMe₂(Ipspa)]·½EtOH y [PbMe₂(Mpspa)]; los demás se descomponen sin fundir a una temperatura menor de 200°C.

La solubilidad de estos complejos en dmsó y dmf es mayor que la de los de Pb(II), como se puede ver en la Tabla 7.9.

Tabla 7.7: Solubilidad de [Pb(Xpspa)] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[Pb(Fpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(Clpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(Brpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(Ipspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(Mpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(tfmpsapa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS
[Pb(OHpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	PS	PS

I:insoluble PS: parcialmente soluble

Tabla 7.8: Datos analíticos de [PbMe₂(Xpspa)].

Compuesto	% C ^(*)	% S	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
[PbMe ₂ (Fpspa)]	30.48 (30.48)	7.34 (7.40)	2.55 (2.56)	58%	130 (d)
[PbMe ₂ (Clpspa)]	28.97 (29.37)	6.88 (7.13)	2.52 (2.46)	48%	142 (d)
[PbMe ₂ (Brpspa)]	26.94 (26.73)	6.01 (6.49)	2.12 (2.24)	45%	154 (d)
[PbMe ₂ (Ipspa)]·½EtOH	22.99 (22.56)	5.69 (5.99)	2.00 (1.60)	43%	160
[PbMe ₂ (Mpspa)]	32.98 (32.35)	6.88 (7.20)	3.11 (3.17)	56%	140
[PbMe ₂ (tfmpsapa)]	29.04 (28.86)	6.39 (6.42)	1.88 (2.22)	32%	168 (d)
[PbMe ₂ (OHpspa)]	29.95 (30.62)	7.38 (7.43)	2.65 (2.80)	53%	147 (d)

(*) Datos teóricos entre paréntesis; (d) descomposición

Los datos analíticos de los complejos de difenilplomo(IV) se muestran en la Tabla 7.10, siendo los rendimientos obtenidos intermedios entre los de Pb(II) y dimetilplomo(IV). El rendimiento más bajo se obtuvo para el compuesto [PbPh₂(Hpspa)] con sólo un 42%. Estos complejos se descomponen todos sin fundir a una temperatura mayor de 200°C.

Su solubilidad es muy similar a la de los derivados de dimetilplomo(IV), ya que sólo son solubles en dmsO y dmf como se puede ver en la Tabla 7.11.

Tabla 7.9: Solubilidad de [PbMe₂(Xpspa)] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[PbMe ₂ (Fpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (Clpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (Brpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (Ipspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (Mpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (tfmpsapa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbMe ₂ (OHpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble I:insoluble

Tabla 7.10: Datos analíticos de [PbPh₂(Xpspa)].

Compuesto	% C ^(*)	% S	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[PbPh ₂ (Fpspa)]	44.91 (45.23)	5.62 (5.75)	2.56 (2.71)	83%	230
[PbPh ₂ (Clpspa)]	43.25 (43.94)	5.30 (5.58)	2.63 (2.63)	76%	223
[PbPh ₂ (Brpspa)]	41.12 (40.78)	5.12 (5.18)	2.73 (2.44)	79%	225
[PbPh ₂ (Ipspa)]	37.63 (37.90)	5.06 (4.82)	2.14 (2.27)	63%	233
[PbPh ₂ (Mpspa)]	45.89 (46.39)	5.46 (5.63)	2.90 (3.18)	62%	215
[PbPh ₂ (tfmpsapa)]	42.42 (42.37)	5.01 (5.14)	2.43 (2.42)	67%	245
[PbPh ₂ (OHpspa)]	45.15 (45.40)	5.40 (5.77)	3.00 (2.90)	42%	200

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Tabla 7.11: Solubilidad de [PbPh₂(Xpspa)] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[PbPh ₂ (Fpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (Clpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (Brpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (Ipspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (Mpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (tfmpsapa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[PbPh ₂ (OHpspa)]	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble I:insoluble

7.2.1.2. Complejos de estequiometría 2:1:2

Los datos analíticos de los compuestos de Pb(II) se muestran en la Tabla 7.12, siendo los rendimientos ligeramente menores que los obtenidos para los complejos de Pb(II) de estequiometría 1:1. Los tres complejos se descomponen sin fundir por encima de 200°C.

Tabla 7.12: Datos analíticos de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂].

Compuesto	% C ^(*)	%N	% S	% H	Rendimiento	T. descomposición (°C)
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂ ·2H ₂ O]	42.00 (45.90)	3.00 (3.41)	7.50 (7.63)	4.97 (5.52)	66%	240
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	38.76 (38.92)	3.02 (3.03)	6.93 (7.22)	4.67 (4.57)	48%	256
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	43.55 (43.06)	3.42 (3.35)	8.03 (7.66)	5.57 (5.06)	54%	233

(*) Datos teóricos entre paréntesis

Su solubilidad, Tabla 7.13, es mayor que la de los complejos de Pb(II) del apartado anterior, pero aún así, sólo son solubles en dmsó y dmf.

Tabla 7.13: Solubilidad de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsó
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂ ·2H ₂ O]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble

I:insoluble

Los datos analíticos de los complejos obtenidos con difenilplomo(IV) se muestran en la Tabla 7.14. La diferencia en los rendimientos de los tres complejos se debe a que, para [HQ]₂[Pb(Mpspa)₂], se forma una primera fracción correspondiente al complejo de estequiometría 1:1. Solamente [HQ]₂[Pb(Fpspa)₂] funde; los otros dos complejos se descomponen sin fundir.

Estos compuestos presentan una solubilidad muy similar a la de los complejos de estequiometría 1:1.

Tabla 7.14: Datos analíticos de [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂].

Compuesto	% C ^(*)	%N	% S	% H	Rendimiento	P.F. (°C)
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Fpspa) ₂] ·2H₂O	49.90 (50.74)	3.00 (2.82)	6.50 (6.45)	5.12 (5.68)	75%	154
[HQ] ₂ [Pb(Mpspa) ₂]	52.16 (53.80)	3.28 (2.85)	6.09 (6.53)	6.18 (5.95)	15%	165 (d)
[HQ] ₂ [Pb(OHpspa) ₂]	52.27 (52.87)	2.94 (2.99)	6.42 (6.72)	5.70 (5.76)	79%	180 (d)

(*) Datos teóricos entre paréntesis (d) descomposición

Tabla 7.15: Solubilidad de [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂] en los disolventes más habituales.

Compuesto	Acetona	CH ₃ CN	Agua	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	Etanol	Éter	dmf	dmsO
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Fpspa) ₂] ·2H₂O	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Mpspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (OHpspa) ₂]	I	I	I	I	I	I	I	S	S

S:soluble I:insoluble

7.2.2. Difracción de rayos X

Se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de los siguientes compuestos: [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂], [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂], [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)], [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO, [PbPh₂(Mpspa)(dmsO)]·dmsO, [PbPh₂(tfmpsapa)(dmsO)]·dmsO, [PbPh₂(OHpspa)(dmsO)]·(dmsO)₂ y [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂]. Los compuestos con diisopropilamina se obtuvieron de las aguas madres de la reacción de síntesis; los demás de la recristalización de los compuestos en dmsO. La recogida de datos se realizó a baja temperatura en todos los casos excepto para [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂] que se hizo a temperatura ambiente.

Para los compuestos [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂], los hidrógenos de los átomos N(1), N(2), C(3), C(12), C(41), C(44), C(51) y C(54) fueron localizados en los mapas de Fourier al igual que el hidrógeno H(3O) del compuesto [PbPh₂(Hpspa)(dmsO)]·(dmsO)₂. Todos los demás átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas.

En la estructura de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)] el átomo de azufre S(3) se encuentra desordenado entre dos posiciones, con un porcentaje de ocupación en cada una de ellas del 75 y 25%. Además el refinamiento anisotrópico de C(10), C(20), C(25) y S(3B) fue restringido hacia un comportamiento isotrópico.

En el compuesto [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO el refinamiento de los átomos C(1), C(2), C(9), C(10), C(14), C(21) y C(23) fue restringido hacia un comportamiento isotrópico, al igual que lo fue el refinamiento del C(1) y C(2) de la estructura [PbPh₂(Hpspa)(dmsO)]·(dmsO)₂.

7.2.2.1. [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂]

Estos dos compuestos son isoestructurales, presentan el mismo sistema cristalino, grupo espacial y tienen unas dimensiones de la celdilla unidad prácticamente iguales. En la Tabla 7.16 aparecen los datos cristalográficos para ambos.

Tabla 7.16: Datos cristalográficos de [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

Compuesto	[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]
Fórmula empírica	Pb C ₃₀ H ₄₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ S ₂	Pb C ₃₀ H ₄₂ Br ₂ N ₂ O ₄ S ₂
Masa molecular	836.87 g/mol	925.79 g/mol
Temperatura	110.0(1) K	110.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1)/c	Monoclinico, P2(1)/c
Dimensiones de la celda unidad	a = 21.363(5) Å b = 10.531(3) Å β = 97.227(4) ° c = 15.110(4) Å	a = 21.719(6) Å b = 10.536(3) Å β = 97.483(4) ° c = 15.037(4) Å
Volumen	3372.4(14) Å ³	3411.6(14) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.648 Mg/m ³	4, 1.802 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	5.321 mm ⁻¹	7.446 mm ⁻¹
F(000)	1664	1808
Tamaño del cristal	0.12 x 0.10 x 0.05 mm	0.50 x 0.40 x 0.14 mm
Intervalo de θ para todos los datos	0.96 a 26.37 °	0.95 a 26.37 °
Nº reflexiones medidas / únicas	37283 / 6883 [R(int) = 0.0823]	37369 / 6955 [R(int) = 0.0590]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.587682	1 / 0.294647
Datos / parámetros	6883 / 410	6955 / 410
Calidad del ajuste	1.061	1.075
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0380, wR2 = 0.0842	R1 = 0.0257, wR2 = 0.0523

El plomo, en estado de oxidación II, presenta el llamado “efecto del par-inerte” que está relacionado con la estabilidad que presenta el par 6s² con respecto a su participación en un enlace covalente. Este par, cuando no participa en el enlace, puede tener una distribución esférica o estar dirigido ocupando una posición en la esfera de coordinación del metal. En este último caso, dicha esfera presenta un hueco que pone

de manifiesto, de forma indirecta, la presencia del par y su carácter dirigido desde el punto de vista estereoquímico. Por tanto, la distribución de ligandos alrededor del Pb(II) en sus complejos pueden presentar dos geometrías de coordinación, como se indica en la Figura 7.1, que se denominan habitualmente¹:

- *Holodirigida*: con los ligandos distribuidos en toda la superficie esférica que rodea al átomo metálico.

- *Hemidirigida*: con los ligandos orientados solamente hacia una parte de la esfera de coordinación del átomo de plomo, dejando espacio para el par solitario.

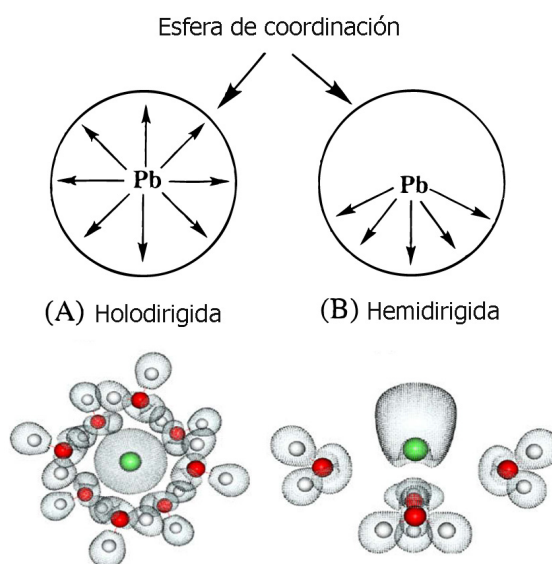


Figura 7.1: Tipos de esferas de coordinación para plomo(II)².

La adopción de una u otra geometría dependen de varios factores como son el número de coordinación, el carácter duro o blando de los dadores, las interacciones entre los ligandos, el carácter *p* del par, etc.

En el caso de las dos estructuras en discusión, la distribución alrededor del átomo de plomo es claramente hemidirigida, como se puede ver en las Figuras 7.2 y 7.3 donde es evidente la presencia de un “hueco” que revela la presencia del par.

¹ L. Simón-Livny, J.P. Glusker, C.W. Bock; *Inorg. Chem.*, (1998), 37, 1853-1867.

² M.C. Van Severen, J.P. Piquemal, O. Parisel; *Chem. Phys. Lett.*, (2009), 478, 17-19.

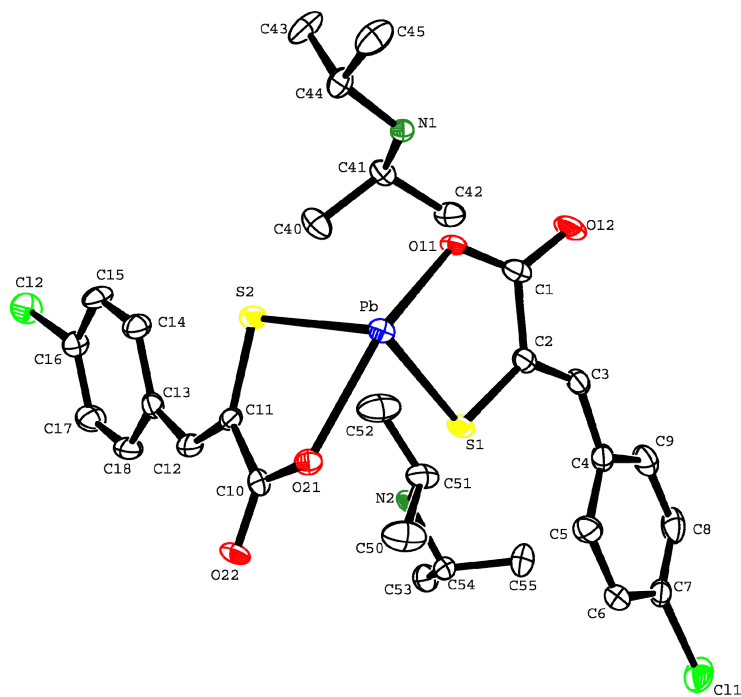


Figura 7.2: Estructura molecular y numeración atómica de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Clpspa})_2]$.

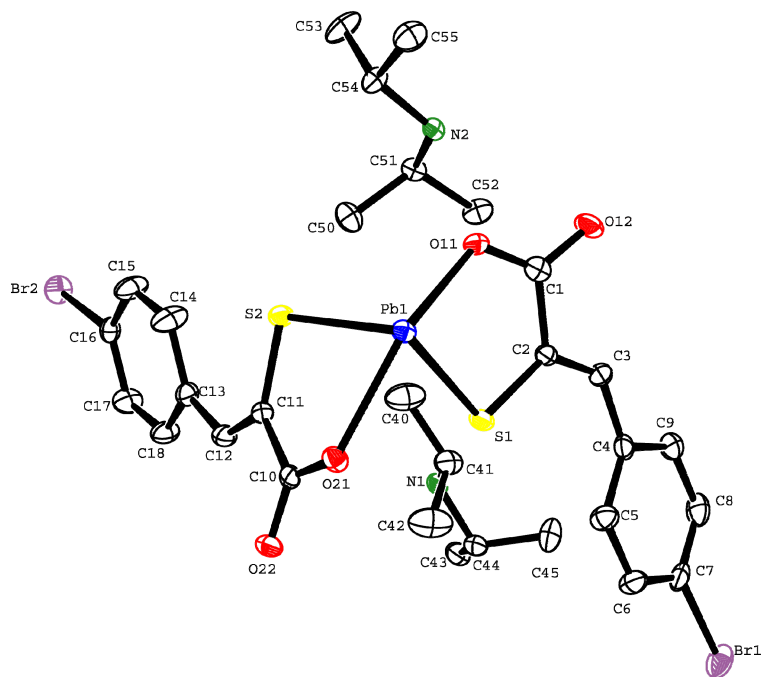


Figura 7.3: Estructura molecular y numeración atómica de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Brpspa})_2]$.

Tabla 7.17: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]		[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	
<i>Entorno del Pb</i>		<i>Entorno del Pb</i>	
Pb(1)-S(1)	2.5896(17)	Pb(1)-S(1)	2.5875(12)
Pb(1)-S(2)	2.6320(17)	Pb(1)-S(2)	2.6356(12)
Pb(1)-O(11)	2.448(4)	Pb(1)-O(11)	2.451(3)
Pb(1)-O(21)	2.431(4)	Pb(1)-O(21)	2.436(3)
S(1)-Pb-S(2)	99.06(6)	S(1)-Pb-S(2)	99.05(4)
S(1)-Pb-O(11)	73.50(11)	S(1)-Pb-O(11)	73.77(8)
S(1)-Pb-O(21)	76.61(11)	S(1)-Pb-O(21)	75.64(8)
S(2)-Pb-O(11)	90.90(10)	S(2)-Pb-O(11)	91.96(8)
S(2)-Pb-O(21)	72.54(10)	S(2)-Pb-O(21)	72.47(7)
O(11)-Pb-O(21)	142.89(15)	O(11)-Pb-O(21)	142.80(11)
<i>Ligando</i>		<i>Ligando</i>	
S(1)-C(2)	1.742(6)	S(1)-C(2)	1.745(4)
O(11)-C(1)	1.281(8)	O(11)-C(1)	1.285(5)
O(12)-C(1)	1.237(7)	O(12)-C(1)	1.245(5)
C(1)-C(2)	1.538(9)	C(1)-C(2)	1.528(6)
C(2)-C(3)	1.350(9)	C(2)-C(3)	1.353(6)
S(2)-C(11)	1.757(6)	S(2)-C(11)	1.749(4)
O(21)-C(10)	1.273(7)	O(21)-C(10)	1.274(5)
O(22)-C(10)	1.240(7)	O(22)-C(10)	1.250(5)
C(10)-C(11)	1.512(9)	C(10)-C(11)	1.521(6)
C(11)-C(12)	1.343(9)	C(11)-C(12)	1.342(6)
S(1)-C(2)-C(1)	118.6(5)	S(1)-C(2)-C(1)	118.9(3)
O(11)-C(1)-O(12)	124.3(6)	O(11)-C(1)-O(12)	122.9(4)
O(11)-C(1)-C(2)	117.8(5)	O(11)-C(1)-C(2)	118.7(4)
C(2)-C(3)-C(4)	131.0(6)	C(2)-C(3)-C(4)	131.4(4)
S(2)-C(11)-C(10)	118.0(5)	S(2)-C(11)-C(10)	118.0(3)
O(21)-C(10)-O(22)	121.6(6)	O(21)-C(10)-O(22)	121.7(4)
O(21)-C(10)-C(11)	119.3(6)	O(21)-C(10)-C(11)	119.2(4)
C(11)-C(12)-C(13)	132.5(6)	C(11)-C(12)-C(13)	131.8(4)

Nótese, por otra parte, que en estas estructuras por cada átomo de plomo hay dos moléculas de ligando y dos iones diisopropilamonio. Al producirse la coordinación al centro metálico, los dos ligandos se bidesprotonan uniéndose a él a través de un oxígeno del grupo carboxilato y del azufre del grupo tiolato. De esta forma el plomo alcanza un número de coordinación cuatro y los dos iones diisopropilamonio compensan las cargas del dianión.

Si tenemos en cuenta al par solitario, la geometría de coordinación es bipiramidal trigonal distorsionada, con las posiciones apicales ocupadas por los átomos de oxígeno y las ecuatoriales por los átomos de azufre y el par solitario. Los ángulos O-Pb-O y S-Pb-S se cierran aparentemente empujados por el par. En la bibliografía podemos encontrar ejemplos en los que el entorno de coordinación del plomo presenta los mismos átomos dadores y con una distribución similar a la de estos complejos³.

En la Tabla 7.17 se puede observar que las distancias y ángulos de enlace de las dos estructuras son prácticamente iguales, estando las distancias Pb-S y Pb-O dentro del rango normal para estos enlaces⁴. Obviamente, estas distancias de enlace son también muy parecidas a las de los complejos [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂] (Capítulo 4) y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] (Capítulo 6) comentados anteriormente. La diferencia más significativa entre estos complejos de plomo(II) y los de difenilplomo(IV) se encuentra en la distribución de los átomos alrededor del plomo, ya que para los primeros los átomos de azufre se encuentran en *trans* y en los segundos en *cis*. Por tanto, en estos complejos de Pb(II) los anillos aromáticos de los ligandos están orientados hacia lados opuestos, situación contraria a la de los complejos de PbPh₂(IV).

Si comparamos las distancias C-O en los complejos con las de los ligandos libres (comentadas en el capítulo 2) vemos que en los complejos las dos distancias son prácticamente iguales, como ya ocurría en los derivados mencionados en los capítulos 4 y 6, mientras que en los ligandos la diferencia es mayor [Cl: 1.227 y 1.305 Å; Br: 1.211 y 1.313 Å]. Sin embargo, la distancia C-S casi no se modifica al producirse la coordinación al centro metálico.

La asociación entre los aniones [Pb(Xpspa)₂]²⁻ (X = Cl, Br) se produce a través de los cationes diisopropilamonio mediante enlaces de hidrógeno, dando lugar a la formación de cadenas paralelas al eje *y*. En la cadena, dos aniones [Pb(Xpspa)₂]²⁻ están unidos por dos cationes diisopropilamonio distintos, uno que contiene a N(1) y otro a N(2). En la Tabla 7.18 están recogidas las distancias y ángulos de estos enlaces y en la Figura 7.4 se muestra una representación de los mismos. De los dos cationes, el que contiene a N(1) forma tres enlaces de hidrógeno, dos de ellos con oxígenos del carboxilato que no están coordinados al plomo y el tercero con un oxígeno coordinado,

³ J.A. Lewis, S.M. Cohen; *Inorg. Chem.*, (2004), 43, 6534-6536.

⁴ P. Pérez-Lourido, J. Romero, J.A. García-Vázquez, A. Sousa, Y. Zheng, J.R. Dilworth, J. Zubieta; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (2000), 769-774.

mientras que el que contiene a N(2) forma dos enlaces, uno con un oxígeno coordinado y el otro con uno sin coordinar.

Tabla 7.18: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
[HQ]₂[Pb(Clpspa)₂]				
N(2)-H(22N)...O(11)	0.87(7)	2.00(7)	2.867(7)	170(6)
N(1)-H(12N)...O(21) ^a	0.86(8)	2.02(8)	2.868(7)	171(7)
N(1)-H(12N)...O(22) ^a	0.86(8)	2.53(7)	3.103(7)	125(6)
N(1)-H(11N)...O(12) ^b	1.12(10)	1.64(10)	2.762(7)	175(8)
N(2)-H(21N)...O(22) ^c	0.95(9)	1.77(9)	2.716(7)	169(8)
[HQ]₂[Pb(Brpspa)₂]				
N(2)-H(22N)...O(11)	0.87(5)	2.00(5)	2.867(5)	176(4)
N(1)-H(12N)...O(21) ^d	0.78(5)	2.08(5)	2.857(5)	172(5)
N(1)-H(12N)...O(22) ^d	0.78(5)	2.54(5)	3.118(5)	132(4)
N(1)-H(11N)...O(12) ^e	0.90(5)	1.88(5)	2.771(5)	173(5)
N(2)-H(21N)...O(22) ^e	0.88(5)	1.84(5)	2.711(5)	172(4)

Operaciones de simetría: a) x, -y+1/2, z-1/2; b) x, -y-1/2, z-1/2; c) x, y-1, z; d) x, -y+1/2, z+1/2; e) x, -y-1/2, z+1/2.

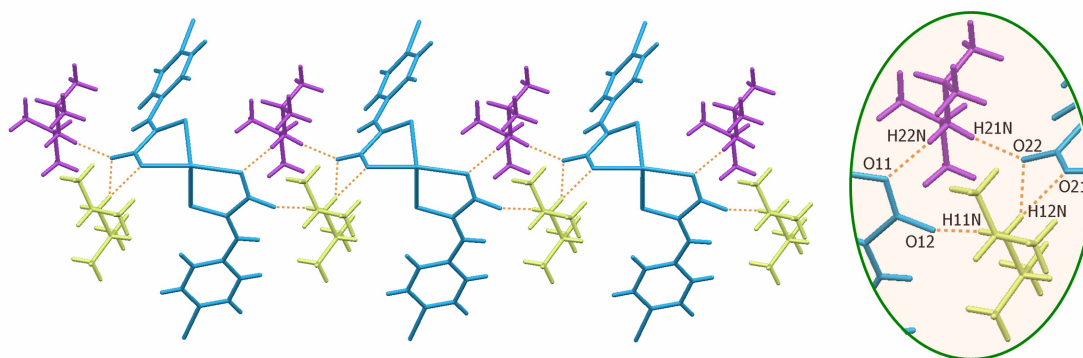


Figura 7.4: Representación de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂] y [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

Las cadenas se unen entre sí a través de una interacción CH- π entre el anillo aromático del ligando y el hidrógeno H(5) de una molécula de ligando vecina. En la Figura 7.5 se puede ver una representación de esta interacción. Estos complejos, a diferencia de los obtenidos con difenilplomo(IV) en presencia de diisopropilamina, no presentan huecos en la estructura.

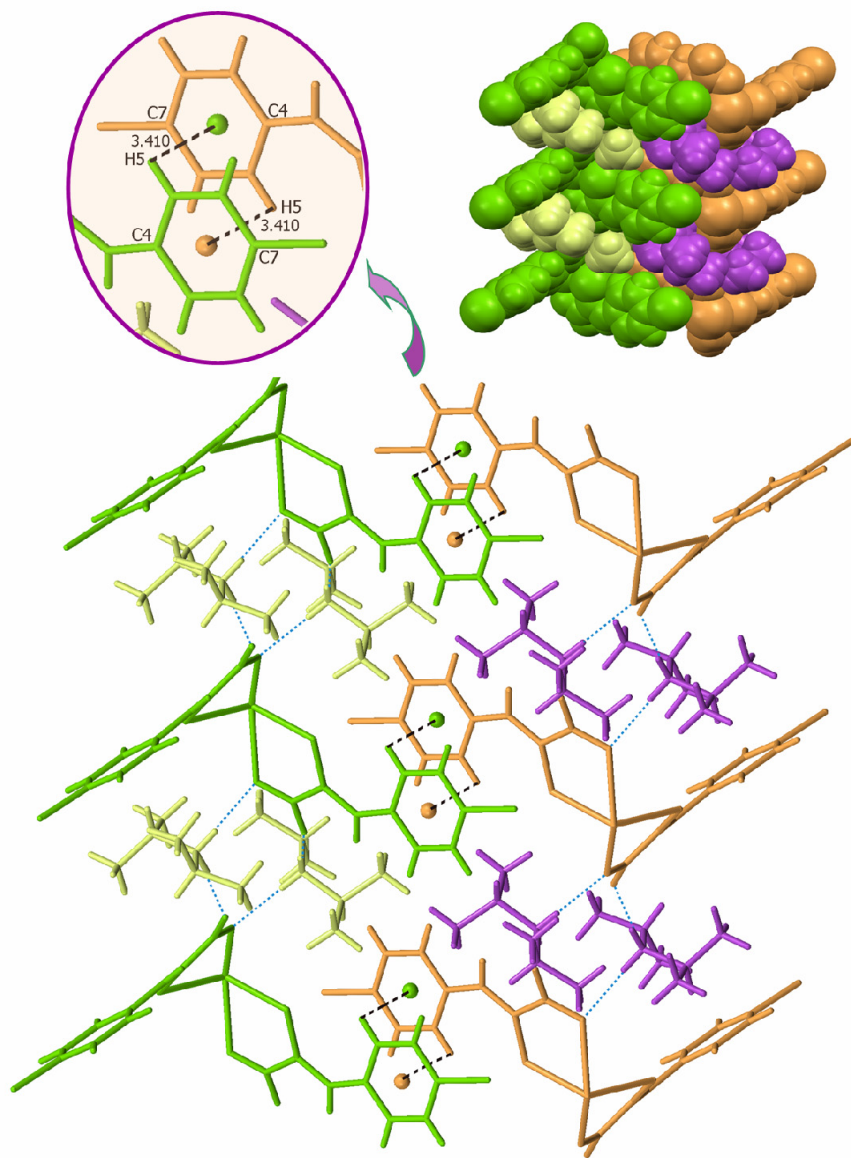


Figura 7.5: Representación de las interacciones CH- π y los enlaces de hidrógeno para $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Clpspa})_2]$ y $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Brpspa})_2]$.

7.2.2.2. [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)], [PbPh₂(Xpspa)(dmsO)]·dmsO (X = Br, M, tfm)

Debido a la similitud entre estas cuatro estructuras, se comentarán conjuntamente. Los datos cristalográficos de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)] (Figura 7.6) y [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO (Figura 7.7) se muestran en la Tabla 7.19 y los de [PbPh₂(Mpspa)(dmsO)]·dmsO (Figura 7.8) y [PbPh₂(tfmpsapa)(dmsO)]·dmsO (Figura 7.9) en la Tabla 7.20.

Tabla 7.19: Datos cristalográficos de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)] y [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO.

Compuesto	[PbPh ₂ (Clpspa)(dmsO)]	[PbPh ₂ (Brpspa)(dmsO)]·dmsO
Fórmula empírica	Pb C ₂₃ H ₂₁ Cl O ₃ S ₂	Pb C ₂₅ H ₂₇ Br O ₄ S ₃
Masa molecular	652.16 g/mol	774.75 g/mol
Temperatura	110.0(1) K	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1)/c	Ortorrómbico, Pbca
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.650(2) Å	a = 14.352(5) Å
	b = 17.193(4) Å β = 106.738(4) °	b = 12.008(5) Å
	c = 14.164(4) Å	c = 31.260(5) Å
Volumen	2250.2(10) Å ³	5387(3) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.925 Mg/m ³	8, 1.910 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	7.824 mm ⁻¹	78.008 mm ⁻¹
F(000)	1256	2992
Tamaño del cristal	0.13 x 0.08 x 0.05 mm	0.11 x 0.10 x 0.02 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.91 a 26.37 °	1.30 a 26.02 °
Nº reflexiones medidas / únicas	19019 / 4588 [R(int) = 0.0697]	80531 / 5312 [R(int) = 0.0517]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.491739	0.4296 / 0.2875
Datos / parámetros	4588 / 280	5312 / 307
Calidad del ajuste	1.119	1.158
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0656, wR2 = 0.1334	R1 = 0.0563, wR2 = 0.1225

Capítulo 7

Tabla 7.20: Datos cristalográficos de $[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$ y $[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$.

Compuesto	$[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$	$[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$
Fórmula empírica	Pb C ₂₆ H ₃₀ O ₅ S ₃	Pb C ₂₆ H ₂₇ F ₃ O ₅ S ₃
Masa molecular	725.87 g/mol	779.85 g/mol
Temperatura	100.0(1) K	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2(1)/c	Triclinico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 16.2037(4) Å b = 14.4182(3) Å β = 108.923(2)° c = 12.2014(3) Å	a = 9.3738(4) Å α = 75.838(82)° b = 10.1109(5) Å β = 83.419(2)° c = 15.5618(6) Å γ = 81.546(2)°
Volumen	2696.53(11) Å ³	1409.78(11) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.788 Mg/m ³	2, 1.837 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	6.523 mm ⁻¹	6.260 mm ⁻¹
F(000)	1424	760
Tamaño del cristal	0.11 x 0.10 x 0.04 mm	0.38 x 0.26 x 0.16 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.94 a 26.41 °	1.35 a 26.52 °
Nº reflexiones medidas / únicas	32799 / 5539 [R(int) = 0.1084]	41029 / 5819 [R(int) = 0.0475]
Fact. de transmisión max/min	1.0000 / 0.7689	1.0000 / 0.5422
Datos / parámetros	5539 / 316m	5819 / 343
Calidad del ajuste	1.035	1.039
Índice R final [I > 2 σ(I)]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0638	R1 = 0.0219, wR2 = 0.0423

En la Tabla 7.21 se muestran las distancias y ángulos de enlace del entorno del plomo. Se puede observar que los valores son muy similares para los cuatro compuestos. En ellos el plomo se encuentra enlazado a dos átomos de carbono de 2 anillos fenilo, a un oxígeno y un azufre de una molécula de ligando, a un oxígeno de una molécula de ligando vecina y a un oxígeno de una molécula de dms. El plomo alcanza así un número de coordinación 6 en un entorno octaédrico distorsionado, actuando como puente un oxígeno del grupo carboxilato y dando lugar a la formación de un dímero, lo mismo que vimos para los compuestos $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$ (p. 135), $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dms})]$ (p. 173), $[\text{PbPh}_2(\text{fspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$ (p. 179) y $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$ (p. 216). En la Tabla 7.22 se muestran las distancias y ángulos de enlace más destacados de los ligandos.

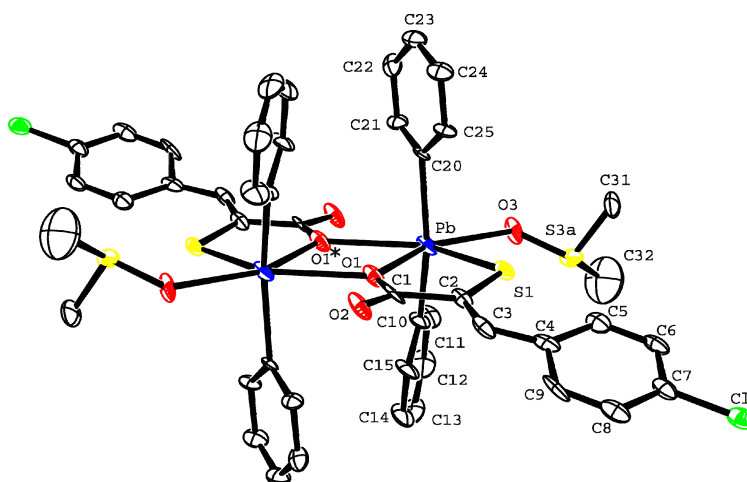


Figura 7.6: Estructura molecular y numeración atómica de [PbPh₂(Clpspa)(dmsu)].

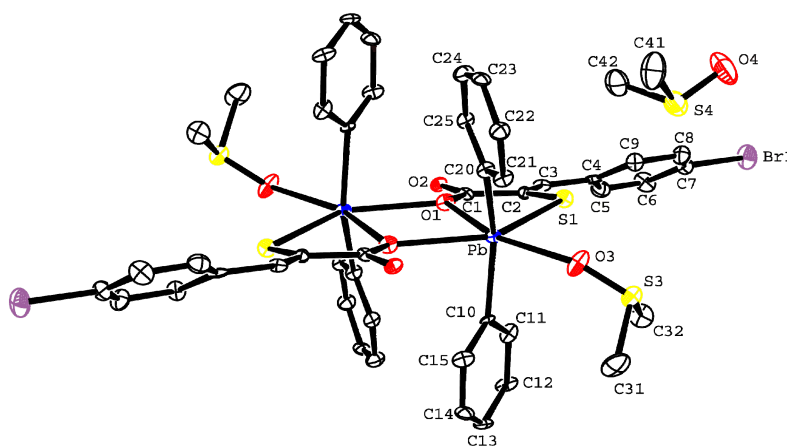


Figura 7.7: Estructura molecular y numeración atómica de [PbPh₂(Brpsa)(dmsu)]·dmsu.

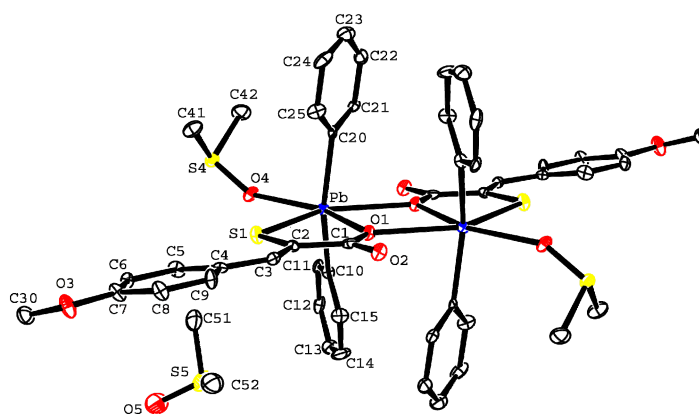


Figura 7.8: Estructura molecular y numeración atómica de [PbPh₂(Mpspa)(dmsu)]·dmsu.

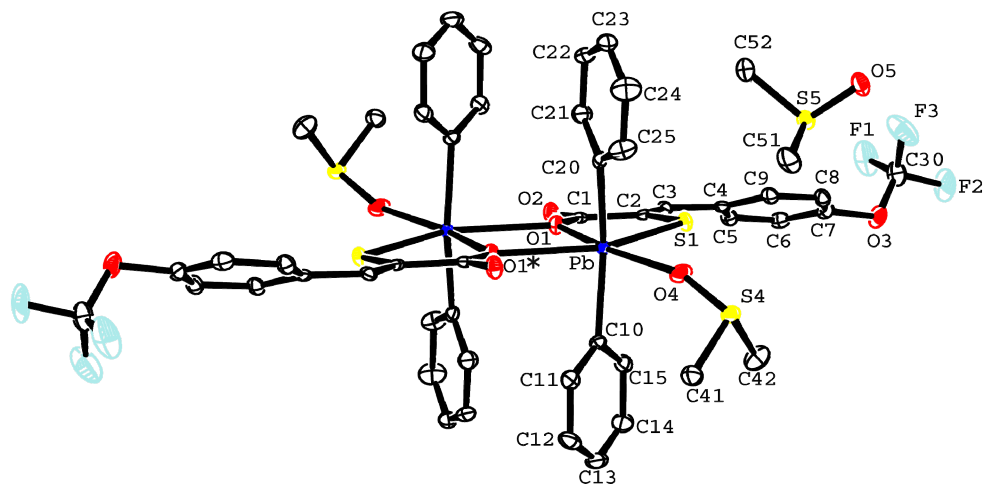


Figura 7.9: Estructura molecular y numeración atómica de [PbPh₂(tfmpspa)(dmsO)]·dmsO.

Tabla 7.21: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de los entornos metálicos.

Sustituyente	Cl	Br	Sustituyente	OMe	OCF ₃
<i>Distancias</i>			<i>Distancias</i>		
Pb–S(1)	2.573(6)	2.576(3)	Pb–S(1)	2.5650(17)	2.6099(7)
Pb–O(1)	2.306(12)	2.291(7)	Pb–O(1)	2.283(4)	2.289(2)
Pb–O(1)*	2.586(13)	2.620(8)	Pb–O(1)*	2.589(5)	2.5491(19)
Pb–O(3)	2.478(10)	2.532(8)	Pb–O(4)	2.526(5)	2.535(2)
Pb–C(10)	2.201(17)	2.168(11)	Pb–C(10)	2.190(6)	2.169(3)
Pb–C(20)	2.198(15)	2.167(11)	Pb–C(20)	2.176(6)	2.176(3)
<i>Ángulos</i>			<i>Ángulos</i>		
S(1)–Pb–O(1)	75.4(4)	76.1(2)	S(1)–Pb–O(1)	76.22(12)	75.19(5)
S(1)–Pb–O(1)*	140.0(3)	138.64(17)	S(1)–Pb–O(1)*	140.10(10)	138.90(5)
S(1)–Pb–O(3)	78.7(3)	83.2(2)	S(1)–Pb–O(4)	81.30(11)	91.23(6)
S(1)–Pb–C(10)	104.8(6)	103.7(3)	S(1)–Pb–C(10)	102.67(17)	100.84(8)
S(1)–Pb–C(20)	99.9(4)	102.1(3)	S(1)–Pb–C(20)	104.08(18)	95.87(8)
O(1)–Pb–O(1)*	64.7(6)	62.5(3)	O(1)–Pb–O(1)*	63.88(17)	63.72(8)
O(1)–Pb–O(3)	153.8(5)	159.3(3)	O(1)–Pb–O(4)	157.52(15)	166.22(7)
O(1)–Pb–C(10)	98.1(6)	96.8(3)	O(1)–Pb–C(10)	102.39(19)	95.41(10)
O(1)–Pb–C(20)	99.7(5)	100.4(4)	O(1)–Pb–C(20)	94.9(2)	98.33(10)
O(1)*–Pb–O(3)	141.3(4)	138.1(3)	O(1)*–Pb–O(4)	138.59(14)	129.84(7)
O(1)*–Pb–C(10)	83.9(6)	82.2(3)	O(1)*–Pb–C(10)	86.1(2)	83.91(9)
O(1)*–Pb–C(20)	85.0(5)	86.0(4)	O(1)*–Pb–C(20)	80.7(2)	89.97(9)
O(3)–Pb–C(10)	84.6(6)	87.7(3)	O(4)–Pb–C(10)	82.4(2)	84.73(9)
O(3)–Pb–C(20)	88.5(5)	84.1(4)	O(4)–Pb–C(20)	90.49(19)	85.15(10)
C(10)–Pb–C(20)	152.5(7)	151.7(4)	C(10)–Pb–C(20)	150.9(2)	160.61(12)

Operación de simetría: * **Cl, Br**: -x+1, -y, -z+1; **OMe**: -x+1, -y+1, -z+1; **OCF₃**: -x+2, -y+1, -z+1

Tabla 7.22: Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de los ligandos.

Sustituyente	Cl	Br	OMe	OCF ₃
<i>Distancias</i>				
S(1)–C(2)	1.726(17)	1.762(11)	1.754(7)	1.760(3)
O(1)–C(1)	1.28(2)	1.313(13)	1.306(7)	1.298(3)
O(2)–C(1)	1.26(2)	1.232(13)	1.240(8)	1.227(4)
C(1)–C(2)	1.53(3)	1.520(15)	1.514(9)	1.520(4)
C(2)–C(3)	1.37(3)	1.353(15)	1.349(8)	1.344(4)
<i>Ángulos</i>				
Pb–S(1)–C(2)	102.1(7)	99.5(4)	101.1(2)	100.52(10)
C(1)–O(1)–Pb	125.5(11)	123.0(7)	124.8(4)	126.75(18)
S(1)–C(2)–C(1)	118.6(15)	118.7(8)	118.8(5)	119.4(2)
S(1)–C(2)–C(3)	126.0(14)	125.3(9)	124.8(6)	124.8(2)
C(2)–C(1)–O(1)	117.9(15)	117.9(10)	118.2(6)	117.0(3)
O(2)–C(1)–O(1)	120.7(18)	121.0(10)	120.3(7)	121.4(3)
O(2)–C(1)–C(2)	121(2)	120.9(10)	121.5(6)	121.5(3)
C(2)–C(3)–C(4)	129.8(16)	130.1(11)	132.3(7)	131.8(3)

Las tres distancias de enlace Pb–O son distintas, siendo la más pequeña la del enlace formado con O(1) y la mayor la del enlace formado con O(1)* que es prácticamente igual a la distancia Pb–S. Por tanto, el dímero presenta un puente asimétrico en el que se unen dos átomos de plomo a través de un oxígeno de un grupo carboxilato. La distancia existente entre estos dos átomos de plomo es muy similar en los cuatro complejos (~ 4Å) y su valor es demasiado grande como para que pueda existir interacción entre los centros metálicos.

