



Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Laboratorio de Organometálicos



TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS COMPLEJOS DIMETILGLIOXIMATOS DE NÍQUEL(II), PALADIO(II) Y PLATINO(II), APLICANDO METODOLOGÍAS DE LA QUÍMICA VERDE. EVALUACIÓN DE SU INTERACCIÓN CON EL ADN.

Tutor: Dr. Ricardo R. Contreras
Tutor Externo: Dr. William B. Castro
Estudiante TEG: Br. Jerica M. Montilla S.

Mérida, 2019.



ACTA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

Los suscritos Miembros para integrar el Jurado examinador del Trabajo Especial de Grado de la Br. **Montilla Suarez, Jerica Margely** titular de la cédula de identidad N° V-24.123.095, estudiante de la Facultad de Ciencias, especialidad Química, reunidos el día jueves seis (06) de junio de dos mil diecinueve (2019), en el Departamento de Química, hacemos constar que:

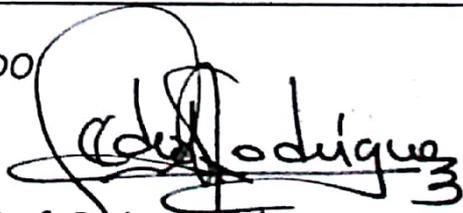
- a) Hemos leído y discutido el trabajo titulado:
"Síntesis y caracterización de compuestos complejos dimetilglioximatos de níquel(II), paladio(II) y platino(II), aplicando metodologías de la química verde. Evaluación de su interacción con el ADN"
- b) En el día de hoy la candidata a Licenciada ha hecho Defensa Pública de su trabajo sobre el cual lo hemos examinado.

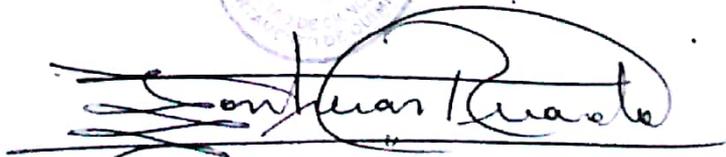
Por ello, declaramos en Mérida, al sexto (06) día del mes de junio de dos mil diecinueve (2019).

Aprobado, con la calificación de veinte (20) puntos y se recomienda su publicación


Prof. José N. Aranguren

FIRMA DEL JURADO


Prof. Pedro Rodríguez


Prof. Ricardo R. Contreras
TUTOR ACADÉMICO

Este trabajo es realizado bajo la Tutoría Externa del Dr. William B. Castro O. (Laboratorio de Química Bioinorgánica-Centro de Química del IVIC).

luz
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
Departamento de Química

Núcleo "Pedro Rincón Gutiérrez", Edificio "A", Facultad de Ciencias Mérida 5101 - República Bolivariana de Venezuela
Teléfono: (58 - 274) 240 1361 / 240 1360 - Fax 240 1360 - Web: www.ciens.ula.ve Correo_e: dqci@ula.ve

A mis padres y hermana: Jesús, Tania y Jessica.

Pilares fundamentales de mi vida.

Agradecimientos

A Dios todopoderoso, el dador de la vida.

A la ilustre Universidad de Los Andes por mi formación académica y profesional.

A mi tutor Dr. Ricardo R. Contreras, quien fue un guía en mi período de aprendizaje, tanto en la carrera como en el trabajo especial de grado, y que reforzó criterios científico-humanos en mi persona.

A mi tutor externo Dr. William B. Castro, quien me aceptó en esta área tan maravillosa de la Química, permitió que formara parte de su proyecto de investigación y afianzó mis conocimientos científicos así como también me enseñó muchos más.

Al jurado evaluador profesores José Nelson Aranguren y Pedro Rodríguez, por su apoyo en la revisión de este trabajo especial de grado.

Al Laboratorio de Docencia de Química Inorgánica, Técnicos Carolina Zabala y Javier Herrera, y al Laboratorio de Cinética y Catálisis por su ayuda en la caracterización de los compuestos evaluados.

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), por recibirme y brindarme esta oportunidad.

Al Laboratorio de Química Bioinorgánica y su personal, Técnico Héctor Román y Lic. Solanged Espinoza, por la hospitalidad, generosidad y disposición en todo momento.

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-UULA) por su apoyo.

A mis padres Jesús y Tania, gracias por apoyarme en todo momento, y aún más, gracias por siempre creer en mí. A mi hermana Jessica, gracias por estar a mi lado durante este recorrido, por incentivar me y por hacer de mi vida una mejor experiencia. Esto es por y para ustedes tres, los amo.

A mis amigos Eibber, Luis Miguel, Rominger, Rubén y Valeria, son lo más grato que me pasó en la carrera, con ustedes aprendí lo que ninguna casa de estudio puede enseñar. Son mi complemento.

Y a todos con los que me topé con su linda amistad durante esta aventura, ¡Gracias Infinitas!

RESUMEN

Se desarrolló la síntesis de los complejos $M(\text{Hdmg})_2$, donde $M = \text{Ni(II)}, \text{Pd(II)}, \text{Pt(II)}$ y $\text{Hdmg} = \text{dimetilgloximato}$, utilizando métodos de la química verde: mecanoquímica, microondas y, adicionalmente, síntesis con temperatura en ausencia de solvente. El ligando dimetilgloximato y los complejos de níquel(II), paladio(II) y platino(II) sintetizados, fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja (FT-IR) y espectroscopia de absorción electrónica (UV-visible), obteniendo, en todos los casos, complejos con geometría plano cuadrada, para metales divalentes de configuración electrónica d^8 (estado fundamental 3F) formando enlaces a través de una hibridación dsp^2 ($d_{x^2-y^2}$). Se empleó el método de las variaciones continuas con la finalidad de establecer la relación molar metal:ligando, la cual fue 1:2, típica de complejos $[M(\text{II})(\text{Hdmg})_2]$. Adicionalmente, se realizaron cálculos de química computacional que permitieron obtener parámetros fisicoquímicos y estructurales de interés. Finalmente, se realizó la evaluación de interacción de los complejos sintetizados con el blanco de acción ADN, a fin de proponer estos compuestos como posibles fármacos con actividades antineoplásicas. En tal sentido, se realizaron titulaciones espectroscópicas por UV-visible, estudios electroforéticos en gel y titulaciones por fluorescencia y, a partir de estos resultados se lograron postular los complejos de paladio(II) y platino(II) como posibles candidatos para futuras pruebas *in vitro* en diversos tipos de células cancerígenas.

Palabras clave: química de coordinación, química verde, dimetilgloxima, dimetilgloximatos metálicos, interacción con ADN.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Química de coordinación	3
a. Desarrollo histórico	3
b. Aplicación de los compuestos de coordinación	6
c. Metales de transición	10
d. Ligandos. El dimetilglioximato como ligando.	12
2.2 Enlace covalente coordinado	16
a. Compuestos de coordinación como ácidos y bases de Lewis	17
b. Teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson (HSAB)	18
2.3 Química verde	19
a. Síntesis por vía mecanoquímica	21
b. Síntesis por vía microondas	23
c. Síntesis de alta temperatura	27
2.4 Química bioinorgánica	28
a. Complejos metálicos en la química bioinorgánica.	29
b. Química inorgánica medicinal.	31
2.5 Complejos metálicos y el cáncer	32
a. El ácido desoxirribonucleico (AND) como blanco de acción	36
b. Interacciones de los complejos metálicos con el ADN	38
3. JUSTIFICACIÓN	41
4. ANTECEDENTES	43
5. HIPÓTESIS	48
6. OBJETIVOS	48
6.1 Objetivo general	48
6.2 Objetivos específicos	49
7. METODOLOGÍA	50
7.1 Reactivos y solventes	50

7.2 Materiales y equipos	50
7.3 Síntesis de los complejos por métodos alternativos	51
a. Síntesis vía mecanoquímica	53
b. Síntesis vía microondas	54
c. Síntesis con temperatura en ausencia de solvente	56
7.4 Interacción de los complejos tipo $M(Hdmg)_2$ con el blanco de acción ADN	60
a. Preparación de la solución ADNtt	60
b. Titulaciones espectroscópicas por Uv-visible	60
c. Electroforesis	61
d. Titulaciones espectrofluorométricas	61
8. RESULTADOS Y ANÁLISIS	62
8.1 Caracterización espectroscópica	62
a. Espectroscopia de absorción electrónica (Uv-visible)	62
b. Método de las variaciones continuas (Método de Job)	73
c. Cálculo de la constante de formación	79
d. Espectroscopia vibracional infrarroja (FT-IR)	83
8.2 Cálculo computacional	89
8.3 Pruebas de interacción de los complejos tipo $M(Hdmg)_2$ con el blanco de acción ADN	93
a. Titulaciones espectroscópicas por Uv-visible	93
b. Electroforesis	97
c. Competencia entre los complejos tipo $M(Hdmg)_2$ y el aducto BrEt-ADN mediante fluorescencia	101
9. CONCLUSIONES	107
10. RECOMENDACIONES	109
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Configuración espacial de un complejo metálico octaédrico, donde M se refiere al ion metálico central y L a los ligandos **4**
- Figura 2.** (a) Chistian Blomstrand (b) Sophus Jorgensen (c) Alfred Werner **5**
- Figura 3.** Isómeros geométricos del complejo $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$. (a) Los dos ligandos Cl^- ocupan vértices adyacentes del octaedro formando el complejo violeta *cis*- $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$ (b) Los ligandos Cl^- están en posiciones opuestas formando el complejo verde *trans*- $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$. **6**
- Figura 4.** Hidrogenación estereoselectiva de alquinos, catalizada por el catalizador de Lindlar **8**
- Figura 5.** Tabla periódica de los elementos: en morado se representan los metales de transición **11**
- Figura 6.** Diversos tipos de ligandos: (a) complejo *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ donde Cl^- (halogenuro) y NH_3 (molécula neutra) son ligandos monodentados (b) complejo $[\text{Ni}(\text{CN})_5]^{3-}$ donde CN^- es un ligando monodentado iónico (c) ligando bidentado etilendiamino (en) coordinado a un metal M y (d) complejo $[\text{Co}(\text{EDTA})]$ donde EDTA (etilendiaminotetraacetato) es un ligando hexadentado **13**
- Figura 7.** Ilustración del efecto quelato que se produce por la coordinación con la etilendiamina (en) **14**
- Figura 8.** Ligando ambidentado (a) ligando isocianato, el cual coordina por el átomo de N (b) ligando tiocianato, el cual coordina por el átomo de S **15**
- Figura 9.** (a) Estructura del proligando dimetilglioxima, H_2dmg y (b) estructura del ligando dimetilglioximato, Hdmg **16**
- Figura 10.** Diagrama de orbitales moleculares en la formación del enlace covalente coordinado **17**
- Figura 11.** Equipos empleados en la mecano-síntesis: (a) molino de esferas (b) molino de mortero (c) molino planetario (d) molino vibracional (e) mortero de laboratorio **22**
- Figura 12.** Espectro electromagnético **24**

Figura 13. Comparación del calentamiento por: (a) método convencional, la temperatura en las paredes del recipiente es mayor que la temperatura interna (b) calentamiento por microondas	25
Figura 14. Gradientes de temperaturas para un calentamiento convencional y por microondas. La energía microondas se aplica directamente sobre los materiales dieléctricos con lo que realmente no existe un gradiente de temperatura	26
Figura 15. Diagrama de Bertrand de los elementos esenciales	30
Figura 16. Complejos metálicos usados en el tratamiento contra el cáncer. (a) cisplatino (b) carboplatino (c) tetracloro(imidazol)(dimetilsulfóxido)rutenio(IV) (d) bis(acetato)dicloroamino(ciclo hexilamino)platino(VI)	33
Figura 17. Algunos mecanismos de resistencia que ciertos tumores presentan hacia el cisplatino. (a) Disminución de la concentración intracelular de cisplatino (b) desactivación intracelular del cisplatino por unión a compuestos intracelulares (c) alteración de las vías de reparación del ADN (d) Disfunción de los sistemas reguladores de apoptosis	35
Figura 18. Estructura del ADN. Uniones que presentan las bases nitrogenadas que conforman la macromolécula	36
Figura 19. Surcos en la doble hélice del ADN	37
Figura 20. Mecanismo de acción del cisplatino en el organismo	38
Figura 21. Interacciones covalentes del cisplatino con el ADN. (a) enlace cruzado intercadena (b) enlace cruzado intracadena (c) enlace cruzado ADN-proteína y (d) enlace bifuncional a la guanina	39
Figura 22. Interacciones no covalentes con el ADN. (a) Intercalación entre pares de bases del ADN (b) interacción con los surcos del ADN	40
Figura 23. Sistema de reacción para la síntesis con temperatura en ausencia de solvente	57
Figura 24. Espectro de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima, (8×10^{-5} M), en una mezcla etanol:cloroformo 1:9	64
Figura 25. Espectros de absorción electrónica Uv-visible del bis-dimetilglioximato de níquel(II), (4×10^{-5} M) en cloroformo, sintetizado por (a) método reportado, (b)	

método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.	65
Figura 26. Diagrama de energía del desdoblamiento de campo cristalino para un complejo d^8 plano cuadrado	66
Figura 27. Espectros de absorción electrónica Uv-visible del bis-dimetilglioximato de paladio(II), ($4,5 \times 10^{-5}$ M) en cloroformo, sintetizado por (a) método reportado, (b) método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.	67
Figura 28. Uv-visible del bis-dimetilglioximato de platino(II), (7×10^{-4} M) en dimetilformamida, sintetizado por (a) método reportado, (b) método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.	69
Figura 29. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 325 nm	75
Figura 30. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 373 nm	76
Figura 31. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 418 nm	77
Figura 32. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Pd(II), a 370,5 nm	79
Figura 33. Espectro infrarrojo de la dimetilglioxima.	84
Figura 34. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilglioximato de níquel(II) (sintetizado por – método reportado, - vía mecanoquímica, - vía microondas, - con temperatura).	87
Figura 35. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilglioximato de paladio(II) (sintetizado por – método reportado, - vía mecanoquímica, - vía microondas, - con temperatura)	87
Figura 36. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilglioximato de platino(II) (sintetizado por – método reportado, - vía mecanoquímica, - vía microondas, - con temperatura)	88
Figura 37. Estructuras conformacionales para el complejo bis-dimetilglioximato de níquel(II)	92
Figura 38. Titulaciones espectroscópicas con ADNtt de (a) bromuro de etidio, (b) cisplatino, (c) ligando dimetilglioxima (d) bis-dimetilglioximato de paladio(II) y (e) bis-dimetilglioximato de platino(II)	95

- Figura 39.** Conformaciones del ADN o plásmido (a) superenrollado (b) circular y (c) lineal. (d) Placa de electoforesis donde se aprecian las migraciones del ADN en conformaciones: (1) circular, (2) lineal, (3) superenrollado y (4) degradación total del ADN. **98**
- Figura 40.** Electroforesis en gel de (a) ligando dimetilglioxima, (b) bis-dimetilglioximato de paladio(II) y (c) bis-dimetilglioximato de platino(II) **100**
- Figura 41.** Estructura molecular del bromuro de etidio **102**
- Figura 42.** Titulaciones espectrofluorométricas del aducto BrEt-ADNtt con (a) bromofenol, (b) ligando dimetilglioxima, (c) bis-dimetilglioximato de paladio(II) y (d) bis-dimetilglioximato de platino(II). En la parte superior izquierda se muestra relación lineal de la constante K_b y la parte superior derecha la relación lineal de la constante K_{sv} **105**

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Clasificación de los ácidos y bases de Lewis según Pearson **19**
- Tabla 2.** Caracterización de los productos obtenidos vía mecanoquímica en una relación molar 1:2. **45**
- Tabla 3.** Concentraciones inhibitorias mínimas ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de nanotubos de NiO, nanoflores de NiO y NiO comercial. **47**
- Tabla 4.** Reacciones llevadas a cabo en las síntesis de los complejos **52**
- Tabla 5.** Solventes utilizados para recristalizar los complejos **52**
- Tabla 6.** Rendimientos y características físicas de los compuestos complejos sintetizados. **59**
- Tabla 7.** Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de níquel(II) sintetizado por los diversos métodos. **70**
- Tabla 8.** Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de paladio(II) sintetizado por los diversos métodos. **71**

Tabla 9. Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de platino(II) sintetizado por los diversos métodos.	72
Tabla 10. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 325 nm	75
Tabla 11. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 373 nm	76
Tabla 12. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 418 nm	77
Tabla 13. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Pd(II), a 370,5 nm.	78
Tabla 14. Valores de absorbancia corregida, concentración y coeficiente de extinción molar para las soluciones 2 a 10 del complejo Ni(Hdmg) ₂ .	80
Tabla 15. Cálculos de K_f para cada una de las soluciones a cada longitud de onda del complejo Ni(Hdmg) ₂ .	81
Tabla 16. Valores de absorbancia corregida, concentración y coeficiente de extinción molar para las soluciones 2 a 10 del complejo Pd(Hdmg) ₂ .	82
Tabla 17. Cálculos de K_f para cada una de las soluciones del complejo Pd(Hdmg) ₂	82
Tabla 18. Asignación de las bandas y frecuencias observadas en los espectros IR obtenidos para la dimetilglioxima y los dimetilglioximatos metálicos sintetizados.	88
Tabla 19. Energía libre de Gibbs relativas entre diferentes conformeros del complejo Ni(Hdmg) ₂ .	91
Tabla 20. Resultados obtenidos de las titulaciones espectroscópicas de los compuestos y complejos metálicos con el ADNtt.	97
Tabla 21. Constantes de interacción calculadas para establecer la competencia entre el aducto BrEt-ADN con los compuestos en estudio.	107

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de los compuestos de coordinación ha sido de gran interés por la versatilidad que éstos presentan en el ámbito de la química inorgánica y sus aplicaciones, especialmente debido a que el centro metálico posee en su capa de valencia orbitales d , lo cual les permite contar con diferentes estados de oxidación, diversos números de coordinación y geometrías, capacidad de enlace y reactividad, así como las diversas formas de enlazar a proligandos [1]. Todas estas características hacen que los complejos de metales de transición (incluyendo elementos lantanoideos), puedan ser considerados como excelentes candidatos a la hora de diseñar nuevas sustancias químicas con potenciales propiedades catalíticas [2], farmacológicas [3], el desarrollo de nuevos materiales con aplicaciones tecnológicas [4-5] y en nanoquímica [6], como también en química inorgánica medicinal [7].

La simetría que adquieren los complejos, tiene un impacto importante tanto en las características como en las propiedades de la molécula [8], esta es la razón por la cual se encuentra una amplia gama de aplicaciones de la química de coordinación en el ámbito de las ciencias de la vida (biología, medicina, otras). Un área de alto interés es la química bioinorgánica, la cual estudia la reactividad de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas biológicos [9]. Otras aplicaciones biomédicas de los compuestos de metales de transición, la encontramos en el área de la imagenología (radiofármacos de tecnecio) [10], que permite diagnóstico, prevención y tratamiento de diversas enfermedades degenerativas y del cáncer. En general, ésta sub-área de estudio se denomina química inorgánica medicinal [11] y sus fundamentos se basan en la síntesis de nuevos fármacos que contienen

metales de transición en su estructura molecular, y tienen actividad farmacológica [12].

Dentro de la química bioinorgánica, encontramos una novedosa área de estudio que se conoce como la “biomimética inorgánica” [13], la cual genera notable interés por la posibilidad de diseñar compuestos de coordinación que hagan mímica de las propiedades de los centros metálicos en las metalobiomoléculas. Con esto, se busca entender mejor los sistemas biológicos y sus procesos, y la relación estructura/reactividad de las macromoléculas y sus sofisticados procesos a nivel celular [14]. Como consecuencia, se pueden hacer esfuerzos para elaborar aplicaciones biomédicas e incluso industriales, bioinspiradas (biomímesis) en esos procesos naturales [15].

Por otro lado, y a fin de mejorar el impacto que los procesos químicos tienen sobre el medioambiente, en las últimas décadas se ha hecho un esfuerzo por diseñar procesos inspirados en los doce principios de la denominada “química verde” [16], cuya premisa fundamental es llegar a implementar procesos limpios que resultan en la reducción de desechos que contaminan el suelo, el aire y el agua, y en una disminución del consumo de agua y energía. En tal sentido, las metodologías de la química verde se han introducido con el propósito de mejorar los procesos químicos industriales y de investigación [17]. La síntesis libre de solventes es una de las estrategias consideradas en el ámbito de la química verde, y dentro de ellas encontramos la síntesis por vía mecanoquímica y por microondas e inclusive de alta temperatura, puesto que son síntesis rápidas, energéticamente eficientes, y con alta economía atómica, en comparación con los métodos de síntesis clásicos o tradicionales.

Tomando en consideración lo antes expuesto, el presente proyecto de investigación plantea el uso del proligando dimetilglioxima (H_2dmg), un reactivo que se ha empleado en típicas reacciones o marchas analíticas, como el caso de las determinaciones de níquel(II) [18-19]. Desde el punto de vista de la química verde, se plantea la síntesis libre de solvente de los compuestos tipo $M(Hdmg)_2$, donde $M = Ni(II)$, $Pd(II)$ y $Pt(II)$. Estos compuestos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas (FT-IR, Uv-visible) y analizados por metodologías de la química computacional [20]. Adicionalmente, se realizaron de pruebas biológicas en el blanco de acción ADN (titulaciones espectroscópicas por Uv-visible, electroforesis en gel y titulaciones por fluorescencia), dirigidas a postular la posible actividad bactericida de los compuestos complejos sintetizados y proponer futuros estudios en química medicinal.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Química de coordinación

a. Desarrollo histórico

Los compuestos de coordinación han sido un reto para el químico inorgánico, debido a la naturaleza de su enlace químico y a la variedad de colores. Éstos contravenían aparentemente las leyes de valencia comunes y por tal motivo se les llamó compuestos “complejos” [21]. Por una costumbre histórica, el término complejo se utiliza para describir una estructura molecular que generalmente se encuentra formada por un átomo central, el cual es con frecuencia un catión metálico, que se encuentra enlazado a otras entidades moleculares que lo rodean denominadas ligandos (Fig. 1).

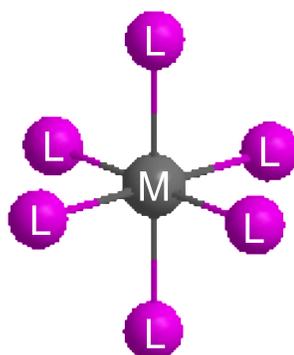


Figura 1. Configuración espacial de un complejo metálico octaédrico, donde M se refiere al ion metálico central y L a los ligandos.

El estudio de los compuestos de coordinación inició a partir de tres grandes Químicos (Fig. 2): Christian Wilhelm Blomstrand, su alumno Sophus Mads Jorgensen (1837 – 1914) y Alfred Werner (1866 – 1919), a quién se le otorgó el Premio Nobel en 1913 por su teoría de coordinación propuesta [22]. Éstos químicos tuvieron diferencias fundamentales en cuanto a los fenómenos que estudiaban, llegando a sintetizar y publicar una innumerable cantidad de compuestos de coordinación con el objetivo de encontrar las propiedades estructurales y la manera en que los compuestos saturados, es decir, las sales metálicas y los ligandos, se unían para formar los compuestos de coordinación (complejos). Werner desarrolló la idea de la esfera de coordinación a modo de explicar la actividad química, conductividad eléctrica y la isomería de los compuestos complejos [23], mientras que, Blomstrand-Jorgensen consideraban que los compuestos de coordinación estaban formados por el encadenamiento de los ligandos (teoría de la concatenación) [24].

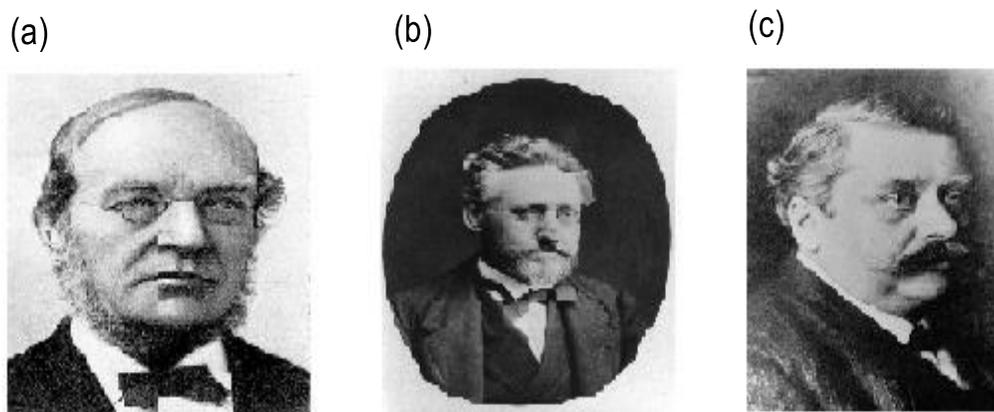


Figura 2. (a) Christian Blomstrand (b) Sophus Jorgensen (c) Alfred Werner.

Asimismo, Werner propuso la idea de que la afinidad es una fuerza atractiva ejercida desde el centro de un átomo, actuando en toda la superficie del mismo de manera uniforme. Y, extendiendo este concepto, planteó una idea en cuanto a la descripción de algunos compuestos inorgánicos, exponiendo la “valencia primaria”, referente al estado de oxidación y, la “valencia secundaria”, la cual define el número de coordinación [25]. Basándose en éstas definiciones, predijo que el número de coordinación es el responsable de las posiciones geométricas que adoptan los compuestos de coordinación en el espacio, también se comprendió la existencia de complejos de igual fórmula molecular pero de diversos colores, por ser isómeros geométricos o de enlace (Fig. 3).

En tal sentido, todas estas teorías abrieron puertas a distintas e importantes investigaciones sobre los compuestos de coordinación en la química inorgánica, desarrollándose más adelante por las ideas de Gilbert N. Lewis sobre el enlace químico y complementándose con la teoría del campo cristalino planteada por Bethe y Van Vleck [26].

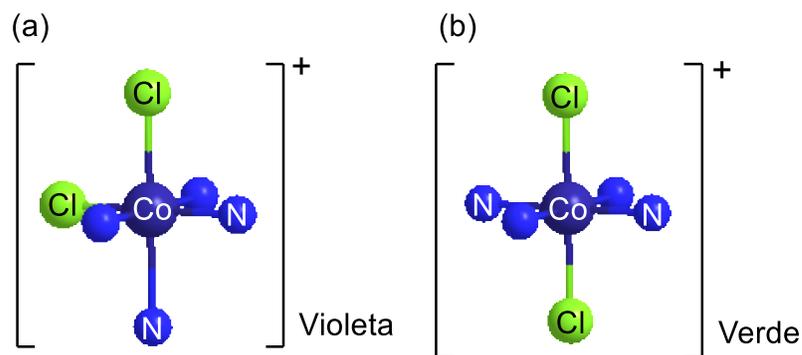


Figura 3. Isómeros geométricos del complejo $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$. (a) Los dos ligandos Cl^- ocupan vértices adyacentes del octaedro formando el complejo violeta *cis*- $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$ (b) Los ligandos Cl^- están en posiciones opuestas formando el complejo verde *trans*- $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2]^+$.

b. Aplicación de los compuestos de coordinación

Dado que los centros metálicos en los compuestos complejos presentan orbitales *d*, el enlace covalente coordinado y las propiedades que éste le confiere a sus compuestos deben explicarse a través de teorías conjuntas, tales como la teoría de enlace valencia (TEV), la teoría de orbitales moleculares (TOM) y la teoría del campo cristalino (TCC); las dos últimas generan lo que actualmente se conoce como teoría del campo ligando (TCL) [21]. La comprensión de la naturaleza del enlace químico en los compuestos complejos, alcanzada con éstas teorías, ha permitido desarrollar numerosas aplicaciones en múltiples campos industriales, de investigación y hasta en la vida diaria. Éstos se emplean como colorantes, medicamentos, catalizadores, secuestradores metálicos, quelantes, vitaminas, conductores, en aplicaciones analíticas, entre otros [4]. En este orden de ideas, podemos decir sobre los complejos de metales de transición lo siguiente:

- En la vida diaria: Se emplean en áreas artísticas como componentes de pigmentos, tintas, pinturas y colorantes por la variedad de colores que presentan estos compuestos; como lo es el azul de Prusia $[\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3]$, utilizado para recubrir objetos metálicos y avisos de carreteras. El óxido de cromo de Cr_2O_3 de color verde, y el óxido férrico $[\text{Fe}_2\text{O}_3]$ de color rojo, se utilizan como pigmentos en pinturas arquitectónicas y en fuegos artificiales [27]. Por otro lado, se emplean pigmentos inorgánicos en la industria de alimentos, por ejemplo el gluconato ferroso se emplea para colorear aceitunas negras, el cual un complejo entre el hierro y los fenoles de las aceitunas, generando mayor solubilidad y por ende mayor difusión del pigmento dentro del fruto [28]. También, se utilizan aleaciones de metales de transición para su uso en joyería, instrumentos quirúrgicos y equipos electrónicos.
- En la industria: La aplicación de mayor impacto en cuanto a los complejos de metales de transición es el área de la catálisis tanto heterogénea, como homogénea, y otros tipos de catálisis como la bifásica, debido a que la mayoría de los procesos industriales se llevan a cabo empleando catalizadores, los cuales generalmente, poseen en su estructura un metal de transición de manera coordinada. Entre las reacciones más importantes desarrolladas industrialmente, destacan las reacciones de hidrogenación, polimerización, oxidación, carbonilación, isomerización, dismutación, hidroformilación y ciclooligomerización [29-31]. Destaca la hidrogenación estéreo selectiva de alquinos para obtener alquenos Z (Fig. 4), en el que se emplea un catalizador heterogéneo (catalizador de Lindlar) formado por paladio(II) (PdCl_2), precipitado en carbonato de calcio CaCO_3 y tratado con acetato de plomo(II) $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ [32].

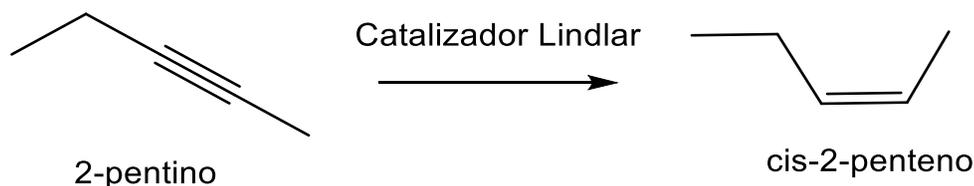


Figura 4. Hidrogenación estereoselectiva de alquinos, catalizada por el catalizador de Lindlar.

- En análisis cuantitativo (química analítica): Se emplea la formación de compuestos de coordinación, en especial quelatos, para la identificación, separación y cuantificación de ciertos iones metálicos debido a la gran estabilidad que presentan los complejos formados [33]. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se usa como agente quelante en determinaciones volumétricas de iones como Ca(II) y Mg(II), los cuales pueden determinarse uno en presencia del otro. Por otro lado, se utiliza la formación de complejos en determinaciones gravimétricas como la precipitación de Ni(II) y Pd(II) con dimetilglioxima (H₂dmg) [34].
- En bioinorgánica: Es conocido que los iones metálicos participan en procesos biológicos importantes de los sistemas vivos, como algunos metales de transición que se encuentran presentes en diversas proteínas, las cuales forman parte del grupo de las metaloproteínas [35]. El ion metálico en las metaloproteínas, determina la geometría del sitio enzimáticamente activo, es decir, actúa como el centro de actividad enzimática y como facilitador de la óxido-reducción enzimática. En este sentido, los metales de transición se han clasificado como oligoelementos (elementos traza esenciales), de acuerdo a la función que desarrollan en los procesos vitales para el correcto funcionamiento del organismo [36]. Muchos de los procesos biológicos son de interés en el ámbito de la química inorgánica, pero el gran tamaño que poseen las proteínas causa

que su estudio sea complicado, por lo que se recurre a la síntesis de compuestos modelos de bajo peso molecular. Estos compuestos, presentan la posibilidad de simular las propiedades que poseen los centros metálicos de las proteínas y por ende, se logra un estudio aproximado de las características fisicoquímicas de los complejos en los sistemas biológicos y sus procesos. En consecuencia, se desarrolla una nueva área de estudio conocida como “biomimética inorgánica” [15].

- En medicina: La mayoría de los metales pesados son tóxicos y, aunque los mecanismos de toxicidad son diversos, el interés de éstos se basa en la capacidad de coordinación de los iones metálicos a las biomoléculas para el estudio de sus aplicaciones terapéuticas [7]. Existen tratamientos contra la intoxicación por metales pesados, el cual se basa en el uso de agentes quelantes para formar complejos que sean solubles en agua y así puedan excretarse por la orina. Por ejemplo, el Hg(II) puede eliminarse mediante el tratamiento con ligandos que contienen azufre, como el ácido 2,3-dimercaptosuccínico [37], puesto que el átomo de azufre tendrá mayor tendencia a la interacción blando-blando (según la teoría de Pearson) y será más específico para metales pesados evitando en menor medida la coordinación con metales livianos esenciales para el funcionamiento adecuado del organismo. Por otro lado, debido a que el cáncer es una enfermedad tan grave, el desarrollo de las investigaciones químico y medicinal se ha enfocado en la síntesis de compuestos que puedan combatir dicha enfermedad. El primer complejo metálico usado en el tratamiento del cáncer fue el cisplatino, uno de los más utilizados en la actualidad en diferentes tipos de cáncer (ovario, cerebral y testicular). Entre otras aplicaciones, se encuentran complejos de Au(I) utilizados como

fármacos en tratamientos de tuberculosis y artritis; y algunos complejos de Cu(II) para inactivar el desarrollo de varios tipos de microbios [38].

c. Metales de transición

Los metales de transición o elementos de transición son aquellos situados en la parte central del sistema periódico o tabla periódica (Fig. 5), cuya principal característica es la posibilidad de formar iones con la capa de orbitales de valencia *d* incompleta (nd^x , $x = 1$ a 9) [39]. Los metales del grupo 3 (Sc, Y, La) poseen una configuración d^0 y esto implica una capa *d* vacía mientras que los del grupo 12 (Zn, Cd, Hg) muestran una configuración d^{10} , es decir, una capa *d* completamente llena; estos metales son miembros del bloque *d*, pero no cumplen estrictamente con la definición de metal de transición. Esta definición se puede ampliar considerando como elementos de transición aquellos que en su química usan electrones alojados en el orbital *d*, de forma que, los metales del grupo 3 y 12 también suelen estudiarse como metales de transición. Por otro lado, algunas veces, los elementos que se sitúan en la parte derecha del bloque *d* se denominan tempranos, mientras que aquellos situados a la izquierda se les denominan tardíos.

