

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS

**“Síntesis y Caracterización de Carboxilato Dimérico
de Rh(II) y su Aducto con Metimazol: Ensayos
Biológicos con Posible Actividad Anticancerígena”**

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
CIENCIAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA

ELABORADA POR:

ULISES QUIROZ AGUINAGA

ASESORA:

Dra. ANA CECILIA VALDERRAMA NEGRON

LIMA – PERÚ

2021

*A mi madre Esperanza por el apoyo
incondicional en toda mi vida profesional.
A mi padre Luis Segundo, mis hermanos
Aquiles, Oscar e Isabel por seguir apoyándome.
A mi esposa y compañera Susan.
A Larry que nos cuida desde el cielo, por su
apoyo en la culminación de este trabajo.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas aquellas personas que de alguna forma me ayudaron, contribuyeron y acompañaron en la realización de este trabajo.

A mi familia, por su apoyo moral constante en toda esta etapa de la Maestría.

A mi asesora la Dra. Ana Cecilia Valderrama Negrón, por guiarme en la realización de este trabajo y por haber confiado en mi persona la realización de este proyecto.

A mis amigos y colegas de la Escuela Profesional de Química, Patricia, Christian, Ily, Rosario, Hugo A., Angélica, Maribel, Gonzalo, Hugo G. José Luis, Maribel, Angélica, Yesenia, Adolfo, Gino, y demás que trabajamos juntos, por compartir momentos gratos de amistad.

Al Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional de Ingeniería (VRI-UNI) por el apoyo del Proyecto de Investigación Formativa FC-F-13-2016.

A la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería a través del Laboratorio N°33 donde se realizaron muchas de las pruebas experimentales.

Expreso mi agradecimiento a la Dra. Denise de Oliveira Silva por su colaboración con los análisis elemental, infrarrojo y Raman en la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo – Brasil.

También mi agradecimiento al Dr. Breno Pannia Espósito y la MSc. Jessica N. Espósito por su colaboración con los análisis Termogravimétricos y los ensayos de viabilidad que fueron realizados en el laboratorio de Química Bioinorgánica y metalofármacos (LAQBAM) de la Universidad de Sao Paulo, São Paulo, Brasil.

INDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	III
ÍNDICE DE CONTENIDO	IV
ÍNDICE DE TABLAS	VII
INDICE DE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN.....	X
ABREVIATURAS	XI
INTRODUCCIÓN.....	XII
1.1 IONES METÁLICOS EN MEDICINA	2
1.2 SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ.....	2
1.3 AGENTES ANTITUMORALES Y TRATAMIENTOS.....	3
1.4 QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE RODIO (II).....	3
1.4.1 COMPLEJOS MONOMÉRICOS.....	5
1.4.2 COMPLEJOS DIMÉRICOS	5
1.5 METIMAZOL	7
1.6 ACTIVIDAD ANTITUMORAL	10
2.1 OBJETIVOS GENERALES	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3.1 REACTIVOS Y DISOLVENTES.....	15
3.1.1 REACTIVOS.....	15
3.1.2 SOLVENTES	15
3.2 SÍNTESIS	15
3.2.1 PREPARACIÓN DEL TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	15
3.2.2 PREPARACIÓN DEL ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmml) ₂].....	16
3.3 ANÁLISIS ELEMENTAL	16
3.4 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD	16
3.5 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN	16

3.6	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO	17
3.7	ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA.....	17
3.8	ESPECTROSCOPIA EN LA REGIÓN INFRARROJA.....	17
3.9	ESPECTROSCOPIA RAMAN	17
3.10	ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO	17
3.11	ESPECTROMETRÍA DE MASAS	18
3.12	ENSAYO DE VIABILIDAD EN CÉLULAS Hela y hepg2.....	18
4.1	SÍNTESIS	20
4.1.1	PREPARACIÓN DEL TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	20
4.1.2	PREPARACIÓN DEL ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	21
4.2	ANÁLISIS ELEMENTAL DEL ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	22
4.3	ENSAYOS DE SOLUBILIDAD	22
4.4	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN	23
4.4.1	METIMAZOL (Hmmi)	24
4.4.2	TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	25
4.4.3	ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	26
4.5	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO	30
4.5.1	METIMAZOL (Hmmi)	30
4.5.2	TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	31
4.5.3	ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	32
4.6	ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA.....	35
4.6.1	TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	35
4.6.2	METIMAZOL (Hmmi)	36
4.6.3	ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	37
4.7	ESPECTROSCOPIA EN LA REGIÓN INFRARROJA	38
4.7.1	TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II)	38
4.7.2	METIMAZOL (Hmmi)	40
4.7.3	ADUCTO [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	40
4.8	ESPECTROSCOPIA RAMAN	45

4.9 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO	50
4.9.1 TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II)	50
4.9.2 ADUCTO [Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hm_{mi})₂]	51
4.10 ESPECTROMETRÍA DE MASAS (MS-ESI+)	52
4.11 ENSAYO DE VIABILIDAD EN CÉLULAS HeLa y HepG2	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complejos y geometrías representativas de los complejos de rodio.....	4
Tabla 2. Bandas y transiciones en el espectro UV/vis de los carboxilatos de Rh(II)	7
Tabla 3. Porcentajes de Rendimiento de la preparación del Tetrakis(acetato) de Rh ₂ (II,II) y preparación del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].	20
Tabla 4. Resultados Teóricos y Experimentales del Análisis Elemental del aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].	22
Tabla 5. Ensayos de Solubilidades en diferentes solventes	23
Tabla 6. Señales RMN- ¹ H del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona)	25
Tabla 7. Señales RMN- ¹ H en DMSO-d ₆ del Tetrakis(Acetato) de Rh ₂ (II,II)	26
Tabla 8. Desplazamientos δ ¹ H en DMSO-d ₆ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].	28
Tabla 9. Desplazamientos δ ¹ H en CDCl ₃ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂]	30
Tabla 10. Señales RMN- ¹³ C en DMSO-d ₆ del Metimazol (Hmmi)	31
Tabla 11. Señales RMN- ¹³ C en DMSO-d ₆ del Tetrakis(Acetato) de Rh ₂ (II,II)	32
Tabla 12. Señales RMN- ¹³ C en DMSO-d ₆ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].	33
Tabla 13. Señales RMN- ¹³ C en CDCl ₃ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂]	34
Tabla 14. Asignación del Espectro Electrónico UV-Vis del Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ en solución acuosa	36
Tabla 15. Asignación del Espectro Electrónico UV-Vis del aducto	38
Tabla 16. Principales Asignaciones en el Infrarrojo	39
Tabla 17. Principales Asignaciones en Raman	46
Tabla 18. Fragmentos encontrados en el espectro de masas MS-ESI ⁺ en DMSO/ACN	52
Tabla 19. Fragmentos encontrados en el espectro de masas MS-ESI ⁺ en metanol/ácido acético	54

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura jaula o lámpara china de los carboxilatos(1) y sus derivados(2) de Rh(II)	6
Figura 2. Formas tautoméricas del metimazol (Hmmi). I es más estable.....	8
Figura 3. Modos de coordinación comunes para el metimazol (Hmmi) y metimazolato (mmi)	9
Figura 4. Obtención de un sólido verde claro, que corresponde al Tetrakis(acetato) de Rh ₂ (II,II)	20
Figura 5. Obtención de un sólido rojo vino que corresponde al aducto acetato de rodio-metimazol	21
Figura 6. Estructura del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona)	24
Figura 7. Espectro de RMN- ¹ H del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona)	25
Figura 8. Estructura del TETRAKIS(ACETATO) DE Rh ₂ (II,II), L = CH ₃ CH ₂ OH... ..	25
Figura 9. Espectro de RMN- ¹ H del Tetrakis(Acetato) de Rh ₂ (II,II).....	26
Figura 10. Estructura propuesta del aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].....	27
Figura 11. Espectro de RMN- ¹ H en DMSO-d ₆ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂]	27
Figura 12. Espectro de RMN- ¹ H en DMSO-d ⁶ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂] a diferentes tiempos.....	28
Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H en CDCl ₃ del Aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂].	29
Figura 14. Espectro de RMN- ¹³ C del Metimazol (Hmmi)	31
Figura 15. Espectro de RMN- ¹³ C del tetrakis(acetato) de Rh(II,II) en DMSO-d ₆ . ..	32
Figura 16. Espectro de RMN- ¹³ C del aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂] en DMSO-d ₆	33
Figura 17. Espectro de RMN- ¹³ C del aducto [Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂] en CDCl ₃	34
Figura 18: Espectro Electrónico UV-Vis del Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ en solución acuosa (A: 0.1 mM y B: 1.0 mM)	35
Figura 19. Espectro Electrónico UV del Metimazol en solución acuosa (0.1 mM).	36

Figura 20: Espectro Electrónico UV-Vis del aducto $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ en solución acuosa (0.1 mM)	37
Figura 22. Formas de las tioamidas	40
Figura 21. Espectro Infrarrojo del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})_2$	42
Figura 23. Espectro Infrarrojo del Metimazol (Hmmi)	43
Figura 24. Espectro Infrarrojo del $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$	44
Figura 25. Espectro Raman del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2$	47
Figura 26. Espectro Raman del Metimazol	48
Figura 27. Espectro Raman del aducto $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$	49
Figura 28. Curvas de Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis Termogravimétrico Diferencial (DTA) para el TETRAKIS(ACETATO) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en atmósfera dinámica de N_2 (60 mL/min)	50
Figura 29. Curvas de Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis Termogravimétrico Diferencial (DTA) para el ADUCTO $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en atmósfera dinámica de N_2 (60 mL/min)	51
Figura 30. Espectro de masas MS-ESI ⁺ de $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ en DMSO/ACN	53
Figura 31. Espectro MS-ESI ⁺ /FT-ICR (rango $500 < m/z < 1000$) del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. Disuelto en metanol con 10% de ácido acético, Flujo de 20 $\mu\text{L}/\text{min}$	53
Figura 32. Distribución isotópica esperada para el pico $m/z \sim 885$ en el espectro de masas del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ obtenido en metanol/ácido acético.	54
Figura 33. Viabilidad celular en células HeLa y HepG2 (media \pm SD) después del tratamiento con A) Lauril sulfato de sodio (LSS, control positivo), B) Metimazol, C) $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ y D) $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. Las diferentes letras representan las diferencias estadísticas significativas, según el test de ANOVA ($p < 0.05$; $n = 3$).	56

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la preparación del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ [$\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$] y Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ -Metimazol [$\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$] bajo condiciones de atmósfera inerte, obteniéndose un sólido de color verde claro y un sólido de color rojo vino, respectivamente.

El compuesto Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ caracterizado por técnicas espectroscópicas de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , UV-vis, FTIR y Raman ha permitido establecer la formación del carboxilato puente bidentado, mientras que la caracterización del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$ por análisis elemental y por técnicas espectroscópicas de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , UV-vis, FTIR y Raman nos ha permitido proponer que el Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ posee dos ligandos de metimazol enlazados axialmente y además justificar que el metimazol se ha enlazado al rodio por el átomo de azufre del grupo tiona.

Los ensayos de viabilidad en células Hela y HepG2 fueron realizados para el Metimazol ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$), $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ y [$\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$], mostrando que el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ muestra mayor efecto citotóxico a una concentración alrededor de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$ para células Hela, lo que sugiere que, el $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ puede ser potencializado por la presencia del metimazol, aumentando su capacidad citotóxica.

ABREVIATURAS

MeOH	:	Metanol
EtOH	:	Etanol
DMK	:	Acetona
DCM	:	Diclorometano
DMSO	:	Dimetilsulfóxido
ACN	:	Acetonitrilo
Hmml	:	Metimazol
AVISA	:	Años de vida saludable
BPT	:	Bipiramidal trigonal
DMEM	:	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FBS	:	Fetal Bovine Serum
LSS	:	Lauril Sulfato de Sodio
LC50	:	Concentración Letal Media
PBS	:	Phosphate Bufferes Saline (Tampón de fosfato salino)
TCLM	:	Transferencia de carga ligando metal

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades producidas por la degeneración y proliferación de células mutantes en el sistema cuyo número de casos ha crecido tanto en las últimas décadas que se ha convertido en una de las principales causas de muerte en el mundo y la más mortal en el Perú, siendo los cánceres de estómago, de próstata y cuello uterino los más comunes¹.

Dependiendo del tipo de cáncer y su avance en el organismo se puede optar por diferentes terapias siendo las más usadas la quimioterapia y la radioterapia. En la quimioterapia se suministra al paciente (generalmente por vía intravenosa) compuestos químicos (“fármacos”) con capacidad de inhibir la proliferación celular o destruir las células tumorales.

Debido a la falta de selectividad por las células cancerígenas, estos compuestos también actúan sobre las células normales produciendo efectos secundarios que generalmente son transitorios y aparecen durante el tratamiento. Entre los efectos secundarios se encuentran la toxicidad hematológica (los quimioterapéuticos afectan directa o indirectamente la hematopoyesis que ocurre en la médula ósea); la toxicidad digestiva (principalmente sobre el tubo digestivo que afecta la nutrición del paciente); la toxicidad cardíaca (disfunciones cardíacas temporales hasta miocardiopatía aguda); la toxicidad renal (nefrotoxicidad); la toxicidad neurológica y dermatológica (alopecia o caída del cabello)².

El cisplatino y otros compuestos de platino se siguen usando para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, sin embargo, presentan muchos de los efectos antes mencionados, por lo que la búsqueda de nuevos compuestos metálicos anticancerígenos es una tarea constante hoy en día. Entre los metales cuya capacidad anticancerígena se ha estudiado están el titanio, galio, estaño, rutenio, paladio, cobre y otros. Un caso especial son los compuestos de rodio, que en sus estados de oxidación +1, +2 y +3 presentan alto potencial anticancerígeno. Los carboxilatos de Rh(II), en particular, han sido estudiados como anticancerígenos desde 1972 pero debido a su toxicidad y falta de solubilidad se dejaron de lado por varios años. En los últimos décadas se ha mejorado estos inconvenientes y se han preparado metalofármacos diméricos tipo $[Rh^{II}(\mu-CH_3CO_2)L]_2$ donde L = Fármaco con capacidad anticancerígena³.

Siguiendo las investigaciones iniciadas por el grupo liderado por la Dra. Ana Cecilia Valderrama Negrón en el Laboratorio de Investigación en Biopolímeros y Metalofármacos (LIBIPMET) de la Universidad Nacional de Ingeniería (UNI), en el presente trabajo se presenta el estudio de la síntesis y capacidad anticancerígena *in vitro* de un aducto dimérico derivado de carboxilato de Rodio(II) y metimazol, un fármaco utilizado para el tratamiento de Tiroides.

CAPÍTULO 1: GENERALIDADES

1.1 IONES METÁLICOS EN MEDICINA

La Química Bioinorgánica estudia los aspectos relacionados con el papel que desempeñan los iones metálicos en los sistemas biológicos⁴. Tradicionalmente se ha centrado en el entendimiento de las propiedades estructurales y funcionales de las metaloproteínas, especialmente las metaloenzimas, pero con el paso de los años su interés se ha volcado hacia la Química Medicinal y otros campos de interés industrial y ambiental. La Química Inorgánica Medicinal surge como una disciplina más específica donde se aprovecha los conocimientos de la Química la Bioinorgánica en el diseño de compuestos inorgánicos con aplicaciones medicinales. Los dos grandes hechos que ayudaron a configurar esta disciplina fueron: (i) el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisplatino, $\text{cis-[Pt(NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, y (ii) la aplicación del isotopo radiactivo ^{99}Tc en el diagnóstico de enfermedades.⁵

La Química Inorgánica Medicinal hoy en día se encarga principalmente del diseño de terapias alternativas para el tratamiento de desequilibrios relacionados a la toxicidad de los metales pesados (quelatoterapia), la deficiencia de elementos esenciales traza y ultramicrotraza (suplementación de metales esenciales), y el diseño de nuevos agentes terapéuticos y de diagnóstico basados en compuestos de coordinación.