Al igual que las distancias, los ángulos del entorno metálico son prácticamente iguales en los cuatro complejos. También se forma en los cuatro un único enlace de hidrógeno intramolecular, entre el S(1) y un C-H del anillo del ligando más próximo a él. Las diferencias surgen en el resto de los enlaces de hidrógeno que se forman en cada caso y se van a analizar separadamente.

Para [PbPh₂(Clpspa)(dms)], las distancias y ángulos de estos enlaces se pueden ver en la Tabla 7.23. Excepto el enlace intramolecular ya comentado, el resto provoca la unión de los dímeros entre sí como se puede ver en la Figura 7.10. En estas uniones intervienen el átomo de cloro, el átomo de azufre del ligando y dos oxígenos (uno del ligando y el otro de la molécula de dms).

Tabla 7.23: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(5)-H(5)...S(1)	0.93	2.52	3.19(2)	128.7
C(6)-H(6)...O(2) ^a	0.93	2.49	3.28(2)	143.5
C(8)-H(8)...O(3) ^b	0.93	2.56	3.43(3)	156.3
C(21)-H(21)...O(2) ^c	0.93	2.45	3.23(2)	141.5
C(23)-H(23)...S(1) ^d	0.93	2.99	3.85(2)	154.9
C(32)-H(32A)...Cl ^e	0.96	2.58	3.50(4)	158.9

Operaciones de simetría: a) $x, -y+1/2, z+1/2$; b) $x-1, -y+1/2, z-1/2$;
 c) $-x+1, -y, -z+1$; d) $x+1, y, z$; e) $-x, y-1/2, -z+3/2$.

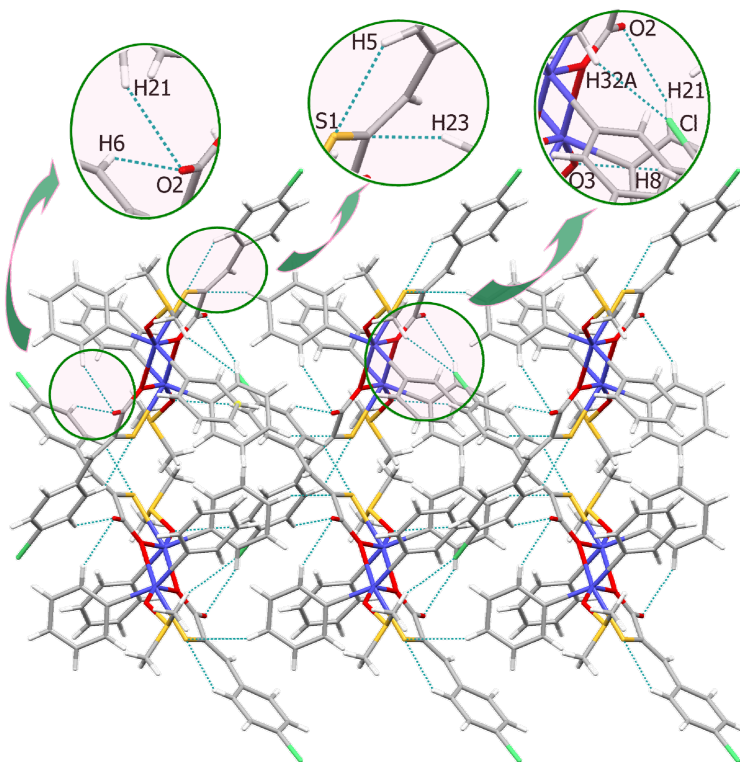


Figura 7.10: Enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)].

Además de los enlaces de hidrógeno la estructura presenta interacciones CH- π , que tienen lugar entre los anillos aromáticos de la parte organometálica y del ligando. En la Figura 7.11 se representan estas interacciones y se indica la distancia que hay entre el centroide del anillo y el hidrógeno entre los que tiene lugar la interacción. Hay tres interacciones diferentes y solo una de ellas se forma dentro del mismo dímero.

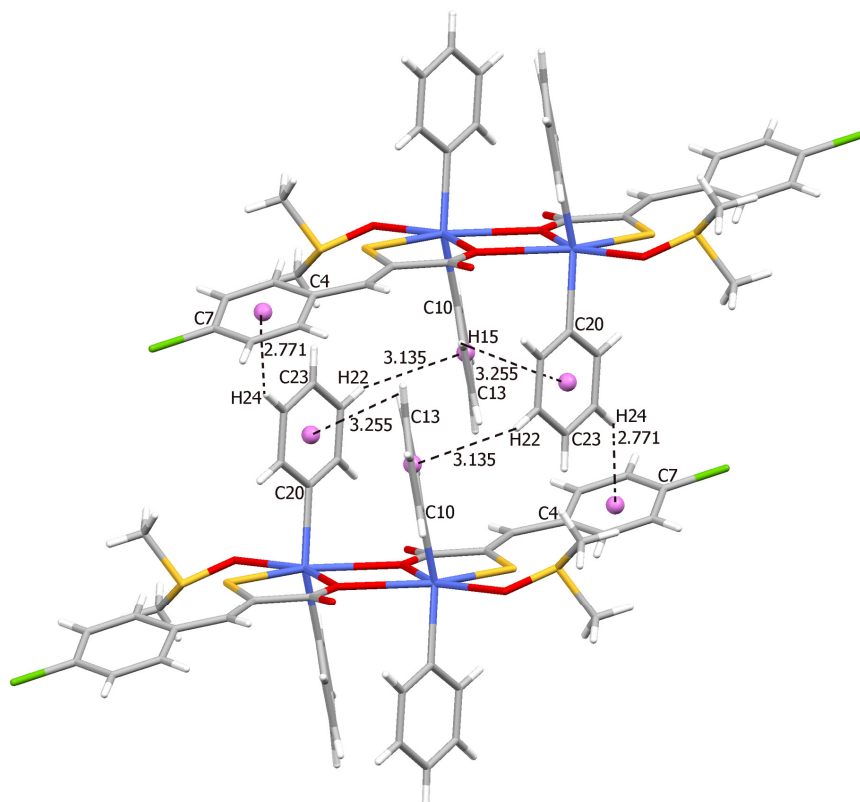


Figura 7.11: Representación de las interacciones CH- π de [PbPh₂(Clpspa)(dmsO)].

Para [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO, se muestran en la Tabla 7.24 los datos de distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno. Dentro del dímero, además de la unión intramolecular S(1)-C, se forma un enlace entre el oxígeno no coordinado del grupo carboxilato [O(2)] y el grupo C(15)-H(15) de un fenilo, así como dos enlaces entre la molécula de dmsO no coordinada y la que está unida al plomo. Estas uniones se encuentran representadas en la Figura 7.12.

Tabla 7.24: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(9)-H(9)...S(1)	0.93	2.60	3.223(11)	125.1
C(15)-H(15)...O(2) ^a	0.93	2.71	3.496(14)	142.5
C(32)-H(32C)...O(4) ^b	0.96	2.37	3.092(18)	131.5
C(31)-H(31B)...O(4) ^b	0.96	2.47	3.171(19)	130.0
C(14)-H(14)...O(2) ^c	0.93	2.77	3.536(13)	140.7
C(24)-H(24)...O(2) ^d	0.93	2.71	3.425(14)	134.1

Operaciones de simetría: a) $-x+1, -y, -z+1$; b) $x+1/2, y, -z+1/2$; c) $-x+3/2, y+1/2, z$; d) $-x+1/2, y+1/2, z$.

Los dímeros se unen entre ellos mediante dos enlaces de hidrógeno intermoleculares que forma también O(2) con dos carbonos de anillos fenilo de dímeros diferentes (Figura 7.13).

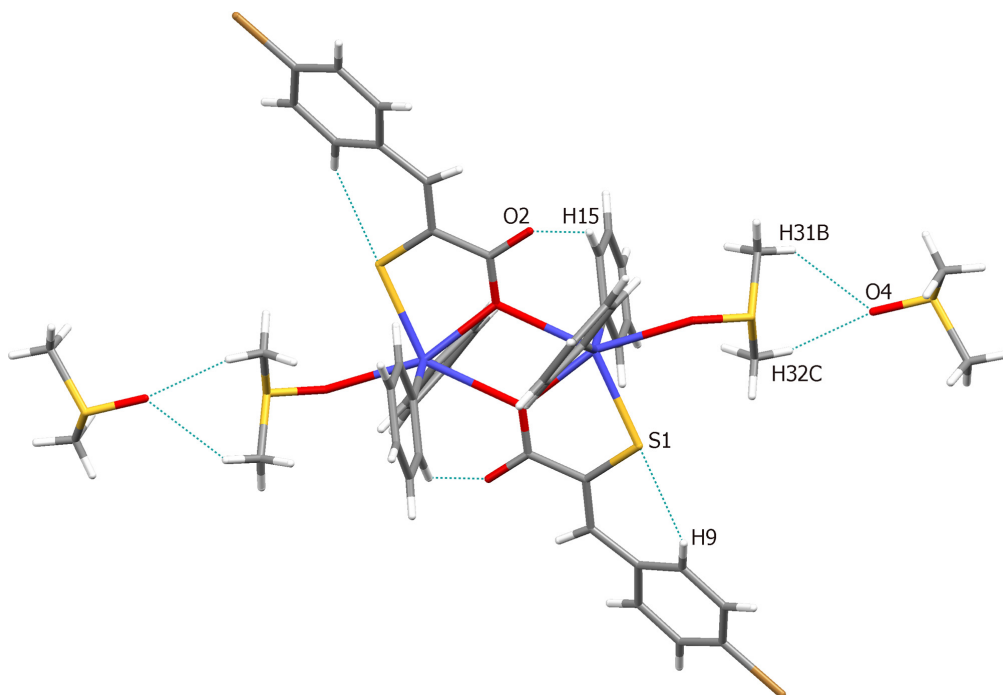


Figura 7.12: Enlaces de hidrógeno dentro del dímico de $[\text{PbPh}_2(\text{Brpspa})(\text{dmsu})]\cdot\text{dmsu}$.

Además, el compuesto forma interacciones CH- π entre los fenilos y las dos moléculas de dmsu. Hay tres diferentes, dos de ellas con una distancia menor de 3Å entre el centroide del anillo y el átomo de hidrógeno. Éstas tienen lugar, una entre los anillos fenilo del dímico y la otra entre un anillo fenilo y los hidrógenos de la molécula de dmsu no coordinada. La tercera interacción se produce entre un anillo fenilo y los hidrógenos de la molécula de dmsu coordinada al centro metálico; en este caso, la distancia entre el hidrógeno y el centroide del anillo es mayor de 3Å. Estas interacciones están representadas con sus distancias en la Figura 7.14.

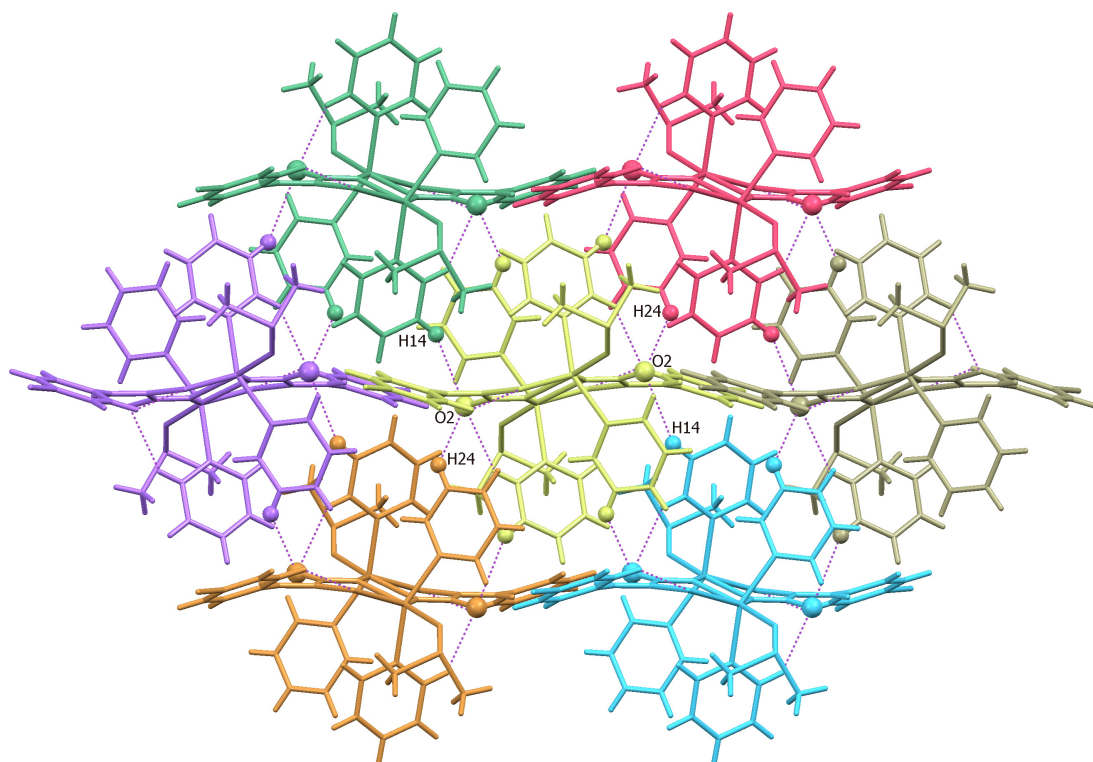


Figura 7.13: Enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO.

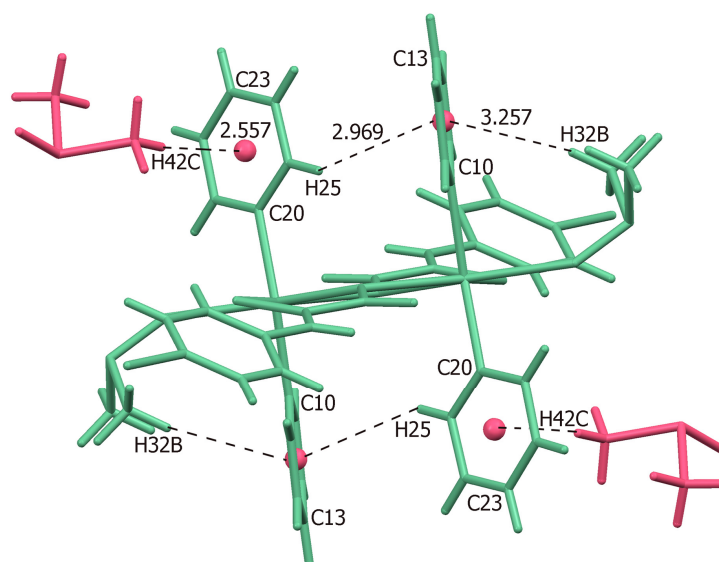


Figura 7.14: Representación de las interacciones CH- π de [PbPh₂(Brpspa)(dmsO)]·dmsO.

En la Tabla 7.25 se muestran las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno que presenta [PbPh₂(Mpspa)(dmsO)]·dmsO y que son similares a los que se

forman en el derivado de bromo. Dentro del dímero se produce la unión O(2)···H(21)-C(21), perteneciendo este carbono a un fenilo, y los otros dos enlaces tienen lugar, uno entre las dos moléculas de dmso y el otro entre el oxígeno del grupo metoxi y la molécula de dmso sin coordinar (Figura 7.15).

Tabla 7.25: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Mpspa)(dmso)]·dmso.

D-H···A	d(D-H)	d(H···A)	d(D···A)	>DHA
C(5)-H(5)···S(1)	0.93	2.53	3.228(7)	131.7
C(21)-H(21)···O(2) ^a	0.93	2.45	3.232(7)	142.0
C(24)-H(24)···O(2) ^b	0.93	2.49	3.306(8)	146.3
C(51)-H(51B)···O(3) ^c	0.96	2.46	3.419(9)	174.1
C(42)-H(42C)···O(5) ^d	0.96	2.57	3.225(10)	125.5

Operaciones de simetría: a) -x+1, -y+1, -z+1; b) -x+1, y-1/2, -z+3/2; c) -x+2, -y+1, -z+2; d) -x+2, -y+1, -z+1.

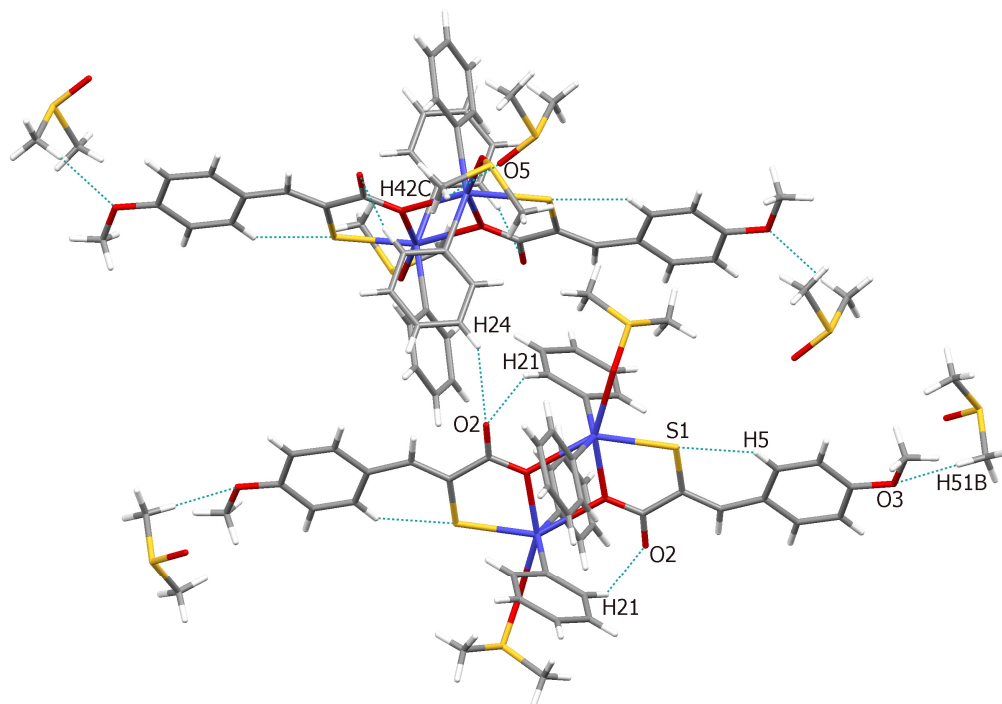


Figura 7.15: Enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Mpspa)(dmso)]·dmso.

La unión entre dímeros se debe al enlace O(2)···H(24)-C(24) de un anillo fenilo, que da lugar a la formación de cadenas. Entre las cadenas se sitúan las moléculas de dmso no coordinadas (Figura 7.16).

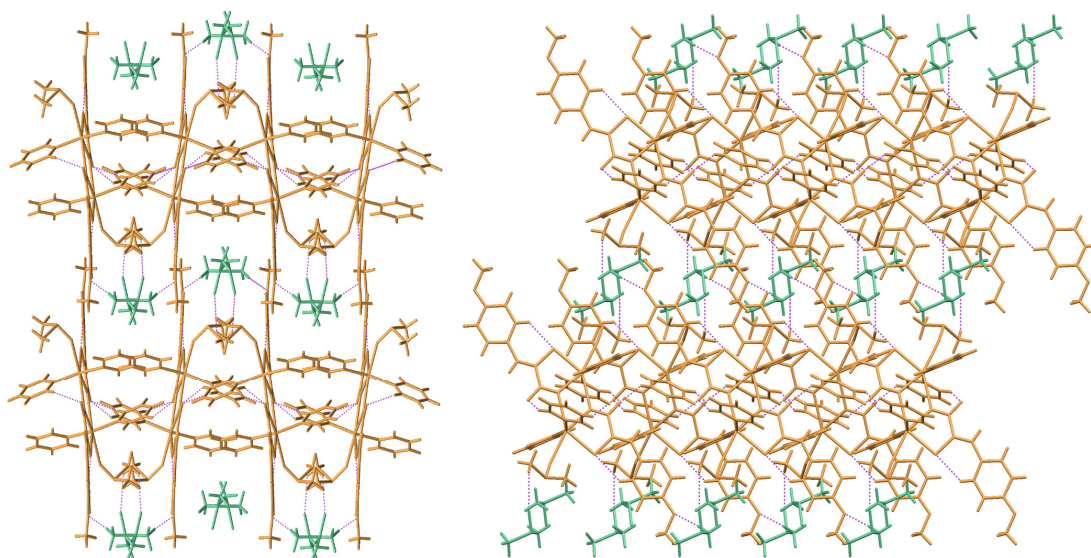


Figura 7.16: Representación de la celdilla de $[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})(\text{dmsu})]\cdot\text{dmsu}$.

Este compuesto también presenta interacciones CH- π ; dos de ellas dentro del dímero, otra con la molécula de dmsu que se encuentra sin coordinar y otras dos entre dos dímeros diferentes provocando uniones intercatenarias.

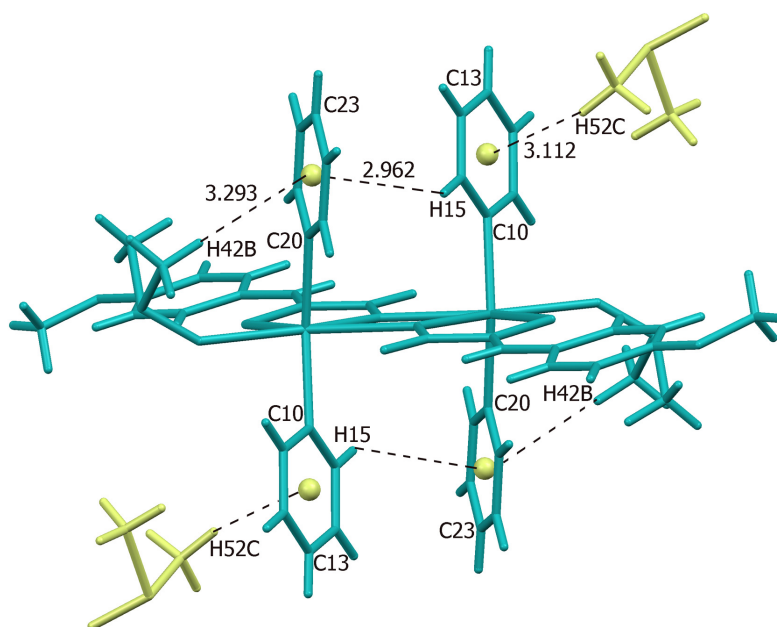


Figura 7.17: Representación de las interacciones CH- π de $[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})(\text{dmsu})]\cdot\text{dmsu}$ dentro del dímero.

En la Figura 7.17 se representan las interacciones que tienen lugar dentro del dímero. La distancia que separa a los hidrógenos de los centroides de los anillos tiene un valor aproximado de 3Å. Estas tres interacciones no afectan a la distribución de los dímeros en la estructura y en ellas intervienen los anillos fenilo y los hidrógenos de las moléculas del dmsó. En la Figura 7.18 se muestran las interacciones que se producen entre dos moléculas de dímero diferentes. Presentan una distancia menor que las ya comentadas, aproximadamente 2.8Å, y en ellas intervienen los anillos aromáticos del ligando.

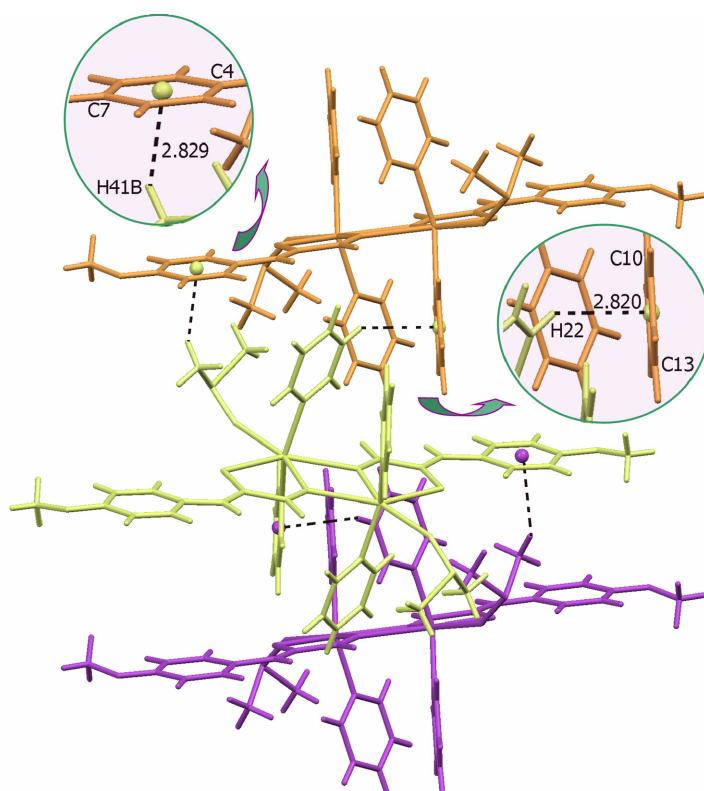


Figura 7.18: Representación de las interacciones CH- π entre dímeros de $[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})(\text{dmsó})]\cdot\text{dmsó}$.

En la Tabla 7.26 se muestran los datos de distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno de $[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})(\text{dmsó})]\cdot\text{dmsó}$. Como se puede ver en ella, el número de enlaces de hidrógeno es más elevado que en las estructuras anteriores, debido a la presencia de los átomos de flúor. Como en los casos precedentes, se forma una unión intramolecular de S(1) con C(9)-H(9) del anillo del ligando. Dentro del dímero se forman los siguientes enlaces (Figura 7.19):

- O(2) con C(11)-H(11) de un anillo fenilo.
- 3 enlaces entre las moléculas de dmsco coordinada y sin coordinar.
- 2 enlaces C-H...F en los que participan dos de los átomos de F y los dos átomos de C de la molécula de dmsco no coordinada.

Por último, los dímeros se unen por los enlaces de O(2) con H(12)-C(12) de un fenilo y de F(2) con H(42)-C(42) de la molécula de dmsco no coordinada.

Tabla 7.26: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(tfmpspa)(dmsco)]·dmsco.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
C(9)-H(9)...S(1)	0.93	2.59	3.215(3)	125.4
C(11)-H(11)...O(2) ^a	0.93	2.63	3.411(4)	141.9
C(51)-H(51C)...F(1) ^b	0.96	2.60	3.268(4)	126.9
C(52)-H(52B)...F(3) ^c	0.96	2.68	3.604(4)	163.0
C(42)-H(42C)...O(5) ^d	0.96	2.68	3.267(4)	120.3
C(41)-H(41B)...O(5) ^d	0.96	2.55	3.159(4)	121.5
C(52)-H(52A)...O(5) ^c	0.96	2.67	3.321(4)	125.3
C(12)-H(12)...O(2) ^e	0.93	2.41	3.280(4)	154.8
C(42)-H(42A)...F(2) ^f	0.96	2.69	3.642(4)	171.3

Operaciones de simetría: a) $-x+2, -y+1, -z+1$; b) $x+1, y-1, z$; c) $-x+2, -y+2, -z$; d) $-x+2, -y+1, -z$; e) $x, y-1, z$; f) $-x+1, -y+2, -z$.

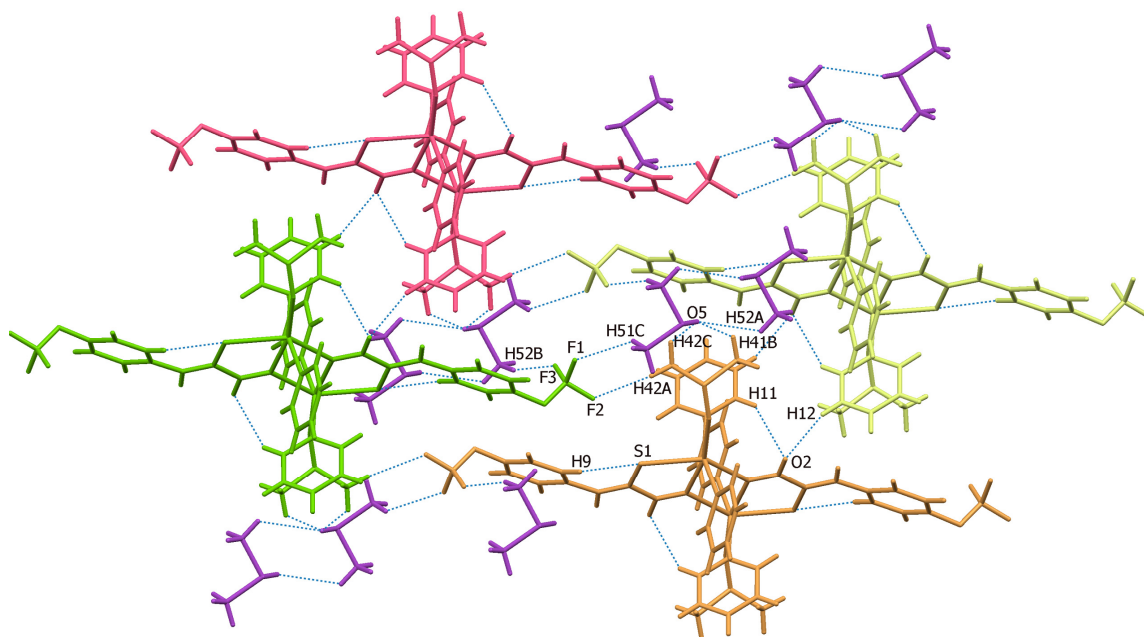


Figura 7.19: Representación de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(tfmpspa)(dmsco)]·dmsco.

De nuevo, además de los enlaces de hidrógeno la estructura también presenta interacciones CH- π en las que intervienen los anillos aromáticos de los fenilos y los hidrógenos de los metilos de las moléculas de dmsó. Todas ellas tienen lugar dentro del dímero por lo que no afectan a la distribución de éstos en el empaquetamiento. Sólo puede verse afectada la posición de la molécula de dmsó que se encuentra sin coordinar y que interviene en estas interacciones.

Hay tres interacciones diferentes que se encuentran representadas en la Figura 7.20, y que tienen distancias aproximadas de 3Å. Una de ellas se forma entre dos anillos fenilo, otra entre la molécula de dmsó coordinada y uno de estos anillos y la tercera que implica a la molécula de dmsó no coordinada y al otro fenilo.

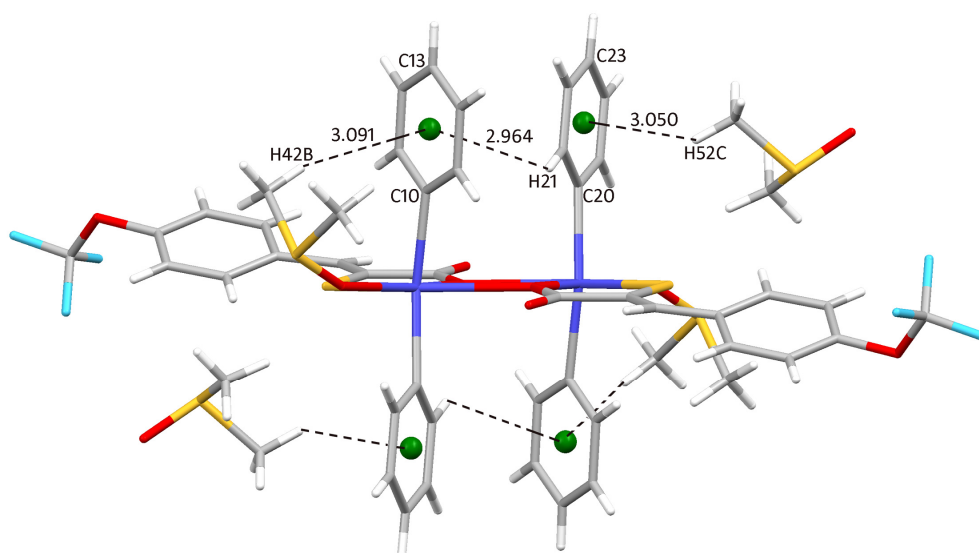


Figura 7.20: Representación de las interacciones CH- π de $[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})(\text{dmsó})]\cdot\text{dmsó}$.

Al distribuirse las moléculas de dímero en el empaquetamiento se producen huecos en los que se sitúan las moléculas de dmsó que no están coordinadas al plomo, como se puede ver en la Figura 7.21.

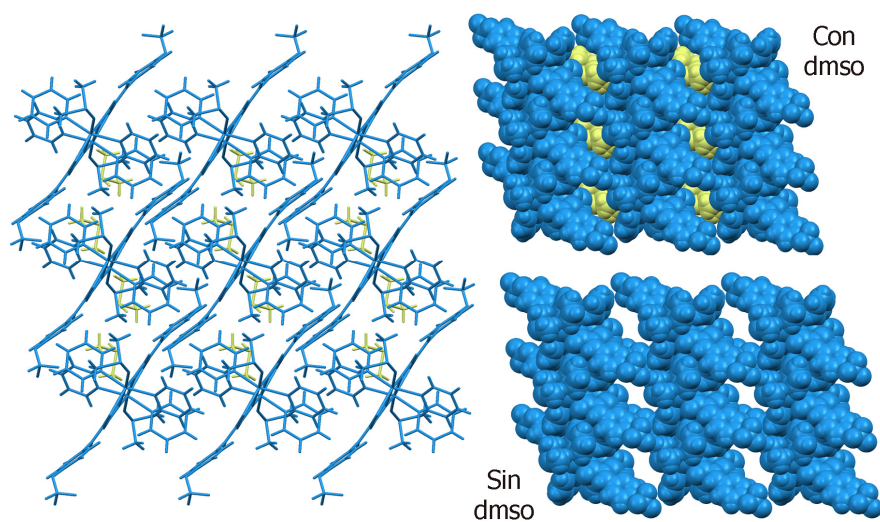


Figura 7.21: Representación del empaquetamiento de $[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})(\text{dmsO})] \cdot \text{dmsO}$.

7.2.2.3. [PbPh₂(OHpspa)(dmsol)]·(dmsol)₂

Los datos cristalográficos del compuesto se recogen en la Tabla 7.27. Las moléculas están ordenadas formando cadenas, a diferencia de los compuestos del apartado anterior en los que se unen formando dímeros y esta diferencia se debe al cambio de comportamiento del grupo carboxilato, que en este caso es bimonodentado y en los anteriores monodentado. En la Figura 7.22 se muestra un esquema numerado del compuesto y en la Tabla 7.28 se encuentran las distancias y ángulos de enlace más representativos.

Tabla 7.27: Datos cristalográficos de [PbPh₂(Hpspa)(dmsol)]·(dmsol)₂.

Compuesto	[PbPh ₂ (Hpspa)(dmsol)]·(dmsol) ₂
Fórmula empírica	Pb C ₂₇ H ₃₄ O ₆ S ₄
Masa molecular	789.97 g/mol
Temperatura	100.0(1) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 6.435(5) Å α = 93.073(5)°
	b = 15.164(5) Å β = 96.179(5)°
	c = 16.001(5) Å γ = 97.677(5)°
Volumen	1534.7(14) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1.709 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	5.806 mm ⁻¹
F(000)	780
Tamaño del cristal	0.54 x 0.08 x 0.01 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.28 a 26.02 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	47571 / 5979 [R _(int) = 0.0738]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.673132
Datos / parámetros	5979 / 347
Calidad del ajuste	1.063
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0898

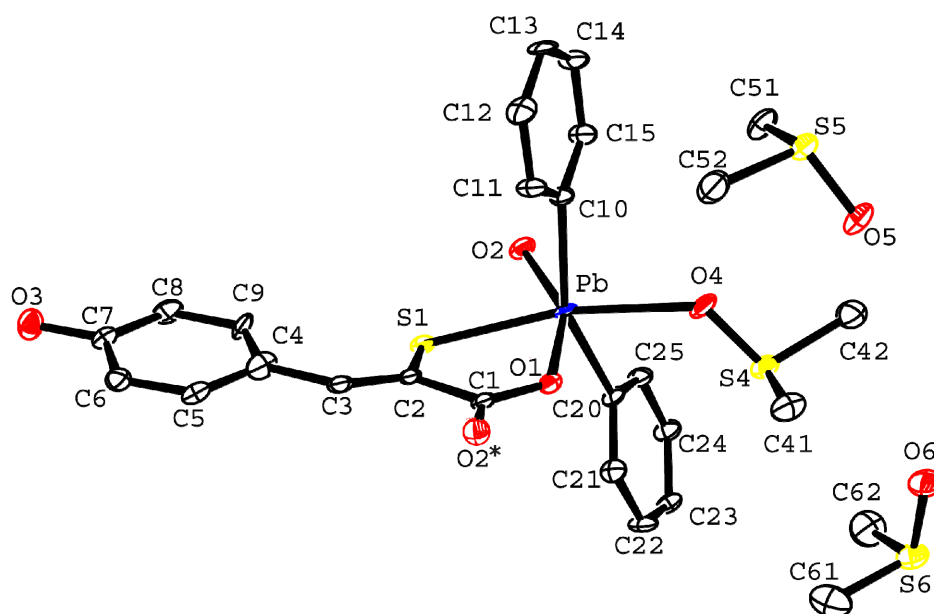


Figura 7.22: Estructura molecular y numeración atómica de $[\text{PbPh}_2(\text{Hpspa})(\text{dmsO})] \cdot (\text{dmsO})_2$.

Tabla 7.28: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de $[\text{PbPh}_2(\text{Hpspa})(\text{dmsO})] \cdot (\text{dmsO})_2$.

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.5754(18)	S(1)–C(2)	1.763(7)
Pb–O(1)	2.286(5)	O(1)–C(1)	1.271(8)
Pb–O(2)	2.445(5)	O(2)*–C(1)	1.240(8)
Pb–O(4)	2.601(5)	C(1)–C(2)	1.521(8)
Pb–C(10)	2.188(6)	C(2)–C(3)	1.339(9)
Pb–C(20)	2.175(6)		
S(1)–Pb–O(1)	76.81(11)	Pb–S(1)–C(2)	98.7(2)
S(1)–Pb–O(2)	78.36(12)	C(1)–O(1)–Pb	122.8(4)
S(1)–Pb–O(4)	155.11(13)	S(1)–C(2)–C(1)	117.5(4)
S(1)–Pb–C(10)	100.89(17)	S(1)–C(2)–C(3)	124.9(5)
S(1)–Pb–C(20)	103.04(17)	C(2)–C(1)–O(1)	120.3(6)
O(1)–Pb–O(2)	155.13(15)	O(2)*–C(1)–O(1)	123.0(6)
O(1)–Pb–O(4)	78.39(16)	O(2)*–C(1)–C(2)	116.6(5)
O(1)–Pb–C(10)	97.8(2)	C(2)–C(3)–C(4)	132.0(7)
O(1)–Pb–C(20)	98.3(2)		
O(2)–Pb–O(4)	126.37(16)		
O(2)–Pb–C(10)	85.7(2)		
O(2)–Pb–C(20)	88.4(2)		
O(4)–Pb–C(10)	80.39(19)		
O(4)–Pb–C(20)	82.54(19)		
C(10)–Pb–C(20)	153.6(3)		

Operación de simetría: * x+1, y, z

El plomo se encuentra enlazado a los átomos C(10) y C(20) de los anillos fenilo, a O(1) y S(1) de una molécula de ligando, a O(2) de un grupo carboxilato de una molécula de ligando vecina y a O(4) perteneciente a una molécula de dmsó. De este modo, el plomo alcanza un número de coordinación 6 en un entorno octaédrico distorsionado.

Las tres distancias de enlaces Pb–O son diferentes, siendo la del enlace con O(1) la más pequeña. Estos valores, junto con la distancia del enlace Pb–S(1), son muy similares a los encontrados en las estructuras de difenilplomo ya comentadas. El átomo de plomo y los átomos de oxígeno y azufre que se encuentran enlazados a él están en un plano (rms = 0.0200). Tres de los ángulos dentro de este plano son aproximadamente de 80°, menores que la situación ideal. El cuarto ángulo O(2)–Pb–O(4) es el mayor, con un valor de 126.37° y hacia él se doblan los anillos fenilo de las posiciones apicales para disminuir el impedimento estérico, formando así un ángulo C(10)–Pb–C(20) de 153.6°.

Las cadenas que se forman al actuar el grupo carboxilato como bidentado, son paralelas al eje *x* y en los huecos que dejan entre ellas se sitúan las moléculas de dmsó no coordinadas (Figura 7.23). Las cadenas se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno y de interacciones CH- π .

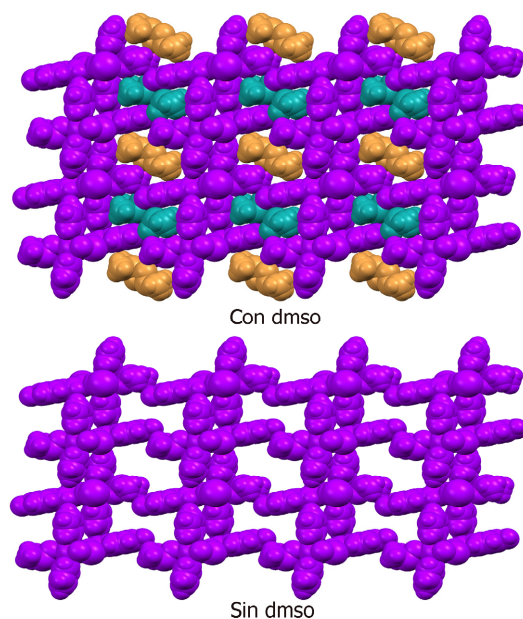


Figura 7.23: Representación del empaquetamiento de $[\text{PbPh}_2(\text{Hpspa})(\text{dms0})] \cdot (\text{dms0})_2$.

Los valores de las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno formados se pueden ver en la Tabla 7.29 y en la Figura 7.24 se muestra una representación de los mismos. La unión de cadenas mediante estos enlaces se produce a través de las moléculas de dmsó, coordinadas y sin coordinar. Sólo hay un enlace que no interviene en la unión de cadenas y es la unión intramolecular S(1)···H(9)-C(9).

Tabla 7.29: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Hpspa)(dmsó)]·(dmsó)₂.