Gracias a las capas *d* incompletas que poseen los metales de transición, éstos pueden presentar diferentes estados de oxidación, diversos números de coordinación y geometrías, una versatilidad en la forma de coordinación con un número variado de proligandos, así como también interesantes propiedades magnéticas y espectroscópicas [40].

		bloque s		bloque d										bloque p					
GRUPO	PERIODO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n = 1	1	1 H 1,008																	2 He 4,003
n = 2	2	3 Li 6,941	4 Be 9,012											5 B 10,812	6 C 12,011	7 N 14,007	8 O 15,999	9 F 18,999	10 Ne 20,179
n = 3	3	11 Na 22,989	12 Mg 24,305											13 Al 26,982	14 Si 28,086	15 P 30,974	16 S 32,066	17 Cl 35,453	18 Ar 39,948
n = 4	4	19 K 39,098	20 Ca 40,078	21 Sc 44,956	22 Ti 47,867	23 V 50,942	24 Cr 51,996	25 Mn 54,938	26 Fe 55,845	27 Co 58,933	28 Ni 58,693	29 Cu 63,546	30 Zn 65,389	31 Ga 69,723	32 Ge 72,611	33 As 74,922	34 Se 78,963	35 Br 79,904	36 Kr 83,798
n = 5	5	37 Rb 85,468	38 Sr 87,621	39 Y 88,906	40 Zr 91,224	41 Nb 92,906	42 Mo 95,942	43 Tc [98]	44 Ru 101,072	45 Rh 102,905	46 Pd 106,421	47 Ag 107,868	48 Cd 112,411	49 In 114,818	50 Sn 118,711	51 Sb 121,760	52 Te 127,603	53 I 126,904	54 Xe 131,293
n = 6	6	55 Cs 132,905	56 Ba 137,327	57 La 138,906	72 Hf 178,492	73 Ta 180,948	74 W 183,841	75 Re 186,207	76 Os 190,233	77 Ir 192,217	78 Pt 195,078	79 Au 196,966	80 Hg 200,592	81 Tl 204,383	82 Pb 207,21	83 Bi 208,980	84 Po [209]	85 At [210]	86 Rn [222]
n = 7	7	87 Fr [223]	88 Ra [226]	89 Ac [227]	104 Rf [261]	105 Db [262]	106 Sg [263]	107 Bh [264]	108 Hs [265]	109 Mt [266]	110 Ds [271]	111 Rg [272]	112 Cn [285]	113 Nh [284]	114 Fl [289]	115 Mc [288]	116 Lv [293]	117 Ts [294]	118 Og [294]
		Lantánidos		58 Ce 140,116	59 Pr 140,908	60 Nd 144,242	61 Pm [145]	62 Sm 150,368	63 Eu 151,964	64 Gd 157,253	65 Tb 158,925	66 Dy 162,500	67 Ho 164,930	68 Er 167,259	69 Tm 168,934	70 Yb 173,054	71 Lu 174,967		
		Actínidos		90 Th [232]	91 Pa [231]	92 U [238]	93 Np [237]	94 Pu [244]	95 Am [243]	96 Cm [247]	97 Bk [247]	98 Cf [251]	99 Es [252]	100 Fm [257]	101 Md [258]	102 No [259]	103 Lr [262]		

Figura 5. Tabla periódica de los elementos: en azul se representan los metales de transición.

En general, estos elementos derivan su nombre por las propiedades metálicas que poseen y son especialmente conocidos por la gran capacidad de formar compuestos de coordinación. Por estas razones, los metales de transición son empleados en diversas áreas industriales y de investigación. Los metales de la primera serie de transición son los más comunes y sus aplicaciones son múltiples como el Ti, Cr, Fe, Ni, Cu de gran importancia industrial y, del mismo modo, el V, Mn, Fe, Co, Cu, Zn que resultan imprescindibles para la vida, siendo conocidos como oligoelementos [41].

d. Ligandos. El dimetilglioximato como ligando.

Un *ligando* es un ion o molécula que puede existir de manera independiente y, posee al menos un átomo donador de electrones capaz de enlazarse a un átomo metálico mediante un enlace covalente coordinado [42]; de este modo, el átomo de oxígeno es el átomo donador cuando una molécula de agua (H₂O), actúa como ligando. De manera estricta, un ion o molécula no se considera ligando hasta que está coordinado, es por ello que previo a la coordinación es formalmente llamado *proligando*. Una gran cantidad de iones y moléculas son capaces de comportarse como ligandos incluyendo átomos, iones y moléculas inorgánicas así como iones y moléculas orgánicas.

Los ligandos generalmente se representan por la letra “L” y, estructuralmente presentan uno, dos o más átomos donadores de pares de electrones capaces de enlazarse al centro metálico. Algunos ligandos sólo tienen un único par de electrones para donar, y únicamente un punto de enlace con el metal ocupando solo un sitio de coordinación ($M^{n+} \leftarrow :L$); tales ligandos se clasifican como monodentados (término que deriva del griego *monos* y del latín *dentis* que significa “un diente”) (Fig. 6a y 6b), los más comunes son los halogenuros (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), moléculas iónicas (CN⁻, NCS⁻, RS⁻, RO⁻) y algunas moléculas neutras (NH₃, H₂O, CO, PR₃). Por otro lado, los ligandos que tienen más de un punto de enlace o, más de un átomo donador que permita la coordinación simultánea al centro metálico, se denominan ligandos bidentados, tridentados o polidentados (“de muchos dientes”). Dichos ligandos polidentados al interactuar con el mismo metal, forman uno o más anillos con el átomo metálico generando un *quelato*, que significa *garra* en griego. Es importante destacar que los quelatos generalmente se coordinan al metal en dos posiciones de coordinación adyacentes es decir, de manera *cis* (Fig. 6c y 6d).

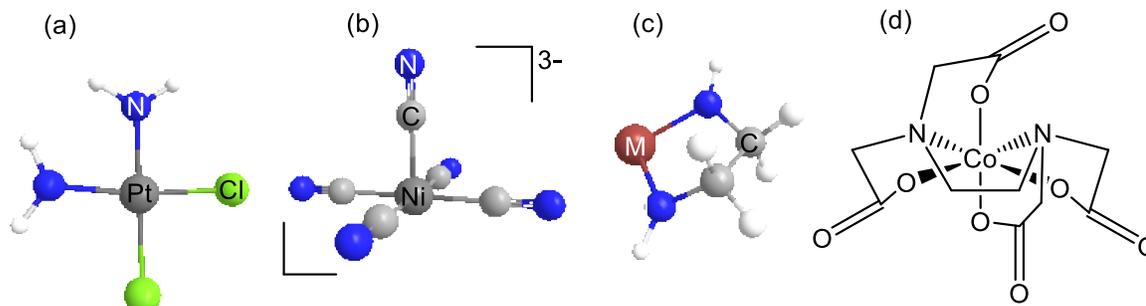


Figura 6. Diversos tipos de ligandos: (a) complejo *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] donde Cl⁻ (halogenuro) y NH₃ (molécula neutra) son ligandos monodentados (b) complejo [Ni(CN)₅]³⁻ donde CN⁻ es un ligando monodentado iónico (c) ligando bidentado etilendiamino (en) coordinado a un metal M y (d) complejo [Co(EDTA)] donde EDTA (etilendiaminotetraacetato) es un ligando hexadentado.

Adicionalmente, se puede comparar la estabilidad de los complejos formados entre un ion metálico y ligandos monodentados y bidentados que tengan relación entre sí. Para hacer comparaciones significativas, se consideran los ligandos NH₃ y etilendiamina (*en*), los cuales poseen el nitrógeno como átomo donador y una fuerza de enlace similar. Por tal razón, la diferencia de estabilidad de los complejos que forman estos ligandos está relacionada con la ganancia de estabilidad que presenta el ligando bidentado etilendiamino frente al ligando monodentado NH₃. Este aumento de estabilidad es llamado “efecto quelato” [43]. A partir de la ecuación de Arrhenius $\Delta G = \Delta H - T \Delta S = -RT \ln(k)$, un valor mayor para k resulta cuando ΔG es más negativo y, podría referirse a un ΔH más negativo, pero este valor es aproximadamente el mismo para complejos con ligandos tipo NH₃ y etilendiamina, por la similitud en la fuerza de enlace. Como resultado, el factor que influye es el aumento de entropía ΔS en el sistema, puesto que en la formación de un complejo a partir de un quelato como la etilendiamina, se tiene un número mayor de moléculas en los productos que en los reactivos. Esto quiere decir que, por cada molécula de etilendiamina que entra en la esfera de coordinación se desplazan dos moléculas de H₂O aumentando el número de

moléculas libres y por ende, la entropía (Fig. 7). Así mismo, la probabilidad de que el segundo átomo donador de la etilendiamina se una al ion metálico es alta porque el ligando ya está coordinado al centro metálico por uno de los grupos -NH_2 y la “concentración efectiva” del otro grupo -NH_2 es mayor en la proximidad del ion metálico. Por el contrario, la probabilidad que el ion metálico se asocie con un segundo ligando monodentado NH_3 es mucho menor.

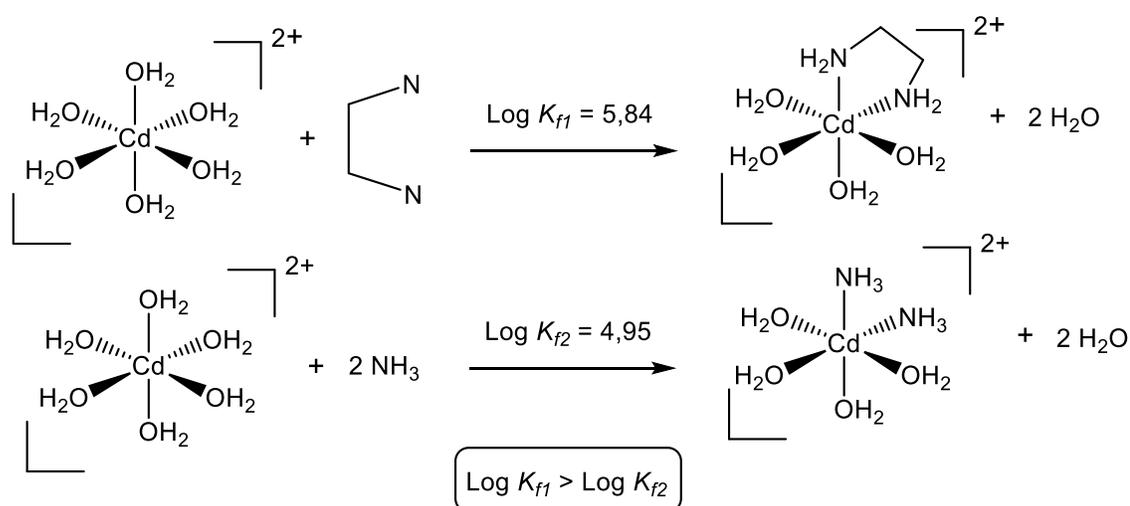


Figura 7. Ilustración del efecto quelato que se produce por la coordinación con la etilendiamina (en).

Otro aspecto a resaltar es que los ligandos pueden ser *ambidentados*, si poseen en su estructura diferentes átomos donadores [25], siendo capaces de unirse al ion metálico por cualquiera de los dos átomos, dependiendo de las condiciones establecidas así como del metal al que se establece la coordinación. Un ligando ambidentado conocido, es el ion tiocianato NCS^- (o isocianato SCN^-) y este, se puede coordinar tanto por el átomo de azufre como por el átomo de nitrógeno (Fig. 8).



Figura 8. Ligando ambidentado (a) ligando isocianato, el cual coordina por el átomo de N (b) ligando tiocianato, el cual coordina por el átomo de S.

En la química de coordinación, las oximas (de estructura $R_2C=NOH$) son de interés como proligandos ambidentados por la posibilidad de coordinación a través del átomo de nitrógeno o de oxígeno que presentan en su estructura, sin embargo, son bastante conocidos por coordinar por el átomo de nitrógeno [18]. La coordinación de este tipo de compuestos puede ocurrir a través de la propia oxima o de su forma aniónica (base conjugada).

Una oxima es el resultado de la condensación de la hidroxilamina con un aldehído o con una cetona, y su término se produce de las palabras oxígeno e imina. La dimetilglioxima (Fig. 9) es un proligando bidentado de gran interés para el análisis y determinación de metales como Ni y Pd. Así mismo se emplean sus complejos de coordinación en el modelaje teórico de enzimas y como catalizadores [19]. Esta molécula es una dioxima de fórmula $CH_3C(NO)C(NO)CH_3$ que, en su forma neutra, se puede designar como **H₂dmg**, y en su forma aniónica como **Hdmg** y, la doble coordinación que presenta suele ocurrir por uno de los grupos oximas y por la base conjugada del otro grupo oxima, formando un enlace de puente de hidrógeno.

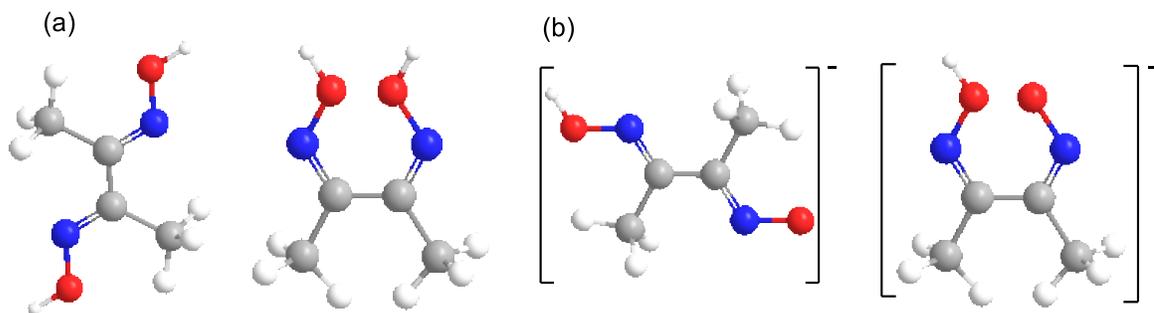


Figura 9. (a) Estructura transoide y cisoides y del proligando dimetilglioxima, H_2dmg y (b) estructura transoide y cisoides del ligando dimetilglioximato, $Hdmg$.

2.2 Enlace covalente coordinado

Los fundamentos teóricos de la unión química en compuestos complejos se establecieron entre 1916 y 1920 por G. Lewis e I. Langmuir [44], quienes sugirieron que las especies iónicas se formaban por la transferencia de electrones, mientras que las moléculas covalentes se formaban mediante el intercambio de electrones generando así el enlace covalente. A partir de esto, se sugirió que los electrones compartidos en algunos enlaces eran proporcionados sólo por uno de los átomos y, una vez formado el enlace (llamado enlace covalente coordinado o enlace dativo) es indistinguible de un enlace covalente “normal”. Sin embargo, éste tipo de enlace se representa mediante la forma: $A \leftarrow B$, puesto que se forma por la donación del par de electrones de un orbital ocupado de mayor energía (HOMO) en un átomo, para ocupar un orbital vacío de menor energía (LUMO) de lo que será su átomo compañero (Fig. 10). En tal sentido, el concepto del enlace covalente coordinado se centra en el núcleo de la química inorgánica.

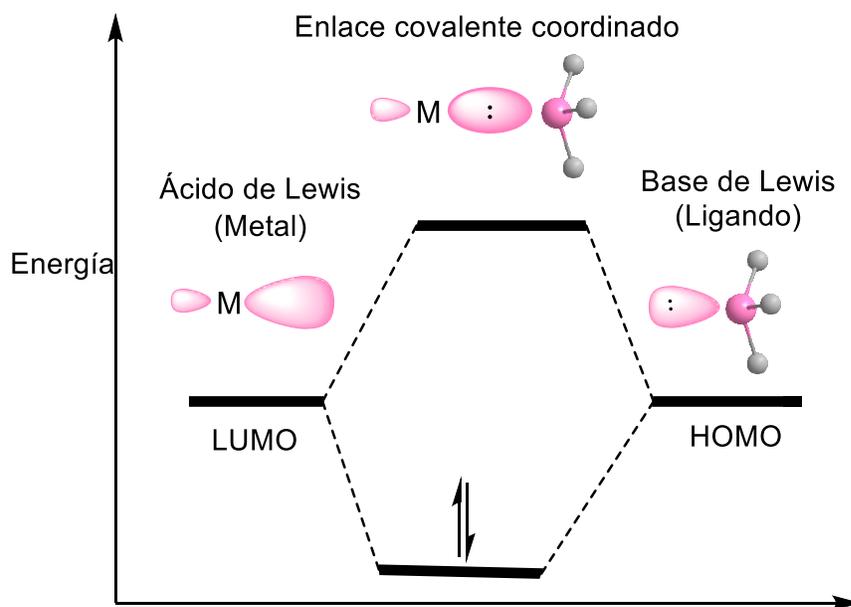


Figura 10. Diagrama de orbitales moleculares en la formación del enlace covalente coordinado.

a. Compuestos de coordinación como ácidos y bases de Lewis

De acuerdo al modelo del enlace químico que G. Lewis propuso en 1916 [42], en los complejos de coordinación, el átomo o ion central (metal) es coordinado por una o más moléculas o iones (ligandos), los cuales actúan como bases de Lewis, formando enlaces coordinados con el átomo central, el cual a su vez, actúa como un ácido de Lewis.

Un ácido de Lewis es una sustancia que actúa como un aceptor de pares de electrones. Mientras que, una base de Lewis es una sustancia que actúa como un donador de pares de electrones. En el ámbito de la química de coordinación, se denota un ácido de Lewis como M y una base de Lewis como “:L”, generalmente omitiendo cualquier otro par de electrones de no enlace que éste presente. La reacción que ocurre entre un ácido y una base de Lewis produce la formación de un complejo $M \leftarrow L$, donde el enlace entre el metal M, y el ligando L, se forma por la

donación del par de electrones desde la base de Lewis o ligando hacia el ácido de Lewis o metal, generando un *aducto de Lewis* [45]. Los aductos de Lewis son los conocidos compuestos de coordinación y existen de manera neutra o iónica, es decir, tanto catiónica como aniónica.

b. Teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson (HSAB)

A finales de la década de 1960, Ralph G. Pearson [46], propuso un método empírico muy eficaz para predecir la dirección en que ocurren las reacciones químicas, clasificando a los ácidos y bases de Lewis como duros o blandos (HSAB, por sus siglas en inglés *Hard and Soft Acids and Bases*). Siendo los *ácidos duros*, casi cualquier ion metálico de la tabla periódica, son aceptores de pares de electrones, y se caracterizan por ser cationes pequeños, de baja electronegatividad, alta carga y baja polarizabilidad. Mientras que las *bases duras* son donadores de pares de electrones de alta electronegatividad y cuya densidad electrónica se polariza difícilmente. Por otro lado, los *ácidos blandos* son iones metálicos de gran tamaño, con baja o nula densidad de carga, éstos se polarizan con facilidad y generalmente son poco electronegativos. Finalmente, las *bases blandas* son especies iónicas de gran tamaño, con alta polarizabilidad, de bajos estados de oxidación y electronegatividad (Ver tabla 1).

Considerando lo anterior, Pearson propuso que “los ácidos duros prefieren unirse a las bases duras, en tanto que los ácidos blandos a la bases blandas” siendo estas uniones favorecidas termodinámicamente –la unión duro-duro genera preferentemente el enlace iónico, mientras que la unión blando-blando favorece el enlace covalente–. En tal sentido, se logra predecir la estabilidad relativa de los complejos metálicos, así como la preferencia que un proligando ambidentado presenta frente a un determinado metal.

Tabla 1. Clasificación de los ácidos y bases de Lewis según Pearson.

	Duros	Intermedios	Blandos
Ácidos	H ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺ , Be ²⁺ , Cr ³⁺ , Co ³⁺ , Fe ³⁺ , Ti ⁴⁺ , Cr ⁶⁺ , BF ₃ , BCl ₃ , Ca ²⁺ , La ³⁺ , R ₃ C ⁺ .	Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Sn ²⁺ , Pb ²⁺ , Ru ²⁺ , Rh ²⁺ , Ir ³⁺ , NO ⁺ , SO ₂ , B(CH ₃) ₃ Ir ³⁺ .	Cd ²⁺ , Hg ₂ ²⁺ , Hg ²⁺ , Cu ⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , Tl ⁺ , Pd ²⁺ , Pt ²⁺ , Pt ⁴⁺ .
Bases	NH ₃ , RNH ₂ , H ₂ O, OH ⁻ , SCN ⁻ , ROH, CO ₃ ²⁻ , NO ₃ ⁻ , F ⁻ , Cl ⁻ , R ₂ O.	N ₂ , py, NO ²⁻ , SO ₃ ²⁻ , Br ⁻ , RNHC=CR, N ³⁻ .	H ⁻ , CN ⁻ , C ₂ H ₄ , CO, PR ₃ , AsR ₃ , R ₂ S, RSH, S ₂ O ₃ ²⁻ , I ⁻

2.3 Química verde

En la actualidad, es ampliamente reconocida la necesidad del desarrollo de procesos químicos que sean más aceptables y que no atenten contra el medioambiente puesto que, a lo largo de la evolución de la química, se ha evidenciado un impacto ambiental negativo [47]. En tal sentido, se ha buscado como objetivo final, el diseño de procesos químicos que involucren una producción más limpia, minimicen los desperdicios, la emisión de aire y reactivos peligrosos generados. Esta tendencia, que se conoce como *Química verde* o *Química sostenible* (propuesta inicialmente por Paul Anastas y seguida por John Warner) [48], requiere un cambio de paradigma de los conceptos tradicionales de la eficiencia de los procesos, como es el rendimiento químico, por uno que asigne valor económico a la eliminación de residuos y así evitar el uso de sustancias tóxicas y/o peligrosas.

La química verde busca el uso eficiente de materias primas (preferiblemente renovables), la eliminación de residuos y evita el uso de reactivos y disolventes peligrosos para la salud y el medioambiente. Este concepto está ligado a los 12 principios de la química verde, que busca la armonía de la ciencia con la naturaleza [16, 49]:

1. Prevención. Es preferible evitar la generación de desechos que tratarlos o limpiarlos después que se hayan formado.
2. Economía atómica. Los métodos de síntesis se deben diseñar a fin de maximizar la incorporación de todos los materiales de partida o reactivos usados en el proceso hasta el producto final.
3. Síntesis químicas menos peligrosas. Se deben diseñar métodos de síntesis que generen sustancias de poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medioambiente.
4. Diseño de productos químicos más seguros. Además de preservar la eficacia de su función, se deben diseñar productos químicos que presenten una escasa peligrosidad.
5. Solventes y sustancias auxiliares más seguras. El uso de sustancias auxiliares, como disolventes, agentes de separación, entre otras, deben ser en lo posible innecesarias y, de ser utilizados, deben ser sustancias inocuas.
6. Eficiencia energética. La energía requerida en los procesos químicos debe minimizarse en función del impacto ambiental y económico. De ser posible, los métodos sintéticos se deben realizar a bajas presiones y temperaturas.
7. Materias primas renovables. Las materias primas deben ser renovables en lugar de agotarse, siempre que sea factible de manera técnica y económica.
8. Uso de derivados. Las reacciones de derivatización innecesarias (uso de grupos bloqueadores, protectores, desprotectores, otros), deben minimizarse o evitarse, puesto que implican reactivos adicionales y un aumento en los desechos generados.
9. Uso de catalizadores. Los reactivos que catalizan la reacción, que sean tan selectivos como sea posible, son superiores a los reactivos estequiométricos.

10. Diseño de productos biodegradables. Los productos químicos deben diseñarse a modo que, al final de su función, se descompongan en productos inocuos para la salud y el medioambiente.
11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación. Las metodologías analíticas deben desarrollarse aún más, para permitir la supervisión y el control del proceso en tiempo real antes de la formación de sustancias peligrosas.
12. Química más segura para la prevención de accidentes. Las sustancias y la forma en que se utiliza una sustancia en un proceso químico, se deben elegir para minimizar en lo posible los accidentes químicos como explosiones, incendios, entre otros.

Puesto que la química verde busca eliminar los desechos desde el inicio del proceso químico, esto es, la prevención de la contaminación en lugar de la eliminación de desechos, se persigue el uso de procedimientos sintéticos que sean amigables con el medioambiente, empleando moderadas condiciones de reacción [50]. En este orden de ideas, se han propuesto reacciones químicas alternativas libres de solventes tales como la síntesis por vía mecanoquímica, microondas, e inclusive la alta temperatura.

a. Síntesis por vía mecanoquímica

Desde la antigüedad, los procesos de molienda, fricción, impacto, sacudidas, balanceo y otros tipos de tratamiento mecánico se usaron ampliamente para generar fuego, procesar minerales, tejidos, callos, hierbas y carne; también, para producir y procesar los primeros materiales inorgánicos, materiales de construcción, así como para fabricar los primeros pigmentos y drogas [51]. La energía mecánica fue utilizada por primera vez en la antigüedad clásica, por

Theophrastus (371-268 antes de JC.), en su tratado “*de lapidibus*”, que significa “sobre piedras”, para la preparación de mercurio. La reacción descrita fue la conversión de sulfuro de mercurio en mercurio elemental por reacción con cobre metálico: $\text{HgS} + \text{Cu} \rightarrow \text{Hg} + \text{CuS}$. El término *mecanoquímica* fue introducido por Ostwald en 1893 (ganador del premio nobel en 1909) y los principios teóricos fueron discutidos por Heinicke en 1984 [47].

En este contexto científico, la mecanoquímica (a veces llamada mecanosíntesis), se refiere a las reacciones, normalmente de sólidos, que son inducidas por la absorción de energía mecánica a través de la molienda en morteros, molinos de bolas y otros (Fig. 11). Durante la colisión, las partículas están sujetas a deformación, fractura y soldadura; éstas reacciones de molienda, proceden en gran medida por un aumento en el área de superficie de contacto entre los reactivos, puesto que, al ser pulverizados los componentes, las partículas se hacen más pequeñas, generando que éstas se mezclen más íntimamente. Esto permite que ocurran reacciones entre sólidos a una temperatura cercana a la temperatura ambiente [52].

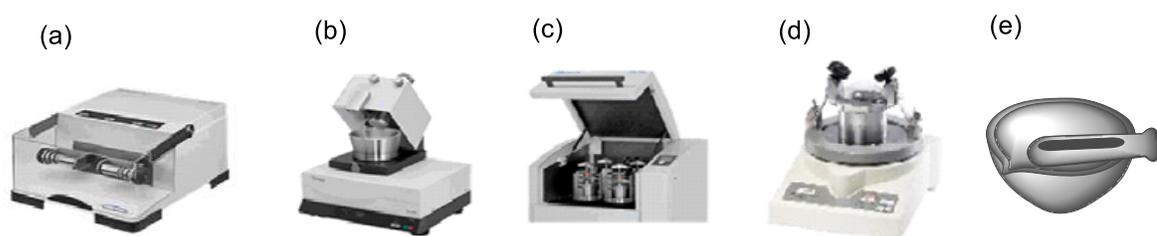


Figura 11. Equipos empleados en la mecanosíntesis: (a) molino de esferas (b) molino de mortero (c) molino planetario (d) molino vibracional (e) mortero de laboratorio.

Entre sus aplicaciones, se utiliza la mecanoquímica para la preparación de nuevos materiales como son: materiales inorgánicos y cocristales; aplicaciones

farmacéuticas, síntesis orgánicas, complejos metálicos discretos, materiales organometálicos extendidos (MOF), aspectos supramoleculares, y otros. Por otro lado, se dan a lugar reacciones químicas que evitan el uso de disolventes con grandes beneficios desde el punto de vista medioambiental, puesto que, la dependencia de disolventes es cada vez más insostenible por la exigencia energética respecto a la producción, purificación y reciclaje que los disolventes presentan. Desde este punto, se ha buscado la síntesis de compuestos de alta pureza con procedimientos químicos que involucren reacciones sólido-sólido libres de disolvente, como lo es la síntesis por vía mecanoquímica.

b. Síntesis por vía microondas

En lugar de invertir horas e inclusive días para sintetizar un solo compuesto, se puede realizar la misma reacción en algunos minutos aplicando lo que se conoce como *síntesis por vía microondas* [53]. Este tipo de síntesis, se puede aplicar prácticamente a cualquier esquema de reacción, generando reacciones más rápidas, mejorando sus rendimientos y formando productos de mayor pureza; inclusive, una característica sobresaliente es la posibilidad de realizar reacciones sin necesidad de disolventes. Este enfoque, resulta beneficioso en el ámbito medioambiental, ya que la recuperación de disolventes de los sistemas de reacción convencionales, siempre dan como resultado algunas pérdidas.

El desarrollo de la tecnología del microondas fue estimulado por la segunda guerra mundial, cuando fue diseñado el magnetrón para generar microondas de frecuencia fija para dispositivos de radar. Percy LeBaron Spencer [54], de la compañía *Raytheon*, accidentalmente descubrió que se podía cocinar, con la energía de las microondas, cuando un caramelo en su bolsillo se derritió mientras él estaba experimentando con las ondas de radar. Futuras investigaciones

demonstraron que las microondas podían aumentar la temperatura interna de la comida mucho más rápido que los hornos convencionales; así, se produjo el primer horno microondas comercial, en 1954. Sin embargo, los efectos de la radiación por microondas no fueron explorados sino hasta mediados de la década de 1980, donde se experimentó con el uso de disolventes dieléctricos como dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF).

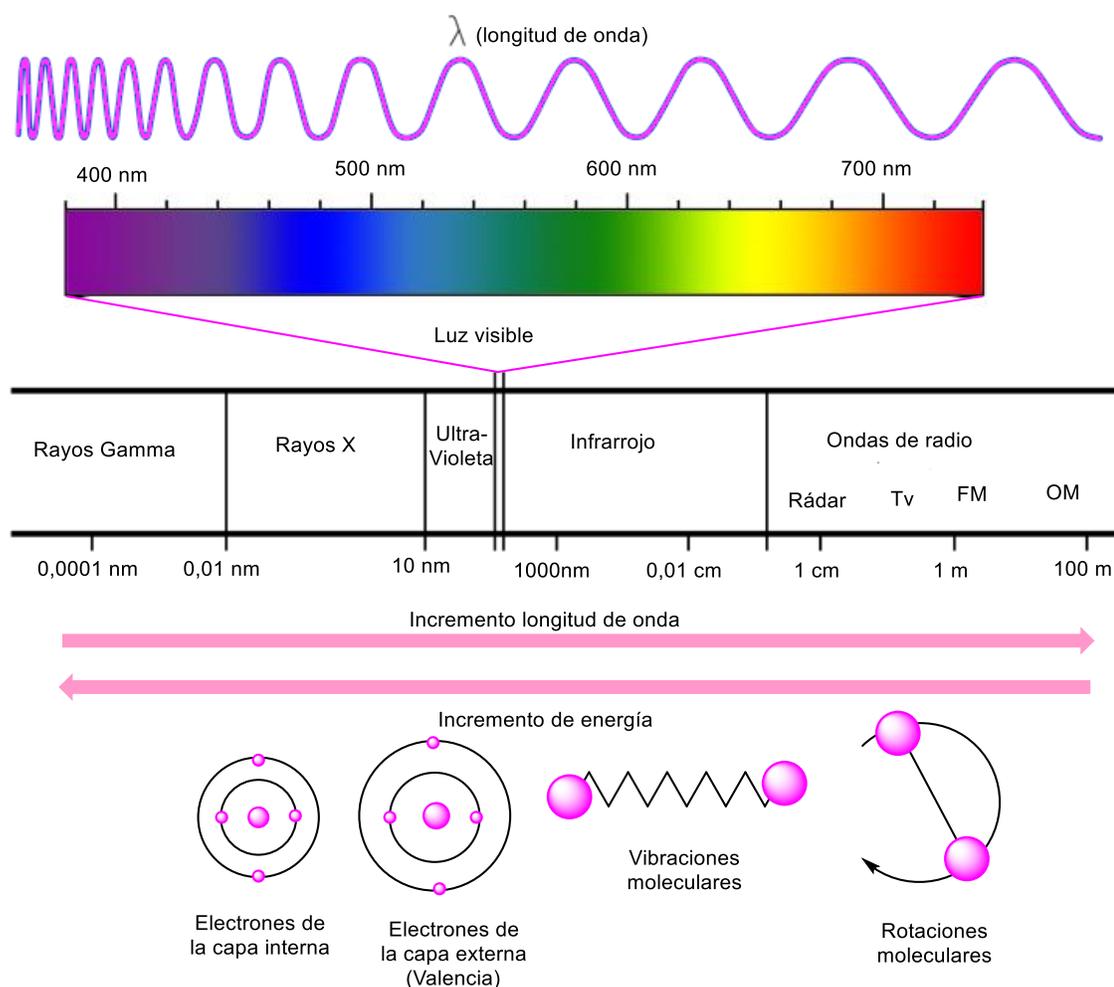


Figura 12. Espectro electromagnético.

Una microonda es una forma de la energía electromagnética, la cual se encuentra en la frecuencia más baja del espectro electromagnético (Fig. 12), y es definida en el rango de frecuencia entre 0,3 y 30 GHz. Dentro de esta región del campo electromagnético, sólo se ven afectadas las rotaciones moleculares y no las estructuras de las moléculas. La energía de las microondas consiste tanto en un campo eléctrico como magnético, aunque solo el campo eléctrico transfiere energía para calentar una sustancia. Por otro lado, la energía en los fotones de las microondas (0,037 Kcal/mol) es relativamente baja en comparación con la energía requerida para romper los enlaces moleculares (80 a 120 Kcal/mol); de este modo, las microondas no afectan la estructura de una molécula [55].

Tradicionalmente, las síntesis químicas se llevan a cabo por la conducción del calor a través de una fuente externa, pasando primero por las paredes del recipiente, hasta alcanzar el solvente y los reactivos (Fig. 13a). Este procedimiento es lento e ineficiente en transferencia de energía porque depende de la conductividad térmica de varios materiales que deben ser penetrados. Mientras que, el calentamiento por microondas, tiene un proceso diferente (Fig. 13b), donde las microondas generadas por un campo electromagnético oscilante, acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, produciendo un rápido aumento de la temperatura [56].