Si bien las aplicaciones medicinales de los compuestos de coordinación se han extendido al tratamiento de muchísimas enfermedades, el campo de principal investigación sigue siendo la lucha contra el cáncer. El desarrollo científico-medicinal ha conllevado a la mejora de las terapias para el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades tumorales pero los esfuerzos todavía siguen siendo insuficientes ya que el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo.⁶

1.2 SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ

Si ubicamos la situación del Perú en el panorama mundial del cáncer, es sorprendente ver que, si bien no se encuentra entre los países de mayor incidencia, la tasa de mortalidad es muy alta comparado con los demás países.^{7,8,9}

La principal causa del alto índice de mortalidad del cáncer en el Perú es la limitada capacidad para la prevención, diagnóstico y tratamiento efectivo de la enfermedad, razón por la cual desde 2012, mediante el Decreto supremo 009-2012-SA se declaran de interés nacional la atención integral del cáncer y mejoramiento del acceso a los servicios oncológicos en el Perú, a través del "Plan Esperanza".¹⁰ Desde el año 2000, el cáncer se ha constituido en la segunda causa de muerte en nuestro país (17%) y existe además un

incremento significativo en el número de casos nuevos. Este mal es causante de muerte prematura y discapacidad, y se le considera una enfermedad de alto costo. A 2012, el número de años de vida saludable (AVISA) perdidos por cáncer fue de 420,024, lo que constituyó el 7.2% de la carga de la enfermedad. El costo económico fue equivalente a 900 millones de dólares.¹¹

1.3 AGENTES ANTITUMORALES Y TRATAMIENTOS

El tratamiento tradicional del cáncer es multidisciplinar y dependiendo del tipo y del estado de avance de la enfermedad se suele optar por la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia, siendo la primera y última alternativas de aplicación local en el órgano afectado, mientras que la quimioterapia es un tratamiento sistémico. Otros tratamientos más modernos incluyen la hormonoterapia, indicada normalmente para tumores de próstata y mama. En la hormonoterapia se administran fármacos que modifican el comportamiento hormonal sobre los órganos afectados.¹²

La mayoría de compuestos metálicos utilizados en quimioterapia están basados en complejos de platino cuyo principal problema es la agresividad sobre la condición física y mental de los pacientes, razón por la cual se vienen investigando otros diferentes metales. Así, muchos de los trabajos actuales dentro de la Química Inorgánica Medicinal están enfocados hacia la síntesis de nuevos agentes anticancerígenos basados en otros metales, con el fin de evaluar su actividad antitumoral, su mecanismo de acción y los efectos secundarios sobre el paciente.⁵

1.4 QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE RODIO (II)

El rodio se presenta como constituyente minoritario en los minerales de platino; y como sus congéneres en el sexteto del platino es un metal bastante raro y caro, es duro, brillante, de alto punto de fusión, bastante noble y difícil de trabajar. Su principal aplicación está en la producción de aleaciones con otros metales como platino para ser usados como catalizadores en la reducción de emisión de contaminantes por los automóviles y la obtención de ácido nítrico a partir de amoníaco.¹³ La industria farmacéutica utiliza catalizadores de rodio para la producción de L-Dopa, un fármaco para el tratamiento del mal de Parkinson.¹⁴

Si bien los compuestos más estables e importantes ocurren en el estado Rh(III), invariablemente diamagnético (d^6 de bajo espín), el rodio puede formar una enorme cantidad de compuestos de coordinación en sus diferentes estados de oxidación. La Tabla

1 resume los distintos tipos de geometrías que presenta el rodio en sus compuestos de coordinación binarios.¹³

Tabla 1. Complejos y geometrías representativas de los complejos de rodio

Estado de oxidación	d ⁿ	Ligandos típicos	Ejemplos	Geometría	comentario
-1	d ¹⁰	PF ₃	[Rh(PF ₃) ₄]	tetraédrica	Raro
0	d ⁹	PF ₃	[Rh ₂ (PF ₃) ₈]	BPT	Muy raro
+1	d ⁸	PR ₃ dppe H, PR ₃ P(OAr) ₃	[RhCl(PPh ₃) ₃] [Rh(dppe) ₂]X [RhH(PPh ₃) ₄] [Rh{P(OAr) ₃ } ₅]X	Plano cuadrado* Plano cuadrado tetraedro apuntado BPT	Ubicuo Poco común Común Poco común
+2	d ⁷	Cl, PR ₃ RCO ₂ ⁻ , L	[RhCl ₂ (PCy ₃) ₂] [Rh(O ₂ CR) ₂ py] ₂	Plano cuadrado Jaula (lámpara china)**	Raro Común
+3	d ⁶	H, PR ₃ NH ₃ , H ₂ O Cl, Br, ox ²⁻ , en	[RhH ₂ Cl(PPh ₃) ₂] [Rh(NH ₃) ₆] ³⁺ [RhCl ₆] ³⁻ [Rh(ox) ₃] ³⁻	Pirámide cuadrada Octaedro Octaedro Octaedro	Poco común Ubicuo Ubicuo Ubicuo
+4	d ⁵	F, Cl	[RhF ₆] ²⁻	Octaedro	Raro
+5	d ⁴	F	[RhF ₆] ⁻	Octaedro	Muy raro

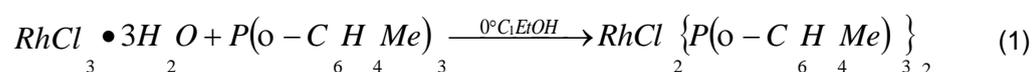
* Distorsionado

** Cada Rh presenta geometría octaédrica

La química del rodio(II) difiere muy considerablemente de las especies monoméricas tetraédrica y octaédricas de cobalto(II) porque las especies de cobalto(II) son de espín alto (d⁷), mientras que las del rodio(II) son todos de espín bajo.

1.4.1 Complejos Monoméricos

Los complejos mononucleares de rodio(II) son relativamente raros¹⁵; para el estado de oxidación (II) es más común la formación de estructuras diméricas con dos centros octaédricos de Rh(II) y un enlace Rh-Rh. A pesar de ello, complejos octaédricos con un único centro de Rh(II) pueden ser generados por radiólisis o fotólisis de soluciones acuosas de Rh(III). El tiempo de vida de estos compuestos es pequeña y vuelven a oxidarse o se desproporcionan en Rh(I) y Rh(III) como el caso del complejo $[\text{Rh}(\text{bipy})_3]^{2+}$.¹⁶ Complejos monoméricos cuadrado plano más estables pueden obtenerse con fosfinas terciarias. La estabilidad de estos compuestos radica en el tamaño de los ligandos o sus propiedades electrónicas. En condiciones intermedias de reacción las fosfinas terciarias producen complejos plano cuadrados en la reducción del tricloruro de rodio hidratado hasta Rh(I), ecuación 1.



Una prueba para el reconocimiento de los complejos monoméricos de Rh(II) es su paramagnetismo, ya que los complejos de rodio (I) y rodio (III) son diamagnéticos.¹³ Los isómeros *cis* y *trans* del complejo $\text{RhCl}_2\{\text{P}(\text{o}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})_3\}_2$ presentan momentos magnéticos (μ) de 2.0 y 2.3 MB respectivamente.¹⁶

1.4.2 Complejos Diméricos

Los complejos más conocidos son los carboxilatos y sus derivados (Figura 1). Estas especies, de fórmula general $[\text{Rh}(\text{O}_2\text{CR})_2\text{L}]_2$ adoptan una estructura de jaula o lámpara china donde cuatro iones carboxilato sirven de ligandos puente entre dos iones Rh(II), los cuales se complementan con un enlace simple Rh-Rh.¹⁶

Los ligandos neutros (L) ocupan las posiciones axiales para completar la coordinación octaédrica alrededor de los iones Rh(II). Cabe mencionar que otros ligandos bidentados tipo N, N o N, O y sus mezclas pueden actuar de puente entre dos iones Rh(II) de modo muy similar a los carboxilatos; sin embargo, no se profundizará en ellos debido a su falta de relevancia para el presente trabajo.

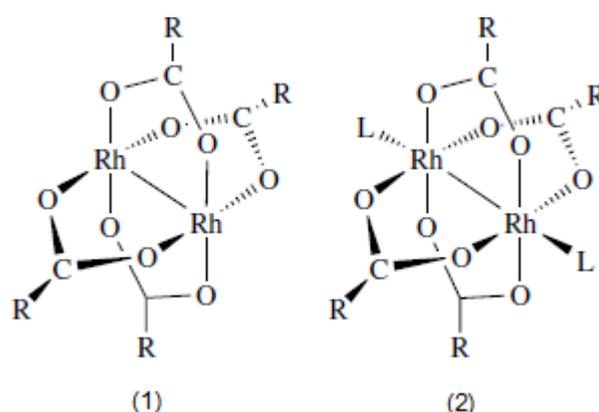


Figura 1. Estructura jaula o lámpara china de los carboxilatos(1) y sus derivados(2) de Rh(II).

Aparte de las reacciones de intercambio de ligandos con la participación de los carboxilatos o el ligando axial, la estructura es bastante estable y los complejos no se oxidan ni se reducen fácilmente. En particular la distancia del enlace Rh-Rh es casi independiente a la naturaleza del ligando axial (L) que pueden ser oxígenos dadores (agua, alcoholes pequeños, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano) formando complejos de color azul o verde, nitrógenos dadores (amoníaco, piridina, aminas primarias y secundarias) o tioles (rojos o naranjas). Las fosfinas terciarias y fosfitos pueden alargar los enlaces Rh-Rh generando compuestos de colores entre rojo y amarillo. Ligandos π -ácidos como carbonilos, nitrosilos, o isocianatos tienen el mismo efecto sobre la longitud de enlace Rh-Rh. Los halogenuros favorecen la formación de compuestos aniónicos mientras que los con más de un punto de coordinación forman polímeros de coordinación.¹⁷

1.4.2.1 Propiedades electrónicas

Los carboxilatos diméricos presentan un *core* de $\{Rh_2\}^{4+}$ cuya configuración electrónica es $\sigma^2\pi^4\delta^2\delta^*2\pi^*4$.¹⁵

Los dos hechos más importantes relacionadas a las propiedades electrónicas del Rh(II) son el enlace metal-metal y el rango de color de sus complejos diméricos que van desde azul al verde para ligandos oxígeno dador, rojo al naranja para nitrógeno y azufre dadores, y rojo al amarillo para los fósforo dadores.

El espectro visible principalmente consiste de dos transiciones relativamente débiles (ϵ 200-300) alrededor de 600 nm (Banda I) y 450 nm (Banda II). A diferencia de la Banda II, virtualmente invariante, la posición de la banda I es dependiente de la naturaleza del ligando axial (L). La región UV presenta dos bandas intensas ($\epsilon > 10000$) cerca de 250 nm

(Banda III) y 220 (Banda IV) cuya posición presenta un corrimiento al rojo a medida que se fortalece el enlace del ligando axial al metal. La Tabla 2 resume las transiciones electrónicas atribuidas a las bandas en el espectro electrónico de los carboxilatos de Rh(II).¹⁸

Tabla 2. Bandas y transiciones en el espectro UV/vis de los carboxilatos de Rh(II)

Banda	λ_{\max} (nm)	Transición
I	600	$\pi^*_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$
II	450	$\pi^*_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-O}}$
III	250 (hombro)	$\sigma_{\text{Rh-Rh}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$
IV	220	$\sigma_{\text{Rh-O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{Rh-Rh}}$

1.4.2.2 Síntesis

En 1962 Chernyaev et al.¹⁹ preparó acetato de rodio (II) hidratado por acción del ácido acético sobre el hexaclororodio(III) de amonio ($[\text{NH}_4]_3[\text{RhCl}_6]$) en solución de etanol. Análisis de rayos-X por Porai-Koshits y Antsyshkina²⁰, ha demostrado que este complejo posee una estructura dimérica y tiene una distancia metal-metal de alrededor de 0.245 nm.

Los carboxilatos de rodio(II) fueron los primeros y siguen siendo los más numerosos ejemplos de complejos que contienen rodio en el estado de oxidación (II), relativamente poco común.²¹

Johnson, Hunt, y Neumann prepararon acetato de rodio(II) anhidro por acción del ácido acético glacial sobre el recién precipitado hidróxido de rodio(III)²². Estos autores encontraron que el complejo anhidro reacciona con diferentes ligandos donadores para formar un aducto de 1:2. Los aductos mostraron una amplia variación en colores según la naturaleza del ligando.

Hoy en día una serie de estudios se han reportado en la preparación y propiedades de muchos de estos aductos a partir de este complejo dimérico de carboxilato de rodio(II).

1.5 METIMAZOL

Las imidazoltionas son compuestos heterociclos de la familia de las tioamidas reconocidas por su amplio rango de actividad farmacológica. Se aplican como depresores del sistema

nervioso central, anticonvulsiantes, bactericidas y tirostáticos. Sus complejos metálicos con glucósidos como ligandos complementarios se han explorado también como cancerostáticos.²³

El metimazol, (1-metil-3*H*-imidazol-2-tiona) es un fármaco usado por más de medio siglo para el tratamiento del hipertiroidismo, especialmente del mal de Graves en Europa, Japón y los Estados Unidos. Su efecto principal es la inhibición de la síntesis del precursor de la hormona tiroidea por competición con los residuos tirosina de la enzima tiroperoxidasa (TPO).^{24, 25} Es relativamente estable a temperatura ambiente, aunque se recomienda mantenerlo protegido de la luz.²⁶ Presenta dos tautómeros (Figura 2) de los cuales a la forma (II) se le ha atribuido la capacidad yodo-coordinante mediante el grupo tiol en su mecanismo de acción tirostática.²⁷

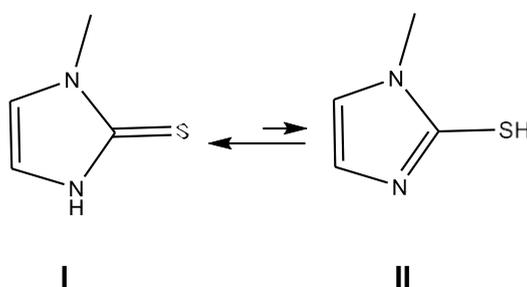


Figura 2. Formas tautoméricas del metimazol (HmMi). I es más estable

Si bien las dos formas tautoméricas pueden actuar como un ligando tipo η^1 , se han reportado complejos principalmente con la forma (I) donde el enlace metal-ligando ocurre a través del grupo tiona. Así, se han reportado complejos con iones metálicos blandos como Ag(I) donde el metimazol según el método de síntesis puede actuar además de la forma I (Figura 3) también como ligando puente (μ -N,S) en complejos dinucleares.^{28, 29}

La reacción de trifenilbismuto con metimidazol produce un compuesto organometálico con geometría de pirámide cuadrada distorsionada con 4 ligandos aniónicos (η^1 -S) y un grupo fenilo.^{30,31}

Con cobre(II) se ha reportado un complejo octaédrico de geometría elongada $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{phen})(\text{HmMi})_2]$ donde el metimazol actúa como ligando monodentado (η^1 -S).³²

Por reacción del tautómero II con trimetilgalio se han obtenido compuestos diméricos con puentes metimazolato (μ -N,S) tras la pérdida de un metilato del trimetilgalio.³³

Con molibdeno(II) se ha reportado el compuesto organometálico de estructura semisandwich $[\text{CpMo}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-mmi})]$ donde el metimazol (en forma aniónica) actúa como ligando ($\eta^2\text{-S,N}$).³⁴

Con rutenio(I) se ha reportado el compuesto $[\text{Ru}(\text{Hmmi})_4(\text{NO})\text{Cl}]\text{Cl}_3$ donde el Ru(I) presenta un ambiente de coordinación octaédrico con 4 ligandos Hmmi ($\eta^1\text{-S}$) con el NO y Cl en el eje axial.³⁵

De forma similar la reacción de cloruro de antimonio (III) con metimazol en un medio orgánico neutro produce el complejo $[\text{Sb}(\text{Hmmi})_2\text{Cl}_3]$ de estructura pirámide cuadrada con Hmmi ($\eta^1\text{-S}$). Las estructuras de rayos X muestran además que habría una interacción entre cada dos centros de Sb(III) a través de un S que actúa como puente formándose realmente un ambiente de coordinación octaédrico.³⁶

Con el ion metálico Zn(II) de naturaleza intermedia en la clasificación de Pearson capaz de coordinarse al N como al S se ha obtenido un complejo tetraédrico distorsionado donde el metimazol actúa como ligando ($\eta^1\text{-S}$). La metilación del grupo tiol ocasiona la ocurrencia del modo de coordinación ($\eta^1\text{-N}$).²⁵

Por otro lado, la forma aniónica (metimazolato) se comporta como un ligando tipo η^1 o η^2 , más comúnmente formando un quelato o puente N, S dador.