D-H···A	d(D-H)	d(H···A)	d(D···A)	>DHA
C(9)-H(9)···S(1)	0.93	2.55	3.229(6)	130.2
C(51)-H(51C)···O(4)	0.96	2.50	3.447(9)	167.6
C(42)-H(42B)···O(6)	0.96	2.40	3.211(9)	142.3
C(42)-H(42C)···O(5)	0.96	2.47	3.381(10)	157.4
O(3)-H(3O)···O(5) ^a	0.87(8)	1.78(8)	2.636(7)	168(8)
C(51)-H(51A)···O(3) ^b	0.96	2.52	3.356(9)	145.8
C(62)-H(62A)···O(6) ^c	0.96	2.48	3.383(11)	157.1

Operaciones de simetría: a) $x, y+1, z$; b) $x-1, y-1, z$; c) $-x, -y, -z+1$

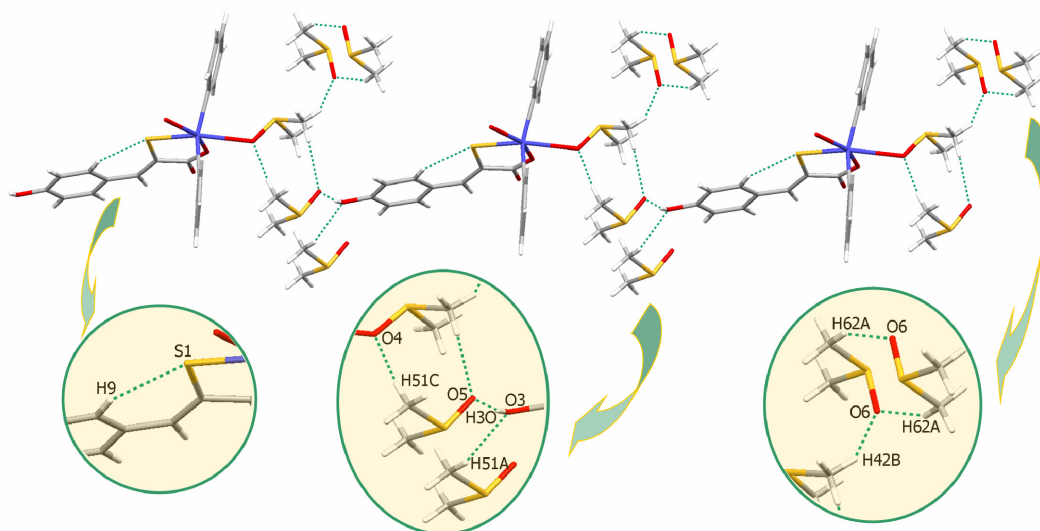


Figura 7.24: Representación de los enlaces de hidrógeno de [PbPh₂(Hpspa)(dmsó)]·(dmsó)₂.

Además de estos enlaces, la estructura presenta como es habitual en este tipo de compuestos, interacciones CH- π que unen las cadenas por medio de las moléculas de dmsó que no están coordinadas. En la Figura 7.25 se representan estas interacciones que tienen lugar entre los anillos aromáticos de ligando y de la parte organometálica, y los hidrógenos de los grupos metilo de las moléculas de dmsó.

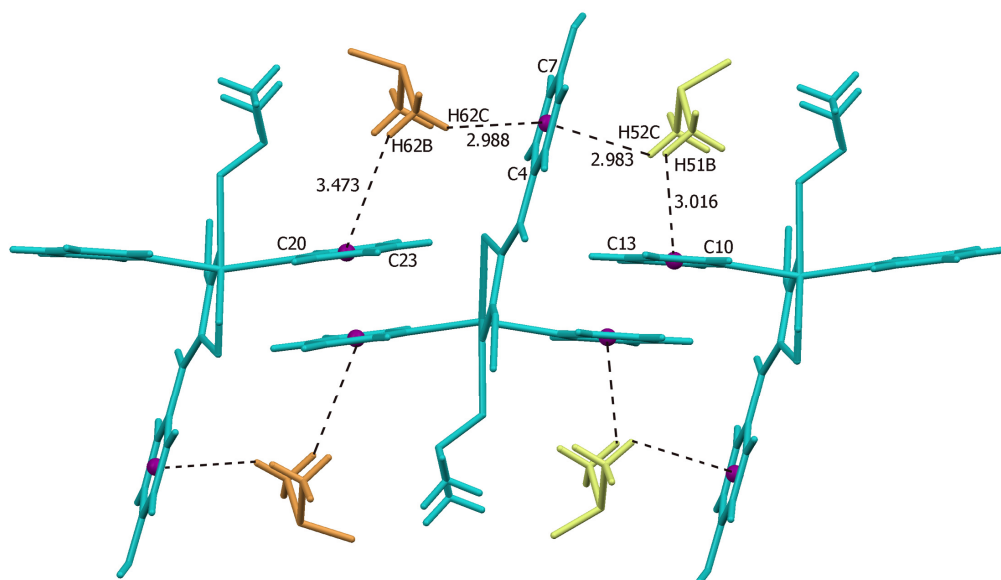


Figura 7.25: Representación de las interacciones CH- π de $[\text{PbPh}_2(\text{Hpspa})(\text{dms})]\cdot(\text{dms})_2$.

Esta estructura es particularmente interesante cuando se compara con algunas anteriormente descritas en éste y otros capítulos, ya que ayuda a vislumbrar cuál pudiera ser la evolución de estos compuestos en dms.

Probablemente los complejos polímeros $[\text{PbR}_2(\text{pspa})]$ (ps. 212 y 217) representan la situación en ausencia de disolventes dadores. Los grupos carboxilato son bimonodentados y forman dos enlaces cortos y prácticamente iguales (2.39 y 2.38 Å en R = Me y 2.32 y 2.32 Å en R = Ph) conectando monómeros. Es decir, son iso-bis-monodentados.

En $[\text{PbPh}_2(\text{OHpspa})(\text{dms})]\cdot(\text{dms})_2$, como se acaba de comentar, el polímero se mantiene, pero las moléculas de dimetilsulfóxido se incorporan a la esfera de coordinación del metal ($d_{\text{dms}-\text{Pb}} = 2.60$ Å), haciendo al grupo carboxilato más aniso-bis-monodentado (2.28 y 2.44 Å) y debilitándose ligeramente, a juzgar por la distancia, la unión intermolecular responsable de la polimerización.

En el caso de los demás complejos con estequiometría $[\text{PbPh}_2(\text{xspa})(\text{dms})]$ estudiados por difracción de rayos X, se adopta una forma dímera en la que el carboxilato es monodentado puente. El otro oxígeno del grupo tan solo forma parte de enlaces hidrógeno. El puente Pb-O...Pb es asimétrico {p.e., en $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dms})]\cdot\text{dms}$ }, las dos uniones tienen una distancia de 2.31 y 2.61 Å}, lo que se traduce en que una de las uniones plomo-carboxilato se debilita con respecto a

[PbPh₂(OHpspa)(dmsO)]·(dmsO)₂ a la vez que el enlace con la molécula de dmsO ($d_{\text{dmsO-Pb}} = 2.53 \text{ \AA}$ en el ejemplo citado) se refuerza.

Siguiendo esta evolución que reduce el grado de polimerización de estos compuestos, parece razonable pensar que, posiblemente en disoluciones diluidas de dmsO en donde la abundancia relativa de las moléculas de disolvente es muy alta, se formen monómeros con una o más moléculas de dmsO en sustitución de las uniones puente del carboxilato.

7.2.2.4. [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂]

Este compuesto es muy similar a los derivados [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] comentados en los capítulos 4 y 6. Sus datos cristalográficos se pueden ver en la Tabla 7.30, en la Figura 7.26 su esquema molecular numerado y en la Tabla 7.31 sus distancias y ángulos de enlace más representativos.

Tabla 7.30: Datos cristalográficos de [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

Compuesto	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Mpspa) ₂]
Fórmula empírica	Pb C ₄₄ H ₅₈ O ₆ S ₂ N ₂
Masa molecular	982.23 g/mol
Temperatura	293 (2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 9.2780(7) Å α = 94.442(2)° b = 12.6518(9) Å β = 91.1310(10)° c = 21.2086(15) Å γ = 99.104(2)°
Volumen	2449.5(3) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1.332 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	5.571 mm ⁻¹
F(000)	996
Tamaño del cristal	0.31 x 0.12 x 0.08 mm
Intervalo de θ para todos los datos	1.64 a 28.04 °
Nº reflexiones medidas / únicas [R _(int)]	16176 / 11251 [R(int) = 0.0407]
Fact. de transmisión max/min	1 / 0.768729
Datos / parámetros	11251 / 497
Calidad del ajuste	0.964
Índice R final [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0459, wR2 = 0.0807

El átomo de plomo se encuentra enlazado a dos carbonos de los anillos fenilo, al átomo de azufre y a un oxígeno del grupo carboxilato de dos moléculas de ligando, alcanzando un número de coordinación 6 en una geometría octaédrica distorsionada.

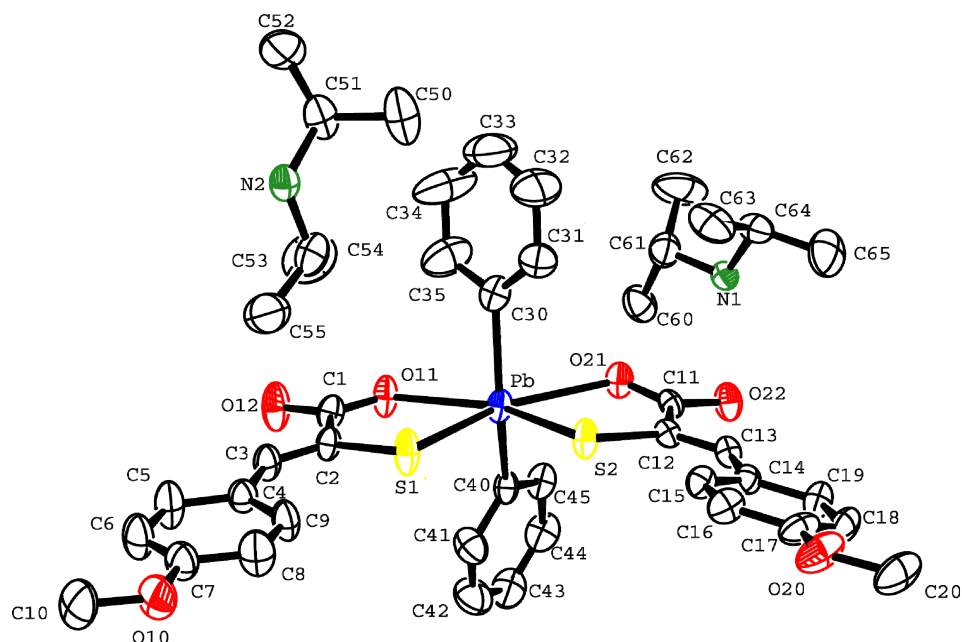


Figura 7.26: Estructura molecular y numeración atómica de [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

Tabla 7.31: Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) de [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

Entorno del plomo		Ligando	
Pb–S(1)	2.5773(15)	S(1)–C(2)	1.746(6)
Pb–S(2)	2.5874(15)	O(11)–C(1)	1.243(7)
Pb–O(11)	2.545(4)	O(12)–C(1)	1.254(7)
Pb–O(21)	2.548(4)	C(1)–C(2)	1.531(8)
Pb–C(30)	2.184(7)	C(2)–C(3)	1.320(7)
Pb–C(40)	2.185(6)	S(2)–C(12)	1.753(5)
S(1)–Pb–S(2)	82.83(5)	O(21)–C(11)	1.237(7)
S(1)–Pb–O(11)	72.50(9)	O(22)–C(11)	1.266(6)
S(1)–Pb–O(21)	154.96(10)	C(11)–C(12)	1.529(8)
S(1)–Pb–C(30)	105.17(17)	C(12)–C(13)	1.345(7)
S(1)–Pb–C(40)	102.98(16)	S(1)–C(2)–C(1)	118.6(4)
S(2)–Pb–O(11)	155.32(9)	O(11)–C(1)–O(12)	122.2(6)
S(2)–Pb–O(21)	72.18(10)	O(11)–C(1)–C(2)	120.2(5)
S(2)–Pb–C(30)	102.1(2)	C(2)–C(3)–C(4)	134.0(6)
S(2)–Pb–C(40)	106.40(16)	S(2)–C(12)–C(11)	118.2(4)
O(11)–Pb–O(21)	132.45(13)	O(21)–C(11)–O(22)	133.7(5)
O(11)–Pb–C(30)	85.4(2)	O(21)–C(11)–C(12)	122.0(6)
O(11)–Pb–C(40)	79.15(18)	C(12)–C(13)–C(14)	133.7(5)
O(21)–Pb–C(30)	82.1(2)		
O(21)–Pb–C(40)	83.17(18)		
C(30)–Pb–C(40)	141.9(2)		

Las dos distancias Pb–S y las dos Pb–O son prácticamente iguales y muy parecidas a las encontradas en los otros compuestos de estequiometría 2:1:2 ya comentados; sin embargo en este compuesto, al contrario que en los complejos [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂] (X: Cl, Br), los dos átomos de azufre están en posiciones cis y, por tanto, los anillos de los ligandos se encuentran orientados hacia el mismo lado.

Los átomos O(11), S(1), Pb, O(21) y S(2) forman un plano (rms = 0.0138). Los ángulos de este plano se alejan de la situación ideal fundamentalmente debido al “bocado” de cada molécula de ligando que forma un ángulo con el plomo de 72° aproximadamente. Esto provoca que el ángulo O(11)-Pb-O(21) sea de 132.45°, lo que facilita que los anillos fenilo se doblen hacia esa parte para disminuir el impedimento estérico.

Los aniones [PbPh₂(Mpspa)₂]²⁻ se asocian entre sí formando enlaces de hidrógeno con los cationes diisopropilamonio, dando lugar a cadenas paralelas al eje z. Las distancias y ángulos de enlace correspondientes se muestran en la Tabla 7.32 y en la Figura 7.27 aparece una representación de los mismos.

Tabla 7.32: Distancias (Å) y ángulos (°) de los enlaces de hidrógeno de [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	>DHA
N(1)-H(1B)...O(22)	0.90	2.02	2.874(6)	157.8
N(1)-H(1B)...O(21)	0.90	2.50	3.274(6)	144.8
N(1)-H(1A)...O(22) ^a	0.90	1.93	2.807(6)	163.6
N(2)-H(2A)...O(11) ^b	0.90	2.05	2.933(6)	166.2
N(2)-H(2B)...O(12) ^c	0.90	1.84	2.741(6)	176.7

Operaciones de simetría: a) -x+1, -y, -z+2; b) x+1, y, z; c) -x+2, -y, -z+1

Estos enlaces se forman entre los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato y los hidrógenos de los grupos -NH₂⁺. El catión diisopropilamonio que contiene a N(1) forma tres enlaces de hidrógeno, mientras que el que contiene a N(2) forma dos enlaces. A diferencia de los complejos [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂] (X: Cl, Br) en los que dos aniones se unían a través de dos cationes diferentes, en este caso la unión se produce a través de dos cationes iguales, es decir, dos que contengan a N(1) o dos que contengan a N(2).

Al producirse el empaquetamiento de las cadenas, entre ellas quedan huecos situados entre las dos moléculas de ligando de cada anión. Una representación de estos huecos se puede ver en la Figura 7.28.

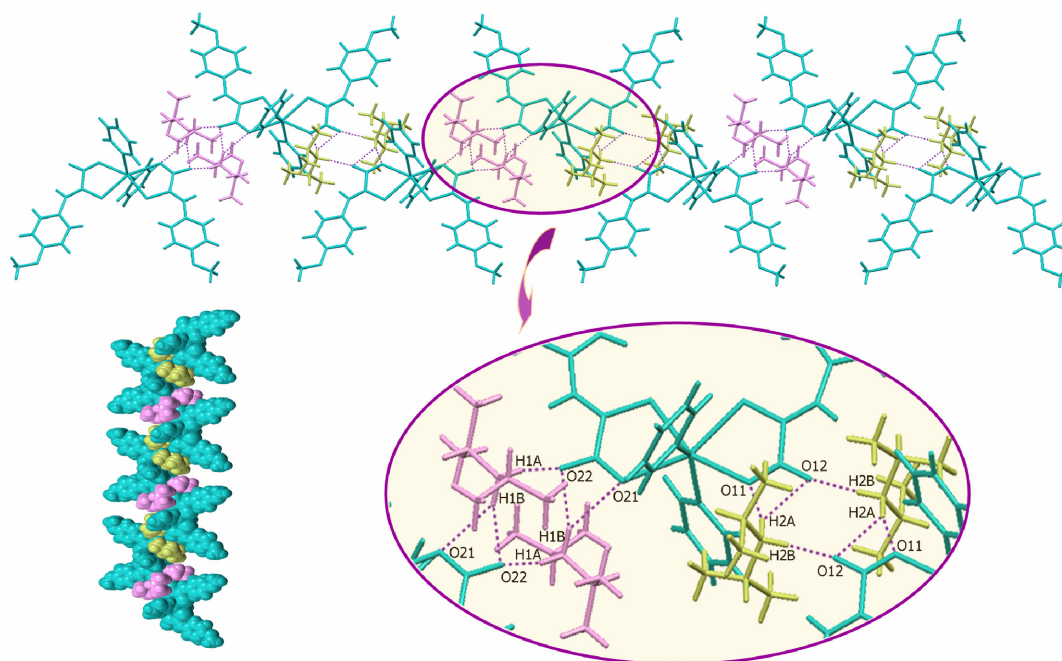


Figura 7.27: Representación de los enlaces de hidrógeno de $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})_2]$.

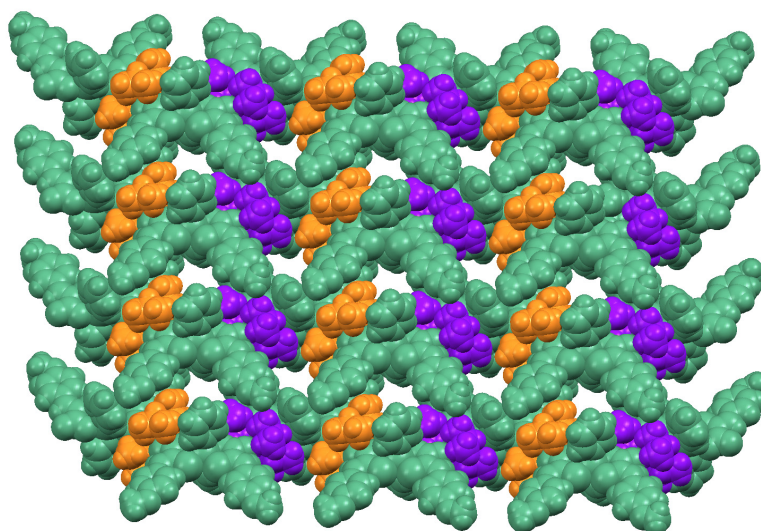


Figura 7.28: Representación de los huecos de $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})_2]$.

Entre las cadenas formadas mediante los enlaces de hidrógeno se producen interacciones CH- π , que implican a uno de los anillos fenilo y a uno de los hidrógenos del metilo del grupo metoxi. En la Figura 7.29 se representa esta interacción

intercatenaria (se han eliminados los cationes diisopropilamonio para simplificar la figura).

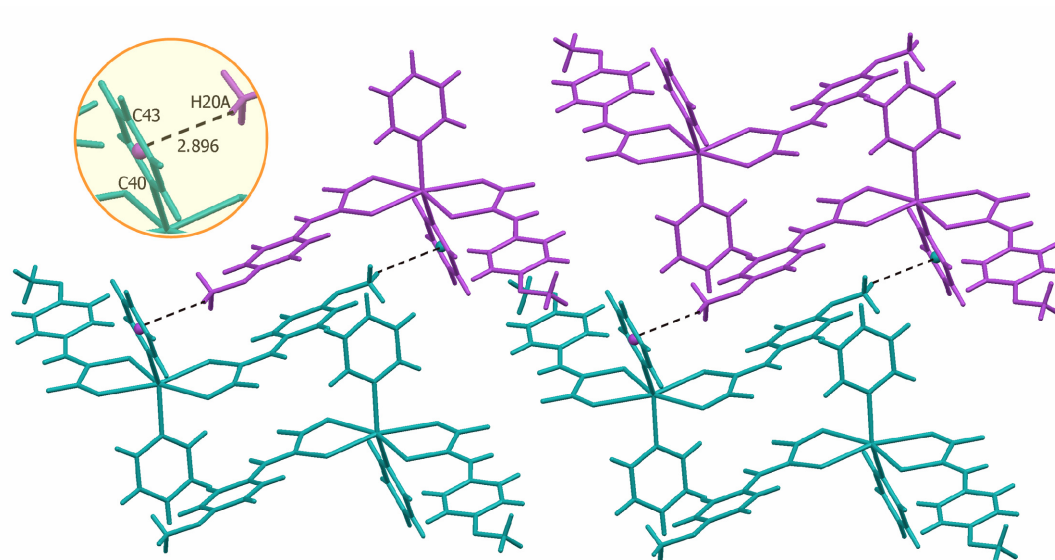


Figura 7.29: Interacciones CH- π de [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

7.2.3. Espectroscopia infrarroja

El análisis de los espectros IR de los complejos se centrará, como en los compuestos anteriores, en las bandas correspondientes a los grupos ácido carboxílico y tiol.

Con la formación del complejo, la banda de tensión del grupo –SH, que en los ligandos se sitúa próxima a 2570 cm⁻¹, desaparece.

La pérdida del protón transforma las bandas del ácido carboxílico en las de un grupo carboxilato y desaparece la banda de flexión $\delta(\text{OH})$ que en los ligandos libres se encuentra sobre 1415 cm⁻¹. Como ya se ha comentado, del intervalo que separa las bandas del grupo carboxilato, $\Delta\nu = [\nu_a(\text{CO}_2^-) - \nu_s(\text{CO}_2^-)]^5$, se obtiene información sobre la coordinación de este grupo al centro metálico, aunque esta información puede venir condicionada por la participación de los átomos de oxígeno del grupo carboxilato en la formación de enlaces de hidrógeno, que es lo que ocurre en todos los compuestos a los que vamos a referirnos, según se ha podido comprobar en los estudiados por difracción de rayos X.

Tabla 7.33: Bandas de mayor interés (en cm⁻¹) de los espectros IR de [Pb(Xpspa)].

Compuesto	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
[Pb(Fpspa)]	1504 mf*	1323 f	181
[Pb(Clpspa)]	1514 mf	1321 mf	193
[Pb(Brpspa)]	1516 mf	1319 mf	197
[Pb(Ipspa)]	1516 mf	1317 mf	199
[Pb(Mpspa)]	1503 f	1329 f	175
[Pb(tfmpspa)]	1506 mf	1314 mf	192
[Pb(OHpspa)]	1493 mf	1329 mf	166

*mf: muy fuerte f: fuerte

Para los complejos que contienen diisopropilamina, además de estas bandas aparece la banda de flexión, $\delta(\text{NH}_2^+)$, aproximadamente a 1600 cm⁻¹, lo que indica la protonación del grupo –NH de esta amina.

⁵ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley, New York, 5th Ed, 1997, p. 60.

En las Tablas 7.33 a 7.37 se muestran las posiciones de las bandas, así como el valor de $\Delta\nu$, para los compuestos de estequiometría 1:1 (de Pb(II), PbMe_2^{2+} y PbPh_2^{2+}) y 2:1:2 (de Pb(II), y PbPh_2^{2+}) y en las Figuras 7.30 a 7.34 se representa un ejemplo de los espectros IR de cada uno de estos grupos de compuestos.

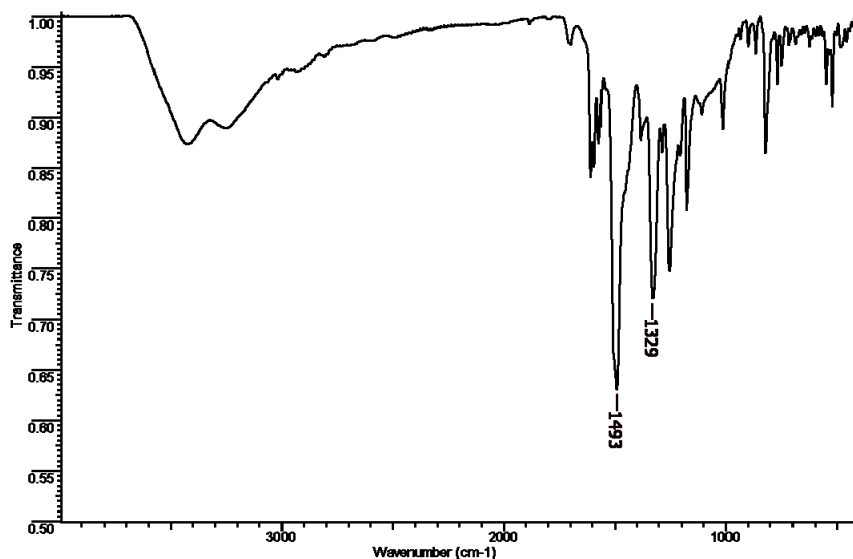


Figura 7.30: Espectro de infrarrojo de $[\text{Pb}(\text{Hpspa})]$.

Tabla 7.34: Bandas de mayor interés (en cm^{-1}) de los espectros IR de $[\text{PbMe}_2(\text{Xpspa})]$.

Compuesto	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
$[\text{PbMe}_2(\text{Fpspa})]$	1537 mf*	1360 f	177
$[\text{PbMe}_2(\text{Clpspa})]$	1541 mf	1358 mf	183
$[\text{PbMe}_2(\text{Brpspa})]$	1547 mf	1360 mf	187
$[\text{PbMe}_2(\text{Ipspa})]$	1545 mf	1358 mf	187
$[\text{PbMe}_2(\text{Mpspa})]$	1541 mf	1358 f	183
$[\text{PbMe}_2(\text{tfmpspa})]$	1541 mf	1364 f	177
$[\text{PbMe}_2(\text{OHpspa})]$	1508 mf	1352 f	156

*mf: muy fuerte f: fuerte

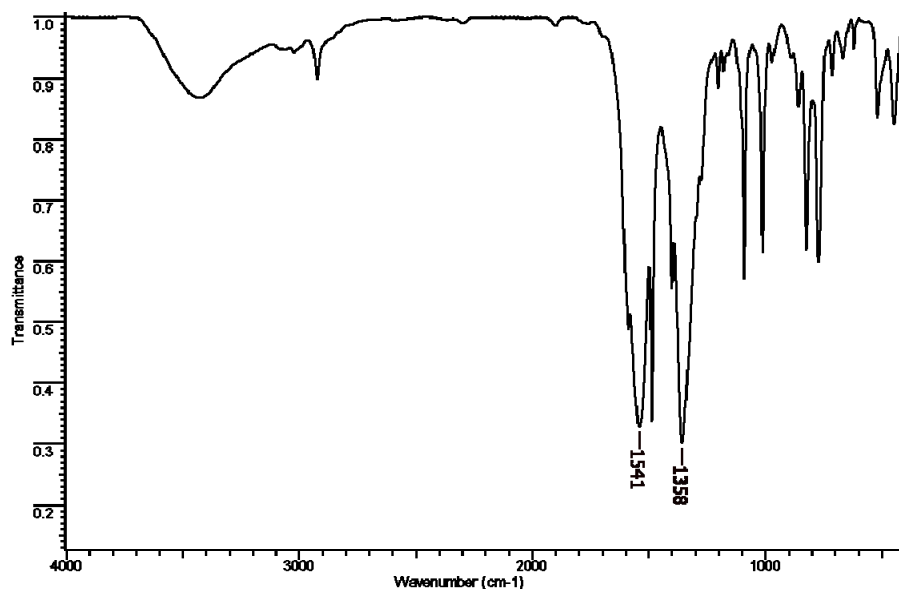


Figura 7.31: Espectro de infrarrojo de [PbMe₂(Clpspa)].

Tabla 7.35: Bandas de mayor interés (en cm⁻¹) de los espectros IR de [PbPh₂(Xpspa)].

Compuesto	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
[PbPh ₂ (Fpspa)]	1522 mf*	1362 f	160
[PbPh ₂ (Clpspa)]	1524 mf	1360 mf	164
[PbPh ₂ (Brpspa)]	1528 mf	1360 mf	168
[PbPh ₂ (Ipspa)]	1528 mf	1360 mf	168
[PbPh ₂ (Mpspa)]	1526 mf	1339 f	187
[PbPh ₂ (fmpspa)]	1524 f	1364 f	160
[PbPh ₂ (OHpspa)]	1526 mf	1358 mf	168

*mf: muy fuerte f: fuerte

Para los complejos 1:1 de Pb(II) y PbMe₂²⁺, la separación entre las bandas de vibración simétrica y asimétrica del grupo carboxilato tiene valores comprendidos entre 175-200 cm⁻¹ (excepto para los derivados del ligando H₂OHpspa que presentan valores en torno a 160 cm⁻¹), mientras que para los compuestos 1:1 de PbPh₂²⁺ casi todos los valores están entre 160-170 cm⁻¹. Todos estos valores sugieren un grupo

carboxilato bidentado puente de acuerdo con la bibliografía⁶ y con lo comentado en el capítulo 6 para [PbMe₂(pspa)] y [PbPh₂(pspa)].

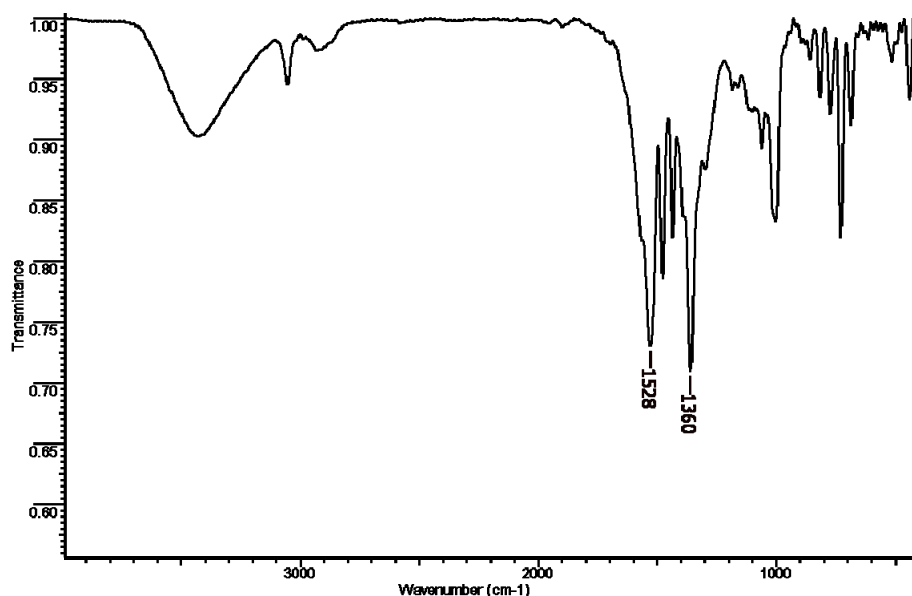


Figura 7.32: Espectro de infrarrojo de [PbPh₂(Ipspa)].

Tabla 7.36: Bandas de mayor interés (en cm⁻¹) de los espectros IR de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂].

Compuesto	$\delta(\text{NH}_2^+)$	$\nu_a(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂]	1609 mf	1517 mf	1329 mf	188
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	1609 mf	1520 mf	1317 mf	203
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	1609 mf	1522 mf	1315 mf	207

*mf: muy fuerte f: fuerte

Para los compuestos 2:1:2, tanto de Pb(II) como de PbPh₂²⁺, las bandas del grupo carboxilato presentan una separación entre ellas mayor que la de los complejos de estequiometría 1:1. Este valor es aproximadamente de 200 cm⁻¹ (excepto para el ligando H₂Fpspa en el que $\Delta\nu = 189$ cm⁻¹), que está más próximo al esperado para un carboxilato monodentado⁵. Este comportamiento se observó, de hecho, en los compuestos comentados en el apartado de difracción de rayos X: [HQ]₂[Pb(Clpspa)₂], [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

⁶ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo y J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1521.

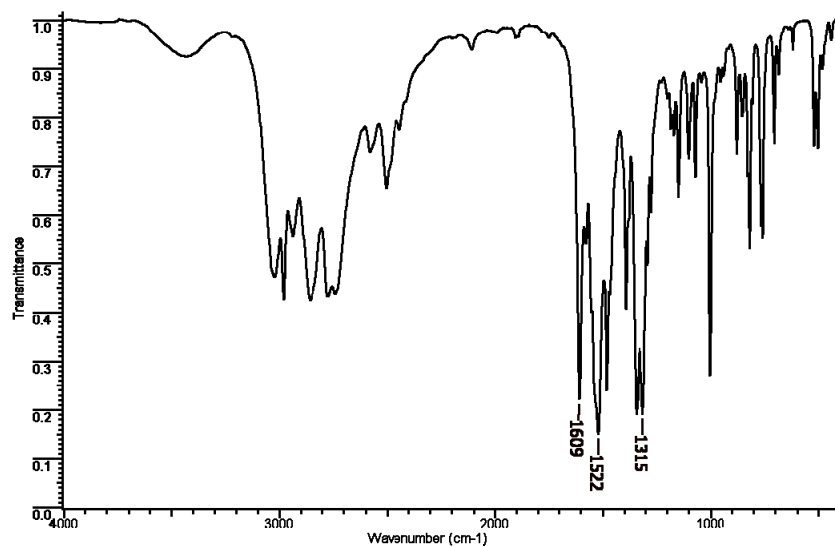


Figura 7.33: Espectro de infrarrojo de $[HQ]_2[Pb(Brpspa)_2]$.

Tabla 7.37: Bandas de mayor interés (en cm^{-1}) de los espectros IR de $[HQ]_2[PbPh_2(Xpspa)_2]$.

Compuesto	$\delta(NH_2^+)$	$\nu_a(COO^-)$	$\nu_s(COO^-)$	$\Delta\nu$
$[HQ]_2[PbPh_2(Fpspa)_2]$	1611 f	1547 mf	1346 mf	201
$[HQ]_2[PbPh_2(Mpspa)_2]$	1605 f	1542 mf	1342 mf	200
$[HQ]_2[PbPh_2(OHpspa)_2]$	1607 mf	1539 mf	1321 mf	218

* mf: muy fuerte f: fuerte

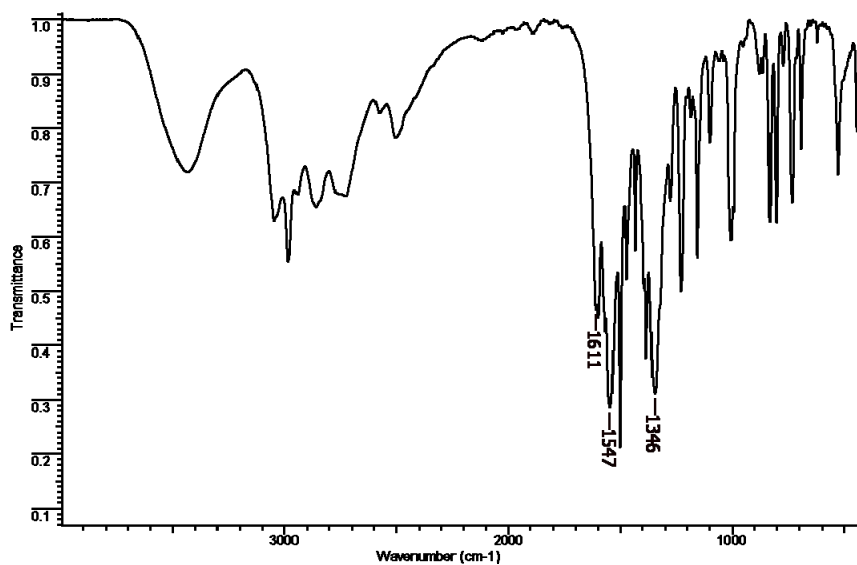


Figura 7.34: Espectro de infrarrojo del compuesto $[HQ]_2[PbPh_2(Fpspa)_2]$.

7.2.4. Espectrometría de masas

7.2.4.1. Complejos de Pb(II): [Pb(Xpspa)]

Todos los espectros se realizaron mediante la técnica de ionización FAB positivo utilizando como matriz tioglicerol, excepto en el caso de [Pb(OHpspa)] en el que se registró el espectro ESI positivo, ya que no se obtuvieron resultados al utilizar FAB. Estos compuestos presentan una solubilidad muy baja, por lo que no fue posible su estudio por espectrometría de masas en todos los casos; así los espectros de [Pb(Brpspa)] y [Pb(Ipspa)] no pudieron ser registrados. En el resto sólo se identificó el pico metalado del ion molecular cuya intensidad en algunos casos es muy baja, como se puede ver en la Tabla 7.38. En la Figura 7.35 se recoge, a modo de ejemplo, el espectro del complejo [Pb(tfmpspa)].

Tabla 7.38: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas de [Pb(Xpspa)].

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[Pb(Fpspa)]	405 (30)	[M+H]
[Pb(Clpspa)]	421 (10)	[M+H]
[Pb(Mpspa)]	417 (49)	[M+H]
[Pb(tfmpspa)]	471 (50)	[M+H]
[Pb(OHpspa)]	402 (4)	[M+H]

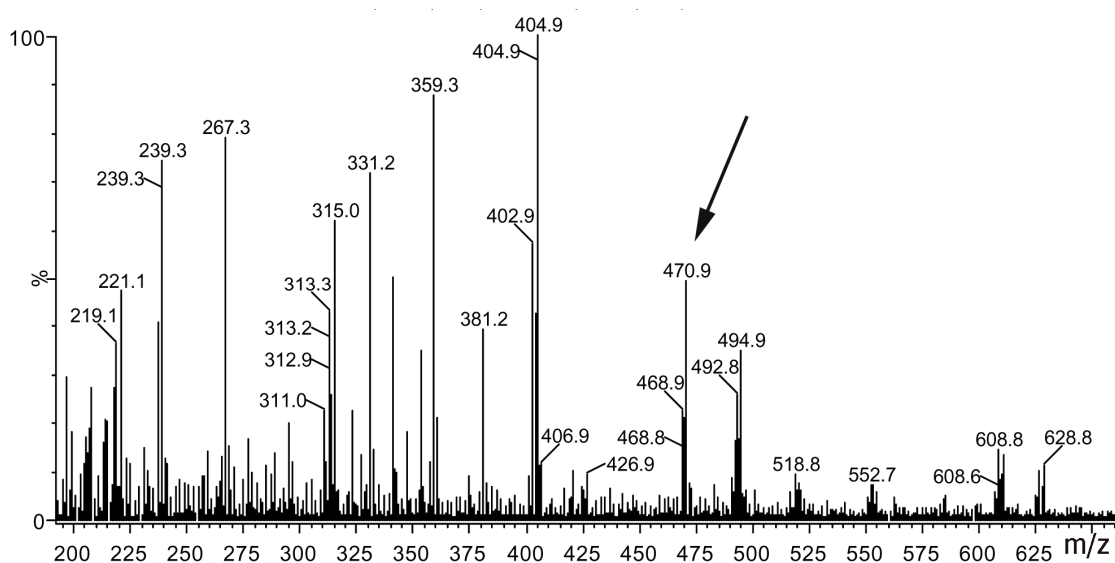


Figura 7.35: Espectro de masas FAB de [Pb(tfmpspa)].

7.2.4.2. Complejos de Pb(II): [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂]

Las especies identificadas en los espectros de masas ESI (+) se muestran en la Tabla 7.39. En la Figura 7.36 aparece el espectro del complejo [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

En cada uno de los complejos solo se pudo identificar una especie metalada. Para los que tienen como sustituyentes Cl y Br, el pico se corresponde a ([Pb(Xpspa)]+H). Para el que tiene F se identificó el pico del ion molecular pero con una intensidad muy baja.

Tabla 7.39: Identificación de las especies más relevantes en los espectros de masas (ESI) de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂].

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂]	804 (3)	[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂]
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	421 (10)	([Pb(Clpspa)] + H)
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	465 (54)	([Pb(Brpspa)] + H)

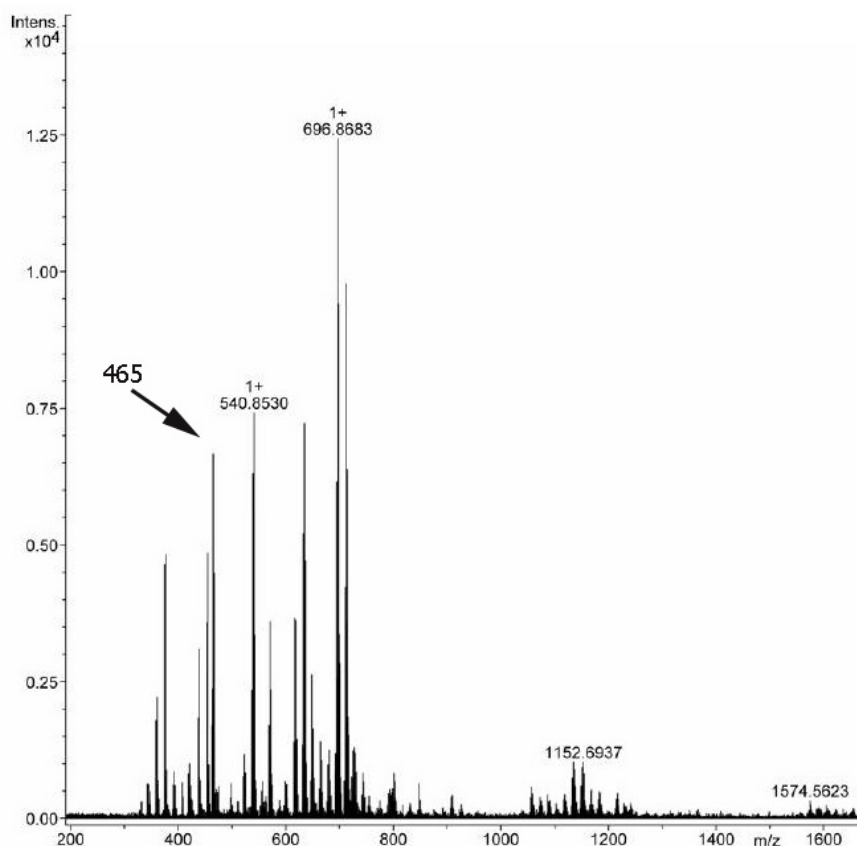


Figura 7.36: Espectro de masas ESI de [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

7.2.4.3. Complejos de dimetilplomo(IV): [PbMe₂(Xpspa)]

Los espectros de estos complejos fueron registrados mediante la técnica de ionización ESI (+). En la Tabla 7.40 aparecen las especies identificadas y en la Figura 7.37 se muestra el espectro de [PbMe₂(Ipspa)]. En todos los casos aparece el pico del ion molecular protonado, aunque con intensidad muy variable, así como el pico correspondiente a la pérdida de los dos grupos metilo.

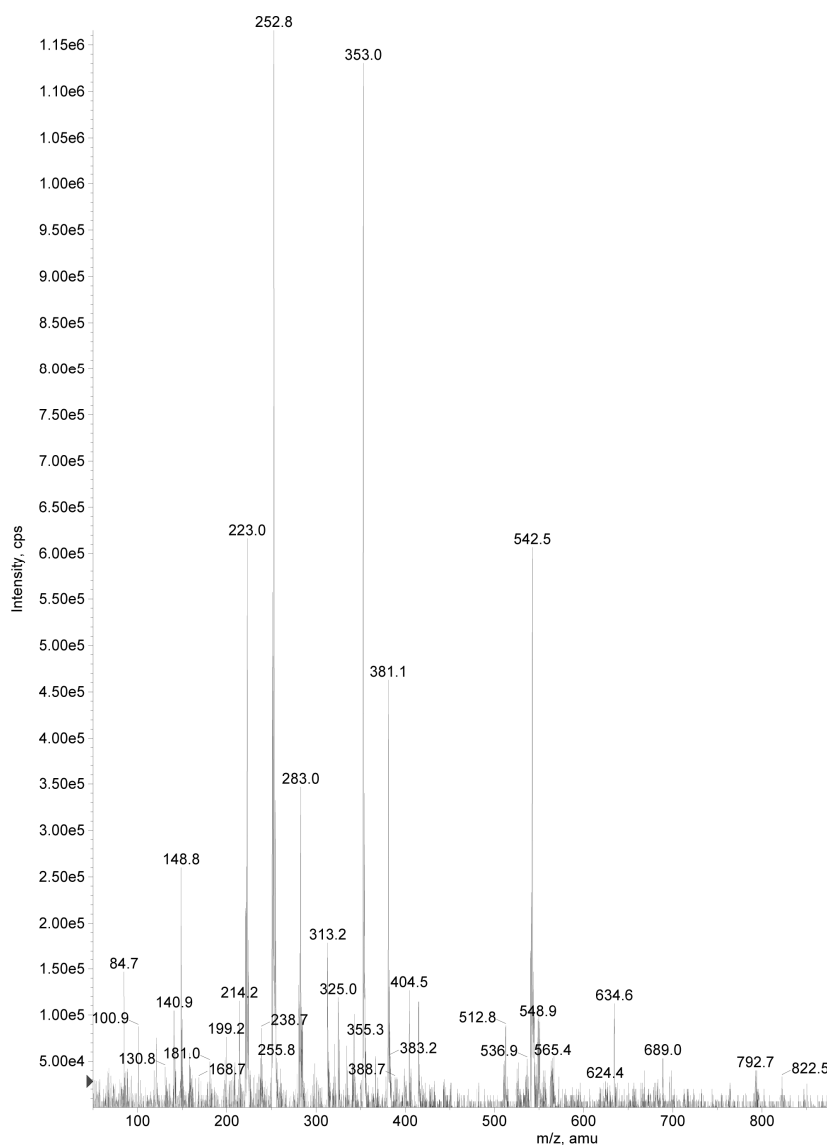


Figura 7.37: Espectro de masas de [PbMe₂(Ipspa)].