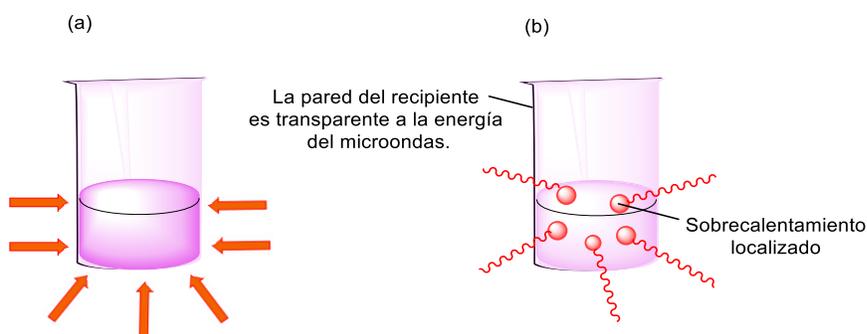


Figura 13. Comparación del calentamiento por: (a) método convencional, la temperatura en las paredes del recipiente es mayor que la temperatura interna (b) calentamiento por microondas.

El calentamiento ocurre cuando las especies polarizadas luchan para alinearse con el campo electromagnético, es decir rotan, chocan y se frotan entre sí, lo que hace que se calienten directamente sin tener que calentar el recipiente de reacción. Como el proceso no es dependiente del material conductor, el resultado es un sobrecalentamiento localizado instantáneo de cualquier compuesto que reaccione tanto a la rotación de dipolos como a la conducción iónica (Fig. 14).

Calentamiento convencional

Calentamiento por microondas

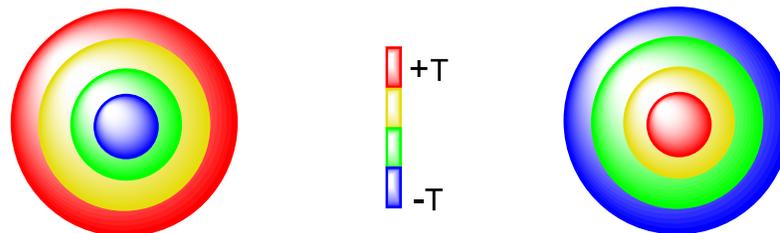


Figura 14. Gradientes de temperaturas para un calentamiento convencional y por microondas. La energía microondas se aplica directamente sobre los materiales dieléctricos con lo que realmente no existe un gradiente de temperatura.

La rotación de dipolos es una interacción en la que las moléculas polares intentan alinearse con el campo eléctrico rápidamente cambiante del microondas. El movimiento de rotación de la molécula a medida que trata de orientarse con el campo da como resultado una transferencia de energía. Cabe destacar que la capacidad de acoplamiento de este mecanismo está relacionada con la polaridad de las moléculas y su capacidad para alinearse con el campo eléctrico. No obstante, otra forma de transferir energía es la conducción iónica, que resulta si hay iones libres o especies iónicas presentes en la sustancia que se calienta. El campo eléctrico genera movimiento iónico a medida que las moléculas intentan orientarse hacia un campo que cambia rápidamente, esto causa el sobrecalentamiento instantáneo descrito anteriormente [56].

c. Síntesis de alta temperatura

Considerando que los procesos industriales para la obtención de materiales son procedimientos costosos y de gran consumo energético, en las últimas décadas se ha utilizado ampliamente el método de síntesis de alta temperatura con la finalidad de disminuir éstos factores tanto económicos como energéticos. Los principios de esta técnica, resumidos por Thorn (1966) y discutidos por Brewer (1963) [57]; fueron descritos por Goldfinger (1967), quien definió la química de alta temperatura como “el estudio de moléculas de alta temperatura, definidas en términos de la relación del calor de sublimación a especies monoatómicas a la energía de disociación de especies diatómicas” [58]. La técnica de alta temperatura es un medio importante de síntesis inorgánica, particularmente de fases, compuestos y materiales de alta temperatura. Algunos de los objetivos de la química de alta temperatura son la detección y clasificación de moléculas inorgánicas gaseosas y la medición de sus propiedades físicas, generando este tipo de investigación, una gran cantidad de información sobre moléculas diatómicas, poliatómicas y complejas compuestas de elementos a lo largo de la tabla periódica. Aunque ésta técnica no es empleada en todas las operaciones de síntesis, algunos procesos requieren temperaturas muy altas, como la preparación de licuaciones de alta pureza, fusión por arco, densificación de materiales y síntesis de polvos metálicos de alta fusión [59].

Una de las rutas más comunes para sintetizar una amplia variedad de materiales sólidos multicomponentes inorgánicos, como óxidos complejos funcionales avanzados y cerámicas sin óxido, son a través de reacciones directas entre los componentes sólidos a altas temperaturas. Muchos materiales inorgánicos y compuestos de propiedades y funciones especiales, se obtienen directamente a partir de reacciones sólidas de alta temperatura (generalmente entre 1000 y 1500

°C). Este tipo de reacción posee ciertas características sobresalientes, puesto que se logran buenas velocidades de reacción, permite obtener una producción con consumos energéticos muy bajos y una pureza muy elevada de los productos.

Actualmente, la mayoría de las investigaciones que se han utilizado como base de las síntesis inorgánicas se han llevado a cabo a 298 °K y, gran parte de estas síntesis implican iones acuosos y compuestos sólidos preparados a partir de soluciones acuosas que son llevadas a elevadas temperaturas. Por otro lado, las reacciones en solución acuosa se logran mediante fuerzas introducidas o modificadas por las propiedades dieléctricas del agua, mientras que, aquellas que son por alta temperatura pueden generarse en ausencia de disolventes o soluciones acuosas, mediante el suministro de energía que, a través de movimientos traslacionales o vibratorios causan la formación de los enlaces [60], lo cual la ubica dentro de las posibilidades de la química verde.

2.4 Química bioinorgánica

La importancia que presentan los metales en los sistemas biológicos, el medioambiente y la medicina se ha vuelto cada vez más evidente en los últimos 30 años, dicha importancia, tuvo reconocimiento a principios de la década de 1960, pero se sabía desde la década de 1930 que los metales están presentes en enzimas y proteínas, como en la hemoglobina, los citocromos y en la primera enzima cristalizada (ureasa) [61]. De 1990 a 1997, la Fundación Europea de la Ciencia financió un programa sobre la Química de los Metales en los Sistemas Biológicos; el resultado fue la creación de la Sociedad de Química Inorgánica Biológica (SBIC) y el *Journal of Biological Inorganic Chemistry* (JBIC). Finalmente, los científicos de una variedad de disciplinas en el Congreso Internacional de

Química Inorgánica Biológica (ICBIC), contribuyeron al desarrollo de este campo de investigación.

La *química bioinorgánica* se define como la ciencia que estudia la reactividad de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas biológicos [62]. Típicamente, la biología se ha relacionado con la química orgánica, puesto que los seres vivos están constituidos por átomos no metálicos como el hidrógeno, carbono, oxígeno y nitrógeno. No obstante, al menos veinte elementos inorgánicos desarrollan un papel fundamental en procesos biológicos [63]. La química inorgánica básica, que es necesaria para comprender temas bioinorgánicos, se fundamenta en analizar los elementos químicos esenciales y el propósito de los centros metálicos en especies biológicas, las geometrías de ligandos que rodean estos centros metálicos y los estados de oxidación preferidos por los metales.

a. Complejos metálicos en la química bioinorgánica

Los compuestos químicos, especialmente los compuestos metálicos, son los componentes básicos de todas las estructuras y procesos biológicos que son la base de la vida tal y como la conocemos. Si bien muchos metales son tóxicos en el organismo, numerosos medicamentos clave se basan en metales, como el cisplatino empleado para tratar el cáncer, y el carbonato de litio utilizado en el tratamiento de la depresión maníaca [63]. Por otro lado, algunos de estos compuestos metálicos están presentes en el organismo solo en cantidades muy pequeñas, en regiones específicas del cuerpo, los cuales son necesarios para garantizar la salud humana; mientras que otros, como péptidos, proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos se encuentran en todas partes del cuerpo [64]. Aunque las deficiencias de ciertos metales son bien conocidas (por ejemplo,

el hierro dietético inadecuado causa anemia), es cierto que los niveles excesivos de metales en el organismo pueden ser tóxicos (Fig. 15).

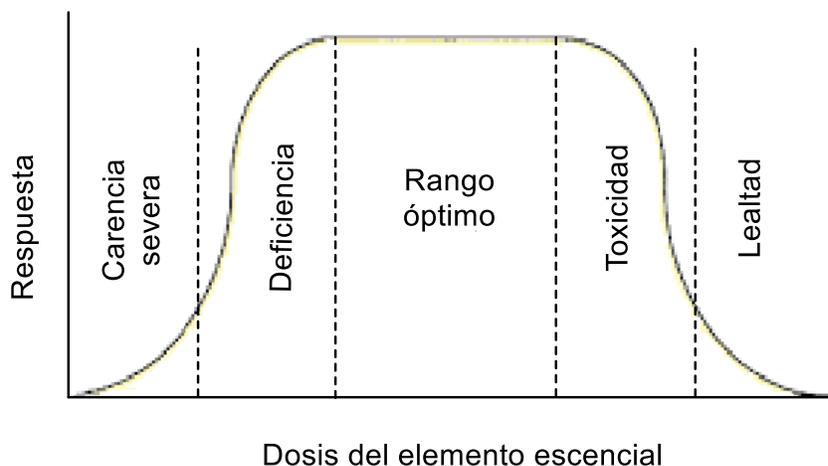


Figura 15. Diagrama de Bertrand de los elementos esenciales.

Algunos metales poseen gran importancia en el organismo, elementos del grupo 1 y 2 de la tabla periódica como Na(I), K(I), Mg(II) y Ca(II), mantienen la carga y el balance osmótico. Los metales que contienen un solo estado de oxidación como el Zn(II), participan como factores desencadenantes en la actividad de las proteínas. Metales de transición que poseen más de un estado de oxidación como el caso del hierro (Fe(II) y Fe(III)), forman complejos porfirínicos los cuales se encuentran presentes en la hemoglobina y la mioglobina, éstos son transportadores de electrones en los citocromos y transportadores y almacenadores de O₂. Otros son facilitadores en el transporte de O₂ como el cobre en la hemocianina, así como sitios donde ocurre la catálisis enzimática tal como iones Cu en la superóxido dismutasa o en el caso del cofactor Fe-Mo en la nitrogenasa [65]. En otro orden de ideas, cabe destacar que las estructuras de las moléculas biológicamente activas, generalmente contienen más de un tipo de grupo funcional. Esto implica que las propiedades de estas moléculas sean una mezcla de cada uno de los grupos

funcionales presentes, además de las propiedades características del compuesto, lo que radica en el estudio de los complejos en sistemas biológicos y sus procesos.

b. Química inorgánica medicinal

Un área que ha experimentado un desarrollo continuo y exponencial en la química bioinorgánica, ha sido la relación que tienen los metales, específicamente los de transición, en el campo de las aplicaciones médicas sobre el cuerpo humano. Dichas aplicaciones incluyen el diagnóstico, prevención y tratamiento de diversas enfermedades a través del desarrollo y la síntesis de nuevos fármacos que presenten en su estructura metales de transición; esta sub-área de estudio se ha denominado *química inorgánica medicinal* [66]. La actividad biológica que presentan los complejos de coordinación, ofrecen ventajas potenciales sobre los fármacos de base orgánica más comunes, puesto que el centro metálico exhibe un papel fundamental en cuanto a la versatilidad que ofrecen los orbitales *d*.

El interés común es el diseño de nuevas sustancias inorgánicas que presenten propiedades farmacológicas. Por esta razón, los fundamentos de la química inorgánica medicinal se basan en la síntesis de nuevos fármacos que contienen metales para curar o prevenir enfermedades, el estudio de los mecanismos de acción, el transporte y la eliminación de los compuestos metálicos desde y hacia los sistemas vivos (desintoxicación) [1]. En la química inorgánica medicinal, se utilizan metales para cumplir diversas aplicaciones como:

- Titanio [67], para fabricar implantes óseos.
- Cobre [68], para inactivar el desarrollo de varios tipos de microbios.

- Oro [69], como antiartrítico y actualmente, como potencial antimalárico y anticancerígeno.
- Platino [69], como fármacos anticancerígenos.
- Bismuto [70], como fármacos para problemas gástricos.

2.5 Complejos metálicos y el cáncer

El objetivo principal de la química inorgánica medicinal es el diseño y descubrimiento de nuevos compuestos que sean adecuados para su uso como medicamentos. Estos compuestos se denominan drogas o fármacos y su función es el efecto activo que presentan sobre el sujeto, bien sea por su acción analgésica o bloqueadora [71]. Las drogas o fármacos actúan al interferir con los procesos biológicos, presentando efectos beneficiosos, sin embargo, la mayoría de los medicamentos tienen efectos biológicos no beneficiosos, por tal razón, ningún medicamento es completamente seguro. No obstante, el uso excesivo de los mismos medicamentos, puede provocar el desarrollo de resistencia por parte de los pacientes, microorganismos y virus que el medicamento pretende controlar. La resistencia ocurre cuando un medicamento ya no es efectivo para controlar una condición médica, y se presenta por diversas razones tales como el aumento en la tasa de producción de una enzima particular que metaboliza el fármaco; la baja regulación de los receptores que ocurre, cuando la estimulación repetida de un receptor da como resultado la descomposición del mismo disminuyendo la disponibilidad del receptor para que actúe; o la aparición de una proporción relativamente alta de cepas de microorganismos resistentes al fármaco es otra de las razones. En tal sentido, se requiere constantemente el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir la resistencia a los medicamentos.

En la actualidad, muchas enfermedades aquejan a un gran número de personas en el mundo, pero el cáncer es una de las más consideradas por su alta tasa de mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo [72]. Esta enfermedad comienza con la transformación de una sola célula, que puede tener su origen en agentes externos y en factores genéticos heredados, y se desarrolla cuando los genes que regulan la división celular dejan de funcionar o se activan en el momento incorrecto, ocasionando que las células crezcan sin control y se agrupen formando una masa de células que se conoce como tumor. Estas alteraciones en el crecimiento celular pueden producirse por mutaciones en los genes que controlan la división celular, o por la presencia de un virus tumoral de ácido ribonucleico (ARN), los cuales contienen un gen que provoca que la célula crezca anormalmente.

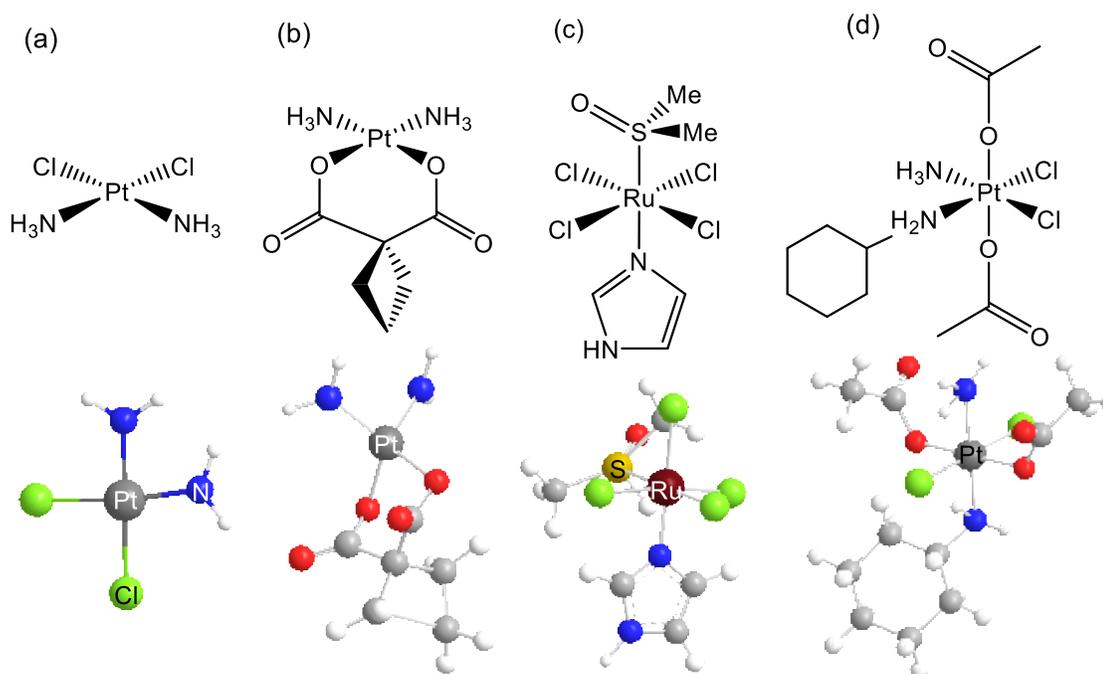


Figura 16. Complejos metálicos usados en el tratamiento contra el cáncer. (a) cisplatino (b) carboplatino (c) tetracloro(imidazol)(dimetilsulfóxido)rutenio(IV) (d) bis(acetato)dichloroamino(ciclohexilamino)platino(VI).

Debido a que el cáncer es una enfermedad tan grave y preocupante, el auge de las investigaciones químico-medicinal se ha enfocado en la síntesis de compuestos que puedan combatir dicha enfermedad (Fig. 16). El primer complejo metálico usado como antineoplástico en el tratamiento del cáncer fue el cis-diaminodicloroplatino(II) o cisplatino (Fig. 16a), descubierto accidentalmente por Barnett Rosenberg en 1965 [73], mientras estudiaba los efectos de los campos eléctricos en *Escherichia coli*. En presencia de electrodos de NH_4Cl , Pt y luz solar, los cultivos de *E. coli* crecieron hasta 300 veces su longitud normal, pero las células no se dividieron. Descubrieron que el campo eléctrico no era el responsable de la división celular, pero que pequeñas cantidades de ciertos compuestos de platino formados durante la electrólisis sí. El cisplatino es uno de los agentes quimioterapéuticos más utilizados en la actualidad para diferentes tipos de cáncer (ovarios, cerebral, testicular y otros). Sin embargo, su aplicabilidad aún se limita debido a que algunos tumores presentan resistencia natural al fármaco (intrínseca) o desarrollan resistencia después del tratamiento (adquirida) (Fig. 17).

La efectividad del cisplatino está asociada a la interacción que ocurre entre el centro metálico de Pt(II) y las bases nitrogenadas del ácido desoxirribonucleico (ADN), siendo este su blanco de acción. Los pacientes tratados con cisplatino a menudo experimentan efectos secundarios graves como alopecia (pérdida del cabello), ototoxicidad (pérdida de la audición), nefrotoxicidad (daño en los riñones), neurotoxicidad (daño en los nervios). Estos efectos secundarios ocurren porque el cisplatino, al igual que muchos agentes quimioterapéuticos, no es selectivo hacia las células cancerosas, sino que ataca el ADN dentro de tejidos sanos y cancerosos por igual. Debido a sus efectos secundarios y a la resistencia que presenta, existe la necesidad de nuevos enfoques para eludir estos

inconvenientes, mediante el diseño de nuevos medicamentos que actúen en este blanco de acción de una manera más selectiva y con menores efectos secundarios.

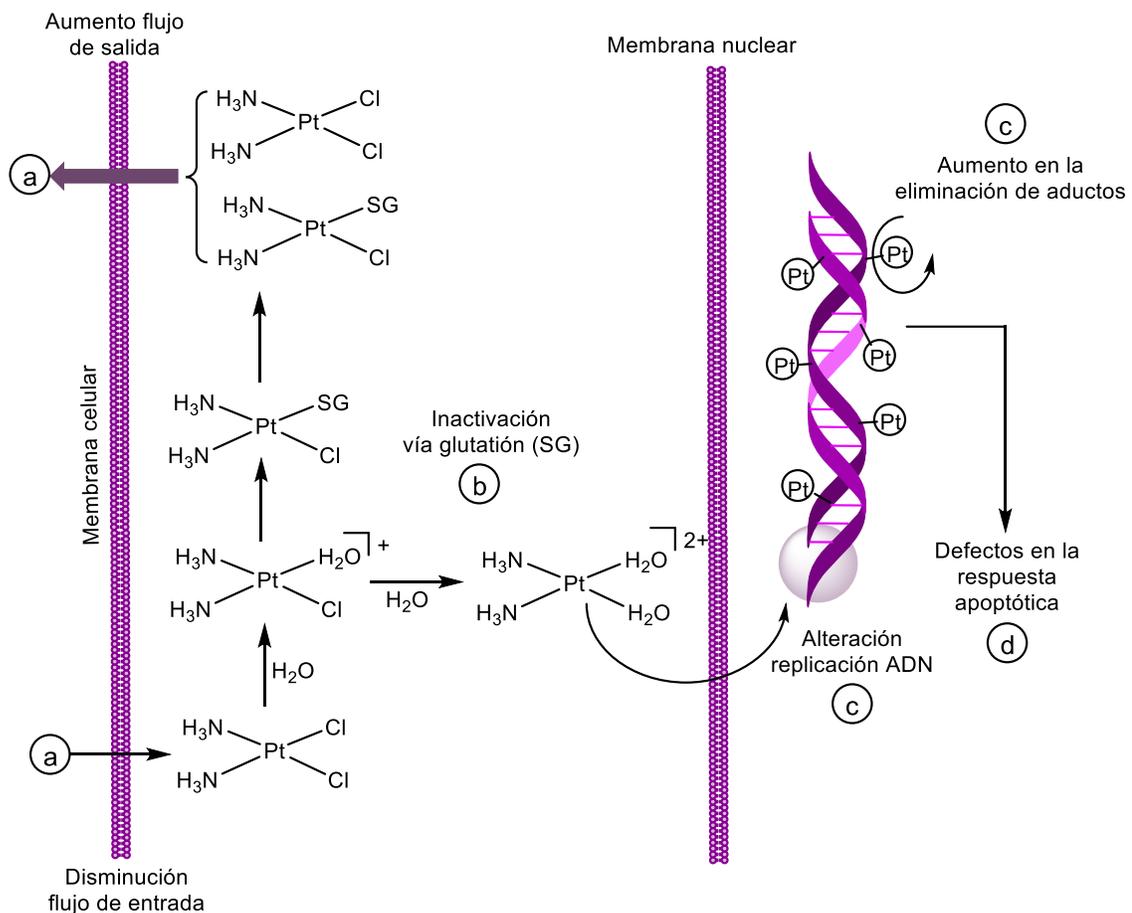


Figura 17. Algunos mecanismos de resistencia que ciertos tumores presentan hacia el cisplatino. (a) Disminución de la concentración intracelular de cisplatino (b) desactivación intracelular del cisplatino por unión a compuestos intracelulares (c) alteración de las vías de reparación del ADN (d) Disfunción de los sistemas reguladores de apoptosis.

a. El ácido desoxirribonucleico (AND) como blanco de acción

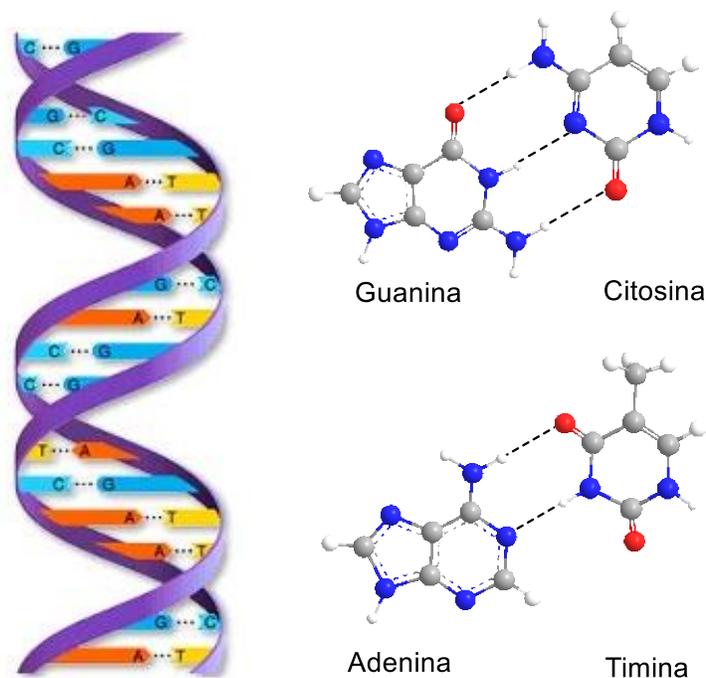


Figura 18. Estructura del ADN. Uniones que presentan las bases nitrogenadas que conforman la macromolécula.

En la mayoría de los organismos vivos, excepto en los virus, la información genética se almacena en una molécula llamada ácido desoxirribonucleico o ADN. El ADN se hace y se encuentra principalmente en el núcleo de las células, los cuatro nucleótidos encontrados en el ADN son adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T) (Fig. 18). Estos nucleótidos forman dos cadenas largas que se retuercen entre sí en forma de espiral denominada doble hélice, la cual tiene la capacidad de enrollarse y desenrollarse para que la cadena de ácido nucleico pueda duplicarse cuando una célula se divide [74]. La relación espacial de las hebras genera la formación del surco mayor y el surco menor (Fig. 19), quienes son importantes para la unión de distintas proteínas al ADN. Los nucleótidos de

una hebra de la doble hélice se unen a los nucleótidos en la otra hebra, dando el apareamiento de base. Esta unión es altamente específica, ya que los nucleótidos de adenina (A) siempre se unen a la timina (T), y la guanina (G) siempre se une a la citosina (C).

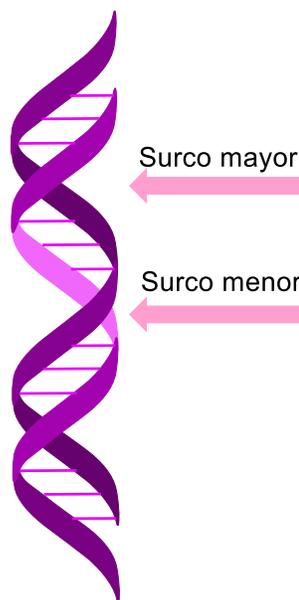


Figura 19. Surcos en la doble hélice del ADN.

Dentro de las actividades que presenta el ADN contenido en las células, se encuentran procesos de transcripción y replicación integrales para el rápido crecimiento celular y, adicionalmente, millones de mutaciones que éste ácido puede sufrir por diversas razones [74]. No obstante, dichas mutaciones logran ser corregidas a través de distintos mecanismos de reparación. Si dicha reparación no se logra, las mutaciones ocasionan graves problemas estructurales y funcionales dando pie a enfermedades. Puesto que diversos compuestos complejos presentan interacción con el ADN mediante la coordinación, y ocasionan cambios en su estructura impidiendo la división celular, generando la apoptosis o muerte celular (Fig. 20), éste se considera un blanco de acción.

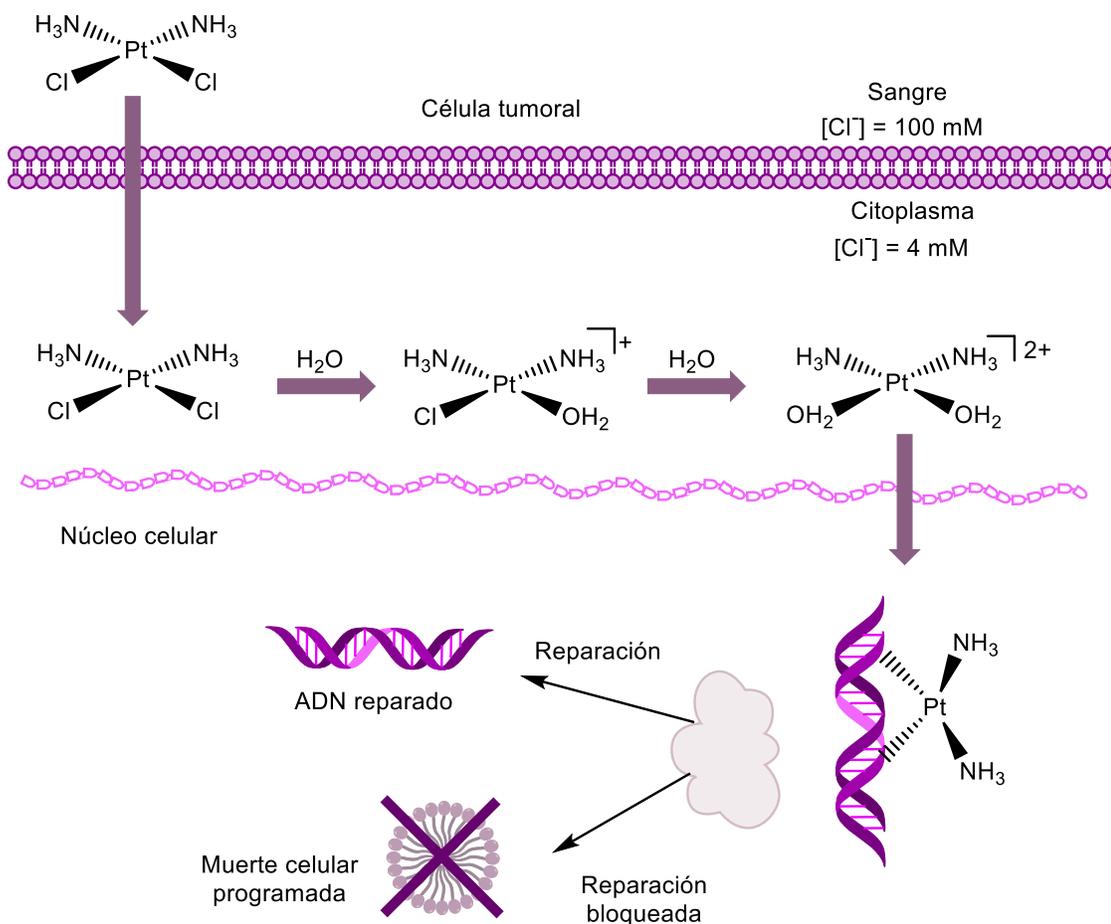


Figura 20. Mecanismo de acción del cisplatino en el organismo.

b. Interacciones de los complejos metálicos con el ADN

Los complejos metálicos presentan básicamente dos tipos de interacción con los ácidos nucleicos, las covalentes y las no covalentes. Las interacciones covalentes tienen lugar cuando se forma un enlace covalente coordinado entre el centro metálico del complejo y los átomos donadores presentes en los nucleótidos [75]. Diversas investigaciones han demostrado que el cisplatino interacciona con el ADN a través de enlaces covalentes con las bases nitrogenadas, específicamente

en el átomo de nitrógeno 7 (N⁷) de la guanina o de la adenina. Actualmente existen cuatro formas de proponer la formación de este enlace (Fig. 21):

- Enlace cruzado intercadena: implica la formación de enlaces entre el centro metálico y bases nitrogenadas de distintas cadenas.
- Enlace cruzado intracadena: implica la formación de enlaces entre el centro metálico y bases nitrogenadas de la misma cadena.
- Enlace cruzado ADN-proteína: el complejo metálico está enlazado al ADN a través de una base nitrogenada y al mismo tiempo a una proteína.
- Enlace bifuncional a la guanina: ocurre cuando la guanina se coordina al metal a través de un átomo de nitrógeno y de su átomo de oxígeno.

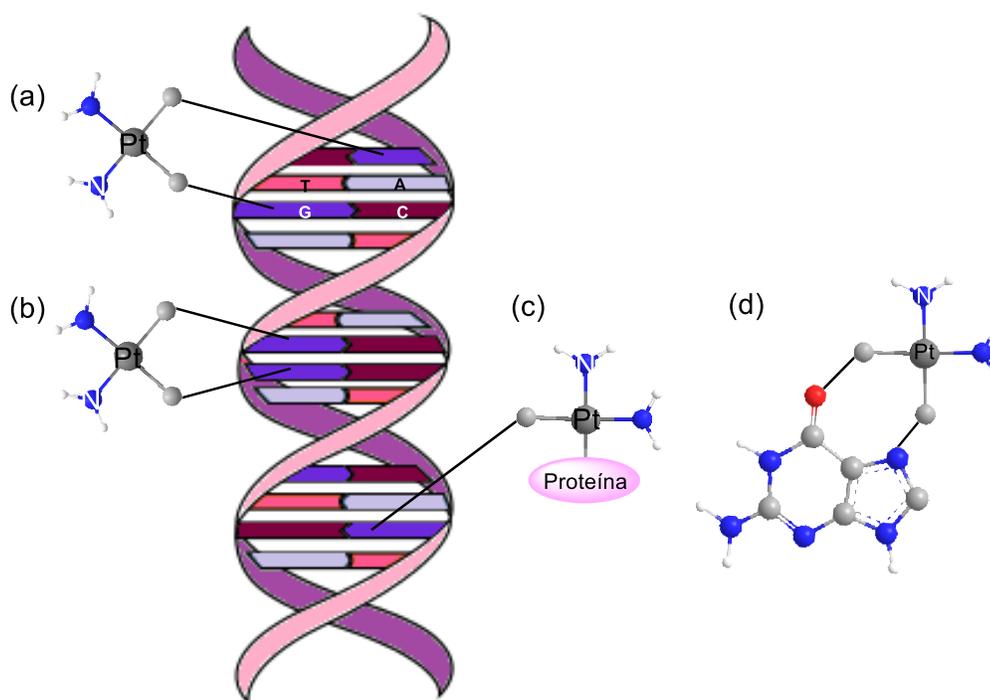


Figura 21. Interacciones covalentes del cisplatino con el ADN. (a) enlace cruzado intercadena (b) enlace cruzado intracadena (c) enlace cruzado ADN-proteína y (d) enlace bifuncional a la guanina.

Por otra parte, los enlaces no covalentes de los complejos metálicos con el ADN, hacen referencia a los siguientes tipos de interacciones: electroestáticas con los grupos fosfatos presentes en el ADN, puente de hidrógeno con las bases nitrogenadas y de intercalación (Fig. 22). Esta última consiste en la disposición de un complejo o parte de éste entre pares consecutivos de bases nitrogenadas del ADN, manteniéndose estabilizado por fuerzas de Van der Waals. Este tipo de interacción se produce cuando el complejo presenta en su estructura ligandos con moléculas orgánicas planas, que permiten interacción con los orbitales π de la macromolécula, ocasionando la prolongación del ADN, por lo que se modifican ciertas características como su viscosidad y su coeficiente de sedimentación [75].

