



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

## Grao en Química

### Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Síntesis de complejos con potencial actividad fitosanitaria**

**Síntese de complexos con potencial actividade fitosanitaria**

**Synthesis of metal complexes as potential phytosanitary products**

**Álvaro Rodríguez Tacón**

**Curso: 2021- 2022. Convocatoria: setembro**

*Directores: Jesús J. Fernández Sánchez*

*Alberto A. Fernández López*



# CRONOGRAMA

Trabajo experimental
Búsqueda bibliográfica
Redacción de la memoria

Octubre 2020						
L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Noviembre 2020						
L	M	X	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Diciembre 2020						
L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Febrero 2021						
L	M	X	J	V	S	D
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28

Marzo 2021						
L	M	X	J	V	S	D
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Abril 2021						
L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

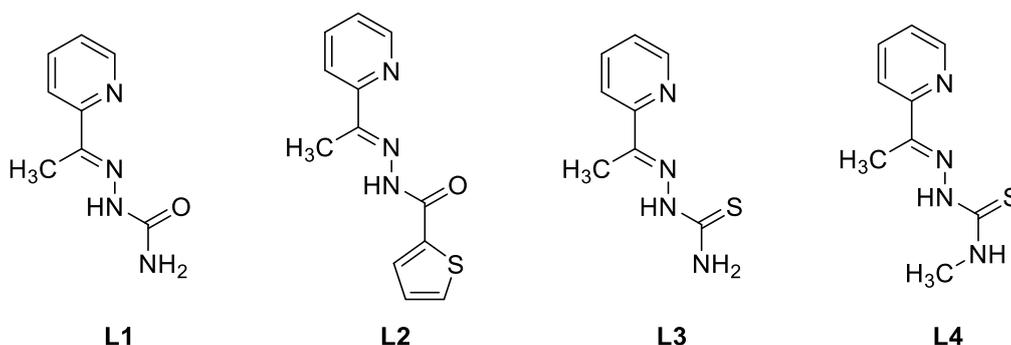
Septiembre 2022						
L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1. MARCO CONCEPTUAL .....	4
1.2. LIGANDOS SEMICARBAZONA .....	4
1.3. LIGANDOS TIOSEMICARBAZONA .....	5
1.4. PROPIEDADES DE LOS LIGANDOS .....	5
1.5. NATURALEZA DEL METAL: ZINC .....	7
1.6. ACTIVIDAD BIOLÓGICA .....	7
2. OBJETIVO .....	11
3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL .....	12
3.1. REACTIVOS .....	12
3.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN .....	12
3.3. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS .....	14
3.3.1. SÍNTESIS DEL LIGANDO L1 .....	14
3.3.2. SÍNTESIS DEL LIGANDO L2 .....	15
3.3.3. SÍNTESIS DEL LIGANDO L3 .....	16
3.3.4. SÍNTESIS DEL LIGANDO L4 .....	17
3.4. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS .....	18
3.4.1. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C1 .....	18
3.4.2. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C2 .....	19
3.4.3. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C3 .....	20
3.4.4. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C4 .....	21
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	22
4.1. ESTUDIO DE LOS LIGANDOS .....	22
4.1.1. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup> H. ....	22
4.1.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H}.....	26
4.1.3. ESPECTROMETRÍA DE MASAS .....	27
4.1.4. ESPECTROSCOPIA IR .....	29
4.2. ESTUDIO DE LOS COMPLEJOS .....	31
4.2.1. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup> H .....	31
4.2.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H}.....	35
4.2.3. ESPECTROMETRÍA DE MASAS .....	36
4.2.4. ESPECTROSCOPIA DE IR .....	39
4.2.5. CONDUCTIVIDAD MOLAR ESPECÍFICA .....	41
4.3. INFLUENCIA DE LA PROPORCIÓN METAL-LIGANDO .....	42
5. CONCLUSIONES .....	43
6. BIBLIOGRAFÍA .....	46

## RESUMEN

El presente trabajo comprende la síntesis y caracterización estructural de ocho compuestos con potencial actividad fitosanitaria: dos semicarbazonas y dos tiosemicarbazonas derivadas de la 2-acetilpiridina, así como sus respectivos complejos derivados de zinc(II).



Las semicarbazonas **L1** y **L2**, y las tiosemicarbazonas **L3** y **L4** fueron sintetizadas mediante la condensación en etanol, bajo calentamiento con reflujo, de 2-acetilpiridina con las correspondientes semicarbazidas y tiosemicarbazidas, respectivamente.

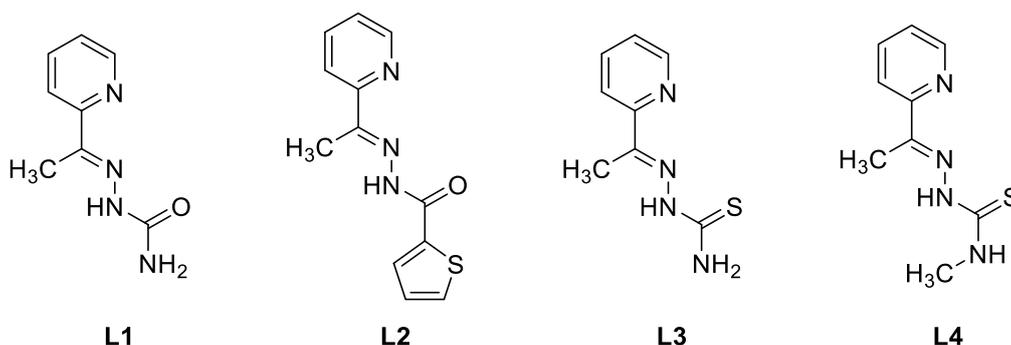
Los ligandos **L1**, **L2**, **L3** y **L4** se hicieron reaccionar con acetato de zinc dihidratado en las mismas condiciones con el fin de formar los compuestos de coordinación **C1**, **C2**, **C3** y **C4**. Los ligandos semicarbazona y tiosemicarbazona se comportan, respectivamente, como quelatos tridentados [N,N,O] y [N,N,S].

La caracterización de los diferentes compuestos sintetizados fue realizada mediante las técnicas de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , espectrometría de masas, espectroscopía de IR y medidas de conductividad molar.

**PALABRAS CLAVE:** complejo, fitosanitario, ligando, semicarbazona, tiosemicarbazona, zinc

## RESUMO

O presente traballo comprende a síntese e a caracterización estrutural de oito compostos con potencial actividade fitosanitaria: dúas semicarbazonas e dúas tiosemicarbazonas derivadas da 2-acetilpiridina, así coma os seus respectivos complexos derivados de zinc(II).



As semicarbazonas **L1** e **L2**, e as tiosemicarbazonas **L3** e **L4** foron sintetizadas mediante a condensación en etanol, baixo quentamento con refluxo, de 2-acetilpiridina coas correspondentes semicarbazidas e tiosemicarbazidas, respectivamente.

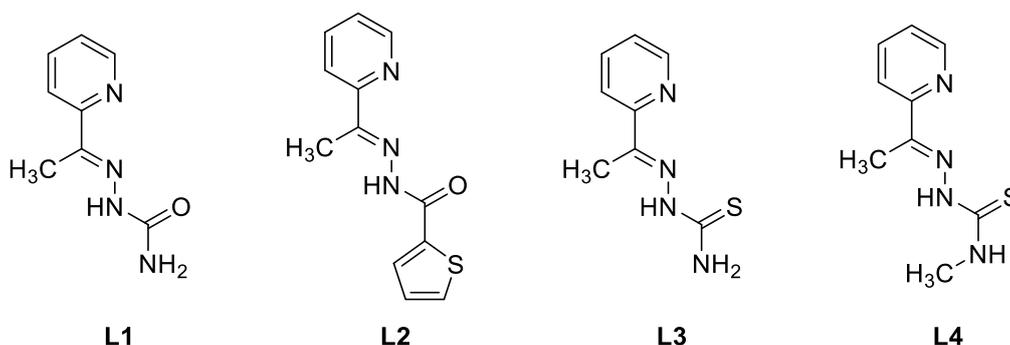
Os ligandos **L1**, **L2**, **L3** e **L4** se fixeron reaccionar con acetato de zinc dihidratado nas mesmas condicións co fin de formar os compostos de coordinación **C1**, **C2**, **C3** e **C4**. Os ligandos semicarbazona e tiosemicarbazona se comportan, respectivamente, coma quelatos tridentados [N,N,O] y [N,N,S].

A caracterización dos diferentes compostos sintetizados foi realizada mediante as técnicas de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , espectrometría de masas, espectroscopía de IR e medidas de conductividade molar.

**PALABRAS CHAVE:** complexo, fitosanitario, ligando, semicarbazona, tiosemicarbazona, zinc

## SUMMARY

The present study is dedicated to the synthesis and structural characterization of eight compounds with potential phytosanitary activity: two semicarbazones and two thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridine, as well as their respective complexes derived from zinc(II).



Semicarbazones **L1** and **L2**, and thiosemicarbazones **L3** and **L4**, were synthesized by condensation by heating under reflux in ethanol of 2-acetylpyridine with the corresponding semicarbazides and two thiosemicarbazides, respectively.

The ligands **L1**, **L2**, **L3** and **L4** reacted with zinc acetate dihydrate under similar conditions in order to form the coordination compounds **C1**, **C2**, **C3** and **C4**. The semicarbazone and thiosemicarbazone ligands behave as [N,N,O] and [N,N,S] tridentate chelates respectively.

The synthesized compounds were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR spectroscopy, mass spectrometry, IR spectroscopy and molar conductivity measurements.

**KEYWORDS:** complex, ligand, phytosanitary, semicarbazone, thiosemicarbazone, zinc

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. MARCO CONCEPTUAL

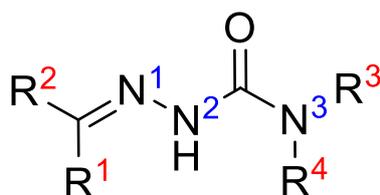
Un compuesto de coordinación está formado por un átomo central, habitualmente un catión metálico, que se encuentra enlazado a otros átomos o moléculas que lo rodean, llamados ligandos. Estos poseen al menos un par de electrones disponible para ser donado a los orbitales vacíos del átomo central, cuyo número determina el número de ligandos que pueden coordinarse a su alrededor, así como la geometría del complejo metálico [1].

Desde principios del siglo XX hasta la actualidad, muchos avances en química inorgánica han estado marcados por el continuo desarrollo de la química de la coordinación y la introducción de nuevos ligandos basados en la química orgánica. La actividad de numerosas enzimas reguladoras de procesos biológicos depende de un ion metálico para su funcionamiento, lo que ha llevado a profundizar en el estudio de sistemas biológicos que contienen metales de transición.

El diseño de compuestos de coordinación con ligandos orgánicos quelatantes requiere el empleo de nuevos sistemas dadores que incluyan en su estructura más grupos de elevado carácter nucleofílico con átomos como el nitrógeno, el oxígeno y el azufre [2].

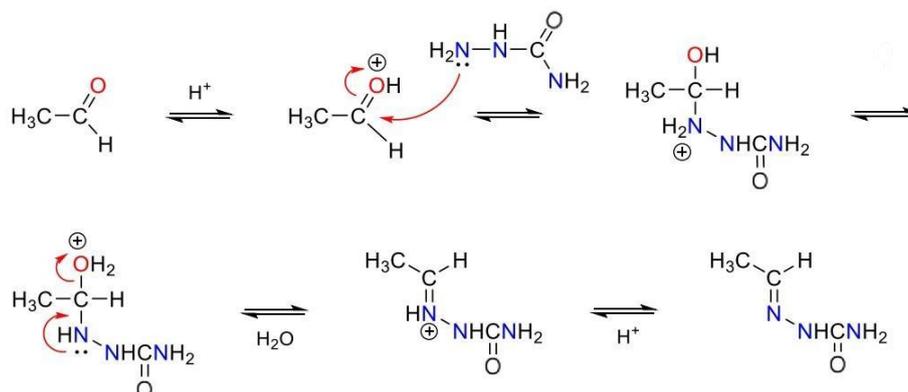
## 1.2. LIGANDOS SEMICARBAZONA

Las semicarbazonas son un grupo de ligandos heterodentados tipo base de Schiff que presentan átomos dadores [N,O] en sus característicos grupos azometino y carbonilo. La presencia de estos átomos dadores permite formar numerosos compuestos de coordinación con los metales de transición [3]. Su estructura general se puede ver en la *Figura 1*:



*Figura 1. Estructura general de una semicarbazona*

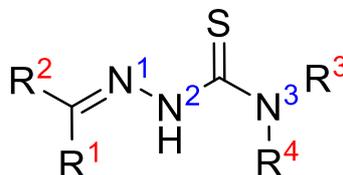
Se sintetizan mediante una reacción de condensación entre un aldehído o una cetona y una semicarbazida en medio ligeramente ácido (*Figura 2*) [4].



*Figura 2. Mecanismo de formación de una semicarbazona*

### 1.3. LIGANDOS TIOSEMICARBAZONA

Las tiosemicarbazonas son ligandos muy similares a las semicarbazonas, tanto en su estructura como en su síntesis. En lugar de un dador [O] en forma de grupo carbonilo, presentan un dador [S] en el grupo tioamida, convirtiéndose en un ligando con átomos dadores [N,S] [5]. Su estructura general se muestra en la *Figura 3*:



*Figura 3. Estructura general de una tiosemicarbazona*

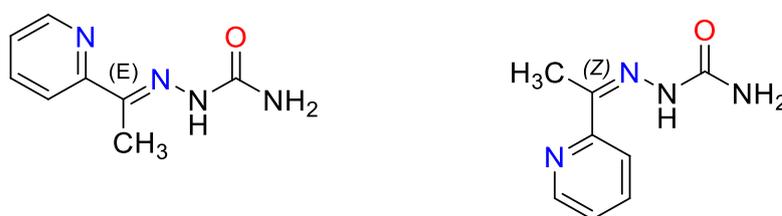
Se obtienen mediante la condensación de una tiosemicarbazona con un aldehído o una cetona en medio ácido mediante un mecanismo de reacción muy similar al descrito para las semicarbazonas (*Figura 2*) [4].

### 1.4. PROPIEDADES DE LOS LIGANDOS

Cuando uno de los sustituyentes del grupo azometino ( $R^{1,2}$  en las *Figuras 1 y 3*) es un heterociclo como la piridina, aparece un nuevo dador para dar lugar a un sistema [N,N,O] o [N,N,S]. Así, las múltiples posibilidades a las que dan lugar las diferentes sustituciones en la estructura, proporcionan a este tipo de ligandos unas propiedades estructurales y biológicas muy interesantes [6].

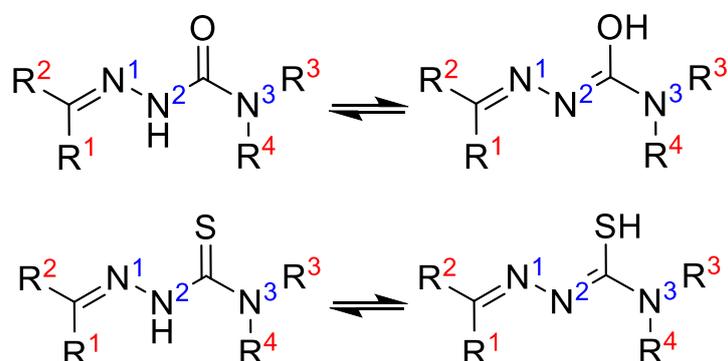
Otra de las características de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas es el carácter ácido del N<sup>2</sup>H (*Figuras 1 y 3*), el cual le aporta a este átomo dador la posibilidad de presentar carácter neutro o aniónico. Esta carga parcial puede extenderse por conjugación a lo largo del esqueleto carbonado, habiéndose propuesto una mejora en la actividad biológica debida a dicho fenómeno [7].

En función de los sustituyentes unidos al grupo azometino (R<sup>1,2</sup>), la molécula resultante presentará isomería geométrica E/Z, lo que conllevará diferentes posibilidades de coordinación alrededor del centro metálico. En la *Figura 4*, puede verse como la forma Z puede actuar únicamente como ligando bidentado [N,O], mientras que la forma E puede hacerlo como bidentado [N,N] o [N,O], o tridentado [N,N,O] [8]. La formación de complejos en la que estos compuestos actúan como ligandos tridentados será estudiada en el presente trabajo.



*Figura 4. Ejemplo de isomería geométrica de una semicarbazona*

La estereoquímica adoptada por estos ligandos está determinada por la denticidad y la carga que presenten, dependiendo estas en gran parte del equilibrio tautomérico enol-cetona o tiol-tiona (*Figura 5*). Por otra parte, el efecto estérico de los diferentes sustituyentes y la posible formación de puentes de hidrógeno intermoleculares contribuirán a su manera en la estereoquímica final de la molécula [9].



*Figura 5. Equilibrio tautomérico de semicarbazonas y tiosemicarbazonas*

## 1.5. NATURALEZA DEL METAL: ZINC

Los ligandos semicarbazona y tiosemicarbazona sintetizados en este trabajo se utilizarán para formar sus respectivos complejos metálicos de zinc.