Tabla 7.40: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas (ESI) de [PbMe₂(Xpspa)].

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[PbMe₂(Fpspa)]	869 (3)	[2M+H]
	435 (36)	[M+H]
	405 (25)	[Pb(Fpspa)]
	283 (30)	[Me ₃ Pb]
	253 (100)	[Me ₃ Pb]
	223 (49)	[MePb]
[PbMe₂(Clpspa)]	451 (5)	[M+H]
	421 (3)	[Pb(Clpspa)]
	283 (11)	[Me ₃ Pb]
	253 (100)	[Me ₃ Pb]
	238 (4)	[Me ₂ Pb]
	223 (85)	[MePb]
[PbMe₂(Brpspa)]	495 (6)	[M+H]
	465 (2)	[Pb(Brpspa)]
	283 (34)	[Me ₃ Pb]
	253 (100)	[Me ₃ Pb]
	239 (9)	[Me ₂ Pb+H]
	223 (61)	[MePb]
[PbMe₂(Ipspa)]	543 (52)	[M+H]
	513 (8)	[Pb(Ipspa)]
	283 (30)	[Me ₃ Pb]
	253 (100)	[Me ₃ Pb]
	239 (8)	[Me ₂ Pb+H]
	223 (53)	[MePb]
[PbMe₂(Mpspa)]	893 (11)	[2M+H]
	447 (48)	[M+H]
	417 (57)	[Pb(Mpspa)]
	283 (57)	[Me ₃ Pb]
	253 (83)	[Me ₃ Pb]
	239 (55)	[Me ₂ Pb+H]
	223 (53)	[MePb]
[PbMe₂(tfmpsapa)]	501 (10)	[M+H]
	471 (85)	[Pb(tfmpsapa)]

Además de estas especies aparecen otras en casi todos los compuestos que se corresponden con trimetil-, dimetil- y monometilplomo. De hecho, el pico base corresponde a la especie [Me₃Pb] en los espectros de los cuatro haloderivados.

7.2.4.4. Complejos de difenilplomo(IV): [PbPh₂(Xpspa)]

Las especies identificadas en los espectros ESI (+), así como su intensidad, se muestran en la Tabla 7.41. En todos los casos se observó el pico del ion molecular protonado ([M+H]) e incluso para los complejos [PbPh₂(Clpspa)] y [PbPh₂(OHpspa)] aparece el pico [2M+H]. Esto se puede apreciar en la Figura 7.38 donde se representa el espectro de [PbPh₂(OHpspa)].

Tabla 7.41: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas (ESI) de [PbPh₂(Xpspa)].

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[PbPh₂(Fpspa)]	964 (5)	[Pb ₂ Ph ₂ (Fpspa) ₂] + 2H
	559 (21)	[M+H]
	407 (10)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
[PbPh₂(Clpspa)]	1149 (7)	[2M+H]
	575 (82)	[M+H]
	407 (100)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
	363 (12)	[PbPh ₂ +H]
	285 (22)	[PbPh]
[PbPh₂(Brpspa)]	618 (10)	[M+H]
	439 (12)	[PbPh ₂ (CO ₂ S)] + H
	407 (85)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
	363 (8)	[PbPh ₂]
[PbPh₂(Ipspa)]	667 (10)	[M+H]
	407 (16)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
[PbPh₂(Mpspa)]	571 (16)	[M+H]
	439 (19)	[PbPh ₂ (CO ₂ S)] + H
	407 (57)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
[PbPh₂(tfmpsapa)]	625 (20)	[M+H]
	407 (6)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
[PbPh₂(OHpspa)]	1113 (7)	[2M+H]
	557 (47)	[M+H]
	407 (100)	[PbPh ₂ (CO ₂)] + H
	363 (12)	[PbPh ₂ +H]
	285 (10)	[PbPh]

Todos los registros presentan un pico común, que es muy intenso en la mayor parte de los compuestos, y que se corresponde con $[\text{PbPh}_2(\text{CO}_2)]+\text{H}$, lo cual apoya la unión del grupo carboxilato al centro metálico. En algunos casos también aparecen picos pertenecientes a las especies mono- y difenilplomo, picos que son de pequeña intensidad.

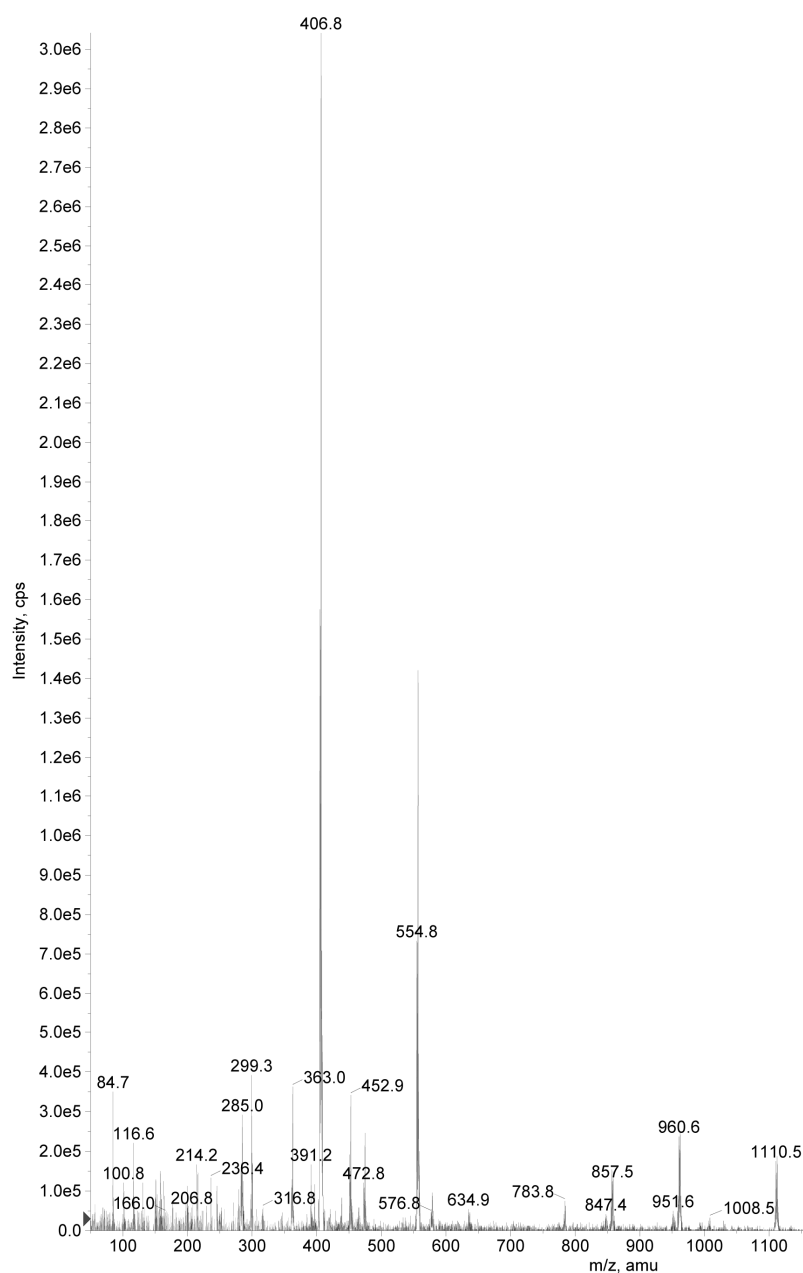


Figura 7.38: Espectro de masas ESI de $[\text{PbPh}_2(\text{OHpspa})]$.

7.2.4.5. Complejos de difenilplomo(IV): [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂]

En la Tabla 7.42 se recogen las especies identificadas para cada compuesto en los espectros ESI (+). El registro espectral de [HQ]₂[PbPh₂(Hpspa)₂] se puede ver en la Figura 7.39.

Tabla 7.42: Identificación de las especies más relevantes de los espectros de masas ESI de [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂].

Compuesto	m/z (%)	Asignación
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Fpspa) ₂]	857 (3)	[HQ][PbPh ₂ (Fpspa) ₂]
	559 (100)	[PbPh ₂ (Fpspa)]
	405 (39)	[Pb(Fpspa)]
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Mpspa) ₂]	1140 (4)	[PbPh ₂ (Mpspa) ₂]
	672 (8)	[HQ][PbPh ₂ (Mpspa)]
	571 (28)	[PbPh ₂ (Mpspa)] + H
	417 (26)	[Pb(Mpspa)] + H
[HQ] ₂ [PbPh ₂ (OHpspa) ₂]	557 (100)	[PbPh ₂ (OHpspa) ₃] + H
	1113 (35)	[PbPh ₂ (OHpspa) ₂] + H
	1669 (6)	[PbPh ₂ (OHpspa)] + H

Para el complejo en el que el ligando tiene un átomo de F aparece el pico del anión complejo. También los picos correspondientes a los complejos de estequiometría 1:1 de difenilplomo y Pb(II). Estos dos picos también se han encontrado en el complejo [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂], además de la señal correspondiente a la especie donde se ha perdido un catión diisopropilamonio y una molécula de ligando.

En el espectro de [HQ]₂[PbPh₂(OHpspa)₂], solo aparecen los picos [PbPh₂(OHpspa)], [PbPh₂(OHpspa)₂] y [PbPh₂(OHpspa)₃], que se corresponden con el complejo protonado de difenilplomo de estequiometría 1:1 más o menos asociado.

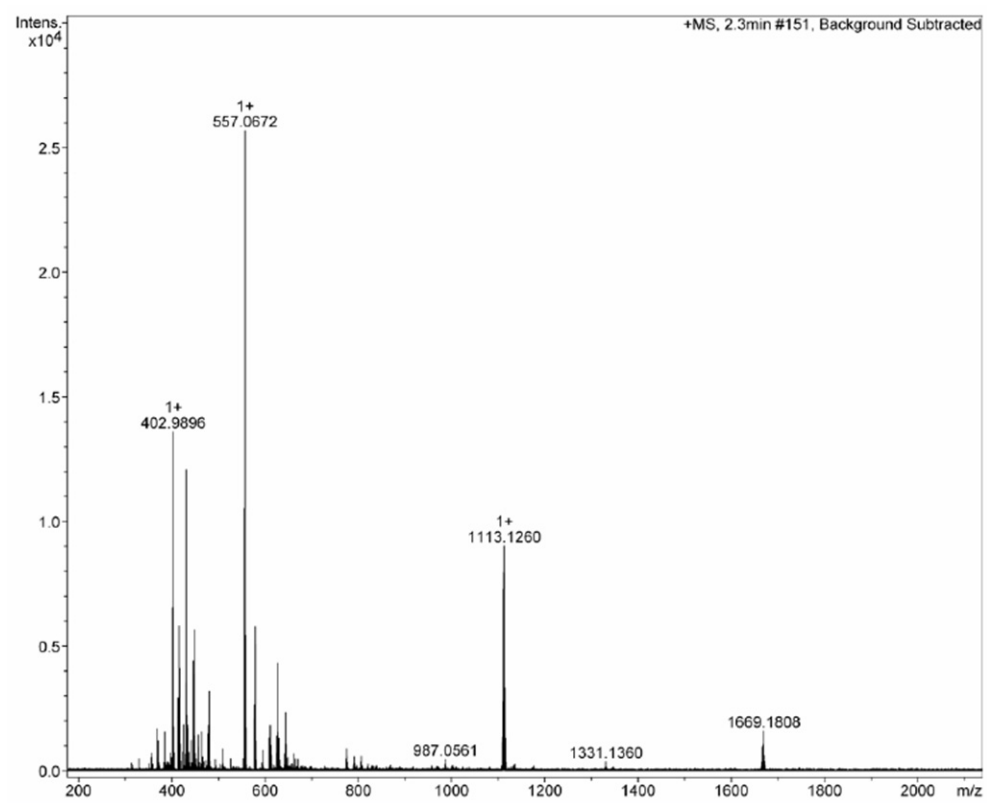


Figura 7.39: Espectro de masas de [HQ]₂[PbPh₂(OHpspa)₂].

7.2.5. Resonancia magnética nuclear

7.2.5.1. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de $[\text{Pb}(\text{Xpspa})]$

Los valores de los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^1H de estos complejos se encuentran en la Tabla 7.43 y en la Figura 7.40 se muestra una ampliación de la zona aromática de los espectros.

El desplazamiento a campo alto de la señal de C(3)H, con respecto a la misma señal en el ligando libre (Tabla 2.25), confirma la coordinación al metal a través del átomo de azufre del grupo tiolato^{7,8,9}.

Tabla 7.43: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ^1H de $[\text{Pb}(\text{Xpspa})]$.

Compuesto	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	OMe/OH
[Pb(Fpspa)]	7.53 s (1)	8.07 dd (2)	7.17 <i>pst</i> (2)	-
[Pb(Clpspa)]	7.45 s (1)	8.00 d (2)	7.36 d (2)	-
[Pb(Brpspa)]	7.43 s (1)	7.94 d (2)	7.49 d (2)	-
[Pb(Ipspa)]	7.40 s (1)	7.80 d (2)	7.66 d (2)	-
[Pb(Mpspa)]	7.45 s (1)	7.94 d (2)	6.90 d (2)	3.75 s (3)
[Pb(tfmpspa)]	7.50 s (1)	8.90 d (2)	7.31 d (2)	-
[Pb(OHpspa)]	7.43 s (1)	7.82 d (2)	6.72 d (2)	9.48 sa (1)

* d: doblete s: singlete *spt*: pseudotriplete a: ancha

⁷ J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M. García-Vega, M. Rosende, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Polyhedron*, (2008), 27, 2436-2446.

⁸ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2005), 1707-1715.

⁹ E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E. M. Vázquez-López; *Dalton Trans.*, (2003), 4754-4761.

La señal del metilo del complejo [Pb(Mpspa)] apenas varía con respecto al valor encontrado en el ligando libre. Para [Pb(OHpspa)] la señal del –OH que se encuentra en la posición *para* del anillo se desplaza, de 13.29 ppm en el ligando libre, a 9.48 ppm en el complejo, posiblemente por los cambios en su participación en enlaces de hidrógeno.

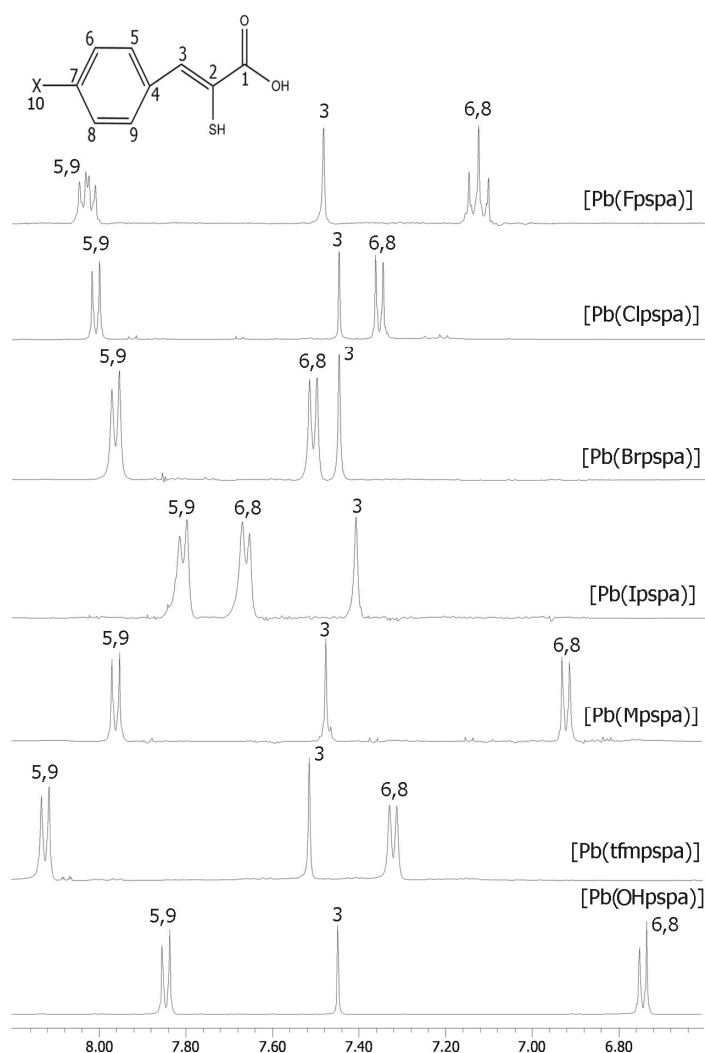


Figura 7.40: Ampliación de los espectros de RMN de ¹H de [Pb(Xpspa)].

Para realizar la asignación de las señales de los espectros de ¹³C fue necesario registrar las correlaciones HMQC y HMBC de los complejos [Pb(Fpspa)], [Pb(Brpspa)], [Pb(Mpspa)], [Pb(Ipspa)] y [Pb(OHpspa)]. En la Tabla 7.44 se

Capítulo 7

encuentran los desplazamientos químicos de los carbonos y en la Figura 7.40 se muestra el registro del complejo [Pb(OHpspa)].

Al igual que los compuestos de Pb(II) de los capítulos anteriores, la señal de C(1) aparece aproximadamente a 182 ppm. Su desplazamiento a campo bajo con respecto al ligando libre (Tabla 2.26), se asocia con un mayor comportamiento bidentado^{10,11} del grupo carboxilato en estos compuestos y con la presencia de especies asociadas.

La coordinación a través del átomo de azufre se ve confirmada por el desplazamiento a campo bajo de la señal de C(2)^{9,12}. La señal de C(3) sólo sufre un desapantallamiento significativo en [Pb(Mpspa)] y [Pb(OHpspa)].

Tabla 7.44: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹³C de [Pb(Xpspa)].

Compuesto	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5, 9)	C(6, 8)	C(7)	OMe/OCF ₃
[Pb(Fpspa)]	182.7	-	133.1	134.1	132.5 d ³ J(¹⁹ F- ¹³ C) 8.4 Hz	114.7 d ² J(¹⁹ F- ¹³ C) 21.6 Hz	160.6 d ¹ J(¹⁹ F- ¹³ C) 248.3 Hz	-
[Pb(Clpspa)]	182.1	140.1	132.2	136.6	132.0	127.7	130.1	-
[Pb(Brpspa)]	182.1	140.3	132.2	136.9	132.3	130.6	118.7	-
[Pb(Ipspa)]	182.1	140.6	132.3	137.2	132.5	136.5	91.5	-
[Pb(Mpspa)]	182.9	135.1	133.9	130.3	131.9	113.2	157.6	54.9
[Pb(tfmpspa)]	182.1	140.5	131.9	137.2	132.1	120.4	146.1	120.2 c ¹ J(¹⁹ F- ¹³ C) 255.8 Hz
[Pb(OHpspa)]	183.2	133.6	134.6	128.7	132.2	14.7	156.1	-

*d: doblete c: cuadruplete

¹⁰ A. Chaudhary, M. Agarwal, R.V. Singh; *App. Organomet. Chem.* (2006), 20, 295-303.

¹¹ K. Gadjá-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vertes, J. Holecek, A. Lycka; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997), 2201-2205.

¹² J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo y J.M. Varela; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 1513-1521.

Las señales de los carbonos del anillo aromático no sufren ninguna modificación relevante al producirse la formación de los complejos.

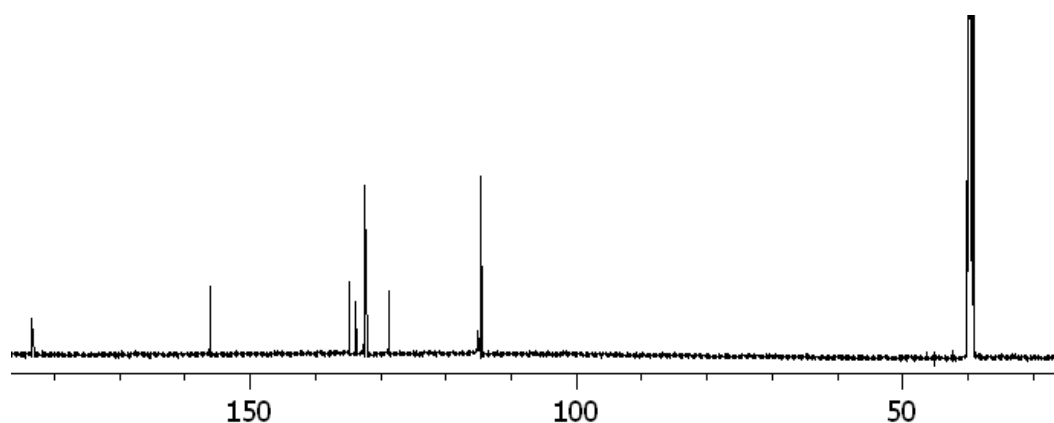


Figura 7.41: Espectro de RMN de ¹³C de [Pb(Hpspa)].

7.2.5.2. RMN de ¹H y ¹³C de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂]

Los desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ¹H de estos compuestos se muestran en la Tabla 7.45 y en la Figura 7.42 se representa una ampliación de la zona aromática de los mismos.

Tabla 7.45: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹H de [HQ]₂[Pb(Xpspa)₂].

Compuesto	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	HQ
[HQ] ₂ [Pb(Fpspa) ₂]	7.41 s (2)	8.07 <i>pst</i> (4)	7.31 <i>pst</i> (4)	CH ₃ 1.19(d, 24) CH 3.32(sept, 4)
[HQ] ₂ [Pb(Brpspa) ₂]	7.38 s (2)	8.01 d (4)	7.61 d (4)	CH ₃ 1.20(d, 24) CH 3.31(sept, 4)
[HQ] ₂ [Pb(Clpspa) ₂]	7.39 s (2)	8.06 d (4)	7.54 d (4)	CH ₃ 1.18(d, 24) CH 3.29(sept, 4)

d: doblete s: singlete *spt*: pseudotriplete sept: septuplete

Los espectros de estos complejos son muy similares a los de Pb(II) de estequiometría 1:1, pero en este caso, como era de esperar, además de las señales correspondientes al ligando, aparecen las de la parte alifática de las moléculas de diisopropilamina, prácticamente en la misma posición en los tres complejos. En ninguno de ellos se observó la señal del grupo –NH₂⁺.

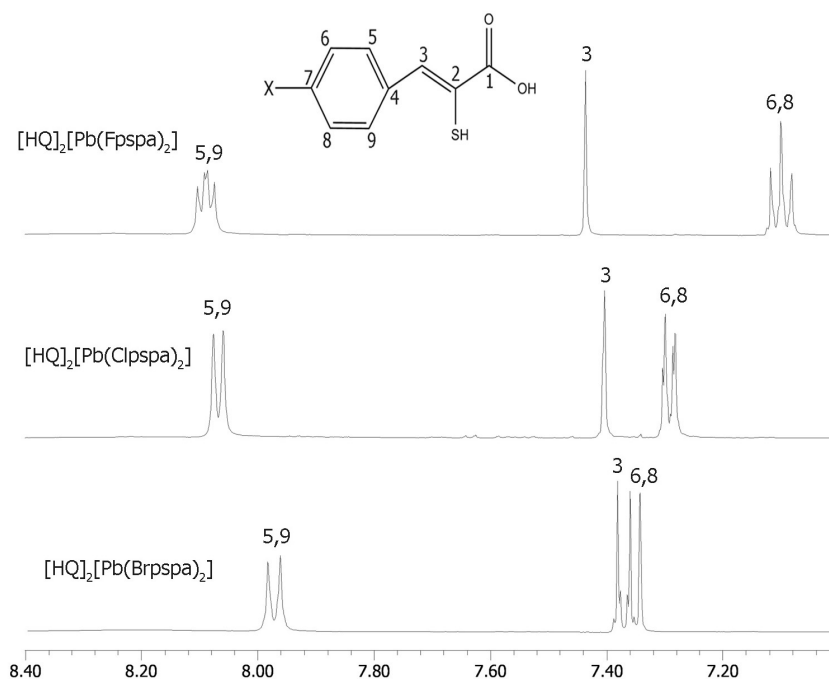


Figura 7.42: Ampliación de la zona aromática de los espectros de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Xpspa})_2]$.

Al igual que en los complejos del apartado anterior, el desplazamiento a campo alto de la señal de C(3)H indica la coordinación al átomo metálico a través del azufre del tiolato^{7,8,9}.

Para asignar las señales de los espectros de carbono (Tabla 7.46) fue necesario, de nuevo, registrar las correlaciones HMBC y HMQC de los tres complejos.

Tabla 7.46: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de de RMN de ^{13}C de $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Xpspa})_2]$.

Compuesto	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5, 9)	C(6, 8)	C(7)	HQ
$[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Fpspa})_2]$	179.9	141.1	130.1	134.8	131.6 d $^3\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 7.7 Hz	114.2 d $^2\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 21.1 Hz	159.9 d $^1\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 243.7 Hz	CH ₃ 19.0 CH 46.0
$[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Clpspa})_2]$	179.9	143.8	129.1	137.7	131.2	127.3	131.2	CH ₃ 19.1 CH 45.8
$[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{Brpspa})_2]$	179.3	144.3	129.3	137.8	131.5	130.3	117.5	CH ₃ 19.2 CH 46.0

*d: doblete

Las diferencias más significativa entre estos compuestos y los de Pb(II) de estequiometría 1:1 se encuentran en el desplazamiento de C(1), C(2) y C(3). Las diferencias en la posición de C(1) puede deberse a que, en los complejos aniónicos, el grupo carboxilato actúa como monodentado, como ya se comentó en el apartado de difracción de rayos X. A su vez el desplazamiento a campo más alto de la señal de C(3) y el desplazamiento a campo más bajo de la señal de C(2) indica posiblemente que la coordinación a través del átomo de azufre^{9,12} es más fuerte en estos complejos.

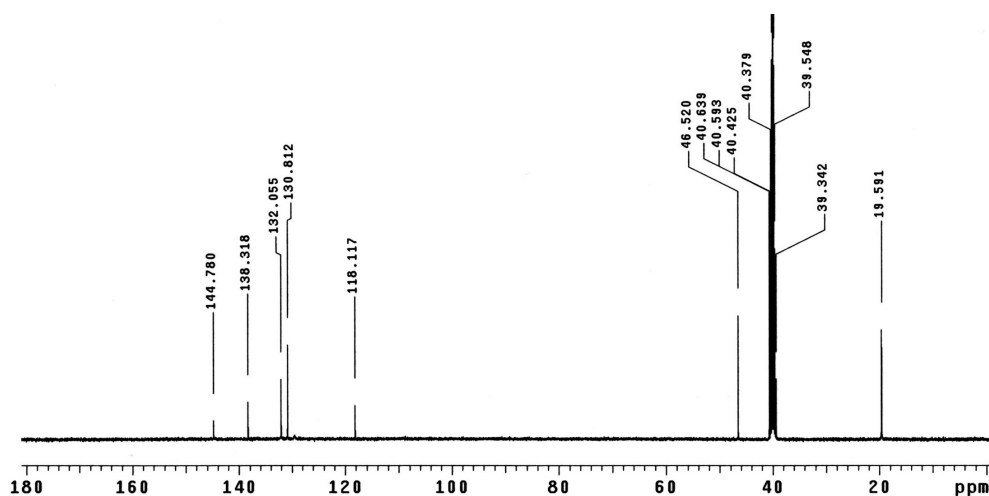


Figura 7.43: Espectro de RMN de ¹³C de [HQ]₂[Pb(Brpspa)₂].

7.2.5.3. RMN de ¹H y ¹³C de [PbMe₂(Xpspa)]

En la Tabla 7.47 se muestran los desplazamientos químicos para estos complejos. Los derivados de dimetilplomo(IV) evolucionan rápidamente en dmsó-d₆, por lo que los espectros de RMN deben ser registrados inmediatamente después de la preparación de la muestra. Sólo el complejo [PbMe₂(tfmpspa)] es estable el tiempo suficiente para poder realizar el espectro de ¹³C.

Para [PbMe₂(Clpspa)] no fue posible asignar las señales de la zona aromática ya que, debido a la evolución del compuesto, se produce un rápido aumento en el número de señales en esa zona. En el caso de [PbMe₂(OHpspa)] la evolución es tan rápida que ni siquiera fue posible la asignación de la señal del dimetilplomo(IV).

El desplazamiento de las señales en los espectros de RMN de ¹H con respecto al ligando es análogo al de los complejos de Pb(II) comentados. El apantallamiento de la señal de C(3)H confirma la coordinación a través del átomo de azufre^{7,8,9}. El singlete

correspondiente a la señal del dimetilplomo aparece en todo los complejos muy próximo a 2 ppm, desplazamiento muy similar al del acetato de dimetilplomo(IV).

Tabla 7.47: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ^1H de $[\text{PbMe}_2(\text{Xpspa})_2]$.

Compuesto	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	Me	$^2\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$
$[\text{PbMe}_2(\text{Fpspa})]$	7.56 s (1)	8.02 <i>pst</i> (2)	7.20 <i>pst</i> (2)	1.96 s (6)	127.0 Hz
$[\text{PbMe}_2(\text{Clpspa})]$	-	-	-	1.94 s (6)	134.0 Hz
$[\text{PbMe}_2(\text{Brpspa})]$	7.56 s (1)	7.93 d (2)	7.51 d (2)	1.87 s (6)	129.4 Hz
$[\text{PbMe}_2(\text{Ipspa})]$	7.47 s (1)	7.78 d (2)	7.69 d (2)	1.92 s (6)	129.4 Hz
$[\text{PbMe}_2(\text{Mpspa})]$	7.51 s (1)	7.92 d (2)	6.92 d (2)	1.87 s (6)	126.3 Hz
$[\text{PbMe}_2(\text{tfmpspa})]$	7.56 s (1)	8.08 d (2)	7.34 d (2)	1.96 s (6)	129.8 Hz

*d: doblete s: singlete *spt*: pseudotriplete

Sin embargo, el valor de la constante de acoplamiento $^2\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ se encuentra entre 126 y 134 Hz, y es por tanto mucho menor que la del acetato (160.3 Hz). Estos valores son más pequeños que los encontrados para otros complejos de dimetilplomo(IV) en dmsO^{13} , y posiblemente reflejan una disminución del número de coordinación cinco observado en estado sólido para $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ (Capítulo 6), debido a la disociación del polímero.

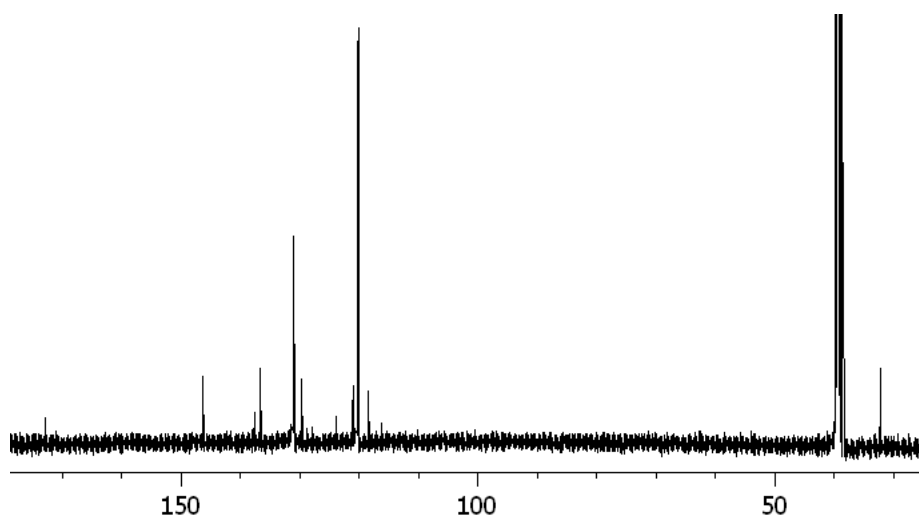
En la Tabla 7.48 se muestran los desplazamientos químicos de $[\text{PbMe}_2(\text{tfmpspa})]$ en el espectro de ^{13}C (Figura 7.44). Los carbonos que sufren una mayor variación en su desplazamiento químico con respecto al ligando libre (Tabla 2.26) son C(1), C(2) y C(3). El desplazamiento a campo bajo de C(1) y C(2) indica la coordinación del carboxilato y del azufre tiolato al metal^{9,12}. El desplazamiento a campo alto de la señal de C(3), aunque no muy importante, también indica la coordinación a través del átomo de azufre.

¹³ T. Majima, Y. Kawasaki; *Bull. Chem. Soc. Japan* (1979), 52, 73-78.

Tabla 7.48: Desplazamientos químicos (ppm) en el espectro de RMN de ¹³C de [PbMe₂(tfmpspa)].

RMN ¹³ C	C(1)	C(2)	C(3)H	C(4)	C(5, 9)H	C(6, 8)H	C(7)	C(10)	Me
[PbMe ₂ (tfmpspa)]	172.8	137.7	129.6	136.4	131.0	120.2	146.1	119.8 d ² J(¹⁹ F- ¹³ C) 255.9 Hz	32.2

*d: doblete

**Figura 7.44:** Espectro de RMN de ¹³C de [PbMe₂(tfmpspa)].

7.2.5.4. RMN de ¹H y ¹³C de [PbPh₂(Xpspa)]

En la Tabla 7.49 se muestran los desplazamientos químicos de RMN de ¹H obtenidos para estos complejos y en la Figura 7.45 se muestra una ampliación de la parte aromática de los espectros. En ninguno de ellos aparecen las señales correspondientes al ácido carboxílico y al tiol que aparecían en los ligandos (Tabla 2.25) lo que indica la desprotonación de ambos grupos. El desplazamiento a campo bajo de la señal C(3)H pone de manifiesto la coordinación a través del átomo de azufre^{7,8,9}.

Las señales de los protones de los anillos fenilo de la parte organometálica no sufren modificaciones importantes con respecto al acetato de difenilplomo(IV) libre.

Capítulo 7

Sin embargo, $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ oscila entre 168 y 172 Hz, lo que sugiere un número de coordinación entre cinco y seis^{14,15,16}.

Tabla 7.49: Desplazamientos químicos (ppm) de las señales de RMN de ^1H de $[\text{PbPh}_2(\text{Xpspa})]$.

Compuesto	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	OMe/OH	Ph	nJ
[PbPh₂(Fpspa)]	7.67 s (1)	8.05 dd (2)	7.22 <i>pst</i> (2)	-	H _o : 7.89 d (4) H _m : 7.58 t (4) H _p : 7.44 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 172.4 Hz
[PbPh₂(Clpspa)]	7.66 s (1)	8.03 d (2)	7.44 d (2)	-	H _o : 7.87 d (4) H _m : 7.54 t (4) H _p : 7.42 t (2)	-
[PbPh₂(Brpspa)]	7.63 s (1)	7.95 d (2)	7.56 d (2)	-	H _o : 7.85 d (4) H _m : 7.50 t (4) H _p : 7.40 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 168 Hz
[PbPh₂(Ipspa)]	7.60 s (1)	7.79 d (2)	7.73 d (2)	-	H _o : 7.84 d (4) H _m : 7.50 t (4) H _p : 7.40 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 166 Hz
[PbPh₂(Mpspa)]	7.65 s (1)	7.97 d (2)	6.96 d (2)	3.77 s (3)	H _o : 7.86 d (4) H _m : 7.52 t (4) H _p : 7.40 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 170.0 Hz $^4J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 70 Hz
[PbPh₂(tfmpsapa)]	7.70 s (1)	8.14 d (2)	7.38 d (2)	-	H _o : 7.88 d (4) H _m : 7.54 t (4) H _p : 7.42 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 171.8 Hz $^4J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 64.1 Hz
[PbPh₂(OHpspa)]	7.62 s (1)	7.85 d (2)	6.79 d (2)	9.67 sa	H _o : 7.85 d (4) H _m : 7.50 t (4) H _p : 7.39 t (2)	$^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 172.9 Hz

*d: doblete s: singlete *spt*: pseudotriplete a: ancha t: triplete dd: doblete de dobletes

¹⁴ S.N. Ólafsson, C. Flensburg, P. Andersen, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (2000), 4360-4368.

¹⁵ D.G. Calatayud, E. López-Torres, M.A. Mendiola; *Inorg. Chem.*, (2007), 46, 10434-10443.

¹⁶ J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, A. Touceda; *Polyhedron* (2009), 28, 1029-1039.

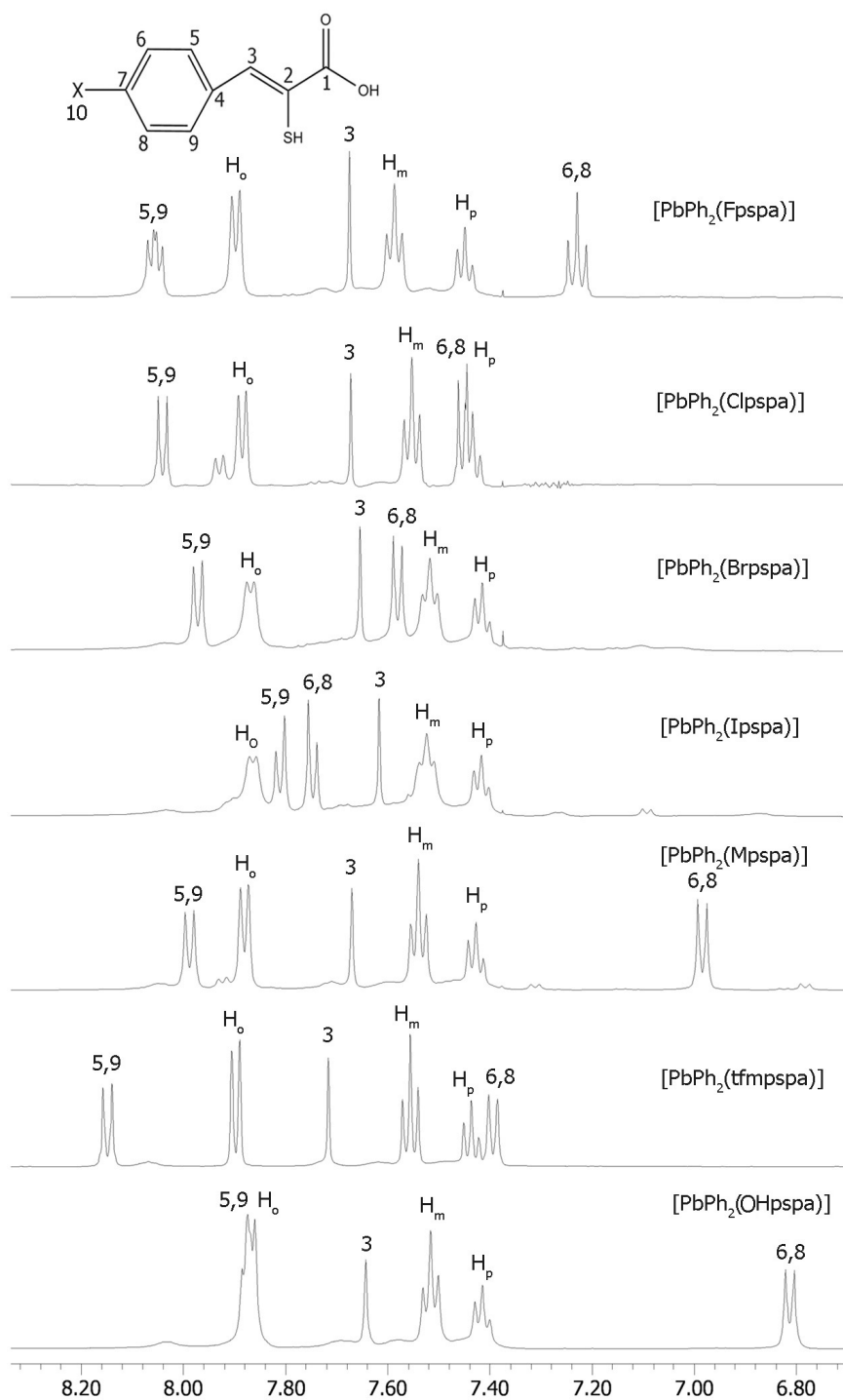


Figura 7.45: Ampliación de la parte aromática de los espectros de RMN de ¹H de [PbPh₂(Xpspa)].

Capítulo 7

Tabla 7.50: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ^{13}C de $[\text{PbPh}_2(\text{Xpspa})]$.

Compuesto	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5,9)	C(6,8)	C(7)	C(10)	Ph
$[\text{PbPh}_2(\text{Fpspa})]$	173.6	-	131.9	133.6	131.8 d $^3\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 7.8 Hz	115.1 d $^2\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 21.2 Hz	161.5 d	-	C _i : 163.9 C _o : 134.1 C _m : 129.9 C _p : 129.8
$[\text{PbPh}_2(\text{Clpspa})]$	172.7	136.0	131.2	135.8	131.4	128.0	131.1	-	C _i : 163.7 C _o : 134.1 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 116.1 Hz C _m : 130.0 C _p : 129.8
$[\text{PbPh}_2(\text{Brpspa})]$	172.7	136.3	131.2	136.1	131.7	131.0	119.7	-	C _i : 163.6 C _o : 134.1 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 114.2 Hz C _m : 130.0 $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 164.0 Hz C _p : 129.7
$[\text{PbPh}_2(\text{Ipspa})]$	172.6	-	131.3	136.4	131.8	136.8	92.7	-	C _i : 163.5 C _o : 134.2 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 117 Hz C _m : 129.9 C _p : 129.7
$[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})]$	173.3	-	132.8	129.3	131.4	113.5	158.3	55.0	C _i : 163.4 C _o : 134.2 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 118 Hz C _m : 129.9 $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 164 Hz C _p : 129.8
$[\text{PbPh}_2(\text{tfmpspa})]$	172.8	136.4	131.1	136.3	131.5	120.7	146.7	120.1 c* $^1\text{J}(^{19}\text{F}-^{13}\text{C})$ 256.3 Hz	C _i : 163.9 $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 1170.3 Hz C _o : 134.1 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 120.2 Hz C _m : 130.1 $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 169.5 Hz C _p : 129.9
$[\text{PbPh}_2(\text{OHpspa})]$	173.5	133.35	131.7	129.8	131.7	115.0	156.7	-	C _i : 163.2 C _o : 134.2 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 113 Hz C _m : 129.9 $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ 165 Hz C _p : 129.7

*d: doblete c: cuadruplete

Los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de ¹³C se recogen en la Tabla 7.50 y en la Figura 7.46 se muestra el espectro de [PbPh₂(Mpspa)]. Para todos los complejos se registraron las correlaciones HMQC y HMBC pero no fue posible asignar la señal de C(2) en algunos casos.