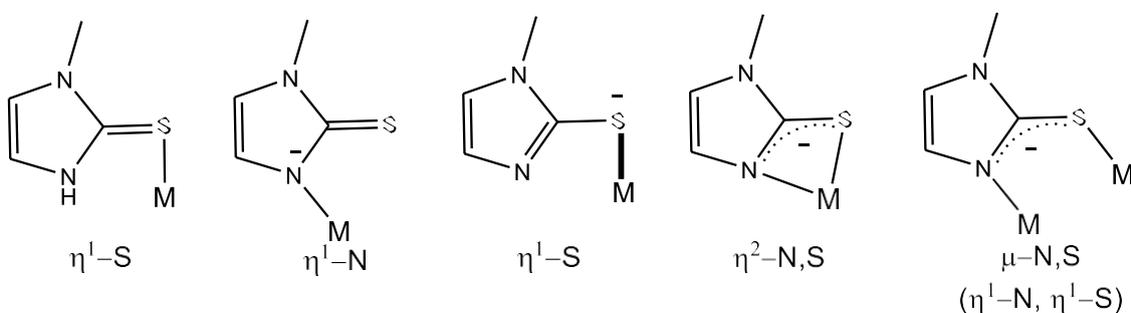


Figura 3. Modos de coordinación comunes para el metimazol (Hmmi) y metimazolato (mimi).

Con oro(III) se han obtenido complejos con ligandos ($\eta^1\text{-S}$) con propiedades luminiscentes cuya formación se favorece en medio básico por la formación del metimazolato.³⁷

La reacción del precursor $[\text{Pd}((\text{C}_6\text{H}_4)\text{-PPh}_2)\text{Br}]_4$ con metimazol en medio básico de NaOMe produce un compuesto dimérico con geometría plano cuadrado en los centros de Pd(II).³⁸

Con rodio(I) se han preparado una familia de compuestos diméricos de fórmula $[\text{Rh}(\text{L},\text{L}')_2(\text{mmi})]_2$ ($\text{L},\text{L}' = \text{cod}, \text{CO}, \text{CO}$ y PPh_3) donde el metimazolato(mmi)₄ actúa como ligando puente ($\mu\text{-N,S}$) entre dos centro metálicos de Rh(I) con geometría plana cuadrada. Otros compuestos trinucleares $[(\text{RhL},\text{L}')_3(\text{mmi})_2]^+$ ocurren con el metimazolato actuando como ligando puente ($\mu_2\text{-S}$).³⁹

1.6 ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Entre los agentes antitumorales no platínicos reconocidos por la presencia de enlaces metal-metal se encuentran los carboxilatos diméricos de Rh(II), Re(III) y Ru(II,III) que presentan actividad antitumoral notable y limitados efectos secundarios.^{40,41}

Después del cisplatino introducido por Rosenbergen en 1960, los estudios de Bear (1972) sobre la actividad antitumoral de los carboxilatos de Rh(II) resultaron muy promisorios y se pensó en ellos como una segunda línea de complejos metálicos en la lucha contra el cáncer; por ello se llevaron a cabo más estudios sobre estos compuestos.⁴² Si bien los estudios reportaron mejoras en su capacidad antitumoral no llegaron a superar al cisplatino. Las mejoras en su capacidad antitumoral se relacionó con el tamaño de la cadena lipofílica R, $(\text{CH}_3 < \text{CH}_3\text{CH}_2 < \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 < \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)$ ⁴³ lo que provoca una falta de solubilidad de los compuestos así como un aumento en su toxicidad, por lo que muchos de los estudios se abandonaron.⁴¹

Los primeros estudios mostraron que los compuestos $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CR})_4$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$) presentan significativa actividad antitumoral *in vivo* contra tumores L1210^{44,45}, ascítico de Ehrlich^{46,47,48}, sarcoma 180 y líneas tumorales P388. Si bien no se conoce el mecanismo exacto de estos compuestos, se ha demostrado que se enlazan al ADN y ARN, inhiben su replicación y la síntesis de proteínas de modo similar al cisplatino.^{49,50,51,52}

En estudios recientes de compuestos carboxilatos de Rh(II) y sus derivados se ha confirmado la correlación entre sus características moleculares y su citotoxicidad. Dos factores importantes que probablemente afectan la citotoxicidad de estos compuestos son la facilidad de su transporte a través de la membrana celular y su capacidad para reaccionar con blancos celulares. Otros factores que afectarían la citotoxicidad incluyen la labilidad de los grupos enlazados al metal, la presencia de sitios de coordinación disponibles, la carga del complejo y la lipofilicidad del ligando transportador. El efecto de la labilidad sobre la citotoxicidad estaría relacionado con la facilidad con que los ligandos son reemplazados por biomoléculas en la esfera de coordinación. Efecto similar ocurriría por la accesibilidad de sitios de coordinación en la esfera de coordinación que permite la entrada de las

biomoléculas, mientras que la carga y lipofilicidad afectan directamente a la solubilidad en medios acuosos y el transporte a través de la membrana.⁴⁰

Todo lo mencionado anteriormente está en función de los efectos de los ligandos ecuatoriales; sin embargo, en nuevas metodologías sobre diseño molecular de complejos metálicos con actividad biológica se han utilizado complejos diméricos de acetato de Rh(II), $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ como precursor para la síntesis de nuevos complejos, donde los ligandos axiales son fármacos de actividad biológica conocida potencializando la actividad antitumoral. Así por ejemplo, se han sintetizado complejos dinucleares de rodio(II) del valproato con ligandos axiales de teofilina y cafeína.⁵³

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GENERALES

- Sintetizar y Caracterizar el compuesto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$.
- Investigar la actividad biológica *in vitro* del compuesto sintetizado $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar y caracterizar el compuesto Tetrakis(Acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$.
- Caracterizar el complejo $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$ empleando las técnicas espectroscópicas de: RMN- ^1H , RMN- ^{13}C , UV-vis, Infrarrojo (FTIR), Raman y MS-ESI $^+$.
- Caracterizar el complejo $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$ empleando métodos térmicos: Termogravimetría (TG), Termogravimetría Diferencial (DTG).
- Investigar la actividad biológica *in vitro* del compuesto sintetizado $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$, en células cancerígenas HeLa y HepG2.

CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

3.1 REACTIVOS Y DISOLVENTES

3.1.1 REACTIVOS

Acetato de sodio, CH_3COONa , Sigma-Aldrich

Ácido acético, CH_3COOH , Sigma-Aldrich

Cloruro de rodio, $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Sigma-Aldrich

Metimazol, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$, Sigma-Aldrich

3.1.2 SOLVENTES

Acetona, Merck

Acetonitrilo, Merck

Agua desionizada

Benceno, Merck

Cloroformo, Merck

Diclorometano, Merck

Dimetilsulfóxido, Merck

Etanol, Merck

Éter dietílico, Merck

Metanol, Merck

n-Hexano, Merck

Tetracloruro de carbono, Merck

Tolueno, Merck

3.2 SÍNTESIS

3.2.1 PREPARACIÓN DEL TETRAKIS(ACETATO) DE $\text{Rh}_2(\text{II},\text{II})$

Se disolvió 0,5000 g ($1,90 \cdot 10^{-3}$ mol) de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL de etanol ($\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH}$) y separadamente, 0,6252 g ($7,62 \cdot 10^{-3}$ mol) de CH_3COONa en 10 mL de ácido acético glacial (CH_3COOH). Ambas soluciones fueron mezcladas y mantenidas bajo atmósfera de N_2 durante 45 min a una temperatura de aproximadamente 65°C (baño de aceite). La mezcla fue filtrada en embudo de placa porosa. El sólido aislado fue disuelto en 100 mL de etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) a temperatura ambiente y esta solución refluja durante 3 horas a 60°C . La mezcla resultante fue filtrada en caliente en papel de filtro lento y el etanol removido por rotaevaporación hasta la tercera parte de su volumen inicial.

Esta solución fue mantenida en la refrigeradora durante 24 h, y el producto formado fue lavado y filtrado con etanol helado y secado al vacío durante 10 h en un desecador conteniendo silicagel.

3.2.2 PREPARACIÓN DEL ADUCTO $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$

Se disolvió 0,3333 g ($7,53 \cdot 10^{-5}$ mol) de $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ en 17 mL de etanol y separadamente, 0,0344 g ($3,01 \cdot 10^{-4}$ mol) de metimazol ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$) en 4 mL de etanol. Ambas soluciones fueron mezcladas y mantenidas bajo atmósfera de N_2 durante 12 h a una temperatura de aproximadamente 40°C . La mezcla fue filtrada al vacío en embudo de placa porosa. El sólido aislado fue secado durante 2 días en desecador conteniendo silicagel.

3.3 ANÁLISIS ELEMENTAL

Al Complejo Rodio- Metimazol sintetizado, se le analizó el contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno como porcentaje en masa. Dicho análisis elemental se llevó a cabo en el laboratorio del Centro de Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo – Brasil. Se utilizó un equipo ELEMENTAR ANALYZER CHN, modelo 2400 Perkin – Elmer.

3.4 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD

Se realizaron ensayos cualitativos en disolventes de diferentes polaridades para determinar las solubilidades del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$, Metimazol y del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ – Metimazol. Los solventes utilizados fueron: agua, metanol, etanol, acetona, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetracloruro de carbono, n-hexano, DMSO, benceno, tolueno y acetonitrilo. Estos ensayos se realizaron en el Laboratorio de Química Analítica e Instrumental de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

3.5 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN

Se obtuvo el espectro de RMN ^1H en solución de DMSO- d_6 del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$, Metimazol y del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ – Metimazol. Los espectros fueron obtenidos en el espectrómetro Bruker AC300, a 300.13 MHz para el núcleo de ^1H , en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Pontificia Universidad Católica del Perú, Sección Química.

3.6 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO

Se obtuvo los espectros de RMN ^{13}C en solución de DMSO- d_6 del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$, Metimazol y del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ – Metimazol. Los espectros fueron obtenidos en el espectrómetro Bruker AC300, a 75,47 MHz para el núcleo de ^{13}C , en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Pontificia Universidad Católica del Perú, Sección Química.

3.7 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

Se obtuvieron los espectros electrónicos de Acetato de Rodio, Metimazol y del Complejo Rodio Metimazol en solución acuosa en la región de Ultravioleta-visible en un espectrofotómetro UV-1800, lámparas de Tungsteno (vis) y de Deuterio (UV), usando celdas de cuarzo de 1 cm de espesor. Este análisis se realizó en el Laboratorio de Química Analítica e Instrumental de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

3.8 ESPECTROSCOPIA EN LA REGIÓN INFRARROJA

Se obtuvo los espectros de Infrarrojo para el Acetato de Rodio, Metimazol y del Complejo Rodio Metimazol, las cuales fueron diluidas en pastillas de KBr ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$). Los espectros IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FTIR Bomem MB-100 de la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo – Brasil. Los datos se registraron en modo absorbancia que se convirtió a transmitancia para comparación con las referencias.

3.9 ESPECTROSCOPIA RAMAN

Se obtuvo los espectros Raman para el Acetato de Rodio, Metimazol y del Complejo Rodio Metimazol, las cuales se obtuvieron en equipos Raman Renishaw (modelo 3000), con sistema de detector de CCD refrigerados (wright 600 x 400 píxeles) y metalúrgico microscopio (Olympus). La línea de láser empleada fue 632 nm y el poder de 0,5 MW de la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo – Brasil. En todos los casos, se obtuvieron los espectros de compuestos en estado sólido.

3.10 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

Las curvas Termogravimétricas (TGA) se registraron en un equipo LUXX, NETZCH STA 409 PG. Las muestras fueron calentadas en un pequeño porta-muestras de Platino a razón de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ en un rango de 25°C a 900°C , bajo una atmósfera de nitrógeno (50 mL min^{-1}). Las cantidades de muestras analizadas variaron entre 2 y 4 mg. Dicho análisis se llevó a cabo en el laboratorio del Centro de Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo – Brasil.

3.11 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Los espectros de masas (ESI/FT-ICR) se obtuvieron en un espectrómetro de alta resolución y sensibilidad FT-ICR Varian-920 en el Laboratorio de Resonancia Ciclotrónica de Iones del Instituto de Química Física Rocasolano, CSIC - España, provisto de un imán superconductor con blindaje activo de 7.0 Tesla, equipado con una fuente de ionización por electrospray

3.12 ENSAYO DE VIABILIDAD EN CÉLULAS HELA Y HEPG2

Los ensayos de viabilidad fueron realizados en el laboratorio de Química Bioinorgánica y metalofármacos (LAQBAM) de la Universidad de Sao Paulo, São Paulo, Brasil, con la orientación del profesor Dr. Breno Pannia Espósito, y realizado por la MSc. Jessica N. Espósito. Todos los ensayos fueron realizados siguiendo los protocolos de bioseguridad según las normas de la Universidad de São Paulo.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 SÍNTESIS

En la Tabla 3 se muestran los porcentajes de rendimiento de las dos síntesis llevados a cabo: preparación del Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ y preparación del Aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$.

Tabla 3. Porcentajes de Rendimiento de la preparación del Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ y preparación del Aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$.

Compuesto	%Rendimiento
$Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4$	60,31
$Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4 - \text{Metimazol}$	64,29

4.1.1 PREPARACIÓN DEL TETRAKIS(ACETATO) DE $Rh_2(II,II)$

La disolución inicialmente roja se convirtió rápidamente en verde, depositándose un sólido de color verde. Tras un enfriamiento a temperatura ambiente el sólido se recogió por filtración a través de un embudo de placa porosa, luego se mantuvo en reflujo con metanol por espacio de tres horas, finalmente se removió parte del metanol por rotaevaporación, se filtró y se secó, obteniéndose un sólido de color verde claro con un rendimiento de aproximadamente 60,31%. (Figura 4)



Figura 4. Obtención de un sólido verde claro, que corresponde al Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$.