El zinc es un elemento metálico del grupo 12 de la tabla periódica con número atómico 30 y su configuración electrónica es  $[\text{Ar}] 3d^{10} 4s^2$ . Su estado de oxidación más habitual es  $2+$ , forma en que será empleado en la síntesis de los complejos.

Dado que su capa electrónica más externa ( $3d$ ) está completa en su estado de oxidación principal, no puede ser considerado un metal de transición, en tanto que los orbitales  $d$  llenos provocan una ausencia de EECC (energía de estabilización del campo cristalino), dificultando la formación de enlaces estables e inertes con los ligandos.

Los complejos de zinc(II), además de ser poco estables, son particularmente lábiles: sus ligandos entran y salen con facilidad de la esfera de coordinación. Ambos fenómenos, estabilidad y labilidad, son independientes, estando determinada la estabilidad por factores termodinámicos (energías libres de productos y reactivos) y la labilidad por factores cinéticos (naturaleza de los ligandos, condiciones de reacción, estado de oxidación del metal) [1].

La geometría de coordinación esperada para complejos con zinc(II) es diversa, ya que este metal es capaz de alcanzar índices de coordinación de 2 a 6, siendo más habitual que sean elevados. Son habituales la geometría tetraédrica, plano-cuadrada, bipirámide trigonal, pirámide de base cuadrada y octaédrica [10]. Las condiciones en las que se sintetizan estos complejos, como la relación estequiométrica metal:ligando o el tipo de disolvente, determinarán en gran medida la estructura que adopten [11].

Dado que el zinc(II) posee una dureza intermedia, presentará facilidad para formar complejos con aquellos ligandos que posean átomos dadores duros (N y O) como blandos (S) [12]. Estos están presentes en las semicarbazonas y las tiosemicarbazonas, por lo que es de esperar que se sintetizan con éxito sus respectivos complejos de zinc.

## 1.6. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Si bien hay indicios de interés por la actividad de estos compuestos desde comienzos del siglo XX, los primeros estudios sobre las aplicaciones médicas de las semicarbazonas datan de los años 40 con la introducción de la nitrofurazona (ver estructura en la *Figura 6*). Este compuesto fue empleado durante años como agente

antibacteriano de uso tópico para tratar infecciones cutáneas o quemaduras, así como tratamiento contra la tripanosomiasis [13]. Hoy en día se cree que su mecanismo de acción implica la interferencia en la síntesis de ADN por parte del microorganismo mediante la inhibición de numerosas enzimas esenciales, catalogándolo como sospechoso de carcinogenicidad, por lo que su uso se encuentra restringido en humanos y animales de consumo.

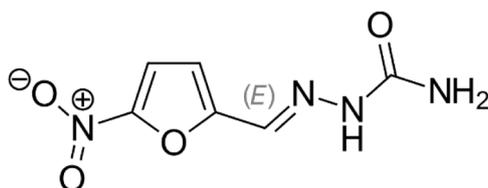


Figura 6. Estructura de la nitrofurazona

Las tiosemicarbazonas, por otro lado, tienen propiedades médicas más interesantes y por ello han sido más estudiadas. Existen registros desde los años 50 de actividad ante infecciones bacterianas y víricas, como la tuberculosis, la lepra o la malaria, así como numerosos estudios de los complejos de tiosemicarbazonas con diferentes metales de transición y su potencial actividad anticancerígena y antitumoral.

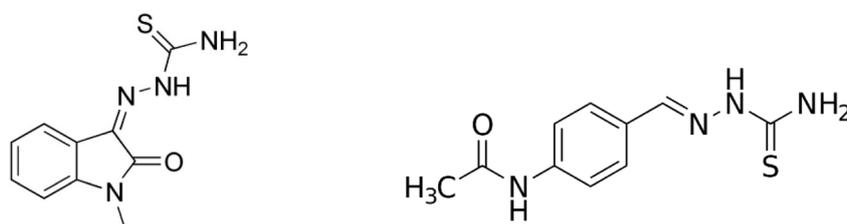


Figura 7. Estructuras de la metisazona (izquierda) y la tioacetazona (derecha)

El diseño de complejos empleando estos compuestos como ligandos con diferentes metales de transición es una importante línea de investigación debido a la gran versatilidad que ofrecen en cuanto a sus propiedades. Así, se han descrito tiosemicarbazonas y semicarbazonas con numerosas aplicaciones biológicas, ya sea con actividad antitumoral, antibacteriana o antifúngica [5,14,15].

Si bien se encontraron dichas propiedades originalmente ya en los ligandos libres, dada la importancia biológica que presentan numerosos metales en procesos enzimáticos, cabe pensar en la aplicabilidad que podrían presentar compuestos de coordinación formados a partir de semicarbazonas y tiosemicarbazonas. Las diferentes estructuras que pueden presentar este tipo de ligandos y el tipo de catión metálico con el que formen los complejos tendrán una gran influencia en su actividad biológica, aumentándola o

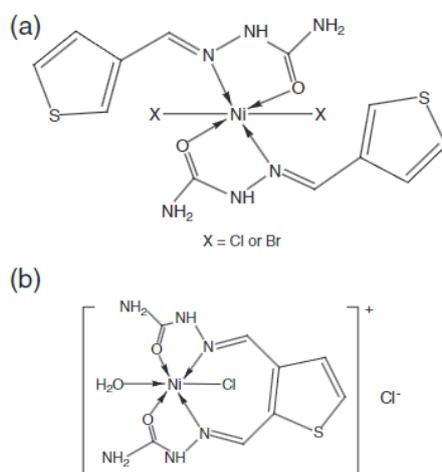
disminuyéndola, o incluso aportando nuevas propiedades que no presentaban los ligandos libres.

El zinc es el segundo metal a nivel traza más abundante en los organismos vivos después del hierro. Es necesario para el correcto funcionamiento de los sistemas biológicos, ya sea regulando procesos, estabilizando la estructura tridimensional de proteínas o actuando como cofactor de numerosas enzimas.

Por otro lado, el zinc forma parte de la estructura de la anhidrasa carbónica de las plantas, una enzima capaz de transformar el  $\text{CO}_2$  en ácido carbónico en las etapas iniciales de la fotosíntesis. También es requerido para la síntesis del aminoácido triptófano, a partir del cual sintetizan las plantas la fitohormona principal en la regulación del crecimiento, el ácido indolacético [16].

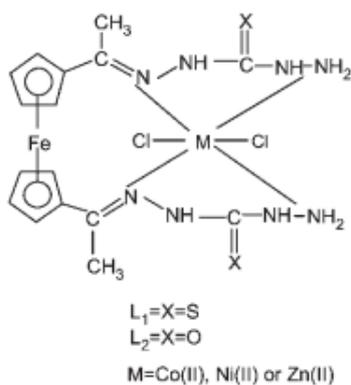
Es debido a las propiedades químicas del zinc como la flexibilidad en su esfera de coordinación y las conocidas actividades biológicas de este metal, junto con la de ligandos semicarbazona y tiosemicarbazona, que resulta de particular interés el estudio de diferentes complejos y su potencial aplicación farmacológica.

Si bien el principal enfoque en la investigación de este tipo de compuestos no ha sido su posible capacidad como fungicida, se han llevado a cabo diferentes estudios sobre la potencial actividad como productos fitosanitarios de estos compuestos en base a su conocida actividad ante otro tipo de patógenos. En la *Figura 8* se observa la estructura de dos complejos de níquel con ligandos derivados de la semicarbazona del 3-tiofenaldehído diseñados como agentes antifúngicos por los investigadores del grupo de Alomar [17].



*Figura 8. Estructura de los complejos derivados de semicarbazona diseñados por Alomar et al.*

Por otro lado, en la *Figura 9*, se puede ver la estructura general de los complejos diseñados como potenciales agentes antibacterianos y antifúngicos por Chohan *et al.*, conteniendo análogos semicarbazona y tiosemicarbazona coordinados con diferentes metales de actividad biológica conocida [18].



*Figura 9. Estructura de análogos semicarbazona y tiosemicarbazona diseñado por Chohan et al.*

## 2. OBJETIVO

Debido a la conocida actividad biológica presentada por semicarbazonas y tiosemicarbazonas, se plantea la búsqueda de compuestos basados en éstas que puedan presentar propiedades fitosanitarias.

Por esto, se propone como objetivo de este Trabajo de Fin de Grado la síntesis y caracterización estructural mediante diversas técnicas de diferentes compuestos semicarbazona y tiosemicarbazona, así como de sus complejos derivados de zinc(II).

Este trabajo es contemplado, además, como complementario a un Trabajo de Fin de Grado en Biología cuyo propósito es ensayar *in vivo* las propiedades como agente fitosanitario de los compuestos sintetizados.

### 3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

A continuación, se indican los diferentes reactivos y disolventes empleados en la síntesis de los diferentes compuestos y su caracterización.

#### 3.1. REACTIVOS

##### 3.1.1. REACTIVOS ORGÁNICOS

- 2-Acetilpiridina (Aldrich, 99%)
- Semicarbazida clorhidrato (Aldrich, 99%)
- Tiofeno-2-carbohidrazida (Fischer, 97%)
- Tiosemicarbazida (Fluka, 98%)
- N-metiltiosemicarbazida (Aldrich, 97%)

##### 3.1.2. REACTIVOS INORGÁNICOS

- Acetato de zinc(II) dihidratado (Panreac, 99%)

##### 3.1.3. DISOLVENTES

- Etanol (Scharlau, 99,8%)
- Dimetilsulfóxido deuterado - DMSO-d<sup>6</sup> (Euriso-Top, 99,8%)
- Dimetilformamida – DMF (Aldrich, 99%)
- Acido acético (Aldrich, 99,8%)

#### 3.2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

Para corroborar la correcta síntesis de los compuestos propuestos se realizó su caracterización empleando las siguientes técnicas e instrumentación:

- a) Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H}

Se registraron espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  y  $^{13}\text{C}$ -DEPT utilizando el espectrofotómetro BRUKER AV-500 (500.0 MHz).

**b) Espectrometría de masas**

Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro ICP-MS cuadrupolar Thermo X-serie 2 acoplado a un sistema de HPLC DIONEX DGP-3600 A.

**c) Espectroscopía de IR**

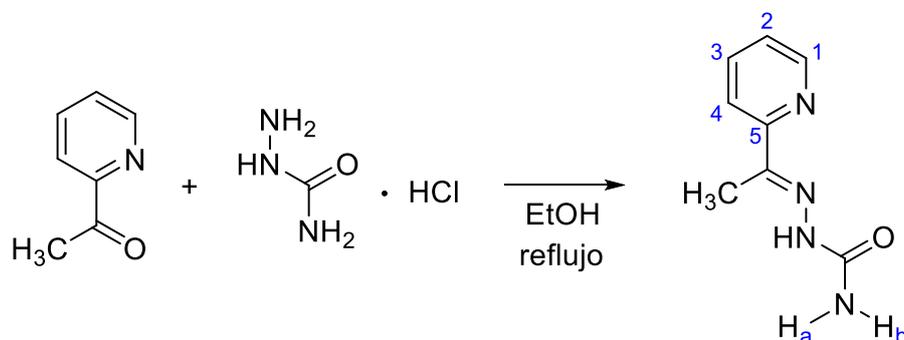
Los espectros de ATR-IR fueron registrados con un espectrómetro de infrarrojo Bruker Vector 22 adaptado para ATR.

**d) Medidas de conductividad molar**

Se realizaron medidas de conductividad molar empleando un conductivímetro CRISON GLP 32, habiendo preparado disoluciones de concentración  $10^{-3}$  M de los diferentes compuestos en DMF y realizando las medidas a temperatura ambiente.

### 3.3. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

#### 3.3.1. SÍNTESIS DEL LIGANDO L1



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introducen 0,457 g (4,13 mmol) de clorhidrato de semicarbazida para ser disueltos en 50 mL de EtOH con ayuda de calefacción (100°C) con reflujo y agitación. Una vez disuelta, se añaden 0,5 g (4,13 mmol) de 2-acetilpiridina y se mantienen las condiciones durante 72h.

Tras este tiempo, la mezcla de reacción es de color amarillo blanquecino y opaca, debido a la formación de un precipitado. Este se filtra a vacío para obtener un sólido blanco, que se lava con unas gotas de éter.

Rendimiento: 66%

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, J Hz):** 10,19 (s, 1H, NH); 8,82 (dd,  $^3\text{J}(\text{H}_2\text{H}_1) = 6,1$  Hz,  $^4\text{J}(\text{H}_3\text{H}_1) = 1,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 8,54 (t\*,  $^3\text{J}(\text{H}_4\text{H}_3) = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ); 8,32 (d,  $^3\text{J}(\text{H}_3\text{H}_4) = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,92 (t\*,  $^3\text{J}(\text{H}_1\text{H}_2) = 6,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,80 (señal ancha, 1H,  $\text{NH}_{2a}$ ); 6,82 (señal ancha, 1H,  $\text{NH}_{2b}$ ); 2,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

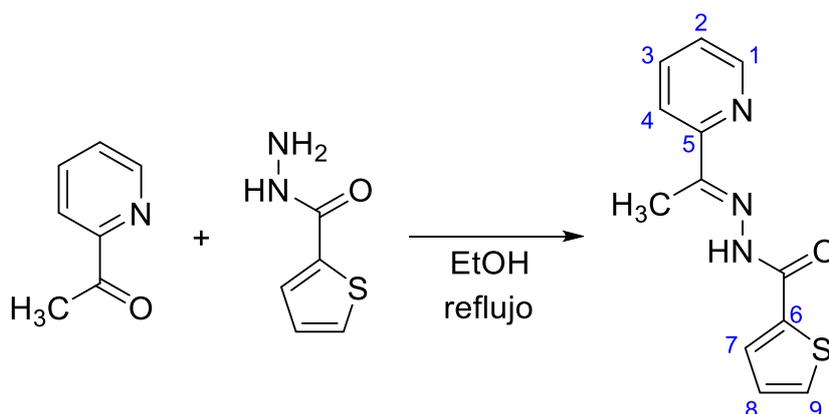
\*señales con multiplicidad poco definida

**$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):** 156,44 (C=O); 148,15 ( $\text{C}_5$ ); 145,78 ( $\text{C}_1$ ); 143,03 ( $\text{C}_3$ ); 136,06 (C=N); 125,36 ( $\text{C}_4$ ); 123,96 ( $\text{C}_2$ ); 12,04 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):** 162,07 [ $\text{M-NH}_2$ ]<sup>+</sup> (100% BPI); 201,08 [ $\text{M+Na}$ ]<sup>+</sup> (42% BPI).

**ATR-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3150,  $\nu(\text{NH})$ ; 1680,6,  $\nu(\text{C=O})$ ; 1570,7,  $\nu(\text{C=N})$ .

### 3.3.2. SÍNTESIS DEL LIGANDO L2



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introducen 0,587 g (4,13 mmol) de tiofeno-2-carbohidrazida para ser disueltos en 50 mL de EtOH con ayuda de calefacción (100°C) con reflujo y agitación. Una vez disuelta, se añaden 0,5 g (4,13 mmol) de 2-acetilpiridina y se mantienen las condiciones durante 72h.

Tras este tiempo, la disolución es de color amarillo y translúcida, no observándose la formación de precipitado. Esta disolución se concentra en el rotavapor (40°C, 175 mbar) hasta que comienza a precipitar un sólido, el cual se filtra a vacío para obtener un polvo de color amarillo pálido.

Rendimiento: 61%

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 11,12 (s, 1H, NH); 8,64 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>1</sub>) = 4,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 8,20 (señal ancha, 1H, H<sub>10</sub>); 8,08 (señal ancha, 1H, H<sub>8</sub>); 7,98 (señal ancha, 1H, H<sub>9</sub>); 7,92 (t\*, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>4</sub>) = 7,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,45 (ddd, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>3</sub>) = 7,4; <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) = 4,9; <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>3</sub>) = 1,3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,24 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) = 4,9; <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>2</sub>) = 4,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

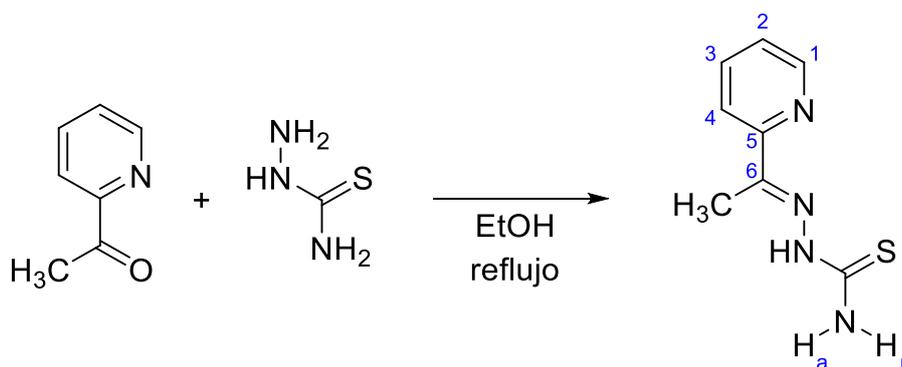
\*señales con multiplicidad poco definida

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO, δ ppm):** 162,10 (C=O); 154,81 (C<sub>5</sub>); 150,35 (C=N); 148,71 (C<sub>1</sub>); 136,76 (C<sub>3</sub>); 135,32 (C<sub>7</sub>); 135,19 (C<sub>9</sub>); 132,74 (C<sub>6</sub>); 126,68 (C<sub>8</sub>); 124,08 (C<sub>2</sub>); 120,81 (C<sub>4</sub>); 12,41 (CH<sub>3</sub>).