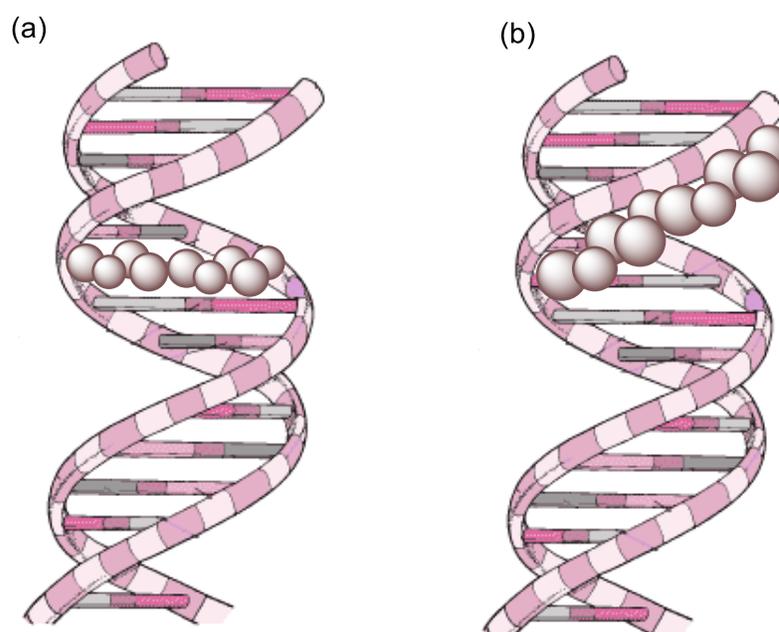


Figura 22. Interacciones no covalentes con el ADN. (a) Intercalación entre pares de bases del ADN (b) interacción con los surcos del ADN.

Tanto las interacciones covalentes como no covalentes, de los complejos metálicos con el ADN permiten que, los diferentes sistemas de reconocimiento celular, no reconozcan el material genético, y se active así el proceso natural de apoptosis o muerte celular programada, el cual se produce con el fin de controlar el desarrollo y crecimiento celular [74]. De esta forma, se estima que se desechen del organismo una mayor proporción de células cancerosas, puesto que estas crecen a un ritmo más acelerado que las células sanas.

3. JUSTIFICACIÓN

Desde el siglo XVIII, después de la revolución industrial, los humanos han explotado los recursos naturales del planeta de una manera insostenible, esto ha generado impactos irreversibles en el medioambiente causando alteraciones en el planeta, como son el cambio climático y la contaminación ambiental. Por tal motivo, en las últimas décadas, la comunidad científica se ha enfrentado a un cambio de filosofía sobre los procesos químicos e industriales y, se ha producido un significativo aumento en la demanda de procesos químicos que sean más sostenibles y con menos impacto hacia el planeta [76].

Considerando que el desarrollo de las metodologías químicas, que comprenden conciencia ambiental, economía atómica y practicidad, se encuentra entre los mayores desafíos, se ha planteado la introducción de estrategias sintéticas que sean respetuosas con el medioambiente, mediante la sustitución de disolventes orgánicos volátiles por medios no tóxicos. En particular, se encuentran muchos beneficios económicos y ambientales en los “métodos libres de disolventes”, pues implican bajos costos y la disminución de los peligros relacionados con la inflamabilidad, la explosividad, las propiedades mutagénicas y carcinogénicas [77].

En virtud de lo dicho anteriormente, la última década ha visto un crecimiento significativo en la demanda de reactivos químicos y productos más seguros, así como son las síntesis “no convencionales”. Por tal razón, desde 1990, los conceptos de la química verde comenzaron a solidificarse, enmarcando métodos libres de solventes como las síntesis vía microondas y mecanoquímica, mientras que paralelamente se lograron algunos avances importantes en el ámbito de la biotecnología, nanoquímica y el desarrollo de nuevos materiales [4].

Por otro lado, compuestos complejos que presentan en su estructura el ligando butano-2,3-dioximato (dimetilglioximato), se han sintetizado con el objetivo de realizar la extracción y recuperación selectiva de metales de interés, como es la precipitación de complejos tipo $M(\text{Hdmg})_2$ de Ni y Co, siendo la principal, la extracción selectiva de Ni en cualquier solución multimetálica [19]. También, se utiliza para el análisis cualitativo de Ni y Pd así como el análisis gravimétrico de Ni. En suma a lo anterior, algunos iones metálicos juegan un papel importante en la química bioinorgánica, metales como Co, Cu y Ni pueden existir en forma de restos en sistemas biológicos y, el estudio estructural de los complejos de estos metales con compuestos biológicos son de gran importancia. Para comprender el papel de estos iones metálicos, es útil estudiar complejos análogos, como los quelatos de dimetilglioximato del metal. Por consiguiente, el estudio de compuestos de coordinación del tipo $M(\text{Hdmg})_2$ (con $M = \text{Ni(II)}, \text{Pd(II)}, \text{Pt(II)}$ y $\text{Hdmg} = \text{dimetilglioximato}$), representan un área de interés, tanto en lo que se refiere a la forma en que coordinan a los metales de transición, así como en el desarrollo de metodologías sintéticas de mejor impacto al medioambiente, desde el punto de vista de la química verde.

Finalmente, y en vista de la excelente eficacia anticancerígena del cisplatino, se han sintetizado e investigado miles de nuevos compuestos metálicos, donde sólo

unos pocos han sido aprobados para su uso clínico [78]. El objetivo detrás del diseño de nuevos compuestos metálicos, es la síntesis de compuestos que permanezcan activos contra líneas celulares resistentes, con un espectro más amplio de actividad antitumoral y con una toxicidad menor que el cisplatino. En tal sentido, una nueva estrategia es el diseño de nuevos complejos metálicos que contienen ligandos donadores de nitrógeno, como el dimetilglioximato. El interés en éste tipo de proligandos se ha iniciado probablemente a partir de propiedades desintoxicantes de ligandos que contienen nitrógeno y azufre contra la intoxicación por metales pesados [79].

4. ANTECEDENTES

Desde principios de la década de 1900, la dimetilglioxima era reconocida indudablemente como el reactivo más importante para la determinación cuantitativa de níquel. Se ha reportado la síntesis de este compuesto por medio de diversos métodos, sin embargo, el único método de fácil adaptación y a una gran escala de producción fue reportado en 1908 por Gandarin [80]. Dicho método consiste en el tratamiento de la metiletilcetona con nitrito de amilo y ácido clorhídrico para formar el nitrosometiletilcetona. En solución alcalina, esta sustancia se reordena a la biacetil monoxima que, mediante el calentamiento con hidroxilamina genera la dimetilglioxima (Hdmg). En todos los casos de este método, el rendimiento de reacción para la síntesis de dimetilglioxima es de aproximadamente 50 % [81], suponiendo un rendimiento de aproximadamente 60 % en la formación del biacetil monoxima en la primera reacción y un rendimiento casi cuantitativo de la dimetilglioxima en la segunda reacción.

En 1954, Charles *et al.* [82] compararon la estabilidad existente de los quelatos de la dimetilglioxima con los iones metálicos Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) Pb(II), Cd(II) y

La(III), mediante la técnica de titulación de Calvin-Bjerrum. El orden de estabilidad, por medio de las constantes de estabilidad fue $\text{Cu(II)} > \text{Ni(II)} > \text{Co(II)} > \text{Zn(II)}$.

En 1965, Burger *et al.* [83] sintetizaron y establecieron el análisis elemental de complejos dimetilglioximatos. Por espectroscopia infrarroja, determinaron que el efecto del enlace donador $\pi \text{M} \rightarrow \text{N}=\text{C}$ aumenta en el orden $\text{Cu(II)} < \text{Ni(II)} < \text{Co(II)} < \text{Fe(II)}$, y $\text{Ni(II)} < \text{Pd(II)} < \text{Pt(II)}$. A demás, por difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y técnicas magnéticas confirmaron que la estructura de estos complejos son planar cuadradas de composición M(Hdmg)_2 .

En 1974, Gregoire *et al.* [84] estudiaron la separación de paladio y platino por el uso de espuma de caucho de silicona tratada con dimetilglioxima, en soluciones que contienen de 10 a 100 ppm de platino y de 1 a 10 ppm de paladio.

En 1976, Dhingra *et al.* [85] investigaron la coordinación de una molécula neutra de dimetilglioxima (Hdmg) a un átomo de níquel.

En 1977, Pang *et al.* [86] estudiaron la cinética de las reacciones de sustitución de ligandos axiales de complejos dimetilglioximatos de Fe(II).

En 1978, Yoshida *et al.* [87] realizaron el estudio espectroscópico de fotoelectrones de rayos X de complejos metálicos de dioximas.

En 1987, Wang *et al.* [88] pre-concentraron mediante la adsorción del complejo Pd(Hdmg)_2 en un electrodo de gota colgante de mercurio. Las condiciones son una solución tampón de acetato (pH 5,15), dimetilglioxima 2×10^{-4} M y un potencial de acumulación de -0,20 V.

En 1988, Zhao *et al.* [89] desarrollaron un método polarográfico sensible de barrido único, en un medio alcalino, para la determinación de pequeñas cantidades de paladio.

En 1991, Panja *et al.* [90] estudiaron los espectros infrarrojos de complejos quelatos de dimetilglioxima, con el fin de emular compuestos biológicos que pueden existir como restos en sistemas biológicos.

En 1997, Ramírez *et al.* [91] realizaron la reducción voltamétrica del complejo $\text{Ni}(\text{Hdmg})_2$ pre-adsorbido en mercurio, tanto en tampón $\text{NH}_4\text{Cl} + \text{NH}_3$ como en soluciones tampón de borato 0,1 M. Se evidenció la reducción de $\text{Ni}(\text{dmg})_2$ con la descomposición simultánea del ligando dmg y la reducción de $\text{Ni}(\text{II})$ a $\text{Ni}(\text{0})$.

En 2000, Iwai *et al.* [92] investigaron los procesos de formación y termalización del complejo unidimensional de $\text{Pt}(\text{Hdmg})_2$ mediante espectroscopia con sonda de bombeo de femtosegundo utilizando impulsos ultracortos de 40 y 150 fs.

En 2003, Szabó *et al.* [93] realizaron el análisis estructural y vibratorio del proligando dimetilglioxima. Elucidaron el espacio conformacional de la molécula por cálculos de la teoría funcional de la densidad, encontrando las estructuras más estables.

En 2004, Hihara *et al.* [94] llevaron a cabo mecanoquímicamente reacciones sólido-sólido sin disolvente de dimetilglioxima con sales de $\text{Ni}(\text{II})$ y $\text{Cu}(\text{II})$. Identificaron mediante análisis elemental y difracción de rayos X tres complejos: $\text{Ni}(\text{dmg})_2$, $\text{Ni}(\text{Hdmg})_2\text{X}_2$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ y NO_3^-) y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{dmg})$. Las reacciones se realizaron en un mortero de ágata con molienda manual durante una hora, en una relación molar 1:2 (0,25 mmol de níquel y cobre y 0,50 mmol de dmg). La caracterización de los complejos se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Caracterización de los productos obtenidos vía mecanoquímica en una relación molar 1:2.

Sal metálica (color)	Color del producto	Producto identificado por DRX
NiCl_2 (amarillo pálido)	azul	$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{gmg}_2)]\text{Cl}_2$
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (verde)	azul	$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{gmg}_2)]\text{Cl}_2$
$\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2$ (verde)	rosado pálido	$[\text{Ni}(\text{Hgm}_2)]$
NiCO_3 (verde pálido)	rosado intenso	$[\text{Ni}(\text{Hgm}_2)]$
$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (verde)	rojo	$[\text{Ni}(\text{Hgm}_2)]$
$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (verde)	morado	$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{gmg}_2)](\text{NO}_3)_2$
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (verde)	verde intenso	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{Hdmg})^*$

*Composición calculada por análisis elemental

En 2004, Tokalioglu *et al.* [95] desarrollaron un método de pre-concentración de paladio basado en la adsorción del complejo $\text{Pd}(\text{Hdmg})_2$ en gel sílice para la determinación de paladio en niveles de trazas mediante espectrometría de absorción atómica (EAA). Se utilizó la dimetilglioxima como agente acomplejante para la separación y pre-concentración, puesto que tiene una constante de estabilidad de $\beta_2 = 34,3$.

En 2006, Golikand *et al.* [96] estudiaron un electrodo de níquel modificado con $\text{Ni}(\text{Hdmg})_2$, mostrando una actividad catalítica hacia la oxidación de metanol en solución de NaOH. El electrodo modificado está condicionado por el potencial de reciclaje en un rango de potencial de 100-700 mV por voltametría cíclica en medio alcalino (0,1 M NaOH).

En 2007, Pan *et al.* [97] desarrollaron un método para la determinación de níquel y paladio en muestras ambientales mediante ETVICP-OES a baja temperatura con dimetilglioxima como agente de extracción y modificador químico. En este estudio, se encontró que el níquel y el paladio pueden formar complejos a pH 6,0 y pueden extraerse en cloroformo de manera cuantitativa.

En 2009, Pang *et al.* [98] prepararon nanotubos de óxido de níquel con grandes actividades antibacterianas, capacidad electroquímica y propiedades magnéticas a partir de un método precursor con dimetilglioxima como agente precipitante. Los resultados (tabla 3) demuestran que los nanotubos de NiO pueden eliminar a las bacterias analizadas, especialmente *B subtilis*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Además, las mediciones magnéticas indican que los nanotubos de NiO al ser magnéticos, pueden usarse en campos de imágenes por resonancia magnética, administración de fármacos magnéticos y encapsulación a nanoescala.

Tabla 3. Concentraciones inhibitorias mínimas ($\mu\text{g mL}^{-1}$) de nanotubos de NiO, nanoflores de NiO y NiO comercial.

Concentración inhibitoria mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$)					
Gram positivo			Gram negativo		
Muestras	B. subtilis	S. aureus	S. faecalis	P. aeruginosa	E. cloacae
Nanotubos de NiO	6.25	6.25	25	6.25	25
Nanoflores de NiO	>50	>50	>50	50	50
NiO comercial	>50	50	>50	>50	>50

En 2011, Gramlich *et al.* [99] determinaron la distribución de níquel en tejidos vegetales de plantas “hiperacumuladoras” mediante una solución de dimetilglioxima (10 g L^{-1}) disuelta en bórax (25 mM) e hidróxido de potasio (30 mM). Se tomaron imágenes de secciones transversales de tejido vegetal bajo un microscopio inmediatamente después de la aplicación de dimetilglioxima; se pudieron detectar concentraciones tan bajas como 50 mg Kg^{-1} .

En 2017, Asghar *et al.* [100] sintetizaron tres nuevos co-cristales de dimetilglioxima con acridina (ACR), 1,10-fenantrolina monohidratada (PT) y acetamida (ACT), con el objetivo de explorar las interacciones de la oxima presente en la dimetilglioxima con el anillo piridilo de compuestos aromáticos *N*-heterocíclicos y acetamida. Los co-cristales se sintetizaron mecanoquímicamente y se caracterizaron por difracción de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo, espectroscopía infrarroja, calorimetría de barrido diferencial y análisis termogravimétrico. El propósito de este trabajo fue explorar la capacidad de la dimetilglioxima como buen co-formador para la síntesis y establecer compuestos para el diseño de co-cristales farmacéuticos. En el estudio realizado, encontraron que la interacción amina-óxido desempeña un papel vital en la administración de fármacos basados en oximas a través de portadores de polímeros a nanoescala.

En 2018, Rath et al [101] llevaron a cabo el desarrollo de una técnica para la extracción y recuperación de la dimetilglioxima, en complejos $\text{Ni}(\text{dmg})_2$, mediante el tratamiento con ácido sulfúrico en dos métodos, lixiviación y disolución-recristalización. En la lixiviación, el complejo solo se trata con ácido sulfúrico y se recupera la dimetilglioxima; en el segundo caso, el complejo se disuelve completamente en ácido sulfúrico y se recristaliza mediante refrigeración.

5. HIPÓTESIS

Es posible sintetizar, mediante metodologías de la química verde tales como mecanoquímica, microondas, y por medio de síntesis con temperatura en ausencia de solvente, los complejos bisdimetilglioximatos de níquel(II), paladio(II) y platino(II). Estos compuestos pueden tener aplicaciones en química medicinal, especialmente por presentar una posible interacción con el blanco de acción ADN.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente compuestos complejos tipo $\text{M}(\text{Hdmg})_2$, donde $\text{M} = \text{Ni}(\text{II}), \text{Pd}(\text{II}), \text{Pt}(\text{II})$ y $\text{Hdmg} = \text{dimetilglioximato}$, aplicando metodologías de la química verde (mecanoquímica, microondas y con temperatura en ausencia de solvente), evaluando su interacción con el ADN.

6.2 Objetivos específicos

Sintetizar por vía mecanoquímica los compuestos complejos tipo $M(Hdmg)_2$ mediante el uso de atmósfera inerte.

Sintetizar mediante microondas los compuestos complejos tipo $M(Hdmg)_2$.

Sintetizar con temperatura en ausencia de solvente los compuestos complejos tipo $M(Hdmg)_2$ mediante el uso de atmósfera inerte.

Caracterizar los compuestos complejos tipo $M(Hdmg)_2$, empleando las técnicas espectroscópicas de espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FT-IR) y espectroscopia de absorción electrónica (UV-visible).

Establecer la relación metal:ligando de los compuestos complejos sintetizados tipo $M(Hdmg)_2$ mediante el método de las variaciones continuas (método de Job).

Realizar cálculos de química computacional de los complejos sintetizados a fin de determinar parámetros fisicoquímicos (HOMO Y LUMO)

Evaluar la posible interacción de los complejos tipo $M(Hdmg)_2$ con el ADN, mediante titulación espectroscópica por UV-visible, electroforesis en gel y titulación espectrofluorimétrica.

7. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Organometálicos en la Facultad de Ciencias-ULA, el cual cuenta con la infraestructura y equipos necesarios para la síntesis inorgánica de compuestos de coordinación, empleando metodologías que incluyen síntesis en atmósfera inerte, mecanoquímica, microondas y alta temperatura. Adicionalmente, se realizaron pruebas de interacción con el blanco de acción ADN, mediante la colaboración del Laboratorio de Química Bioinorgánica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), el cual cuenta con la infraestructura y el equipo requerido para tal fin.

7.1 Reactivos y solventes

Los reactivos y solventes fueron obtenidos de las casas comerciales *Aldrich*, *Merck*, *Riedel-de Haen*, *IQE Laboratory Reagents*, *BDH Laboratory Reagents*, *JT. Baker*, *Strem Chemicals* y *Fisher Scientific*, los cuales se utilizaron sin purificación previa.

7.2 Materiales y equipos

La síntesis vía microondas se llevó a cabo empleando un horno microondas marca Hoover, modelo *HVMO-1704* de 700 W de potencia. La síntesis con temperatura en ausencia de solvente se llevó a cabo utilizando un horno marca Lindberg/blue M, modelo Tube furnace, con un máximo de temperatura de 1100 °C. Los espectros de infrarrojo (400 cm^{-1} – 4000 cm^{-1}) se realizaron en un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier *Frontier Perkin Elmer*

(Laboratorio de Cinética y Catálisis – ULA), en pastillas de KBr. La caracterización mediante espectros de absorción electrónica (190 nm – 1000 nm) y la determinación de la relación metal:ligando por el método de las variaciones continuas (método de Job), se realizaron en un espectrofotómetro de Uv-visible *SHIMADZU UV* modelo *mini 1240* (Laboratorio de Docencia de Química Inorgánica) en CHCl_3 y DMF.

El estudio de la interacción de los complejos metálicos sintetizados con el blanco de acción ADN, se realizó mediante el uso de equipos encontrados en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Las titulaciones espectroscópicas por Uv-visible se realizaron en un espectrofotómetro de ultravioleta y visible marca *Thermo Scientific* modelo *Evolution 260 Bio* (Laboratorio de Bioinorgánica, centro de química). El estudio por electroforesis en gel se realizó mediante el uso de una cámara de electroforesis horizontal *Bio-Rad Mini sub-cell GT* acoplada a una fuente de poder modelo *Labnet* marca *Enduro Gel XL* (Laboratorio de Malaria, centro de microbiología). Las titulaciones espectrofluorométricas se realizaron en un espectrofotómetro de fluorescencia marca *Perkin Elmer* modelo *LS 45* (Laboratorio de Bioinorgánica).

7.3 Síntesis de los complejos por métodos alternativos

Las síntesis de los compuestos complejos de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con el ligando dimetilglioximato, se realizaron basándose en métodos reportados en la literatura original [102-108], con la finalidad de desarrollar vías óptimas de síntesis las cuales responden a las metodologías de química verde.

En los diversos métodos alternativos de síntesis, los dimetilglioximatos metálicos fueron preparados por reacción directa de las correspondientes sales metálicas

con dimetilglioxima ($C_4H_8N_2O_2$) –ver tabla 4– en una relación molar 1:2 metal:ligando. Todos los dimetilglioximatos sintetizados se recrystalizaron, una o más veces, en los disolventes indicados en la tabla 5; se secaron durante 3 h en un desecador de vacío, y se almacenaron en las mismas condiciones.

Esquema general de reacción

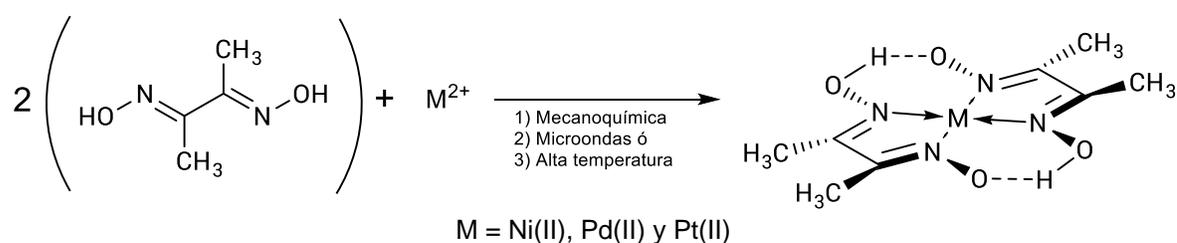


Tabla 4. Reacciones llevadas a cabo en las síntesis de los complejos.

$Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O + 2C_4H_8N_2O_2 \rightarrow Ni(C_4H_7N_2O_2)_2 + 2CH_3COOH + 4H_2O$		
Azul	Blanco	Rojo
$Pd(C_6H_5CN)Cl_2 + 2C_4H_8N_2O_2 \rightarrow Pd(C_4H_7N_2O_2)_2 + C_6H_5CN + 2HCl$		
Amarillo	Blanco	Amarillo
$K_2[PtCl_4] + 2C_4H_8N_2O_2 \rightarrow Pt(C_4H_7N_2O_2)_2 + 2HCl + 2KCl$		
Anaranjado	Blanco	Rosa-Pardo

Tabla 5. Solventes utilizados para recrystalizar los complejos

Dimetilglioximato	Solvente de recrystalización
Ni(II)	Etanol
Pd(II)	etanol : diclorometano (2 : 1)
Pt(II)	Cloroformo

a. Síntesis vía mecanoquímica

Se optimizaron parámetros tales como tiempo de reacción, tiempo de molienda y tiempo de relajación entre moliendas. Los dimetilglioximatos metálicos fueron preparados por molienda directa de las correspondientes sales metálicas de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con dimetilglioxima, en una relación estequiométrica 1:2 metal:ligando, utilizando un mortero de ágata. La mezcla se introdujo en una bolsa seca, previamente purgada con argón. Una vez obtenida la atmósfera inerte de argón, se dio inicio a la molienda de los reactivos, variando el tiempo de molienda y el tiempo de relajación (normalmente con tiempos de molienda de 60 s y tiempos de relajación de 60 s entre molienda), con la finalidad de obtener una molienda uniforme durante toda la reacción.

Síntesis del bis(dimetilglioximato)- κ^2 -N,N'-níquel(II)

Se pesaron 250 mg (1 mmol) de $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 233 mg (2 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un mortero de ágata y se llevó a la bolsa seca previamente purgada con argón. Se aplicaron 60 s de molienda y 60 s de relajación entre molienda y, tras el primer periodo de molienda, se verificó un cambio de color en los reactantes, obteniendo el producto deseado. Adicionalmente, se evidenció la formación de ácido acético como producto colateral que humectaba el material de reacción. En este sentido, la reacción se desarrolló por espacio 15 min, hasta obtener el producto de reacción como un sólido seco de color rojo. Rendimiento: 226 mg. (96,8 %) Punto de Fusión: 294-299 °C.

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-paladio(II)

Se pesaron 150 mg (0,4 mmol) de $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})\text{Cl}_2$ y 90 mg (0,8 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un mortero de ágata y se llevó a la bolsa seca previamente purgada con argón. Se aplicaron 60 s de molienda y 60 s de relajación entre molienda, y no se visualizó ningún cambio de color, puesto que tanto la sal de partida como el complejo eran de colores similares. No obstante, se observó la humectación de los materiales por aparición de benzonitrilo como producto colateral de reacción. La reacción se siguió desarrollando por espacio de 30 min, hasta obtener el producto como un sólido seco de color amarillo. Rendimiento: 128 mg. (97,7 %) Punto de Fusión: 258-265 °C

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-platino(II)

Se pesaron 25 mg (0,06 mmol) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ y 14 mg (0,12 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un mortero de ágata y se llevó a la bolsa seca previamente purgada con argón. Se aplicaron 60 s de molienda y 60 s de relajación entre molienda, por espacio de 20 min, hasta verificar la aparición del producto, un sólido de color rosa-pardo. Rendimiento: 21 mg. (81,8 %) Punto de Fusión: 168-179 °C

b. Síntesis vía microondas

Los parámetros optimizados fueron tiempo de reacción, tiempo de irradiación y tiempo de relajación. Los dimetilgloximatos metálicos fueron preparados por reacción directa de las correspondientes sales metálicas de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con dimetilgloxima, en una relación estequiométrica 1:2 metal:ligando, dispuestos en una vaso de precipitado. La mezcla se llevó al equipo de microondas, el cual se

irradió con una potencia del 100 %, variando el tiempo de irradiación y el tiempo de relajación (pulsos entre 5 y 20 s con tiempos de relajación entre 10 y 20 s entre pulso), para evitar el sobrecalentamiento y fusión o descomposición de los reactantes y productos. En todos los casos, luego de cada periodo de irradiación, se agitó la mezcla. En general, los reactivos de partida se molieron inicialmente por separado, con la finalidad de obtener partículas más finas de los mismos, y conseguir un aumento en el área superficial, garantizando tiempos de reacción más cortos.

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-níquel(II)

Se pesaron 250 mg (1 mmol) de $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 233 mg (2 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un vaso de precipitado, y llevada al horno microondas. Se aplicaron pulsos de 20 s con periodos de relajación de 20 s entre pulso y, tras el primer periodo de irradiación y de relajación, se observó un cambio de color que evidenciaba la formación del producto. Además, se identificó la formación del ácido acético como producto colateral que humectaba los materiales. La reacción se llevó a cabo durante un tiempo total de 360 s (6 min), hasta obtener un producto sólido y seco de color rojo. Rendimiento: 225 mg. (96,3 %) Punto de Fusión: 288-294 °C

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-paladio(II)

Se pesaron 150 mg (0,4 mmol) de $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})\text{Cl}_2$ y 90 mg (0,8 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un vaso de precipitado y llevada al horno microondas. Se aplicaron tiempos de irradiación de 5 s y tiempos de relajación de 10 s entre periodo de irradiación, puesto que la sal de partida funde a 130 °C. No fue notorio un cambio de color, en virtud de que tanto la sal de partida como el

complejo son del mismo color, sin embargo, se observó la humectación de los materiales por aparición de benzonitrilo. La reacción se siguió desarrollando por espacio de 300 s (5 min), hasta obtener el producto de reacción como un sólido seco de color amarillo. Rendimiento: 125 mg. (96,2 %) Punto de Fusión: 259-264 °C

Síntesis del bis(dimetilglioximato)- κ^2 -N,N'-platino(II)

Se pesaron 25 mg (0,06 mmol) de $K_2[PtCl_4]$ y 14 mg (0,12 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción se activó previamente con molienda mecánica de los reactivos (normalmente 5 min de molienda) y, posteriormente, se procedió a continuar con la reacción por vía microondas, aplicando pulsos de 20 s con periodos de relajación de 20 s entre pulso. La activación previa por mecanoquímica, se realizó puesto que se llegó a irradiar hasta un tiempo total de 1200 s (20 min), variando los periodos de irradiación y relajación, sin obtener la formación del complejo. En tal sentido, se realizó la combinación de las técnicas mecanoquímica y microondas con la finalidad de reducir el tiempo total de reacción, el cual fue de 600 s (10 min). Rendimiento: 20 mg. (77,6 %) Punto de Fusión: 165-174 °C

c. Síntesis con temperatura en ausencia de solvente

Los parámetros optimizados fueron el tiempo de reacción y la temperatura del horno. Los dimetilglioximatos metálicos fueron preparados por reacción directa de las correspondientes sales metálicas de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con dimetilglioxima en una relación estequiométrica 1:2 metal:ligando, dispuestos en un tubo Schlenk. Se introdujo una atmósfera de argón a la mezcla contenida en el tubo Schlenk, el cual estaba conectado a un borboteador (ver Fig. 23). Se llevó el tubo de reacción al horno tubular previamente calentado (normalmente 85 °C), monitoreando cada 10

minutos la reacción y agitando la mezcla luego de cada periodo de reacción. En general, los reactivos de partida se molieron inicialmente de manera separada, a fin de obtener partículas más finas, y un aumento en el área superficial del material, garantizando tiempos de reacción más cortos.



Figura 23. Sistema de reacción para la síntesis con temperatura en ausencia de solvente

Síntesis del bis(dimetilglioximato)- κ^2 -N,N'-níquel(II)

Se pesaron 250 mg (1 mmol) de $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 233 mg (2 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un tubo Schlenk, se purgó con argón y se llevó al horno tubular previamente calentado a 85 °C. Luego del primer periodo de calentamiento, se verificó un cambio de color en los reactantes, obteniendo el producto deseado, además se observó la formación del ácido acético como producto colateral que humectaba los materiales. La reacción se llevó a cabo durante un tiempo total de 30 min, y se detuvo al momento de obtener el producto de reacción como un sólido seco de color rojo. Rendimiento: 225 mg. (96,6 %) Punto de Fusión: 289-293 °C

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-paladio(II)

Se pesaron 150 mg (0,4 mmol) de $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})\text{Cl}_2$ y 90 mg (0,8 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción fue dispuesta en un tubo Schlenk, se purgó con argón y se llevó al horno tubular previamente calentado a 85 °C. En este caso, de manera similar a las otras reacciones con paladio(II), no fue notorio un cambio de color, sin embargo, se repitió la aparición de benzonitrilo que humectaba la mezcla de reacción. La reacción se llevó a cabo durante 90 min, hasta obtener el producto de reacción como un sólido seco de color amarillo. Rendimiento: 126 mg. (96,6 %) Punto de Fusión: 256-262 °C

Síntesis del bis(dimetilgloximato)- κ^2 -N,N'-platino(II)

Se pesaron 25 mg (0,06 mmol) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ y 14 mg (0,12 mmol) de H_2dmg . La mezcla de reacción se activó previamente con la molienda mecánica de los reactivos (normalmente 5 min de molienda) y posteriormente, se procedió a continuar la reacción con temperatura, en la que se aplicó una temperatura de 85 °C. La activación previa, por mecanoquímica, se realizó puesto que se calentó el tubo de reacción hasta un periodo de tiempo de 3 h, sin obtener la formación del complejo. En tal sentido, se realizó la combinación de las técnicas mecanoquímica y de temperatura con la finalidad de reducir el tiempo total de reacción, el cual fue de 30 min. Rendimiento: 20 mg. (78,7 %) Punto de Fusión: 165-172 °C

Tabla 6. Rendimientos y características físicas de los compuestos complejos sintetizados.

Método de síntesis	Complejo	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	Color	Rendimiento %	Pto. Fusión (°C)
R	[Ni(Hdmg) ₂]	Ni(C ₄ H ₇ N ₂ O ₂) ₂	288,9	Rosado oscuro	94,0	297-303
MQ					96,8	294-299
MO					96,3	288-294
CT					96,6	289-293
R	[Pd(Hdmg) ₂]	Pd(C ₄ H ₇ N ₂ O ₂) ₂	336,66	Amarillo	96,4	258-264
MQ					97,7	258-265
MO					96,2	259-264
CT					96,6	256-262
R	[Pt(Hdmg) ₂]	Pt(C ₄ H ₇ N ₂ O ₂) ₂	425,32	Rosa pardo	76,1	168-179
MQ					81,8	164-179
MO					77,6	165-174
CT					78,7	165-172

R = Reportado; MQ = Mecanoquímica; MO = Microondas; CT = Con temperatura.

Los métodos de síntesis alternativos propuestos, los cuales se basan en metodologías asociadas a la química verde, presentan rendimientos de reacción superiores o equivalentes a los métodos reportados en la literatura hasta ahora (Tabla 6). Adicionalmente, se obtienen tiempos de reacción notoriamente más cortos, lo que resulta en consumos energéticos de menor impacto.

7.4 Interacción de los complejos tipo $M(\text{Hdmg})_2$ con el blanco de acción ADN

a. Preparación de la solución ADNtt

La solución de ADN de timo de ternera (ADNtt) fue preparada disolviendo aproximadamente 1 mg de ADN por mL de buffer (buffer trizma 50 mM NaCl pH 7,2). Una vez disuelto el ADNtt, se procedió a calcular la concentración de la solución mediante Uv-visible, midiendo el máximo de absorbancia a 260 nm, el cual posee un coeficiente de extinción molar de $6.600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Para esto, se colocaron 100 μL de la solución madre ADNtt en la celda de cuarzo con 2 mL de buffer. Posteriormente se obtuvo la concentración mediante la ecuación 1:

$$[\text{ADNtt}] = \frac{A_{260}}{6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}} \frac{2100 \mu\text{L}}{100 \mu\text{L}} \quad (1)$$

Este procedimiento se repitió tres veces.

b. Titulaciones espectroscópicas por Uv-visible

Las titulaciones espectroscópicas se realizaron mediante la adición de alícuotas de 20 μL de una solución de ADNtt 1mM, a una celda de cuarzo que contenía el ligando o los complejos tipo $M(\text{Hdmg})_2$ disueltos en H_2O o DMSO, según sea el caso (H_2O para el ligando y DMSO para los complejos), en una concentración tal que permitiera un máximo de absorbancia cercano a 1 U.A. Los blancos de cada experiencia se prepararon adicionando la misma cantidad de la solución de ADNtt a una celda que contuviera el mismo volumen final que la celda de muestra, esto con la finalidad de substraer la medida de absorción propia del ADN. La titulación concluyó cuando no se observaron cambios significativos en la absorbancia por la adición de volúmenes mayores de ADNtt. Se utilizaron como blancos positivos el

bromuro de etidio (BrEt) y el cisplatino, a fin de comparar sus constantes de interacción con las de los complejos en estudio.

c. Electroforesis

En la técnica de electroforesis, se utilizó ADN de bajo peso molecular (6557 pares de bases), a una concentración de 300 ng/ μ L. Para cada compuesto en estudio, se prepararon diferentes soluciones en buffer trizma (pH 7,2) variando las relaciones analito/ADN con R_i de 0-4, las cuales fueron incubadas por 24 horas a 37 °C para su posterior análisis. Las medidas de movilidad se realizaron en un gel de agarosa preparado al 1 %, disolviendo 1 g en 100 mL de buffer TBE (trisborato EDTA) y teñido con 10 μ L de *SYBR Safe DNA gel stain*, el cual se emplea como revelador de corrida, este procedimiento se realizó en caliente. Los geles de agarosa fueron sumergidos en la celda de electroforesis horizontal con una solución buffer TBE, siendo este el buffer de corrida. Posteriormente, las soluciones de los analitos se mezclaron con 2 μ L de buffer de carga (Blue/Orange 6X) y, seguidamente, se sembraron las muestras en cada uno de los pozos del gel de agarosa preparado. La corrida electroforética se realizó durante 1 h con una diferencia de potencial de 80 V. Finalmente, una vez transcurrida la corrida, se procede a colocar el gel de agarosa sobre un transluminador Uv y la imagen es capturada con una cámara fotográfica.

d. Titulaciones espectrofluorométricas

La determinación de las constantes de interacción complejo-ADN se realizaron mediante titulaciones espectrofluorométricas, para lo cual se adicionaron alícuotas de 20 μ L de una solución de ligando o complejo con una concentración de 1 mM, a una celda de cuarzo que contenía el aducto BrEt-ADN previamente formado.