En nuestro caso la formación del Tetrakis(acetato) de Rh₂(II,II) a partir del RhCl₃·3H₂O implica un proceso redox y un proceso de coordinación (sustitución de cloruros, moléculas de agua y la dimerización de cationes Rh²⁺).⁵⁴

4.1.2 PREPARACIÓN DEL ADUCTO [Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hmmi)₂]

Al mezclar la disolución de metimazol con la disolución del Tetrakis(acetato) de Rh₂(II,II), se observó un cambio de color de verde a rojo, depositándose un sólido rojo vino, el cual fue separado por filtración utilizando un embudo de placa porosa, luego se mantuvo en el desecador por 48 horas, obteniéndose un sólido de color rojo vino con un rendimiento de aproximadamente 64,29%. (Figura 5)

Los cambios de color en el tetrakis(acetato) de Rh₂(II,II) durante la reacción química se deben al intercambio de los ligandos axiales. Diversos estudios con un gran número de carboxilatos diméricos de Rh(II) muestran que los ligandos O-dadores producen compuestos de color verde a azul verdoso, aquellos N-dadores generan colores rosados a púrpuras mientras que ligandos S-dadores generan colores borgoña, a excepción del DMSO que es naranja.^{22, 55} Las variaciones del color en cada grupo se deberían a la diferencia en la basicidad del grupo ligante.



Figura 5. Obtención de un sólido rojo vino que corresponde al aducto acetato de rodio-metimazol.

Judith Kitchen and Jhon L.^{56, 57} determinaron el color de algunos productos de carboxilatos de rodio(II) con algunos ligandos conteniendo azufre en su estructura, determinando que el color naranja a borgoña se debe a el enlace Rodio–Azufre.

Susan Johnson et. al.²² también han determinado el color de complejos de carboxilato de rodio(II) con algunos ligandos de azufre y han reportado los colores de naranja y rojo-rosado.

Asimismo, Roy et. al.⁵⁸ prepararon complejos de carbeno heterocíclico Rh–N, S; donde se presenta un cambio de color de rojo a naranja debido al enlace Rodio–Azufre.

El color rojo vino de nuestro complejo nos hace presumir que el metimazol se estaría enlazando por el azufre y no por el nitrógeno.

4.2 ANÁLISIS ELEMENTAL DEL ADUCTO $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(HmMI)_2]$

El complejo sintetizado fue analizado en cuanto a su contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno en el laboratorio de análisis elemental, Central Analítica. IQ-USP.

Los resultados teóricos y experimentales del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(HmMI)_2]$ se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados Teóricos y Experimentales del Análisis Elemental del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(HmMI)_2]$.

Elemento	% Teórico	% Experimental
C	28.67	28,59
H	3.61	3,58
N	8.36	8,56

Tras realizar el análisis elemental de carbono, hidrógeno y nitrógeno del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(HmMI)_2]$, se puede observar que los resultados experimentales de la propuesta del complejo de Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ con dos ligandos de metimazol enlazados axialmente, está de acuerdo con los valores teóricos.

4.3 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD

Las solubilidades del Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4]$, Metimazol ($C_4H_6N_2S$) y del Aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(C_4H_6N_2S)_2]$ se muestran en la Tabla 5.

El aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$ es poco soluble en los disolventes polares como MeOH y EtOH a diferencia del precursor $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ que si lo es. En estos tipos de disolventes, se pudo mantener el complejo disustituido $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$, mientras que en DMSO, el color rojo vino intenso del complejo se puede deber a la posible sustitución de los ligandos axiales por las moléculas de este solvente.^{55, 56}

Tabla 5. Ensayos de Solubilidades en diferentes solventes

Solvente	$\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$	$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$	$\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S})_2$
H ₂ O	s (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
MeOH	s (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
EtOH	s (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
DMK	s (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
Cloroformo	p.s. (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
DCM	p.s. (s.v.)	s (s.i.)	p.s. (s.n.)
Éter dietílico	p.s. (s.v.)	p.s. (s.i.)	i
Tetracloruro de Carbono	p.s. (s.v.)	p.s. (s.i.)	i
n-Hexano	i	i	i
DMSO	s. (s.n.)	s. (s.i.)	s (s.r.)
Benceno	i	i	i
Tolueno	i	i	i
ACN	p.s. (s.v.)	p.s. (s.i.)	p.s. (s.n.)

s = soluble, p.s. = poco soluble, i = insoluble, s.i. sol. incolora, s.r. = sol. rojo vino, s.v. = sol. verde, s.n. = sol. naranja

4.4 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN

Se analizó el $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$, Metimazol (Hmmi) y el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ por Resonancia Magnética Nuclear de Protón en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Pontificia Universidad Católica del Perú, Sección Química.

4.4.1 METIMAZOL (Hmmi)

La Figura 6 muestra la estructura del metimazol (Hmmi). En la Tabla 6 se muestran los desplazamientos químicos del espectro RMN- ^1H en DMSO-d_6 (Figura 7) del metimazol utilizado en la síntesis del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. El espectro muestra señales correspondientes a los cuatro tipos de hidrógeno en la molécula de metimazol como se indica en las referencias: un singulete a campo alto (3.41 ppm) de los protones del metilo (H_1), dos dobletes a 6.85 ppm y 7.03 ppm de los protones H_4 y H_5 , respectivamente y un singulete a campo bajo (12.04 ppm) de protón H_3 de la amina N-H.^{23, 26, 37, 59, 60, 61} La ausencia de S-H ($\delta \approx 3.8$ ppm) confirma a la tiona como su única especie presente.⁶² La Tabla 6 también muestra los desplazamientos en CDCl_3 reportados por Lobana et al.^{28, 63, 64}

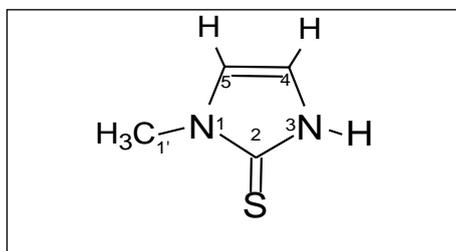


Figura 6. Estructura del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona).

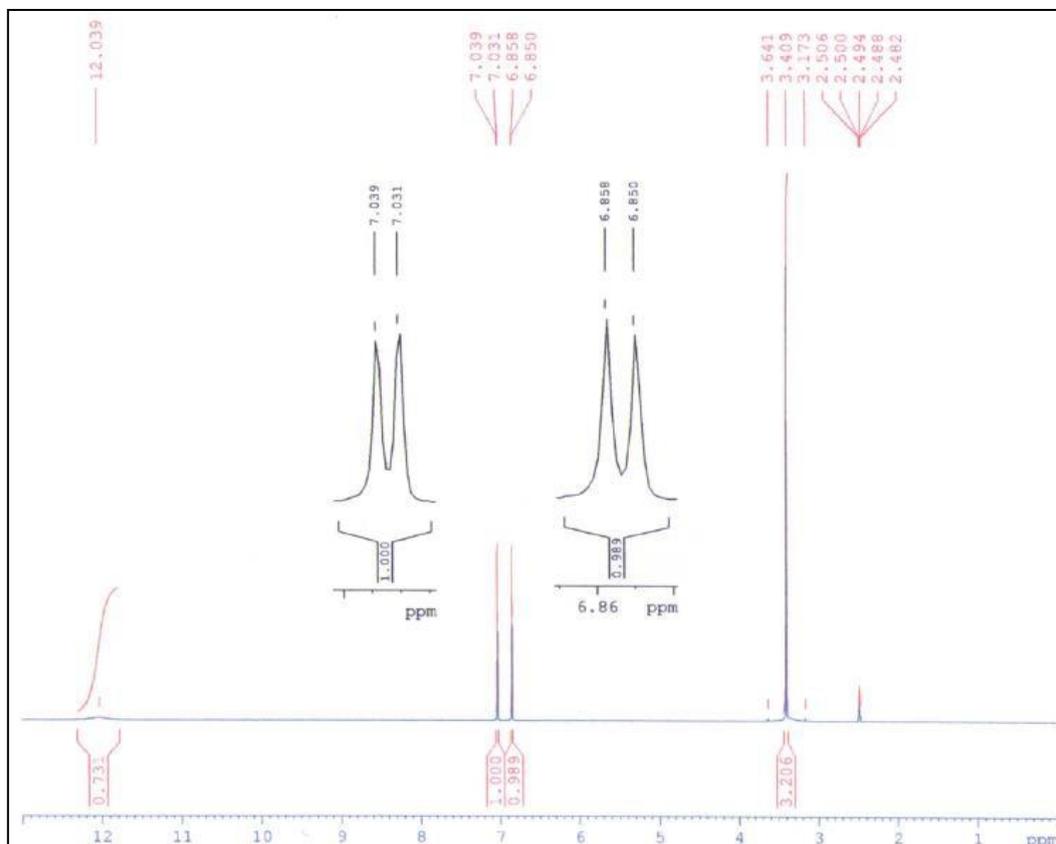


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona).

Tabla 6. Señales RMN-¹H del Metimazol (1-metilimidazol-2-tiona)

δ (ppm) en DMSO-d ₆	δ (ppm) en CDCl ₃ ⁶⁵	Asignación ⁶¹
3.41	3.62	s, 3H, H ₁ '
6.85	6.72	d, 1H, H ₄
7.03	6.69	d, 1H, H ₅
12.04	11.31	s, 1H, H ₃ (NH)

s: singulete, d: doblete

4.4.2 TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II)

La Figura 8 muestra la estructura del Tetrakis(Acetato) de Rh₂(II,II). En la Tabla 7 se muestran los desplazamientos químicos del espectro RMN-¹H en DMSO-d₆ (Figura 9) del Tetrakis(Acetato) de Rh₂(II,II), donde se puede apreciar una única señal ($\delta = 1.81$ ppm, singulete) correspondiente a los hidrógenos del grupo metilo (-CH₃). Las otras dos señales en el espectro corresponden al solvente residual DMSO-d₆.⁶⁶ No se observa variaciones en el desplazamiento químico (δ H) del grupo metilo del DMSO-d₆ lo que indicaría ausencia de su coordinación.⁶⁷

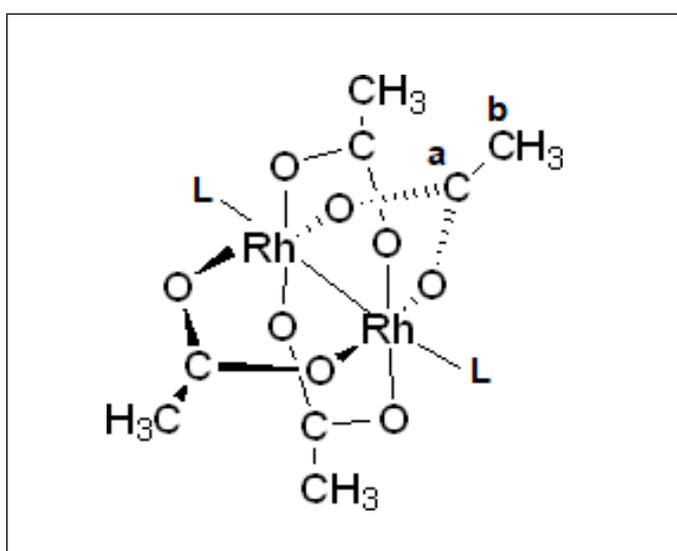


Figura 8. Estructura del TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II), L = CH₃CH₂OH

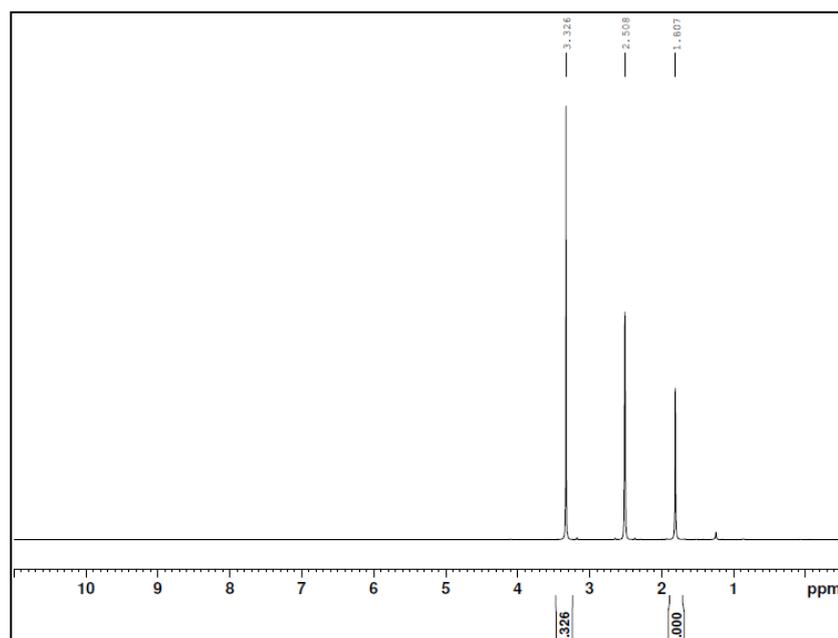


Figura 9. Espectro de RMN-¹H del Tetrakis(Acetato) de Rh₂(II,II).

Tabla 7. Señales RMN-¹H en DMSO-d₆ del Tetrakis(Acetato) de Rh₂(II,II)

δ (ppm)	Asignación
1.81	s, 3H, H _b

4.4.3 ADUCTO [Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hmmi)₂]

En la Figura 10 se muestra una propuesta de la posible estructura del aducto [Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hmmi)₂]. La Tabla 8 muestra los desplazamientos químicos del espectro RMN-¹H en DMSO-d₆ (Figura 11) del aducto [Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hmmi)₂]. El espectro presenta todas las señales de protón del ligando metimazol y el correspondiente al metilo del grupo acetato coordinado (puentes acetato). En dicho espectro existen dos grupos de protones de metimazol cuyas señales corresponden al ligando libre no coordinado (ver Figura 11, Tabla 8) y los correspondientes al metimazol coordinado. La señal de los protones NH y N-CH₃ (H₃ y H₁, respectivamente) presentan desplazamientos insignificantes en ambos casos cuando se comparan al Hmmi libre, lo que indicaría la ausencia de un enlace coordinado a través de los grupos amina. Las variaciones más notables (ver valores de Δδ¹H, Tabla 8) ocurren en los protones H₄ y H₅ del metimazol, estos desplazamientos se esperaban, debido a que, cuando se produce el enlace Rh(II)-Hmmi, el anillo imidazólico pierde densidad electrónica, quedando más desprotegidos dichos protones, por lo que la coordinación se estaría dando a través del azufre del grupo tiona.

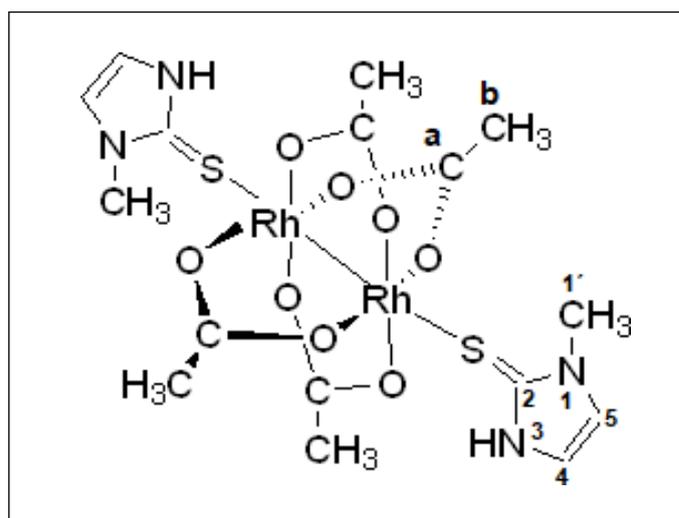


Figura 10. Estructura propuesta del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmimi})_2]$.