**MS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** 246,30 [M+H]<sup>+</sup> (8% BPI), 268 [M+Na]<sup>+</sup> (100% BPI)

**ATR-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3169,8, ν(NH); 1645,9, ν(C=O); 1574,9, ν(C=N).

### 3.3.3. SÍNTESIS DEL LIGANDO L3



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introducen 0.4997 g (5.48 mmol) de tiosemicarbazida junto con 0.62 mL (5.53 mmol) de 2-acetilpiridina. Se disuelven ambos en 50 mL de EtOH y se añaden unas gotas de ácido acético, sometiendo la mezcla de reacción a calentamiento a reflujo con agitación durante 24h.

Tras ese tiempo, la disolución es de color amarillo pálido. Se concentra en el rotavapor (40°C, 175 mbar) hasta que aparece un precipitado amarillo. Este se filtra a vacío, obteniéndose un sólido cristalino de color amarillo muy claro.

Rendimiento: 64%

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 10,34 (s, 1H, NH); 8,58 (d, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>1</sub>) = 4,6 Hz, H<sub>1</sub>); 8,44 (d\*, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>4</sub>) = 7,6 Hz, H<sub>4</sub>); 8,42 (señal ancha, 1H, NH<sub>2a</sub>); 8,16 (señal ancha, 1H, NH<sub>2b</sub>); 7,79 (td, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) = 7,6; <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>3</sub>) = 1,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,38 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) = 7,6; <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>2</sub>) = 4,6; <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>) = 1,2 Hz, H<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, Me).

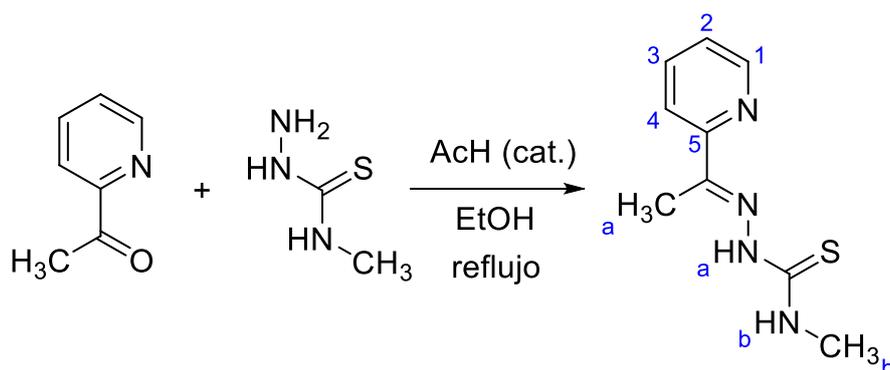
\*señales con multiplicidad poco definida

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO, δ ppm):** 179,00 (C=S); 154,64 (C<sub>5</sub>); 148,37 (C<sub>1</sub>); 148,13 (C=N); 136,35 (C<sub>3</sub>); 123,92 (C<sub>2</sub>); 120,89 (C<sub>4</sub>); 12,09 (CH<sub>3</sub>).

**MS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** 178,04 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (9% BPI); 217,04 [M+Na]<sup>+</sup> (100% BPI).

**ATR-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3136,8, ν(NH); 1594,3, ν(C=N); 778,4, ν(C=S).

### 3.3.4. SÍNTESIS DEL LIGANDO L4



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se introducen 0,440 g (4,13 mmol) de N-metiltiosemicarbazida para ser disueltos en 50 mL de EtOH con ayuda de calefacción a reflujo y agitación. Una vez disuelta, se añaden 0,5 g (4,13 mmol) de 2-acetilpiridina y se mantienen las condiciones durante 24h.

Tras este tiempo, la disolución es de color amarillo y translúcida, aunque no se observa formación de precipitado. Este aparece tras llevar la disolución al rotavapor (40°C, 175 mbar), por lo que a continuación se filtra a vacío para obtener un sólido blanco.

Rendimiento: 44%

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 10,39 (s, 1H, NH<sub>a</sub>); 8,65 (d<sub>ancho</sub>, 1H, <sup>3</sup>J(CH<sub>3b</sub>NH<sub>b</sub>) = 4,5 Hz, NH<sub>b</sub>); 8,59 (m, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>1</sub>) = 4,8; <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>1</sub>) = 1,8; <sup>5</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>1</sub>) = 0,9 Hz, H<sub>1</sub>); 8,44 (d, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>4</sub>) = 8,1 Hz, H<sub>4</sub>); 7,83 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>3</sub>) = 8,1; <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) = 7,5; <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>3</sub>) = 1,8 Hz, H<sub>3</sub>); 7,40 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>2</sub>) = 7,5; <sup>3</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>2</sub>) = 4,8; <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>) = 1,1 Hz, H<sub>2</sub>); 3,06 (d, 3H, <sup>3</sup>J(NH<sub>b</sub>CH<sub>3b</sub>) = 4,5 Hz, CH<sub>3b</sub>); 2,39 (s, 3H, CH<sub>3a</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO, δ ppm):** 178,60 (C=S); 154,69 (C<sub>5</sub>); 148,44 (C<sub>1</sub>); 147,80 (C=N); 136,29 (C<sub>3</sub>); 123,87 (C<sub>2</sub>); 120,75 (C<sub>4</sub>); 31,15 (CH<sub>3b</sub>); 12,09 (CH<sub>3a</sub>).

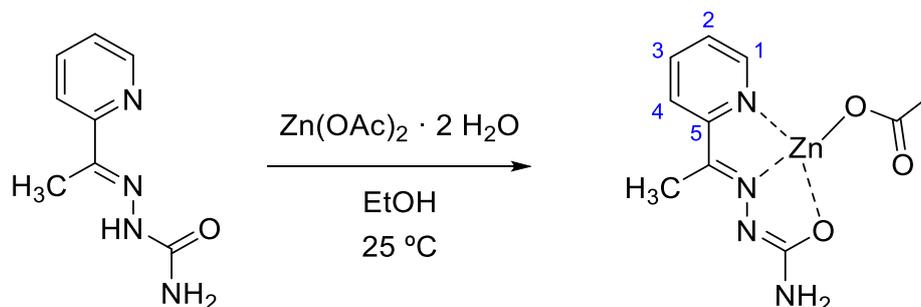
**MS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** 473,07 (100% BPI), 474,08 (45% BPI).

**ATR-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3235,2, ν(NH); 1576,7, ν(C=N); 779,1, ν(C=S).

### 3.4. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS

Los cuatro ligandos descritos en el apartado anterior se hicieron reaccionar con una sal de zinc en concentraciones equimolares con el fin de sintetizar sus complejos derivados.

#### 3.4.1. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C1



Se disuelven en un matraz de fondo redondo de 100 mL con 50 mL de EtOH 0,152 g (0,85 mmol) de ligando **L1**, bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Tras añadir 0,186 g (0.85 mmol) de Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, la disolución se torna amarilla inmediatamente, siendo sal metálica y ligando ambos de color blanco. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 72h, tras las que se puede observar un precipitado blanco en una disolución que sigue siendo amarilla. El sólido formado se separa mediante filtración a vacío, obteniéndose un fino polvo de color blanco.

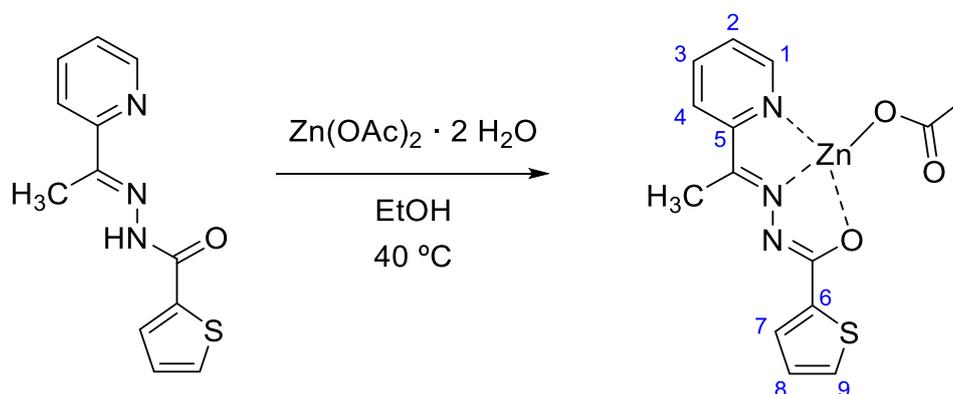
Rendimiento: 49%

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 8,45 (señal ancha, 1H, H<sub>1</sub>); 8,05 (señal ancha, 1H, H<sub>4</sub>); 7,87 (señal ancha, 1H, H<sub>3</sub>); 7,42 (señal ancha, 1H, H<sub>2</sub>); 6,63 (señal ancha, 2H, NH<sub>2</sub>); 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,98 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**ATR-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3300, ν(NH); 1685,7, ν(C=O); 1599,3, ν(C=N); 1386,7, ν(C-O).

**Λ<sub>m</sub> (10<sup>-3</sup> M, DMF, S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>):** 1,59

### 3.4.2. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C2



Se disuelven en un matraz de fondo redondo de 100 mL con 50 mL de EtOH 0,104 g (0,42 mmol) de ligando **L2**, bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Tras añadir 0,089 g (0,41 mmol) de  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , la disolución se torna amarilla rápidamente. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 72h calentando a  $40^\circ\text{C}$  para facilitar la disolución del ligando, tras las que se puede observar la formación de un precipitado blanco. El sólido formado se separa mediante filtración a vacío, obteniéndose un fino polvo de color blanco.

Rendimiento: 41 %

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, J Hz):** 8,02 (td,  $^3J(\text{H}_2\text{H}_3, \text{H}_4\text{H}_3) = 7,8 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H}_1\text{H}_3) = 1,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,94 (dd,  $^3J(\text{H}_3\text{H}_4) = 7,8 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H}_2\text{H}_4) = 1,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,88 (dq,  $^3J(\text{H}_2\text{H}_1) = 4,9$ ;  $^4J(\text{H}_3\text{H}_1) = 1,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_1$ ); 7,64 (d\*,  $^3J(\text{H}_8\text{H}_9) = 0,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_9$ ); 7,63 (s\*, 1H,  $\text{H}_7$ ); 7,41 (ddd,  $^3J(\text{H}_3\text{H}_2) = 7,8$ ;  $^3J(\text{H}_1\text{H}_2) = 4,9$ ;  $^4J(\text{H}_4\text{H}_2) = 1,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,08 (dd,  $^3J = 4,7$ ;  $^3J = 4,0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_8$ ); 2,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,98 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

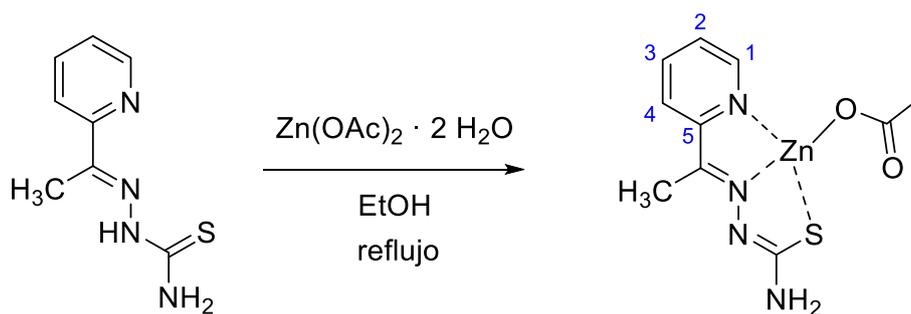
\*señales con multiplicidad poco definida

**MS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** 271  $[\text{M-tiofeno-CH}_3]^+$  (100% BPI).

**ATR-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 1595,2,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1566,7,  $\nu(\text{C}-\text{O})$ ; 1294,2,  $\nu(\text{C}-\text{O})$ .

**$\Lambda_m$  ( $10^{-3} \text{ M}$ , DMF,  $\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ):** 3,49

### 3.4.3. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C3



Se disuelven en un matraz de fondo redondo de 100 mL con 50 mL de EtOH 0,338 g (1,74 mmol) de ligando **L3**, bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Tras añadir 0,397 g (1,81 mmol) de  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , la disolución se vuelve amarilla. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 24h a reflujo, tras las que se puede observar la aparición de un precipitado. El sólido se separa mediante filtración a vacío, obteniéndose un fino polvo de color blanco.

Rendimiento: 57%

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, J Hz):** 8,41 (d,  $^3J(\text{H}_2\text{H}_1) = 4,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ); 8,03 (td,  $^3J(\text{H}_4\text{H}_3, \text{H}_2\text{H}_3) = 7,8$ ;  $^4J(\text{H}_1\text{H}_3) = 1,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,78 (d,  $^3J(\text{H}_3\text{H}_4) = 7,8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,50 (ddd,  $^3J(\text{H}_3\text{H}_2) = 7,8$ ;  $^3J(\text{H}_1\text{H}_2) = 4,9$ ;  $^4J(\text{H}_4\text{H}_2) = 1,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ); 6,98 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,73 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

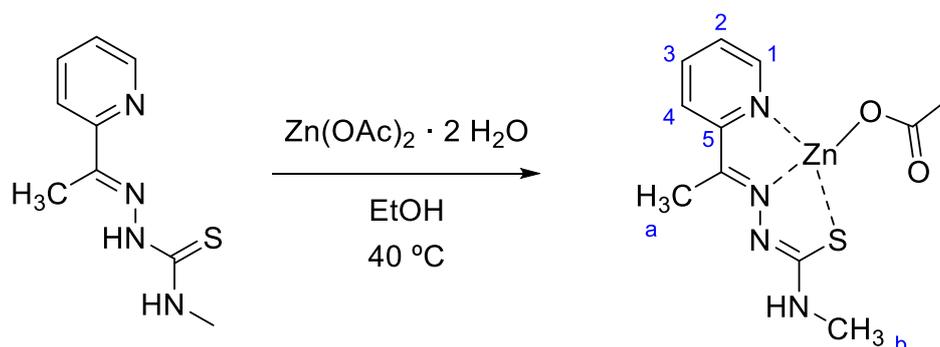
**$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):** 180,79 ( $\text{OCCH}_3$ ); 149,94 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 147,90 ( $\text{C}-\text{S}$ ); 146,03 ( $\text{C}_5$ ); 142,94 ( $\text{C}_1$ ); 140,09 ( $\text{C}_3$ ); 124,34 ( $\text{C}_4$ ); 121,32 ( $\text{C}_2$ ); 23,10 ( $\text{OCCH}_3$ ); 12,09 (Me).

**MS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** 256,98 [ $\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}$ ]<sup>+</sup> (100% BPI).

**ATR-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3160,2,  $\nu(\text{NH})$ ; 1632,5,  $\nu(\text{C}=\text{N})$ ; 1587,3,  $\nu(\text{C}-\text{O})$ ; 1306,1,  $\nu(\text{C}-\text{O})$ ; 729,8,  $\nu(\text{C}-\text{S})$ .

**$\Lambda_m$  ( $10^{-3}$  M, DMF,  $\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ):** 2,96

### 3.4.4. SÍNTESIS DEL COMPLEJO C4



Se disuelven en un matraz de fondo redondo de 100 mL con 50 mL de EtOH 0,100 g (0,48 mmol) de ligando **L4**, bajo agitación magnética a temperatura ambiente. Tras añadir 0,105 g (0,48 mmol) de Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, la disolución se torna amarilla rápidamente. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 72h calentando a 40°C para facilitar la disolución del ligando, tras las que se puede observar la formación de precipitado. El sólido formado se separa mediante filtración a vacío, obteniéndose un fino polvo de color blanco.

Rendimiento: 64%

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz):** 8,33 (d, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>H<sub>1</sub>) = 4,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7,89 (td, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) = 7,8; <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>H<sub>3</sub>) = 1,8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,63 (doblete ancho, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>H<sub>4</sub>) = 7,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,38 (señal ancha, 1H, H<sub>2</sub>); 7,36 (señal ancha\*, 1H, NH); 2,74 (d, 3H, CH<sub>3b</sub>); 1,62 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1,10 (s, 3H, CH<sub>3a</sub>).