Las señales que sufren un mayor desplazamiento con respecto al ligando libre (Tabla 2.26) son las de C(1) y C(2). Ambas se desplazan a campo bajo, hecho asociado con la coordinación de los grupos carboxilato y tiolato al átomo de plomo^{9,12}. El desplazamiento en estos complejos de la señal de C(1) es menor que en los de Pb(II) y la de C(2) también es ligeramente menor. De todos los carbonos de los anillos fenilo de la unidad PbPh₂, solo se modifica la señal del átomo de carbono que se encuentra directamente enlazado al metal (C_i). El valor de la constante de acoplamiento ²J(¹³C-²⁰⁷Pb), que oscila entre 113 y 120 Hz, así como el de ³J(¹H-²⁰⁷Pb), sugieren una penta- o hexacoordinación^{14,15,16}.

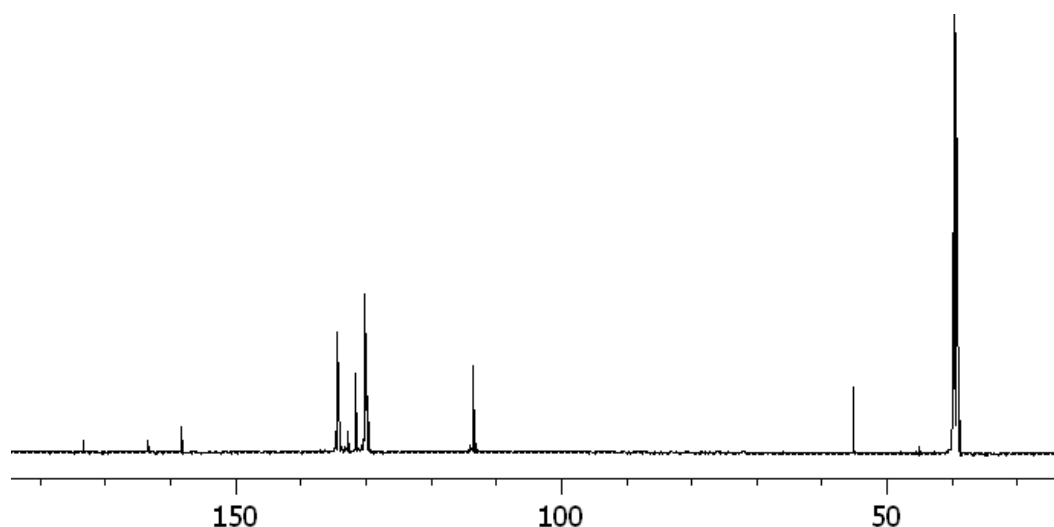


Figura 7.46: Espectro de RMN de ¹³C de [PbPh₂(Mpspa)].

7.2.5.5. RMN de ¹H y ¹³C de los complejos [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂]

Los desplazamientos químicos de estos complejos en los espectros de RMN de ¹H se recogen en la Tabla 7.51 y en la Figura 7.47 se muestra una ampliación de la zona aromática de los mismos. Los valores de δ son muy similares a los observados en los complejos de difenilplomo(IV) de estequiometría 1:1.

La diferencia entre ambos tipos de espectros se encuentra en la aparición de las señales de la diisopropilamina. En ninguno de los espectros de los complejos aniónicos

Capítulo 7

se observa la señal del grupo $-\text{NH}_2^+$, pero sí las de los metilos y metinos. El valor de la constante $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$, muy similar a la de los complejos 1:1, indica un número de coordinación entre 5 y 6^{14,15,16}.

Tabla 7.51: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ^1H de $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Xpspa})_2]$.

Compuesto	C(3)H	C(5, 9)H	C(6, 8)H	OMe/OH	Ph	HQ
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Fpspa})_2]$	7.51 s (2)	8.06 <i>pst</i> (4)	7.16 <i>pst</i> (4)	-	H_o : 7.98 sa (4) $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 167.5 Hz H_m : 7.28 sa (4) H_p : 7.22 sa (2)	CH_3 1.13(d, 24) CH 3.24(sept, 4)
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Mpspa})_2]$	7.46 sa (2)	7.98 d (4)	6.91 d (4)	3.73 s (6)	H_o : 7.98 d (4) H_m : 7.30 sa (4) H_p : 7.23 sa (2)	CH_3 1.14(d, 24) CH 3.24(sept, 4)
$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{OHpspa})_2]$	7.44 s (2)	7.86 d (4)	6.75 d (4)	9.50 sa (2)	H_o : 7.99 d (4) $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ 164.7 Hz H_m : 7.31 t (4) H_p : 7.22 t (2)	CH_3 1.10(d, 24) CH 3.18(sept, 4)

*d: doblete s: singlete *spt*: pseudotriplete a: ancha t: triplete

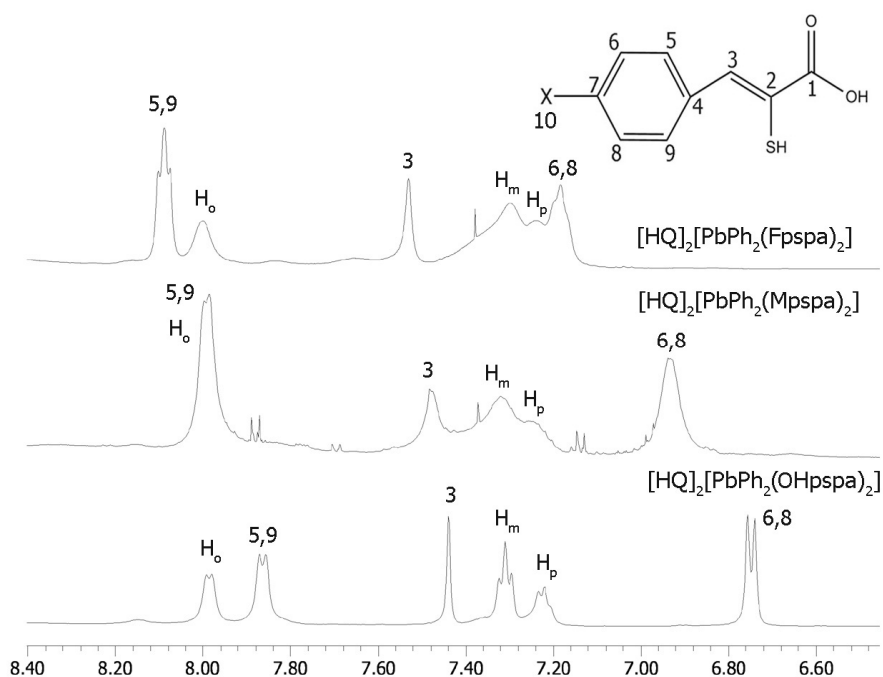


Figura 7.47: Ampliación de los espectros de RMN de ^1H de $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{Xpspa})_2]$.

En la Tabla 7.52 se muestran los desplazamientos químicos de los espectros de ¹³C y en la Figura 7.48 aparece, a modo de ejemplo, el espectro del complejo [HQ]₂[PbPh₂(Fpspa)₂]. Aunque se realizaron las correlaciones HMQC y HMBC de los tres complejos, no fue posible asignar las señales de C(4) y de C(2) salvo para [HQ]₂[PbPh₂(Fpspa)₂] donde sí se asignó ésta última.

Tabla 7.52: Desplazamientos químicos (ppm) en los espectros de RMN de ¹³C de [HQ]₂[PbPh₂(Xpspa)₂].

Compuesto	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Fpspa) ₂]	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (Mpspa) ₂]	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (OHpspa) ₂]
C(1)	172.2	172.4	172.6
C(2)	139.8	-	-
C(3)	129.4	-	129.4
C(4)	-	-	-
C(5,9)	131.3	130.9	131.2
C(6,8)	114.5 d* ² J(¹⁹ F- ¹³ C) 20.4 Hz	113.1	114.7
C(7)	160.1 d ¹ J(¹⁹ F- ¹³ C) 243.8 Hz	157.3	155.8
OMe	-	54.8	-
Ph	C _i : 165.6	C _i : 165.6	C _i : 165.8
	C _o : 134.7	C _o : 134.8	C _o : 135.0
	C _m : 129.9	C _m : 128.4	C _m : 128.5
	C _p : 129.8	C _p : 127.7	C _p : 127.8
ⁿ J	² J(¹³ C- ²⁰⁷ Pb)109.4 Hz	-	² J(¹³ C- ²⁰⁷ Pb) 112.0 Hz
HQ	CH ₃ 18.8	CH ₃ 18.8	CH ₃ 18.9
	CH 46.0	CH 45.8	CH 45.8

*d: doblete

Los desplazamientos más significativos los encontramos de nuevo en las señales de C(1) y C(2), lo que indica la coordinación a través del grupo carboxilato y del átomo de azufre al centro metálico. Por tanto, en disolución, el modo de enlace de los ligandos es posiblemente similar al observado en el apartado de difracción de rayos X para el complejo [HQ]₂[PbPh₂(Mpspa)₂].

Los valores de las constantes ²J(¹³C-²⁰⁷Pb) son menores que los de los complejos de estequiometría 1:1, y se corresponden con una penta-

hexacoordinación^{14,15,16} lo que también apoya la permanencia de la coordinación detectada en estado sólido.

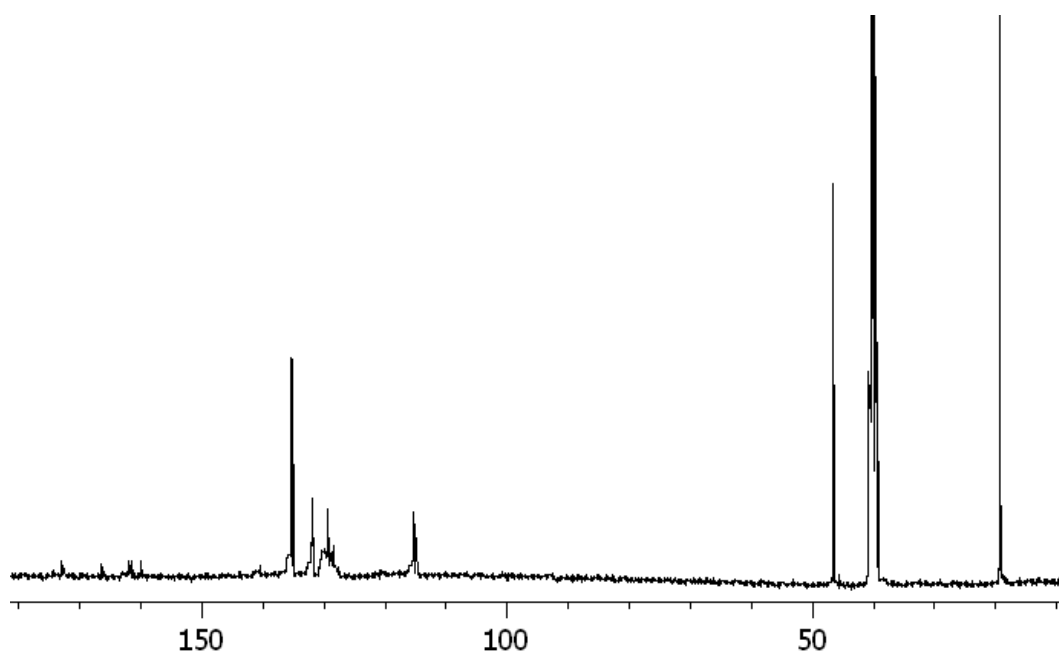
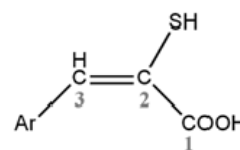


Figura 7.48: Espectro de RMN de ¹³C de [HQ]₂[PbPh₂(Fpspa)₂].

Capítulo 8

Capítulo 8. Conclusiones

1ª) Con la idea de mejorar la terapia quelatante frente a las intoxicaciones provocadas por los derivados de plomo, se han preparado diversos ácidos 3-aryl-2-sulfanylpropenoicos [H_2xspa , x = aril = tiofeno (**t**), furano (**f**), fenil (**p**), 4-fluorofenil (**Fp**), 4-clorofenil (**Clp**), 4-bromofenil (**Brp**), 4-yodofenil (**Ip**), 4-metoxifenil (**Mp**), 4-trifluorometoxifenil (**tfmp**) y 4-hidroxifenil (**OHp**)] que tienen, por su constitución, potenciales cualidades para ser buenos antidotos frente a las distintas formas iónicas del metal con relevancia toxicológica.



La síntesis se llevó a cabo con buen rendimiento por condensación de la rodanina (ROD) con el correspondiente aldehído, seguida de una hidrólisis básica.

2ª) En el transcurso de la preparación de estos ligandos y de sus precursores se cristalizaron y estudiaron por difracción de rayos X los condensados de rodanina ROD-Fpspa, ROD-Clpspa y ROD-Brpspa, y los ácidos $H_2Clpspa$ y $H_2Brpspa$, lo que permitió analizar la riqueza de las fuerzas intermoleculares que operan en sus retículos y la variedad de empaquetamientos que adoptan sus moléculas en estado sólido. Igualmente, tras un proceso de oxidación fortuito, se aisló y estudió estructuralmente el disulfuro $(Hfspa)_2 \cdot CHCl_3$, cuya formación pone de manifiesto el potencial de los ligandos seleccionados para actuar como antioxidantes, una propiedad valiosa en el tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados.

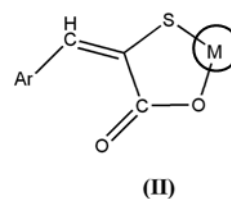
3ª) La síntesis de los derivados $PbR_2(NO_3)_2$ (R = Me, Ph) para ser utilizados como especies representativas de la toxicidad de los compuestos organometálicos de plomo(IV) (“plomo orgánico”), condujo al aislamiento de algunos productos cristalinos minoritarios que fueron identificados por difracción de rayos X. Así, se aisló $[PbMe_3(NO_3)(H_2O)]$ que probablemente se forma por simetrización del derivado de dimetilplomo(IV). El compuesto trimetilado tiene una estructura bipiramidal trigonal, con los metilos en el plano ecuatorial y la molécula de agua y un oxígeno del anión nitrato, apicales. Igualmente se formó $[PbPh_2(NO_3)_2(H_2O)_2]$ que contiene al átomo metálico rodeado por una esfera de coordinación bipiramidal hexagonal distorsionada, con las moléculas de agua (trans) y los dos nitratos bidentados en el plano ecuatorial de la bipirámide, y los dos fenilos en las posiciones apicales.

Por otra parte, de las aguas madres de la síntesis de $[PbMe_2(fspa)]$, se aislaron cristales del complejo aniónico $Na[PbMe_2(OAc)_3]$, donde el plomo está de nuevo en el

Capítulo 8

centro de una bipirámide hexagonal, en cuyo plano ecuatorial se sitúan los tres acetatos bidentados y los metilos ocupan los ápices. Cada ión sodio interacciona con un átomo de oxígeno de seis acetatos diferentes, alcanzando un entorno octaédrico distorsionado.

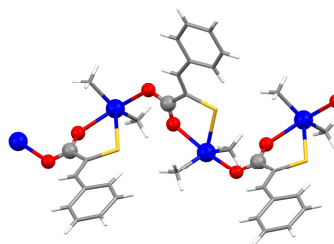
4^a) Con objeto de mejorar los protocolos de administración de H₂xspa en los experimentos *in vivo* e *in vitro*, se sintetizaron los complejos de zinc(II) de estequiometría [Zn(xspa)] y [HQ][Zn(xspa)₂] (Q = diisopropilamina), alguno de los cuales ya había sido preparado con anterioridad. Como se esperaba, los compuestos aniónicos mejoran las propiedades de solubilidad de los complejos neutros. El análisis estructural por difracción de rayos X de [HQ]₂[Zn(Fpspa)₂] puso de manifiesto que, en este tipo de derivados, el Zn(II) alcanza una coordinación tetraédrica distorsionada y los aniones complejos forman cadenas a través de enlaces de hidrógeno en los que participan los cationes dialquilamonio.



5^a) Se exploró seguidamente la interacción de H₂xspa con Pb²⁺ (“plomo inorgánico”) y con una representación significativa (PbR₂²⁺, R = Me y Ph) del llamado “plomo orgánico” en toxicología. Como resultado de las reacciones ensayadas, generalmente en etanol, se aislaron numerosos complejos de estequiometrías 1:1, [Pb(xspa)] y [PbR₂(xspa)], y 2:1:2, [HQ]₂[Pb(xspa)₂] y [HQ]₂[PbPh₂(xspa)₂]. No fue posible aislar los derivados 2:1:2 de dimetilplomo(IV) y, en general, los compuestos 1:1 de este catión son más difíciles de preparar y fueron sintetizados en ausencia de luz y a temperaturas bajas.

Solo en raras ocasiones las aguas madre de estas síntesis originaron monocristales bien formados. Éstos se obtuvieron más a menudo cuando los complejos de difenilplomo(IV) se recrystalizaron en dmsu. Es ese caso, el disolvente entra en la esfera de coordinación del metal para dar complejos del tipo [PbPh₂(xspa)(dmsu)] que incluyen también en su retículo habitualmente moléculas adicionales de disolvente no coordinadas.

6^a) De los complejos 1:1, el estudio de [PbMe₂(pspa)] y [PbPh₂(pspa)] por difracción de rayos X puso de manifiesto que el ligando se une al metal a través del S del grupo sulfhidrido desprotonado y uno de los O del grupo carboxilato, mientras que el otro oxígeno de este grupo se enlaza a un átomo metálico de

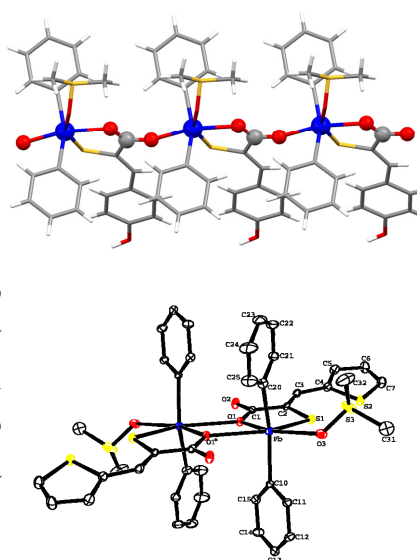


una molécula vecina originando cadenas y completando un número de coordinación 5 para el plomo. Estas cadenas, en las cuales los aniones pspa^{2-} tienen una orientación espacial diferente en cada complejo, se unen a su vez entre sí por enlaces hidrógeno y/o interacciones $\text{CH}-\pi$. En $[\text{Pb}(\text{pspa})]$, el análisis de la separación entre las bandas de tensión simétrica y asimétrica del grupo $-\text{COO}^-$ en los espectros IR, sugiere un comportamiento del carboxilato básicamente similar al descrito en los derivados organometálicos, aunque la ausencia de los grupos orgánicos sobre el plomo pudiera modificar las interacciones intercatenarias. El cualquier caso, los tres complejos son polímeros y eso justifica su baja solubilidad en disolventes no coordinantes.

Esta reducida solubilidad dificulta el análisis de los compuestos 1:1 por espectroscopia de masas. Pese a su naturaleza polimérica en estado sólido, los espectros FAB no contienen especies polimetalladas y tan solo los registros ESI permitieron identificar, en algunos casos, fragmentos dimetalados, lo que probablemente indica que el disolvente (ayudado o no por la ionización) reduce o elimina la polimerización.

El fenómeno es más evidente con disolventes muy dadores, tales como el dmsó, en los que los complejos 1:1 son solubles. Según la espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{207}Pb , los compuestos mantienen al ligando coordinado, hay una única especie metalada en la disolución (presumiblemente mononuclear) y el número de coordinación del plomo oscila generalmente entre 5 y 6. La explicación más plausible para estos resultados es que las uniones intermoleculares se rompen y el disolvente entra a formar parte de la esfera de coordinación del metal.

7^a) Un apoyo significativo a la hipótesis de que en disolución de dmsó la polimerización de ve afectada, la suministra el análisis estructural por difracción de rayos X de los complejos $[\text{PbPh}_2(\text{xpsa})(\text{dmsó})]\cdot(\text{dmsó})_n$ ($n = 0,1,2$). En $[\text{PbPh}_2(\text{OHpsa})(\text{dmsó})]\cdot(\text{dmsó})_2$, el grupo carboxilato mantiene el comportamiento bisonodentado que tiene en $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ y que origina la formación de cadenas, pero el metal tiene ya en su entorno dimetilsulfóxido coordinado y su número de coordinación se ha incrementado hasta 6.

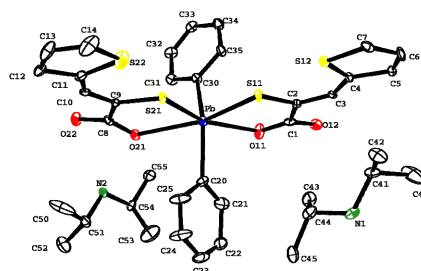


Capítulo 8

El resto de los derivados $[\text{PbPh}_2(\text{xspa})(\text{dmsO})] \cdot (\text{dmsO})_n$ está formado por dímeros con puentes asimétricos $\text{Pb}-\text{O} \cdots \text{Pb}$, en los que cada átomo de Pb se encuentra en un entorno octaédrico distorsionado formado por los dos grupos fenilo, los átomos O y S de un ion xspa^{2-} , un O perteneciente a una molécula de dmsO y otro oxígeno de una molécula de ligando vecina. En todos ellos el grupo carboxilato se comporta como monodentado puente y el O no coordinado del grupo sólo interviene, en algunos casos, en la formación de enlaces de hidrógeno. Eso debilita una de las uniones plomo-carboxilato, pero refuerza el enlace con el dmsO.

Esta progresiva pérdida de nuclearidad posiblemente culmine en las disoluciones diluidas en dmsO con la formación de monómeros con una o más moléculas de disolvente en el entorno del plomo.

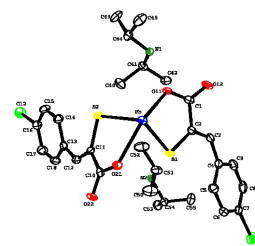
8^a) Los compuestos de estequiometría 2:1:2 de Pb(IV), $[\text{HQ}]_2[\text{Ph}_2\text{Pb}(\text{xspa})_2]$, están formados por aniones $[\text{PbPh}_2(\text{xspa})_2]^{2-}$ y cationes diisopropilamonio. En cada anión el plomo se encuentra en un entorno octaédrico distorsionado formado por los dos grupos fenilo, y los dos átomos de oxígeno y azufre pertenecientes a dos iones xspa^{2-} . Ambos ligandos son prácticamente planos y adoptan una disposición *cis*.



Los aniones se unen entre sí mediante enlaces de hidrógeno a través de los cationes diisopropilamonio, formando cadenas conectadas mediante interacciones $\text{CH}-\pi$.

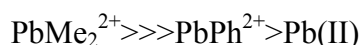
Estos complejos son, en general, más solubles que los 1:1 pero solo en disolventes dadores. Los espectros de masas y de RMN apoyan la permanencia en disolución del mismo modo de unión que los ligandos adoptan en estado sólido.

9^a) Los compuestos de estequiometría 2:1:2 de Pb(II), $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{xspa})_2]$, están formados, al igual que los anteriores, por cationes diisopropilamonio y aniones $[\text{Pb}(\text{xspa})_2]^{2-}$, pero el átomo metálico presenta un índice de coordinación cuatro y tiene una geometría bipiramidal trigonal distorsionada, si se tiene en cuenta el par solitario del plomo(II) que aparentemente ocupa una posición en la esfera de coordinación (esfera de coordinación hemidirigida). En estos compuestos, a diferencia de los anteriores, los átomos de azufre de los ligandos tienen una disposición *trans*.



10^a) Tras comprobar la capacidad de los ácidos 3-aril-2-sulfanilpropenoicos para coordinar de forma efectiva al Pb(II) y a los derivados diorganoplúmbicos, se analizó su influencia protectora en células hepáticas (HEP-G2) y renales (LLC-PK1) frente a la toxicidad de esas formas químicas del metal.

Como paso previo, se analizaron los efectos que sobre estas células tienen Pb(II) y PbR₂(IV) en ausencia de cualquier tratamiento paliativo, encontrándose la secuencia:



Por tanto, el estudio *in vitro* de los ácidos se centró en los derivados organometálicos y, particularmente, en dimetilplomo(IV) dado que su toxicidad excede ampliamente la de las otras especies metálicas.

11^a) Se exploró seguidamente la influencia protectora de **H₂tspa** y de la vitamina **B₁** sobre la toxicidad de PbMe₂²⁺ en las células renales. Los resultados ponen de manifiesto efectos irrelevantes de la vitamina sola, una clara actividad beneficiosa del ácido y un reforzamiento de esa protección en el caso de la terapia combinada ácido + vitamina B₁. Este comportamiento no se produce en las células hepáticas, que son, por otra parte, menos sensibles a la acción del tóxico.

Los restantes ensayos se centraron, por tanto, en el efecto nefroprotector (células LLC-PK1) de los otros ácidos [o de sus complejos de Zn(II)] y de las vitaminas **B₁** y **B₆**. Tanto **H₂fspa**, como su complejo **[HQ]₂[Zn(fspa)₂]**, protegen las células frente a la acción de dimetilplomo(IV) a concentraciones bajas a las que el antídoto clásico **dmsa** (ácido *meso*-2,3-dimercaptosuccínico) es menos activo. La efectividad del complejo de Zn(II) y de la combinación H₂fspa + vitamina B₁ crece con la concentración. La vitamina B₆ es poco o nada efectiva. Ninguno de los protectores activos tiene, sin embargo, capacidad antidótica. Es decir, no inducen una recuperación de la viabilidad celular cuando son suministrados después del tóxico.



El efecto protector de **H₂pspa**, **[HQ]₂[Zn(pspa)₂]** y de la vitamina **B₆** se exploró, también en células renales, frente a los dos derivados organometálicos dimetil- y difenilplomo(IV). Como se había observado en los experimentos previos, PbPh₂²⁺ es mucho menos tóxico que el derivado metilado y permite una viabilidad celular mayor del 50%, incluso a concentraciones altas. En cualquier caso, ninguno de los protectores o sus combinaciones resultaron efectivos para mitigar los efectos de

Capítulo 8

ambos tóxicos. Ello pone de manifiesto que los ácidos H_2xspa , pese a coordinarse de forma similar a los derivados de plomo, evolucionan de manera diferente en los medios biológicos. Es decir, la naturaleza de los grupos 3-arilo influye en la capacidad de H_2xspa para movilizar el tóxico.

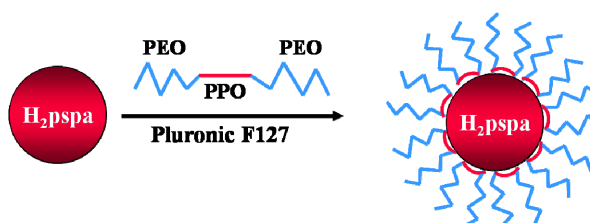
12^a) El comportamiento *in vivo* de los ácidos y las vitaminas mencionadas fue analizado utilizando ratas Sprague-Dawley. En el caso de H_2tspa se ensayó su efecto frente a $PbMe_2^{2+}$ usando vitamina B_1 como posible agente de una terapia combinada. La administración independiente del ácido o la vitamina reduce el contenido en plomo total de riñones y cerebro en ambos casos. Igualmente mejoran la actividad de la enzima ALAD, presente en la sangre de los animales, que es el referente clínico habitual en las intoxicaciones por plomo. La combinación de los dos antidotos no mejora los efectos beneficiosos que ejercen por separado.



Ambos modifican la eliminación del tóxico a través de las vías hepáticas y renales y posiblemente provocan, de acuerdo con estudios preliminares, su emigración al tejido óseo.

13^a) Con objeto de establecer si los efectos antidóticos de la vitamina B_1 en los experimentos anteriores derivan de su interacción química directa con dimetilplomo(IV) o proceden indirectamente de su actividad biológica, se hicieron experimentos de espectrometría de masas y de RMN de ^{207}Pb . Estas medidas excluyen, de forma categórica, que la vitamina se coordine directamente al ion organometálico y que facilite, de esta forma, su movilización.

14^a) La actividad de H_2pspa , su complejo 2:1:2 de $Zn(II)$ y la vitamina B_6 frente a la toxicidad de dimetil- y difenilplomo(IV), fue también explorada en los citados roedores. Dados los pobres resultados obtenidos con este ácido en los experimentos *in vitro*, se decidió mejorar el sistema de administración *in vivo*, tanto del ácido como de su complejo aniónico de $Zn(II)$, inyectándolos en forma de disoluciones micelares en Pluronic F127, un procedimiento habitual en la administración de fármacos.



Pese a ello, ninguno de los potenciales antídotos moviliza el metal de hígado, riñones y cerebro en las condiciones ensayadas. En el caso de la intoxicación con el derivado metilado, la actividad de ALAD se recupera tras el tratamiento con H₂pspa o con la vitamina, pero no con la combinación de ambos. En la intoxicación con el derivado fenilado, ni los niveles de plomo en sangre ni la actividad de la enzima se modifican.

Por tanto, los experimentos *in vivo* confirman la influencia del sustituyente 3-arilo en la actividad terapéutica de estos ácidos y corroboran la superioridad antidótica de H₂tspa frente a H₂pspa. Aunque a la vista de los resultados *in vitro*, H₂fspa es potencialmente también un buen antídoto, la confirmación de este extremo queda a la espera del análisis futuro de su comportamiento *in vivo*.

Apéndice

Interactions of Diorganolead(IV) with 3-(2-Thienyl)-2-sulfanylpropenoic Acid and/or Thiamine: Chemical and in Vitro and in Vivo Toxicological Results

José S. Casas,^{*†} M. Victoria Castaño,^{*†} Agustín Sánchez,[†] José Sordo,[†] M. Dolores Torres,[†] María D. Couce,[‡] Angeles Gato,[§] Carmen Álvarez-Lorenzo,^{||} M. Félix Camiña,[⊥] and Eduardo E. Castellano[⊗]

[†]Departamento de Química Inorgánica, [§]Departamento de Farmacología, ^{||}Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, and [⊥]Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain, [‡]Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidade de Vigo, 36310 Vigo, Galicia, Spain, and [⊗]Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, CEP 13560-905 SP, Brazil

Received October 5, 2009

The reactions of $\text{PbR}_2(\text{OAc})_2$ ($\text{R}=\text{Me}, \text{Ph}$) with 3-(2-thienyl)-2-sulfanylpropenoic acid (H_2tspa) in methanol or ethanol afforded complexes $[\text{PbR}_2(\text{tspa})]$ that electrospray ionization-mass spectrometry (ESI-MS) and IR data suggest are polymeric. X-ray studies showed that $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})] \cdot \text{dmsO}$, crystallized from a solution of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ in dmsO, is dimeric, and that $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ ($\text{Q}=\text{diisopropylamine}$), obtained after removal of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ from a reaction including Q , contains the monomeric anion $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]^{2-}$. In the solid state the lead atoms are O,S-chelated by the tspa^{2-} ligands in all these products, and in the latter two have distorted octahedral coordination environments. NMR data suggest that tspa^{2-} remains coordinated to PbR_2^{2+} in solution in dmsO. Neither thiamine nor thiamine diphosphate reacted with $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ in D_2O . Prior addition of H_2tspa protected LLC-PK1 renal proximal tubule cells against $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$; thiamine had no statistically significant effect by itself, but greatly potentiated the action of H_2tspa . Administration of either H_2tspa or thiamine to male albino Sprague–Dawley rats dosed 30 min previously with $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ was associated with reduced inhibition of δ -ALAD by the organolead compound, and with lower lead levels in kidney and brain, but joint administration of both H_2tspa and thiamine only lowered lead concentration in the kidney.

Introduction

As is well-known, “inorganic lead” [lead(II)] is highly toxic. It probably affects every mammalian organ system but has particularly dire effects on the nervous system, especially in children.¹ The toxicity of organolead(IV) compounds (“organic lead”) is also well documented, mainly in regard to the use of tetraalkylleads (TALs) as antiknocking agents for gasoline. Though now completely banned in the U.S. and the E.U., TALs are still added to automobile fuel in more than 70 countries around the world.² These environmentally widespread organometals, which cause a variety of neurological and behavioral deficits,³ are readily absorbed via the gastrointestinal tract, the respiratory tract, and the

skin, and are metabolized basically by dealkylation.⁴ In rabbits, for example, tetramethyllead is metabolized to PbMe_2^{2+} (73%), PbMe_3^+ (19%), and Pb^{2+} (6%), only 2% remaining as PbMe_4 .⁵ The toxicity of TALs therefore seems to derive mainly from their “organic” and “inorganic” ionic metabolites. For aquatic organisms, these forms can be ranked by toxicity in the order $\text{PbR}_3^+ > \text{PbR}_2^{2+} > \text{Pb}^{2+}$, and toxicity also seems to increase with alkyl chain length;⁵ these trends may also apply to non-aquatic mammals, although in this respect data are scarce.⁴

3-Aryl-2-sulfanylpropenoic acids (3-aryl-2-mercaptoacrylic acids, H_2L , I, Scheme 1) are an interesting group of compounds that can easily be prepared from 5-(arylmethylene)rhodanines by alkaline hydrolysis.⁶ Though initially believed to exist in solution as an equilibrium mixture of thione and ene-thiol forms, their chemical and physical

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: sergio.casas@usc.es (J.S.C.), mvictoria.castaño@usc.es (M.V.C.). Phone: +34981528074. Fax: +34981547102.

(1) White, L. D.; Cory-Slechta, D. A.; Gilbert, M. E.; Tiffany-Castiglioni, E.; Zawia, N. H.; Virgolini, M.; Rossi-George, A.; Lasley, S. M.; Qian, Y. C.; Riyaz Basha, Md. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *225*, 1–27.

(2) Yabutani, T.; Motonaka, J.; Inagaki, K.; Takatsu, A.; Yarita, T.; Chiba, K. *Anal. Sci.* **2008**, *24*, 791–794.

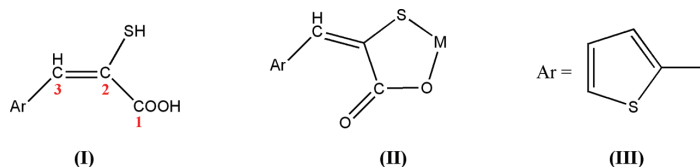
(3) Lukevics E.; Pudova O. *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: Chichester, 2002; p 1685.

(4) Yoshinaga, J. *Organometallic Compounds in the Environment*, 2nd ed.; Craig, P. J., Ed.; Wiley: Chichester, 2003; p 151.

(5) Maeda, S. Safety and Environmental Effects. In *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: Chichester, 1995.

(6) Campaigne, E. *Chem. Rev.* **1946**, *39*, 1–77.

Scheme 1



properties were soon found to be consistent only with the sole presence of the latter.⁷ This is probably also the form present in the solid state, although evidence for this is scarce⁸ because of the formation of disulfides upon crystallization of H₂L.⁹ H₂L are more easily deprotonated than α -mercaptoacetic acid, the ease of deprotonation depending on the aryl substituent on C(3), especially in the case of the -SH group.^{10,11} Both HL⁻ and L²⁻ form very stable complexes with metal ions. Usually (see, e.g., ref 12), though not always,⁹ L²⁻ is O, S-coordinated to the metal ion in a five-membered chelate ring (II, Scheme 1).

3-Aryl-2-mercaptoacrylic acids can have valuable pharmacological properties, including the prevention of kainate-receptor-mediated motor neuron death and the inhibition of neuraminidase (which makes them potential antivirals¹³) and of calpains, a family of cytosolic cysteine proteases that seem to be involved in cell degeneration following events such as myocardial, cerebral, or renal ischemia. 3-Aryl-2-mercaptoacrylic acids with anticalpain activity are neuroprotective, and can partially protect rat kidneys against ischemia-reperfusion injury.^{14,15} H₂L also inhibit alkaline phosphatase, carboxypeptidase A, ceruloplasmin, and thermolysin¹⁰ (probably by extracting the active Zn²⁺ or Cu²⁺ ions from the catalytic centers of these enzymes), and can significantly influence the distribution of biometals in rat kidneys.¹⁶ The possibility of exploiting their coordination properties to remove toxic lead(II) from the body is suggested by the propensity of both L²⁻ anions and Pb^{II} for O,S-coordination, and was explored by Tandon et al.,¹⁷ who showed that 3-(2-furyl)-2-sulfanylpropenoic acid induced significant urinary and faecal excretion of the metal by male Wistar rats that had been administered lead(II) acetate intragastrically for several days.

As part of a project on the coordination of H₂L and PbR_n²⁺ ($n = 2,3$) and the influence of H₂L on the toxicity of organolead(IV) cations, we present here the results of reacting dimethyl- or diphenyllead(II) with 3-(2-thienyl)-2-sulfanylpropenoic acid (H₂tspa, Ar = III, Scheme 1), with or without diisopropylamine (which was included with a view to obtaining anionic complexes that would be more soluble in the usual solvents). Since the beneficial effects of administering thiamine (vitamin B₁) in cases of lead(II) poisoning, though known for years,¹⁸ have not been fully explained,¹⁹ we also investigated the possible interactions of both thiamine and thiamine diphosphate (TDP) with PbMe₂(NO₃)₂. Finally, we performed in vitro and in vivo biological assays of the influence of H₂tspa and thiamine, alone or in combination, on the toxicity of PbMe₂(NO₃)₂ (as far as we know, this is the first exploration of the possible effects of thiamine on the evolution of organolead(IV) derivatives in living cells or organisms).

Experimental Procedures

Material and Measurements. H₂tspa was prepared by condensation of 2-thiophenecarboxaldehyde (Aldrich) with rhodanine (Aldrich), subsequent hydrolysis in an alkaline medium, and acidification with HCl.²⁰ PbPh₂(OAc)₂ was obtained by mixing diphenyllead chloride (ABCR) with silver acetate (Aldrich) in methanol; after stirring for 5 h, the silver chloride was filtered out, and the solution was concentrated. The reactions of dimethyllead(IV) bromide²¹ with silver acetate and silver nitrate afforded PbMe₂(OAc)₂ and PbMe₂(NO₃)₂, which were isolated after stirring for 2 h. Thiamine chloride monohydrate (TCl·H₂O) was prepared from TCl·HCl (Aldrich) by the method of Pletcher et al.²² Thiamine nitrate, TNO₃, was obtained by reacting TCl·H₂O with silver nitrate.

Elemental analyses were performed in a Carlo-Erba 1108 microanalyzer. Melting points were determined with a Büchi apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded from KBr pellets on a Bruker IFS66 V FT-IR spectrophotometer. Mass spectra were recorded in methanol using positive or negative electrospray ionization on a Hewlett-Packard 1100 LC/MSD spectrometer. pD measurements of a D₂O solution of PbMe₂(NO₃)₂ at 25 °C were carried out with a Crison micropH 2000 instrument. NMR studies in D₂O of the interaction of PbMe₂(NO₃)₂ with thiamine or thiamine diphosphate were carried out in 5 mm o.d. tubes on Varian Unity Inova 300 spectrometer operating at 300.05 MHz (¹H) and 121.44 MHz (³¹P). ¹H spectra were referenced to the methyl group of internal DSS and ³¹P spectra to an external 85% solution of H₃PO₄. NMR experiments in dmsO-d₆ were carried out in 5 mm o.d. tubes on Varian Unity Inova 300 or Bruker AMX 500

(7) Campaigne, E.; Cline, R. E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 32–38.

(8) Barreiro, E.; Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sánchez, A.; Seoane, R.; Sordo, J.; Varela, J. M.; Vázquez-López, E. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2489–2497.

(9) Barreiro, E.; Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Varela, J. M.; Vázquez-López, E. M. *Dalton Trans.* **2003**, 4754–4761.

(10) Wagner, J.; Vitali, P.; Schoun, J.; Giroux, E. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4028–4036.

(11) Beltran, J. L.; Centeno, G.; Izquierdo, A.; Prat, M. D. *Talanta* **1992**, *39*, 981–986.

(12) Casas, J. S.; Castiñeiras, A.; Couce, M. D.; García-Vega, M.; Rosende, M.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Varela, J. M.; Vázquez-López, E. M. *Polyhedron* **2008**, *27*, 2436–2446.

(13) Haskell, T. H.; Peterson, F. E.; Watson, D.; Plessas, N. R.; Culbertson, T. J. *Med. Chem.* **1970**, *13*, 697–704.

(14) Wang, K. K. W.; Nath, R.; Posner, A.; Raser, K. J.; Buroker-Kilgore, M.; Hajimohammadreza, I.; Probert, A. W., Jr.; Marcoux, F. W.; Ye, Q.; Takano, E.; Hatanaka, M.; Maki, M.; Caner, H.; Collins, J. L.; Fergus, A.; Lee, K. S.; Lunney, E. A.; Hays, S. J.; Yuen, P. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 6687–6692.

(15) Chatterjee, P. K.; Todorovis, Z.; Sivarajah, A.; Mota-Filipe, H.; Brown, P. A. J.; Steward, K. N.; Mazzon, E.; Cuzzocrea, S.; Thiemermann, C. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 1121–1131.

(16) Giroux, E.; Lachmann, P. J.; Petering, H. G.; Prakash, N. J.; Schechter, P. J. *Biol. Trace Elem. Res.* **1983**, *5*, 115–128.

(17) Kachru, D. N.; Sing, S.; Tandon, S. K. *Toxicol. Lett.* **1991**, *57*, 251–256 (and ref. therein).

(18) Tokarski, E.; Teio, L. *Acta Chem. Scand.* **1978**, *B32*, 375–379.

(19) Flora S. J. S.; Flora G.; Saxena G. *Lead. Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*; Casas, J. S., Sordo, J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2006; p 158.

(20) Campaigne, E.; Cline, R. E. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 32–38.

(21) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1760–1761.