Para la formación del aducto, se diluyeron 200 μL de una solución de BrEt 1 mM y 200 μL de una solución de ADNtt 1 mM en 2 mL de buffer trizma, se dejó reaccionar por un espacio de tiempo de 45 min antes de comenzar la titulación. Se siguieron los cambios en la intensidad de emisión del aducto BrEt-ADNtt al ir adicionando las alícuotas de los complejos metálicos, a fin de establecer la competitividad en la formación del aducto complejo-ADN. La titulación de cada compuesto concluyó hasta alcanzar un volumen final de 400 μL , y se utilizó una longitud de excitación de 286 nm y una abertura de 10 nm tanto para la excitación como para la emisión. Se manejó como blanco positivo el bromofenol, a fin de comparar su constante de interacción con las de los complejos en estudio.

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS

8.1 Caracterización espectroscópica

a. Espectroscopia de absorción electrónica (UV-visible)

Por medio de la técnica de espectroscopia de absorción electrónica (190 nm a 1100 nm), se estudian las bandas características de los complejos, que son consecuencia de la radiación absorbida entre un orbital (atómico o molecular) ocupado y el correspondiente desocupado. En el caso de los metales de transición, se toma en cuenta la teoría de campo ligando que explica las transiciones entre orbitales d , y las transiciones entre grupos cromóforos de los ligandos. Las posibles transiciones electrónicas observadas en compuestos con grupos cromóforos ocurren, de acuerdo a la teoría de orbitales moleculares, entre orbitales σ , n y π y orbitales σ^* y π^* , según sea el caso, teniendo transiciones de

mayor energía del tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ y las de menor energía $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ [109]. Por otro lado, los centros metálicos que poseen orbitales d parcialmente llenos, presentan transiciones electrónicas de menor intensidad, las propias transiciones $d \rightarrow d$, entre orbitales atómicos d del metal, y las transiciones entre estos orbitales y los orbitales atómicos o moleculares de los ligandos, esto es, las bandas metal-ligando transferencia de carga (MLTC). Así mismo, tenemos las transiciones desde orbitales atómicos o moleculares de los ligandos a orbitales atómicos d del metal, conocidas como bandas ligando-metal transferencia de carga (LMTC) [110].

La dimetilglioxima $\text{HO-N=C(CH}_3\text{)-C(CH}_3\text{)=N-OH}$, presentó un máximo de absorción molecular a 241 nm (Fig. 24), con un coeficiente de extinción molar de $12.344 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, asignada como una transición del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, correspondiente al grupo C=N- , permitida por las reglas de selección, tanto la espín como la de Laporté [111]. Esta misma banda, ancha y antisimétrica, muy probablemente tiene solapadas las transiciones del $n \rightarrow \pi^*$, que involucra los electrones de no-enlace del grupo =N-OH . La intensidad de esta banda, así como el alto valor de su coeficiente de extinción molar, son característicos de un sistema α,β -insaturado presente en la doble oxima de la dimetilglioxima.

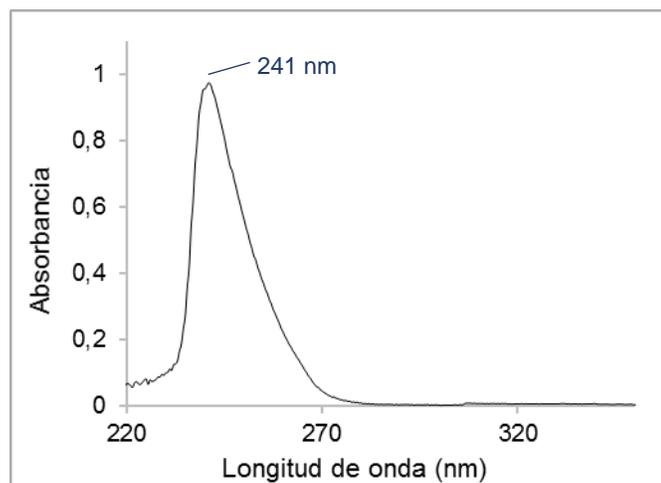


Figura 24. Espectro de absorción electrónica Uv-visible de la dimetilglioxima (8×10^{-5} M), en una mezcla etanol:cloroformo, 1:9.

Los espectros de absorción electrónica Uv-visible de los complejos metálicos sintetizados, muestran diferencias significativas con respecto al ligando libre, especialmente en la región entre 300 nm y 500 nm, lo cual es indicativo de la formación del enlace covalente coordinado. En esta zona se observan nuevas bandas anchas, con coeficientes de extinción molar menores. Estas bandas son propicias de transferencia de carga ligando-metal (LMTC) del tipo $p\pi \rightarrow d\pi$, es decir, transferencia de carga entre orbitales p (del tipo π anti-enlazante) de la dimetilglioxima con orbitales d del metal.

En el caso del bis-dimetilglioximato de níquel(II) sintetizado por los diferentes métodos (Fig. 25) se observa una banda ancha de gran intensidad a 260 nm, la cual es asociada a la transición electrónica intraligando del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, y presenta un desplazamiento batocrómico (hacia el rojo) con respecto al ligando libre, en este sentido, se confirma la coordinación por parte de la dimetilglioxima con el níquel(II).

Adicionalmente, se puede apreciar un “hombro” de mayor energía a 240 nm, asociado a una transición electrónica intraligando, en este caso del tipo $n \rightarrow \pi^*$, asignado al grupo C=N de la dimetilglioxima. Por otro lado, las bandas ubicadas aproximadamente a 327 nm y 374 nm, de menor intensidad, se relacionan con bandas de transferencia de carga ligando-metal del tipo $p\pi \rightarrow d\pi$ (LMTC). Finalmente, la banda ancha de absorción en la región visible a 424 nm, está relacionada con la sumatoria de dos tipos de transiciones: transiciones de transferencia de carga ligando-metal (LMTC), así como transiciones tipo $d \rightarrow d$ propias del metal.

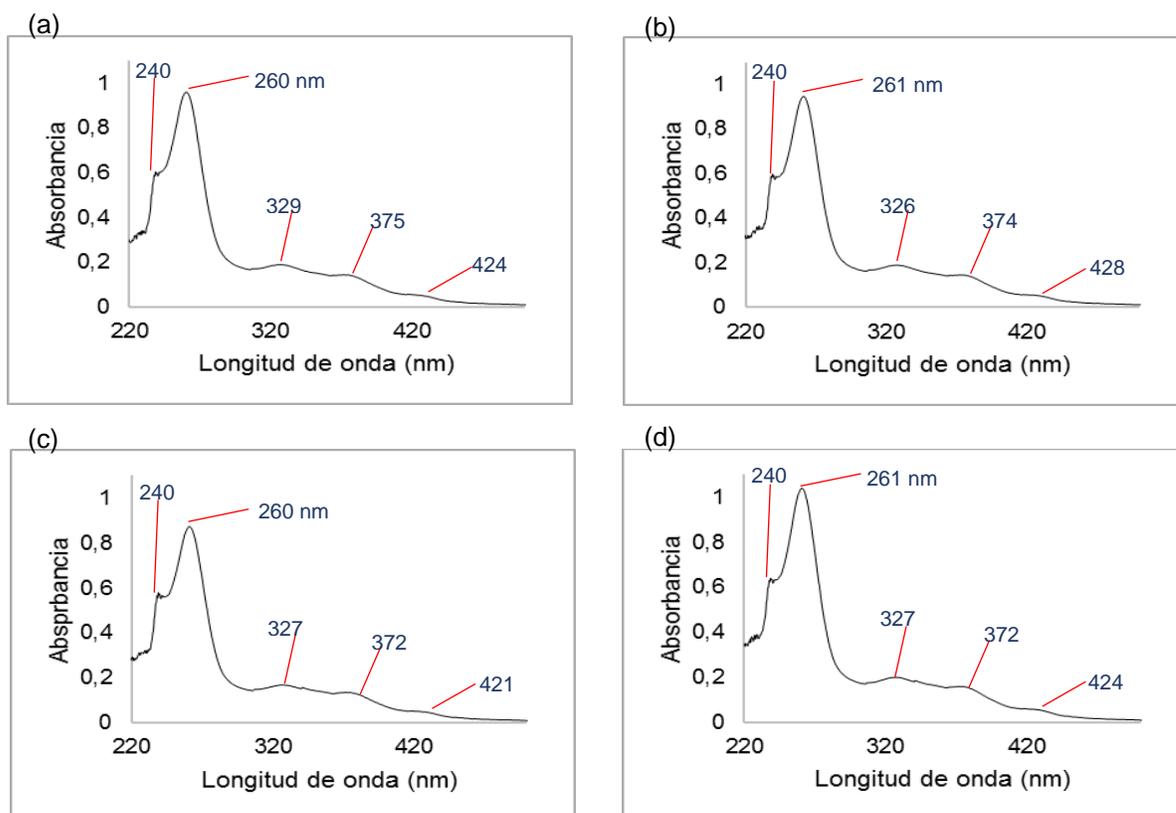


Figura 25. Espectros de absorción electrónica Uv-visible del bis-dimetilglioximato de níquel(II), (4×10^{-5} M) en cloroformo, sintetizado por (a) método reportado, (b) método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.

Puesto que la geometría del complejo de Ni(II), d^8 , es plano cuadrada, la transición electrónica de menor energía, ocurre desde el orbital d_{xy} hasta el orbital $d_{x^2-y^2}$, esto debido al tipo de desdoblamiento del campo cristalino en esta geometría (Fig. 26), que permite este tipo de transición. Asimismo, esta banda es la responsable del color rojo del complejo plano cuadrado, puesto que implica la absorción de luz visible en la región del azul (427-476 nm), cuyo color complementario es el rojo (618-780 nm).

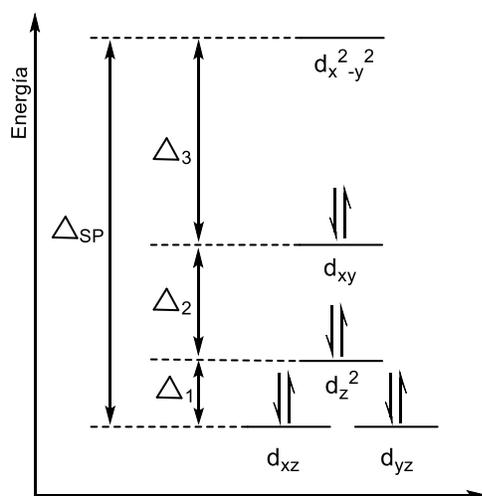


Figura 26. Diagrama de energía del desdoblamiento de campo cristalino para un complejo d^8 plano cuadrado.

En los trabajos de Nag *et al.* [112-113] y de Mondal *et al.* [114] con compuestos de Ni(II), Pd(II) y Pt(II), se reportan las transiciones $d \rightarrow d$ de estos complejos desplazados a mayor energía, para lo cual se presume el solapamiento de esta transición por la banda LMTC mencionada anteriormente. Este comportamiento es característico en complejos plano cuadrados, puesto que la planaridad del sistema permite que haya un aumento en la diferencia de energía entre los orbitales del metal d_{xy} y $d_{x^2-y^2}$ y el desdoblamiento del campo cristalino (Δ_{sp}), por lo que la transición sufre un desplazamiento a mayor energía o desplazamiento al azul.

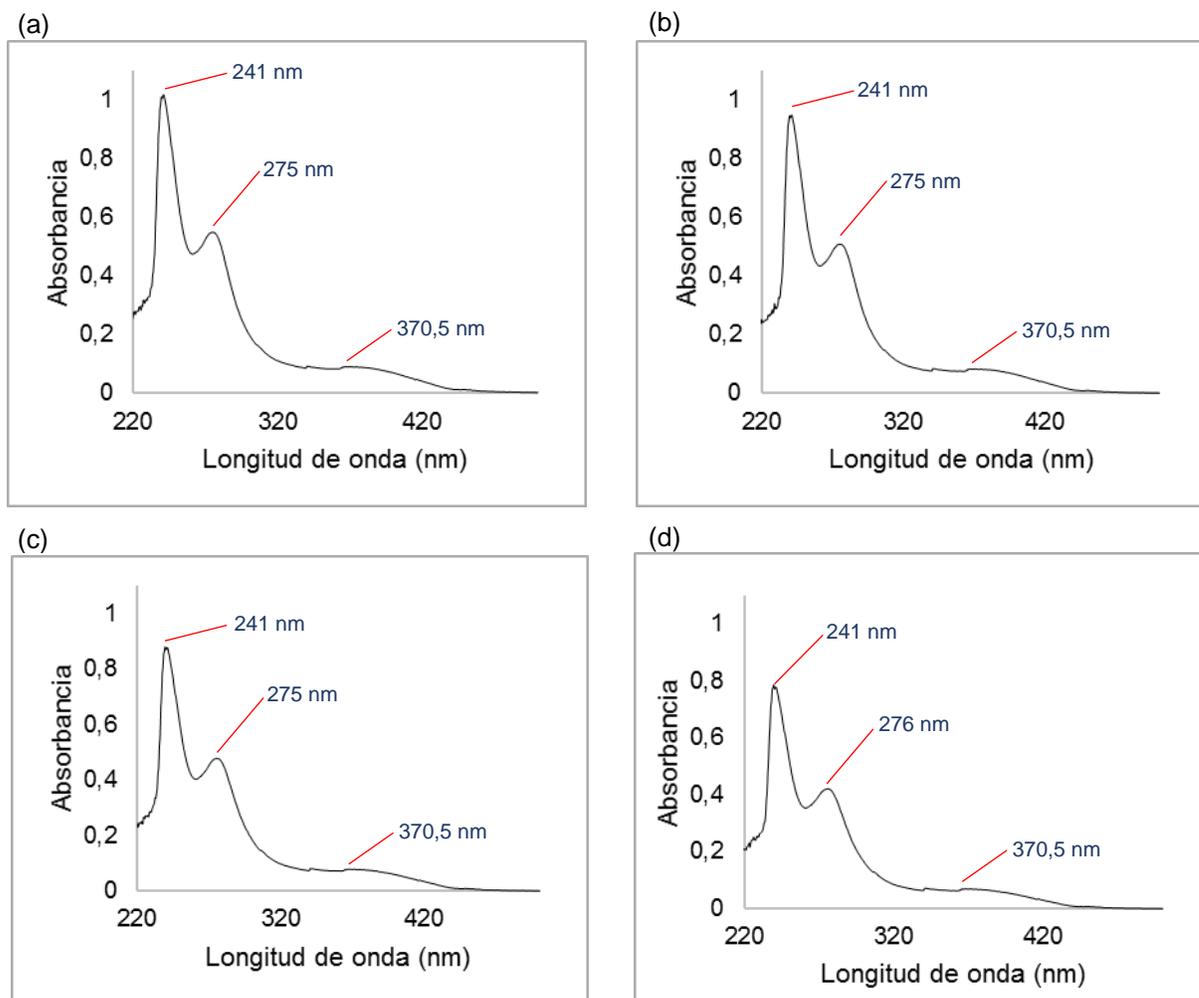


Figura 27. Espectros de absorción electrónica Uv-visible del bis-dimetilglioximato de paladio(II), ($4,5 \times 10^{-5}$ M) en cloroformo, sintetizado por (a) método reportado, (b) método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.

En el bisdimetilglioximato de paladio(II) (Fig. 27), las bandas de absorción responsables de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ del quelato dimetilglioximato, se observaron sobre los 241 nm y 275 nm, respectivamente. La separación de estas dos bandas con respecto al ligando libre, se atribuye a la coordinación presentada con el centro metálico de paladio y, debido a la polarisabilidad de este catión, los

electrones de no enlace del átomo de nitrógeno se encuentran aún más comprometidos en la formación del enlace covalente coordinado, generando un desplazamiento hacia longitudes de onda mayores (hacia el rojo) de la banda responsable de la transición $n \rightarrow \pi^*$. La banda en 370,5 nm, es una banda ancha de menor intensidad, y se sugiere que es el resultado del solapamiento de dos tipos de transiciones, la primera, una transición de transferencia de carga desde el ligando hasta el metal $p_{\pi} \rightarrow d_{\pi}$, (LMTC) y la segunda, una transferencia $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ propia del catión metálico de paladio. Esta última es la responsable del color amarillo del complejo plano cuadrado, puesto que implica la absorción de luz visible en la región del violeta (380-427 nm), cuyo color complementario es el amarillo.

Por otro lado, la banda observada sobre los 265 nm en los espectros de absorción Uv-visible del bisdimetilglioximato de platino(II) (Fig. 28), se propone que es el resultado del solapamiento de las transiciones intraligando $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. Asimismo, las bandas de menor intensidad localizadas sobre los 338 nm y 402 nm, se corresponden a la sumatoria de dos tipos de transiciones: transferencia de carga ligando-metal (LMTC) del tipo $p_{\pi} \rightarrow d_{\pi}$ y transiciones $d \rightarrow d$ propias del platino(II). Esta última transición, ocurre desde los orbitales d_{xy} del metal hasta los orbitales $d_{x^2-y^2}$ del mismo, en virtud de la simetría plano cuadrado del Pt(II), d^8 .

Como se puede apreciar, en todos los casos, los complejos metálicos sintetizados por los diversos métodos de la química verde, no presentan diferencias significativas en los espectros de absorción Uv-visible, así como en sus coeficientes de extinción molar (Tablas 7, 8 y 9). En tal sentido, se infiere que por cada método de síntesis evaluado se obtienen los complejos metálicos deseados, con geometría planar cuadrada, d^8 , diamagnéticos y grupo puntual D_{2h} .

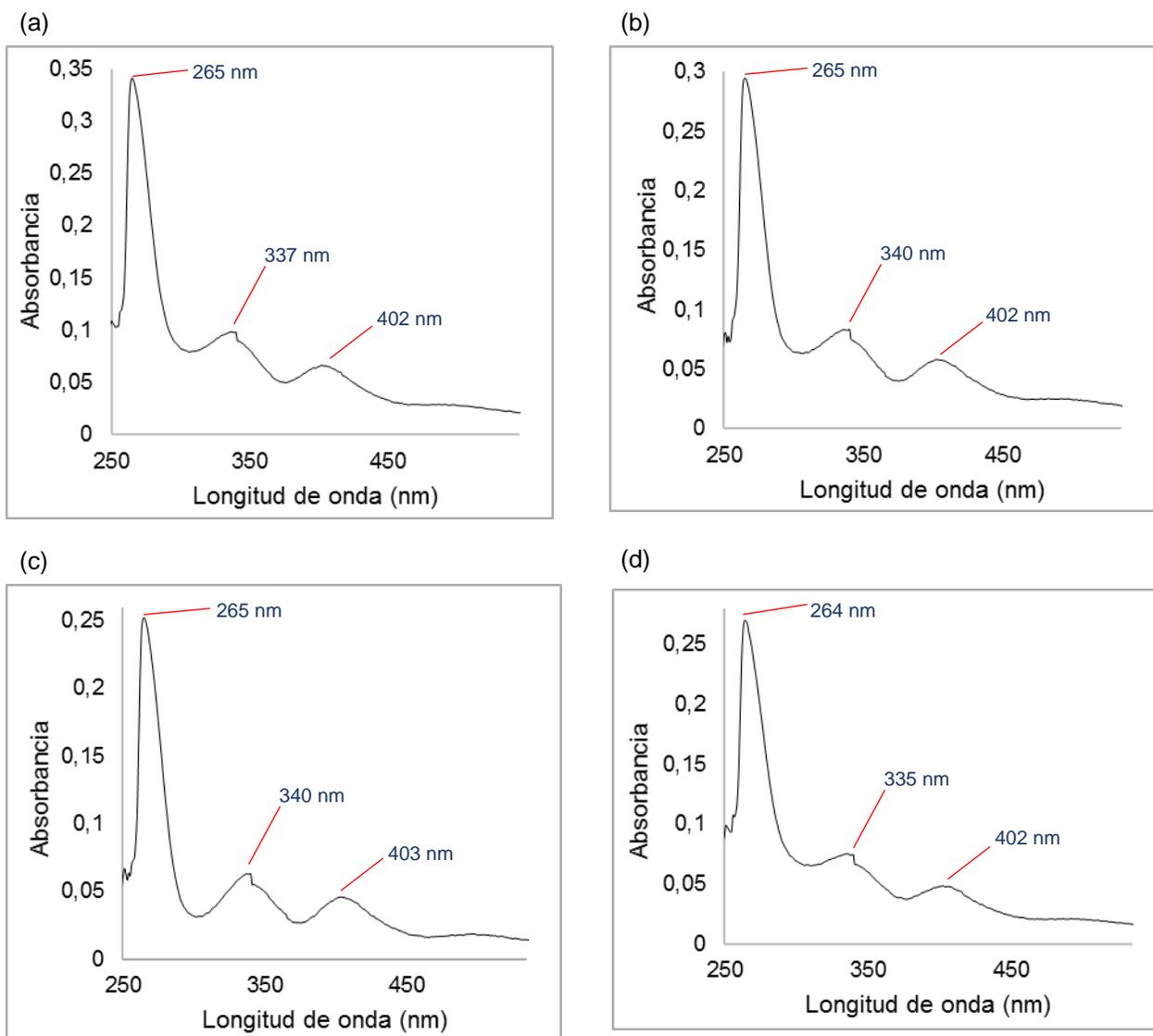


Figura 28. Uv-visible del bis-dimetilgloximato de platino(II), (7×10^{-4} M) en dimetilformamida, sintetizado por (a) método reportado, (b) método vía mecanoquímica, (c) método vía microondas y (d) método con temperatura.

Tabla 7. Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de níquel(II) sintetizado por los diversos métodos.

Compuesto	Molaridad (M)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Absorbancia	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	Log(ϵ)	Asignación	
H₂dmg	8×10^{-5}	241	0,976	12.344	4,09	$\pi \rightarrow \pi^*$	
Ni(Hdmg)₂	4×10^{-5}	240	0,5856	13.815	4,14	$n \rightarrow \pi^*$	
		260	0,9595	22.635	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		Método reportado	329	0,1899	4.480	3,65	LMTC
		375	0,1453	3.428	3,54	LMTC	
Ni(Hdmg)₂ mecanoquímica	4×10^{-5}	424	0,0548	1.293	3,11	LMTC + d→d	
		240	0,5741	14.512	4,16	$n \rightarrow \pi^*$	
		261	0,9471	23.941	4,38	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		326	0,189	4.778	3,68	LMTC	
		374	0,1448	3.660	3,56	LMTC	
Ni(Hdmg)₂ microondas	4×10^{-5}	428	0,0511	1.292	3,11	LMTC + d→d	
		240	0,5538	14.251	4,15	$n \rightarrow \pi^*$	
		260	0,8746	22.506	4,35	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		327	0,1678	4.318	3,64	LMTC	
		372	0,1342	3.453	3,54	LMTC	
Ni(Hdmg)₂ con temperatura	4×10^{-5}	421	0,0499	1.284	3,11	LMTC + d→d	
		240	0,6183	14.586	4,16	$n \rightarrow \pi^*$	
		261	1,0393	24.518	4,39	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		327	0,2001	4.721	3,67	LMTC	
		372	0,1592	3.756	3,58	LMTC	
		424	0,0576	1.359	3,13	LMTC + d→d	

Tabla 8. Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de paladio(II) sintetizado por los diversos métodos.

Compuesto	Molaridad (M)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Absorbancia	ϵ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Log(ϵ)	Asignación
H₂dmg	8×10^{-5}	241	0,976	12.344	4,09	$\pi \rightarrow \pi^*$
Pd(Hdmg)₂ Método reportado	5×10^{-5}	241	1,0216	21.498	4,33	$\pi \rightarrow \pi^*$
		275	0,5511	11.597	4,06	$n \rightarrow \pi^*$
		370,5	0,0912	1.919	3,28	LMTC + d \rightarrow d
Pd(Hdmg)₂ mecanoquímica	4×10^{-5}	241	0,9528	22.456	4,35	$\pi \rightarrow \pi^*$
		275	0,5107	12.036	4,08	$n \rightarrow \pi^*$
		370,5	0,0839	1.977	3,30	LMTC + d \rightarrow d
Pd(Hdmg)₂ microondas	5×10^{-5}	241	0,8785	16.433	4,22	$\pi \rightarrow \pi^*$
		275	0,4794	8.968	3,95	$n \rightarrow \pi^*$
		370,5	0,0795	1.487	3,17	LMTC + d \rightarrow d
Pd(Hdmg)₂ con temperatura	5×10^{-5}	241	0,7773	16.357	4,21	$\pi \rightarrow \pi^*$
		276	0,4216	8.872	3,95	$n \rightarrow \pi^*$
		370,5	0,0704	1.482	3,17	LMTC + d \rightarrow d

Tabla 9. Asignación de las bandas de absorción electrónica Uv-visible del proligando dimetilglioxima y el bisdimetilglioximato de platino(II) sintetizado por los diversos métodos.

Compuesto	Molaridad (M)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Absorbancia	ϵ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Log(ϵ)	Asignación
H₂dmg	8×10^{-5}	241	0,976	12.343,5	4,09	$\pi \rightarrow \pi^*$
Pt(Hdmg)₂ Método reportado	7×10^{-4}	265	0,3409	483,3	2,68	$\pi \rightarrow \pi^*$
		337	0,0988	140,1	2,15	LMTC
		402	0,0667	94,6	1,98	LMTC + d→d
Pt(Hdmg)₂ mecanoquímica	7×10^{-4}	265	0,2946	404,2	2,61	$\pi \rightarrow \pi^*$
		340	0,0839	115,1	2,06	LMTC
		402	0,0585	80,3	1,91	LMTC + d→d
Pt(Hdmg)₂ microondas	7×10^{-4}	265	0,2522	357,5	2,55	$\pi \rightarrow \pi^*$
		340	0,0631	89,5	1,95	LMTC
		403	0,0458	64,9	1,81	LMTC + d→d
P(Hdmg)₂ con temperatura	6×10^{-4}	264	0,2701	425,5	2,63	$\pi \rightarrow \pi^*$
		335	0,0753	118,6	2,07	LMTC
		402	0,0486	76,6	1,88	LMTC + d→d

b. Método de las variaciones continuas (Método de Job)

El método de las variaciones continuas o método de Job [115], es un método espectrofotométrico empleado para determinar la relación estequiométrica que existe entre un ligando y un metal, en un complejo de coordinación, esto es, establecer el número de ligandos asociado a un centro metálico. Este método consiste en la preparación de disoluciones que presenten diferentes fracciones molares de metal y ligando, las cuales tengan en sumatoria un número total de moles igual en cada disolución. En consecuencia, se determina la relación metal:ligando graficando la absorbancia corregida en función de la fracción molar del ligando o del metal de cada disolución. En este método se obtiene un gráfico con dos rectas lineales, una cuando el reactivo limitante es el ligando y otra cuando el reactivo limitante es el metal, las cuales producen un máximo cuya posición indica la relación existente entre el ligando y el metal.

La absorbancia medida debe ser corregida, puesto que se debe compensar la absorbancia que presentarían el metal y el ligando de no ocurrir ninguna reacción de coordinación. Matemáticamente, se expresa la absorbancia corregida “Y” como:

$$Y = A - (\epsilon_M C_M + \epsilon_L C_L)b \quad (2)$$

Donde “A” es la absorbancia medida, ϵ_M y ϵ_L son los coeficientes de extinción molares del metal y del ligando en su forma libre, C_M y C_L las concentraciones del metal y del ligando, respectivamente, y b el camino óptico de la celda.

No obstante, se deben cumplir algunas condiciones para que este método sea aplicable, dentro de las cuales se encuentran que el sistema debe cumplir la Ley

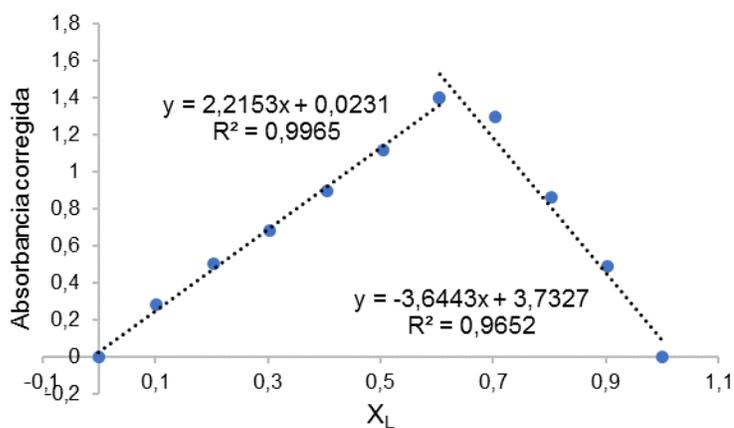
de Lambert-Beer, la concentración total de metal más ligando debe permanecer constante y, en las condiciones establecidas en la experiencia, un complejo debe predominar. A partir de estas condiciones, es necesario indicar que este método se ajusta bien para complejos que poseen relación metal-ligando 1:1, 1:2 y 1:3, sin embargo, para las dos últimas relaciones existe una pequeña desviación pero se aproxima al valor entero más cercano [116].

Con la finalidad de aplicar el método descrito a los complejos metálicos sintetizados, se prepararon soluciones 0,5 mM de la sal metálica (**M**) así como del ligando (**L**). Seguidamente se prepararon once soluciones donde se mezcló X volumen de **M** con Y volumen de **L**, donde $X+Y = 2$ mL para cada una de las soluciones, variando esta sumatoria en cada una de las soluciones en cambios de 0,2 mL respectivamente. Finalmente, todas las soluciones se ajustaron a un volumen final de 10 mL con el disolvente utilizado.

De los tres complejos en estudios, se obtuvieron las curvas de Job para el complejo de níquel(II) y paladio(II), mientras que para el complejo de platino(II) no se realizó el estudio debido a que la sal de este metal posee un alto costo económico y, pese a que se trabajó con metales del mismo grupo, se asocia el comportamiento del complejo de platino(II) como similar a los de níquel(II) y paladio(II) respectivamente. Para el complejo de níquel(II) se escogieron tres longitudes de onda $\lambda = 325$ nm, 373 nm y 418 nm, que corresponden a máximos de bandas de LMTC. Al graficar Y vs X_L para cada longitud de onda en estudio (Tablas 10-12 y Fig. 29-31), se obtuvo una intersección aproximada en $0,64X_L$ lo que representa una relación de **L** de 1,8 con respecto al metal de níquel, que por aproximación al valor entero más cercano implica una relación metal-ligando 1:2, como se esperaba para el complejo de níquel(II).

Tabla 10. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 325 nm.

Sol	V _{Ni} (mL)	V _L (mL)	C _{Ni} (x10 ⁻⁴ M)	C _L (x10 ⁻⁴ M)	X _L	A (325 nm)	Y (325 nm)
1	2,0	0,0	9,92	0	0	0,122	0,00003
2	1,8	0,2	8,928	1,012	0,1018	0,394	0,27913
3	1,6	0,4	7,936	2,024	0,2032	0,609	0,50123
4	1,4	0,6	6,944	3,036	0,3042	0,782	0,68132
5	1,2	0,8	5,952	4,048	0,4048	0,986	0,89242
6	1,0	1,0	4,96	5,06	0,5050	1,203	1,11651
7	0,8	1,2	3,968	6,072	0,6048	1,475	1,39561
8	0,6	1,4	2,976	7,084	0,7042	1,369	1,29671
9	0,4	1,6	1,984	8,096	0,8032	0,922	0,85680
10	0,2	1,8	0,992	9,108	0,9018	0,544	0,48590
11	0,0	2,0	0	10,12	1	0,051	-0,000005



$$2,2153X_L + 0,0231 = -3,6443X_L + 3,7327$$

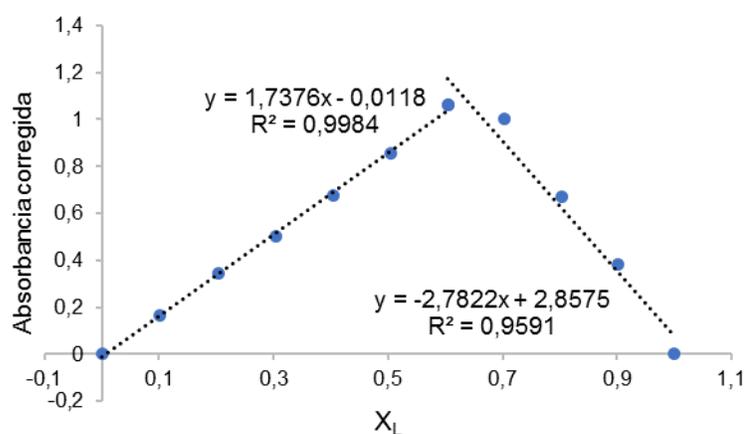
$$X_L = 0,633$$

$$L = \frac{n_L}{n_M} = \frac{X_L}{1 - X_L} = \frac{0,633}{1 - 0,633} = 1,73 \rightarrow 2$$

Figura 29. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 325 nm

Tabla 11. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 373 nm.