**MS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):** 271,00 [M-CH<sub>3</sub>CO]<sup>+</sup> (100% BPI).

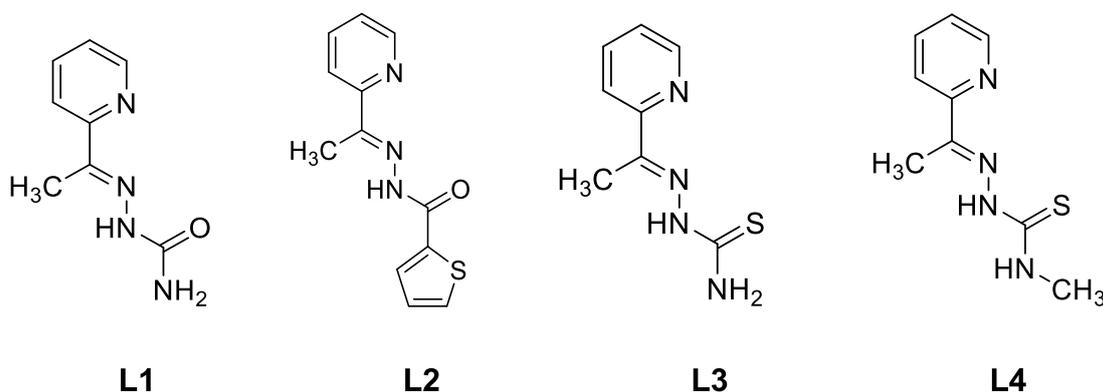
**ATR-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3340, ν(NH); 1581,6, ν(C=N); 1559,2, ν(C-O); 1292,7, ν(C-O); 789,1, ν(C-S).

**Λ<sub>m</sub> (10<sup>-3</sup> M, DMF, S·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>):** 1,27

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1. ESTUDIO DE LOS LIGANDOS

La condensación de 2-acetilpiridina y semicarbazida, hidrazida de ácido 2-tiofencarboxílico, tiosemicarbazida o N-metiltiosemicarbazida, bajo calentamiento con reflujo en etanol, dio lugar a la formación de los ligandos **L1**, **L2**, **L3** y **L4**, respectivamente (*Figura 10*).



*Figura 10. Estructura de los ligandos L1-4*

Los resultados obtenidos en las diferentes técnicas de caracterización mostrados en el apartado **3.3**, permiten confirmar la formación de los cuatro ligandos.

#### 4.1.1. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup>H.

Las señales obtenidas mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H son las esperadas para todos ellos. Es clave para confirmar su formación la señal del protón del grupo hidrazona (C=N-NH-), que aparece en torno a 10 ppm, mientras que en el reactivo de partida se trataría de una amina terminal con una señal que integra por dos hidrógenos y aparece entorno a 8,5 ppm. A continuación (*Figuras 11-18*) se muestran los espectros de los compuestos **L1-4** y sus señales asignadas a los diferentes hidrógenos de la molécula.

Tanto para el compuesto **L1** como para el resto de ligandos, es fácil distinguir gracias a su multiplicidad las señales de los protones H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>, que presentan dos hidrógenos vecinos a tres enlaces de distancia, frente a los protones H<sub>1</sub> y H<sub>4</sub>, que solo presentan uno. En la *Figura 11* se puede observar como los dos protones del grupo amino terminal (NH<sub>a</sub> y NH<sub>b</sub>) dan lugar a señales diferentes, estando más apantallado el que se

encuentra más cercano al oxígeno carbonílico ( $\text{NH}_b$ ).

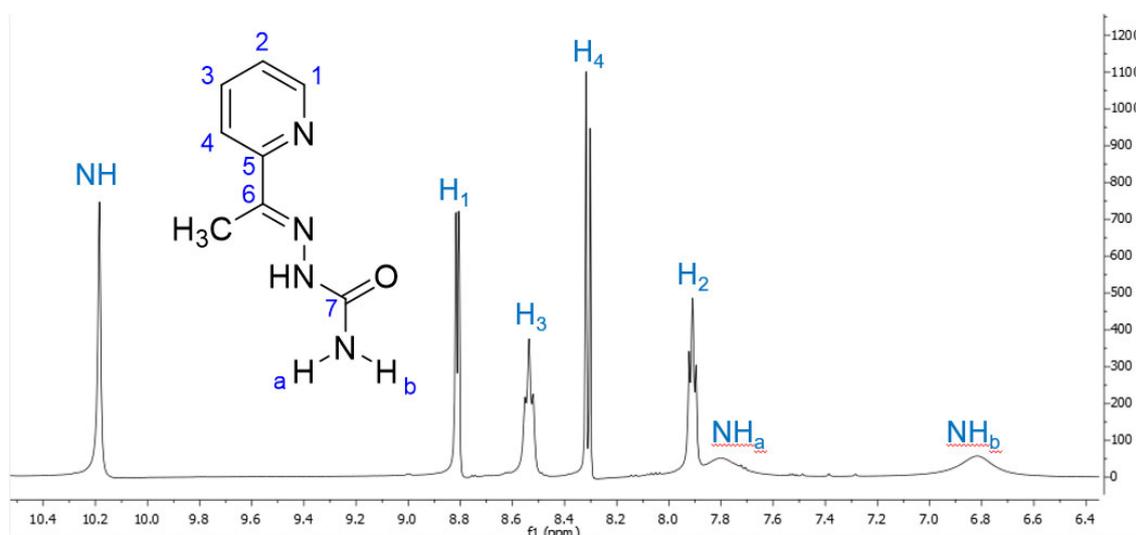


Figura 11. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L1

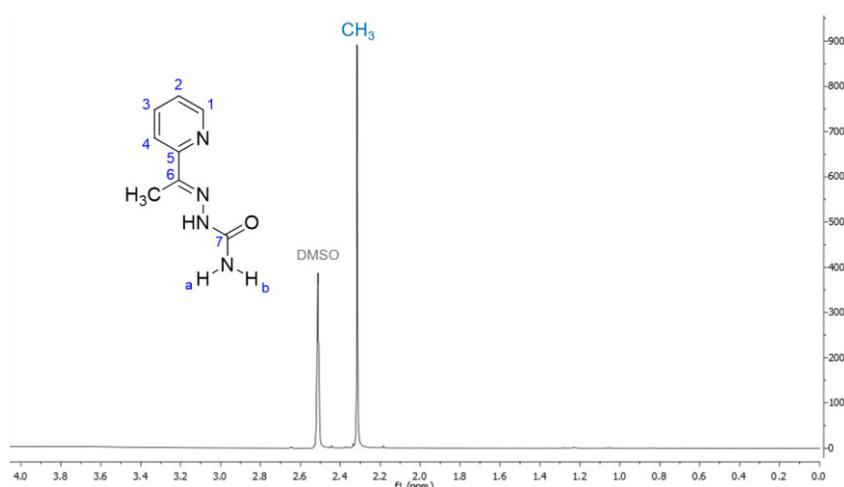


Figura 12. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L1 (II)

Las señales correspondientes a los protones del anillo de tiofeno ( $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$  y  $\text{H}_9$ ) del compuesto **L2** (Figura 13) son anchas y no se distingue su multiplicidad. Por otro lado,  $\text{H}_4$ , cuya multiplicidad en algunos de los ligandos no se resuelve adecuadamente en función de si se distingue o no el acoplamiento a larga distancia con  $\text{H}_2$ , aparece en este caso como un triplete que procede de la condensación de un doble doblete, ya que las constantes de acoplamiento a cuatro enlaces de distancia son de baja magnitud y pueden no apreciarse correctamente.

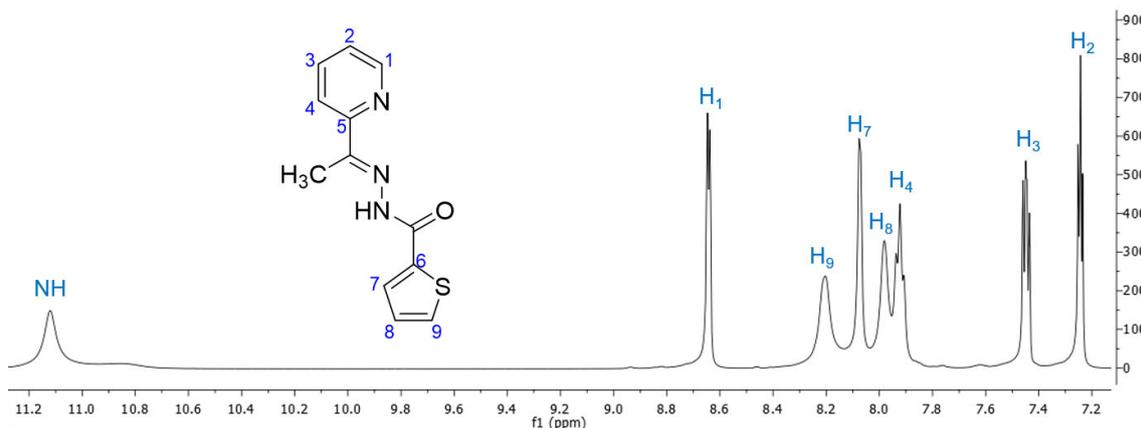


Figura 13. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L2

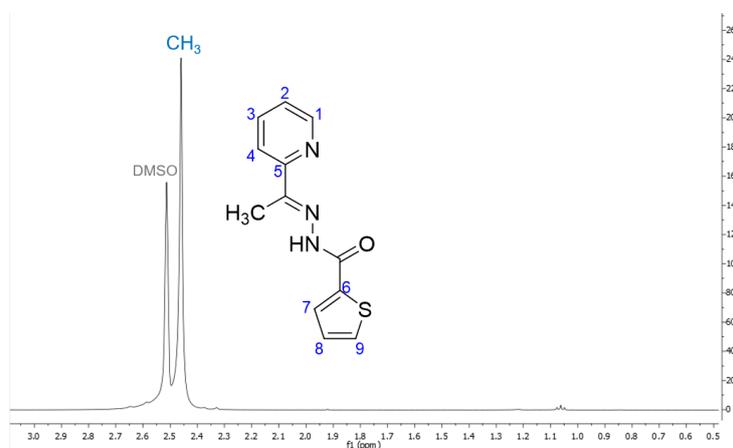


Figura 14. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L2 (II)

En el caso del ligando **L3** la señal correspondiente a  $\text{H}_4$  se solapa con la de  $\text{NH}_a$ , por lo que no se puede apreciar correctamente la multiplicidad esperada (Figura 15).

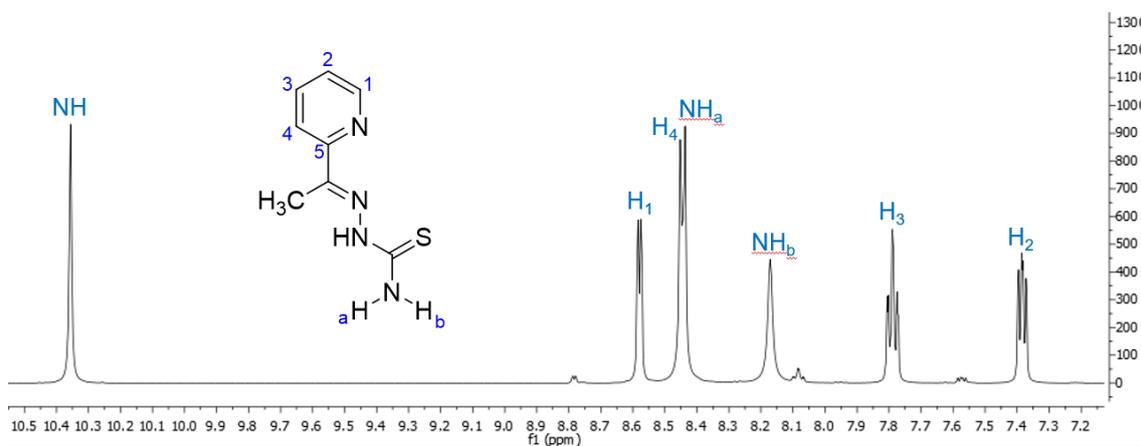


Figura 15. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L3

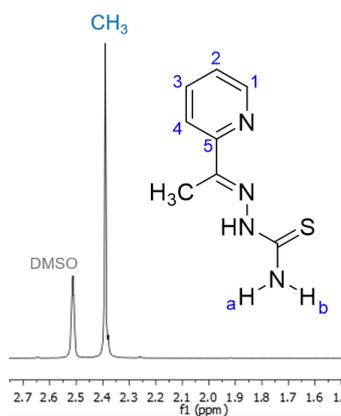


Figura 16. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L3 (II)

Dado que en el ligando **L4** (Figura 17) se encuentra sustituido el grupo amino terminal, se aprecia únicamente la señal de un hidrógeno ( $\text{NH}_b$ ), que además presenta acoplamiento con el grupo metilo contiguo. Por el mismo motivo, se distinguen también ambos grupos metilo con facilidad debido a que  $\text{CH}_{3b}$  está acoplado con  $\text{NH}_b$  (Figura 18).

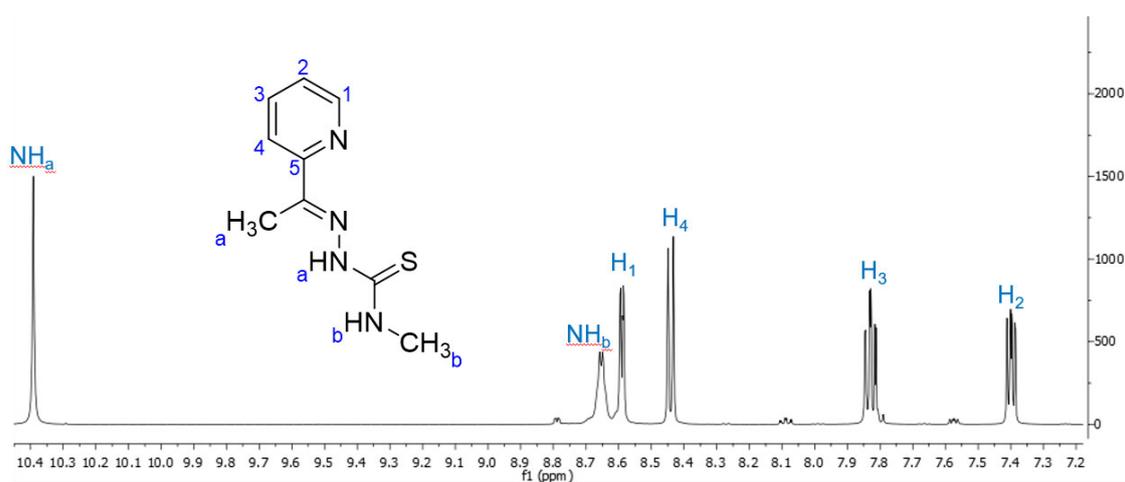


Figura 17. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L4

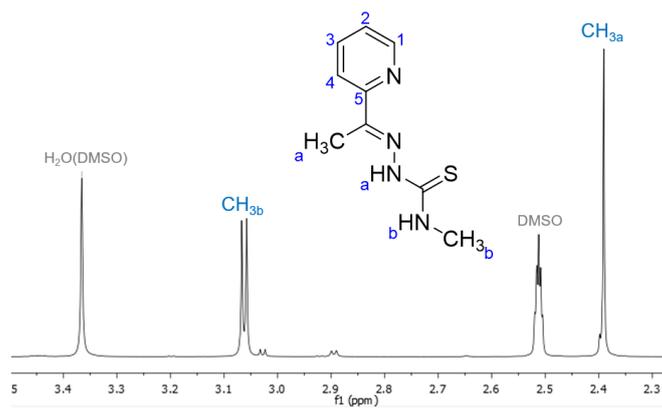


Figura 18. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del ligando L4 (II)

#### 4.1.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$

La información que aporta el  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  es útil debido a la variada naturaleza de los carbonos de estos ligandos, pues presenta carbonos cuaternarios, carbonilos, primarios y aromáticos, aunque la señal del carbono imínico ( $\text{C}=\text{N}$ ) no es muy diferente de la que presentaría el carbonilo de partida.

En las Figuras 19 y 20 se observa la asignación de señales del ligando **L4**, permitiendo asignar fácilmente las señales de carbonos cuaternarios por su intensidad y el espectro  $^{13}\text{C}$ -DEPT (Figura 21) complementario, y las correspondientes al anillo de piridina por sus desplazamientos.