(22) Pletcher, J.; Sax, M.; Sengupta, S.; Chu, J.; Yoo, C. S. *Acta Crystallogr.* **1972**, *B28*, 2928–2935.

instruments operating at 300.05 and 500.14 MHz (^1H) and 75.40 and 125.77 (^{13}C). The internal references for chemical shifts (ppm) were the solvent signal ($\delta = 2.50$ ppm) for ^1H spectra and the central peak of deuterated dmsO ($\delta = 39.50$ ppm) for ^{13}C spectra. Signals are described as follows: chemical shift; multiplicity (for ^1H ; s = singlet, d = doublet, t = triplet, *pst* = pseudotriplet, sept = septuplet, br = broad signal); relative integral (for ^1H); and coupling constants *J* in Hz. The NMR spectra of $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ were recorded using freshly prepared solutions because spectra recorded more than 24 h later showed changes indicative of evolution to $(\text{Htspa})_2$. The dissociation of the tspa^{2-} ligand may have been secondary to the observed slow evolution of the organometallic moiety to trimethyllead(IV) and (probably) Pb^{II} , a process in keeping with the known tendency of dialkyllead(IV) compounds to undergo redistribution reactions.²³

$[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$. A solution of 0.04 g (0.23 mmol) of H_2tspa in 15 mL of absolute ethanol was neutralized with sodium hydroxide to avoid protodemetalation reactions, and was then added to a solution of 0.08 g (0.23 mmol) of $\text{PbMe}_2(\text{OAc})_2$ in 15 mL of the same solvent that had previously been placed in an ethanol/liquid nitrogen bath. After 4 h of stirring, the mixture was concentrated to one-third of its volume, and the resulting solid was separated out by centrifugation and vacuum-dried. Yield 45%. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{S}_2\text{O}_3\text{Pb}$, C 25.65, H 2.39, S 15.21%; found, C 25.27, H 1.86, S 15.15%. IR (cm^{-1}): $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1520 vs; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1361 vs. Main (>10% abundance) metalated ESI-MS (+) peaks at *m/z* (%): 549.1 (100) $[\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2\text{Pb}_2\text{S}_2]$; 423.0 (11) $[\text{M}+\text{H}]$; 393.0 (83) $[\text{Pb}(\text{tspa})+\text{H}]$. ^1H NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(3)H 7.81 (s, 1), C(5)H 7.31 (brs, 1), C(6)H 7.08 (*pst*, 1), C(7)H 7.51 (brs, 1), Me 1.98 (s, 6; $^2J = 128$ Hz). ^{13}C NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(1) 173.2, C(2) 136.3, C(3) 129.8, C(4) 142.4, C(5) 128.7, C(6) 126.6, C(7) 127.3, Me 32.8.

$[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$. A solution of 0.2 g (1.07 mmol) of H_2tspa in 25 mL of ethanol was added to a suspension of 0.52 g (1.07 mmol) of $\text{PbPh}_2(\text{OAc})_2$ in 35 mL of methanol. The mixture immediately afforded a yellow solid that after 1 h of stirring was separated out by centrifugation and vacuum-dried. Yield 91%. Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2\text{Pb}$, C 41.82, H 2.59, S 11.75%; found, C 41.42, H 2.48, S 11.22%. IR (cm^{-1}): $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1521 vs; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1363 vs. Main (>10% abundance) metalated ESI-MS (+) peaks at *m/z* (%): 1093.1 (6) $[2\text{M}+\text{H}]$; 547.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]$; 407.1 (29) $[\text{PbPh}_2\text{CO}_2+\text{H}]$. ^1H NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(3)H 7.90 (s, 1), C(5)H 7.37 (d, 1), C(6)H 7.10 (*pst*, 1), C(7)H 7.59 (d, 1), Ph: H_o 7.91 (d, 4; $^3J = 170$ Hz); H_m 7.58 (t, 4; $^4J = 74$ Hz); H_p 7.43 (t, 2). ^{13}C NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(1) 171.7, C(2) 137.6, C(3) 129.5, C(4) 141.3, C(5) 128.3, C(6) 126.5, C(7) 127.5, Ph: C_o 134.2 ($^2J = 120$ Hz), C_m 130.1, C_p 129.9. Single crystals of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$ were grown by slow evaporation of a dmsO- d_6 solution.

$[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$. A 0.2 g portion (1.07 mmol) of H_2tspa and 0.15 mL (1.07 mmol) of diisopropylamine (Q) in 25 mL of ethanol were added to a suspension of 0.26 g (0.54 mmol) of $\text{PbPh}_2(\text{OAc})_2$ in 30 mL of methanol. After 2 h of stirring the solution afforded a solid that was separated out by centrifugation and identified as $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$. The mother liquor then afforded a second solid that was likewise separated out by centrifugation and vacuum-dried. Yield 17%. Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{S}_4\text{O}_4\text{Pb}$, C 48.85, H 5.39, N 3.00, S 13.73%; found, C 48.62, H 5.56, N 2.94, S 13.25%. IR (cm^{-1}): $\nu_a(\text{COO}^-)$ 1546 vs; $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1336 vs; $\delta(\text{NH}_2)$ 1610 s. Main (>10% abundance) metalated ESI-MS (-) peaks at *m/z* (%): 731.0 (60) $[\text{PbPh}_2(\text{Htspa})(\text{tspa})]$; 594.9 (82) $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})\text{SOH}]$; 392.9 (100) $[\text{Pb}(\text{tspa})+\text{H}]$. ^1H NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(3)H 7.79 (s, 1), C(5)H 7.23 (brs, 1), C(6)H 7.04 (*pst*, 1), C(7)H 7.42 (d, 1),

Q: CH_3 1.12 (d, 24), CH 3.20 (sept, 4); Ph: H_o 8.00 (d, 4; $^3J = 167$ Hz); H_m 7.32 (t, 4); H_p 7.23 (brs, 2). ^{13}C NMR (dmsO- d_6 , ppm): δ C(1) 171.7, C(2) 138.9, C(3) 127.3, C(4) 142.9, C(5) 126.0, C(6) 122.8, C(7) 125.4, Q: CH_3 19.1, CH 45.9; Ph: C_i 166.6, C_o 134.9, $^2J = 114$ Hz, C_m 128.7, C_p 128.0. Crystals suitable for X-ray diffractometry were obtained from the mother liquor after several days' storage.

X-ray Crystallography. X-ray data for $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$ were collected at 293 K at the São Carlos Institute of Physics, University of São Paulo, Brazil, using a Nonius Kappa CCD diffractometer, and X-ray data for $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ at 100 K at the RIAIDT Services, University of Santiago de Compostela, Spain, using a Bruker APEXII automatic diffractometer. In both cases Mo $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) was used. Crystal data, experimental details and refinement results are summarized in Supporting Information, Table S1. Corrections were made for Lorentz effects, polarization²⁴ and absorption.²⁵ Structures were solved by direct methods.²⁶ The uncoordinated dmsO molecule of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]$ is disordered between two positions with occupancies of 60% and 40%. The structure of $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ was determined following use of the SQUEEZE function²⁷ of PLATON²⁸ to eliminate the contribution of disordered solvent molecules to the intensity data; this strategy afforded slightly better refinement results than an attempt to model the solvent atoms. In the refinements, non-H atoms were treated anisotropically.²⁶ Hydrogen atoms were refined as riders at geometrically calculated positions, except H(3) and H(10) in $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$, which were located from a difference Fourier map and refined isotropically. Scattering factors were taken from the International Tables for Crystallography.²⁹ The main calculations were performed with SHELXL-97,²⁸ and figures were plotted with ORTEP-3 and Mercury.³⁰

In Vitro Studies. Phosphoric acid, formic acid, acetic acid, and crystal violet were supplied by Panreac (Barcelona, Spain); glutaraldehyde, 2-(*N*-morpholino)ethanesulfonic acid (MES), L-glutamine, fetal bovine serum (FBS) and Medium 199 by Sigma (Madrid, Spain); and LLC-PK1 renal proximal tubule cells and Eagle's Essential Medium (EMEM) by the American Tissue Culture Collection (ATCC). Solutions of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, H_2tspa , and thiamine were made up in deionized water and sterilized by passage through a 0.20 μm filter. H_2tspa solutions were brought to neutral pH by addition of NaHCO_3 . These solutions were diluted to appropriate concentrations with fresh medium (see below). Frozen LLC-PK1 cells were thawed, in a 75 cm^2 cell culture flask, in Medium 199 supplemented with 3% FBS and 1.5 g/L NaHCO_3 , and were maintained at 37 °C in a 5% CO_2 atmosphere with twice-weekly replacement of the medium.

The effects of H_2tspa and thiamine ($\text{TCI}\cdot\text{H}_2\text{O}$) on the inhibition of cell proliferation by $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ were measured by crystal violet staining³¹ as follows, after verification (by the same method) that neither had a significant effect on cell viability at a concentration of 40 μM . Cells were seeded at $1 \cdot 10^4$ cells/well in a

(24) SAINT: SAX Area Detector Integration; Bruker AXS: Madison, WI, 1996.

(25) Coppens, P.; Leiserowitz, L.; Rabinovich, D. *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 1035–1038. Sheldrick, G. M. SADABS, Program for Empirical Absorption Correction; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1996.

(26) Sheldrick, G. M., SHELXS97 and SHELXL97, Programs for the Refinement of Crystal Structures; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.

(27) Van der Sluis, P.; Spek, A. L. *Acta Crystallogr.* **1990**, *A46*, 194–201.

(28) Spek, A. L. PLATON; University of Utrecht: The Netherlands, 2001.

(29) International Tables for X-ray Crystallography, vol. C; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1995.

(30) (a) Farrugia, J. L. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565–566. (b) Mercury 1.4.2, A Program crystal structure visualization and exploration; The Cambridge Crystallographic Data Centre: Cambridge, U.K., 2007.

(31) Kueng, A. W.; Silver, E.; Epperberger, U. *Anal. Biochem.* **1989**, *182*, 16–19.

(23) Casas, J. S.; Castaño, M. V.; Cifuentes, M. C.; García-Monteagudo, J. C.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Touceda, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2234–2244 (and refs therein).

96-well microplate with 100 μL of growth medium per well, and were kept for 24 h at 37 $^{\circ}\text{C}$ in a 5% CO_2 atmosphere. The medium was replaced with fresh medium alone (controls) or containing H_2tspa , thiamine or both at concentrations of 40 μM ; after 24 h $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ was added at concentrations of 1–1000 μM (except for negative controls), four wells being used for each concentration and pretreatment; and after a further 24 h the cells were fixed to the plate with 10 μL of 11% glutaraldehyde for 15 min at room temperature (RT), the medium was removed, and the cells were washed four times with deionized water and stained for 15 min at RT with 100 μL of a 0.1% crystal violet solution (0.1 g of crystal violet in 100 mL of 200 mM phosphoric acid, 200 mM formic acid and 200 mM MES; pH 6). Then the staining solution was removed, the plate was washed four times with deionized water and dried, and the uniformity of coloration within each well was promoted by treatment with 100 μL of 10% acetic acid and gentle shaking at RT for 15 min. Absorbance was read at 595 nm in a BioRad model 680 microplate reader, and cell viability was expressed as IC_{50} , the concentration of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ required for 50% inhibition of cell growth with respect to controls.

In Vivo Studies. The experiment was conducted with 24 male albino Sprague–Dawley rats weighing 110–150 g, which were randomly divided into four groups of six rats each. The animals were housed individually in metabolic cages and maintained on a standard pellet diet with water *ad libitum*. δ -Aminolevulinic acid hydrochloride (Aldrich) and the emulsifier polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80, from Analema) were used as received. $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ and $\text{TCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ were dissolved in Milli-Q water, and H_2tspa in a 10% (v/v) solution of Tween 80 in Milli-Q water; all were administered *i.p.*, at the dosages specified below, in a constant volume of 10 mL/kg. Thirty minutes after administration of 36.1 mg/kg of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ to all four groups, one group received an 18.6 mg/kg dose of H_2tspa , and two groups a 48.1 mg/kg dose of $\text{TCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, to one of which an 18.6 mg/kg of H_2tspa was given after a further 30 min. After 7 days the animals were sacrificed under light CO_2 anesthesia. Blood was collected by cardiac puncture into heparinized tubes that were kept in liquid nitrogen³² until the determination of lead concentration by atomic absorption spectrometry (AAS) at 283.3 nm in a Perkin-Elmer 1100 B spectrometer with electrothermal atomization. Livers, kidneys, and brains were removed, lyophilized, powdered, and digested with a mixture of nitric acid and H_2O_2 in a microwave oven, and their lead concentrations were determined by AAS at 217 nm in a Perkin-Elmer 3110 flame spectrometer. All determinations were performed in triplicate.

δ -ALAD Activity. δ -ALAD activity in whole blood was assayed as per Berlin and Schaller.³³ The concentration of the salt formed by porphobilinogen and modified Ehrlich's reagent was calculated from absorbance measured at 555 nm against a reagent blank using a molar absorption coefficient of $6.2 \times 10^4 \text{ L M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Results are expressed as ($\mu\text{mol ALA}$) min^{-1} (L erythrocytes)⁻¹.

Statistical Analyses. Results are expressed as means \pm SEMs. The statistical significance of differences between means was evaluated by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test. The criterion of statistical significance was $p < 0.05$.

Results and Discussion

The ^1H NMR spectrum of a 10 mM solution of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ in D_2O , $\text{pD} = 5.6$, showed the expected signals for the methyl protons at 2.36 ppm ($J = 138 \text{ Hz}$), and also a weak signal at 1.36 ppm ($J = 77 \text{ Hz}$) that is attributed to PbMe_3^+ formed by redistribution of the methyl groups.²³ Addition of

the stoichiometric amount of solid thiamine simply superimposed this spectrum on that of thiamine, without modifying any signals in either; and the only metalated species represented in the ESI-MS spectrum of an aqueous solution of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, TNO_3 , and H_2tspa in 1:1:1 mol ratio (H_2tspa was previously dissolved in aqueous NaHCO_3) were derived from $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$. It may be concluded that thiamine and "organic lead" do not interact, at least under these experimental conditions. Furthermore, similarly negative results were obtained in ^1H and ^{31}P NMR experiments on the possible interaction of PbMe_2^{2+} with TDP, even though TDP is known to chelate SnMe_2^{2+} both in the solid state and in D_2O .³⁴ This difference between SnMe_2^{2+} and PbMe_2^{2+} may be due to the "softer" nature of the latter.

The reactions of H_2tspa with dimethyl- and diphenyllead(IV) acetate give the 1:1 complexes $[\text{PbR}_2(\text{tspa})]$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$), which were also obtained, albeit with lesser purity, by reacting H_2tspa with the corresponding diorganolead(IV) nitrates. These light yellow complexes decompose without melting and are insoluble in all common organic solvents except dmf and dmsO, in which they are only slightly soluble.

The reaction of a mixture of $\text{PbPh}_2(\text{OAc})_2$, the acrylic acid, and diisopropylamine (Q) in 1:2:2 mol ratio afforded both $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ and, after removal of this product, $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$, but it was not possible to isolate the methyl analogue from the analogous reaction with $\text{PbMe}_2(\text{OAc})_2$. $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ is more soluble than $[\text{PbR}_2(\text{tspa})]$, dissolving in dmsO, dmf, acetone, acetonitrile, and, though with greater difficulty, chloroform and ethanol.

Noteworthy in the ESI-MS spectra of $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ and $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ in methanol, apart from the $[\text{M}+\text{H}]$ signal (see Figure 1 for the methyl derivative), is a small peak corresponding to a dimetalated fragment $\{[\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2\text{Pb}_2\text{S}_2]\}$ for the methyl derivative, $[\text{2M}+\text{H}]$ for the phenyl derivative) that probably reflects the polymeric nature of both these compounds (*vide infra*). The ESI-MS spectrum of $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ shows signals only for monometalated species, including an intense (60%) signal for the monoanion $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2+\text{H}]$.

The molecular structures of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ are shown with the corresponding numbering schemes in Figures 2 and 3, respectively, and selected bond lengths and angles are listed in the Supporting Information, Table S2.

In the crystal of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$, $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]$ monomers are linked in dimers by two asymmetric $\text{Pb}-\text{O}\cdots\text{Pb}$ bridges $[\text{Pb}-\text{O}(1) = 2.313 \text{ \AA}; \text{Pb}-\text{O}(1)^i = 2.607 \text{ \AA}]$. Although both metal–oxygen distances are longer than the sum of the covalent radii $[2.12 \text{ \AA}^{35}]$, they are well inside the usual range for $\text{Pb}-\text{O}$ distances in lead compounds.³⁶ The long $\text{Pb}\cdots\text{Pb}$ distance, 4.217 \AA , rules out any significant metal–metal interaction. Each Pb atom has a distorted octahedral environment defined by two apical C atoms belonging to its two phenyl groups, the chelating O and S atoms of its tspa^{2-} ligand, the O atom of its coordinated dmsO molecule and, at a greater distance, the O' atom of the

(34) Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Couce, M. D.; Ellena, J.; Sánchez, A.; Sánchez, J. L.; Sordo, J.; Taboada, C. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1957–1963.

(35) Cordero, B.; Gómez, V.; Platero-Plats, A. E.; Echeverría, J.; Cremades, E.; Barragán, F.; Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2008**, 2832–2838.

(36) Casas, J. S.; Sordo, J.; Vidarte, M. J. *Lead. Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*; Casas, J. S., Sordo, J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2006; p 41.

(32) Schmitt, C. J.; Caldwell, C. A.; Olsen, B.; Serdar, D.; Coffey, M. *Environ. Monit. Assess.* **2002**, *77*, 99–119.

(33) Berlin, A.; Schaller, K. H. *Klin. Chem. Klin. Biochem.* **1974**, *12*, 389–390.

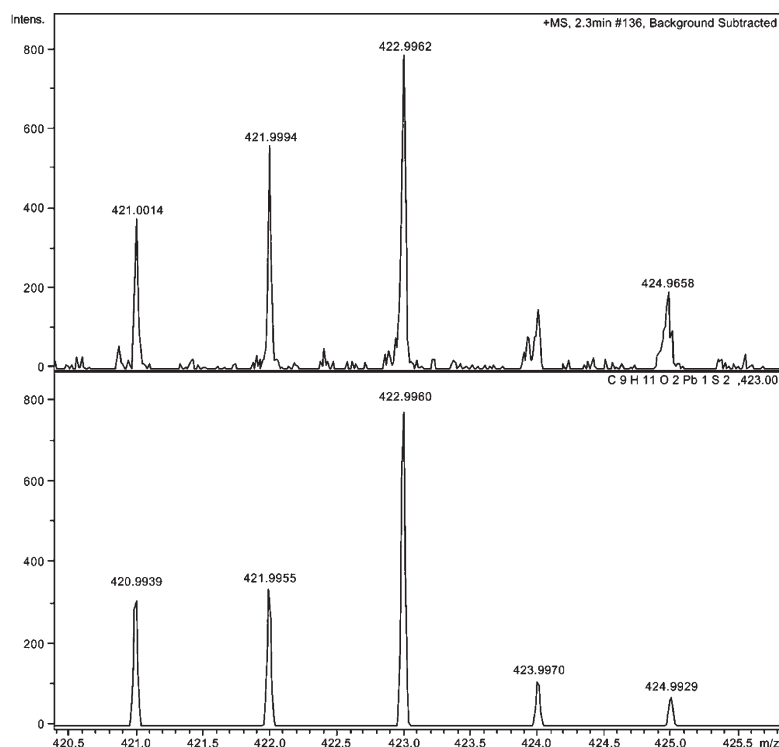


Figure 1. Comparison of the $[M+H]$ signals in experimental (upper trace) and simulated (lower trace) ESI-MS spectra of $[PbMe_2(tspa)]$.

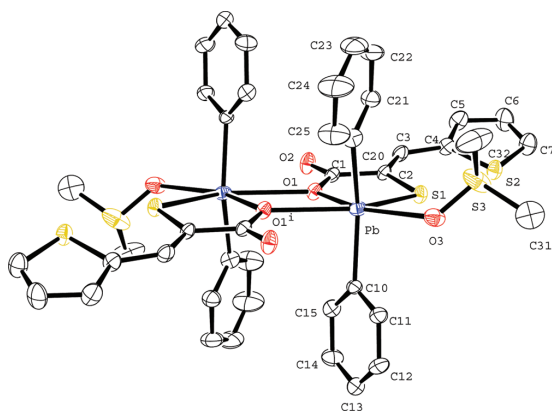


Figure 2. Dimeric structure of $[PbPh_2(tspa)(dmsO)] \cdot dmsO$, with the numbering scheme used.

other $tspa^{2-}$ anion of the dimer. The four angles around the metal in the equatorial plane add up almost exactly to 360° but are heterogeneous: $O(1)-Pb-O(1)^\dagger$, $O(1)-Pb-S(1)$ and $S(1)-Pb-O(3)$ are all less than 90° , which leaves a wide $O(1)-Pb-O(3)$ angle (139.99°) toward which the phenyl groups bend to reduce steric hindrance [$C(10)-Pb-C(20) = 151.7^\circ$]. The dihedral angle between the phenyl ring planes, 55.29° , may optimize packing.

There are two intradimeric hydrogen bonds in $[PbPh_2(tspa)(dmsO)] \cdot dmsO$: $C(11)-H(11) \cdots O(3)$, between the coordinated dmsO molecule and a phenyl C-H; and

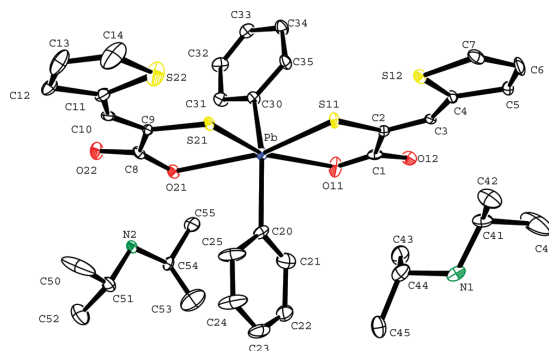


Figure 3. Structure of $[HQ]_2[PbPh_2(tspa)_2]$, with the numbering scheme used.

$C(25)-H(25) \cdots O(2)^\dagger$, between a C-H of the other phenyl and the uncoordinated carboxylate O of the other monomer (see Supporting Information, Table S3 for details). In addition, the highly disordered uncoordinated dmsO molecule is weakly linked to a $[PbPh_2(tspa)(dmsO)]$ monomer by another hydrogen bond, $C(5)-H(5) \cdots O(4)$.

$[HQ]_2[PbPh_2(tspa)_2]$ consists of diisopropylammonium cations and $[PbPh_2(tspa)_2]^{2-}$ anions. In the latter the Pb atom has a distorted octahedral environment defined by the coordinated C atoms of its phenyl groups and the chelating O and S atoms of its $tspa^{2-}$ ligands. One of these ligands is slightly farther away than the other [$Pb-O(11) = 2.484 \text{ \AA}$, $Pb-O(21) = 2.563 \text{ \AA}$; $Pb-S(11) = 2.5992 \text{ \AA}$, $Pb-S(21) = 2.616 \text{ \AA}$], but both are practically flat, with rms deviations from

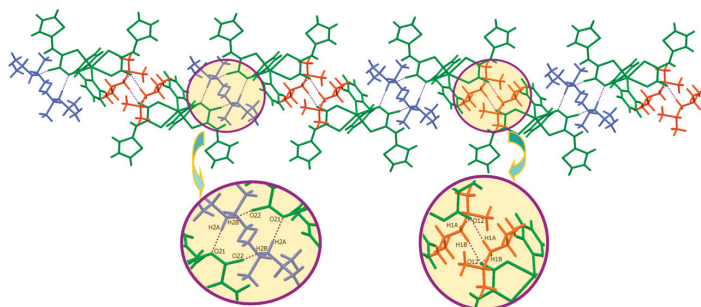


Figure 4. Chain of anions and cations linked by hydrogen bonds in $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$. The chain runs parallel to the y axis.

the least-squares planes of only 0.1147 Å for [S(21) O(21) O(22) C(8) C(9) C(10) C(11) C(12) C(13) C(14) S(22)] and 0.0441 Å for [S(11) O(11) O(12) C(1) C(2) C(3) C(4) C(5) C(6) C(7) S(12)]. They make a dihedral angle of 5.77° with each other (in spite of which the rms deviation from the least-squares plane through all their atoms is only 0.1100 Å and the sum of the four equatorial angles around Pb is practically 360°), and adopt a *cis* arrangement in which the S–Pb–S angle is only 81.47°. Together with the narrow bite of the tspa^{2-} ligands [O(11)–Pb–S(11) = 73.31°, O(21)–Pb–S(21) = 71.69°], this latter feature leaves a wide O–Pb–O angle of 133.5°, toward which the phenyl groups bend to reduce steric hindrance (C–Pb–C = 144.5°) while forming a dihedral angle of 89.69° between their planes.

The two diisopropylammonium cations are each hydrogen bonded to two anions (Supporting Information, Table S3), N(1) forming bonds with two uncoordinated oxygens [both of type O(12)] and N(2) with one uncoordinated and one coordinated oxygen [of types O(22) and O(21), respectively]. These interactions link the anions and cations in chains parallel to the y axis (Figure 4), leaving each unit cell with four symmetry-related 195 Å³ cavities, each with an electron density integrating to 66 e[−] that probably corresponds to an average of about 2.5 disordered molecules of ethanol.

The IR spectra of $[\text{PbR}_2(\text{tspa})]$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ lack the $\nu(\text{S}–\text{H})$ band located at 2567 cm^{−1} in the spectrum of H_2tspa , and the COOH bands at 1662 cm^{−1} [$\nu(\text{C}=\text{O})$], 1408 cm^{−1} [$\delta(\text{O}–\text{H})$], and 1269 cm^{−1} [$\nu(\text{C}–\text{O})$] in the latter spectrum are replaced by typical carboxylate bands. The positions of these bands in $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ (ν_a at 1520 cm^{−1} and ν_s at 1361 cm^{−1}) and $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ (ν_a at 1521 cm^{−1} and ν_s at 1363 cm^{−1}) afford practically identical values of $\Delta\nu = \nu_a - \nu_s$, 159 and 158 cm^{−1}. This similarity suggests that the carboxylate group has the same coordination mode in both compounds; and the observed values, which are within the accepted range for bridging carboxylate³⁷ and close to the values found for $[\text{SnR}_2(\text{xspa})]$ [$\text{xspa} = 3\text{-(2-pyridyl)-2-sulfanylpropenoato}$], in which X-ray studies show carboxylate bridges to create a polymeric structure,³⁸ suggest that $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ and $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ are likewise polymeric, in keeping with their solubilities and ESI-MS data.

The IR spectrum of $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ has a band at 1610 cm^{−1} that can be attributed to the diisopropylammonium $\delta(\text{NH}_2)$ vibration.³⁹ Its carboxylate bands (ν_a at 1546 cm^{−1}, ν_s at 1336 cm^{−1}) afford $\Delta\nu = 210$ cm^{−1}, a value similar to those found for mercury(II)-*tspa* complexes in which, as in the case of $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$, X-ray studies have shown the carboxylate group to be monodentate and hydrogen bonded to the diisopropylammonium ion.¹²

The ¹H NMR signals of all the complexes integrate to values in keeping with the solid-state stoichiometry of these compounds; the absence of the carboxylic and thiol proton signals of H_2tspa confirm that the ligand is not protonated in *dmso* solution; and in the spectrum of $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ the high-field septuplet and doublet show that the isopropylammonium acts as counterion. The coordination of tspa^{2-} via C(2)–S is supported by the shift of the C(3)H signal to higher field;^{9,12,40} and indeed, the similarly upfield shifts of all the thienyl ring protons are compatible with O,S-coordination. Nevertheless, certain changes in the coordination spheres are indicated by the ¹H-²⁰⁷Pb coupling constants. Specifically, the value of ² $J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ in $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$, 128.5 Hz [smaller than for most dimethyllead(IV) complexes in *dmso*⁴¹], must reflect the reduction in coordination number upon dissociation of the polymer, in which the coordination number is five, even if dissociation is not complete (vide infra); while the reduction in ³ $J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ from 205.5 Hz in $\text{PbPh}_2(\text{OAc})_2$ to 170 Hz in $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ and 167 Hz in $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]^{2-}$, values intermediate between those corresponding to coordination numbers of five and six,^{42–44} suggests partial dissociation of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]^{2-}$. The small coordination number of $[\text{PbMe}_2(\text{tspa})]$ is particularly interesting in relation to the observed redistribution of methyl groups in this compound (see the Experimental Section), for since this process doubtless requires that the participating lead centers draw close to each other,²³ it must be facilitated by the uncrowding of their coordination spheres.

(39) Colthup, N. B.; Daly, L. H.; Wiberley, S. E. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, 3rd ed.; Academic Press: San Diego, CA, 1990.

(40) Barreiro, E.; Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Varela, J. M.; Vázquez-López, E. M. *Dalton Trans.* **2005**, 1707–1715.

(41) Majima, T.; Kawasaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 73–78 (and ref therein).

(42) Olafsson, S. N.; Flensburg, C.; Andersen, P. *Dalton Trans.* **2000**, 4360–4368.

(43) Calatayud, D. G.; López-Torres, E.; Mendiola, M. A. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10434–10443.

(44) Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; García-Tasende, M. S.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Touceda, A. *Polyhedron* **2009**, 28, 1029–1039.

(37) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th ed.; John Wiley: New York, 1997.

(38) Casas, J. S.; Castiñeiras, A.; Couce, M. D.; Playá, N.; Russo, U.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Varela, J. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1513–1522.

The predominant O,S-coordination of all the complexes in solution in dmsO is supported in their ^{13}C spectra by the deshielding of C(1) and C(2) upon coordination to the organometallic moiety. The downfield shift of the carboxylate signal, from 166.3 ppm in the spectrum of H_2tspa to 171.1–173.2 ppm in the complexes, may be due to the inductive effect of the $\text{Pb}-\text{O}\cdots\text{Pb}$ bridges of the presumed minor product $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})_2]$ and/or, in the case of $[\text{PbR}_2(\text{tspa})]$, to the major product existing as oligomers with bridging carboxylate groups, a situation that has been related to the deshielding of the carboxylate signals of diorganotin(IV) complexes of sulfanylcarboxylic acids.⁴⁵

In general, neither the ^1H nor the ^{13}C NMR signals of the organometallic moieties underwent significant shifts upon coordination, the only exceptions being the shift of the Pb-bound carbon signals to lower frequencies than in the corresponding acetates. The $^2J(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ values of $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})]$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$, 120.0 and 114.0 Hz, respectively, are in keeping with the analysis of the corresponding $^3J(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ values.⁴³

Since preliminary experiments showed PbMe_2^{2+} to be rather more toxic to LLC-PK1 cells than PbPh_2^{2+} , we present and discuss here only the results obtained with the former. Renal cells were chosen as *in vitro* test culture because, of the organs in which most lead accumulates (liver and kidney), it is the kidney in which the interaction of PbMe_2^{2+} with therapeutic or prophylactic agents is likely to be most observable: whereas hepatic alkyllead is apparently largely metabolized to inorganic species (these being the main forms observed in faeces), the predominance of dialkyllead in urine suggests that metabolization processes are less active in the kidney.^{46,47}

As Figure 5 shows, thiamine had no statistically significant protective effect in LLC-PK1 cells, but H_2tspa did ($p < 0.05$), and the combination of H_2tspa and thiamine was almost twice as effective as H_2tspa alone: with this latter treatment, 50% inhibition of the cells required about 2.5 times as much $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ as with no treatment ($p < 0.001$). H_2tspa seems likely to act by chelating the lead, thereby forestalling or reducing its toxic activity. The adjuvant effect of thiamine may be partly due to reinforcement of some of its normal biological roles: first, the promotion of cell replication as the cofactor of transketolase, an enzyme involved in ribose synthesis, following metabolization to TDP upon entry into the cell,⁴⁸ and second, the reduction of lead-induced oxidative stress⁴⁹ through the radical-scavenging activity of both thiamine and TDP.⁵⁰

Some 99% of blood-borne Pb^{II} is found in erythrocytes, over 80% of it bound to and inactivating δ -aminolevulinic acid dehydratase (δ -ALAD), a cytosolic metalloprotein that catalyzes the second step of heme biosynthesis. δ -ALAD activity in blood is accordingly regarded as a useful

(45) Gadja-Schranz, K.; Nagy, L.; Kuzmann, E.; Vertes, A.; Holecek, J.; Lycka, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 2201–2205.

(46) Jensen, A. A. *Biological effects of organolead compounds*; Grandjean, P., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1984; p 97.

(47) Arai, F.; Yakamura, Y. *Ind. Health* **1990**, *28*, 63–76.

(48) Comin-Anduix, B.; Boren, J.; Martinez, S.; Moro, C.; Centelles, J. J.; Trebukhina, R.; Petushok, N.; Lee, W. N. P.; Boros, L. G.; Cascante, M. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 4177–4182.

(49) Gurer, H.; Ercal, N. *Free Radical Biol. Med.* **2000**, *29*, 927–945.

(50) Okai, Y.; Higashi-Okai, K.; Sato, E. F.; Konaka, R.; Inoue, M. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2007**, *40*, 42–48.

(51) Bergdahl, I. A.; Grubb, A.; Schutz, A.; Desnick, R. J.; Wetmur, J. G.; Sassa, S.; Skerfving, S. *Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *81*, 153–158.

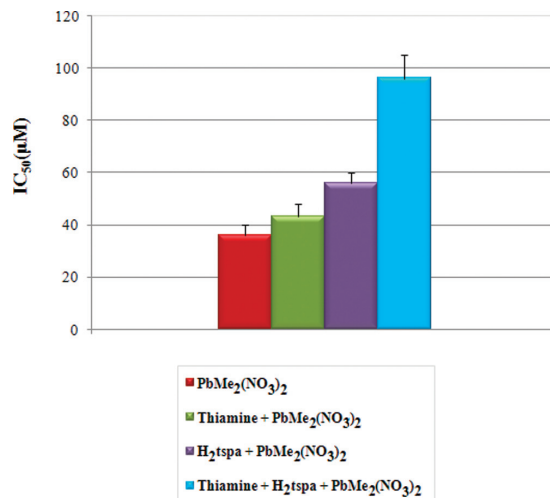


Figure 5. Protective effects of thiamine and H_2tspa , alone and in combination, on the concentration of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ required for a 50% reduction in the viability of LLC-PK1 cells.

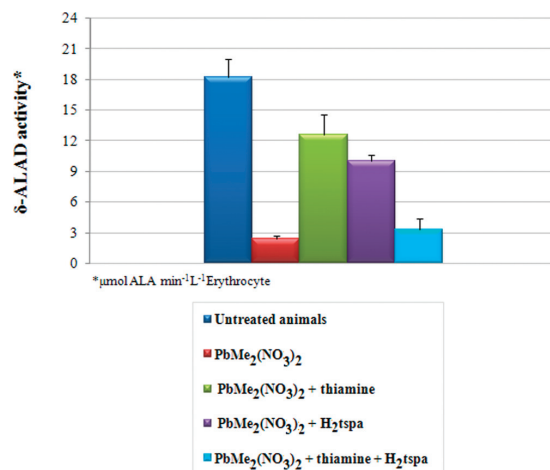


Figure 6. Blood δ -ALAD activity in Sprague–Dawley rats 1 week after i.p. administration of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, with or without thiamine, H_2tspa , or both.

biomarker of lead intoxication.^{51,52} In this study, i.p. administration of a 36.1 mg/kg dose of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ to Sprague–Dawley rats reduced blood δ -ALAD activity from 18.2 ± 1.9 to 2.4 ± 0.3 ($\mu\text{mol ALA}) \text{min}^{-1} (\text{L erythrocytes})^{-1}$ within a week of administration (Figure 6).

The inhibition of δ -ALAD by “inorganic lead” is attributed to its replacing zinc in the native enzyme, in which Zn^{II} is coordinated to three cysteine residues and a water molecule or hydroxide ion. The zinc atom may act not only by holding this H_2O or OH^- molecule ready to accept the proton taken from the substrate but also by coordinating to the carbonyl oxygen of the latter.⁵³ The replacement of Zn^{II} by the larger

(52) Simons, T. J. B. *Eur. J. Biochem.* **1995**, *234*, 178–183 (and refs therein).

(53) Erskine, P. T.; Norton, E.; Cooper, J. B.; Lambert, R.; Coker, A.; Lewis, G.; Spencer, P.; Sarwar, M.; Wood, S. P.; Warren, M. J.; Shoolingin-Jordan, P. M. *Biochemistry* **1999**, *38*, 4266–4276.

Table 1. Total Lead Concentrations in Rat Blood and Tissues Following Various Treatments (means \pm SEMs)

group	blood ^a	liver ^b	kidney ^b	brain ^b
PbMe ₂ (NO ₃) ₂	30.6 \pm 1.9	71.0 \pm 5.6	105.2 \pm 18.6	21.6 \pm 1.3
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +thiamine	17.6 \pm 5.4	47.9 \pm 6.4	35.4 \pm 7.2	8.8 \pm 1.1
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +H ₂ tspa	57.7 \pm 5.1	78.2 \pm 9.6	56.6 \pm 9.9	13.4 \pm 0.5
PbMe ₂ (NO ₃) ₂ +thiamine+H ₂ tspa	52.7 \pm 9.5	84.0 \pm 17.0	58.2 \pm 9.5	19.2 \pm 2.7

^a mg/L. ^b μ g/g dry tissue.

Pb^{II} gives rise not only to the logical lengthening of the three cysteine-metal distances but also to the reorientation of a serine residue to form a serine-metal bond. Furthermore, analysis of a molecular model of Pb— δ -ALAD suggests that a stereochemically active lone pair on the metal may reduce its electrophilicity and hinder the approach of the substrate.⁵⁴ Though this latter effect cannot operate in the case of the lead(IV) derivative PbMe₂²⁺, its methyl groups might likewise hinder the approach of the substrate. Alternatively, the inhibition of δ -ALAD observed in this study may have been due to the partial metabolization of PbMe₂²⁺ to Pb^{II}.^{46,47}

When thiamine or H₂tspa were administered 30 min after PbMe₂(NO₃)₂, significantly larger residual activities were observed, 12.5 \pm 2.0 (μ mol ALA) min⁻¹ (L erythrocytes)⁻¹ ($p < 0.001$) and 10.0 \pm 0.6 (μ mol ALA) min⁻¹ (L erythrocytes)⁻¹ ($p < 0.05$), respectively; the difference between these residual activities is not statistically significant. However, by contrast with its in vitro efficiency, combination therapy¹⁹ (in this case successive administration of thiamine and H₂tspa at half-hour intervals) achieved a residual activity of only 3.3 \pm 1.0 (μ mol ALA) min⁻¹ (L erythrocytes)⁻¹, a level that is not statistically different from that of the animals treated with PbMe₂(NO₃)₂ alone. We have no explanation of this anti-synergistic effect, which requires further study.

The administration of thiamine to rats, cattle, freshwater fish and sheep poisoned with “inorganic lead” has been reported to lower total lead concentrations in all tissues.^{55–58} In the present study of “organic lead” poisoning, total lead concentrations in blood, liver, kidney, and brain were all lower in thiamine-treated rats than in untreated animals (Table 1), but the reduction was only statistically significant for kidney and brain ($p < 0.01$ in both cases).

These reductions may have been due either to prevention of the deposition of lead in these organs or to promotion of its elimination. The sequestration of lead by thiamine or TDP through direct interaction appears to be ruled out by the NMR results described in the first paragraph of this Results and Discussion section. It is also unlikely that the lead is complexed by hydrolyzed “yellow” or “thiol” forms of the vitamin,⁵⁹ as has been suggested for “inorganic lead” poisoning (ref 58 and references therein), since the presence of these forms is negligible at pH < 9 .⁶⁰ It therefore seems possible that the mechanism of the beneficial effects of thiamine in

lead poisoning is not complexation, as has usually been assumed, but a general reinforcement of aspects of cell metabolism that are involved in the natural elimination of the metal (vide supra).

Like thiamine, H₂tspa brought about a statistically significant reduction in the lead content of kidney and brain ($p < 0.05$ in both cases), but lead levels in blood and liver were higher after H₂tspa treatment than in animals treated only with PbMe₂(NO₃)₂, although the difference in these cases was not statistically significant. By contrast, H₂tspa treatment of Pb^{II}-poisoned rats reduces lead levels in all four locations.⁶¹ This difference may be due partly to the use of different administration routes⁶² (gastric gavage for Pb^{II}, i.p. in this study), but probably derives largely from the different toxicokinetics of Pb^{II} and PbMe₂²⁺.

Lead levels in blood, liver, kidney, and brain following administration of both H₂tspa and thiamine exhibited a pattern similar to that observed following administration of H₂tspa alone, except that only the reduction in kidney was statistically significant ($p < 0.05$).

In relation to the lowering of lead levels in kidney by thiamine and H₂tspa, it may be noted that urinary excretion is the main route for the elimination of PbMe₂²⁺ by PbMe₄-poisoned rabbits,⁴⁷ and may therefore be similarly important for all mammals.

Conclusions

The reactions of PbMe₂²⁺ and PbPh₂²⁺ with 3-(2-thienyl)-2-sulfanylpipropionic acid (H₂tspa) give [PbMe₂(tspa)], [PbPh₂(tspa)] (which in dmsO evolves to [PbPh₂(tspa)(dmsO)]), and [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂]. X-ray studies of dimeric [PbPh₂(tspa)(dmsO)] and ionic [HQ]₂[PbPh₂(tspa)₂] (HQ = diisopropylammonium) show that the Pb atom has a distorted octahedral environment, and the tspa²⁻ ligand is S,O-bidentate. NMR and ESI-MS studies confirm that tspa²⁻ remains coordinated to the metal in dmsO and water, respectively, which suggests that tspa²⁻ may similarly coordinate diorganolead(IV) cations in biological media.

Pretreatment with H₂tspa protects LLC-PK1 renal proximal tubule cells against strong inhibition of their growth by PbMe₂²⁺. This effect of H₂tspa is increased by addition of thiamine, but thiamine by itself has no protective effect.

Administration of PbMe₂²⁺ to Sprague–Dawley rats reduces δ -ALAD activity in blood, but this reduction is partially prevented by administration of either thiamine or H₂tspa (but not both) shortly after PbMe₂²⁺. Similarly, the accumulation of lead in kidney and brain is partially prevented by post-PbMe₂²⁺ administration of either thiamine or H₂tspa, but joint administration of both compounds is only effective in the kidney.

(54) Gourlaouen, C.; Parisel, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 553–556.

(55) Tandon, S. K.; Singh, S. *J. Trace Elem. Experiment. Med.* **2000**, *13*, 305–315 (and refs therein).

(56) Bratton, G. R.; Zmudzki, J.; Bell, M. C.; Warnock, L. G. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1981**, *59*, 164–172.

(57) Ghazaly, K. S. *Comp. Biochem. Physiol.* **1991**, *100C*, 417–421.

(58) Olkowski, A. A.; Gooneratne, S. R.; Christensen, D. A. *Toxicol. Lett.* **1991**, *59*, 153–159.

(59) Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Couce, M. D.; Leis, J. R.; Sanchez, A.; Sordo, J.; Suarez-Gimeno, M. I.; Taboada, C.; Zukerman-Schpector, J. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 93–96.

(60) Windheuser, J. J.; Higuchi, T. *J. Pharm. Sci.* **1962**, *51*, 354–364.

(61) Tandon, S. K.; Sharma, B. L.; Singh, S. *Drug Chem. Toxicol.* **1988**, *11*, 71–84.

(62) Steinbaugh, G. E.; Taylor, R. W.; Pfeiffer, D. R. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 1371–1374.

Article

Whereas both solid-state and solution studies show interaction between PbMe_2^{2+} and H_2tspa , NMR experiments show no interaction in either dmsO or water between PbMe_2^{2+} and either thiamine or thiamine diphosphate. Accordingly, the influence of thiamine on the toxicity of organolead(IV) that was observed in vitro and in vivo in this study is ascribed to some indirect biochemical mechanism rather than to direct vitamin-metal interaction.