Sol	V _{Ni} (mL)	V _L (mL)	C _{Ni} (x10 ⁻⁴ M)	C _L (x10 ⁻⁴ M)	X _L	A (373 nm)	Y (373 nm)
1	2,0	0,0	9,92	0	0	0,094	-0,000002
2	1,8	0,2	8,928	1,012	0,1018	0,256	0,16760
3	1,6	0,4	7,936	2,024	0,2032	0,425	0,34220
4	1,4	0,6	6,944	3,036	0,3042	0,577	0,49980
5	1,2	0,8	5,952	4,048	0,4048	0,750	0,67840
6	1,0	1,0	4,96	5,06	0,5050	0,921	0,85500
7	0,8	1,2	3,968	6,072	0,6048	1,125	1,06460
8	0,6	1,4	2,976	7,084	0,7042	1,058	1,00320
9	0,4	1,6	1,984	8,096	0,8032	0,719	0,66980
10	0,2	1,8	0,992	9,108	0,9018	0,426	0,38240
11	0,0	2,0	0	10,12	1	0,038	-0,0000007



$$1,7376X_L - 0,0118 = -2,7822X_L + 2,8575$$

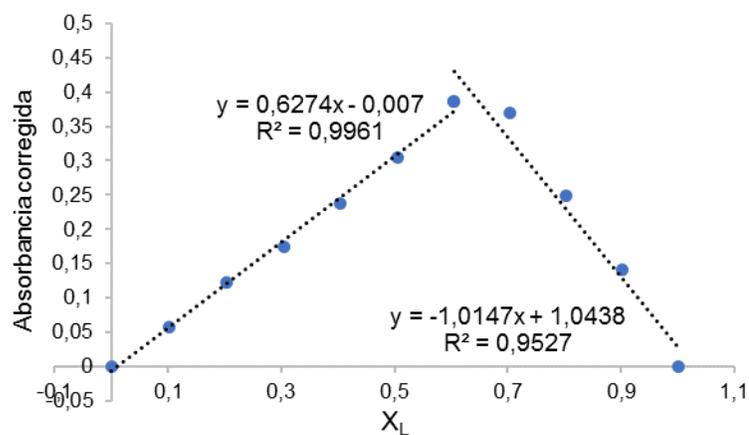
$$X_L = 0,635$$

$$L = \frac{n_L}{n_M} = \frac{X_L}{1 - X_L} = \frac{0,635}{1 - 0,635} = 1,74 \rightarrow 2$$

Figura 30. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 373 nm

Tabla 12. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Ni(II), a 418 nm.

Sol	V _{Ni} (mL)	V _L (mL)	C _{Ni} (x10 ⁻⁴ M)	C _L (x10 ⁻⁴ M)	X _L	A (418 nm)	Y (418 nm)
1	2,0	0,0	9,92	0	0	0,074	-0,000003
2	1,8	0,2	8,928	1,012	0,1018	0,126	0,05790
3	1,6	0,4	7,936	2,024	0,2032	0,184	0,12180
4	1,4	0,6	6,944	3,036	0,3042	0,230	0,17370
5	1,2	0,8	5,952	4,048	0,4048	0,289	0,23860
6	1,0	1,0	4,96	5,06	0,5050	0,350	0,30550
7	0,8	1,2	3,968	6,072	0,6048	0,425	0,38640
8	0,6	1,4	2,976	7,084	0,7042	0,403	0,37030
9	0,4	1,6	1,984	8,096	0,8032	0,276	0,24920
10	0,2	1,8	0,992	9,108	0,9018	0,161	0,14010
11	0,0	2,0	0	10,12	1	0,015	0,000002



$$0,6274 X_L - 0,007 = -1,0147 X_L + 1,0438$$

$$X_L = 0,640$$

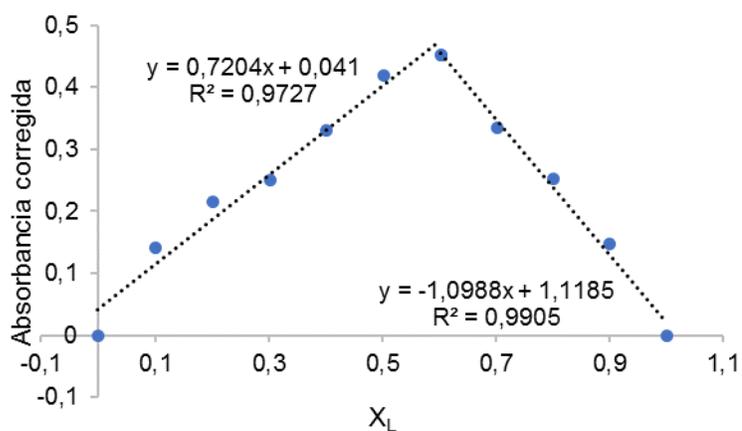
$$L = \frac{n_L}{n_M} = \frac{X_L}{1 - X_L} = \frac{0,640}{1 - 0,640} = 1,78 \rightarrow 2$$

Figura 31. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Ni(II), a 418 nm

Para el complejo de paladio(II) se escogió $\lambda = 370,5$ nm, que corresponde al máximo de absorción de la banda LMTC. Al graficar Y vs X_L (Tabla 13 y Fig. 32), se obtuvo una intersección en $0,6X_L$ lo que representa una relación de L de 1,5 con respecto al metal de paladio, que por aproximación al valor entero más cercano implica una relación metal-ligando 1:2, tal como se esperaba para este complejo. De igual forma, se espera una relación metal-ligando 1:2 para el complejo de platino, puesto que pertenece al mismo grupo de metales de transición de níquel y paladio y, al poseer los tres metales estados de oxidación $2+$, d^8 , implica una preferencia por la geometría plano cuadrada, con dos ligandos dimetilglioximato.

Tabla 13. Valores obtenidos para la curva de Job del complejo de Pd(II), a 370,5 nm.

Sol	V_{Pd} (mL)	V_L (mL)	C_{Pd} ($\times 10^{-4}$ M)	C_L ($\times 10^{-4}$ M)	X_L	A (370,5 nm)	Y (370,5 nm)
1	2,0	0,0	10,0	0	0	0,130	0
2	1,8	0,2	9,0	1,012	0,1011	0,260	0,14180
3	1,6	0,4	8,0	2,024	0,2019	0,321	0,21460
4	1,4	0,6	7,0	3,036	0,3025	0,346	0,25140
5	1,2	0,8	6,0	4,048	0,4029	0,414	0,33120
6	1,0	1,0	5,0	5,060	0,5030	0,490	0,41900
7	0,8	1,2	4,0	6,072	0,6029	0,511	0,45180
8	0,6	1,4	3,0	7,084	0,7025	0,383	0,33560
9	0,4	1,6	2,0	8,096	0,8019	0,288	0,25240
10	0,2	1,8	1,0	9,108	0,9011	0,172	0,14820
11	0,0	2,0	0	10,12	1	0,012	-0,000002



$$0,7204 X_L + 0,041 = -1,0988 X_L + 1,1185$$

$$X_L = 0,592 \rightarrow 0,6$$

$$L = \frac{n_L}{n_M} = \frac{X_L}{X_M} = \frac{X_L}{1 - X_L} = \frac{0,6}{1 - 0,6} = 1,5 \rightarrow 2$$

Figura 32. Gráfico de Job obtenido para el complejo de Pd(II), a 370,5 nm

c. Cálculo de la constante de formación

Las constantes de formación aparente (K_f) de los complejos en estudio, se pueden calcular por medio de los resultados obtenidos por el método de las variaciones continuas, suponiendo que el equilibrio se encuentra desplazado hacia la formación de los complejos.

Calculo del coeficiente de extinción molar

Ejemplo de cálculo de la concentración del complejo Ni(Hdmg)₂ formado en la solución 2 a 325 nm (reactivo limitante = Hdmg)

$$[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2] = 0,0001012 \frac{\text{mol}}{\text{L}} \times \frac{1 \text{ mol Ni}(\text{Hdmg})_2}{2 \text{ mol Hdmg}} = 5,06 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$$

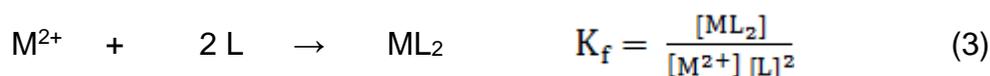
Como $A = \epsilon b C$ y $b = 1 \text{ cm}$, a partir del cociente entre la absorbancia corregida (Y) y la concentración del complejo, se obtiene el coeficiente de extinción molar del complejo en cada punto.

Tabla 14. Valores de absorbancia corregida, concentración y coeficiente de extinción molar para las soluciones 2 a 10 del complejo $\text{Ni}(\text{Hdmg})_2$.

Sol.	$[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2]$ $\times 10^{-4} \text{ M}$	Y (325 nm)	$\epsilon \times 10^3$ (325 nm)	Y (373 nm)	$\epsilon \times 10^3$ (373 nm)	Y (418 nm)	$\epsilon \times 10^3$ (418 nm)
2	0,5	0,27913	5,52	0,16760	3,31	0,05790	1,14
3	1,01	0,50123	4,95	0,34220	3,38	0,12180	1,20
4	1,52	0,68132	4,49	0,49980	3,29	0,17370	1,14
5	2,02	0,89242	4,41	0,67840	3,35	0,23860	1,18
6	2,53	1,11651	4,41	0,85500	3,38	0,30550	1,21
7	3,97	1,39561	3,52	1,06460	2,68	0,38640	9,74
8	2,98	1,29671	4,36	1,00320	3,37	0,37030	1,24
9	1,98	0,85680	4,32	0,66980	3,38	0,24920	1,26
10	0,99	0,48590	4,90	0,38240	3,85	0,14010	1,41
coeficiente de extinción molar promedio $\bar{\epsilon}$			$(4,5 \pm 0,6)$ $\times 10^3$		$(3,3 \pm 0,3)$ $\times 10^3$		$(1,2 \pm 0,1)$ $\times 10^3$

Cálculo de K_f

Considerando que el equilibrio está desplazado a la formación del complejo, la reacción de formación de complejo es [117]:



Con el coeficiente de extinción molar promedio, se procede a recalculer la concentración del complejo y las concentraciones en el equilibrio de cada solución. Ejemplo de cálculo con la solución 2 de níquel a 325 nm.

$$[\text{NiL}_2] = \frac{0,27913}{4,54 \times 10^3 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ cm}} = 6,15 \times 10^{-5} \text{ M}$$

$$[\text{Ni}^{2+}] = \frac{(8,93 \times 10^{-4} \text{ M} * 0,01 \text{ L} - 6,15 \times 10^{-5} \text{ M} * 0,01 \text{ L})}{0,01 \text{ L}} = 8,31 \times 10^{-4} \text{ M}$$

$$[\text{L}] = \frac{(1,01 \times 10^{-4} \text{ M} * 0,01 \text{ L} * 2 - 6,15 \times 10^{-5} \text{ M} * 0,01 \text{ L})}{0,01 \text{ L}} = 1,41 \times 10^{-4} \text{ M}$$

Tabla 15. Cálculos de K_f para cada una de las soluciones a cada longitud de onda del complejo Ni(Hdmg)₂.

Sol.	K_f (325 nm) $\times 10^6$	K_f (373 nm) $\times 10^6$	K_f (418 nm) $\times 10^6$
2	-	-	-
3	1,86	1,63	1,60
4	1,32	1,32	1,24
5	1,31	1,41	1,35
6	1,67	1,88	1,85
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-
Promedio K_f (M^{-2})	(1,5 ± 0,2) $\times 10^6$	(1,6 ± 0,3) $\times 10^6$	(1,5 ± 0,3) $\times 10^6$

*Las soluciones que no muestran un valor de K_f se debe a un valor muy disperso de la misma o un valor negativo de $[\text{Ni}^{2+}]$

Tabla 16. Valores de absorbancia corregida, concentración y coeficiente de extinción molar para las soluciones 2 a 10 del complejo Pd(Hdmg)₂.

Sol.	[Pd(Hdmg) ₂] X 10 ⁻⁴	Y (370,5 nm)	ε (370,5 nm) X 10 ³
2	0,5	0,1418	2,80
3	1,01	0,2146	2,12
4	1,52	0,2514	1,66
5	2,02	0,3312	1,64
6	2,53	0,419	1,66
7	4,00	0,4518	1,13
8	3,00	0,3356	1,12
9	2,00	0,2524	1,26
10	1,00	0,1482	1,48
Coefficiente de extinción molar promedio $\bar{\epsilon}$			(1,7 ± 0,5) x 10³

Tabla 17. Cálculos de K_f para cada una de las soluciones del complejo Pd(Hdmg)₂.

Sol.	[Pd(Hdmg) ₂] x 10 ⁻⁴	Y (370,5 nm)	K_f x 10 ⁶
2	0,86	0,1418	-
3	1,30	0,2146	2,57
4	1,52	0,2514	1,34
5	2,01	0,3312	1,35
6	2,54	0,419	1,79
7	2,74	0,4518	2,44
8	2,03	0,3356	1,43
9	1,53	0,2524	1,51
10	0,9	0,1482	2,91
Promedio K_f (M⁻²)			(1,9 ± 0,6) X 10⁶

*Las soluciones que no muestran un valor de K_f se debe a un valor muy disperso de la misma

El promedio de las tres constantes de formación obtenidas para el complejo de $\text{Ni}(\text{Hdmg})_2$, en cada longitud de onda, tiene un valor de $1,54 \times 10^6$ con una desviación estándar de $0,02 \times 10^6$ (Tabla 15). Puesto que la formación de este complejo es ampliamente usado en análisis gravimétricos, se espera un valor relativamente grande de la constante de formación, que está relacionada con la estabilidad que el ligando bidentado brinda a la estructura del complejo, a través del “efecto quelato”. Un aumento en la entropía del sistema, así como un aumento en la probabilidad de unión de los átomos de nitrógeno al centro metálico, son factores que favorecen el efecto quelato en este tipo de complejos. Por ejemplo, la constante de estabilidad β_2 asociada a la unión de dos moléculas amino en el complejo $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ es 6×10^4 , mientras que la constante de estabilidad β_1 asociada a la unión de un ligando etilendiamino en el complejo $[\text{Ni}(\text{en})_3]^{2+}$ es 5×10^7 , valor cercano al obtenido para el complejo de níquel(II) en estudio [118]. Para el complejo de paladio(II), a la longitud de onda de estudio, se obtuvo una constante de formación promedio de $1,48 \times 10^6$ con una desviación estándar de $0,2 \times 10^6$ (Tabla 17).

d. Espectroscopia vibracional infrarroja (FT-IR)

La espectroscopia vibracional infrarroja es una técnica basada en las vibraciones que presentan los átomos en una molécula debido a la absorción de radiación infrarroja, que se encuentra ubicada en la parte del espectro electromagnético, entre las regiones del visible y de las microondas. La energía a la que aparece cada banda del espectro, corresponde a la frecuencia de vibración de cada grupo funcional presente en la muestra, lo que permite su identificación. Además, las frecuencias o las longitudes de onda a la que absorbe una muestra dependen de la masa relativa de los átomos, de las constantes de fuerzas de los enlaces y de la geometría, y sólo aquellas vibraciones que resultan en un cambio en el momento

dipolar de las moléculas, son las que se observan en el infrarrojo [119]. Los complejos metálicos son en gran parte de naturaleza covalente, y sus espectros se basan en la contribución del ligando y su química de coordinación [111], en tal sentido, al ocurrir la quelación, existe una modificación en la estructura molecular del mismo, lo que conlleva a un cambio en la frecuencia de vibración de sus enlaces, originando la aparición de nuevas bandas o la desaparición de otras, afirmando así la formación del complejo metálico.

Las bandas del espectro vibracional infrarrojo del ligando y los complejos se asignaron según la literatura consultada [83,90,103,120]. Los espectros mostraron bandas características de los grupos funcionales presentes: -O-H, -C-H, -C=N-, -N-O- y otros, según el caso. Asimismo, se observó la desaparición y aparición de bandas con respecto al ligando libre.

En el espectro infrarrojo del proligando dimetilglioxima (Fig. 33), se pueden observar en la región de mayor número de onda, las bandas correspondientes a los modos vibracionales de los grupos alcohólicos y grupos metilos.

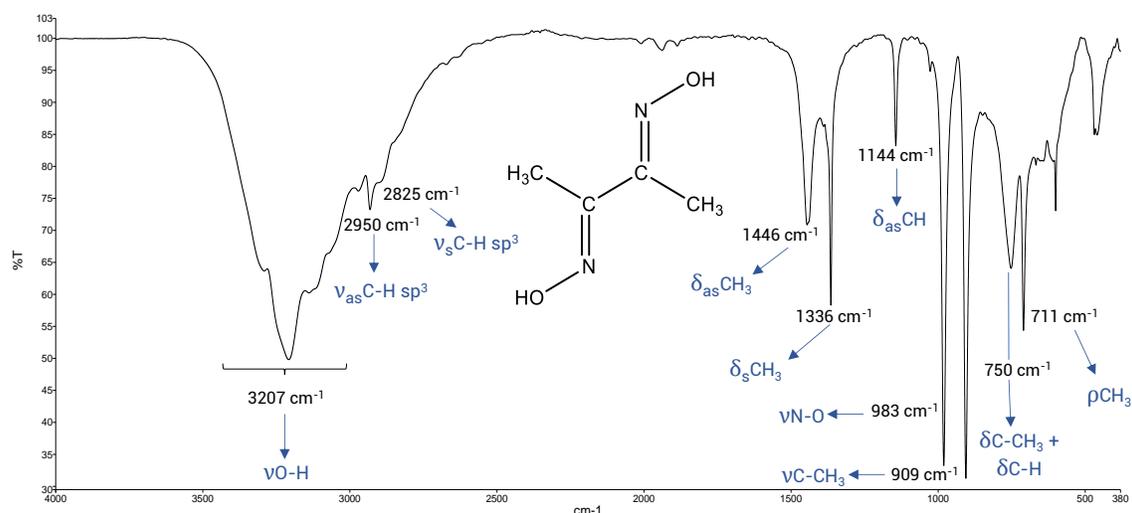


Figura 33. Espectro infrarrojo de la dimetilglioxima.

La banda sobre los 3207 cm^{-1} , asignada al estiramiento $\nu\text{O-H}$, el hecho de que esta sea ancha, implica la presencia del puente de hidrógeno a partir del protón ácido, y este puede ocurrir por la formación del enlace de manera intermolecular e intramolecular (confórmero *cis*-). En la banda del grupo $\nu\text{O-H}$ aparecen dos “hombros”, uno a mayor número de onda en 3290 cm^{-1} y otro a menor número de onda en 3120 cm^{-1} , dichos hombros implican la contribución de distintos modos vibracionales que presenta la dimetilglioxima al adquirir distintas conformaciones espaciales. Seguidamente, se observan las bandas de los grupos metilos $\nu_{\text{as}}\text{C-H}_{\text{sp}^3}$ sobre los 2970 y 2931 cm^{-1} y $\nu_{\text{s}}\text{C-H}_{\text{sp}^3}$ sobre los 2895 cm^{-1} ; los modos de estiramiento $\nu\text{C-CH}_3$ se observaron en 909 cm^{-1} y las que aparecen sobre los 1446 y 1336 cm^{-1} corresponden a las deformaciones asimétricas $\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$ y simétricas $\delta_{\text{s}}\text{CH}_3$, en el plano y fuera del plano, respectivamente. La banda sobre los 1144 cm^{-1} proviene de las deformaciones en el plano $\delta_{\text{as}}\text{CH}$, mientras que sobre los 750 cm^{-1} se muestra la banda correspondiente a estiramientos $\nu\text{C-CH}_3$ y $\nu\text{C-H}$ fuera del plano, y la observada sobre los 711 cm^{-1} corresponde al balanceo en el plano ρCH_3 . Por otro lado, la banda intensa entorno a los 983 cm^{-1} se asignó al modo de vibración $\nu\text{N-O}$. En el espectro del ligando libre no se observa la banda característica del modo de vibración $\nu\text{C=N}$ sobre los 1660 cm^{-1} , y esto puede atribuirse a dos razones: Panja *et al.* [90], concluyen que la banda de vibración $\nu\text{C=N}$ en la dimetilglioxima libre está ausente debido al fuerte enlace de hidrógeno intramolecular que posee este compuesto. Asimismo, Kovács *et al.* [93] realizaron estudios vibracionales de la dimetilglioxima, y concluyeron que la conformación más estable energéticamente es aquella que posee el arreglo espacial *trans*-, esto debido al menor impedimento estérico. Finalmente, se puede inferir un momento dipolar cercano a cero o “nulo” para el grupo funcional C=N , puesto que la conformación *trans*- es la más estable energéticamente, lo que ocasiona una alta simetría en la doble oxima.

Las bandas de absorción en los espectros infrarrojos de los complejos metálicos sintetizados por los distintos métodos, se presentan en la tabla 18 como un promedio de las frecuencias de absorción. Se puede apreciar que, un grupo de vibraciones son sensibles a la presencia del centro metálico (región de 1600 cm^{-1}), mientras que otras han sufrido un desplazamiento tras la formación del enlace covalente coordinado como consecuencia de la coordinación.

En todos los casos (Fig. 34-36), es notoria la aparición de una nueva banda intensa alrededor de los $1550\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$, y estas se corresponden a la vibración de estiramiento $\nu\text{C=N}$, a menor número de onda para los complejos de níquel(II) y paladio(II) y mayor número de onda para el complejo de platino(II). Esta última banda, es apreciable en los complejos metálicos, puesto que al ocurrir la quelación, el dimetilglioximato adquiere una conformación cisoide rígida, para la cual existe un momento dipolar distinto de cero y es susceptible a la radiación infrarroja. Las bandas en 1250 y 1100 cm^{-1} en la serie de complejos, se asocian a frecuencias de vibración $\nu\text{N-O}$, de las cuales, la primera muestra un fuerte desplazamiento con respecto al ligando libre. A partir de estos resultados, se confirma la coordinación desde el átomo de nitrógeno, puesto que el entorno metálico ocasiona cambios en la estructura electrónica del nitrógeno, generando el desplazamiento en la banda $\nu\text{N-O}$. Los modos vibracionales de estiramiento, para compuestos plano cuadrados (D_{2h}), presentan bandas en la zona de los 550 , 300 y 160 cm^{-1} , respectivamente [121]. En tal sentido, las vibraciones de estiramiento metal-nitrógeno en el sitio de coordinación $\nu\text{M-N}$, originan bandas desde la región de los 500 cm^{-1} hasta número de ondas menores, como los reportados en los complejos dimetilglioximatos sintetizados.

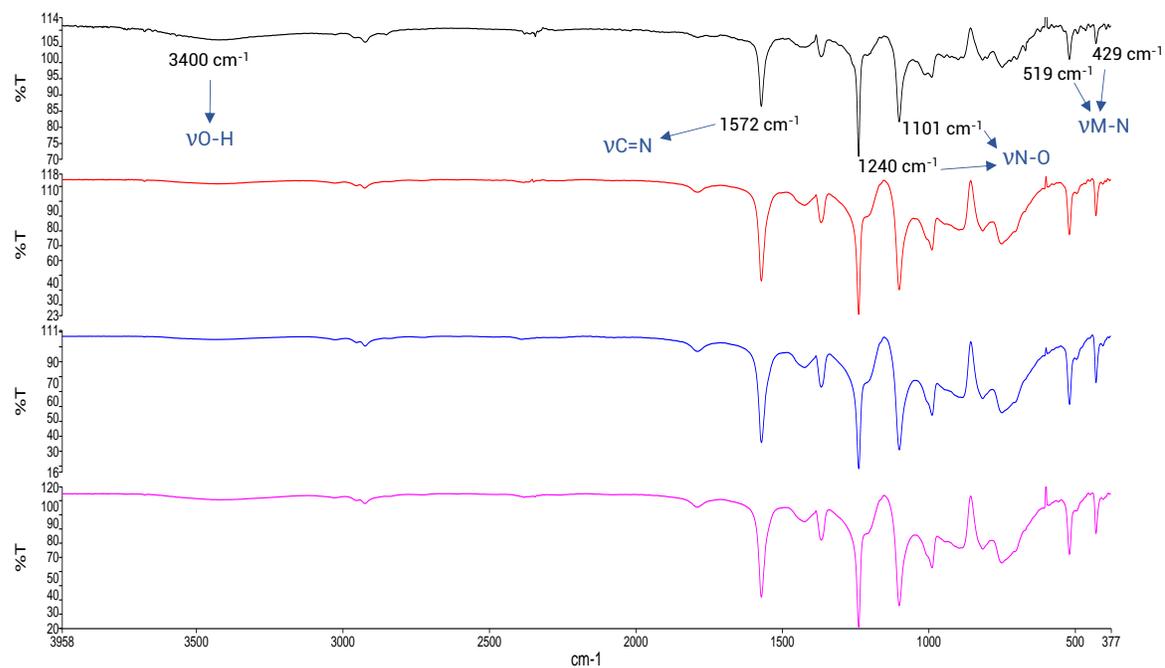


Figura 34. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilgloximato de níquel(II) (sintetizado por – método reportado, - vía mecanoquímica, - vía microondas, - con temperatura).

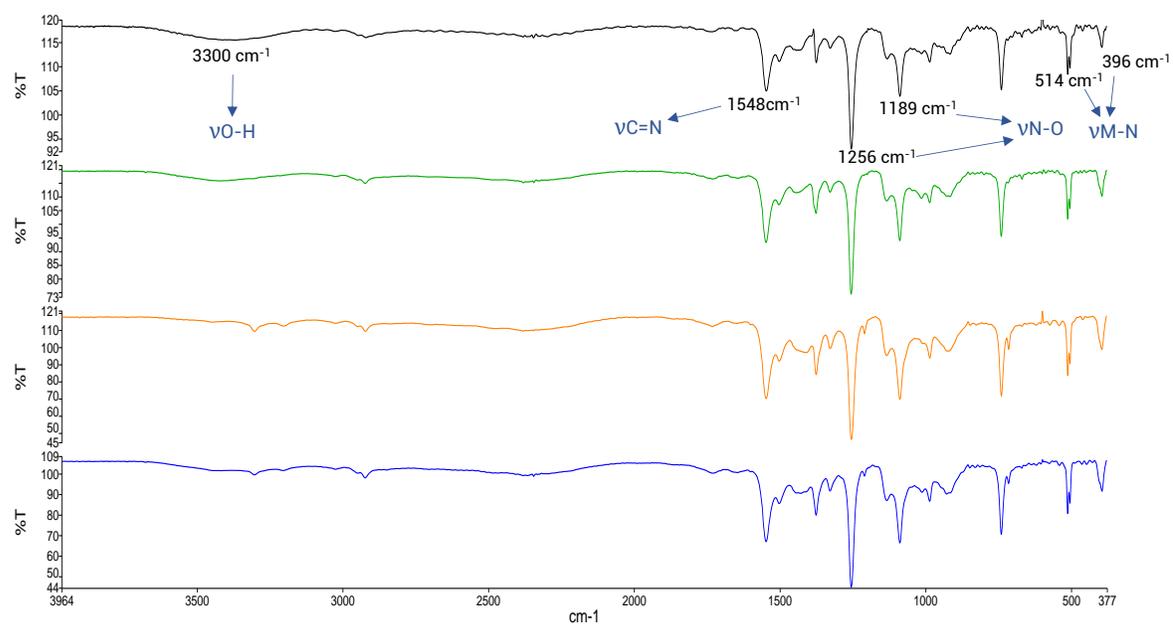


Figura 35. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilgloximato de paladio(II) (sintetizado por – método reportado, - vía mecanoquímica, - vía microondas, - con temperatura)

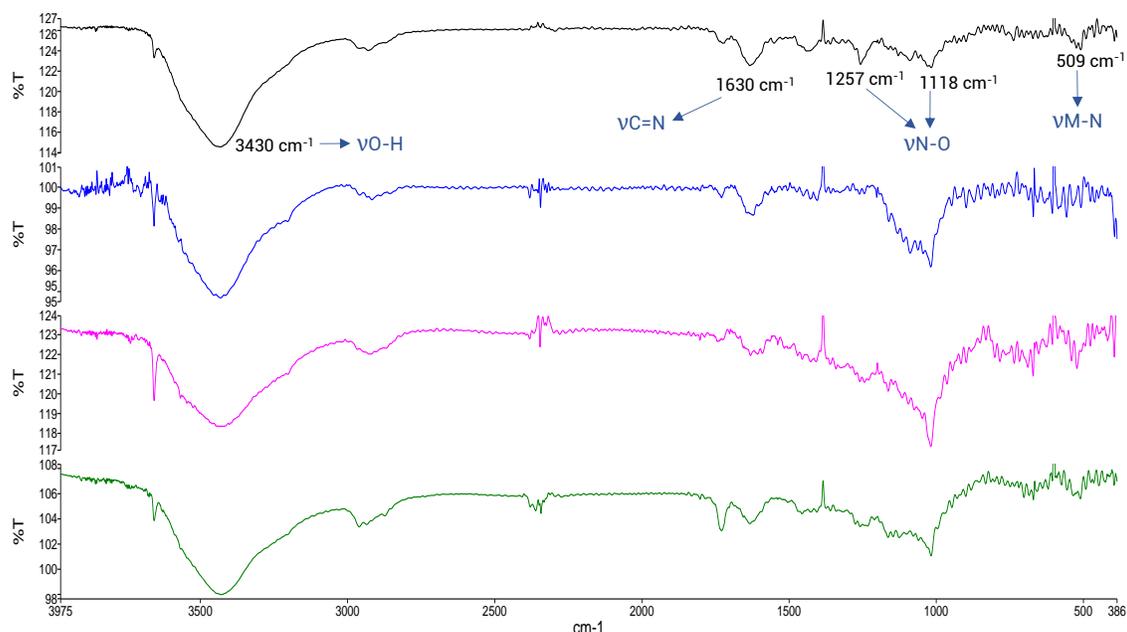


Figura 36. Espectros infrarrojo superpuestos del bis-dimetilgloximato de platino(II) (sintetizado por – método reportado, – vía mecanoquímica, – vía microondas, – con temperatura)

Tabla 18. Asignación de las bandas y frecuencias observadas en los espectros IR obtenidos para la dimetilgloxima y los dimetilgloximatos metálicos sintetizados.

Asignación	H ₂ dmg	Ni(Hdmg) ₂	Pd(Hdmg) ₂	Pt(Hdmg) ₂
νO-H	3207(f,a)	3400(md,a)	3303(md,a)	3430(m,a)
ν_{as}C-H_{sp}³	2970 – 2931(d)	2955 – 2924(d)	2949(d)	2933(d)
ν_sC-H_{sp}³	2895(d)	2840(d)	2924(d)	-
νC=N	-	1572(f)	1548(f)	1630(d)
δ_{as}CH₃	1446(m)	1424(d)	1430(d)	1430(md)
δ_sCH₃	1336(m)	1368(d)	1328(d)	-
δ_{as}CH	1144(m)	1208(md)	1134(d)	-
νN-O	983(f)	1240 – 1101(f)	1256 – 1089(f)	1257 – 1018(m)
νC-CH₃	909(f)	989(d)	987 – 920(md)	-
νC-CH₃ + νC-H	750(m)	750(m)	740(m)	-
ρCH₃	711(m)	-	715(md)	-
νM-N	-	519 – 429(m)	514 – 396(m)	509(md)

*Intensidades de las señales: f = fuerte; m = media; d = débil; md = muy débil; a = ancha

8.2 Cálculo computacional

La química computacional [122] es ampliamente usada como herramienta para la interpretación de resultados experimentales y el diseño de nuevos materiales con propiedades de interés. Las bases de la química computacional están relacionadas con los métodos de la mecánica cuántica y se basan en el reconocimiento de la estructura molecular, que tiene implícita propiedades electrónicas, reactividades y estabildades. De este modo, se han desarrollado metodologías [123] que son capaces de calcular la energía de formación y las propiedades en una estructura molecular específica, así como estructuras de mínima energía, la distribución de cargas electrónicas, el momento dipolar, reactividad, frecuencias vibracionales y otros [124]. Generalmente, la estructura de mínima energía se producirá y optimizará a partir del confórmero de entrada, esto es, se relacionará la estructura de mínima energía con la geometría definida previamente hasta alcanzar el mínimo energético más cercano. La concordancia entre la estructura calculada de mínima energía y las estructuras experimentales, generalmente son usados para verificar la validez del método y mejorar sus condiciones desarrollando nuevos software.

A medida que aumenta el tamaño del sistema en estudio, aumenta el tiempo requerido para realizar un cálculo; adicionalmente, la presencia de orbitales d y f complica la matriz del cálculo, es por ello que el cálculo computacional de los compuestos de metales de transición suele ser más complicado, ya que los orbitales d presentes en el catión metálico, confieren diversas estructuras de coordinación con una gran variedad en números y geometrías de coordinación. Sin embargo, este método ha sido una herramienta potente para estimar estructuras orgánicas, y asimismo, es usada para asociar compuestos de coordinación, mediante aproximaciones adecuadas para sistemas de mayor tamaño.

En nuestro caso, fueron calculados aspectos de la estructura molecular como disposiciones geométricas, energías relativas y propiedades moleculares de interés. Se utilizó el método DFT (por sus siglas en inglés *Density Functional Theory*), a partir del programa *Materials Studio 7.0*, el cual considera las moléculas en el vacío y permite la optimización de la geometría de las moléculas.

En el complejo de níquel(II), $[\text{Ni}(\text{Hdmg})_2]$, fueron calculados diversos valores para la entalpía de formación, con la finalidad de obtener distintos mínimos de energías y poder comparar los resultados entre sí. Generalmente, a mayor energía de formación, se tiende a una mayor inestabilidad del compuesto, debido a un aumento del movimiento de las partículas que constituyen la especie. En la Fig. 37, se muestran los distintos conformeros calculados para el complejo de níquel(II), y los valores de la entalpía de formación de estos (Tabla 19), revelan información acerca de la estabilidad del complejo. En este sentido, el orden de estabilidad de los conformeros es $C_5 > C_4 > C_3 > C_2 > C_1$, lo cual concuerda con lo esperado para complejos plano cuadrados del grupo 10 de la tabla periódica. El conformero C_1 , es el más inestable, puesto que no presenta la planaridad esperada, con uno de los átomos de oxígeno fuera del plano, y sin la formación del puente de hidrógeno, adicionalmente, de acuerdo a la distribución espacial, la coordinación ocurriría a través de un átomo de nitrógeno y uno de los oxígenos de la dimetilglioxima, generando un anillo quelato distorsionado de seis miembros que desfavorece la planaridad pues alcanza una conformación tetraédrica distorsionada.