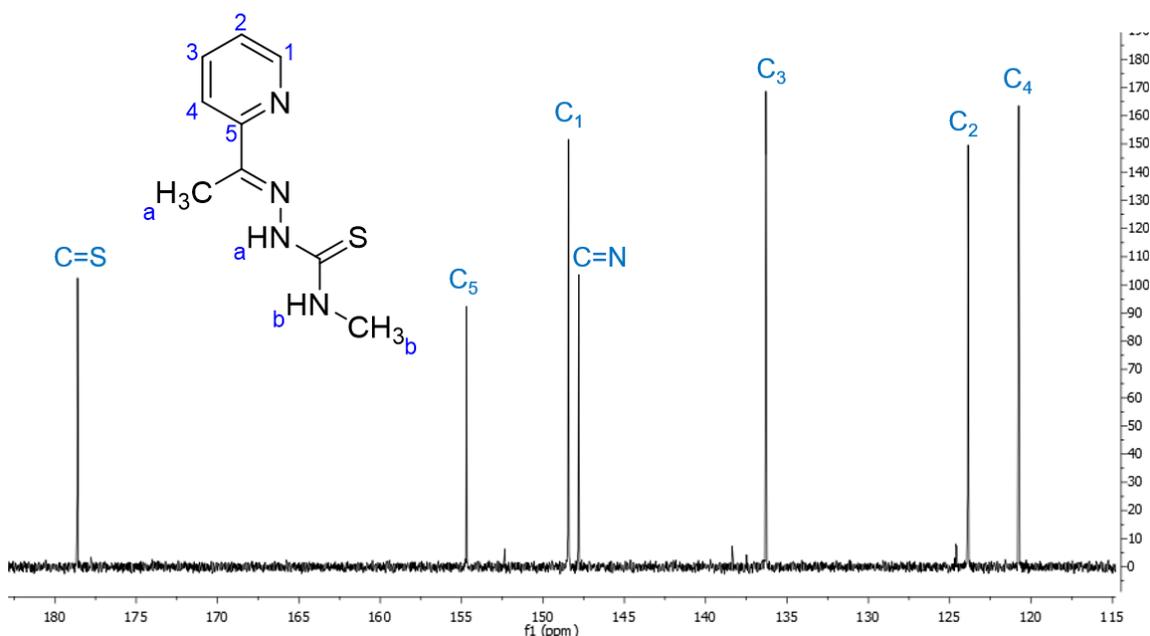


Figura 19. Espectro parcial de RMN  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del ligando L4 (I)

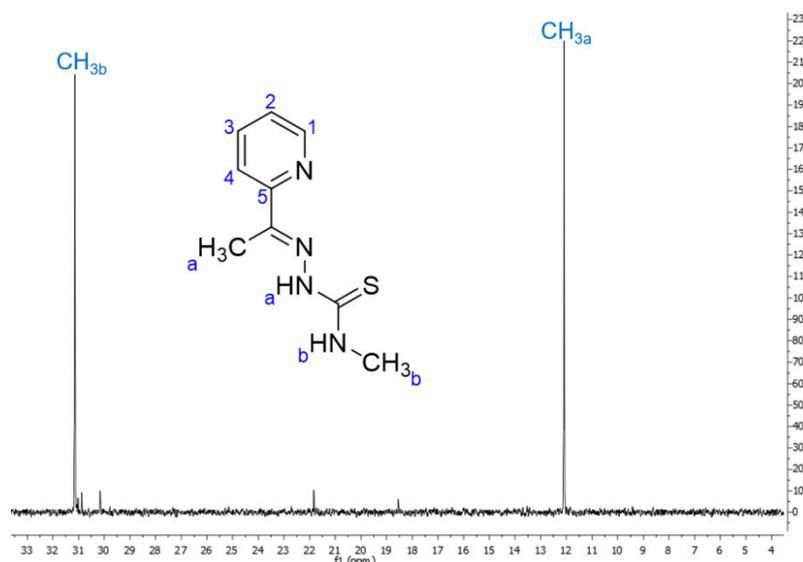


Figura 20. Espectro parcial de RMN  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del ligando L4 (II)

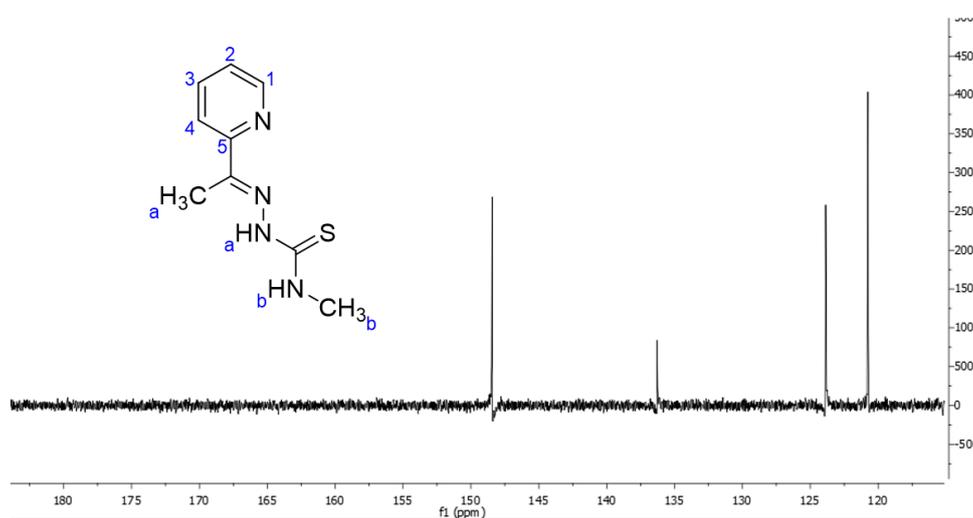


Figura 21. Espectro parcial de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT del ligando L4

### 4.1.3. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas es también una técnica capaz de confirmar por sí misma la formación de los ligandos, puesto que se obtienen picos de masa molecular correspondiente al ion molecular del compuesto o alguno de los aductos más comunes. Debido a la fácil escisión del grupo amino terminal, en el ligando **L1** (Figura 22) el pico de mayor abundancia es el correspondiente a  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ , mientras que en el caso de **L2** se trata del aducto  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ya que este metal forma aductos frecuentemente con las moléculas orgánicas, en esta técnica.

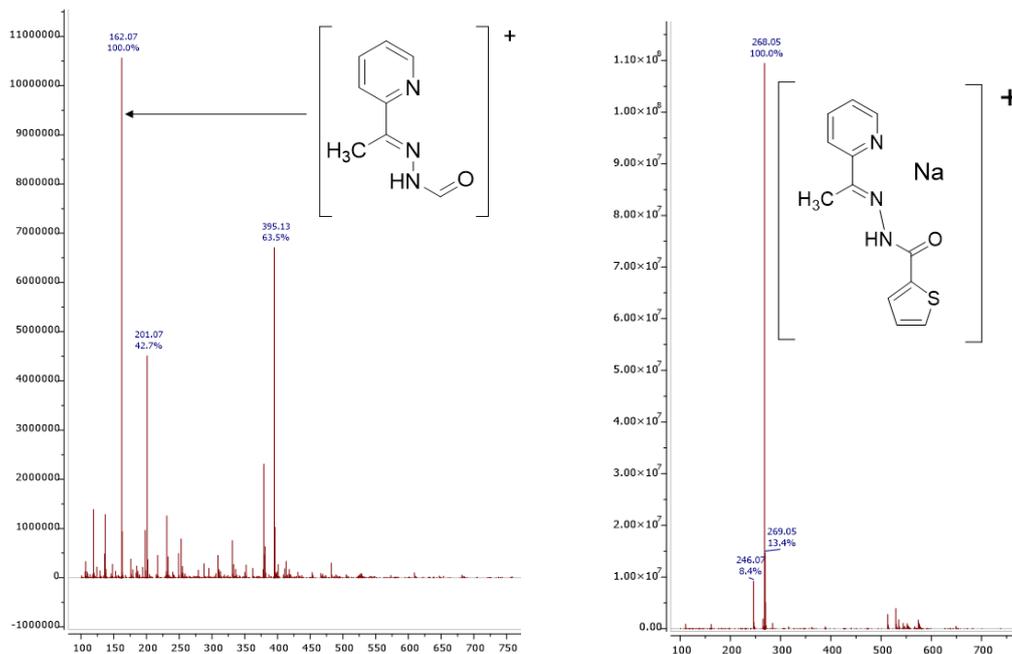


Figura 22. Espectro de masas parcial de los ligandos L1 (izq.) y L2 (dcha.)

En el caso de **L3**, el pico de mayor abundancia no ha podido ser asignado debido a su elevado número másico, si bien con menores intensidades se observan los fragmentos  $[M-NH_2]^+$  y  $[M+Na]^+$  (Figura 23). Los fragmentos de **L4** son de mayor masa molecular a la esperada y no coinciden con la de iones moleculares formados por la unión del compuesto a fragmentos habituales.

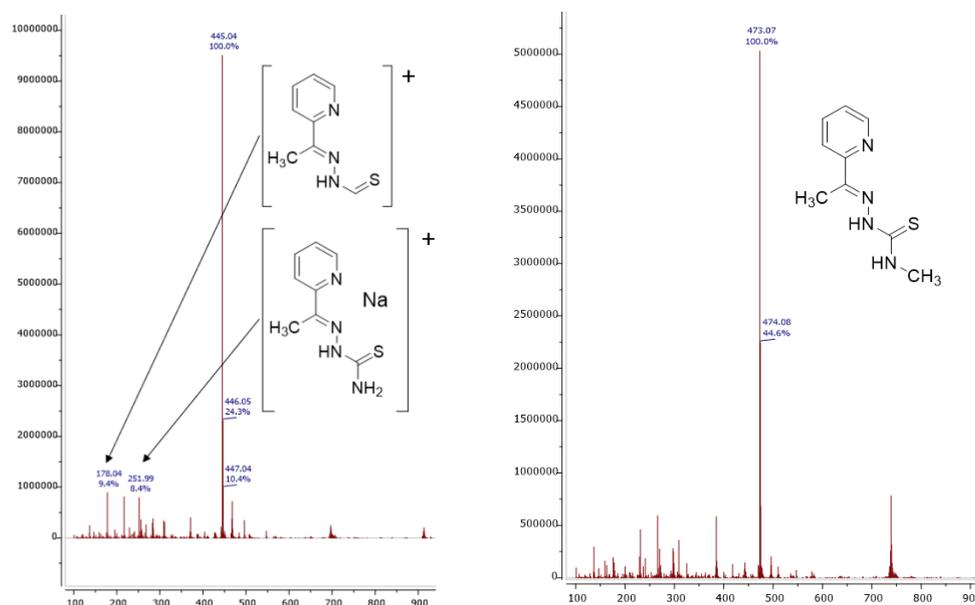


Figura 23. Espectro de masas parcial de los ligandos L3 (izq.) y L4 (dcha.)

#### 4.1.4. ESPECTROSCOPIA IR

El interés de la espectroscopía de infrarrojo radica en la presencia de las bandas de tensión  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , que aparece en torno a  $1600\text{ cm}^{-1}$  en **L1**, **L2**, **L3** y **L4**, permitiendo confirmar la formación de los ligandos. También es característica de todos ellos la presencia de la banda  $\nu(\text{N-H})$  entre  $3100$  y  $3200\text{ cm}^{-1}$ .

Del mismo modo, están presentes también la banda  $\nu(\text{C}=\text{O})$  en caso de los compuestos **L1** y **L2** (Figuras 24 y 25), también en torno a  $1600\text{ cm}^{-1}$ , pero siempre a mayor número de onda que la banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  [19].

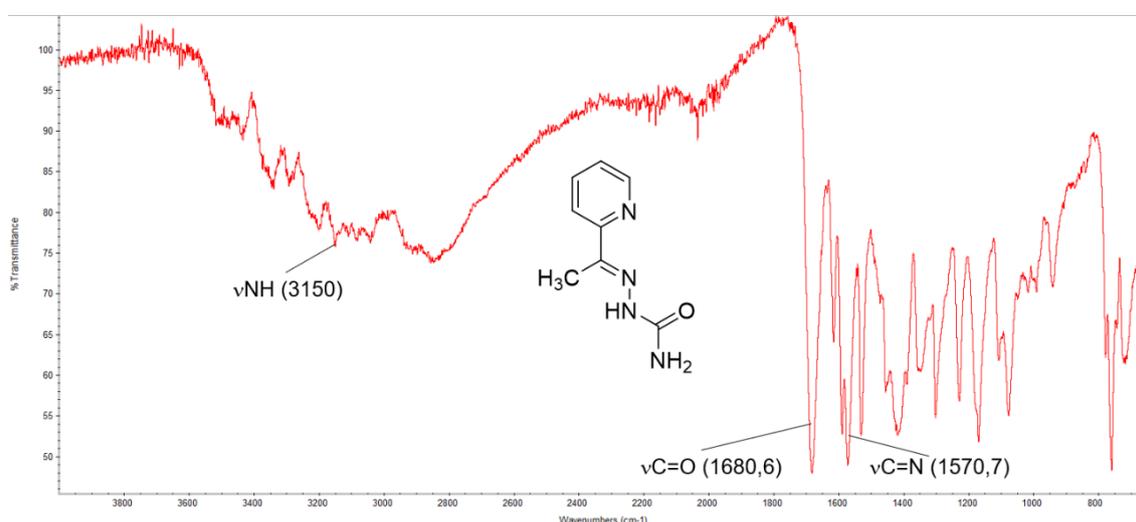


Figura 24. Espectro infrarrojo del ligando L1

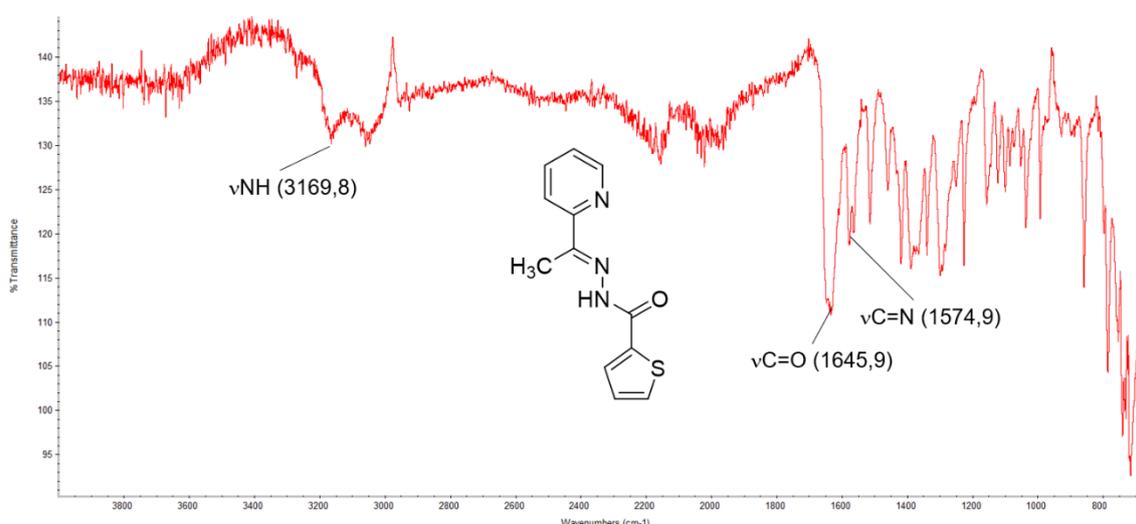


Figura 25. Espectro infrarrojo del ligando L2

Por otro lado, cuando en lugar de un carbonilo se trata de un tionilo, ya no existe la

banda  $\nu(\text{C}=\text{O})$  y se aprecia la banda  $\nu(\text{C}=\text{S})$  ligeramente por debajo de los  $800\text{ cm}^{-1}$  en **L3** y **L4** (Figuras 26 y 27).

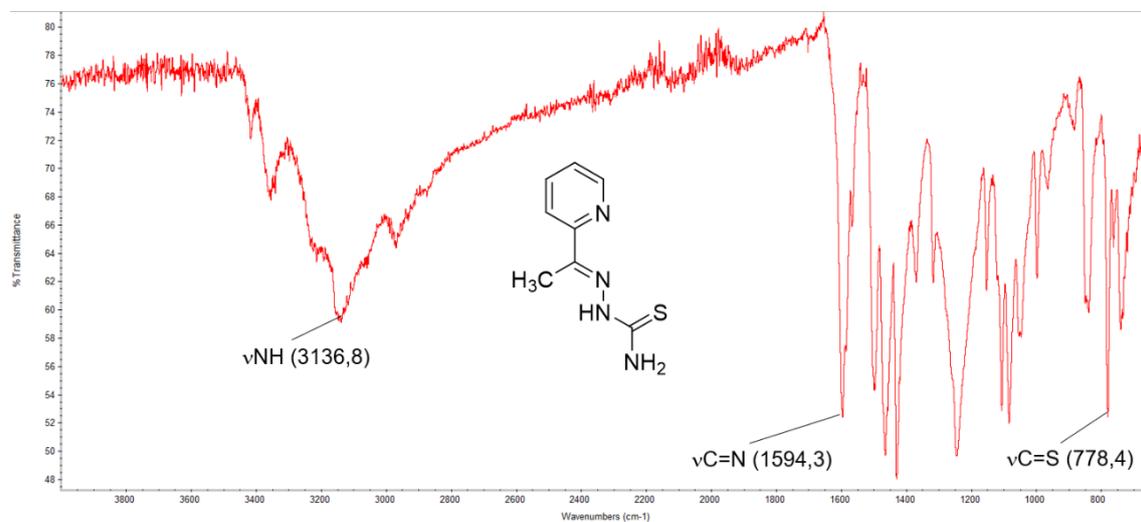


Figura 26. Espectro infrarrojo del ligando L3

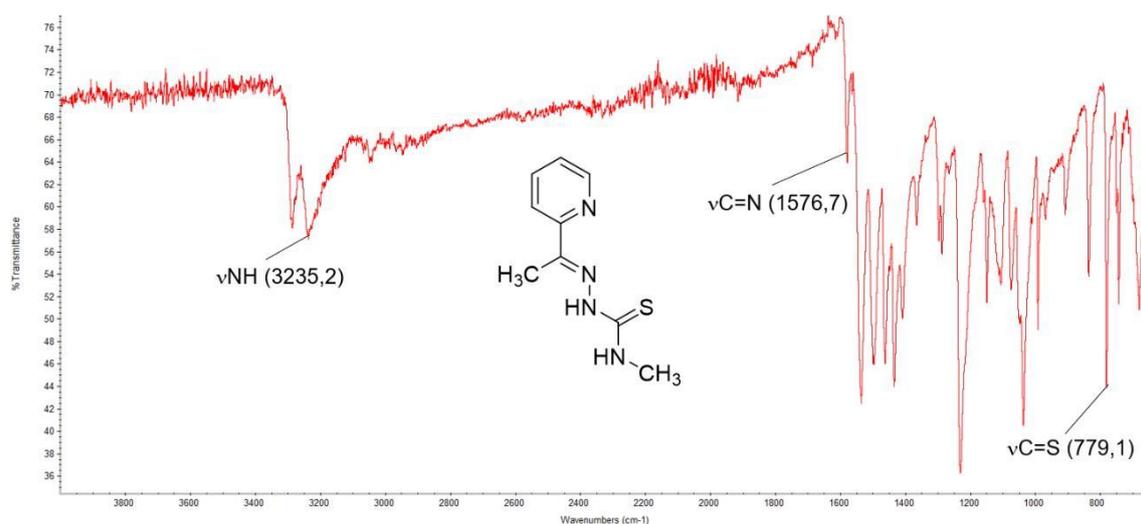


Figura 27. Espectro infrarrojo del ligando L4

## 4.2. ESTUDIO DE LOS COMPLEJOS

Los resultados obtenidos en las diferentes técnicas de caracterización mostrados en el apartado 3.4. permiten confirmar la formación de los cuatro complejos.