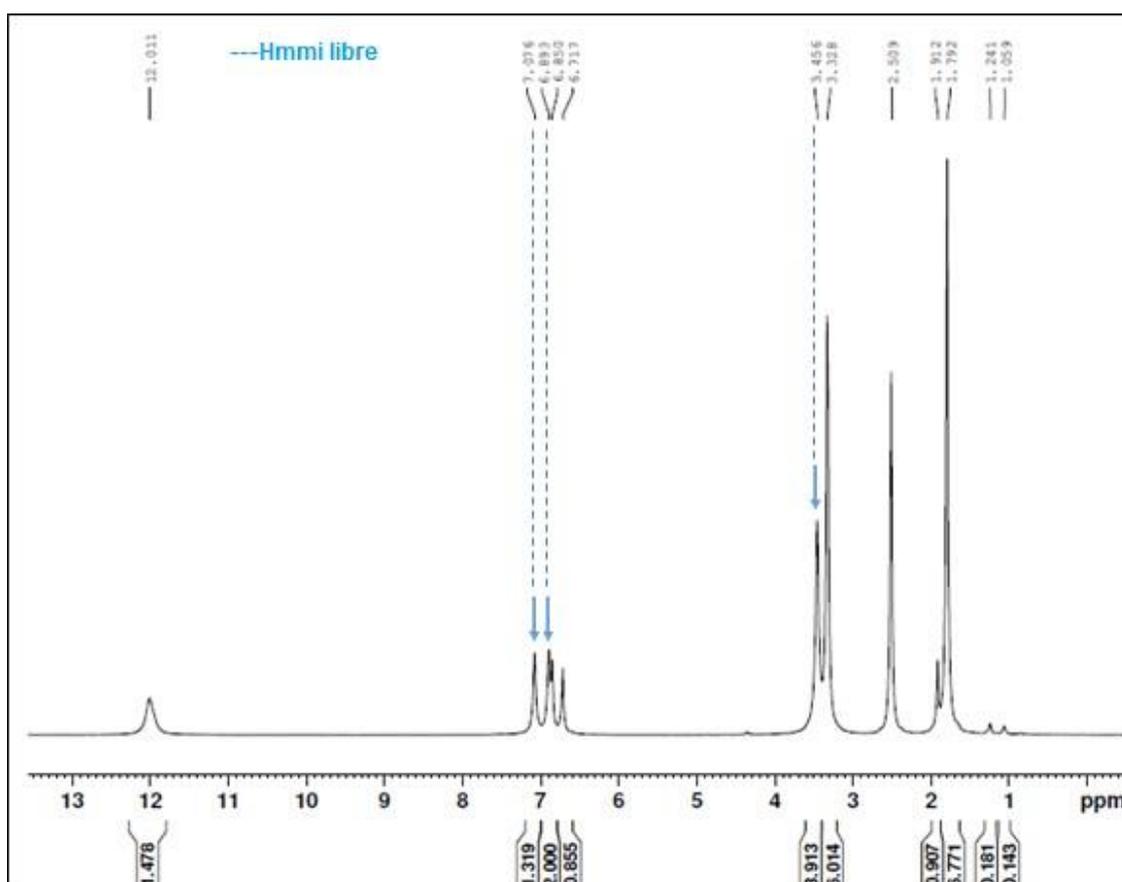


Figura 11. Espectro de RMN- ^1H en DMSO-d_6 del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmimi})_2]$.

Tabla 8. Desplazamientos $\delta^1\text{H}$ en DMSO-d_6 del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$.

$\delta^1\text{H}$ (ppm) en DMSO-d_6	$\Delta\delta^1\text{H}$ (ppm) en DMSO-d_6	Asignación
1.79	+0.02	s, 3H, H_b
3.46	+0.05	d, 3H, $\text{H}_{1'}$
6.70	-0.15	s, 1H, H_4
6.83	-0.20	d, 1H, H_5
12.01	-0.03	s, 1H, H_3

La presencia de ligando libre (δH : 3.46 ppm, 6.89 ppm y 7.08 ppm) en la disolución del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ se debería a la falta de estabilidad cinética del compuesto en DMSO. Espectros RMN- ^1H registrados a diferentes tiempos (Figura 12) muestran un aumento progresivo en el tiempo de la intensidad de las señales del ligando coordinado y una disminución en la intensidad del ligando libre. Se propone entonces que en una disolución recién preparada del aducto el efecto solvente (coordinante) ocasiona la disociación parcial de los enlaces Rh(II)-Hmmi. Pequeñas variaciones en la señal del protón en el acetato de rodio(II) hacen suponer que la disociación sólo ocurre en uno de los enlaces axiales y que; por lo tanto, las especies presentes en la disolución de DMSO serían $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$, $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})]$ y Hmmi, siendo el primer compuesto el predominante en el tiempo debido a su estabilidad termodinámica.

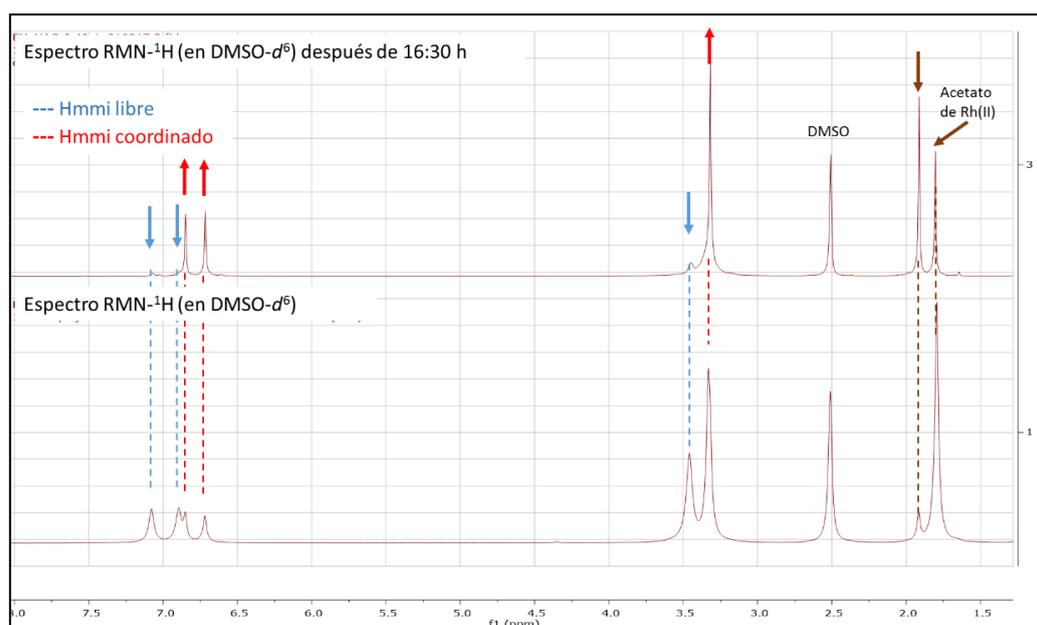


Figura 12. Espectro de RMN- ^1H en DMSO-d_6 del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ a diferentes tiempos.

Desde que el solvente DMSO- d_6 puede competir con el ligando metimazol en la formación del aducto, se ha elegido $CDCl_3$ como solvente debido a la incapacidad de la formación de aducto con el Tetrakis(Acetato) de $Rh_2(II,II)$.⁶⁸ El espectro RMN- 1H del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$ en $CDCl_3$ (Figura 13) presenta una señal para el hidrógeno imino (NH) a 11.11 ppm, que está aún en campo bajo con respecto al ligando libre (11.31 ppm), el hidrógeno del metil (N- CH_3) dio una señal a 3.92 ppm (3.62 ppm en el ligando libre). Los protones H_4 y H_5 del aducto aparecieron a 6.80 ppm y 6.71 ppm con $\Delta\delta^1H$ de +0.08 y +0.02 ppm.

Las señales de las aminas NH y N- CH_3 presentan una mayor variación, las cuales estarían relacionadas al grupo tiona (Tabla 9) reforzando la idea de una coordinación sólo a través del grupo tiona. El espectro RMN- 1H presenta adicionalmente señales (δ^1H 3.73 y 1.25 ppm) del solvente etanol usado en la síntesis del aducto.^{66, 69}

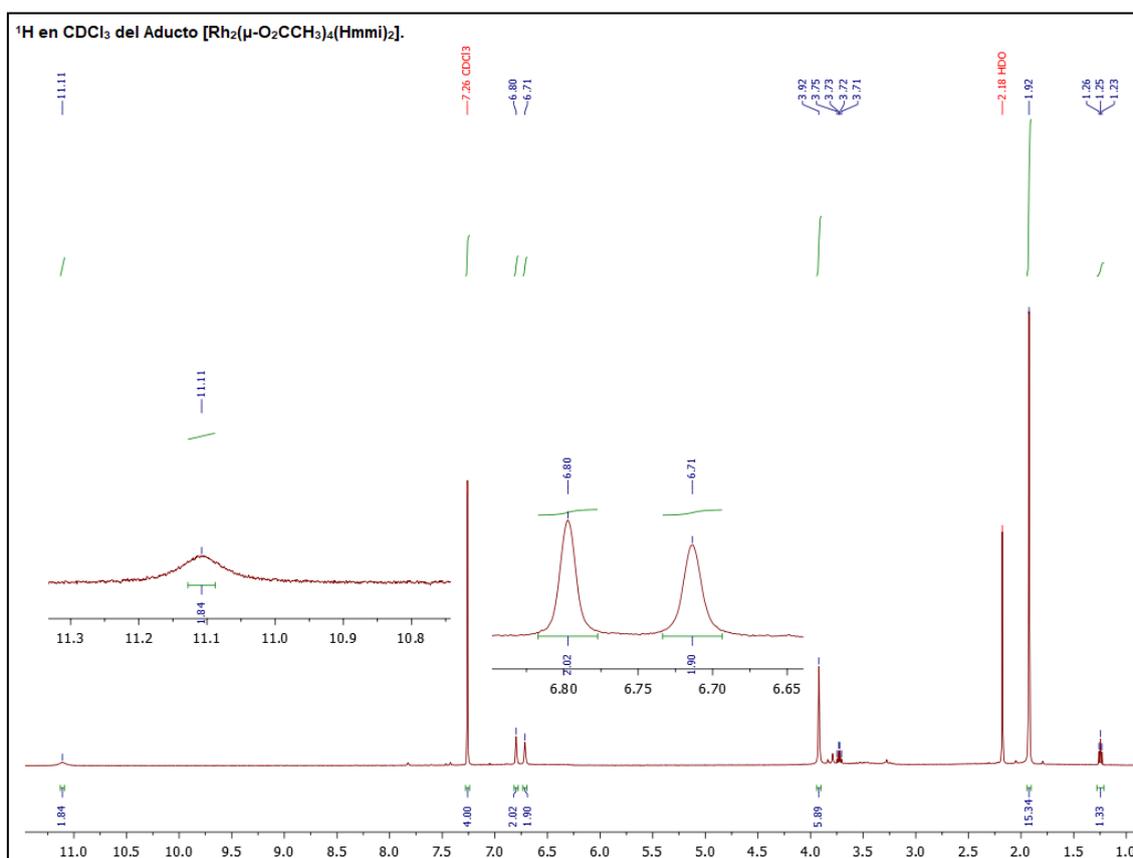


Figura 13. Espectro de RMN- 1H en $CDCl_3$ del Aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$.

Tabla 9. Desplazamientos $\delta^1\text{H}$ en CDCl_3 del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$.

$\delta^1\text{H}$ (ppm) en CDCl_3	$\Delta\delta^1\text{H}$ (ppm) en CDCl_3^*	Asignación
1.92	+0.05	s, 3H, H_b
3.92	+0.30	d, 3H, $\text{H}_{1'}$
6.71	+0.02	d, 1H, H_5
6.80	+0.08	s, 1H, H_4
11.11	-0.20	s, 1H, H_3

*Las variaciones se calcularon respecto a los valores reportados para el metimazol⁶⁵ y tetrakis(acetato) de Rh(II,II).^{70, 71}

4.5 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO

Se analizó el $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$, Metimazol y el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ por Resonancia Magnética Nuclear de Carbono en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Pontificia Universidad Católica del Perú, Sección Química.

4.5.1 METIMAZOL (Hmmi)

El espectro RMN-¹³C del ligando metimazol en DMSO-d_6 (Figura 14) presenta las 4 señales de carbonos presentes: un singulete a 33.52 ppm del carbono metilo $\text{N}(\text{CH}_3)$, dos singuletes a 114.08 ppm y 119.48 ppm de los carbonos C_5 y C_4 , respectivamente y otro singulete a 161.11 ppm del carbono $\text{C}=\text{S}$. La ausencia de una señal alrededor de 140 ppm correspondiente a un enlace $\text{C}-\text{SH}$ descarta la presencia de la forma tiol del metimazol.⁵⁹ La Tabla 10 presenta la asignación correspondiente de estos carbonos.

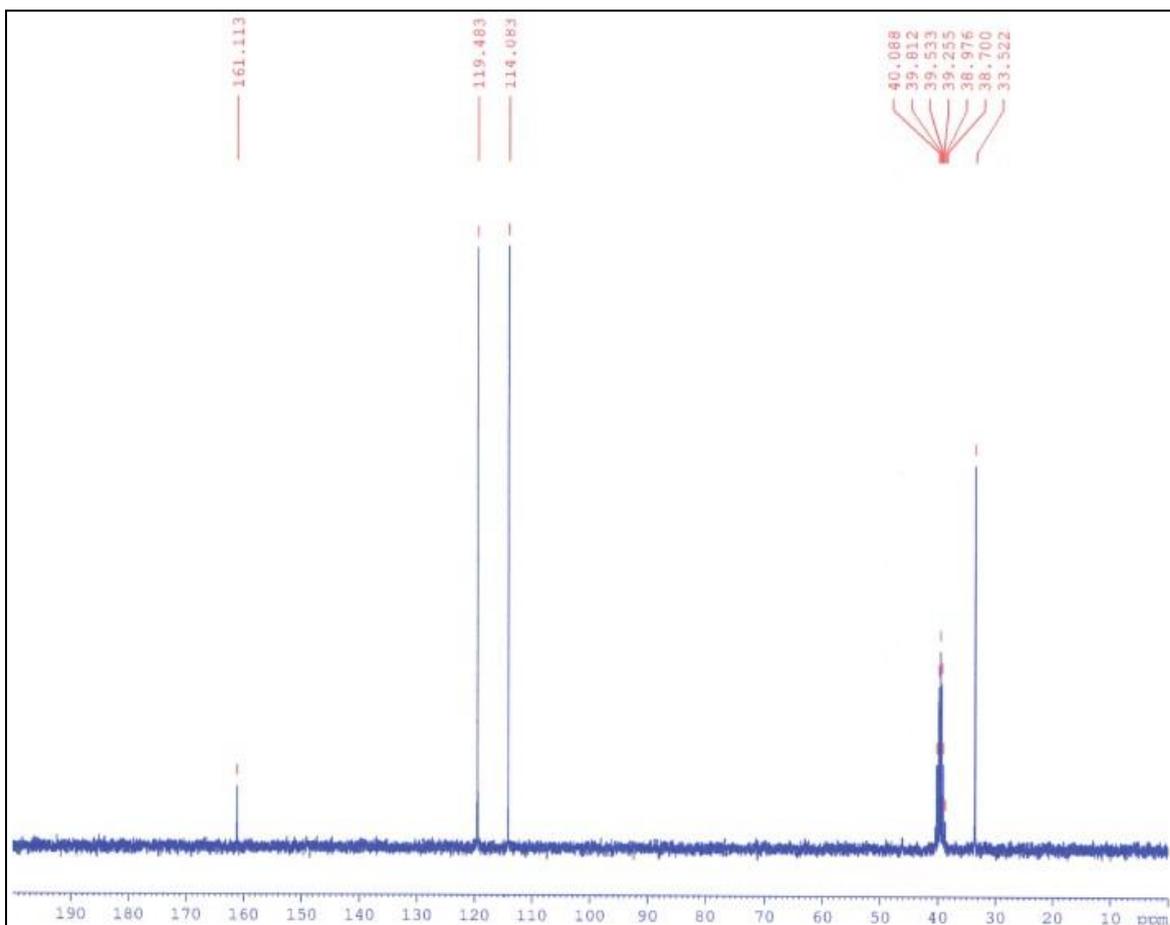


Figura 14. Espectro de RMN-¹³C del Metimazol (Hmmi).