De igual manera, el conformero C_2 , no es completamente plano, y presenta los dos átomos de hidrógeno en el mismo lado de la molécula impidiendo la formación del puente de hidrógeno. Por el contrario, los conformeros C_3 y C_4 son planos y con energías relativamente bajas o estables, no obstante, presentarían

coordinación tanto por átomos de nitrógeno como de oxígeno, lo que se traduce en una inestabilidad por baja simetría en la molécula.

En el confórmero C₃, el dimetilglioximato coordinaría por dos átomos de nitrógeno y dos de oxígeno formando dos anillos de seis miembros, mientras que el confórmero C₄, coordinaría por tres átomos de nitrógeno y uno de oxígeno formando un anillo de seis y otro de cinco miembros. En tal sentido, se puede inferir que los complejos dimetilglioximatos son más estables al formar quelatos de cinco miembros, puesto que se obtiene mayor simetría y planaridad en el sistema. Finalmente, el confórmero C₅ resultó con mayor estabilidad, con una energía relativa de formación de -102 Kcal/mol. Esta conformación muestra una estructura completamente plana, con una coordinación por parte de los cuatro átomos de nitrógeno, permitiendo la formación del puente de hidrógeno con los átomos de oxígeno, obteniendo así completa simetría en la molécula. Estos resultados se corresponden con estudios cristalográficos para complejos dimetilglioximatos de Ni(II), Pd(II) y Pt(II), en los que se reporta el confórmero C₅ como la estructura cristalina de estos complejos [125-127].

Tabla 19. Energía libre de Gibbs relativas entre diferentes confórmeros del complejo Ni(Hdmg)₂.

Confórmero de Ni(II)	ΔG (Kcal/mol)
1	0
2	-69
3	-83
4	-94
5	-102

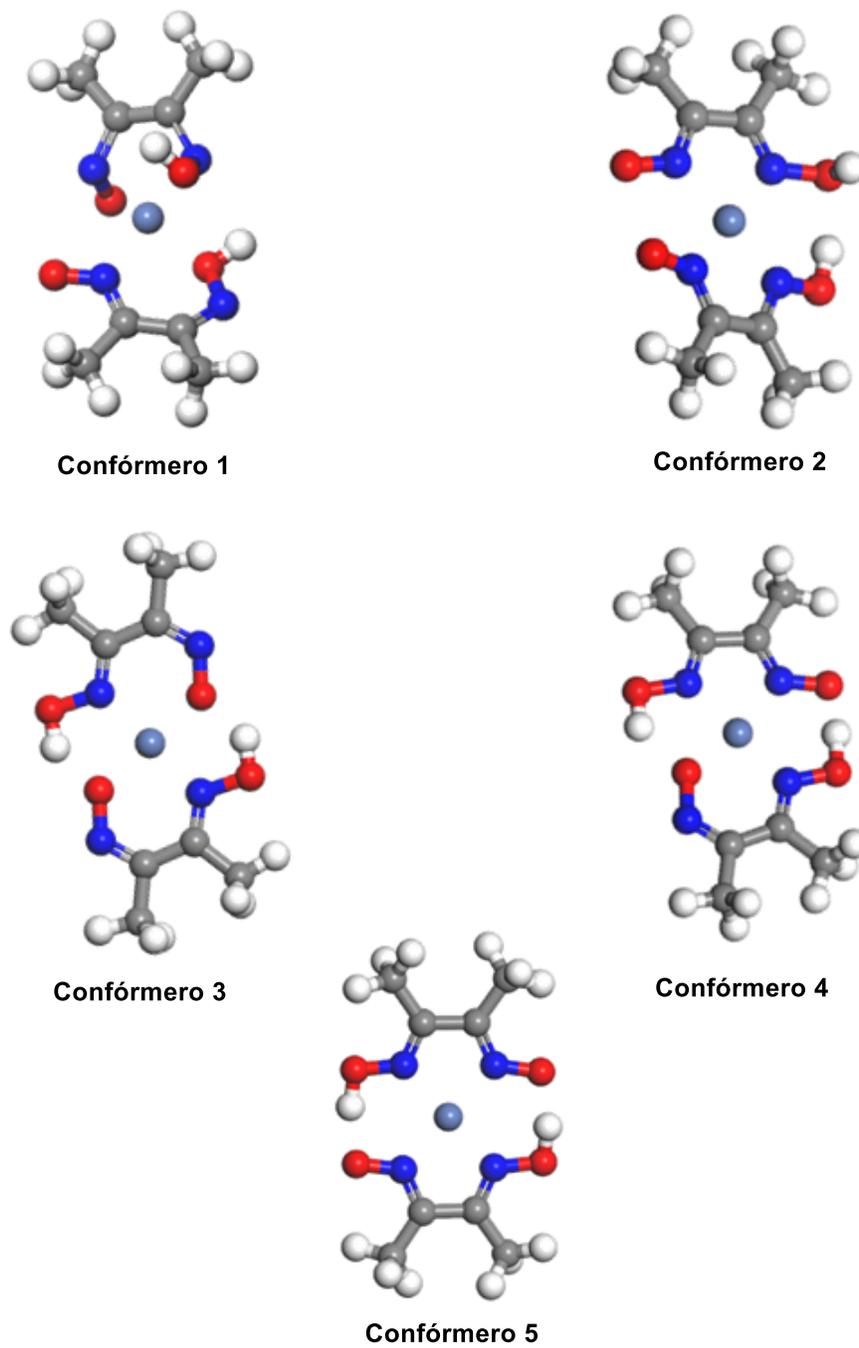


Figura 37. Estructuras conformacionales para el complejo bis-dimetilgloximato de níquel(II).

8.3 Pruebas de interacción de los complejos tipo $M(\text{Hdmg})_2$ con el blanco de acción ADN

a. Titulaciones espectroscópicas por Uv-visible

Mediante las titulaciones espectroscópicas, se consigue monitorear el cambio en los espectros de Uv-visible de los complejos metálicos, como función de los posibles cambios causados por la adición de alícuotas de una solución de ADNtt [128]. De existir la interacción complejo-ADN, los cambios en los espectros se reflejan por variaciones en las transiciones electrónicas, y esto a su vez, genera como resultado desplazamientos batocrómicos (hacia longitudes de onda mayores), hipsocrómicos (hacia longitudes de onda menores), hiperocrómicos (aumento de la absorbancia) o hipocrómicos (disminución de la absorbancia), los cuales son independientes del efecto de dilución [129,130]. Otro tipo de cambios en los espectros de absorción, es la aparición de puntos isobésticos, los cuales indican un equilibrio entre la especie del complejo y del aducto formado por la interacción complejo-ADN, y evidencian de forma irrefutable la interacción entre el complejo y el ADN.

Adicionalmente, esta técnica permite relacionar y cuantificar la magnitud de la fuerza de interacción que presentan los complejos con macromoléculas como el ADN, a través del cálculo de constantes, mediante el modelo de interacción "Neighbor exclusión" [131,132]. El cálculo de la constante de interacción (K_b) se basa en la ecuación 4:

$$\frac{[ADN]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_f)} = \frac{[ADN]}{(\varepsilon_a - \varepsilon_b)} + \frac{1}{[K_b(\varepsilon_a - \varepsilon_b)]} \quad (4)$$

Donde \mathcal{E}_a es la $A_{observada}/[complejo\ metálico]$, \mathcal{E}_f es el coeficiente de extinción molar del complejo metálico libre, \mathcal{E}_b es el coeficiente de extinción molar del complejo metálico “enlazado” y K_b es la constante de enlace [132,133].

Los espectros de absorción del ligando y de los complejos, presentan una banda de absorción alrededor de 240 nm, característica de transiciones electrónicas del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ intraligando, asimismo, presentan bandas de transferencias de carga (LMTC). Al ser titulados estos compuestos con ADNtt, aumentando su concentración, se observaron cambios en las bandas de absorción, específicamente, desplazamientos hipocrómicos y batocrómicos, resultado de posible interacción de los compuestos con el ADN [134]. Los cambios en las bandas de absorción de los compuestos, demuestran variaciones en las energías necesarias para que ocurra la transición electrónica entre el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) y el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO), lo que permite postular interacciones entre los complejos metálicos y el ADNtt. Adicionalmente, la magnitud de la interacción compuesto-ADN es calculada a partir del modelo de interacción “Neighbor exclusión” descrito anteriormente. Los resultados obtenidos se pueden comparar con blancos positivos, o compuestos en los cuales es conocida su interacción con el ADN [135-138], en este caso, se usaron bromuro de etidio y cisplatino como blancos positivos. El bromuro de etidio, presenta cambios en el anillo aromático una vez que intercala con el ADN, lo que genera cambios en el sistema π altamente conjugado y por ende en los espectros de absorción [139]. Por otro lado, el cisplatino presenta cambios en el desdoblamiento del campo cristalino, ya que se modifica la esfera de coordinación del platino(II), al desplazar los ligandos cloro de su estructura por las bases nitrogenadas del ADN y coordinar de forma covalente [140,141].

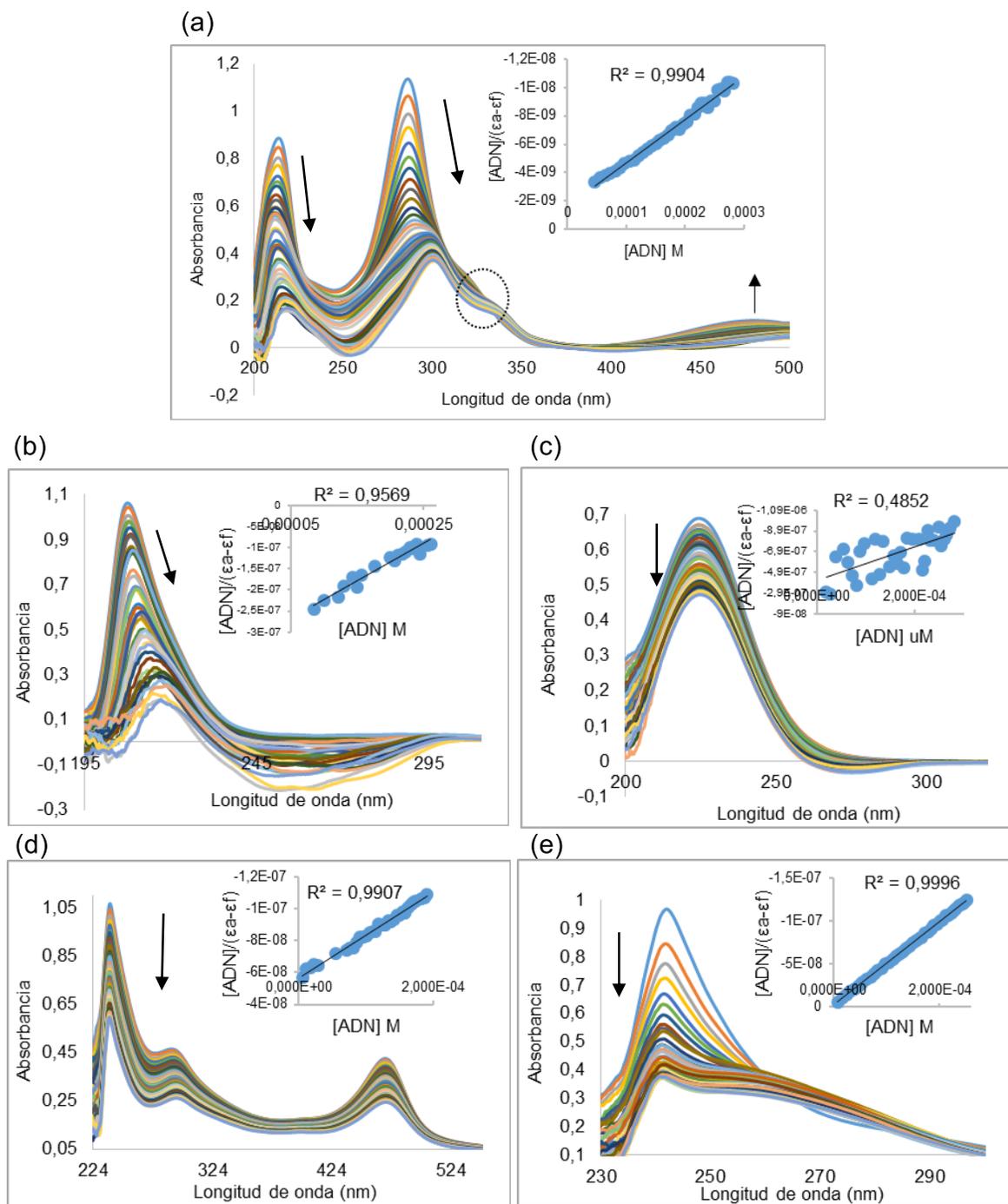


Figura 38. Titulaciones espectroscópicas con ADNtt de (a) bromuro de etidio, (b) cisplatino, (c) ligando dimetilglioxima (d) bis-dimetilglioximato de paladio(II) y (e) bis-dimetilglioximato de platino(II)

En la titulación con el bromuro de etidio (Fig. 38a), en las longitudes de onda de 215 nm y 286 nm, se observan desplazamientos batocrómicos (4,8 nm y 14,4 nm), hipocrómicos (81 % y 67 %) e incluso un punto isosbético, el cual refleja la formación de una nueva especie (aducto bromuro de etidio-ADNtt) y confirma la interacción existente entre este compuesto y el ADNtt. Adicionalmente, mediante la ecuación 1, se calcularon las constantes de interacción K_b en cada longitud de onda $4,17 \times 10^3$ y $13,3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, respectivamente. En el caso del cisplatino (Fig. 38b), en su única banda de absorción, se observaron desplazamientos tanto batocrómicos (9,2 nm) como hipocrómicos (82%) y una constante K_b de $3,17 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$. A partir de estos resultados se comparan las constantes calculadas entre los blancos positivos y los complejos metálicos en estudio.

En la titulación espectroscópica del proligando dimetilglioxima (Fig. 38c), a pesar de que se observó un desplazamiento hipocrómico de 31 %, no fue posible establecer una interacción con el ADNtt, puesto que no se mantuvo una relación lineal en las medidas experimentales (R^2 de 0,5). En tal sentido, el cálculo de la constante K_b no es confiable, y se propone que el proligando no tiene una estructura propicia para generar una interacción con el ADN. En el caso de los complejos metálicos de paladio (Fig. 38d) y platino (Fig. 38e), se obtuvieron desplazamientos batocrómicos mucho menores que los blancos positivos, aunque porcentajes de hipocromismo importantes –ver tabla 20–. No obstante, para el complejo de paladio(II) se obtuvieron constantes de interacción en el mismo orden de magnitud que los blancos positivos (10^3 M^{-1}), mientras que el complejo de platino(II) mostró una constante de interacción con dos órdenes de magnitud mayor (10^5 M^{-1}). Es importante resaltar que estas constantes tienen similitud con complejos metálicos como el $[\text{PdCl}_2(\text{LL})]$ (LL = N,N-dimetiltrimetilendiamina), el cual presenta una K_b de $2,69 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ y complejos tipo $[\text{PtCl}_2(\text{L})]$ (L = ligandos donadores N,S) con valores de K_b entre $1,37 \times 10^5$ y $7,76 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, los cuales

son complejos para los que se ha evidenciado su interacción con el ADN, y presentan actividades biológicas en líneas celulares cancerígenas [79,142]. En base a estos resultados experimentales, se postula una interacción reversible de los complejos metálicos y el ADNtt, que, por ser complejos plano-cuadrados y debido a la rigidez del quelato dimetilglioximato, pueden intercalar de forma no covalente con los pares de bases nitrogenadas del ADN, así como presentar interacciones covalentes entre los centros metálicos y las mismas.

Tabla 20. Resultados obtenidos de las titulaciones espectroscópicas de los compuestos y complejos metálicos con el ADNtt.

Compuesto	Longitud de onda (nm)	% Hipocromismo	Batocromismo (Δ nm)	Constante de interacción Kb ($\times 10^3 \text{ M}^{-1}$)
BrEt	213,6	81 %	4,8	4 ± 1
	286	67 %	14,4	13 ± 3
CDDP(*)	286	82 %	9,2	$3,2 \pm 0,3$
H2dmg	224,4	31 %	0,4	-
	238,4	44 %	0,8**	4 ± 1
Pd(Hdmg) ₂	290	56 %	4	3 ± 1
	468,8	43 %	0,8	$1,4 \pm 0,1$
Pt(Hdmg) ₂	243,6	61 %	0,8**	$(19 \pm 5) \times 10$

*CDDP = cis-diaminodicloroplatino(II); **Desplazamiento hipsocrómico

b. Electroforesis

El método de electroforesis en gel se emplea para la separación de moléculas [143], un fenómeno que va a depender del tamaño, la carga eléctrica y otras propiedades que determinen la movilidad de las partículas en presencia de un campo eléctrico. Dependiendo de las diferentes conformaciones, cargas y masas en las estructuras de las moléculas, existirán migraciones a diferentes

velocidades. De este modo, se define la movilidad electroforética como la velocidad de migración de las moléculas [144], y esta, a su vez, depende de factores como el pH del medio, intensidad del campo, grupos moleculares cargados, tamaño de las moléculas, concentración, temperatura, entre otros. Conforme a la naturaleza del ADN, la dirección de migración y separación de esta macromolécula va desde el cátodo (polo negativo) hacia el ánodo (polo positivo), en función de los grupos fosfatos presentes en su estructura, los cuales le confiere una carga parcial negativa. De acuerdo a las interacciones entre los complejos y el ADN, se producen cambios conformacionales y estructurales en esta macromolécula (Fig. 39) y, por consiguiente, se establecen formas de migración diferentes, las cuales se pueden monitorear por electroforesis. Los complejos que pueden interactuar con el ADN, cambian su conformación estructural o incluso pueden llegar a degradarlo en su totalidad [145].

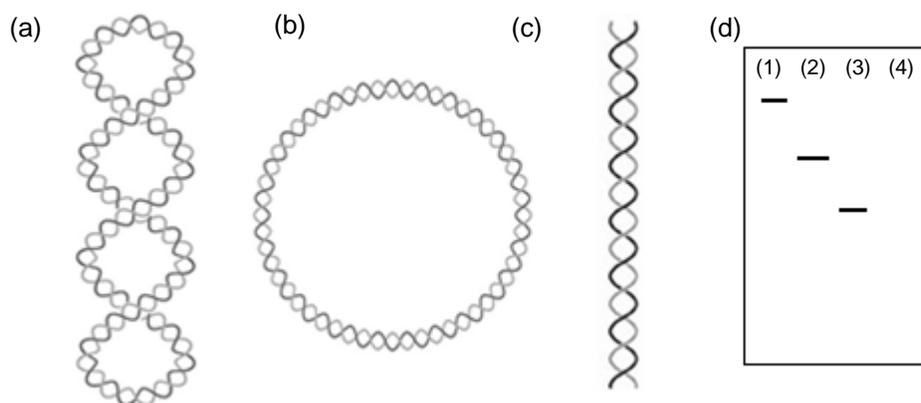


Figura 39. Conformaciones del ADN o plásmido (a) superenrollado (b) circular y (c) lineal. (d) Placa de electoforesis donde se aprecian las migraciones del ADN en conformaciones: (1) circular, (2) lineal, (3) superenrollado y (4) degradación total del ADN.

Con el propósito de ampliar los estudios de las interacciones de los complejos metálicos con el ADN, se recurrió a la electroforesis en gel, a fin de evaluar el posible desenrollamiento del mismo en presencia de los complejos. Adicionalmente, es necesario mencionar que el ADN, específicamente el de bajo peso molecular, se encuentra preferiblemente en una conformación superenrollada y, a partir de esta conformación, se ha evidenciado que, dependiendo de las interacciones de los complejos con el ADN, se producen cambios en su desenrollamiento y por ende migraciones a velocidades diferentes. Los complejos metálicos se incubaron con ADN de bajo peso molecular durante 24 h y, una vez transcurrido este tiempo, se realizaron las corridas electroforéticas en geles de agarosa (Fig. 40). En el primer carril, de cada una de las imágenes, se observa un marcador de peso molecular (M.P.M.) Lambda DNA/HindIII Markers, el cual fue usado para tener como referencia el peso del ADN utilizado, el cual era de 6557 pares de bases. El carril 0 (blanco), corresponde al ADN en ausencia de cualquier analito, disuelto en buffer trizma, en el cual se pueden apreciar dos tipos de conformaciones adoptadas por la macromolécula, la circular con menor movilidad electroforética (mayor tamaño) y la superenrollada con mayor movilidad electroforética (menor tamaño). Seguidamente, se observa el carril denotado con las siglas CDDP, es decir cis-diaminodicloroplatino(II), en el que se incubó dicho compuesto con ADN en una relación molar compuesto/ADN de uno. En dicho carril, no se logra apreciar una variación en la movilidad del ADN con respecto al blanco, esto quiere decir que, bajo las condiciones de trabajo, el complejo no modificó las conformaciones del mismo, a pesar de que es bien conocida la interacción del mismo con el ADN. Finalmente, se aprecian en los carriles del 1 al 4, las relaciones molares compuesto/ADN de 1, 2, 3 y 4 respectivamente, dependiendo del compuesto en estudio.

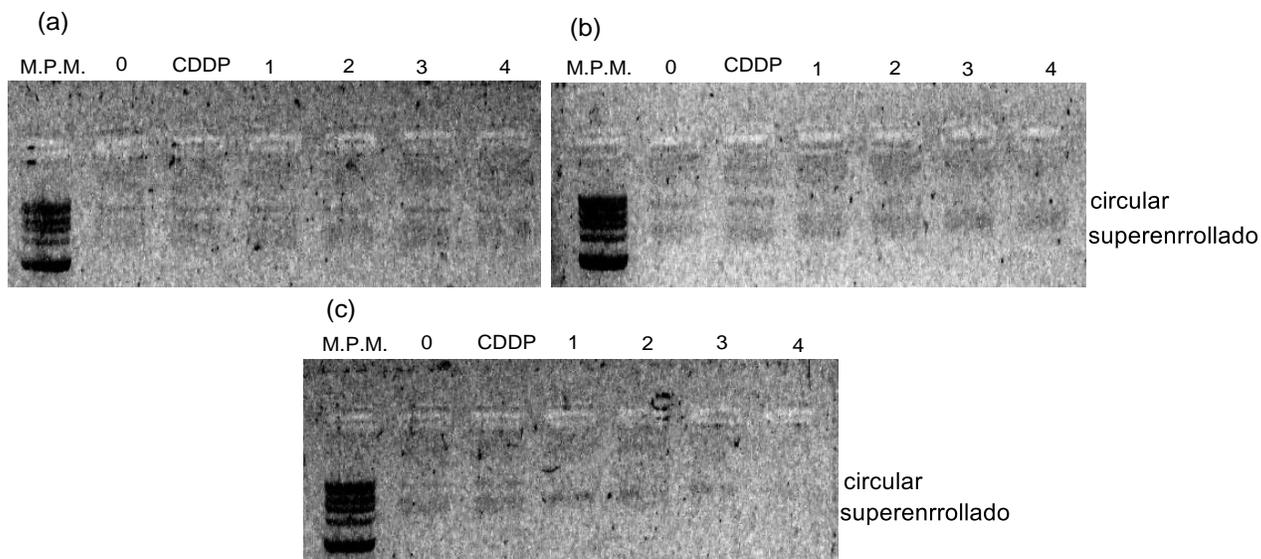


Figura 40. Electroforesis en gel de (a) ligando dimetilglioxima, (b) bis-dimetilglioximato de paladio(II) y (c) bis-dimetilglioximato de platino(II)

En la Fig. 40a, se observa que el ligando dimetilglioxima, a diferentes concentraciones, no genera cambios en la movilidad electroforética del ADN, puesto que se siguen observando las conformaciones circular y superenrollada en cada caso, lo cual indica que el ligando no presenta interacción con el ADN bajo las condiciones de trabajo. En el caso del complejo de paladio(II) (Fig. 40b), se aprecia que, a menores concentraciones ($R_i = 1$ y 2), no se presentan cambios en la conformación del ADN, sin embargo, a mayores concentraciones con $R_i = 3$ y 4 , se observa la ausencia de la conformación circular del ADN, que puede atribuirse al relajamiento o el rompimiento de las hebras de la macromolécula, originando la conformación del ADN lineal que, por ser de menor tamaño, migra a mayor velocidad. Adicionalmente, se observa que la conformación superenrollada tuvo menor desplazamiento, lo que indica que por efecto del complejo metálico, se produjo un elongamiento de la macromolécula, lo que evita la posibilidad de migrar

a mayor velocidad. Todo indica que, a estas concentraciones, se observa de manera difusa una sola intensidad entre las conformaciones circular y superenrollada. En último lugar, la Fig. 40c muestra las migraciones del ADN en presencia del complejo de platino(II). Para los $R_i = 1$ y 2, se aprecia la desaparición de la conformación circular y una menor movilidad electroforética en la conformación superenrollada, atribuyéndose a las razones expuestas anteriormente. Para los valores de $R_i = 3$ y 4, se evidencia una disminución en la intensidad del ADN superenrollado, e incluso para $R_i = 4$ desaparece completamente, lo que indica que el complejo de platino(II) tiene la posibilidad de degradar en su totalidad la macromolécula a mayores concentraciones.

Estos resultados complementan los mostrados en las titulaciones espectroscópicas, ya que el complejo de platino(II) exhibió mayor interacción con el ADN, incluso mayor que el cisplatino, lo que infiere que este compuesto es un candidato viable para futuras pruebas biológicas en cáncer.

c. Competencia entre los complejos tipo $M(Hdmg)_2$ y el aducto BrET-ADN mediante fluorescencia

Algunas moléculas, que generalmente presentan orbitales moleculares conjugados y estructuras rígidas, poseen la particularidad de que, una vez excitados, emiten la energía absorbida de forma relativamente lenta (10^{-9} s). Si el proceso de emisión es desde un estado excitado singlete, se conoce como fluorescencia [146]. El bromuro de etidio presenta fluorescencia debido a su estructura molecular plana y aromática (Fig. 41), asimismo, interacciona con el ADN de manera no covalente, puesto que se intercala entre las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos [139,147]. Gracias a la intercalación que ocurre entre el bromuro de etidio con el ADN, se pueden monitorear las

perturbaciones ocasionadas en la fluorescencia del aducto previamente formado, por la adición de alícuotas de una solución de complejo metálico. Estos cambios se siguen por la variación en los espectros de emisión, los cuales pueden tener disminución o aumento en la intensidad del máximo de emisión, producto de la competencia que presente el complejo metálico con el aducto BrEt-ADN [147].

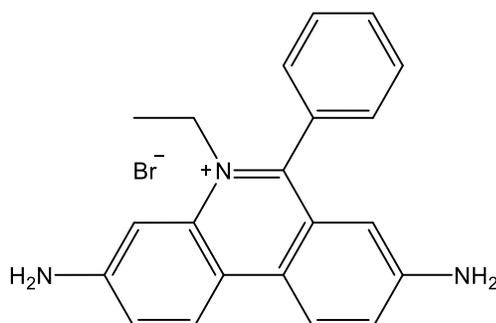


Figura 41. Estructura molecular del bromuro de etidio

En el caso de producirse una disminución en la intensidad de emisión del aducto BrEt-ADN, por adición de un nuevo compuesto, se dice que se “apaga” la fluorescencia del mismo (*quenching*) [147,148]. Puesto que el segundo compuesto añadido puede interactuar con el ADN o, incluso, desplazar al bromuro de etidio, es posible establecer una competencia de intercalación con el ADN. Esto da como resultado que la molécula excitada “A*” (aducto BrEt-ADN), al chocar o interactuar con un segundo compuesto “Q” en su estado fundamental, pierda o transfiera su energía a ésta, quedando inmediatamente excitada:



En tal sentido, mediante las titulaciones espectrofluorimétricas, se puede calcular la magnitud de interacción presente entre los complejos metálicos y el ADN, siguiendo el modelo teórico “Stern-Volmer” [149,150]:

$$\frac{I_0}{I_{max}} = 1 + K_{sv}[Q] \quad (6)$$

Donde I_0 es la intensidad de emisión inicial, I_{max} es la intensidad de emisión en cualquier punto de la titulación, $[Q]$ es la concentración total del complejo y K_{sv} es la constante de Stern-Volmer. De esta manera, una gráfica de I_0/I_{max} contra $[Q]$ permite obtener, a través de la pendiente, la constante de interacción.

Adicionalmente, se describe otro método para el cálculo de la constante de interacción complejo-ADN, el cual se basa en el modelo teórico de "Scatchard" [149,150], y este se utiliza para establecer interacciones entre macromoléculas y moléculas pequeñas mediante el monitoreo de cambios en las bandas de transferencia de carga o en los sistemas π presentes en el ADN:

$$\frac{r}{[C_L]} = K_b(n - r) \quad (7)$$

Donde r es el número de moles de complejo enlazado a 1 mol de ADNtt, n es el número de sitios potencialmente enlazados por moléculas de complejo, K_b es la afinidad del complejo por interactuar con los sitios disponibles del ADN y $[C_L]$ es la concentración del ligando o complejo metálico libre. La concentración libre es igual a $[C_L] = C(1 - a)$, donde C es la concentración total y el parámetro "a" se calcula a partir de la relación $a = (A_f - A)/(A_f - A_b)$, donde A_f y A_b son las absorbancias del complejo libre y enlazado respectivamente, y A es la absorbancia en cualquier punto de la titulación. De este modo, a partir de una gráfica de $r/[C_L]$ contra r , se obtiene la constante de interacción K_b a través de la pendiente de la curva.

Finalmente, para concluir con las pruebas de interacción complejo-ADN, se realizó el análisis espectrofluorométrico, en el que se siguieron los cambios en los espectros de emisión del aducto BrEt-ADN, mediante la adición de alícuotas de soluciones de los complejos metálicos en estudio. El espectro de emisión del aducto BrEt-ADN, presenta una banda en 600 nm, característica de transiciones electrónicas del estado $\pi^* \rightarrow \pi$, debido al sistema π altamente conjugado del bromuro de etidio [151]. Generalmente, cuando se titularon las soluciones del aducto BrEt-ADN con las soluciones de los complejos, aumentando progresivamente su concentración, se observó una disminución en la intensidad del máximo de emisión (excepto en el caso del espectro electrónico del complejo de paladio), como se puede observar en la Fig. 42. Estas variaciones en los espectros de emisión, corroboran los resultados obtenidos previamente por los estudios espectroscópicos y electroforéticos, los cuales indican una interacción de los complejos metálicos con el ADN.

En la Fig. 42a, se observa la titulación fluorométrica del aducto BrEt-ADN con azul de bromofenol, el cual fue usado como blanco positivo, ya que se conoce ampliamente como agente intercalador y, se ha evidenciado que este compuesto posee la capacidad de desplazar el BrEt intercalado en el ADN. De este modo, para el azul de bromofenol se calculó una constante de interacción por el modelo de "Stern-Volmer" de $4,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, lo que indica un *quenching* efectivo debido a la disminución en la intensidad de emisión. En la Fig. 42b, se aprecia la titulación realizada con el ligando dimetilglioxima, en la que se obtuvo una disminución pequeña de la intensidad de emisión, en comparación con los otros compuestos en estudio. No obstante, se determinó la constante K_{sv} ($1,5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) con una buena correlación lineal, y puesto que el ligando propiamente no presenta una interacción con el ADN, se atribuye este valor a posibles interacciones entre el

ligando y el bromuro de etidio “desactivando” en cierta medida la fluorescencia en el aducto BrEt-ADN.

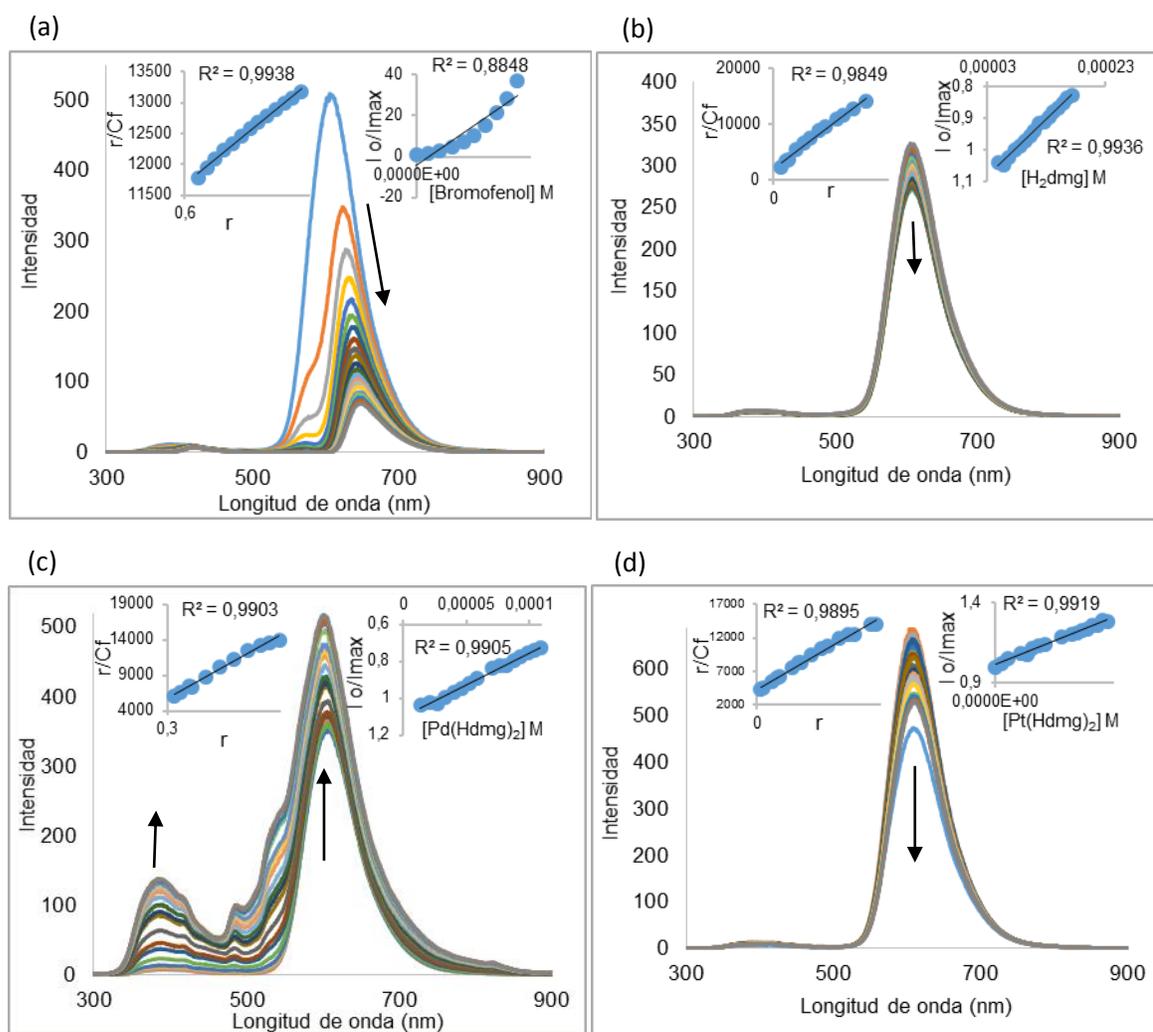


Figura 42. Titraciones espectrofluorimétricas del aducto BrEt-ADNtt con (a) azul de bromofenol, (b) ligando dimetilgloxima, (c) bis-dimetilgloximato de paladio(II) y (d) bis-dimetilgloximato de platino(II). En la parte superior izquierda se muestra relación lineal de la constante K_b y la parte superior derecha la relación lineal de la constante K_{sv} .