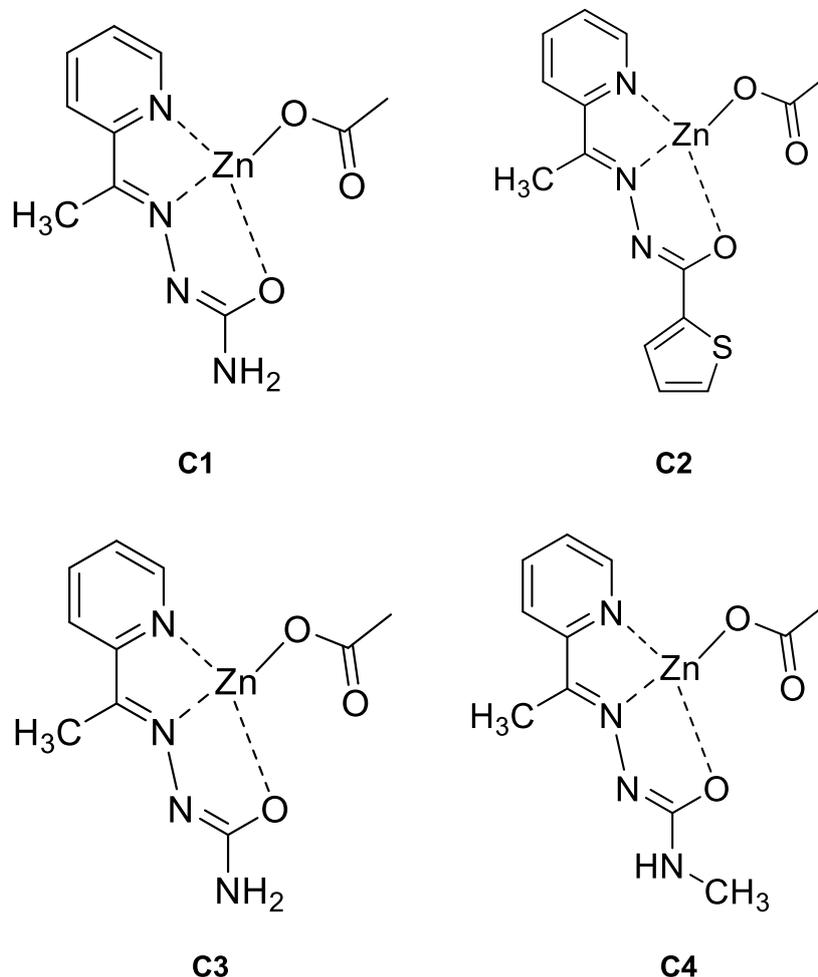


Figura 28. Estructuras de los complejos C1-4

### 4.2.1. ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup>H

Estudiar los espectros de RMN <sup>1</sup>H permite confirmar la coordinación de los ligandos L1-4 al zinc para la formación de los diferentes complejos metálicos derivados. La coordinación se produce a través del N del anillo de piridina, el N del grupo imino (C=N) y el O o S del grupo carbonilo o tionilo. Esto provoca variaciones en los desplazamientos químicos de los protones debido a numerosos factores, tales como los cambios en la anisotropía magnética de los nitrógenos heterocíclicos o el efecto inductivo. La importancia de esta técnica para comprobar la correcta formación de los complejos radica en la desprotonación del grupo hidrazona (C=N-NH-), puesto que la densidad electrónica en el doble enlace carbonílico es cedida al catión metálico, disminuyendo la

fortaleza del enlace C-O/C-S a la vez que se fortalece el enlace C-N. Esto se puede observar en las Figuras 29-36, ya que la señal correspondiente a ese grupo, situada entre 10 y 11 ppm en los ligandos libres, está ausente en los complejos.

Ambos fenómenos, además de la asignación completa de señales, puede observarse en la Figura 29 para el complejo C1. Sin embargo, no fue posible obtener un espectro de este compuesto en el que se observase correctamente la multiplicidad de las señales y todas aparecen anchas y solapadas entre sí.

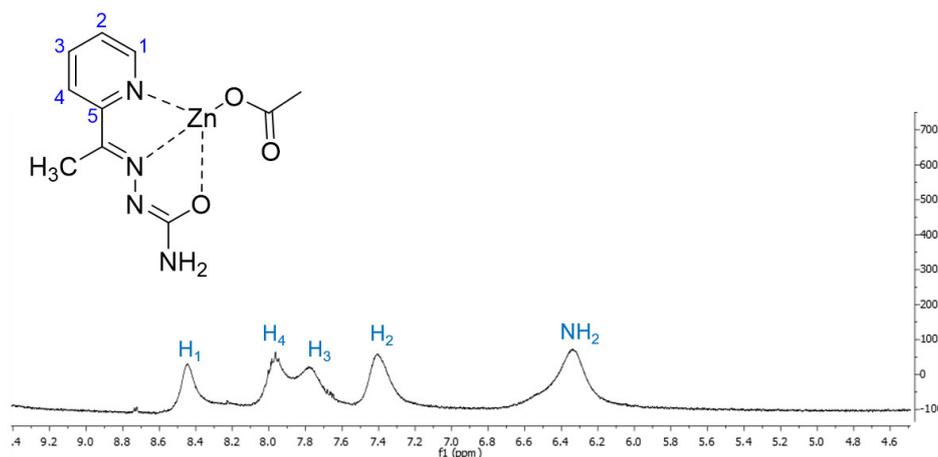


Figura 29. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del complejo C1 (I)

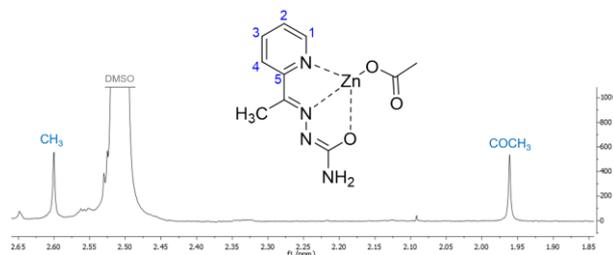


Figura 30. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del complejo C1 (II)

Otras señales cuya posición se ve modificada en el complejo metálico frente al ligando libre, debido de nuevo a la donación de carga por parte del átomo de N hacia el metal, son las pertenecientes a los protones aromáticos del anillo de piridina que en los ligandos libres aparecen entre 7,9 y 8,8 ppm, desplazándose ligeramente hacia campo más bajo en los complejos al localizarse entre 7,5 y 8,4 ppm. De particular interés resulta el desplazamiento observado en la señal de H<sub>1</sub> como consecuencia de la coordinación al metal a través del nitrógeno piridínico, que aparece a campo ligeramente más bajo y próximo al resto de señales, mientras que en el ligando libre se encontraba a mayor distancia.

En el complejo **C2** (Figura 31), a diferencia del ligando **L2** libre, sí se puede apreciar la multiplicidad de las señales correspondientes al tiofeno ( $H_7$ ,  $H_8$  y  $H_9$ ), aunque la posición de todas las señales se ha visto desplazada y es necesario recurrir a las constantes de acoplamiento de las señales procedentes de la piridina, que se han mantenido iguales tras la complejación, para poder asignar las señales. Cabe mencionar como las dos señales asignadas a  $H_7+H_9$  aparecen solapadas y con diferente multiplicidad cuando deberían presentar la misma, siendo demasiado cercanas como para asignar cada una. Este complejo es particular ya que es el único que carece de señales NH, a diferencia del resto de compuestos.

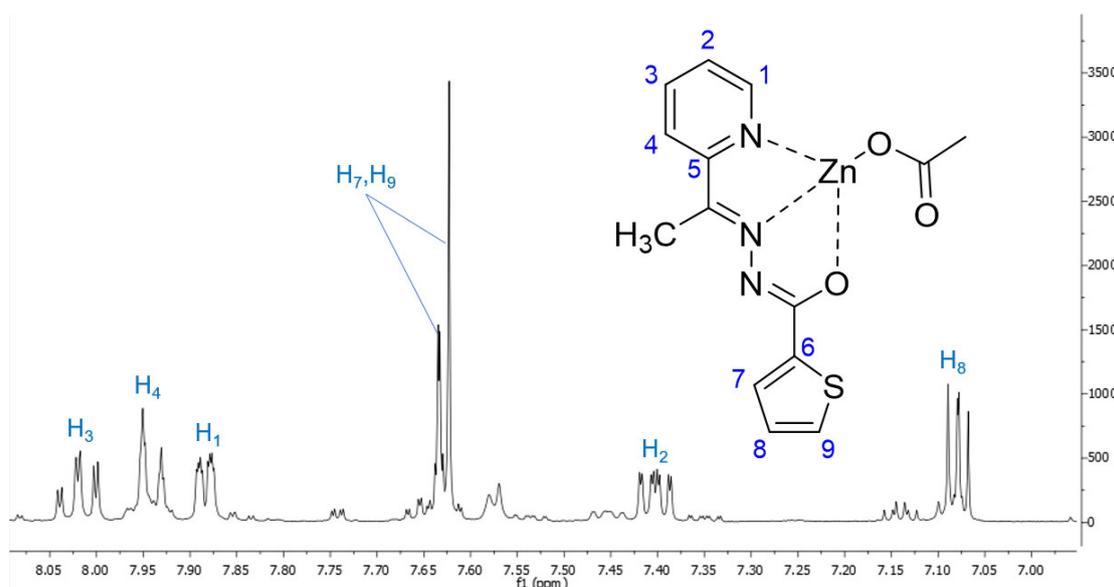


Figura 31. Espectro parcial de RMN  $^1H$  del complejo C2 (I)

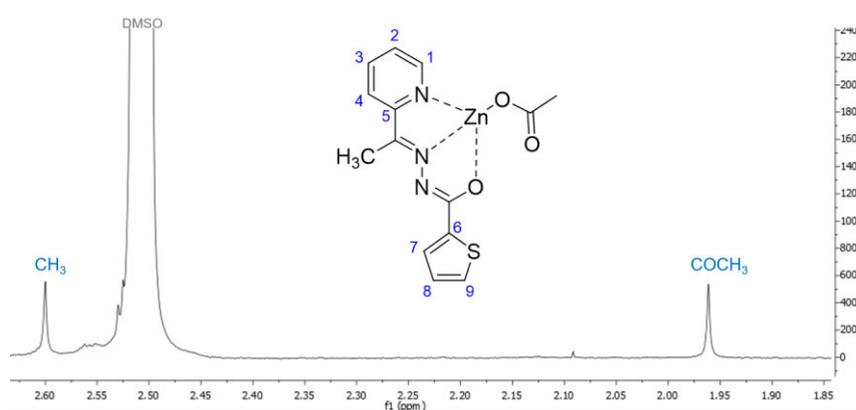


Figura 32. Espectro parcial de RMN  $^1H$  del complejo C2 (II)

El complejo **C3**, análogo a **C1**, presenta unas señales en posiciones idénticas que han sido útiles para confirmar la asignación de este último. En la Figura 33 puede verse claramente la multiplicidad de todas las señales procedentes del anillo de piridina, así

como el NH<sub>2</sub> con una única señal que integra por 2 hidrógenos, debido a la pérdida de carácter sp<sup>2</sup> por parte del tionilo al complejarse al zinc.

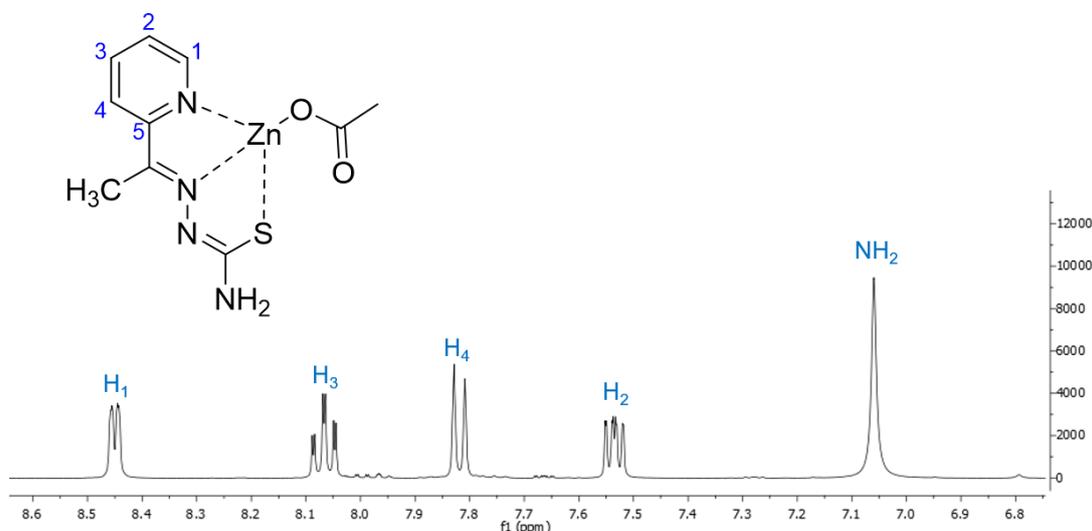


Figura 33. Espectro parcial de RMN <sup>1</sup>H del complejo C3 (I)

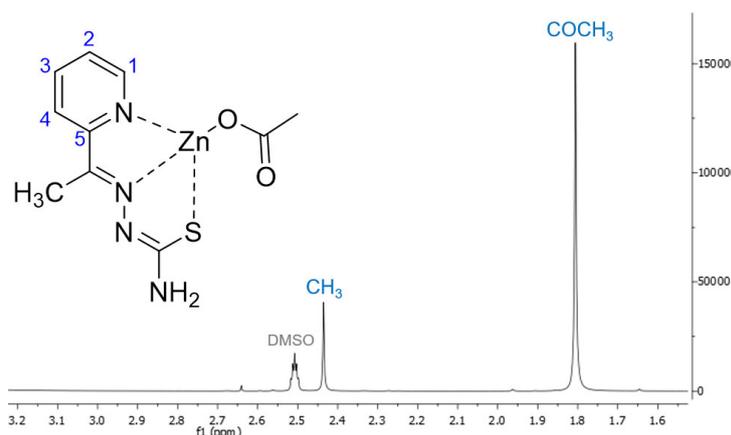


Figura 34. Espectro parcial de RMN <sup>1</sup>H del complejo C3 (II)

Por último, en el espectro del complejo **C4** se puede observar como, a pesar de que la posición de las señales no varía considerablemente respecto a las del del complejo **C3**, existen algunas señales de intensidad considerable correspondientes a impurezas alrededor de la señal de H<sub>4</sub> (Figura 35). En la Figura 36 se puede distinguir la señal de CH<sub>3b</sub> mostrando el acoplamiento con el hidrógeno NH, lo que permite diferenciarla del singulete correspondiente a CH<sub>3a</sub>. Estas dos señales mantienen una posición idéntica a la que presentaban en el ligando libre, por lo que se pueden distinguir con facilidad de la señal perteneciente al grupo acetato.