Tabla 10. Señales RMN-¹³C en DMSO-d₆ del Metimazol (Hmmi)

δ (ppm)	Asignación
33.52	s, 1C, N(C ₁ H ₃)
114.08	s, 1C, C ₅
119.48	s, 1C, C ₄
161.11	s, 1C, C ₂ =S

s: singulete

4.5.2 TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II)

Así mismo, el espectro RMN-¹³C del Tetrakis(acetato) de Rh₂(II,II) en DMSO-d₆ (Figura 15) presenta las dos señales de los carbonos del grupo acetato: un singulete del carbono cuaternario (C_a; 191.16 ppm) y otro del carbono metilo (C_b; 23.66 ppm) que corresponden a los acetato puente.⁷² La Tabla 11 presenta la asignación correspondiente de estos carbonos.

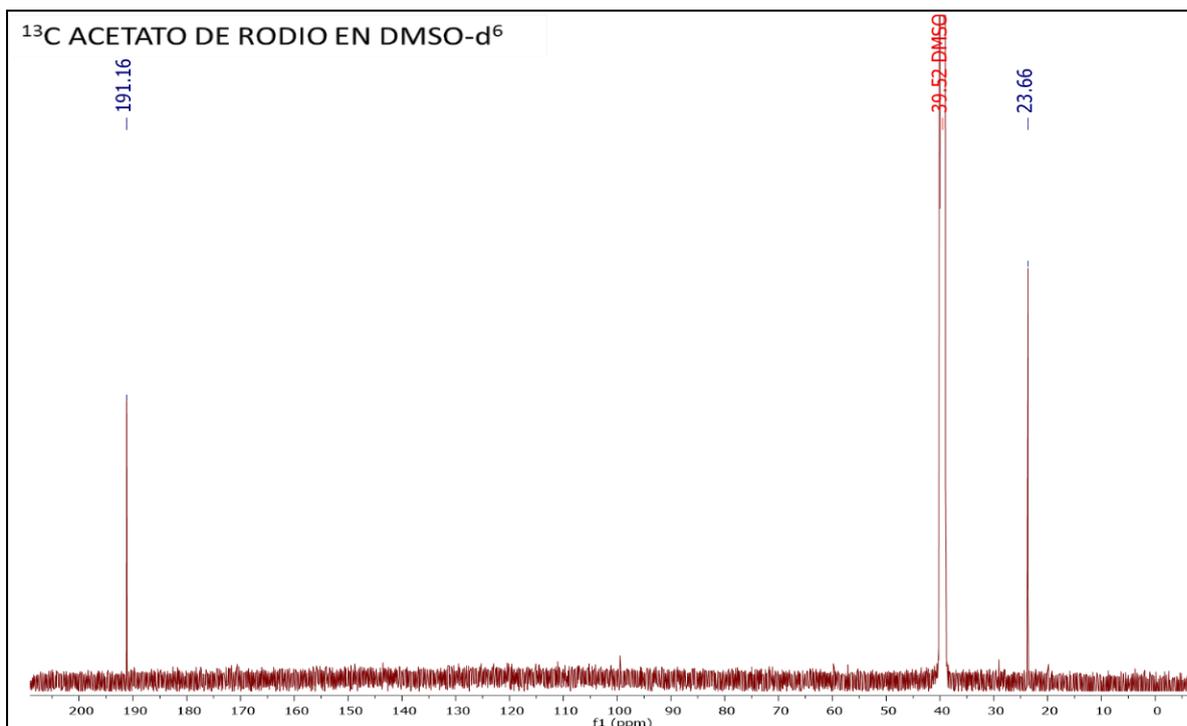


Figura 15. Espectro de RMN- ^{13}C del tetrakis(acetato) de Rh(II,II) en DMSO- d_6 .

Tabla 11. Señales RMN- ^{13}C en DMSO- d_6 del Tetrakis(Acetato) de Rh $_2$ (II,II)

δ (ppm)	Asignación
23.66	s, C(C _b H ₃)
191.16	s, C _a (CH ₃)

4.5.3 ADUCTO [Rh $_2$ (μ -O $_2$ CCH $_3$) $_4$ (Hmmi) $_2$]

El espectro RMN- ^{13}C del aducto [Rh $_2$ (μ -O $_2$ CCH $_3$) $_4$ (Hmmi) $_2$] en DMSO- d_6 (Figura 16) muestra, al igual que el espectro RMN- ^1H , las señales correspondientes a los carbonos del metimazol libre y del coordinado debido a la disociación parcial de los enlaces Rh(II)-Hmmi. Las variaciones en los desplazamientos químicos de carbono (ver $\Delta\delta^{13}\text{C}$ en la Tabla 12) hacen indicar claramente una coordinación del metimazol a través del grupo tiona ($\Delta\delta^{13}\text{C} > 11.00$ ppm). Las señales correspondientes a los carbonos acetato no presentan variación alguna indicando que la estructura del Tetrakis(acetato) de Rh(II,II) permanece sin cambios.

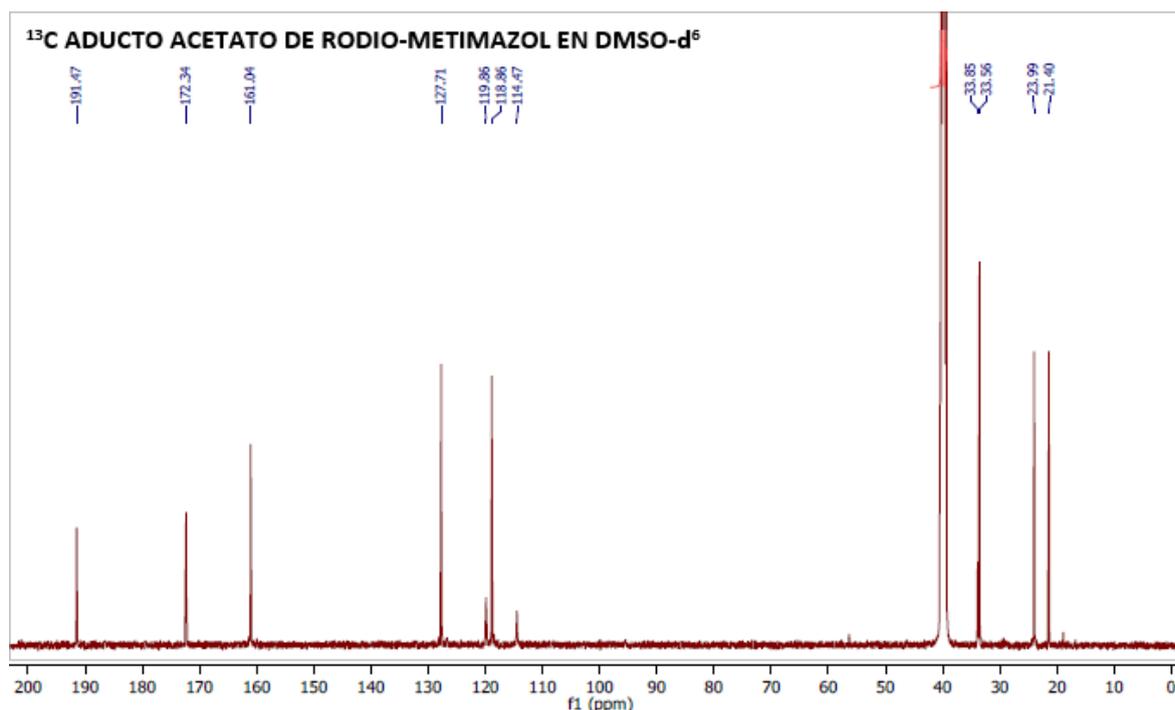


Figura 16. Espectro de RMN-¹³C del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmimi})_2]$ en DMSO-d₆.

Tabla 12. Señales RMN-¹³C en DMSO-d₆ del Aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmimi})_2]$.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) en DMSO-d ⁶	$\Delta\delta^{13}\text{C}$ (ppm) en DMSO-d ⁶	Asignación
23.99	+0.33	s, C _b , (CH ₃)
33.56	+0.04	s, C _{1'} , CH ₃
118.86	+4.78	s, C ₅ , imidazol CH
127.71	+8.23	s, C ₄ , imidazol CH
172.34	+11.23	s, C ₂ , C=S
191.47	+0.31	s, C _a , C(CH ₃)

El espectro RMN-¹³C del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmimi})_2]$ en CDCl₃ (Figura 17) muestra únicamente señales de carbono correspondientes al metimazol coordinado y los acetatos en puente (ver Tabla 13). Otra vez, la variación más importante ocurre en el carbono C₂ del grupo tiona C=S ($\Delta\delta^{13}\text{C} > 16$ ppm) mientras que las señales de los carbonos C₄, C₅ y C_{1'} asociados a las aminas NH y N-CH₃ no presentan variación ($\Delta\delta^{13}\text{C} < 1$ ppm), respecto al ligando libre reportado por Kumbhare et al.⁶³ y Guziec y Guziec⁷³. Lo anterior descarta la coordinación de las aminas y refuerza la coordinación a través del azufre de la tiona. Los valores reportados⁷¹ para los carbonos acetato C_a y

C_b (194.9 y 24.3 ppm respectivamente) del Tetrakis(acetato) de Rh(II,II) no presentan variación importante lo que supone que esta estructura se mantiene en el aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$. El espectro RMN- ^{13}C presenta adicionalmente señales ($\delta^{13}C$ 21.41 y 18.99 ppm) del solvente etanol usado en la síntesis del aducto.⁶⁶

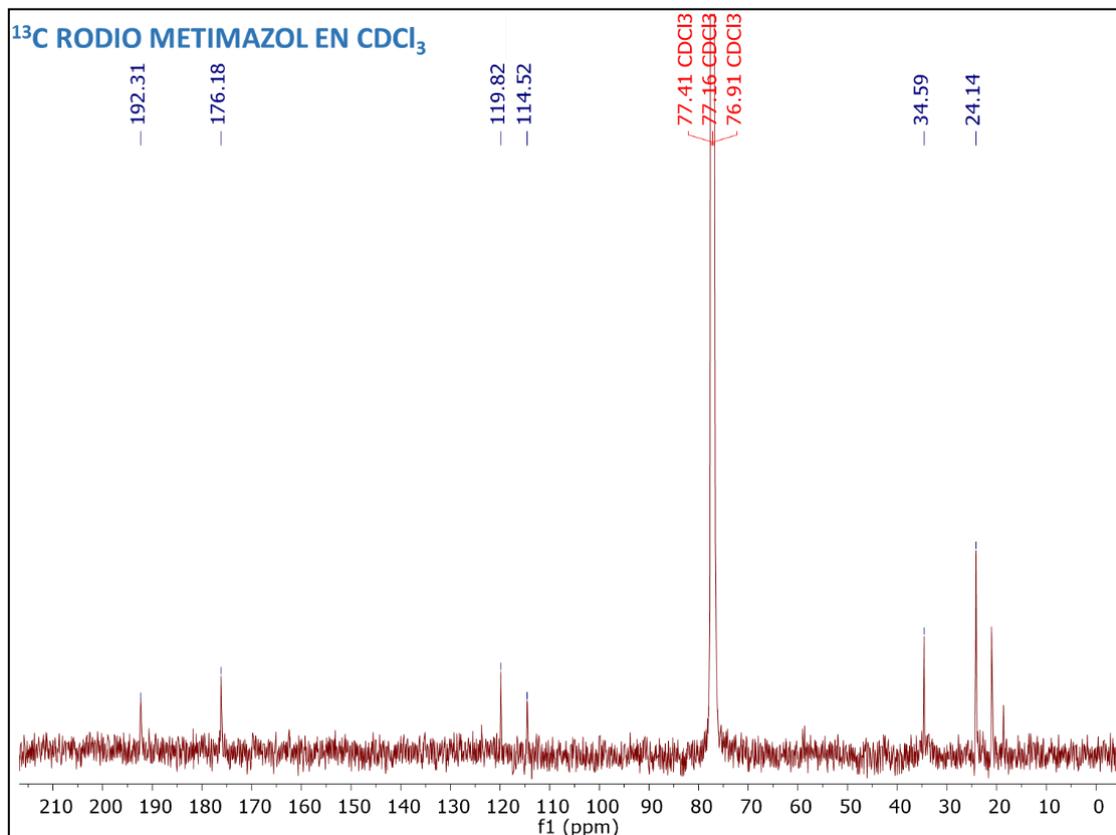


Figura 17. Espectro de RMN- ^{13}C del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$ en $CDCl_3$.

Tabla 13. Señales RMN- ^{13}C en $CDCl_3$ del Aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2]$.