En el caso de la titulación realizada con el complejo de paladio(II) (Fig. 42c), se observó un aumento en la intensidad de emisión. Otero *et al.* [138] obtuvieron resultados similares para un complejo de cobre(I), en los que sugieren, que el complejo metálico puede interaccionar con el ADN, de forma tal que se encuentre protegido del ambiente polar del solvente, y se ubique dentro de las bases nitrogenadas de la macromolécula (ambiente hidrofóbico), generando una extensión del sistema π , y favoreciendo la interacción. En este sentido, se propone una interacción del complejo paladio(II)-ADN, sin el desplazamiento del bromuro de etidio de la biomolécula, ya que no ocurre el *quenching* esperado. En la Fig. 42d, se observa la titulación del aducto BrEt-ADN con el complejo de platino(II), en el que se presentó una disminución de la intensidad de emisión, posiblemente por la intercalación u otra interacción que logró disminuir la emisión del bromuro de etidio. Wang *et al.* [152] observaron la disminución en la intensidad de emisión en el aducto BrEt-ADN al titular con complejos de rutenio(II), proponiendo que los mismos logran desplazar al bromuro de etidio del aducto, mediante una interacción intercalativa. Yan *et al.* [153] reportaron el mismo comportamiento para complejos de cobre(II), demostrando que algunas moléculas de BrEt son desplazadas del sistema BrEt-ADN, luego de interaccionar con los complejos.

Adicionalmente, se obtuvieron constantes K_{sv} para los complejos metálicos de orden de magnitud $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ (Tabla 21), cuyos órdenes de magnitud son menores a los encontrados en la literatura [151,154,155]. Finalmente, con el objeto de estudiar en forma más clara la interacción de los complejos con el ADN, se calculó la constante de interacción por el modelo de Scatchard, K_b , la cual propone sistemas de unión entre macromoléculas y complejos metálicos. En el caso de los complejos, se obtuvieron constantes de orden de magnitud $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, y es notorio que no existe variación significativa entre las mismas. Shtemenko *et al.* [156] determinaron una constante K_b con un valor de $2,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ para un

complejo de renio(III), y concluyeron una interacción no intercaladora entre el complejo metálico y el ADN.

De esta manera, basados en todos los análisis realizados por medio de la fluorescencia, se puede concluir que los complejos no interaccionan con el ADN de manera intercalativa. Por esta razón, se postulan interacciones débiles con el ADN, del tipo no covalentes, como interacciones por apilamiento $\pi-\pi$ o interacciones que ocasionen curvaturas o torceduras en el ADN [157]. En todo caso, los complejos de paladio(II) y platino(II) resultan candidatos prometedores para futuras pruebas biológicas como drogas con actividad antineoplásica.

Tabla 21. Constantes de interacción calculadas para establecer la competencia entre el aducto BrEt-ADN con los compuestos en estudio.

Compuestos	Constante de interacción C-ADN	
	Scatchard	Stern-Volmer
	$K_b (x 10^3 M^{-1})$	$K_{sv} (x 10^3 M^{-1})$
Bromofenol	$1,26 \pm 0,08$	$(46 \pm 3) \times 10$
H ₂ dmg	$5,7 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,2$
Pd(Hdmg) ₂	7 ± 1	$3,8 \pm 0,4$
Pt(Hdmg) ₂	$4,5 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$

9. CONCLUSIONES

Se sintetizaron por diversos métodos libres de solventes tipo mecanoquímica y microondas, los complejos bis-dimetilglioximatos de Ni(II), Pd(II) y Pt(II). Se observó una ventaja notable en el tiempo de reacción con respecto a los métodos tradicionalmente reportados y, en todos los casos la síntesis por microondas es el método más rápido. Así mismo, tanto el ligando como los complejos metálicos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas tales como IR, y Uv-visible. A partir de estos métodos se obtuvo suficiente evidencia que indica la formación de complejos $[M(II)(Hdmg)_2]$ y mediante la espectroscopia de absorción electrónica interpretada utilizando la teoría de campo cristalino (ligando), se determinó que los complejos metálicos de níquel(II), paladio(II) y platino(II) tienen una geometría plano cuadrada, que se corresponde con lo reportado en la literatura para complejos de este tipo. Mediante el método de las variaciones continuas (método de Job) se determinaron que los complejos sintetizados poseen una relación estequiométrica 1:2 metal:ligando, que corresponde a una fórmula $[M(II)(Hdmg)_2]$. Los estudios realizados de titulación espectroscópica, electroforesis y titulaciones fluorométricas permitieron evaluar la interacción del ligando y de los complejos de paladio(II) y platino(II) con el blanco de acción ADN, encontrando que la dimetilglioxima no presenta interacción, mientras que los complejos $[M(II)(Hdmg)_2]$ si presentan interacciones (intercalación, electrostáticas o covalentes) y, especialmente los complejos de paladio(II) y platino(II), presentaron resultados prometedores que los hacen candidatos idóneos para futuras evaluaciones de su actividad antineoplásica y pruebas *in vitro* con distintos tipos de células cancerígenas, así como la evaluación con otros blancos de acción.

10. RECOMENDACIONES

- Evaluar las síntesis de los complejos metálicos, usando el método de alta presión como método alternativo, a fin de verificar nuevos métodos libres de solventes que sean amigables con el medio ambiente.
- Verificar, mediante RMN-¹H y RMN-¹³C, así como espectrometría de masas y análisis elemental, los productos de reacción obtenidos.
- Realizar estudios electroquímicos a través de la voltamperometría cíclica (VC), con objeto de establecer los potenciales de óxido-reducción y evaluar la reversibilidad electroquímica del sistema M(II)/M(I).
- En los estudios electroforéticos, se recomienda utilizar un gel de acrilamida, a fin de obtener una mejor resolución en las imágenes, puesto que con este gel se obtienen mejores separaciones en las corridas electroforéticas.
- Se sugiere realizar pruebas adicionales de interacción complejo-ADN, como estudios de viscosidad, dicroísmo circular, temperatura de descomposición, entre otros, con la finalidad de evaluar de manera más amplia las interacciones mostradas por parte de los complejos metálicos.
- Se recomienda realizar estudios de competencia mediante titulaciones fluorométricas utilizando intercaladores más débiles, con el objeto de evaluar de forma más específica la capacidad de los complejos de desplazar a otras moléculas diferentes al bromuro de etidio.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Reedijk J. Bioinorganic Chemistry. Leiden University: Elsevier inc. 2013.
- [2] YiLu Y, Chen K, Zhao Y, Wang P, Sun W. Metal-organic frameworks with catalytic centers: From synthesis to catalytic application. Nanjing University, China. C Chem Rev. Elsevier, inc. 2018.
- [3] Zhao J, Wang D, Xu G, Gou S. Improve the anticancer potency of the platinum(II) complexes through functionalized leaving group. J Inorg Biochem. Elsevier, inc. (175) 2017; 20-28.
- [4] Shubha G, Tejaswini M, Lakshmi K. Advanced material for newer applications. Elsevier, inc; (5) 2018; 2541-2546.
- [5] Fasciotti M. Perspectives for the use of biotechnology in Green chemistry applied to biopolymers, fuels and organic synthesis: from concepts to a critical point of view. Elsevier, inc. (6) 2016; 82-89.
- [6] Nanoparticles in Science and Technology. (8) p. 175.
- [7] Peana M, Nurchib V, Lachowicz J, Crisponib G, Zoroddua M. "Noble metals in medicine: Latest advances. Coor Chem Rev. Elsevier. 2014.
- [8] Properties on inorganic compounds. Env Inorg Chem for Eng. Elsevier in. 2017; 171-229.
- [9] Fuertes M, Pérez J. Química Bioinorgánica. Una ciencia interdisciplinar en desarrollo. Universidad Autónoma de Madrid.
- [10] Jürgens S, Herrmann W, Kühn F. Rhenium and technetium base radiopharmaceuticals: Development and recent advances. Germany. J Org Chem. Elsevier. (751) 2014; 83-89.
- [11] Nolan E, Shionoya M. Bioinorganic chemistry: Recent advances in bioinorganic chemistry. Editorial overview. 2014.
- [12] Sabine Rijt, Sadler P. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. D Disc Today. Elsevier. (14) 2009; 1089-1097.
- [13] Sheikhpour M, Barani L, Kasaeian, A. Biomimetics in drug delivery systems: A critical review. Iran. J of Con Rel. 2017.
- [14] Chu Y, Hou J, Boyer C, Richardson J, Liang K, Xu J. Biomimetic synthesis of coordination network materials: Recent advances in MOFs and MPNs. Australia. Ap Mat Today. Elsevier. (10) 2018; 93-105.

- [15] Karam M, Muhammad A, Hussein H, Malik A. Biomimetic building skins: An adaptative approach. Malaysia. *Ren and Sust Ener Rev. Elsevier.* (79) 2017; 1472-1491.
- [16] Contreras R. *Química Verde: haciendo química amigable con el medio ambiente.* Ediciones del CDCHTA-UULA, Mérida. Primera Ed. 2014.
- [17] Lewandowski T. *Green Chemistry.* Seattle. *Enc of Tox. Elsevier, inc.* (2) 2014; 471-472.
- [18] Dhingra M, Mukherjee R, Venkateshan M, Zingde M. Novel complexes of neutral and anionic dimethylglyoxime. India. *J Inor Nucl Chem.* (38) 1976; 1259-1262.
- [19] Rath M, Priya L, Dash B, Rauf A, Sanjay K. Recovery of dimethylglyoxime (DMG) from Ni-DMG complexes. India. *Hydrom. Elsevier.* (176) 2018; 229-234.
- [20] Roy K, Kar S, Narayan R. *Computational Chemistry.* India. *Under Bas of QSAR for App in Pharm Sci and Risk Ass.* Academic Press. 2015; 151-189.
- [21] Basolo F, Jhonson R. *Química de los compuestos de coordinación.* Barcelona: Editorial Reverté, S.A; 1980.
- [22] Constable E, Housecroft C. Coordination chemistry: the scientific legacy of Alfred Werner[†]. *Chem. Soc. Rev.*, (42) 2013; 1429-1439.
- [23] Lee J.D. *Concise Inorganic Chemistry.* 4th Ed. London : Champman & Hall. 1991.
- [24] Ribas J. *Coordination Chemistry.* Germany: Wiley-VCH. 2008.
- [25] Rodgers G. *Química Inorgánica.* 1ed. Madrid: Editorial Mc.Graw.Hill Interamericana, S.A. 1995.
- [26] Lawrance G. *Introduction to coordination chemistry.* 1ed. Chippenham: Wiley. 2010.
- [27] Contreras R. *El origen del color en la naturaleza. Una introducción a la química del color.* 1ed. Venezuela. Publicaciones Vicerrectorado Académico, Universidad de Los Andes. 2007.
- [28] Badui, S. *Química de los Alimentos.* 4ed. México: Pearson Education. 2006.
- [29] Jolly W. *Principios de química inorgánica.* 2ed. Cali, Colombia: Mc Graw Hill. 1991.
- [30] Reyner-Canham G. *Química Inorgánica Descriptiva.* 2ed. México. Pearson y Prentice Hall. 2000.

- [31] Kobayashi S, Mori Y, Yamashita Y. *Comprehensive Coordination Chemistry II*. New York. Elsevier Pergamon. (2) 2004.
- [32] Wu Z, Cravotto G, Gaudino E, Giacomino A, Medlock J, Bonrath W. Ultrasonically improved semi-hydrogenation of alkynes to (Z)-alkenes over novel lead-free Pd/Boehmite catalysts. *Ultrasonics Sonochemistry*. (35) 2017; 664-672.
- [33] Day R, Underwood A. *Química analítica cuantitativa*. 5ed. España. Prentice Hall Hispanoamérica. 1995.
- [34] Burriel F, Lucena F, Arribas S, Hernández J. *Química Analítica Cuantitativa*. 17ed. Madrid. 1999.
- [35] Contreras RR. *Los alimentos: una introducción a sus aspectos químicos*. Mérida, Venezuela: Ediciones del CDCHTA-ULA. 2013.
- [36] Rose J. *Trace elements in health. A review of current issues*. Butterworth-Heinemann. 1983.
- [37] Howland MA. *Antidotes in Depth. Dimercaprol (BAL)*. En Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ed. Stamford. Appleton and Lange. 1988.
- [38] Contreras RR., Aranguren J., Bellandi F., Gutiérrez A. (2012). Una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos. *CIENCIA*, 20, 15-24.
- [39] Beyer L, Fernández V. *Química Inorgánica*. 1ed. Barcelona. Editorial Ariel. 2000.
- [40] Cox P. *Inorganic Chemistry*. New College, Oxford. 2ed. Bios Scientific Publishers. 2004.
- [41] Contreras R. *Algo más sobre los alimentos: una vision desde la química*. Mérida. 2006.
- [42] Cotton F, Wilkinson G. *Química Inorgánica Avanzada*. 4ed. México. Editorial Limusa. 2006.
- [43] Sharpe A. *Química Inorgánica*. 2ed. España. Editorial Reverté. 1993.
- [44] Rincón L. *Enlace químico*. Escuela Venezolana para la Enseñanza de la Química. Mérida, Venezuela. 2005.
- [45] Miessler G, Tarr D. *Inorganic Chemistry*. 3ed. Minnesota: Pearson Education.
- [46] Pearson R. *Hard and Soft Acid Bases. The Evolution of a Chemical Concepts*. *Coord. Chem. Rev.* 1990; 100: 403.
- [47] Lichtfouse E, Schwarzbauer J, Robert D, editores. *Environmental Chemistry. Green Chemistry and Pollutants in Ecosystems*. Germany: Springer, 2005.

- [48] Sheldon R, Arends I, Hanefeld U. Green Chemistry and Catalysis. 1 ed. Germany. Wiley-vch; 2007.
- [49] Anastas P, Warner J. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York. (30) 1998.
- [50] Anastas P, Lankey R. Life cycle assessment and Green chemistry: the yin and yang of industrial ecology. Royal Soc of Chem. (2) 2000; 289-295.
- [51] James S, Adams C, Bolm C, Braga D, Collier P, Friscié T, et al. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. Chem Soc Rev. (41) 2012; 413-447.
- [52] Boldyreva E. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? Chem Soc Rev. RSC Publishing. 2013.
- [53] Varma R. Solvent-free organic syntheses. Using supported reagents and microwave irradiation. Texas. 1999.
- [54] Hayes B. Microwave Synthesis. Chemistry at the speed of light. CEM publishing. U.S.A. 2002.
- [55] Rao K, Vaidhyanathan B, Ganguli M, Ramakrishnan A. Synthesis of inorganic solids using microwaves. Chem Mater. (11) 1999; 882-895.
- [56] Ritter S, Washington E. Microwaves stay fast and mystical. Cen Acs Org. 2014; 26-28.
- [57] Thorn R. Some theoretical significances of high temperature chemistry. Advan in High Temp Chem. Elsevier. (3) 1971; 1-33.
- [58] Goldfinger P. A definition of high temperatura chemistry. Advan in High Temp Chem. Elsevier. (1) 1967; 1-5.
- [59] Xu R, Su Q. Modern Inorganic Synthetic Chemistry. High Temperature Synthesis. China. Elsevier; 2017. p. 9-43.
- [60] Thorn R, Winslow G. Valence states in high temperatura chemistry; energetic structures in transitional elements. Advan in High Temp Chem. Elsevier. (1) 1967; 153-191.
- [61] Reedijk, J. Bioinorganic Chemistry. Ref Module in Chem. Molecular Sci and Chem Eng. Elsevier, inc; 2013.
- [62] Roat-Malone R. Bioinorganic Chemistry. A shrot course. 2nd ed. Chestertown (MD): Wiley-Interscience; 2007.
- [63] Crichton R. Biological inorganic chemistry. An introduction. 1st ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier publications; 2008.

- [64] Thomas G. Fundamentals of medicinal chemistry. University of Portsmouth (UK): Wiley editorial; 2003.
- [65] Housecroft C, Sharpe A. Inorganic Chemistry. Inlgarerra. Pearson. 2012; 51-110.
- [66] Crichton R. Biological inorganic chemistry: Metals in medicine and metals drug. Elsevier publications; 2019.
- [67] Hammann C, Heerkens C, Hagen C, Zadpoor A. Direct submicron patterning of titanium for bone implants. The Netherlands. 2018.
- [68] Schmidt M, Tuuri R, Dharsee A, Attaway H, Fairey S, Borg K, et al. Antimicrobial copper alloys decreased bacteria on stethoscope surfaces. A J Inf Control. Elsevier. 45 (6) 2017; 642-647.
- [69] Cuevas A, Castro R, Sánchez J, López H, Barba-Behrens N. Medicinal Inorganic Chemistry: vanadium, platinum, gold. Mexico. Edu Quí. 23 (1). 2012. 33-40.
- [70] Sun Y. Bismuth: Environmental Pollution and Health Effects. China. Enc Env Health. Elsevier. 2011; 414-420.
- [71] Thomas G. Fundamentals of medicinal chemistry. University of Portsmouth (UK): Wiley editorial; 2003.
- [72] "Organización mundial de la salud". Disponible en: <http://www.who.int/es/>
- [73] Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. Nature. (205) 1965; 698-699.
- [74] Navarro M, Cisneros E. El AND y sus interacciones con complejos metálicos. Revista de la Sociedad Venezolana de Química. (26) 2003; 15-20.
- [75] Benjamin K, Grant M, Benjamin H, Manohar M, Orkey N, Aldrich J. Transition metal based anticancer drugs. Current Topics in Med Chem. (11) 2011; 521-542.
- [76] Fasciotti M. Perspectives for the use of biotechnology in Green chemistry applied to biopolymers, fuels and organic synthesis: from concepts to a critical point of view. Sust Chem and Pharm. Elsevier, inc. (6) 2017; 82-89.
- [77] Tickner J, Becker M. Mainstreaming green chemistry: The need for metrics. Current Opinion in Green and Sust Chem. Elsevier, inc. (1) 2016; 1-4.
- [78] Contreras R, Gutiérrez J, Arangures J. Compuestos organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve Revisión. Mérida, Venezuela.

- [79] Kashanian S, Shahabadi N, Roshanfekar H, Shalmashi K, Omidfar K. DNA binding studies of PdCl₂(LL) (LL = chelating diamine ligand: N,N-dimethyltrimethylenediamine) complex. *Biochem.* (73) 2008; 929-936.
- [80] Adams R, Kamm O. Organic chemical reagents. Dimethylglyoxime. [Contribution from the chemical laboratory of the University of Illinois]. 1918; 1281-1289.
- [81] Semon W, Damerell R. A simplified Method for the preparation of dimethylglyoxime. (47) 1925; 2033-2039.
- [82] Charles R, Freiser H. Structure and behavior of organic analytical reagents. V dimethylglyoxime and its oxygen monomethyl ether. (11) 1954; 101-110.
- [83] Burger K, Ruff I, Ruff F. Some theoretical and practical problems in the use of organic reagents in chemical analysis. IV infra-red and ultra-violet spectrophotometric study of the dimethylglyoxime complexes of transition metals. *J Inorg Nucl Chem.* (27) 1965; 179-190.
- [84] Gregoire D, Chow A. Separation of platinum and palladium with silicone-rubber foam treated with dimethylglyoxime. (22) 1974; 453-458.
- [85] Dhingra M, Mukherjee R, Venkateshan M, Zingde M. Novel complexes of neutral and anionic dimethylglyoxime. *J Inorg Nucl Chem.* (38) 1976; 1259-1262.
- [86] Pang I, Stynes D. Kinetics of reversible binding of carbon monoxide and benzyl isocyanide to ferrous dimethylglyoxime complexes. *Inorg Chem.* (16) 1977; 590-594.
- [87] Yoshida T. An X-ray photoelectron spectroscopic study of dioxime metal complexes. *Bulletin of the Chem Soc of Japan.* (51) 1978; 3257-3260.
- [88] Wang J, Varughese K. Determination of traces of palladium by adsorptive stripping voltammetry of the dimethylglyoxime complex. *Analytica Chimica Acta.* (199) 1987; 185-189.
- [89] Zhao Z, Gao Z. Single sweep polarography of palladium-dimethylglyoxime complex. *J Electroanal Chem.* (256) 1988; 65-75.
- [90] Panja P, Bala S, Pal C, Ghosh P. Infrared spectroscopic studies of dimethylglyoxime chelates of nickel, cobalt, copper, palladium and platinum. *J of Mol Struct.* (249) 1991; 277-283.
- [91] Ramírez S, Gordillo G, Posadas D. The reduction of nickel dimethylglyoxime complex preadsorbed on mercury. *J of Electroanal Chem.* (431) 1997; 171-181.
- [92] Iwai S, Kamata T, Murata S, Yamamoto K, Ohta T. Wavepacket motion during thermalization of self-trapped exciton driven by an intramolecular vibration in one-

dimensional platinum dimethylglyoxime complex. *J of Luminescence*. (87-89) 2000; 629-632.

[93] Kovács A, Szabó A. Structure and molecular vibrations of dimethylglyoxime. *Journal of Molecular Structure*. 2003; 615-619.

[94] Hihara G, Satoh M, Uchida T, Ohtsuki F, Miyamae H. Mechanochemical syntheses of complexes through solid–solid reactions of divalent transition metal salts (Ni(II) or Cu(II)) with dimethylglyoxime. *Solid State Ionics*. Elsevier. (172) 2004; 221-223.

[95] Tokalioglu S, Oymak T, Kartal S. Determination of palladium in various samples by atomic absorption spectrometry after preconcentration with dimethylglyoxime on silica gel. *Analytica Chimica Acta*. (511) 2004; 255-260.

[96] Golikand A, Asgari M, Maragheh M, Shahrokhian S. Methanol electrooxidation on a nickel electrode modified by nickel-dimethylglyoxime complex formed by electrochemical synthesis. *J of Electroanal Chem*. (588) 2006; 155-160.

[97] Pan L, Qin Y, Hu B, Jiang Z. Determination of nickel and palladium in environmental samples by low temperature ETV-ICP-OES coupled with liquid-liquid extraction with dimethylglyoxime as both extractant and chemical modifier. *Chem Res Chinese*. (23) 2007; 399-403.

[98] Pang H, Lu Q, Li Y, Gao F. Facile synthesis of nickel oxide nanotubes and their antibacterial, electrochemical and magnetic properties. *Chem Comm*. 2009; 7542-7544.

[99] Gramlich A, Moradi A, Robinson b, Kaestner A, Schulin R. Dimethylglyoxime (DMG) staining for semi-quantitative mapping of Ni in plant tissue. *Environm and Exp Botany*. (71) 2011; 232-240.

[100] Asghar A, Azim Y, Kumar A, Pradeep C. Mechanochemical synthesis and structural characterization of three novel cocrystals of dimethylglyoxime with N-heterocyclic aromatic compounds and acetamide. *Jour of Molec Struct*. 2017.

[101] Rath M, Behera L, Dash B, Sheik A, Sanjay K. Recovery of dimethylglyoxime (DMG) from Ni-DMG complexes. *Hydrometallurgy*. (176) 2018; 229-234.

[102] Welcher F. *Organic Analytical Reagents*. Van Nostrand, New York. (3) 1947; 209.

[103] Bigotto A, Galaso V, De Alti G. Infrared spectra of transition metal glyoximates. *Spectrochimica Acta*. (27) 1971; 1659-1670.

- [104] Yamamoto K, Kamata T, Yoshida Y, Yase K, Fukaya T, Mizukami F, Ohta T. Mix-Crystallization of two dioxime platinum complexes by coevaporation for synthesizing one-dimensional superstructure. *Chem. Mater.* (10) 1998; 1343-1349.
- [105] Calleri M, Ferraris G, Viterbo D. *Acta Cryst.* (22) 1967; 468.
- [106] Calleri M, Ferraris G, Viterbo D. *Inorg. Chim.* (1) 1967; 297.
- [107] Nakahara A. *Chem Soc. Jpn.* (27) 1954; 560.
- [108] Basu G, Belford R. *Inorg. Chem.* (3) 1964; 1361.
- [109] Drago R. *Physical methods in inorganic chemistry*. 3 ed. New York: Reinhold Publishing Corporation; 1967.
- [110] Solomon E, Lever A. *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy*. Hoboken-New Jersey: Wiley.
- [111] Brisdon A. *Inorganic spectroscopic methods*. United States: Oxford Science Publications; 1998.
- [112] K. Nag, D. S. Joardar. Metals Complexes of Sulfur-Nitrogen Chelating Agents. 2-Aminocyclo-pentene-1-Dithiocarboxylic Acid Complexes of Ni(II), Pd(II), and Pt(II). *Inorg. Chim. Act.* 14 (1975), 133-141
- [113] K. Nag, D. S. Joardar. Metals Complexes of Sulfur-Nitrogen Chelating Agents. 2-Ethylaminocyclopentene-1-dithiocarboxylic Acid Complexes of Ni(II), Pd(II), Pt(II), Co(II), Co(III), and Cu(II). *Can. J. Chem.* 54 (1976), 2827.
- [114] S. K. Mondal, D. S. Joardar, K. Nag, "Metal Complexes of Sulfur-Nitrogen Chelating Agents. 7. N,N'-Ethylenebis (methyl – 2 – amino – 1 – cyclopentene - dithiocarboxylate) Complexes of Ni(II), Pd(II), Co(II) and Cu(II)", *Inorg. Chem.* 17 (1978), 1, 191-193.
- [115] Angelici R. *Técnicas y síntesis en química inorgánica*. 1era Ed. Barcelona-España: Editorial Reverté. 1997.
- [116] Mansour F, Danielson N. Ligand exchange spectroscopic method for the determination of mole ratio in metal complexes. *Microchemical Journal.* (103) 2012; 47-78.
- [117] Harvey K, Porter G. *Introduction to physical inorganic chemistry*. Tokyo-Japan: Addison-Wesley. 1965
- [118] Basolo F, Johnson R. *Coordination Chemistry*. Menlo Park, California: WA Benjamin. 1964.
- [119] Chang R. *Principios de espectroscopia*. Madrid: Editorial AC. 1997.

- [120] Keresztury G, Holly S, Marzocchi. Vibrational spectra of crystalline dimethylglyoxime, $\text{HON}=\text{CCH}_3-\text{CH}_3\text{C}=\text{NOH}$. *Spectrochimica Acta*. Northern Ireland. (33) 1977; 29-36.
- [121] Nakamoto K. Infrared and raman spectra of organic and coordination compounds. 5 ed. New York: John Wiley & sons, Inc. 1997.
- [122] Cramer C. Essentials of computational chemistry: theories and models. 2nd ed. Wiley: Chichester. West Sussex, England; Hoboken, N.J. 2004.
- [123] Cuevas G, Cortés F. Introducción a la química computacional. México: Fondo de Cultura Económica. 2003.
- [124] Jensen F. Introduction to computational chemistry. Wiley: Chichester. West Sussex, England; Hoboken, N.J. 2017.
- [125] Taketa K, Sasaki T, Hayashi J, Kagami S, Shirota I, Yakushi K. X-ray and optical studies of one-dimensional bis(dimethylglyoximate)Pd(II), $\text{Pd}(\text{dmg})_2$ at high pressures. *Journal of physics: Conference series*. (215) 2010
- [126] Shirota I, Konno M, Taniguchi Y. Electrical and optical properties and crystal structure of bis(dimethylglyoximate)Pt(II) at high pressures. *Synthetic metals*. (29) 1989; 123-128.
- [127] Bruce-Smith I, Zakharov B, Stare J, Boldyreva E, Pulham C. Structural properties of nickel dimethylglyoxime at high pressure: single-crystal X-ray diffraction and DFT studies.
- [128] Schmuck C, Wennemers H. Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications. Wiley-VCH. 2004; 175-182.
- [129] Nolte N, Schatzschneider U. Bioinorganic Chemistry A practical course. Walter de Gruyter, Berlin. 2009; 31- 49.
- [130] Ruiz V, Olives A, Martín M. Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies Intech. (3) 2011; 65-90.
- [131] Rocha M. Mini Review Revisiting the Neighbor Exclusion Model and Its Applications. *Biopolymers*. (93) 2009; 1-7.
- [132] Patel M, Bhatt B, Dosi P. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. (110) 2013; 20–27.
- [133] Patel M, Bhatt B, Dosi P. Synthesis and evaluation of gold(III) complexes as efficient DNA binders and cytotoxic agents. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. (110) 2013; 20–27.
- [134] Ruiz V, Olives A, Martín M, Ribelles P. An Overview of Analytical Techniques Employed to Evidence Drug-DNA Interactions. Applications to the Design of

Genosensors, Biomedical Engineering, Trends, Research and Technologies. Intech. (3) 2011; 65-90.

[135] Ajloo D, Moghadam M, Ghadimi K, Ghadamgahi M, Saboury A, *et al.* Synthesis, characterization, spectroscopy, cytotoxic activity and molecular dynamic study on the interaction of three palladium complexes of phenanthroline and glycine derivatives with calf thymus DNA. *Inorg Chim Acta.* (430) 2015; 144-160.

[136] Zhang Q, Wu A, Yuan W, Wang H, Liu M, Yu K. Synthesis, cristal structure and interaction with DNA and HSA of (N,N'-dibenzylethane-1,2-diamine) transition metal complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry.* (102) 2008; 2026-2034.

[137] Navarro M, Castro W, Higuera-Padilla A, Sierraalta A, Abad M, Taylor P, Sánchez-Delfgado R. Synthesis, characterization and biological activity of trans-platinum(II) complexes with chloroquine. *Journal of Inorganic Biochemistry.*)105= 2011; 1684-1691.

[138] Otero Y, Castro W, González S, Vidal A, Fernández M, Taylor P, *et al.* A new complex of copper-phosphole. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity. *Inorganica Chimica Acta.* (453) 2016; 538-546.

[139] Fuller W, Waring M. A molecular model for the interaction of ethidium bromide with deoxyribonucleic acid. 1964; 805-808.

[140] Florio S, Pagnini G, Pagnini U, Crispino A. Effect of cis-diamminedichloroplatinum(II) on rat thymocyte membrane potencial. *Journal of chemotherapy.* (8) 1996; 147-153.

[141] Moreno V, Onoa G, Cervantes G, Prieto M. Study of the interaction of DNA with cisplatin and other Pd(II) and Pt(II) complexes by atomic force microscopy. *Nucleic Acids Research.* (26) 1998; 1473-1480.

[142] Patel M, Patel C, Joshi H, Thakor K. DNA interaction and cytotoxic activities of square planar platinum(II) complexes with N, S-donor ligands. *Spectrochimica Acta Parta A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* (127) 2014; 261-267.

[143] García H. Electroforesis en geles de poliacrilamida: fundamentos, actualidad e importancia. (2) 2000; 31-41.

[144] Noriega J, Carrillo J, Candia M, Lugo R, Espinoza E. Evaluación de procedimientos de tinción para el análisis de proteínas por electroforesis (SDS-PAGE). *Invurnus.* (8) 2013; 19-26.

[145] García M, Pascual-Teresa B. *Oncología.* (27) 2004; 69-79.

[146] *Spectrophotometry & spectrofluorimetry. A practical approach.* D A Harris & C L Bashford. Published in the Practical Approach Series. 1987.

- [147] Lakowicz J. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Springer. Third Edition. Singapore. 2006.
- [148] Blagbrough I, Geall A. Rapid and sensitive ethidium bromide fluorescence quenching assay of polyamine conjugate–DNA interactions for the analysis of lipoplex formation in gene therapy. *Journal of Pharm. and Biomedical Analysis.* (22) 2000; 849-859.
- [149] Lakowicz J, Weber G. *Biochemistry.* (12) 1973; 4161-4170.
- [150] Wu S, Yuan W, Wang H, Zhang Q, Liu M, Yu K. *Journal of Inorganic Biochemistry.* (102) 2008; 2026-2034.
- [151] LePecq J, Paoletti C. A fluorescent complex between ethidium bromide and nucleic acids. *J. Mol. Biol.* (27) 1967; 87-106.
- [152] Wang K, Wu B, Gao L, Duan Z. Syntheses and DNA-binding studies of two ruthenium(II) complexes containing ine ancillary ligand of bpy or phen: $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{pp}[2,3]\text{p})_2](\text{ClO}_4)$ and $[\text{Ru}(\text{phen})(\text{pp}[2,3]\text{p})_2](\text{ClO}_4)_2$. *J of Inorg Biochem.* (99) 2005; 1685-1691.
- [153] Yan C, Li Y, Wu Z, Wang L, Zheng K, Li X. Syntheses and crystal structures of tetracopper(II) complexes bridged by asymmetric N,N'-bis(substituted)oxamides: Molecular docking, DNA-binding and in vitro anticancer activity. *J of Inorg Biochem.* (128) 2013; 97-107.
- [154] Posmas G, Xampakou M, Akrivou M, Andreadou E, Raptopoulou C, Psycharis V, Pantazaki A. Structure, antimicrobial activity, DNA- and albumin-binding of manganese(II) complexes with the quinolone antimicrobial agents oxolinic acid and enrofloxacin. *Journal of Inorganic Biochemistry.* (121) 2013; 88-99.
- [155] Kantouri M, A, Psomas G, Hatzidimitriou A, Coutouli E. Zinc complexes of salicylaldehydes: Synthesis, characterization and DNA-binding properties. *J of Inorganic Biochemistry.* (127) 2013; 116-126.
- [156] Shtemenko N, Chifotides H, Domasevitch K, Golichenko A, Babiy S, Li Z, *et al.* Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable in vivo tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III). *J of Inorganic Biochemistry.* (127) 2013; 127-134.
- [157] Castro W, Goite M, Sanchez O, González S, Fernández M, Leon Y, Coll D, *et al.* Novel silver(I)- and gold(I)-N-heterocyclic carbene complexes. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity against tumor cells. *Inorganica Chimica Acta.* (437) 2015; 143-151.