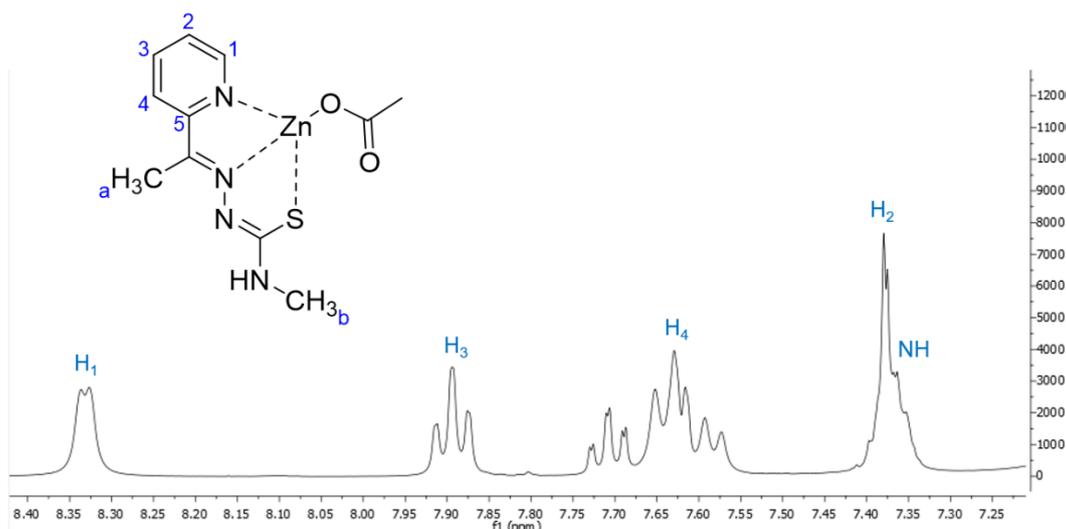


Figura 35. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del complejo C4 (I)

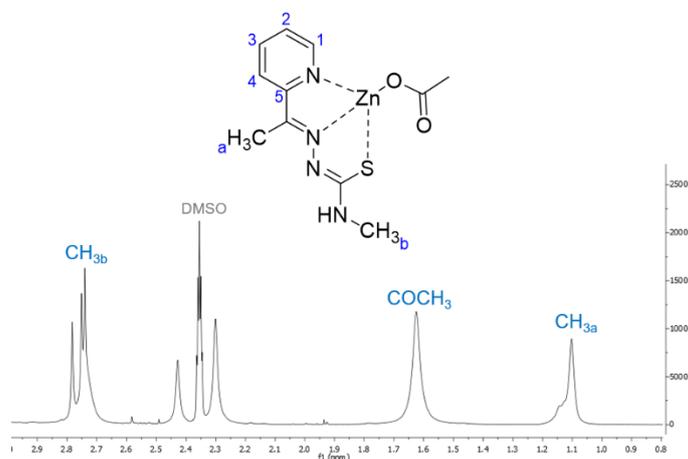


Figura 36. Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  del complejo C4 (II)

#### 4.2.2. ESPECTROSCOPIA DE RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$

Se ha analizado mediante espectroscopía de RMN de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  complementados con DEPT-135 el complejo **C3** (Figura 37). Su análisis permite también observar como las señales en el espectro del complejo se ven desplazadas respecto al ligando libre, debido de nuevo a los cambios producidos en la distribución de la densidad electrónica. Aquellas señales correspondientes a los carbonos adyacentes a los átomos dadores se desplazan ligeramente hacia campo bajo debido a la pérdida de densidad electrónica en su entorno al producirse la coordinación al metal.

Del mismo modo que en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , el grupo hidrazona presenta un elevado interés, ya que la posición de la señal del carbono imínico ( $\text{C}=\text{N}$ ) se ve afectada por la coordinación del nitrógeno de dicho grupo al metal. Esto ocurre de la misma

manera en el caso del carbono carbonílico/tionílico, que al perder la densidad electrónica del enlace  $\pi$  aparece a campo más bajo que el grupo imino.

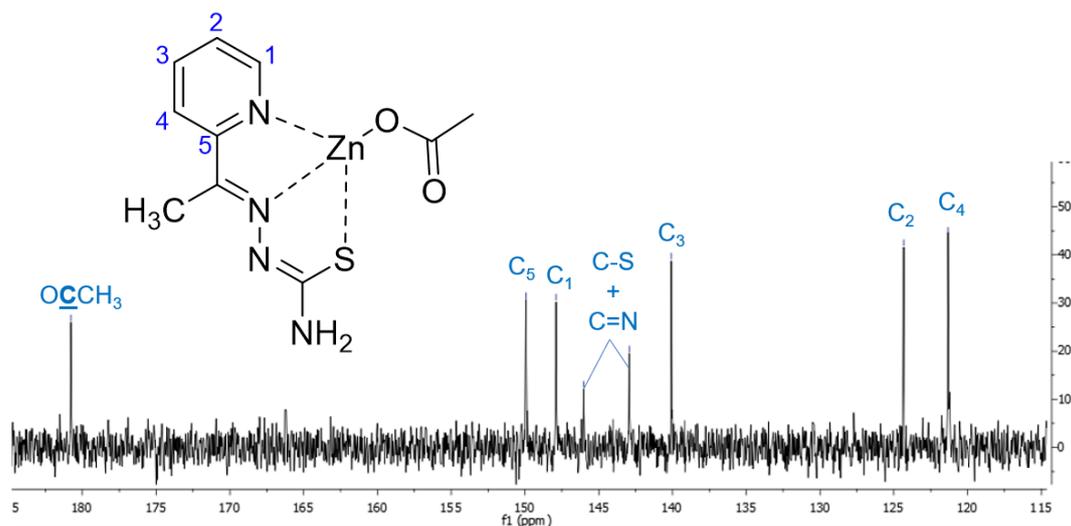


Figura 37. Espectro parcial de  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  del complejo C3

Se observa como la señal C=S pasa a campo más bajo por debilitarse dicho enlace con la coordinación, aunque aparece la banda correspondiente al acetato en una posición cercana a la que presentaba C=S en el ligando. Esto causa que la nueva banda C-S aparezca muy próxima a la banda C=N, siendo difícil resolver cual es cada una. En cualquier caso, la señal C=N no se habría desplazado prácticamente respecto al ligando. Por último, las señales del anillo de piridina se han desplazado menos de lo esperado, apareciendo a prácticamente el mismo desplazamiento que en el ligando libre.

#### 4.2.3. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La caracterización de complejos metálicos mediante espectrometría de masas permite confirmar si se ha llevado a cabo la reacción con éxito, puesto que los complejos de muchos metales, entre ellos el zinc, presentan un patrón isotópico característico en las señales de sus espectros. En este caso, los tres isótopos más abundantes son:  $^{64}\text{Zn}$  (49%),  $^{66}\text{Zn}$  (27%) y  $^{68}\text{Zn}$  (18%), lo que se refleja en los patrones isotópicos de los fragmentos que contienen al metal compuestos por tres señales diferenciadas por 2 u.m.a. entre ellas y de intensidad decreciente (Figura 38).



Figura 38. Ejemplo de una señal con patrón isotópico de zinc

Una de las posibilidades existentes en la síntesis de este tipo de complejos es la formación de dímeros en los que dos átomos de zinc, unidos cada uno de ellos a un ligando tridentado, se enlazan a través de dos grupos acetato que actúan como ligandos bidentados puente (Figura 39). Sin embargo, la espectroscopía de masas no permite distinguir entre fragmentos causados por la rotura de un dímero y dímeros causados por el agrupamiento de fragmentos normales.

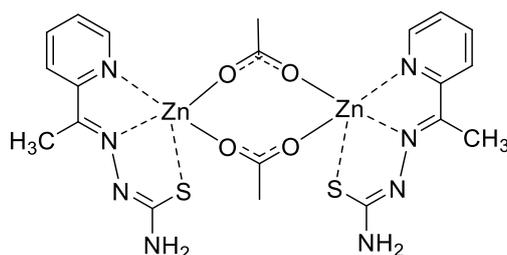


Figura 39. Estructura de un complejo dimérico con dos grupos acetato puente

En el caso del complejo **C2** (Figura 40) se observa como el fragmento mayoritario es de bastante mayor masa que la esperada para el ion molecular del compuesto. Si bien se aprecia el patrón isotópico del zinc, no ha sido posible esclarecer la fragmentación exacta que tuvo lugar.

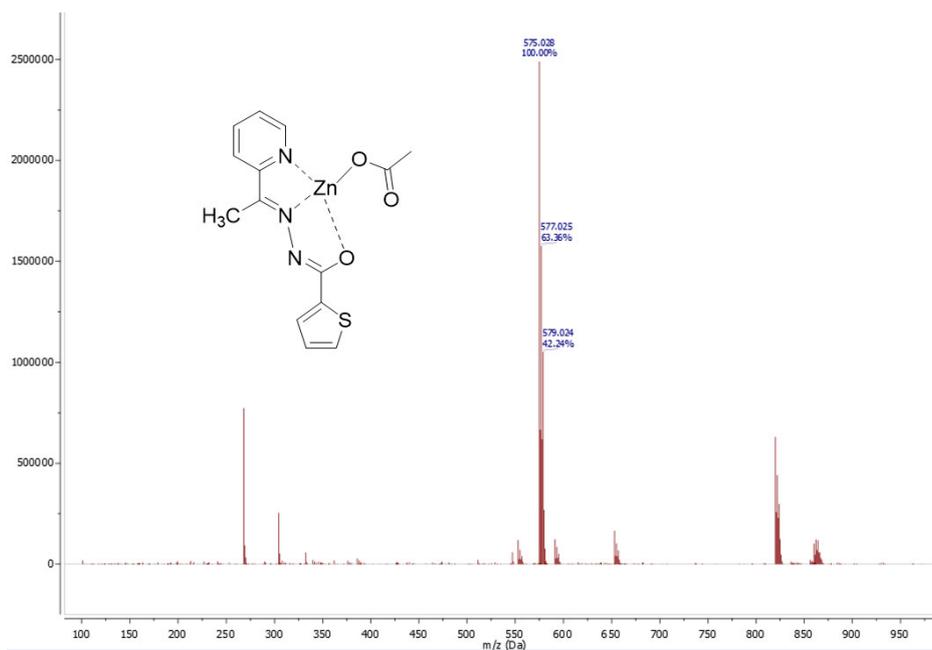


Figura 40. Espectro parcial de masas del complejo C2

En el caso de los complejos **C3** (Figura 41) y **C4** (Figura 42), de estructura análoga, el fragmento mayoritario se corresponde con la pérdida de parte del grupo acetato, incluyendo dos átomos de carbono y uno de oxígeno, es decir, tras romper a través del enlace C-O.

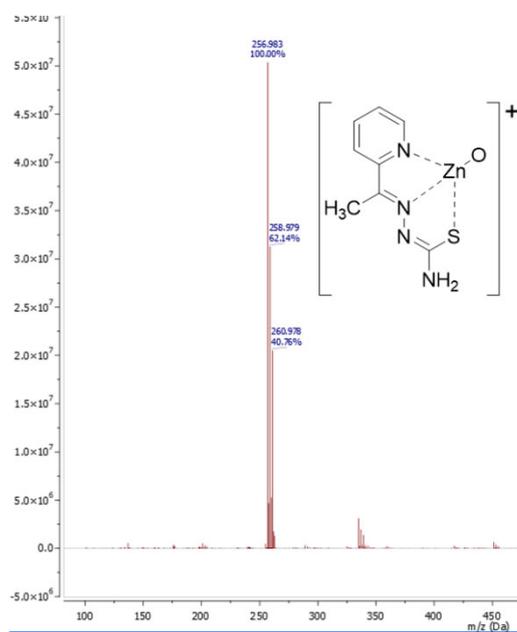


Figura 41. Espectro parcial de masas del complejo C3

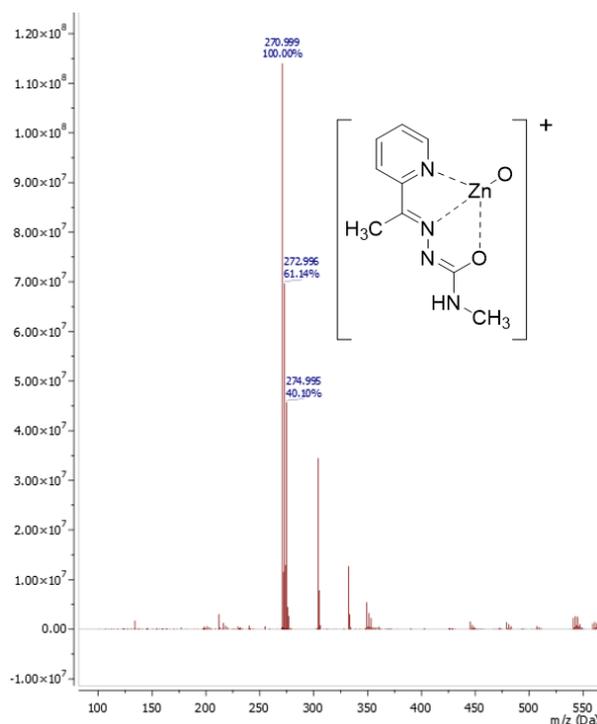


Figura 42. Espectro parcial de masas del complejo C4

#### 4.2.4. ESPECTROSCOPIA DE IR

Tanto la banda  $\nu(C=N)$  como las banda  $\nu(C=O)$  y  $\nu(C=S)$  se ven desplazadas en los complejos respecto a los ligandos libres, dado que la densidad de carga en aquellos enlaces que contienen átomos dadores se ve disminuida al producirse la coordinación al metal. Esto afecta a la fortaleza de dichos enlaces, y por tanto a las tensiones que presentan, causando el desplazamiento hacia números de onda menores de estas bandas respecto a los ligandos libres. Sin embargo, debido a la presencia del ligando acetato, cuyas bandas características son la de  $\nu(C-O)$  simétrica a unos  $1600\text{ cm}^{-1}$  y una banda  $\nu(C-O)$  asimétrica a unos  $1300\text{ cm}^{-1}$ , siempre se aprecian ambas bandas en los espectros IR de los complejos.

El complejo **C1** (Figura 43) no cumple con lo esperado para dichas bandas, ya que éstas aparecen en una posición muy similar a las del ligando **L1** e incluso ligeramente por encima, aunque no se ha encontrado una explicación que justifique un aumento de la fortaleza de enlace tras la coordinación al metal.

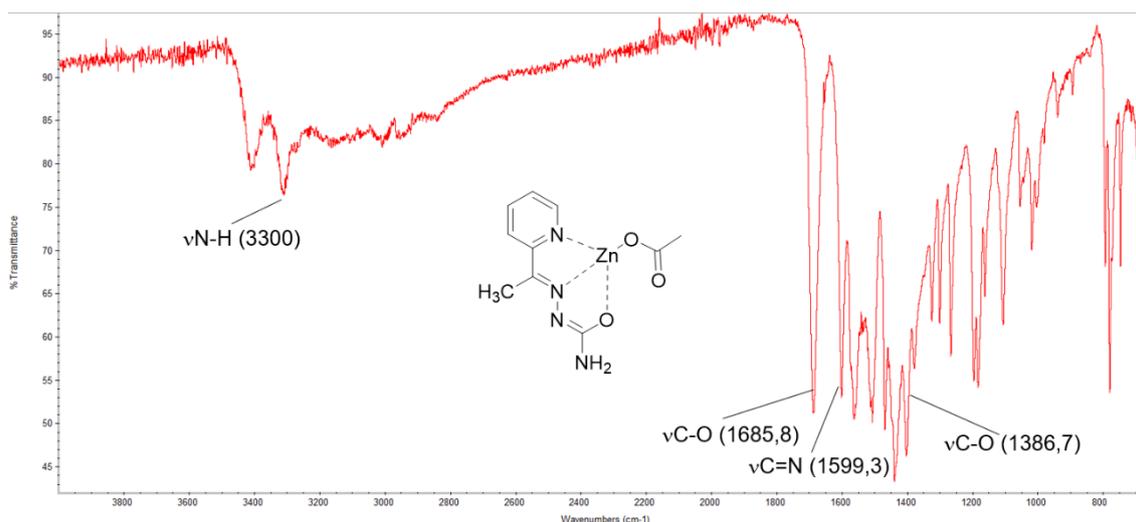


Figura 43. Espectro infrarrojo del complejo C1

En el caso del complejo **C2**, es de particular interés la ausencia de la banda  $\nu(\text{N-H})$ , puesto que es el único que carece del grupo amino terminal a la vez que su grupo hidrazona se desprotona (Figura 44).

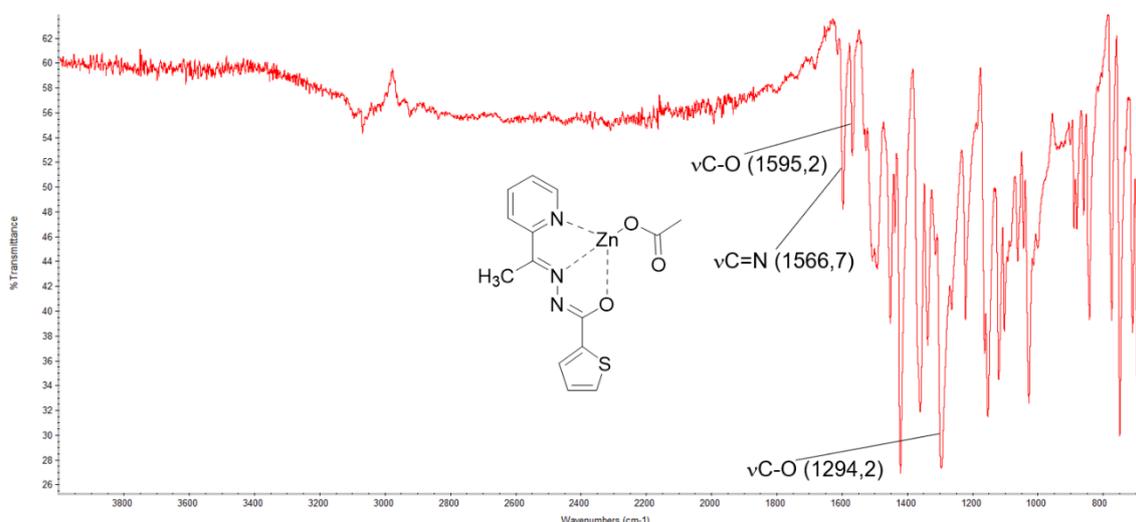


Figura 44. Espectro infrarrojo del complejo C2

En el complejo **C3** (Figura 45), de estructura análoga a **C1**, se observa como la banda  $\nu(\text{C=N})$  aparece a unos  $40 \text{ cm}^{-1}$  por encima de lo que lo hacía en el ligando **L3** libre, siendo esperable lo contrario debido a la debilitación de dicho enlace tras la coordinación al metal. La banda  $\nu(\text{C-S})$  sí aparece a un número de onda menor, desplazándose desde de  $800 \text{ cm}^{-1}$  en el ligando a  $730 \text{ cm}^{-1}$  al formar el complejo.