Acknowledgment. We thank the Spanish Ministry of Education and Science for financial support under

Project CTQ2006-11805 and Spanish Ministry of Science and Innovation under Project CTQ 2009-10738.

Note Added after ASAP Publication. This paper was published on January 20, 2010, with the incorrect artwork for Figure 1. The corrected version was reposted on January 25, 2010.

Supporting Information Available: Tables S1–S3 and CIF files {CCDC numbers 748232 and 748233 for $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{tspa})_2]$ and $[\text{PbPh}_2(\text{tspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$, respectively}. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Inorganic Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio

Interaction of Pb^{2+} , PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} with 3-(phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid: A coordinative and toxicological approach

M. Félix Camiña^a, José S. Casas^{b,*}, M. Victoria Castaño^{b,*}, María D. Couce^c, Angeles Gato^d, Paloma Herbello-Hermelo^e, Agustín Sánchez^b, José Sordo^b, M. Dolores Torres^b

^a Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain

^b Departamento de Química Inorgánica, Facultades de Química e Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain

^c Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidade de Vigo, 36310 Vigo, Galicia, Spain

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain

^e Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatología, Facultad de Química, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Galicia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 September 2009

Received in revised form 8 February 2010

Accepted 9 February 2010

Available online 7 March 2010

Keywords:

Lead complexes
Sulfanylpropenoic acids
X-ray structures
In vitro studies
In vivo studies

ABSTRACT

We investigated the reaction of Pb^{2+} , PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} with 3-(phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid (H_2pspa) to give the complexes $[\text{Pb}(\text{pspa})]$, $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{pspa})_2]$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ (HQ = diisopropylammonium), which were characterized by IR and NMR (^1H , ^{13}C and ^{207}Pb) spectroscopy and by fast atom bombardment (FAB) spectrometry. The structures of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dmsa})]$ -dmsa and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ are interesting examples of unexplored Pb coordination kernels and supramolecular association. Pig renal proximal tubule LLC-PK1 culture cells were used to determine *in vitro* the effect of the pretreatment with H_2pspa (alone or combined with vitamin B_6) and $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$ on the cytotoxicity of PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} by comparing the results with those of *meso*-2,3-dimercaptosuccinic acid (dmsa). The results show that the cell viability was scarcely affected by these agents. The ability of these reagents to decorporate lead was investigated *in vivo* by analysing the lead levels in the liver, kidney, brain and blood. In the case of the dimethyl derivative, and under certain protocols, undesirable effects such as an increase in brain and liver lead levels were detected. These increases were not detected when the diphenyl derivative was assayed but in this case a positive effect was not identified either. The blood lead levels also increased in the case of the dimethyl derivative and the activity of δ -ALAD was significantly recovered upon treatment with vitamin B_6 or H_2pspa ; neither the blood lead levels nor the δ -ALAD activity was modified in the case of the diphenyl derivative.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The world production of lead is probably close to eight million MT [1]. This impressive amount of metal is extensively used throughout the world, mainly in batteries, pigments, rolled extrusions, ammunition and cable sheathing [2]. As a result of these numerous industrial applications, at any given time many living beings are exposed to, and contaminated by, a significant amount of lead both in developed and developing countries. Lead is highly toxic and produces deleterious effects on the hematopoietic and central nervous systems [3] and, as a result, this contamination is currently a major public concern [4]. Even blood levels of lead lower than 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ are linked to undesirable developmental effects in human foetuses and children [5], a problem that may lead to

behavioural handicaps, reading disability, antisocial behaviour and juvenile delinquency [6].

The management of lead toxicity is further complicated due to potential contamination by two different types of lead compounds: inorganic lead [Pb(II) derivatives] and organic lead [Pb(IV) organometallic compounds]. The latter compounds became particularly relevant when tetramethyllead and tetraethyllead were used as antiknock additives in gasoline and, although this practice has been banned in the USA and the EU in the last century, these additives are still used today in many countries [7]. These tetraorganolead compounds are volatile and evolve in the atmosphere to give PbR_3^+ and PbR_2^{2+} species, which are soluble in water and are quite stable and very toxic [8].

Chelation therapy with *meso*-2,3-dimercaptosuccinic acid (dmsa) has been proposed as one of the best options for the treatment of inorganic lead poisoning [9], but this chelating agent has some side effects [10] and does not remove lead from intracellular sites due to its lipophobic nature [11]. There is no specific therapy for intoxication from organic lead compounds [12].

* Corresponding authors. Tel.: +34 981528074; fax: +34 981547102.

E-mail addresses: sergio.casas@usc.es (J.S. Casas), mvcastano@usc.es (M.V. Castaño).

At present, the importance of this toxicological problem and the scarce resources for its treatment make any effort to find new and better chelating agents worthwhile.

We believe that novel and more efficient molecules for lead chelation therapy could be prepared by considering the coordination preferences of the metal. Lead(II) behaves as a borderline acid according to the HSAB principle of Pearson [13] and this behaviour also seems to be applicable to the PbPh_2^{2+} cation [14]. It has recently been suggested that O,S-chelators may have the optimal hard/soft Lewis basicity to match the preferences of Pb(II) [15]. We believe that organolead(IV) cations may exhibit similar preferences.

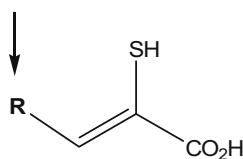
In order to assess this hypothesis further, we selected the 3(aryl)-2-sulfanylpropenoic acids (α -mercaptoacrylic acids, Scheme 1) as O,S-chelators for lead(II), dimethyl- and diphenyllead(IV) cations.

These small ligands are interesting for several reasons. Firstly, they can lose two protons and the resulting dianion has O,S-donor atoms that are well-placed to form five-membered chelate rings. Secondly, the interaction of these species with a metal centre can be modulated by changing the R group, thus offering a plethora of possibilities. Thirdly, it has recently been observed that the α -mercaptoacrylic acid in which R = 4-iodophenyl is a calpain inhibitor and neuroprotective agent [16]. Calpain is a Ca^{2+} -regulated cytosolic cysteine protease that mediates in some cellular functions and has been related with several pathologies, including neurodegenerative diseases and, more recently, in the progression of toxicant-induced liver damage [17]. This protease is activated by an elevated level of intracellular calcium. The same α -mercaptoacrylic acid also inhibits motor neurone death through the irreversible inhibition of the calcium influx through the Ca^{2+} -permeable α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor [18]. As Pb(II) [19] and organolead(IV) [20] compounds influence the neuronal calcium homeostasis, the effects of α -mercaptoacrylic acids on lead toxicity may operate both through chelation and neuronal protection through calpain inhibition or by other inhibition mechanisms.

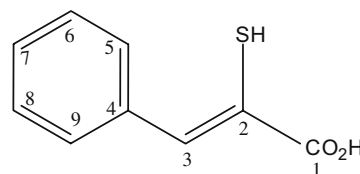
There is some previous evidence concerning the capability of α -mercaptoacrylic acids to mobilize lead(II) in rats, either alone [21] or as a part of a mixed ligand chelation therapy [22] but, to the best of our knowledge, this type of information is not available for organolead(IV) compounds. In these toxicological studies it is assumed that the mobilization of the metal occurs through Pb(II) chelation, but chelates have not been isolated or identified to date.

In an effort to gain new insights into the treatments for poisoning by diorganolead derivatives from chemical and toxicological perspectives we have explored, as described in this paper, the interaction between 3-(phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid (H_2pspa , Scheme 2) and the Pb^{2+} , PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} cations.

The resulting complexes were isolated and identified from a structural point of view and the structures of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dmsO})]\cdot\text{dmsO}$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ (HQ = diisopropylammonium) were determined by X-ray diffraction. The effect of H_2pspa on both dimethyl- and diphenyllead(IV) toxicity was investigated *in vitro* using a cell culture of the pig renal proximal tubule LLC-PK1 and *in vivo* using male albino



Scheme 1.



Scheme 2.

no Sprague–Dawley rats. Additionally, bearing in mind the beneficial, albeit with a mechanism that has yet to be fully clarified, effects of vitamin B₆ [23] and those of Zn(II) [23] on lead(II) intoxication, we have explored *in vitro* and *in vivo* the co-treatment of each of these agents with H_2pspa against the two lead(IV) diorganoderivatives. The combined effect of Zn(II) and H_2pspa was studied using a Zn(II)–pspa complex, $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$.

2. Experimental

2.1. Material and methods

3-(Phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid (H_2pspa) was prepared by condensation of benzaldehyde (Aldrich) and rhodanine (Aldrich), subsequent hydrolysis in an alkaline medium and acidification with HCl [24]. Diphenyllead acetate was prepared by mixing diphenyllead chloride (ABCR) with silver acetate (Aldrich) in methanol. After stirring the mixture for 5 h, the silver chloride was filtered off and the solution was concentrated. A similar procedure with silver nitrate gave diphenyllead nitrate. Dimethyllead acetate was also prepared in a similar way using dimethyllead bromide, synthesized according to Ref. [25], and silver acetate with stirring 2 h. Dimethyllead nitrate was obtained by reaction of the bromide with AgNO_3 in methanol. Lead(II) acetate (Aldrich) and diisopropylamine (Merck) were used as supplied. Elemental analyses were performed with a Carlo-Erba 1108 microanalyser. Melting points were determined with a Büchi apparatus and are uncorrected. IR spectra (KBr pellets) were recorded on a Bruker IFS66V FT-IR spectrophotometer and are reported in the synthesis section using the following abbreviations: vs = very strong and s = strong. Mass spectra were recorded on a Kratos MS50TC spectrometer connected to a DS90 system and operating in FAB mode (Xe, 8 eV) using 3-nitrobenzyl alcohol as a liquid matrix. ^1H , ^{13}C and ^{207}Pb NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker DPX-250, Varian Mercury-300 and Bruker AMX-500 spectrometers operating at 250.13, 300.14 or 500.14 (^1H), 75.46 or 125.76 (^{13}C) and 104.57 MHz (^{207}Pb), in dmsO-d_6 using 5 mm o.d. tubes (^1H and ^{13}C) or in a $\text{dmsO-d}_6/\text{dmsO}$ mixture in 10 mm o.d. tubes (^{207}Pb); chemical shifts are reported relative to TMS using the solvent signal ($\delta^1\text{H} = 2.50$ ppm; $\delta^{13}\text{C} = 39.50$ ppm) as reference or reported (^{207}Pb) relative to an external saturated PbH_4Pb solution ($\delta^{207}\text{Pb} = -178$ ppm) in CDCl_3 . The splitting of proton resonances in the reported ^1H NMR spectra are defined as s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet and sept = septuplet.

2.2. Synthesis

2.2.1. $[\text{Pb}(\text{pspa})]$

A solution of H_2pspa (0.1 g, 0.6 mmol) in ethanol (15 mL) was added to a solution of lead(II) acetate (0.21 g, 0.6 mmol) in water (15 mL) and a beige solid formed immediately. The reaction mixture was stirred for 1 h and the solid was separated by centrifugation and vacuum dried. Yield 75%. Anal. Calc. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{SPb}$: C, 28.0; H, 1.5; S, 8.3%. Found: C, 27.7; H, 1.3; S, 8.2%. IR (cm^{-1}): $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1499vs; $\nu_s(\text{CO}_2)$ 1328vs. FAB peaks at m/z (%): 387 (15)

([Pb(pspa)+H]); 269 (27) ([PbCOS]+H). ^1H NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(3)H 7.49 (s, 1), C(5,9)H 7.98 (d, 2), C(6,8)H 7.32 (t, 2), C(7)H 7.14 (t, 1). ^{13}C NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(1) 182.6, C(2) 138.5, C(3) 133.4, C(4) 137.7, C(5,9) 130.6, C(6,8) 127.8, C(7) 126.2.

2.2.2. [PbMe $_2$ (pspa)]

A solution of H $_2$ pspa (0.08 g, 0.23 mmol) in absolute ethanol (15 mL) was added to a solution of dimethyllead acetate (0.04 g, 0.23 mmol) in absolute ethanol (15 mL) in a dry ice/acetone bath. After 1 h a small amount of solid had appeared and this was separated. The solution was concentrated to reduce the volume and stored for 24 h in the fridge. The resulting crystalline solid was separated by centrifugation and vacuum dried. Yield 41%. Anal. Calc. for C $_{11}$ H $_{12}$ SO $_2$ Pb: C, 31.80; H, 2.91; S, 7.72%. Found: C, 31.96; H, 3.00; S, 7.58%. IR (cm $^{-1}$): $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1523vs; $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1355vs. ^1H NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(3)H 7.55 (s, 1), C(5,9)H 7.95 (d, 2), C(6,8)H 7.35 (t, 2), C(7)H 7.21 (t, 1) CH $_3$ -Pb 1.92 (s, 6) $^2\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb}) = 126.2$ Hz. ^{13}C NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(1) 172.9, C(2) 137.1, C(3) 130.8, C(4) 137.6, C(5,9) 130.8, C(6,8) 128.0, C(7) 126.5, CH $_3$ -Pb 29.9. Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained from the mother liquor.

2.2.3. [PbPh $_2$ (pspa)]

To a suspension of diphenyllead acetate (0.53 g, 1.1 mmol) in water (15 mL) was added a solution of H $_2$ pspa (0.2 g, 1.1 mmol) in ethanol (10 mL). A beige solid formed immediately. The mixture was stirred for 5 h and the solid was filtered off and vacuum dried. Yield 73%. Anal. Calc. for C $_{21}$ H $_{16}$ O $_2$ SPb: C, 46.74; H, 2.97; S, 5.94%. Found: C, 46.85; H, 2.99; S, 6.17%. IR (cm $^{-1}$): $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1523vs; $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1354vs. FAB peaks at m/z (%): 541 (15) ([PbPh $_2$ (pspa)]+H); 439 (75) ([PbPh $_2$ (CO $_2$ S)]+H); 387 (17) ([Pb(pspa)]+H); 285 (100) (PhPb). ^1H NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(3)H 7.68 (s, 1), C(5,9)H 7.99 (d, 2), C(6,8)H 7.43 (t, 2), C(7)H 7.25 (t, 1), Ph: H $_o$ 7.89 (d, 4) $^3\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb}) = 175.0$ Hz; H $_m$ 7.57 (t, 4); H $_p$ 7.39 (t, 2). ^{13}C NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(1) 172.6, C(2) 137.1, C(3) 132.4, C(4) 137.1, C(5,9) 129.9, C(6,8) 128.2, C(7) 127.0; Ph: C $_i$ 162.9, C $_o$ 134.6 $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb}) = 121.2$ Hz, C $_m$ 130.0, C $_p$ 129.8. ^{207}Pb NMR (dms o - d_6 /dms o , ppm): δ -417 ($W_{1/2} = 880$ Hz, $S/N = 9$). Crystals suitable for an X-ray study were obtained from the mother liquor and recrystallization from a dms o solution gave crystals of formula [PbPh $_2$ (pspa)(dms o)] \cdot dms o .

2.2.4. [HQ] $_2$ [Pb(pspa) $_2$]

To a suspension of lead(II) acetate (0.21 g, 0.6 mmol) in ethanol (15 mL) was added diisopropylamine (Q) (0.31 mL, 2.2 mmol). A solution of H $_2$ pspa (0.2 g, 1.1 mmol) in ethanol (15 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h. The resulting beige solid was separated by centrifugation and vacuum dried. The solid was analysed and was found to be [Pb(pspa)]. After the first solid had been isolated another solid precipitated from the mother liquor and this was separated by centrifugation and vacuum dried. Yield 19%. Anal. Calc. for C $_{30}$ H $_{46}$ N $_2$ S $_2$ O $_4$ Pb: C, 46.79; H, 6.02; N, 3.64; S, 8.33%. Found: C, 46.23; H, 6.01; N, 3.61; S, 8.17%. IR (cm $^{-1}$): $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1523vs; $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1332vs; $\delta(\text{NH}_2^+)$ 1605s. FAB peaks at m/z (%): 1157 (10) ([Pb(pspa)] $_3$ -H); 773 (20) ([Pb(pspa)] $_2$ +H); 488 (40) ([Pb(pspa)]+HQ); 387 (50) ([Pb(pspa)]+H). ^1H NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(3)H 7.41 (s, 2), C(5,9)H 8.00 (d, 4), C(6,8)H 7.25 (t, 4), C(7)H 7.07 (t, 2), HQ: CH $_3$ 1.16 (d, 24), CH 3.31 (sept, 4). ^{13}C NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(1) 179.5, C(2) 142.0, C(3) 131.0, C(4) 138.5, C(5,9) 129.9, C(6,8) 127.5, C(7) 125.5, HQ: CH $_3$ 19.2, CH 46.0.

2.2.5. [HQ] $_2$ [PbPh $_2$ (pspa) $_2$]

A suspension of diphenyllead acetate (0.27 g, 0.6 mmol) in methanol (30 mL) was added to a solution of H $_2$ pspa (0.2 g, 1.1 mmol) and diisopropylamine (0.16 mL, 1.1 mmol) in ethanol

(15 mL). The mixture was stirred for 2 h and the resulting solid was separated by centrifugation and dried under vacuum. The solid was analysed and was found to be [Ph $_2$ Pb(pspa)]. After this solid was removed another solid precipitated from the mother liquor and this was separated by centrifugation and vacuum dried. Yield 19%. Anal. Calc. for C $_{42}$ H $_{52}$ N $_2$ S $_2$ O $_4$ Pb: C, 54.82; H, 5.70; N, 3.04; S, 6.97%. Found: C, 54.32; H, 6.29; N, 3.32; S, 6.54%. IR (cm $^{-1}$): $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1545vs; $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ 1341vs; $\delta(\text{NH}_2^+)$ 1612s. FAB peaks at m/z (%): 642 (11) ([PbPh $_2$ (pspa)]+HQ); 541 (31) ([PbPh $_2$ (pspa)]+H). ^1H NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(3)H 7.50 (s, 2), C(5,9)H 8.01 (d, 4), C(6,8)H 7.33 (m, 4), C(7)H 7.15 (t, 2), HQ: CH $_3$ 1.11 (d, 24), CH 3.18 (s, 4); Ph: H $_o$ 8.01 (d, 4) $^3\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb}) = 167.7$ Hz; H $_m$ 7.33 (m, 4); H $_p$ 7.22 (t, 2). ^{13}C NMR (dms o - d_6 , ppm): δ C(1) 171.5, C(2) 140.3, C(3) 127.2, C(4) 137.9, C(5,9) 128.9, C(6,8) 127.2, C(7) 125.2, HQ: CH $_3$ 18.5, CH 45.3; Ph: C $_i$ 165.5, C $_o$ 134.4, $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb}) = 111.4$ Hz, C $_m$ 127.2, C $_p$ 127.2. ^{207}Pb NMR (dms o - d_6 /dms o , ppm): δ -533 ($W_{1/2} = 1190$ Hz, $S/N = 6$). Crystals suitable for an X-ray diffraction were obtained from the mother liquor.

2.3. X-ray studies

Single crystals were mounted on glass fibres in a Bruker APEXII automatic diffractometer. Data were collected at 240 K for [PbPh $_2$ (pspa)(dms o)] \cdot dms o and 100 K for [PbMe $_2$ (pspa)], [PbPh $_2$ (pspa)] and [HQ] $_2$ [PbPh $_2$ (pspa) $_2$] using Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). The crystal data, experimental details and refinement results are summarized in Table 1.

Corrections for Lorentz effects, polarization [26] and semi-empirical (ψ scan) [27,28] absorption were carried out. The structures were solved using direct methods [29]. In the refinement the non-H atoms were treated anisotropically [29]. All hydrogen atoms were placed at calculated positions except C(3)H in [PbPh $_2$ (pspa)(dms o)] \cdot (dms o) and the hydrogen of the atoms C(3), C(12), C(44), C(41), C(51), C(54), N(1) and N(2) in [HQ] $_2$ [PbPh $_2$ (pspa) $_2$], which were located from difference Fourier maps.

Attempts to solve the structure of [PbPh $_2$ (pspa)] in the centrosymmetric space group C2/m were unsuccessful and therefore the chiral C2 group was finally chosen. However, the value of the Flack parameter (0.484) suggests racemic twinning that may also be responsible for the lack anisotropic refinement of the carbon phenyl atoms. In the final model these were included as dependent atoms in a rigid group. In addition, the anisotropic refinement of atoms C1 and C3 was restrained to isotropic behaviour (ISOR label) although the equivalent isotropic parameter was free to vary.

The scattering factors were taken from the International Tables for Crystallography [30]. The main calculations were performed with SHELXL-97 [29] and figures were plotted with ORTEP-3 [31] and Mercury [32].

2.4. The *in vitro* study

2.4.1. Reagents

Phosphoric acid, formic acid, acetic acid and crystal violet (Pan-reac), glutaraldehyde and 2-(*N*-morpholino)ethanesulfonic acid (MES), *L*-glutamine and fetal bovine serum (FBS) (Sigma), pig renal proximal tubule LLC-PK1 cells from the American Tissue Culture Collection (ATCC), Eagle's minimum essential medium (EMEM) from ATCC and Medium 199 (Sigma), [HQ] $_2$ [Zn(pspa) $_2$] prepared according to Ref. [33], vitamin B $_6$ (pyridoxine hydrochloride, PN-HCl) (Sigma) and *meso*-2,3-dimercaptosuccinic acid (dmsa, Aldrich).

2.4.2. Solutions

The compounds were dissolved in deionised water and sterilized using a 0.20 μm filter. The pH of the H $_2$ pspa and dmsa solu-

Table 1Crystal structure and refinement data for [PbMe₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO and [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

Compound	[PbMe ₂ (pspa)]	[PbPh ₂ (pspa)]	[PbPh ₂ (pspa)(dmsO)]·dmsO	[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]
Empirical formula	PbC ₁₁ H ₁₂ O ₂ S	PbC ₂₁ H ₁₆ O ₂ S	PbC ₂₅ H ₂₈ O ₄ S ₃	PbC ₄₂ H ₅₄ N ₂ O ₄ S ₂
Formula weight	415.46 g/mol	539.59 g/mol	695.84 g/mol	922.18 g/mol
Temperature (K)	100	110	240	100
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system, space group	Orthorhombic Pbca	Monoclinic C2	Triclinic P-1	Monoclinic P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 11.6697(4) Å b = 10.3646(4) Å c = 19.6047(6) Å	a = 17.637 (5) Å b = 6.36233 (19) Å c = 16.121 (5) Å β = 93.363 (5)°	a = 9.7315 (2) Å b = 11.2992(3) Å c = 13.1868(3) Å α = 72.579(1)° β = 73.744(1)° γ = 89.315(1)°	a = 9.4688 (7) Å b = 25.4322(17) Å c = 18.9038(14) Å β = 90.088(4)°
Volume (Å ³)	2371.22(14)	1805.8 (9)	1324.09(4)	4552.26(6)
Z, D _{calc} (Mg/m ³)	8, 2.328	4, 1.985	2, 2.030	4, 1.773
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	14.383	9.469	9686	5739
R(0 0 0)	1536	1024	767.8	2447.4
Crystal size (mm)	0.15 × 0.07 × 0.05	0.15 × 0.03 × 0.03	0.24 × 0.16 × 0.13	0.37 × 0.06 × 0.04
θ range for data collection (°)	2.08–26.38	1.27–26.02	1.69–27.51	1.34–26.02
Index ranges	0 ≤ h ≤ 14, 0 ≤ k ≤ 12, 0 ≤ l ≤ 24	-21 ≤ h ≤ 21, -7 ≤ k ≤ 7, 0 ≤ l ≤ 19	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 15, 0 ≤ l ≤ 17	-11 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 31, 0 ≤ l ≤ 23
Reflections collected/unique [R _{int}]	21,217/2430 [0.0516]	9413/3545 [0.0377]	99,924/6579 [0.0351]	84,593/8957 [0.0840]
Completeness to theta	100.0% (θ = 26.38)	99.7% (θ = 26.02)	99.7% (θ = 28.36)	100.0% (θ = 26.02)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data/parameters	2430/135	3545/191	6579/302	8957/500
Goodness-of-fit on F ²	1.064	1.165	1.085	1.086
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0489 wR ₂ = 0.1256	R ₁ = 0.0339 wR ₂ = 0.0776	R ₁ = 0.0270 wR ₂ = 0.0737	R ₁ = 0.0489 wR ₂ = 0.1314
R indices (all data)	R ₁ = 0.0622 wR ₂ = 0.1354	R ₁ = 0.0459 wR ₂ = 0.0868	R ₁ = 0.0296 wR ₂ = 0.0750	R ₁ = 0.0666 wR ₂ = 0.1386
Largest difference in peak and hole (e Å ⁻³)	8.548/-5.364	2.562/-1.280	3.969/-1.245	4.121/-1.423

tions was adjusted to a neutral value with NaHCO₃. The solutions were diluted with the medium to give the appropriate concentrations.

2.4.3. Cell culture

Frozen LLC-PK1 cells were thawed in a 75 cm² cell culture flask in Medium 199 supplemented with 3% FBS and 1.5 g/L NaHCO₃ and maintained at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere, with the medium replaced twice a week.

2.4.4. Cytotoxicity assay

The inhibition of cell proliferation induced by PbMe₂(NO₃)₂ and PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O was measured using a crystal violet staining method [34].

Cells were seeded in a 96-well microplate (1 × 10⁴ cells/well) in 100 μL of growth medium and maintained at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere during 24 h. The growth medium was replaced by fresh medium and after 24 h different concentrations of the compounds to be assayed were added and cells maintained at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere for 24 h. After this time, cells were fixed to the plate with 10 μL of 11% glutaraldehyde for 15 min at room temperature. The medium was removed and cells were washed four times with deionized water.

Cells were stained with 100 μL of a 0.1% crystal violet solution (0.1 g of crystal violet in 100 mL of 200 mM phosphoric acid, 200 mM formic acid and 200 mM MES; pH = 6) for 15 min at room temperature. The solution was removed and the plate was washed with deionized water four times and dried. In order to achieve a homogenous coloration in all wells 100 μL of 10% acetic acid was added to the wells and the plate was gently shaken at room temperature for 15 min.

Absorbance was read at 595 nm in a microplate reader (BioRad Microplate Reader model 680). All assays were performed with quadruplicate points.

2.4.5. Protective assay

Cells were seeded in a 96-well microplate and maintained at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere for 24 h. The appropriate cytoprotective compound was added to the wells and 24 h later the appropriate Pb compound was added at different concentrations in the range 1–1000 μM. Cells were maintained at 37 °C in a 5% CO₂ atmosphere for 24 h and then cell viability was measured using the crystal violet staining method described above. The results are expressed as 100× the ratio of the measured absorbance in wells containing compounds and the absorbance measured in blank wells (cells with medium and vehicle).

2.5. The in vivo study

2.5.1. Animals and protocols

Thirty male albino Sprague–Dawley rats weighing 110–130 g were divided into five groups, each containing six rats. The animals were maintained on a standard pellet diet and water ad libitum and kept individually housed in metabolic cages for 24 h.

The experiment started with the intraperitoneal administration of lead and continued with the i.p. administration of the agents according to the following Protocols:

Protocol A: 36.1 mg/kg PbMe₂(NO₃)₂ (or 52.1 mg/kg PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O) followed after 30 min by a single 65 mg/kg dose of PN-HCl.

Protocol B: 36.1 mg/kg PbMe₂(NO₃)₂ (or 52.1 mg/kg PbPh₂(NO₃)₂·2H₂O) followed after 30 min by a single 36 mg/kg dose of H₂pspa.

Protocol C: 36.1 mg/kg $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ (or 52.1 mg/kg $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) followed after 30 min by a single 65 mg/kg dose of PN-HCl and after 60 min a single 36 mg/kg dose of H_2pspa .

Protocol D: 36.1 mg/kg $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ (or 52.1 mg/kg $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) followed after 30 min by a single 62.3 mg/kg dose of $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$.

Pb-treated group: 36.1 mg/kg $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ (or 52.1 mg/kg $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

$\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$, $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and PN-HCl (the latter neutralized with NaHCO_3) were dissolved in milli-Q water and were administered intraperitoneally at different doses while maintaining a constant volume of 10 mL/kg. H_2pspa and $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$ were administered as micelle solutions using Pluronic F127 (BASF). The doses of these latter agents for protocols B–D were selected to give a metal/ligand molar ratio of 1:2. The safety of these doses was previously tested in rats; intraperitoneally injected animals showed neither abnormal behaviour nor mortality 15 days after injection.

The animals were controlled for 7 days; after this time they were sacrificed after a short period of CO_2 exposition and the blood was collected from the animals into heparinised tubes by cardiac puncture. Liver, kidney and brain samples were removed from the animals for the determination of lead levels. A group of animals (denoted the control group) was maintained under the same conditions but i.p. lead was not injected; after 7 days these animals were sacrificed and the body organs and blood extracted to determine the lead concentrations.

2.5.2. Lead analyses

Body organ were lyophilized and powdered. These samples were subsequently digested with a mixture of nitric acid and H_2O_2 in a microwave-assisted digestion process. Lead concentrations in these samples were determined using a Perkin–Elmer 3110 atomic absorption spectrometer (217.0 nm, flame) and values are given as $\mu\text{g/g}$ tissue. A Perkin–Elmer 1100 B atomic absorption spectrometer (283.3 nm, electrothermal atomization) was used for the direct lead determination in blood and the values are given as $\mu\text{g/L}$ (control group) or mg/L. All determinations were carried out in triplicate.

2.5.3. δ -ALA-D activity in erythrocytes

Blood samples were collected in a heparinised tube and 100 μL were frozen in liquid nitrogen until analysis [35]. The activity of blood δ -ALAD was assayed according to the procedure of Berlin and Schaller [36]. Briefly, 100 μL of frozen blood was mixed with 700 μL of distilled water and the sample was incubated at 37 °C for 10 min for complete hemolysis. Four fractions of 200 μL each were separated and in two of these the reaction was initiated by adding 100 μL of δ -aminolevulinic acid hydrochloride (ALA, Aldrich) (10 mM in phosphate buffer 100 mM pH 6.4) while in the other two (blanks) 100 μL of HgCl_2 (Aldrich) 50 mM in TCA 10% was added. All of the samples were reacted at 37 °C for 60 min. The reaction was stopped by the addition of 100 μL HgCl_2 (50 mM in 10% TCA) and 100 μL of ALA (10 mM in phosphate buffer 100 mM pH 6.4) to the blanks. The product was detected at 555 nm using a modified Ehrlich's reagent and its concentration was calculated using a molar absorption coefficient of $6.1 \times 10^4 \text{ LM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ for the Ehrlich-PBG salt. Results are given as $\mu\text{mol ALA min}^{-1} \text{ L}^{-1}$ erythrocyte and were corrected for reagent blank.

2.5.4. Statistical evaluation

Results are expressed as mean \pm SEM. One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test was used to analyse the results, with $p < 0.05$ considered significant.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

3-(Phenyl)-2-sulfanylpropenoic acid reacted with lead(II) acetate and dimethyl- or diphenyllead acetate to give the 1:1 complexes $[\text{Pb}(\text{pspa})]$ and $[\text{PbR}_2(\text{pspa})]$ (R = Me, Ph). These complexes, in which the *pspa* ligand is bideprotonated, are air-stable and insoluble in common organic solvents – except for *dmf* and *dms**o*, in which they are sparingly soluble. All three compounds have a decomposition point higher than 200 °C without melting.

When reactions were carried out in the presence of diisopropylamine (Q), the 2:1:2 compounds $[\text{HQ}]_2[\text{Pb}(\text{pspa})_2]$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ were obtained. The yields of these reactions are lower than those without diisopropylamine due to the initial formation of a proportion of the 1:1 complexes. Only after this solid had been removed from the reaction mixture did slow concentration of the mother liquor lead to the 2:1:2 compound. These compounds, which also have a decomposition point higher than 200 °C without melting, have a higher solubility in *dmf* and *dms**o* than the aforementioned 1:1 compounds.

The FAB spectra of the 1:1 complexes contain a peak for the protonated molecular ion, which was not found for the diisopropylammonium-containing complexes. In the latter case, only peaks due to metallated species containing one *pspa* fragment were identified; the presence of these species is indicative of the cleavage of the Pb–S and Pb–O bonds under the FAB conditions.

3.2. X-ray crystal structures

The crystal structures of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dms})\text{dms}]$ and $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ illustrate the possibilities for the Pb atom to increase its coordination number to give interesting and, in some cases, unexplored coordination kernels – including different examples of supramolecular association.

The molecular structure of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ is shown in Fig. 1a along with the numbering scheme used. The crystal parameters and experimental details for data collection are given in Table 1 and a selection of bond distances and angles is given in Table 2.

The structure consists of $\text{PbMe}_2(\text{pspa})$ molecules that are associated in a supramolecular arrangement to give a polymeric structure in chains, as shown in Fig. 1b. In this chain each Pb atom is coordinated to two methyl-C atoms, to the S(1) and O(11) atoms of a bidentate chelate pspa^{2-} ligand and to the O(12) atom of a carboxylate group of a neighbouring molecule. This arrangement gives a coordination polyhedron that is closer to a square pyramid, with the S(1) atom in the apical position, than to a trigonal bipyramid ($\tau = 0.20$ [37]). The Pb–C bond lengths (Table 2) are unremarkable and the Pb–S distance is only slightly longer than the sum of the covalent radii of Pb and S (2.51 Å [38]). The difference with the equivalent sum of Pb and O radii (2.12 Å) is greater in the case of both the intra- and intermolecular Pb–O bond lengths, which are practically equal.

As in the free ligand [33], the *pspa* fragment is quasi-planar with the phenyl ring making an angle of 6.5° with the least-squares plane defined by C(3)C(2)S(1)C(1)O(12) (r.m.s. 0.0423). The main changes in the structural parameters as a result of complexation and deprotonation concern the fragment close to the S,O-donor atoms, i.e. the C(S)–COO fragment. The C–S bond does not change significantly and the bond distances of the two C–O bonds of the COO group go from 1.219(4) and 1.318(4) Å in the free ligand (typical of the C–O and C=O bonds in an ordered carboxylic acid [39]) to 1.254(12) and 1.277(12) Å; this change is consistent with the formation of a carboxylate group. The bidentate and bridging

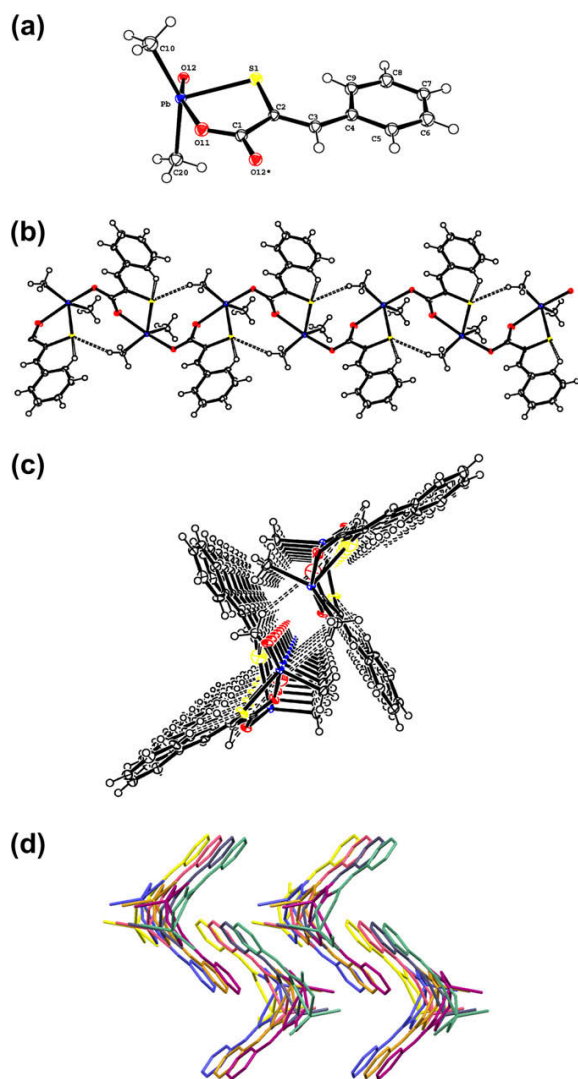


Fig. 1. $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$. (a) Molecular structure with numbering scheme; (b) supramolecular association to give chains; (c) the hydrogen bonds between chains; and (d) packing of the chains in the crystal.

behaviour of this group only opens the $\text{O}(11)\text{--C}(1)\text{--O}(12)$ angle slightly, from $121.9(3)^\circ$ in the free ligand to the value of $122.4(9)^\circ$ shown in Table 2.

An intermolecular $\text{Pb}\text{--O}$ bond is formed that is of comparable strength to the aforementioned intramolecular bond and this connects the $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ units in a zig-zag polymeric chain, as shown in Fig. 1b. In this chain there are intrachain hydrogen bonds in which the phenyl and methyl groups interact with the S atom (Table 3). The distance between two contiguous Pb atoms is 5.548 \AA and the vectors linking pairs of three contiguous Pb atoms make an angle of 138.15° . An alternative view of these Y-shaped chains is shown in Fig. 1c along with the $\text{C}(20)\text{--H}(20\text{B})\text{--O}(12)$ hydrogen bond (Table 3), which bonds to two inverted chains to give a double chain packed with other independent double chains in the crystal running parallel to the y axis, as shown in Fig. 1d.

The molecular structure of $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$ is shown in Fig. 2a along with the numbering scheme used. The crystal parameters

and experimental details for data collection are given in Table 1 and a selection of bond distances and angles is given in Table 2.

The structure is similar to that of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ and consists of molecules that are associated to give chains, as shown in Fig. 2b. In the chain each Pb atom is coordinated to two phenyl-C atoms, to the S(1) and O(11) atoms of a bidentate chelate pspa ligand and to the O(12) atom of a carboxylate group of a neighbouring molecule. This arrangement gives a coordination polyhedron intermediate between a square pyramid and a trigonal bipyramid ($\tau = 0.4$ [37]). The two $\text{Pb}\text{--O}$ distances are almost equal in this complex, with these values even closer than in the dimethyl derivative. The fundamental difference between these two structures is that, unlike in the complex $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$ discussed above, in the zig-zag chain formed in $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$ all molecules have the same orientation within the chain (Fig. 2b), with two contiguous Pb atoms located at 6.362 \AA . Hydrogen bonds (Table 3) are now only formed within the chain, meaning that the network can be described as consisting of independent chains parallel to the y axis (Fig. 2c).

To the best of our knowledge neither a similar supramolecular association nor a C_2SO_2 environment have been previously described for Pb, a situation that precludes any direct comparison with similar complexes. However, in a previous publication [40] we described the structure of $[\text{SnEt}_2(\text{pyspa})]$ ($\text{pyspa} = 3\text{-(2-pyridyl)-2-sulfanylpropenoate}$), in which the ligand shows a coordination mode similar to that of pspa, with the tin atom having an SnC_2SO_2 kernel and the $\text{SnEt}_2(\text{pyspa})$ units supramolecularly associated in zig-zag chains as in $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$.

The molecular structure of $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dmsO})]$ is shown in Fig. 3a along with the numbering scheme used. The crystal parameters and experimental details for data collection are given in Table 1 and a selection of bond distances and angles is given in Table 2.

The structure consists of $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})(\text{dmsO})]$ molecules that are associated to give a dimeric structure, as shown in Fig. 3a. In the dimeric unit each Pb atom is coordinated to two phenyl-C atoms, to the S and O atoms of a pspa^{2-} ligand, to an O atom of a dmsO ligand and to an O atom of the carboxylate group of a neighbouring molecule to give a distorted octahedral environment.

In this environment the $\text{Pb}\text{--C}$ bond distances are unremarkable and the $\text{Pb}\text{--S}$ bond distance is longer than the sum of the covalent radii of Pb and S. As can be seen from the results in Table 2, the three $\text{Pb}\text{--O}$ bond distances are different and all of them are larger than the sum of the covalent radii of Pb and O. The bond formed between the Pb atom and the O atom of the carboxylate group of the chelate pspa^{2-} ligand, $\text{Pb}\text{--O}(11)$, has the lowest value and the bond between the Pb atom and the O atom of a carboxylate group of the neighbouring molecule in the dimeric unit, $\text{Pb}\text{--O}(11)^{***}$, has the highest value. These two bonds create a rhomboid planar Pb_2O_2 ring (r.m.s. 0.0262) in which the two Pb atoms are 4.193 \AA apart. The structural parameters of this ring are similar to those previously reported for the dimeric complex $[\text{PbPh}_2(\text{SalAp})]$ ($\text{H}_2\text{SalAp} = \text{salicylideneamino-}o\text{-hydroxybenzene}$) [41].

With respect to the angles around the metal, the most significant distortion from an ideal octahedral geometry in the $\text{PbS}(1)\text{O}(3)\text{O}(11)^{***}\text{O}(11)$ plane (r.m.s. 0.0812) corresponds to the angles $\text{O}(3)\text{--Pb}\text{--O}(11)^{***}$ and $\text{O}(11)\text{--Pb}\text{--O}(11)^{***}$, although the $\text{C}\text{--Pb}\text{--C}$ angle is also significantly lower than the 180° expected for an ideal $\text{C}\text{--Pb}\text{--C}$ angle in a non-distorted octahedron.

The phenyl rings, which are tilted towards the $\text{O}(3)\text{--Pb}\text{--O}(11)^{***}$ angle, form an angle of 34.66° with one another. Both the $\text{C}\text{--Pb}\text{--C}$ angle and the angle between rings can be influenced by the $\text{C}(11)\text{--H}(11)\text{--O}(12)^f$ hydrogen bond (Table 3), which together with the $\text{Pb}\text{--O}(11)^{***}$ bond contributes to stabilize the dimeric unit.