$\delta^{13}C$ (ppm) en $CDCl_3$	$\Delta \delta^{13}C$ (ppm) en $CDCl_3$	Asignación
24.14	-0.16	s, C_b (CH_3)
34.59	+0.29	s, $C_{1'}$ CH_3
114.52	+0.32	s, C_5 , imidazol CH
119.82	+0.72	s, C_4 imidazol CH
176.18	+16.08	s, $C_{2,}$ C=S
192.31	-2.59	s, C_a , C(CH₃)

4.6 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

Los espectros electrónicos del Tetrakis(Acetato) de Rh(II,II), Metimazol y del Complejo Rodio-Metimazol en solución acuosa en la región de Ultravioleta-Visible en un espectrofotómetro UV-1800, usando celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

4.6.1 TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II)

La Figura 18 muestra el espectro UV-Vis (en medio acuoso) del Tetrakis(acetato) de Rh₂(II,II) preparado para este trabajo. En dicho espectro puede observarse cuatro bandas características:⁷⁴ dos en la región visible (587 y 448 nm) y dos en la región Ultravioleta (~250 y 220 nm). Diversos autores han realizado estudios teóricos y experimentales para la asignación de transiciones electrónicas a las bandas mencionadas.^{55,75,76, 77, 78} En la Tabla 14 se presenta las bandas de absorción UV-Vis y las transiciones electrónicas asignadas. La banda 1 (587 nm) y la banda 2 (448 nm) del espectro visible corresponde a las transiciones permitidas π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh) y π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-O) respectivamente, las cuales están fuertemente influenciadas por la naturaleza del ligando axial; mientras que en la región del espectro ultravioleta se encuentran la banda 3 (~250 nm, hombro) y la banda 4 (220 nm) atribuidas a las transiciones σ (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh) y σ (Rh-O(COH)) \rightarrow σ^* (Rh-Rh) respectivamente, estas transiciones electrónicas muestran desplazamiento batocrómico a medida que se incrementa la fuerza del ligando donante; esto se debería a una transferencia de carga L \rightarrow M (TCLM).^{54, 79}

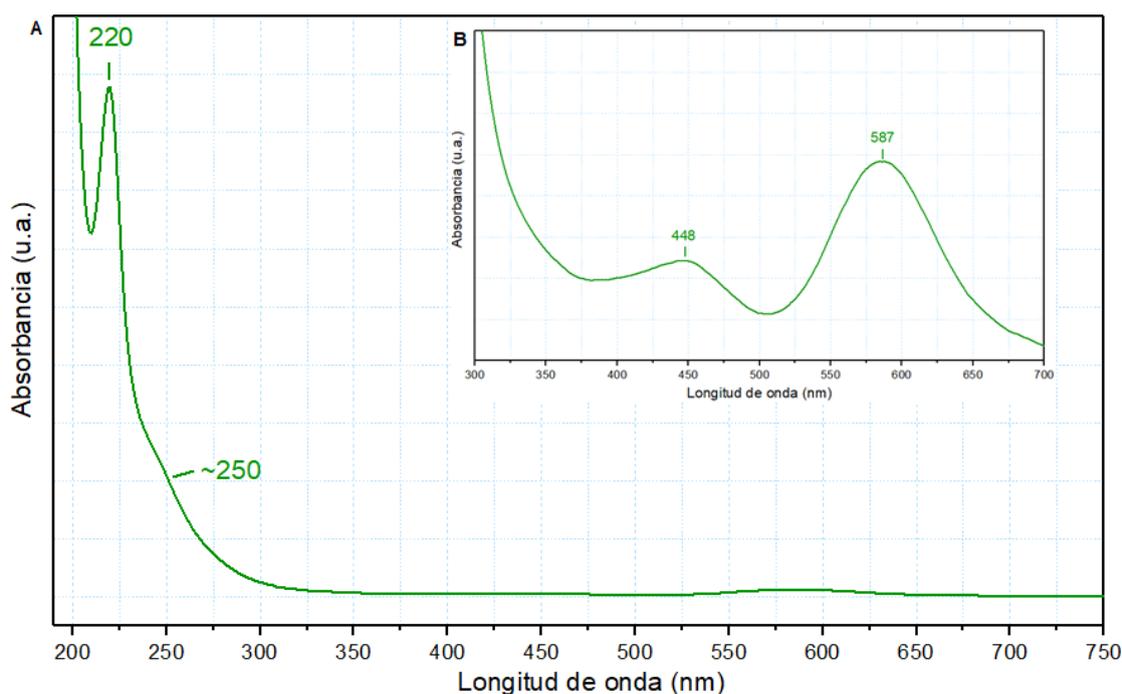


Figura 18: Espectro Electrónico UV-Vis del Rh₂(μ -O₂CCH₃)₄ en solución acuosa (A: 0.1 mM y B: 1.0 mM).

Tabla 14. Asignación del Espectro Electrónico UV-Vis del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ en solución acuosa.

Longitud de Onda (λ / nm)	Atribución
Banda 1 (586 nm)	π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh)
Banda 2 (446 nm)	π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-O)
Banda 3 (~ 250 nm, hombro)	σ (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh)
Banda 4 (220 nm)	σ (Rh-O(COH)) \rightarrow σ^* (Rh-Rh)

4.6.2 METIMAZOL (Hmmi)

En este trabajo se ha obtenido el espectro UV del metimazol en medio acuoso (0.1 mM). La Figura 19 muestra el espectro UV del metimazol en medio acuoso, presentándose sus dos bandas características a 211 nm y 252 nm, las cuales corresponderían a transiciones $n \rightarrow \sigma^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, donde el nivel dador n sería de los electrones libres en el azufre.⁸⁰

Se ha reportado que en el espectro UV del metimazol se muestra una banda intensa a 265 nm en CCl_4 y a 268 nm en CH_2Cl_2 .⁸¹ También se ha obtenido el espectro en H_2SO_4 presentándose dos bandas características a 211 nm y 251,5 nm.⁸² Además, cuando han realizado la preparación de metimazol y su respectiva caracterización por espectrofotometría UV en CH_2Cl_2 se presenta una banda intensa a 269 nm.⁶³

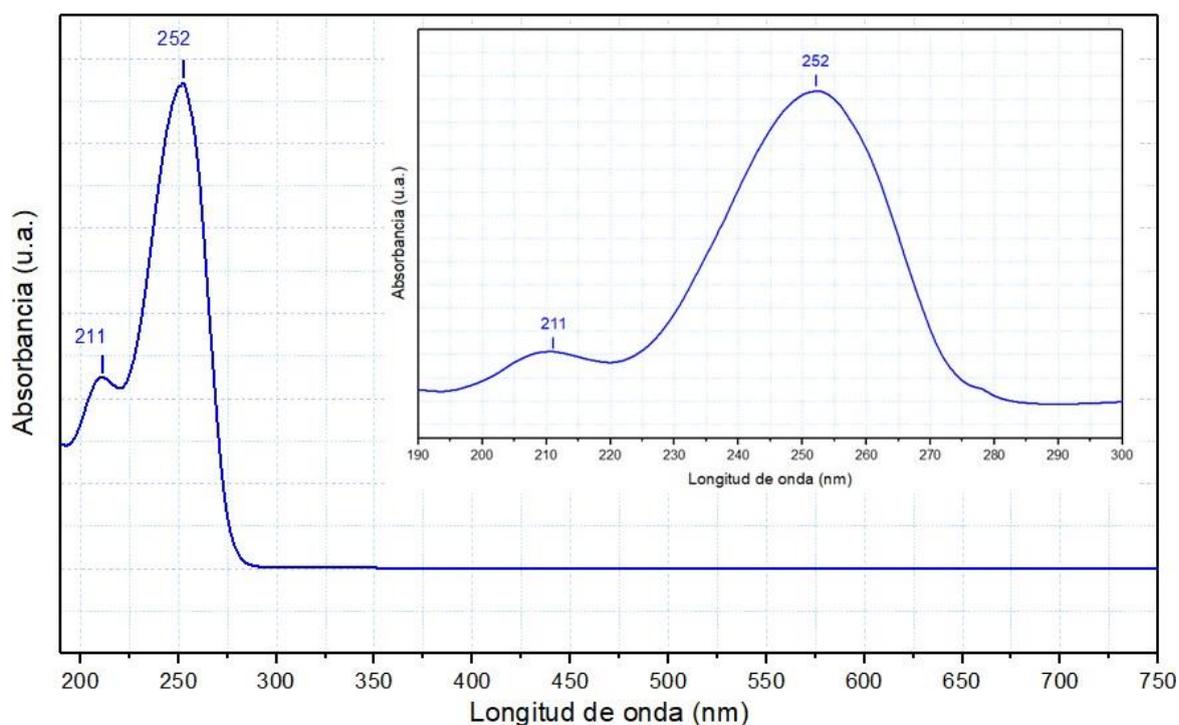


Figura 19. Espectro Electrónico UV del Metimazol en solución acuosa (0.1 mM).

4.6.3 ADUCTO $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$

En este trabajo se ha obtenido el espectro UV-Vis del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ en medio acuoso (0.1 mM). El espectro electrónico del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ (ver Figura 20 y Tabla 15) muestra la banda en la región visible a ~ 583 nm (Figura 20C), correspondiente a la transición π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh), mientras que en la región ultravioleta se aprecian las bandas a 222 nm (Figura 20A) y otra banda a 372 nm (Figura 20B), las cuales son atribuidas a las transiciones electrónicas σ (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh) y σ (Rh-O(COH)) \rightarrow σ^* (Rh-Rh), respectivamente, lo cual nos permite concluir que el carboxilato presenta estructura en puente.⁷⁹ La banda en la región ultravioleta a 258 nm (Figura 20A), debe corresponder a las transiciones $n \rightarrow \sigma^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en el azufre del grupo tiona del metimazol.⁸⁰

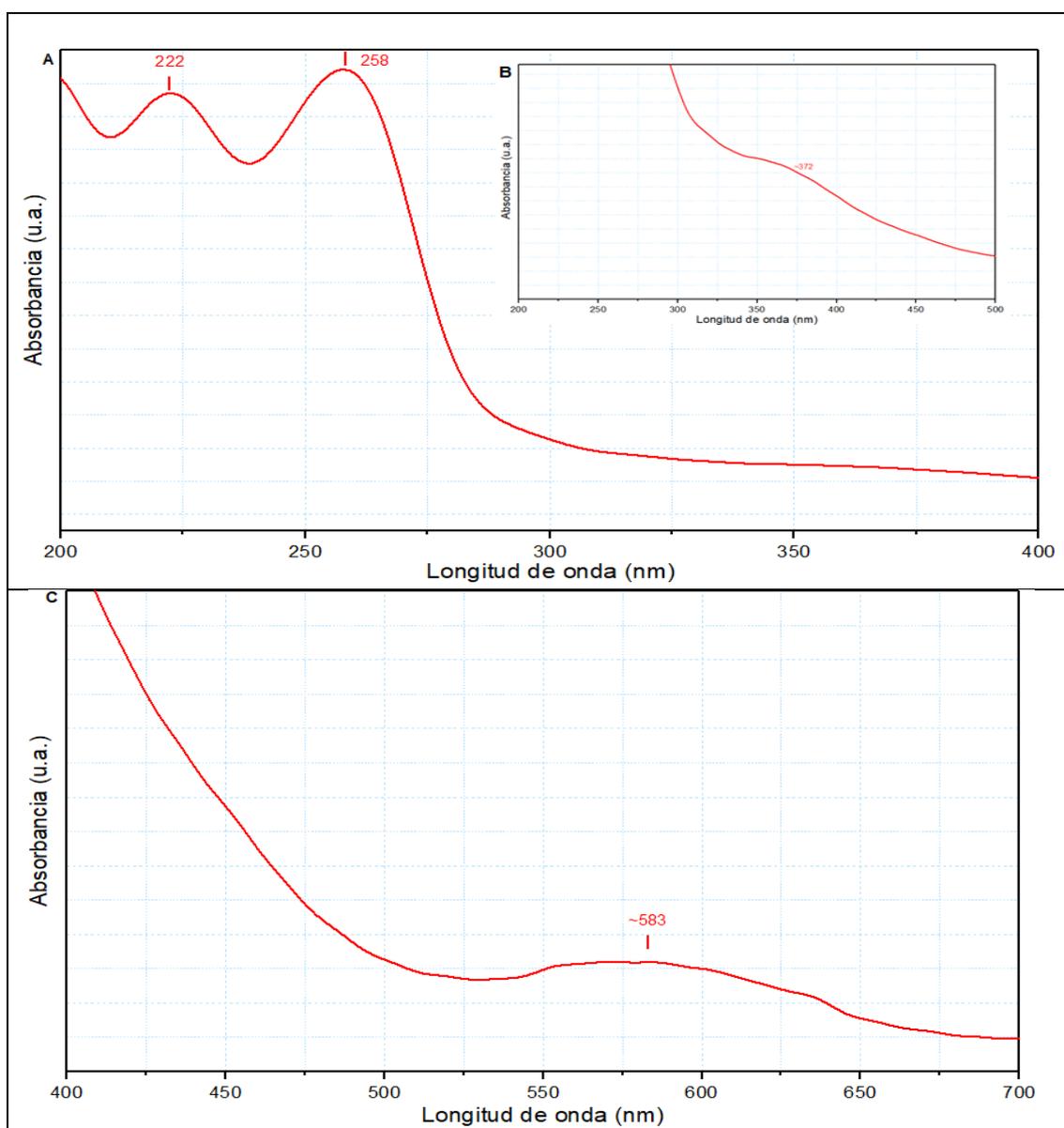


Figura 20: Espectro Electrónico UV-Vis del aducto $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ en solución acuosa (0.1 mM).

Tabla 15. Asignación del Espectro Electrónico UV-Vis del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4](\text{Hmmi})_2$ en solución acuosa.

Longitud de Onda (λ / nm)	Atribución
Banda 1 (~ 583 nm)	π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-Rh)
Banda 2 (~ 372 nm)	π^* (Rh-Rh) \rightarrow σ^* (Rh-O)
Banda 3 (258 nm)	$n \rightarrow \sigma^*$ y $n \rightarrow \pi^*$
Banda 4 (222 nm)	σ (Rh-O) \rightarrow σ^* (Rh-Rh)

4.7 ESPECTROSCOPIA EN LA REGIÓN INFRARROJA

4.7.1 TETRAKIS(ACETATO) DE $\text{Rh}_2(\text{II,II})$

El espectro de FTIR confirmaría la estructura del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ preparado, si se observa que las bandas asignadas al estiramiento asimétrico, $\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$ se encuentra en el rango de $1550\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ y la banda asignada al estiramiento simétrico, $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ está en el rango de $1410\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$, teniéndose pequeñas diferencias entre el estiramiento asimétrico y estiramiento simétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$] lo cual nos indica que los grupos CH_3COO^- están coordinados como un puente bidentado.^{83, 84, 85}

El espectro de FTIR del Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ preparado muestra las bandas correspondientes al estiramiento asimétrico, $\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$ y al estiramiento simétrico, $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ a 1578 cm^{-1} y 1414 cm^{-1} , respectivamente (Figura 21) y donde la diferencia de la [$\nu_{\text{as}}(\text{OCO})\text{--}\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$] es de 164 cm^{-1} , que corresponde a carboxilatos bidentados haciendo puente entre los átomos de Rh formando la estructura dimérica. Otras bandas características de los acetatos aparecen a $3013\text{--}2825\text{ cm}^{-1}$ corresponde a las vibraciones de estiramiento simétrico y asimétrico del metilo CH_3 , 1047 cm^{-1} de la vibración del enlace C-C y 1350 cm^{-1} de la deformación C-H del grupo metilo.^{53, 83, 84, 85, 86, 87}

La última etapa en la preparación del compuesto Tetrakis(acetato) de $\text{Rh}_2(\text{II,II})$ posibilita una coordinación axial de moléculas de etanol (solvente) a los átomos de Rodio(II). El espectro del compuesto preparado presenta bandas características del etanol coordinado: $\delta(\text{OH})$ a 1663 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(\text{CO})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{CO})$ a 1088 y 1017 cm^{-1} respectivamente, entre otras bandas que es asignable a los grupos metilo CH_3 y metileno CH_2 del etanol [Tabla 16].^{88, 89, 90}

Tabla 16. Principales Asignaciones en el Infrarrojo

Asignación ^a	Frecuencia (cm ⁻¹)		
	Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (C ₂ H ₅ OH) ₂	Hmmi	Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂
v _{as} (OCO)	1578 ⁸⁷		1585
v _s (OCO)	1414 ⁸⁷		1414
v(OH)	3393 ⁸⁷		---
δ(OH)	1663 ⁸⁷		---
v(CH ₃ ,CH ₂)	3013-2825 ⁸⁷		3046-2825
v(C-C)	1047 ⁸⁷		1043
v(CH ₃)	1350		1346
v _s (CO)	1088 ⁹⁰		---
v _{as} (CO)	1017 ⁹⁰		---
γ(CH ₂)	1275		---
γ(CH ₃)	1152		---
ρ(CH ₂ , CH ₃)	914, 851		
δ(COO)	528		523
v(C=C)		1570 ⁶¹	1585
BANDA I		1464 ⁶¹	1481
BANDA II		1273 ⁶¹	1277
BANDA III		1088 ⁶¹	1092
BANDA IV		771 ⁶¹	740
v(N-H)		3117	3120
δ(N-CH ₃)		744 ²⁸	700