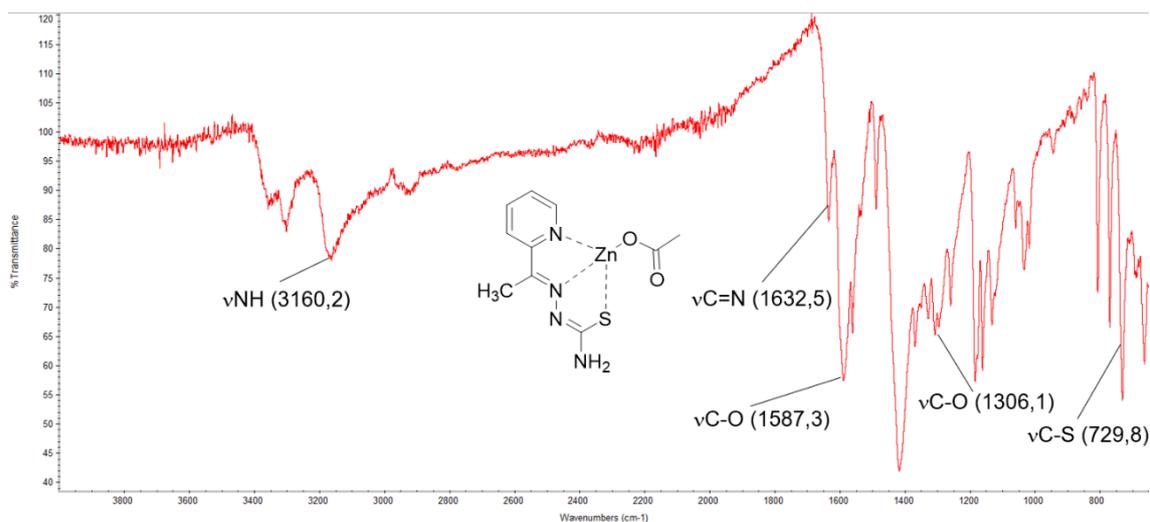


Figura 45. Espectro infrarrojo del complejo C3

Lo mismo que ocurría con la banda  $\nu$  (C=N) en **C3** ocurre en el caso del complejo **C4** respecto a su ligando **L4**, apareciendo a prácticamente el mismo número de onda en lugar de a uno menor (Figura 46).

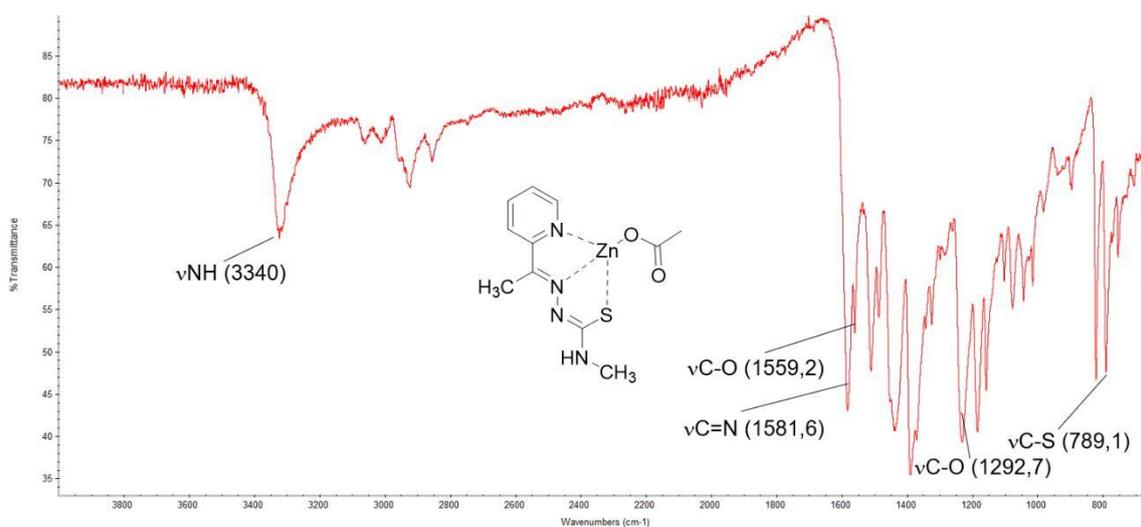


Figura 46. Espectro infrarrojo del complejo C4

#### 4.2.5. CONDUCTIVIDAD MOLAR ESPECÍFICA

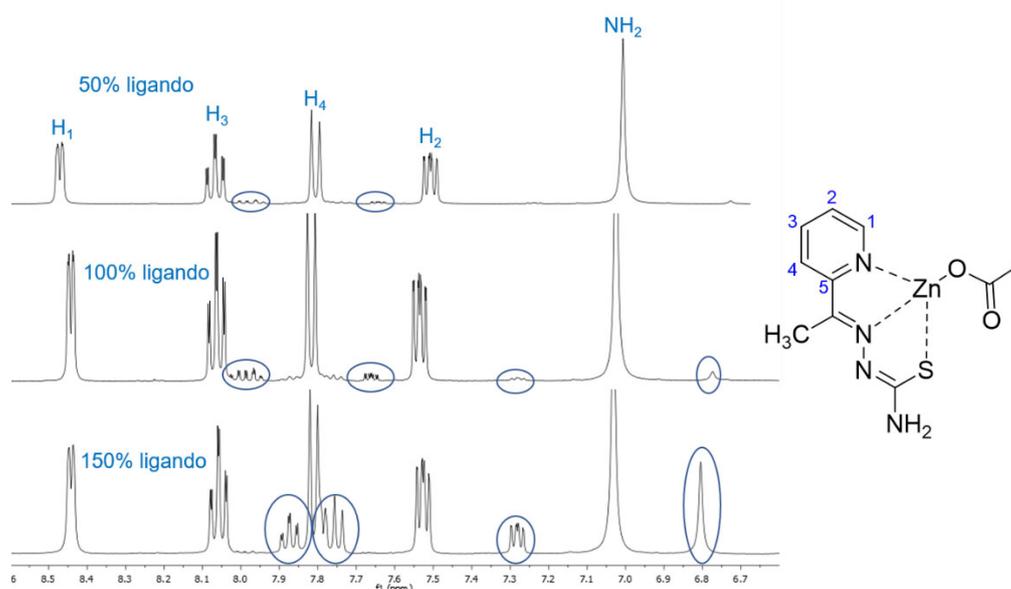
Ninguno de los complejos preparados proporcionó una medida de conductividad molar ( $\Lambda$ ) superior a  $65 \text{ S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ , valor de referencia para electrolitos 1:1 en DMF, indicando que ninguno se comporta como un electrolito.

### 4.3. INFLUENCIA DE LA PROPORCIÓN METAL-LIGANDO

Dado que el zinc presenta habitualmente complejos hexacoordinados, cabe pensar que se puedan formar si dos ligandos tridentados se unen al metal, desplazando al ligando acetato terminal en los complejos **C1-4** previamente estudiados.

Para ver si una mayor cantidad de ligando da lugar a la formación de este tipo de complejos, se llevó a cabo un ensayo en el que se varió la cantidad añadida de  $Zn(OAc)_2$  al ligando **L3**, en proporciones molares metal:ligando 2:1 (50% de ligando), 1:1 (100% de ligando) y 1:2 (150% de ligando), para así estudiar mediante  $RMN^{-1}H$  la posible visualización de dos complejos formándose al mismo tiempo.

Como se puede observar en la *Figura 47*, al aumentar la cantidad de ligando añadida se observa como aparecen señales en posiciones nuevas y de intensidad dependiente del exceso de ligando añadido.



*Figura 47. Espectros parciales de  $RMN^{-1}H$  de **C3** a distinta relación M-L*

Si bien no está claro que las nuevas señales pertenezcan al complejo tipo  $ML_2$  hexacoordinado, sería de interés profundizar en este tipo de experimentos con el fin de llegar a entender qué nuevo compuesto se está formando y entender qué condiciones favorecen la formación de una geometría o la otra.

## 5. CONCLUSIONES

- La reacción de 2-acetilpiridina con clorhidrato de semicarbazida o tiofeno-2-carbohidrazida bajo calentamiento con reflujo en etanol dio lugar a los ligandos semicarbazona **L1** y **L2**, respectivamente.
- La reacción de 2-acetilpiridina con clorhidrato de tiosemicarbazida o N-metiltiosemicarbazida bajo calentamiento con reflujo en etanol dio lugar a los ligandos tiosemicarbazona **L3** y **L4**, respectivamente.
- La reacción de los ligandos **L1**, **L2**, **L3** y **L4** con acetato de zinc(II) dihidratado en las mismas condiciones condujo a la formación de los compuestos de coordinación **C1**, **C2**, **C3** y **C4**, en los que los ligandos se comportan como ligandos tridentados quelato. La obtención de estos compuestos se confirmó mediante las técnicas de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , espectrometría de masas, espectroscopía de IR y medidas de conductividad molar.
- El aumento de la cantidad estequiométrica de ligando frente al metal conduce a la formación de una nueva especie no caracterizada, aunque podría corresponder con la formación de complejos tipo  $\text{ML}_2$  hexacoordinados.

## CONCLUSIONES

- A reacción de 2-acetilpiridina con clorhidrato de semicarbazida ou tiofeno-2-carbohidrazida baixo quentamento con refluxo en etanol deu lugar aos ligandos semicarbazona **L1** e **L2**, respectivamente.
- A reacción de 2-acetilpiridina con clorhidrato de tiosemicarbazida ou N-metiltiosemicarbazida baixo quentamento con refluxo en etanol deu lugar aos ligandos tiosemicarbazona **L3** e **L4**, respectivamente.
- A reacción dos ligandos **L1**, **L2**, **L3** e **L4** con acetato de zinc(II) dihidratado nas mesmas condicións conduciu á formación dos compostos de coordinación **C1**, **C2**, **C3** e **C4**, nos que os ligandos se comportan coma ligandos tridentados quelato. A obtención destes compostos foi confirmada mediante as técnicas de espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ , espectrometría de masas, espectroscopía de IR e medidas de conductividade molar.
- O aumento da cantidade estequiométrica de ligando fronte ao metal conduce á formación dunha nova especie non caracterizada, aínda que podería corresponder coa formación de complexos tipo  $\text{ML}_2$  hexacoordinados.

## CONCLUSIONS

- The reaction of 2-acetylpyridine with semicarbazide hydrochloride or thiophene-2-carbohydrazide under heating with reflux in ethanol resulted in the semicarbazone ligands **L1** and **L2**, respectively.
- The reaction of 2-acetylpyridine with thiosemicarbazide hydrochloride or N-methylthiosemicarbazide under heating with reflux in ethanol resulted in the thiosemicarbazone ligands **L3** and **L4**, respectively.
- The reaction of ligands **L1**, **L2**, **L3** and **L4** with zinc(II) acetate dihydrate under the same conditions led to the formation of coordination compounds **C1**, **C2**, **C3** and **C4**, in which ligands behave as chelate tridentate ligands. Obtaining these compounds was confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  NMR spectroscopy techniques, mass spectrometry, IR spectroscopy and molar conductivity measurements.
- The increase of the stoichiometric ligand:metal ratio leads to the formation of a new uncharacterized species, although it could correspond to the formation of hexacoordinated  $\text{ML}_2$  complexes.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ribas Gispert, J. (2000). *Química de Coordinación*. Omega.
2. Siemeling, U. (2005). Redox-functionalized Ligands: From Molecular Electrochemical Sensors to Nanostructured Surfaces. *Journal of Inorganic and General Chemistry*, 2957, 631.
3. Casas, J. S.; García-Tasende, M. S.; Sordo, J. (2000). Main Group Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. A Structural Review. *Coordination Chemistry Review*, 209, 197–261.
4. Clark, J. S. (1995) Imines and Their N-Substituted Derivatives: Hydrazones and Other NN Derivatives Including Diazo Compounds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 3, 443-490.
5. Scovill, J. P.; Klayman, D. L.; Franchino, C. F. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. Complexes with Transition Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 25 (10), 1261–1264.
6. Wilkinson, G. (1987) *Comprehensive Coordination Chemistry*, 5. Pergamon Press: Oxford.
7. Lobana, T. S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S. (2009). Bonding and Structure Trends of Thiosemicarbazone Derivatives of Metals — An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 977–1055.
8. De Sousa, G. F.; West, D. X.; Brown, C. A.; Swearingen, J. K.; Valdez-Martínez, J.; Toscano, R. A.; Hernández-Ortega, S.; Horner, M.; Bortoluzzi, A. J. (2000). Structural and Spectral Studies of a Heterocyclic N(4)-Substituted Bis(thiosemicarbazone), H<sub>2</sub>2,6Ahexim·H<sub>2</sub>O, its Heptacoordinated Tin(IV) Complex [Bu<sub>2</sub>Sn(2,6Ahexim)], and its Binuclear Zinc(II) Complex [Zn(2,6Ahexim)]<sub>2</sub>. *Polyhedron*, 19, 841–847.
9. Viñuelas-Zahínos, E.; Luna-Giles, F.; Torres-García, P.; Fernández-Calderón, M. C. (2001). Co(III), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes with 2-Acetyl-2-thiazoline Thiosemicarbazone: Synthesis, Characterization, X-ray Structures and Antibacterial Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (1), 150–159.
10. Bailar, J. C.; Emeléus, H. J.; Nyholm, R.; Trotman-Dickenson, A. F. (1973). *Comprehensive Inorganic Chemistry*, 3. Pergamon Press: Oxford.
11. Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K. (2003) Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activities of 12 Zinc(II) Complexes with four Thiosemicarbazone and two Semicarbazone Ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 96 (2–3), 298–310.
12. Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. (2005). *Química Inorgánica*, 2<sup>a</sup> ed.; Pearson Prentice Hall.
13. Shao, J.; Ma, Z.-Y.; Li, A.; Liu, Y.-H.; Xie, C.-Z.; Qiang, Z.-Y.; Xu, J.-Y. (2014). Thiosemicarbazone Cu(II) and Zn(II) Complexes as Potential Anticancer Agents: Syntheses, Crystal Structure, DNA Cleavage, Cytotoxicity and Apoptosis Induction Activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 136, 13–23.
14. Degola, F.; Morcia, C.; Bisceglie, F.; Mussi, F.; Tumino, G.; Ghizzoni, R.; Pelosi, G.; Terzi, V.; Buschini, A.; Restivo, F. M.; Lodi, T. (2015). In Vitro Evaluation of the Activity of Thiosemicarbazone Derivatives against Mycotoxigenic Fungi Affecting Cereals. *International Journal of Food Microbiology*, 200, 104–111.

15. Varadinova, T.; Kovala-Demertzi, D.; Rupelieva, M.; Demertzis, M.; Genova, P. (2001). Antiviral Activity of Platinum (II) and Palladium (II) Complexes of Pyridine-2-carbaldehyde Thiosemicarbazone. *Acta Virologica*, 45, 87–94.
16. Kambe, T.; Tsuji, T.; Hashimoto, A.; Itsumura, N. (2015). The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological Reviews*, 95 (3), 749-784.
17. Alomar, K.; Gaumet, V.; Allain, M.; Bouet, G.; Landreau, A. (2012). Synthesis, Crystal Structure, Characterisation, and Antifungal Activity of 3-Thiophene Aldehyde Semicarbazone (3STCH), 2,3-Thiophene Dicarboxaldehyde Bis(semicarbazone) (2,3BSTCH<sub>2</sub>) and their Nickel (II) Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 115, 36–43.
18. Chohan, Z. H.; Pervez, H.; Khan, K. M.; Supuran, C. T. (2008). Organometallic-based Antibacterial and Antifungal Compounds: Transition Metal Complexes of 1,1'-Diacetylferrocene-derived Thiocarbohydrazone, Carbohydrazone, Thiosemicarbazone and Semicarbazone. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20, 81–89.
19. Nakamoto, K. (2008). Applications in Inorganic Chemistry. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. 6<sup>a</sup> ed. Wiley