The supramolecular association in the crystal is completed by the formation of hydrogen bonds that involve the coordinated dmsO molecules (Fig. 3b, Table 3). These bonds link the dimeric

Table 2Selected bond lengths (Å) and angles (°) in and [PbMe₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO and [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

[PbMe ₂ (pspa)]		[PbPh ₂ (pspa)]		[PbPh ₂ (pspa)(dmsO)]·dmsO		[HQ] ₂ [PbPh ₂ (pspa) ₂]	
Pb environment							
Pb–S(1)	2.529(2)	Pb–S(1)	2.496(3)	Pb–S(1)	2.5779(9)	Pb–S(1)	2.6198(18)
Pb–O(11)	2.393(8)	Pb–O(11)	2.322(8)	Pb–O(11)	2.288(3)	Pb–S(2)	2.5975(19)
Pb–O(12)	2.376(6)	Pb–O(12)**	2.329(9)	Pb–O(11)***	2.637(3)	Pb–O(11)	2.569(5)
Pb–C(10)	2.172(10)	Pb–C(10)	2.151(6)	Pb–O(3)	2.515(3)	Pb–O(21)	2.480(5)
Pb–C(20)	2.164(10)	Pb–C(20)	2.182(7)	Pb–C(10)	2.169(4)	Pb–C(20)	2.191(7)
				Pb–C(20)	2.163(4)	Pb–C(30)	2.201(7)
S(1)–Pb–O(11)	75.15(18)	S(1)–Pb–O(11)	78.5(2)	S(1)–Pb–O(11)	75.97(7)	S(1)–Pb–S(2)	85.02(6)
S(1)–Pb–O(12)	89.67(17)	S(1)–Pb–O(12)**	80.5(2)	S(1)–Pb–O(11)***	139.41(6)	S(1)–Pb–O(11)	71.23(11)
O(11)–Pb–O(12)	160.5(2)	O(11)–Pb–O(12)**	159.0(3)	S(1)–Pb–O(3)	84.00(10)	S(1)–Pb–O(21)	158.19(13)
O(11)–Pb–C(10)	95.2(4)	O(11)–Pb–C(10)	95.6(3)	S(1)–Pb–C(10)	102.84(12)	S(1)–Pb–C(20)	101.6(2)
O(11)–Pb–C(20)	86.5(3)	O(11)–Pb–C(20)	84.5(3)	S(1)–Pb–C(20)	103.40(11)	S(1)–Pb–C(30)	103.9(2)
O(12)–Pb–C(10)	99.6(4)	O(12)–Pb–C(10)	92.9(3)	O(11)–Pb–O(11)***	63.44(10)	S(2)–Pb–O(11)	155.61(11)
O(12)–Pb–C(20)	87.4(3)	O(12)–Pb–C(20)	102.8(3)	O(11)–Pb–O(3)	159.96(12)	S(2)–Pb–O(21)	73.51(12)
C(10)–Pb–C(20)	148.7(4)	C(10)–Pb–C(20)	135.0(3)	O(11)–Pb–C(10)	100.89(15)	S(2)–Pb–C(20)	108.7(2)
				O(11)–Pb–C(20)	98.54(14)	S(2)–Pb–C(30)	100.49(19)
				O(11)–Pb–O(3)	136.60(11)	O(11)–Pb–O(21)	130.50(16)
				O(11)–Pb–C(10)	85.20(12)	O(11)–Pb–C(20)	82.2(2)
				O(11)–Pb–C(20)	83.78(12)	O(11)–Pb–C(30)	80.6(2)
				O(3)–Pb–C(10)	83.63(15)	O(21)–Pb–C(20)	82.2(2)
				O(3)–Pb–C(20)	85.72(14)	O(21)–Pb–C(30)	84.1(2)
				C(10)–Pb–C(20)	150.41(18)	C(20)–Pb–C(30)	142.5(3)
Ligand							
S(1)–C(2)	1.744(9)	S(1)–C(2)	1.764(11)	S(1)–C(2)	1.763(4)	S(1)–C(2)	1.762(7)
O(12)–C(1)	1.276(12)	O(12)–C(1)	1.08(3)	O(11)–C(1)	1.289(4)	O(11)–C(1)	1.272(9)
O(11)–C(1)	1.255(12)	O(11)–C(1)	1.32(3)	O(12)–C(1)	1.233(5)	O(12)–C(1)	1.239(9)
C(1)–C(2)	1.520(13)	C(1)–C(2)	1.589(19)	C(1)–C(2)	1.520(5)	C(1)–C(2)	1.528(10)
C(2)–C(3)	1.361(13)	C(2)–C(3)	1.299(19)	C(2)–C(3)	1.344(5)	C(2)–C(3)	1.356(10)
						S(2)–C(11)	1.749(7)
						O(21)–C(10)	1.259(9)
Pb–S(1)–C(2)	100.5(3)	Pb–S(1)–C(2)	100.4(4)	Pb–S(1)–C(2)	100.66(12)	O(22)–C(10)	1.267(9)
C(1)–O(11)–Pb	120.9(6)	C(1)–O(11)–Pb	123.1(13)	C(1)–O(11)–Pb	125.5(2)	C(10)–C(11)	1.526(10)
S(1)–C(2)–C(1)	118.3(7)	S(1)–C(2)–C(1)	122.0(12)	S(1)–C(2)–C(1)	118.7(3)	C(11)–C(12)	1.364(11)
S(1)–C(2)–C(3)	124.4(7)	S(1)–C(2)–C(3)	112(2)	C(2)–C(1)–O(11)	118.2(3)		
C(2)–C(1)–O(11)	119.3(9)	C(2)–C(1)–O(11)	127.4(13)	O(12)–C(1)–O(11)	121.2(3)	S(1)–C(2)–C(1)	119.0(5)
O(12)–C(1)–O(11)	122.4(9)	O(12)–C(1)–O(11)	120.7(16)	O(12)–C(1)–C(2)	120.6(3)	O(11)–C(1)–O(12)	124.4(7)
O(12)–C(1)–C(2)	118.2(8)	O(12)–C(1)–C(2)	157(2)	C(2)–C(3)–C(4)	132.5(4)	O(11)–C(1)–C(2)	118.1(6)
C(2)–C(3)–C(4)	132.6(10)	C(2)–C(3)–C(4)				C(2)–C(3)–C(4)	133.2(7)
						S(2)–C(11)–C(10)	119.6(6)
						O(21)–C(10)–O(22)	122.1(7)
						O(21)–C(10)–C(11)	119.2(7)
						C(11)–C(12)–C(13)	132.5(7)

* $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$.** $x, y + 1, z$.*** $-x + 2, -y, -z + 2$.

units to form chains running parallel to the y axis, as shown in Fig. 3c.

The structure and the numbering scheme for [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] are shown in Fig. 4a. Selected distances and angles for this complex are listed in Table 2.

The crystal consists of diisopropylammonium cations and [PbPh₂(pspa)₂]²⁻ anions. In the anion the Pb atom is coordinated to two phenyl-C atoms and to two S and two O atoms from two pspa fragments, which are coordinated in an S,O-bidentate chelate manner. This arrangement gives a distorted octahedral environment in which Pb, O(11), S(1), O(21) and S(2) are in a plane (r.m.s. 0.0774) and the two phenyl rings are point upwards and downwards from this plane. The two phenyl rings make an angle of 27.09° with one another.

In this PbC₂S₂O₂ kernel the Pb–C bond distances are again unremarkable, with the two Pb–S and Pb–O bond distances being slightly different but longer than the sum of the respective covalent radii and longer than the Pb–S and the intramolecular Pb–O bond distances found in the diphenyllead derivative described previously. As far as the angles around the metal are concerned, the most marked distortion in the PbS₂O₂ plane, compared to the angles of an ideal octahedron, are the S–Pb–O angles that define each ligand, which are both lower than the ideal angle, and the O–Pb–O

angle, which is greater than the ideal angle. Furthermore, the C–Pb–C angle is lower than the 180° expected for an ideal situation, with the phenyl rings tilted towards the highest O–Pb–O angle.

Despite the differences in bond distances and bond angles around the metal, due in part to the type of S- and O-donor atoms and the structure of the ligands present in the complexes, this kernel closely resembles those in [PbPh₂{S₂CP(O)Ph₂}₂] [42] and in [PbPh₂{PhC(S)CHC(O)Ph}₂] [43].

It can be seen from the results in Table 2 that the structural parameters for the two pspa fragments in the [PbPh₂(pspa)₂]²⁻ anion are only slightly different; however, both ligands have a different planarity.

The diisopropylammonium cations and the [PbPh₂(pspa)₂]²⁻ anions are hydrogen bonded. (Table 3, Fig. 4b). The network of bonds leads to the formation of a chain in which the pspa fragments of alternate anions are oriented towards the external part of the chain. A view of the packing of these chains, which are parallel to x axis, is shown in Fig. 4c.

3.3. Spectroscopy studies

Comparison of the IR spectra of these compounds with that of the free H₂pspa ligand shows the disappearance of the ν(S–H)

Table 3

Structural parameters (Å, °) describing intra- and intermolecular hydrogen bonding in the complexes [PbMe₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)], [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO and [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂].

D–H···A	d(D–H)	d(H···A)	d(D···A)	>DHA
<i>[PbMe₂(pspa)]</i>				
C(9)–H(9)···S(1)	0.93	2.53	3.212(10)	130.0
C(20)–H(20B)···O(11) ^a	0.96	2.91	3.655(12)	135.1
C(20)–H(20C)···S(1) ^b	0.96	2.70	3.592(11)	154.5
<i>[PbPh₂(pspa)]</i>				
C(5)–H(5)···S(1) ^c	0.95	2.96	3.789(7)	146.9
C(15)–H(15)···O(11) ^d	0.95	2.74	3.599(10)	150.6
<i>[PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO</i>				
C(11)–H(11)···O(12) ^e	0.93	2.58	3.334(7)	138.7
C(32)–H(32C)···O(12) ^e	0.96	2.61	3.267(7)	126.1
C(9)–H(9)···O(4) ^f	0.93	2.58	3.440(6)	153.9
<i>[HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂]</i>				
N(1)–H(11 N)···O(22)	0.83(10)	2.07(10)	2.896(9)	172(9)
N(1)–H(12 N)···O(22) ^g	0.84(9)	1.97(10)	2.776(9)	161(8)
N(2)–H(21 N)···O(11) ^h	0.90(8)	1.96(9)	2.841(8)	165(7)
N(2)–H(22 N)···O(12) ⁱ	0.88(11)	1.81(11)	2.686(9)	177(10)

^a Symmetry code: $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, -z + 1$.

^b Symmetry code: $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, z$.

^c Symmetry code: $x, +y - 1, z$.

^d Symmetry code: $x, y + 1, z$.

^e Symmetry code: $-x + 2, -y, -z + 2$.

^f Symmetry code: $-x + 2, -y + 1, -z + 1$.

^g Symmetry code: $-x + 1, -y, -z + 1$.

^h Symmetry code: $-x + \frac{1}{2}, y + \frac{1}{2}, -z + \frac{1}{2}$.

ⁱ Symmetry code: $x - \frac{1}{2}, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$.

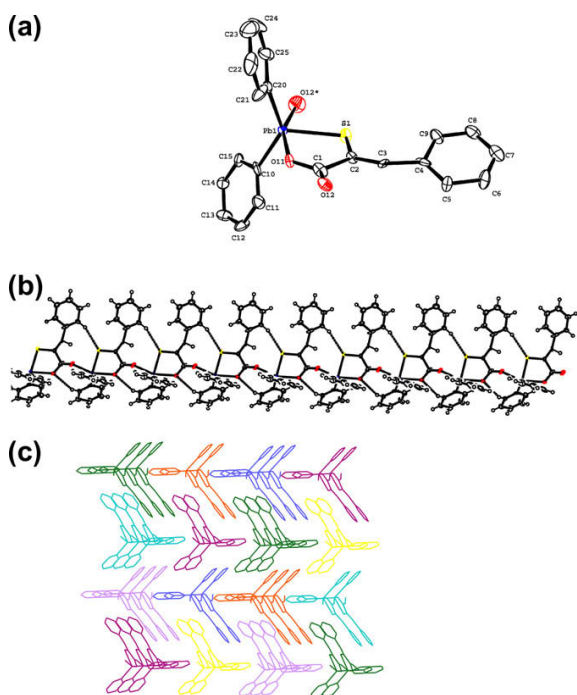


Fig. 2. [PbPh₂(pspa)]. (a) Molecular structure with numbering scheme; (b) supramolecular association to give chains; and (c) view of the chains approximately parallel to the y axis.

band, which was observed at 2567 cm⁻¹ in the spectrum of the free ligand. Furthermore, the vibrations of the CO₂H group [$\nu(\text{C}=\text{O})$, 1670, $\delta(\text{O}-\text{H})$, 1416 and $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1266 cm⁻¹] were replaced by bands typical of the carboxylate group.

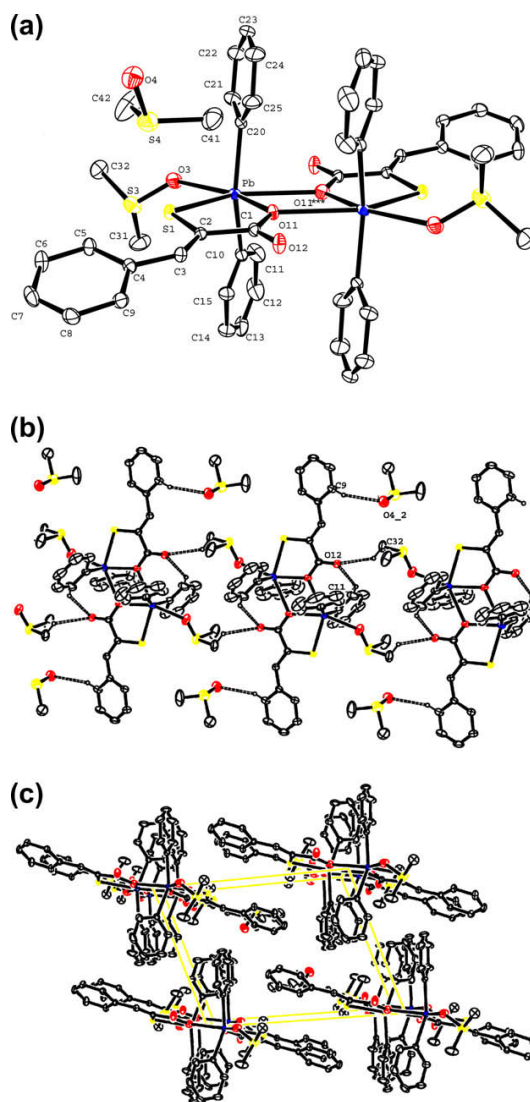


Fig. 3. [PbPh₂(pspa)(dmsO)]·dmsO. (a) ORTEP drawing of the dimer unit with numbering scheme; (b) hydrogen bond supporting formation of chains; and (c) packing of the chains in the crystal.

The positions of these bands in the three complexes [Pb(pspa)], [PbMe₂(pspa)] and [PbPh₂(pspa)] give values for the parameter $\Delta\nu = [\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-) - \nu_{\text{sym}}(\text{CO}_2^-)]$ of 171, 168 and 169 cm⁻¹, respectively. These values, which are lower than the 191 cm⁻¹ obtained for the sodium salt and within the range expected for bridging carboxylate complexes [44], suggest a similar coordination mode for the carboxylate group in the three complexes, i.e. the bridging mode that was found for the Me and Ph derivatives by X-ray diffraction.

The IR spectra of the two complexes [HQ]₂[Pb(pspa)₂] and [HQ]₂[PbPh₂(pspa)₂] show a band at about 1600 cm⁻¹ and this can be assigned [45] to $\delta(\text{NH}_2)$ of the diisopropylammonium cation. The values of the parameter $\Delta\nu$ for these two compounds are close to that recently reported for a mercury(II)–pspa derivative [46] in which the ligand is also S,O-bidentate with the carboxylate group monodentate and hydrogen bonded, as shown for the phenyl complex by X-ray crystallography.

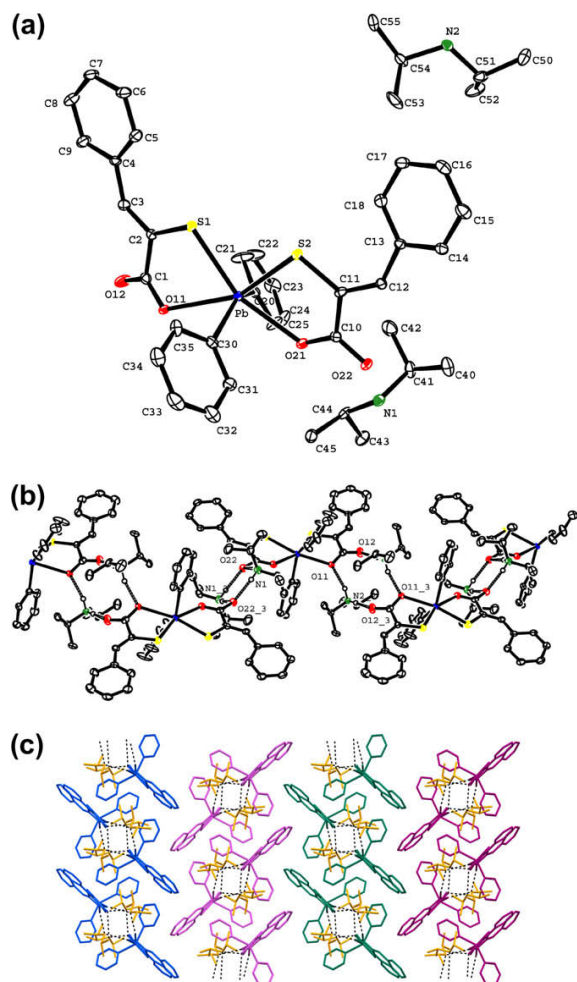


Fig. 4. $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$. (a) Molecular structure with the numbering scheme; (b) hydrogen bonds and formation of chains; and (c) packing of the chains in the crystal.

In solution the compounds were investigated by ^1H , ^{13}C and, in some cases, by ^{207}Pb NMR spectroscopy. In the ^1H NMR spectra of all the compounds, the carboxylic acid and thiol group proton signals observed in the ligand [33,40] are absent, thus confirming the bideprotonation of the ligand. The ligand C(3)H signal is at higher field in the complexes, showing that the coordination through the S atom found in the solid state remains in dms- d_6 solution [24,46,47]. This S-coordination is also confirmed by the ^{13}C NMR spectra, in which evidence for deshielding of C(2) is observed [40,46]. These spectra also support the coordination of the carboxylate group, which is evidenced by the downfield shift of the C(1) in the complexes when compared with the free ligand. The observed deshielding is more marked in the lead(II) complexes and this is indicative of the more bidentate nature of the carboxylate group in these compounds [48,49] and suggests the presence of some associated species.

Specifically for the dimethyl- and diphenyllead(IV) complexes, it was observed that in the ^1H NMR spectra the protons of the corresponding Me or Ph groups do not change significantly in terms of their positions with respect to the dimethyl- and diphenyllead(IV) acetates. However, the corresponding coupling constants, ^jJ , are

very different and are smaller in all the complexes. The $^3\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ values for the diphenyllead complexes are in between those reported for hexa- and pentacoordinated complexes [42,50,51]. However, the $^2\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ parameter for the dimethyllead compound, 127.0 Hz, is lower than those reported previously for these kinds of compounds in a coordinating solvent like dms- d_6 [52] and would correspond to a coordination number lower than the five found in the solid state.

In the ^{13}C NMR spectra of these compounds only the C of the organometallic fragment bonded to the metal is sensitive to the ligand coordination. Thus, in $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$ this C signal is 7.7 ppm upfield compared to that in the spectrum of the acetate and in the corresponding methyl derivative it is 7.5 ppm upfield from that of the dimethyllead acetate in the same solvent. The $^2\text{J}(^{13}\text{C}-^{207}\text{Pb})$ values, 121 and 111 Hz, obtained for the diphenyl derivatives are [50], together with the $^3\text{J}(^1\text{H}-^{207}\text{Pb})$ values previously discussed, consistent with penta- or hexacoordination. The ^{207}Pb NMR spectra can also provide information about the coordination number; the chemical shifts of the unique signal found in both diphenyllead complexes, -533 and -417 ppm, indicate that only one species is present in solution in each case and are also consistent with a metal coordination number of six or lower [50,51,53].

3.4. The *in vitro* study

LCC-PK1 renal cells were chosen to investigate the nephroprotective effect of the compounds described here. Initial experiments were carried out to evaluate the cytotoxicity of the protective agents over a range of concentrations in an effort to determine the concentration at which the cellular growth was not significantly inhibited. It was observed that these compounds did not show growth inhibition at $40\ \mu\text{M}$. Once this concentration had been established the cytoprotective compounds were added to the cell culture and 24 h later the appropriate Pb compound was added at different concentrations.

It can be seen from Fig. 5 that $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ induces a strong inhibitory effect on cell growth. This inhibition is more significant from a toxin concentration of $10\ \mu\text{M}$ and causes very low cell viability at a concentration below $100\ \mu\text{M}$. Pretreatment with H_2pspa does not increase the cell viability and nor does the effect of the Zn complex or the combined addition of H_2pspa and vitamin B_6 . However, a significant increase in cell viability is evident upon pretreatment with dmsa when the Pb concentration is higher than $10\ \mu\text{M}$. The insignificant effect of vitamin B_6 alone is in contrast with the protective effect shown by this vitamin when Chinese hamster peritoneal cells were cultured in a medium containing a mixture of the vitamin and Pb^{2+} [54].

The effect of $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ on the cell viability in this cell line is shown in Fig. 6. The cytotoxicity of this derivative is significantly lower than that of the methyl derivative and even at a concentration of $300\ \mu\text{M}$ the cell viability is greater than 50%. Perhaps this low toxicity makes the addition of the assayed cytoprotective agents irrelevant, which in any case increases the cell viability.

3.5. The *in vivo* study

The untreated animals, the control group, showed Pb levels in organs, given as $\mu\text{g/g}$ tissue, that were <5.3 in liver, <6.8 in kidney and <5.7 in brain. The lead level in blood was $<8.5\ \mu\text{g/L}$, and the value for the δ -aminolevulinic acid was $18.2 \pm 1.9\ \mu\text{mol ALA min}^{-1}\ \text{L}^{-1}$ erythrocyte. These values are consistent with those expected for healthy animals that have not been exposed to toxins.

The animals treated with $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ exhibited weight increase as a common feature in all the protocols but several remarkable differences were also noted: (i) the group treated with Pb showed in the autopsy the presence of white cysts in the kidney;

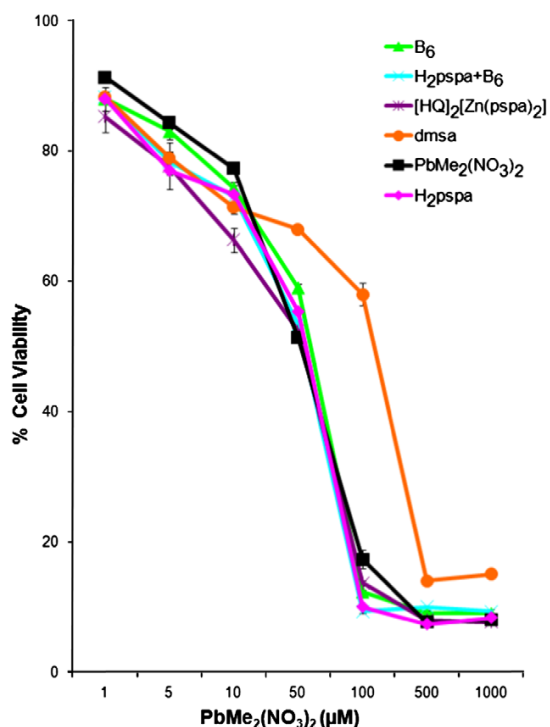


Fig. 5. Effect of pretreatment with H_2pspa , $dmsa$, vitamin B_6 , $H_2pspa + B_6$ and $[HQ]_2[Zn(pspa)_2]$ on the cytotoxicity induced by $PbMe_2(NO_3)_2$ in LCC-PK1 cells.

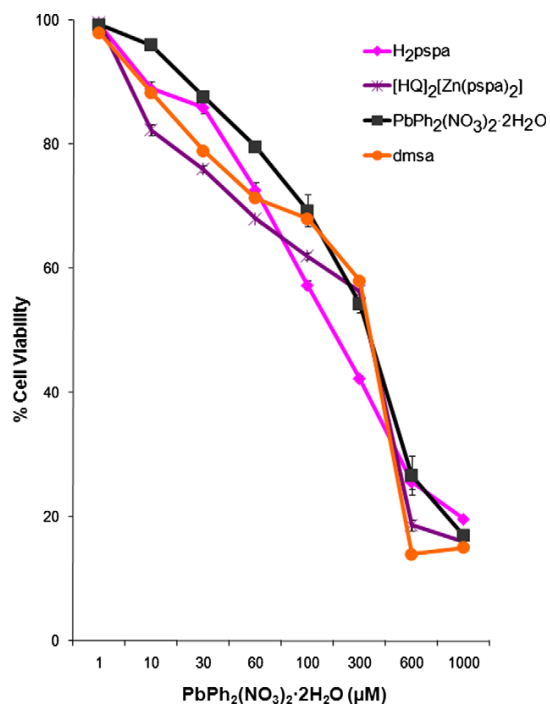


Fig. 6. Effect of pretreatment with H_2pspa , $dmsa$ and $[HQ]_2[Zn(pspa)_2]$ on the cytotoxicity induced by $PbPh_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ in LCC-PK1 cells.

these cysts were also present in the animals under protocols B and C but not in the rats under protocols A and D and (ii) protocols B and C produced diarrhoea in the first and second days but this disappeared after the second day.

When the diphenyllead(IV) derivative was i.p. injected, an increase in the animal weight was also a common feature for the Pb-treated animals and those in protocols A, C and D, whereas under protocol B a weight decrease was observed. Under this last protocol diarrhoea was observed on the first and the second days. The presence of white cysts on the kidney was also evident in the autopsies on the control animals and the number of cysts was lower under protocols A–D.

The determination of lead levels in body tissues and blood 7 days after i.p. administration of $PbMe_2(NO_3)_2$ showed that the toxin mainly accumulated in the kidney, followed by a decreasing content in the liver and brain. Even though the lead levels are not directly comparable due to the difference in the lead compound administered and in the administration protocol, the sequence is similar to those previously found for Pb^{2+} (lead acetate trihydrate, daily for 6 d, gastric gavage [55]; lead acetate trihydrate, four weeks, gastric gavage [56]; lead acetate trihydrate, daily i.p. injections for seven consecutive days [57]; lead acetate in drinking water, 12 weeks [58]). The same sequence was also previously found for the distribution of tetra- and trialkyllead compounds in animals [59,60]. Once again, the different experimental conditions precludes a detailed comparison of the lead levels in each organ.

It can be seen from the results in Table 4 that $PN-HCl$, H_2pspa , $PN-HCl+H_2pspa$ and $[HQ]_2[Zn(pspa)_2]$, the reagents used as the potential antidotes in protocols A–D, do not mobilize the toxin from the liver, kidney or brain under the assayed conditions. These protocols gave rise to lead contents in the tissues that are not statistically significant with respect to the Pb-treated group. It is worth noting, however, the significant and undesirable increase in the level of metal in the brain under protocols A and D, with the latter protocol also causing a significant increase in the lead level in the liver. The results obtained for the effect of vitamin B_6 are again in contrast with the positive effect shown previously by this vitamin against Pb^{2+} intoxication, producing in the latter case a significant reduction in the metal level in liver and kidney [56]. Moreover, the previously observed [61] positive effect of zinc(II) supplementation on the lead levels in rats orally treated with Pb(II) is not evident in this case, as demonstrated by the equivalent results obtained for the protocols using H_2pspa and the corresponding Zn complex.

The lead levels in body organs after administration of $PbPh_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ on following the same experimental conditions as for the dimethyl derivative are shown in Table 5. It can be seen that the lead levels are lower than in the case of the dimethyl derivative, which is consistent with the lower toxicity of the diphenyl derivative, and the difference between the liver and kidney content is also lower. Despite the fact that some of the protocols gave rise

Table 4
Tissue lead levels (in $\mu g/g$) after i.p. administration of $PbMe_2(NO_3)_2$ and after treatment.

Group	Liver	Kidney	Brain
Control	<5.3	<6.8	<5.7
Pb-treated	71.0 ± 5.6^a	105.2 ± 18.6	21.6 ± 1.3
Protocol A	116.1 ± 3.7	93.5 ± 2.9	$27.9 \pm 1.8^{**}$
Protocol B	169.2 ± 7.4	84.7 ± 2.3	23.9 ± 1.1
Protocol C	137.7 ± 21.6	74.4 ± 5.6	25.8 ± 0.9
Protocol D	$234.0 \pm 43.0^*$	92.5 ± 5.7	$27.7 \pm 1.0^{**}$

^a SEM.

^{*} Statistically significant with respect to the Pb-treated group, $p < 0.01$.

^{**} Statistically significant with respect to the Pb-treated group, $p < 0.05$.

Table 5Tissue lead levels (in $\mu\text{g/g}$) after i.p. administration of $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and after treatment.

Group	Liver	Kidney	Brain
Control	<5.3	<6.8	<5.7
Pb-treated	56.6 \pm 16.1	57.9 \pm 1.9	6.5 \pm 0.9
Protocol A	41.1 \pm 9.3	69.2 \pm 4.1	6.7 \pm 1.4
Protocol B	26.3 \pm 10.8	45.7 \pm 2.9	6.7 \pm 1.4
Protocol C	24.4 \pm 5.0	41.9 \pm 2.6	5.6 \pm 0.4
Protocol D	38.9 \pm 4.3	55.3 \pm 12.1	7.2 \pm 0.8

Table 6Blood lead levels (in mg/L ; in $\mu\text{g/L}$ for the control) and δ -ALAD values (in $\mu\text{mol ALA min}^{-1} \text{L}^{-1}$ erythrocyte) after i.p. administration of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ and after treatment.

Group	Blood	δ -ALAD
Control	<8.5	18.2 \pm 1.9
Pb-treated	30.6 \pm 1.9	2.4 \pm 0.3
Protocol A	56.6 \pm 4.2*	7.9 \pm 0.8*
Protocol B	46.5 \pm 6.0	7.0 \pm 0.4**
Protocol C	50.9 \pm 3.8**	5.4 \pm 1.4
Protocol D	55.5 \pm 2.3*	3.3 \pm 0.4

* Statistically significant with respect to the Pb-treated group, $p < 0.01$.** Statistically significant with respect to the Pb-treated group, $p < 0.05$.

to a slight reduction in the lead level in liver or kidney, this reduction is not statistically significant. Note that an increase in the brain lead level was not detected in any case.

The blood levels for the animals i.p. injected with $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ and for the animals under treatment with protocols A–D are shown in Table 6. As can be seen, protocols A, C and D led to significant increases in the Pb content in the blood of the animals but this increase was not statistically significant under protocol B.

The activity values for the δ -aminolevulinic acid dehydratase (δ -ALAD) from erythrocyte are also included in Table 6. The enzyme δ -ALAD is a cytosolic metalloprotein that catalyzes the second step in the heme biosynthesis pathway and is inactivated by lead. Due to the high lead accumulation in erythrocyte, the measure of the inactivation of blood δ -ALAD or, as an equivalent indicator, of its activity is a useful biomarker for lead intoxication [62,63].

The administration of $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$ drastically reduces the enzymatic activity from 18.2 \pm 1.9 $\mu\text{mol ALA min}^{-1} \text{L}^{-1}$ erythrocyte found in untreated animals to the 2.4 \pm 0.3 found in the Pb-treated group (Table 6). This significant reduction could be due to the steric obstruction caused by the replacement of the Zn(II) ion present in the active site in the native enzyme by the PbMe_2^{2+} cation, one of the factors that is considered significant in the case of Pb^{2+} intoxication [64]; however, as the partial metabolization of the organo-metallic cation to Pb^{2+} cannot be ruled out, the electronic/structural inactivation mechanism proposed for Pb^{2+} could also be in operation in the present case [65,66].

Whereas all of the protocols employed here seem to enable a slight recovery in the activity of the enzyme, this effect is only statistically significant in the case of protocols A and B. The mechanism for which PN-HCl or H_2pspa , the key reagents in both protocols, produce a recovery in the enzymatic activity is at present unknown. In addition, a reasonable proposal to explain the minor effect produced by the combined use of both reagents is difficult to envisage. Additional information is required to further elucidate these issues.

It can be seen from the results in Table 7 that the effect of the diphenyllead(IV) derivative on the δ -ALAD activity is less significant than that of the dimethyl derivative. This finding parallels the minor effect shown by this compound in the *in vitro* experi-

Table 7Blood lead levels (in mg/L ; in $\mu\text{g/L}$ for the control) and δ -ALAD values (in $\mu\text{mol ALA min}^{-1} \text{L}^{-1}$ erythrocyte) after i.p. administration of $\text{PbPh}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and after treatment.

Group	Blood	δ -ALAD
Control	<8.5	18.2 \pm 1.9
Pb-treated	1.6 \pm 0.4	7.9 \pm 1.9
Protocol A	0.8 \pm 0.2	7.1 \pm 0.9
Protocol B	0.8 \pm 0.07	7.8 \pm 1.0
Protocol C	1.5 \pm 0.4	5.3 \pm 1.0
Protocol D	0.6 \pm 0.2	5.6 \pm 1.4

ment and also the lower lead content in the body organs and blood when compared with $\text{PbMe}_2(\text{NO}_3)_2$. Neither protocols A and B, which were effective in the case of the dimethyl derivative, nor protocols C and D are effective in this case to increase the enzymatic activity.

4. Conclusions

In summary, we have investigated the reaction of Pb^{2+} , PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} with 3-(phenyl)-2-sulfanylpropionic acid (H_2pspa) to give compounds containing the diprotonated pspa^{2-} ligand. The structures of these compounds were determined by X-ray diffraction and show interesting and, in some cases, unexplored Pb coordination kernels. The NMR study confirmed that the ligand remained coordinated in solution.

The cytotoxicity of PbMe_2^{2+} and PbPh_2^{2+} against the LLC-PK1 culture cell was also investigated. The dimethyl derivative induced a strong inhibitory effect on the cell growth and pretreatment with H_2pspa did not increase the cell viability; neither did the $[\text{HQ}]_2[\text{Zn}(\text{pspa})_2]$ complex or the combined addition of H_2pspa and vitamin B_6 . The cytotoxicity of the diphenyl derivative is significantly lower than that of the dimethyl derivative and the addition of the aforementioned cytoprotective agents increased the cell viability in any case.

The ability of these agents to decorporate lead was investigated *in vivo* by analysing the lead levels in body organs and blood. It was found that the potential antidotes do not mobilize the toxin from the liver, kidney or brain under the assayed conditions. In the case of the dimethyl derivative the blood lead level increased after treatment and the activity of δ -ALAD was recovered upon treatment with vitamin B_6 or H_2pspa ; neither the blood lead levels nor the δ -ALAD activity was modified in the case of the diphenyl derivative.

Acknowledgement

We thank the Spanish Ministry of Education and Science for financial support under Project CTQ2006-11805 and Spanish Ministry of Science and Innovation under Project CTQ 2009-10738.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jinorgbio.2010.02.001. Crystallographic data for the structures of $[\text{PbMe}_2(\text{pspa})]$, $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})\text{-(dmsO)}]\text{·dmsO}$, $[\text{HQ}]_2[\text{PbPh}_2(\text{pspa})_2]$ and $[\text{PbPh}_2(\text{pspa})]$ have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication Nos. CCDC 746824-746827 respectively. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336 033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

References

- [1] US Geological Survey Minerals Yearbook, 2008, p. 42.8, <<http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/lead/myb1-2006-lead.pdf>>.
- [2] J.S. Casas, J. Sordo, in: J.S. Casas, J. Sordo (Eds.), *Lead, Chemical, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*, Elsevier, Amsterdam, 2006, pp. 35–37.
- [3] S.J.S. Flora, G. Sexena, P. Gautam, P. Kaur, K.D. Gill, *Chem. Biol. Interact.* 170 (2007) 209–220.
- [4] M. Ahamed, M.K.J. Siddiqui, *Clin. Chim. Acta* 383 (2007) 57–64.
- [5] S.V. Verstraeten, L. Aimo, P.I. Oteiza, *Arch. Toxicol.* 82 (2008) 789–802.
- [6] D.H. Fishbein, A.C. Todd, E.P. Ricketts, R.D. Semba, *Environ. Res.* 108 (2008) 315–319.
- [7] T. Yabutani, J. Motonaka, K. Inagaki, A. Takatsu, T. Yarita, K. Chiba, *Anal. Sci.* 24 (2008) 791–794.
- [8] J.H. Huang, R. Matzner, *Biogeochemistry* 71 (2004) 125–139.
- [9] F. Yu, Y. Liao, Y. Jin, Y. Zhao, Y. Ren, C. Lu, G. Li, Y. Li, J. Yang, *Arch. Toxicol.* 82 (2008) 453–459.
- [10] O. Andersen, J. Aaseth, *Environ. Health Persp.* 110 (2002) 887–890.
- [11] K. Kalia, S.J.S. Flora, *J. Occup. Health* 47 (2005) 1–21.
- [12] S.G. Schäfer, R.L.F. Dawes, B. Elsenhans, W. Forth, K. Schumann, in: H. Marquardt, S.G. Schäfer, R.O. McClellan, F. Welsch (Eds.), *Toxicology*, Academic Press, San Diego, 1999, p. 780.
- [13] R.D. Hancock, A.E. Martell, *J. Chem. Ed.* 73 (1996) 654–661.
- [14] J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, J. Sordo, A. Touceda, *Polyhedron* 27 (2008) 1296–1302.
- [15] J.A. Lewis, S.M. Cohen, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 6534–6536.
- [16] K.K.W. Wang, R. Nath, A. Posner, K.J. Raser, M. Buroker-Kilgore, I. Hajimohammadreza, A.W. Probert Jr., F.W. Marcoux, Q. Ye, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 6687–6692.
- [17] H.M. Mehendale, P.B. Limaye, *Trends Pharm. Sci.* 26 (2005) 232–236.
- [18] L. Van Den Boch, P. Van Damme, V. Vleminckx, E. Van Houtte, G. Lemmens, L. Missiaen, G. Callewaert, W. Robberecht, *Neuropharmacology* 42 (2002) 706–713.
- [19] S.J.S. Flora, G. Saxena, A. Mehta, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322 (2007) 108–116.
- [20] M. Bragadin, D. Marton, S. Manente, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 876–878.
- [21] B.L. Sharma, S. Khandelwal, D.N. Kachru, S. Sing, S.K. Tandon, *Jpn. J. Pharmacol.* 45 (1987) 295–302.
- [22] D.N. Kachru, S. Sing, S.K. Tandon, *Toxicol. Lett.* 57 (1991) 251–256.
- [23] P.C. Hsu, Y.L. Guo, *Toxicology* 180 (2002) 33–44.
- [24] E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López, *Dalton Trans.* (2005) 1707–1715.
- [25] H. Gilman, R.G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 1760–1761.
- [26] Bruker Analytical Instrumentation, SAINT: SAX Area Detector Integration, 1996.
- [27] A.C.T. North, D.C. Phillips, F.S. Mathews, *Acta Crystallogr., Sec. A* 24 (1968) 351–359.
- [28] A.L. Spek, *Platon, A Multipurpose Crystallographic Tool*, University of Utrecht, The Netherlands, 1997.
- [29] G.M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97, Programs for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [30] *International Tables for X-ray Crystallography*, vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1995.
- [31] J.L. Farrugia, ORTEP III for Windows, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [32] Mercury 1.4.2 A Program Crystal Structure Visualization and Exploration, The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK.
- [33] J.S. Casas, E.E. Castellano, M.D. Couce, M. García-Vega, A. Sánchez, A. Sánchez-González, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López, *Dalton Trans.* (2010), doi:10.1039/b918361b.
- [34] W. Kueng, E. Silber, U. Eppenberger, *Anal. Biochem.* 182 (1989) 16–19.
- [35] C.J. Schmitt, C.A. Caldwell, B. Olsen, D. Serdar, M. Coffey, *Environ. Monit. Assess.* 77 (2002) 99–119.
- [36] A. Berlin, K.H. Schaller, *Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12 (1974) 389–390.
- [37] A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. Van Rijn, G.C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1984) 1349–1356.
- [38] B. Cordero, V. Gómez, A.E. Platero-Plats, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez, *Dalton Trans.* (2008) 2832–2838.
- [39] B.M. Kariuki, C.L. Bauer, K.D.M. Harris, S.J. Tat, *Angew. Chem., Int. Ed.* 39 (2000) 4485–4488.
- [40] J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, N. Playá, U. Russo, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, *Dalton Trans.* (1998) 1513–1521.
- [41] A.A. Diamantis, J.M. Gulbis, M. Manikas, E.R.T. Tiekink, *Phosphorus, Sulfur Silicon* 150–151 (1999) 251–259.
- [42] S.N. Ólafsson, C. Flensburg, P. Andersen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 4360–4368.
- [43] K.A. Singh, V.D. Gupta, G. Linti, H. Noeth, Z. Naturforsch 47 (1992) 1154–1156.
- [44] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, fifth ed., John Wiley, New York, 1997, p. 60.
- [45] N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberley, *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, third ed., Academic Press, San Diego, 1990, p. 340.
- [46] J.S. Casas, A. Castiñeiras, M.D. Couce, M. García-Vega, M. Rosende, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López, *Polyhedron* 27 (2008) 2436–2446.
- [47] E. Barreiro, J.S. Casas, M.D. Couce, A. Sánchez, J. Sordo, J.M. Varela, E.M. Vázquez-López, *Dalton Trans.* (2003) 4754–4761.
- [48] A. Chaudhary, M. Agarwal, R.V. Singh, *Appl. Organomet. Chem.* 20 (2006) 295–303.
- [49] K. Gadja-Schrantz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vertes, J. Holecsek, A. Lycka, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1997) 2201–2205.
- [50] D.G. Calatayud, E. López-Torres, M.A. Mendiola, *Inorg. Chem.* 46 (2007) 10434–10443.
- [51] J.S. Casas, E.E. Castellano, J. Ellena, M.S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, A. Touceda, *Polyhedron* 28 (2009) 1029–1039.
- [52] T. Majima, Y. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 73–78.
- [53] D. Weber, S.H. Hausner, A. Eisengraber-Pabst, S. Yun, J.A. Krause-Bauer, H. Zimmer, *Inorg. Chim. Acta* 357 (2004) 125–134.
- [54] A.B. Fischer, C. Hess, T. Neubauer, T. Eikmann, *Analyst* 123 (1998) 55–58.
- [55] S.J.S. Flora, S. Sing, S.K. Tandon, *J. Int. Health* 17 (1989) 68–75.
- [56] S.K. Tandon, S.J.S. Flora, S. Sing, *Ind. Health* 25 (1987) 93–96.
- [57] Y. Wang, L. Bi, B. Hou, Y. Chen, M. Zhao, Ch. Wang, W. Wang, J. Ju, S. Peng, *Chem. Res. Toxicol.* 20 (2007) 609–615.
- [58] O. Ademyiwa, R. Agarwal, R. Chandra, J.R. Behari, *Chem-Bio. Interact.* 179 (2009) 314–320.
- [59] A.A. Jensen, in: P. Grandjeand, E.C. Grandjean (Eds.), *Biological Effects of Organolead Compounds*, CRC Press, Boca Raton, 1984, p. 97 (Chapter 8).
- [60] F. Arai, Y. Yamamura, *Ind. Health* 28 (1990) 63–76.
- [61] N. Batra, B. Nehru, M.P. Bansal, *Rep. Toxicol.* 12 (1998) 535–540.
- [62] I.A. Bergdahl, A. Grubb, A. Schutz, R.J. Desnick, J.G. Wetmur, S. Sassa, S. Skerfving, *Pharmacol. Toxicol.* 81 (1997) 153–158.
- [63] T.J.B. Simons, *Eur. J. Biochem.* 234 (1995) 178–183.
- [64] C. Gourlaouen, O. Parisel, *Angew. Chem., Int. Ed.* 46 (2007) 553–556.
- [65] P.T. Erskine, E. Norton, J.B. Cooper, R. Lambert, A. Coker, G. Lewis, P. Spencer, M. Sarwar, S.P. Wood, M.J. Warren, P.M. Shoolingin-Jordan, *Biochemistry* 38 (1999) 4266–4276.
- [66] M. Kirberger, J.J. Yang, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 1901–1909.