^a: v, estiramiento, vibración; δ, deformación; γ, flexión; ρ, balanceo.

el contrario, la banda a 1277 cm^{-1} relacionada al grupo (C=S) marca la presencia dominante de la forma tiona.^{26, 63} Las bandas tioamidas del metimazol aparecen a 1487 cm^{-1} (Banda I); 1277 cm^{-1} (Banda II); 1092 cm^{-1} (Banda III) y 740 cm^{-1} (Banda IV).^{29, 36} El desplazamiento de la banda tioamida IV del metimazol hacia frecuencias menores en el aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ ($\Delta\nu = 31\text{ cm}^{-1}$) se corresponde con una coordinación del metimazol a través del átomo de azufre en la forma tiona.^{91, 92, 93}

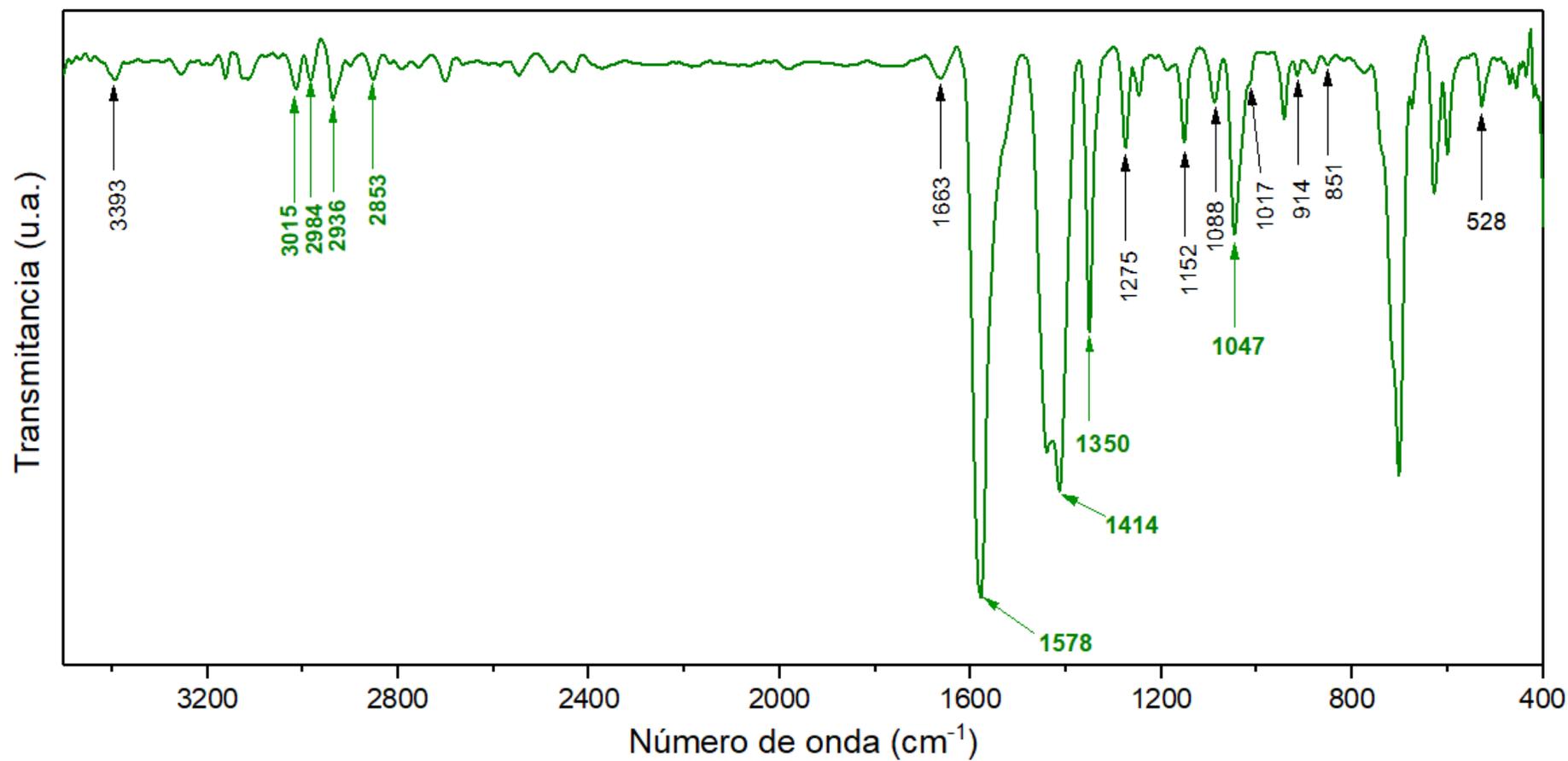


Figura 22. Espectro Infrarrojo del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})_2$.

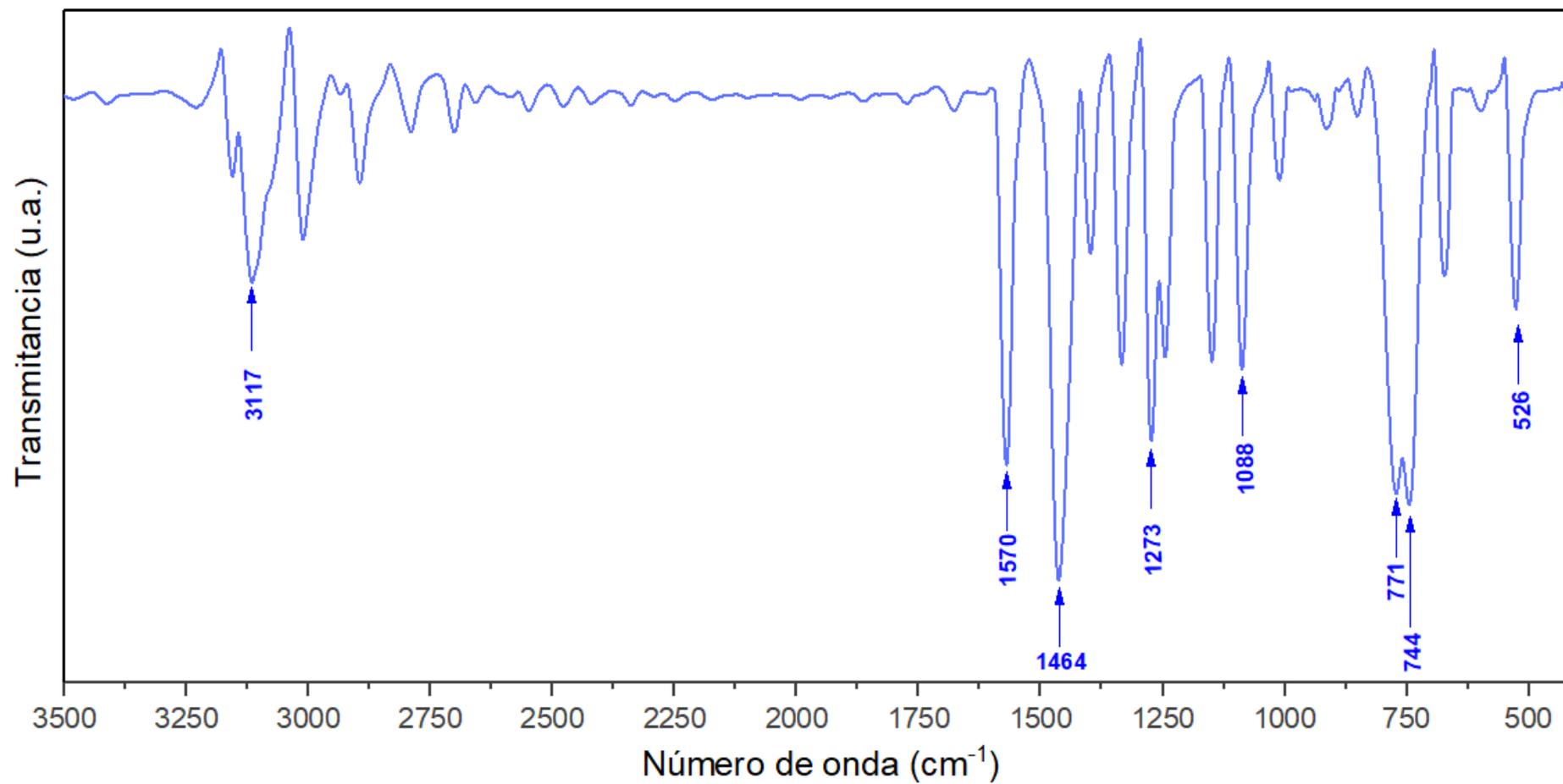


Figura 23. Espectro Infrarrojo del Metimazol (Hmmi).

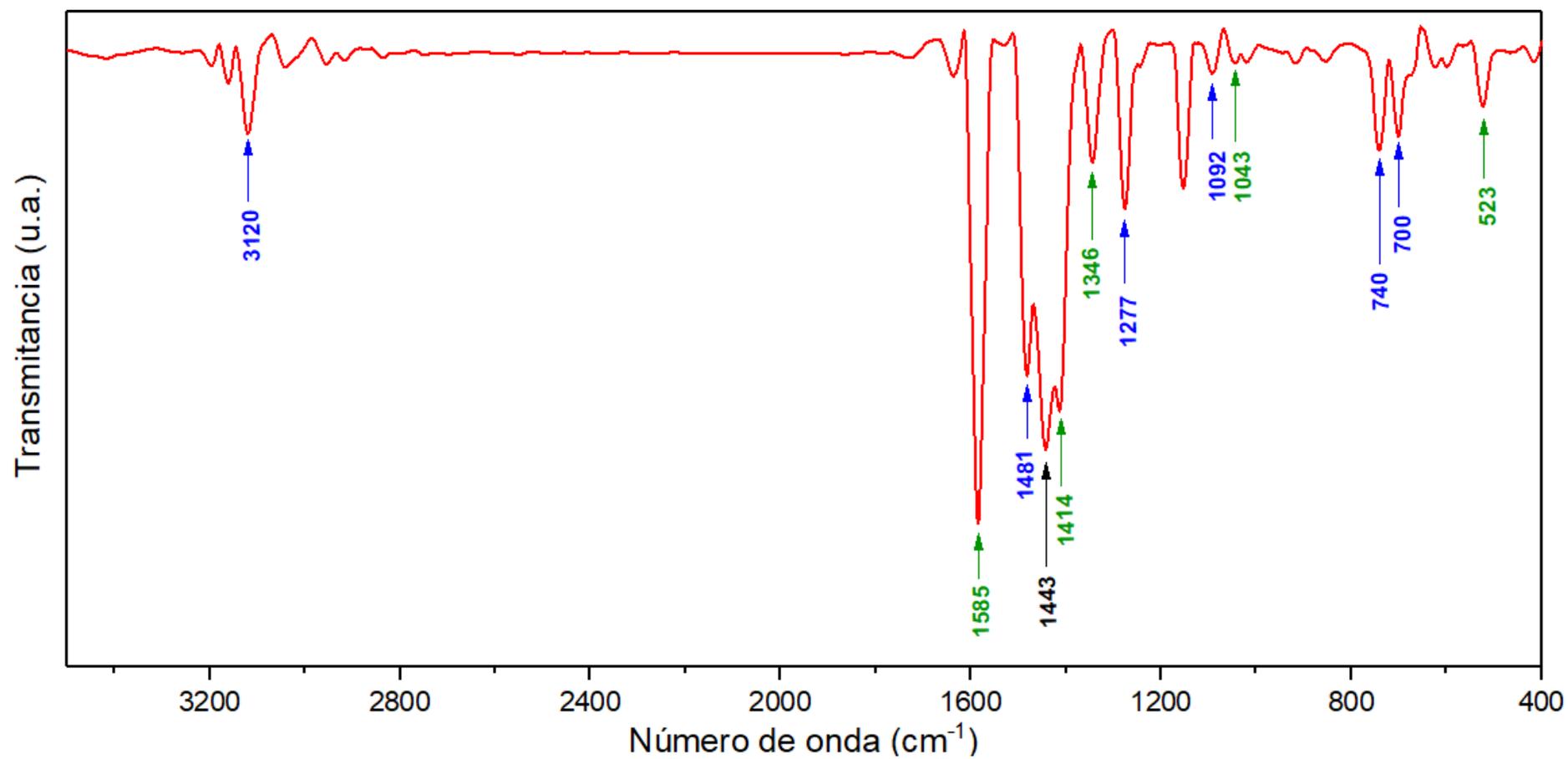


Figura 24. Espectro Infrarrojo del $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$.

4.8 ESPECTROSCOPIA RAMAN

El espectro Raman del Tetrakis(Acetato) de Rh₂(II,II) preparado para el presente trabajo (Figura 25) muestra los grupos de bandas esperados para el compuesto Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(C₂H₅OH)₂.⁹⁴ Bandas entre 3100–2900 y 1499–1358 cm⁻¹ (ver Figura 25) correspondientes a los estiramientos y deformaciones respectivamente de los enlaces C–H en los grupos metilo y metileno; dos bandas a 1575 (muy débil) y 1416 cm⁻¹ de los carboxilatos en puente ($\Delta = 159$ cm⁻¹)⁹⁵ similar a lo encontrado en el espectro infrarrojo. Adicionalmente el espectro Raman presenta dos bandas intensas a 350 y 173 cm⁻¹ que corresponden con los enlaces Rh–O y Rh–Rh respectivamente.^{21, 96, 97, 98}

El espectro Raman del Metimazol (Figura 26) es más completo y presenta bandas características similares a los encontrados en su espectro Infrarrojo. La ausencia de una banda intensa alrededor de 2550 cm⁻¹ que corresponde al enlace S–H indica la presencia de la forma tiona principalmente.^{99, 100, 101} En la Tabla 17 se resume dichas bandas y sus correspondientes asignaciones Vibracionales Raman.

El espectro Raman del aducto Rh₂(μ-O₂CCH₃)₄(Hmml)₂ (Figura 27) presenta las bandas del metimazol y con menor intensidad las del Tetrakis(acetato) de Rh(II,II) como se resume en la Tabla 17. Las variaciones más importantes se presentan en las bandas relacionadas al grupo tiona: La banda IV, debido a ν(C=S) (728 cm⁻¹), se encuentra desplazada 39 cm⁻¹ (ver Tabla 17), respecto al ligando libre lo que implicaría la coordinación del metimazol a través del grupo tiona. Las bandas correspondientes a los enlaces Rh–Rh y Rh–O aparecen a 169 y 340 cm⁻¹ respectivamente. Adicionalmente se encuentra una banda muy intensa a 309 cm⁻¹ que correspondería al enlace Rh-S.⁸³

Tabla 17. Principales Asignaciones en Raman

Asignación ^a	Frecuencia (cm ⁻¹)		
	Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (C ₂ H ₅ OH) ₂	Hmmi	Rh ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (Hmmi) ₂
v _{as} (OCO)	1575		1580
v _s (OCO)	1416 ⁸⁷		1401
v(CH ₃ , CH ₂)	3100-2900		3100-2900
v(C-C)	1048		1048
v(CH ₃)	1359		1339
v(Rh-O)	350		340
v(Rh-Rh)	173		169
v(Rh-S)			310
δ(COO)	531		524
v(C=C)		1573	1580
BANDA I		1465 ⁶¹	1453
BANDA II		1276	1268
BANDA III		1092	1110
BANDA IV		767	728
v(N-H)		3106	3115

^a: v, estiramiento, vibración; δ, deformación.

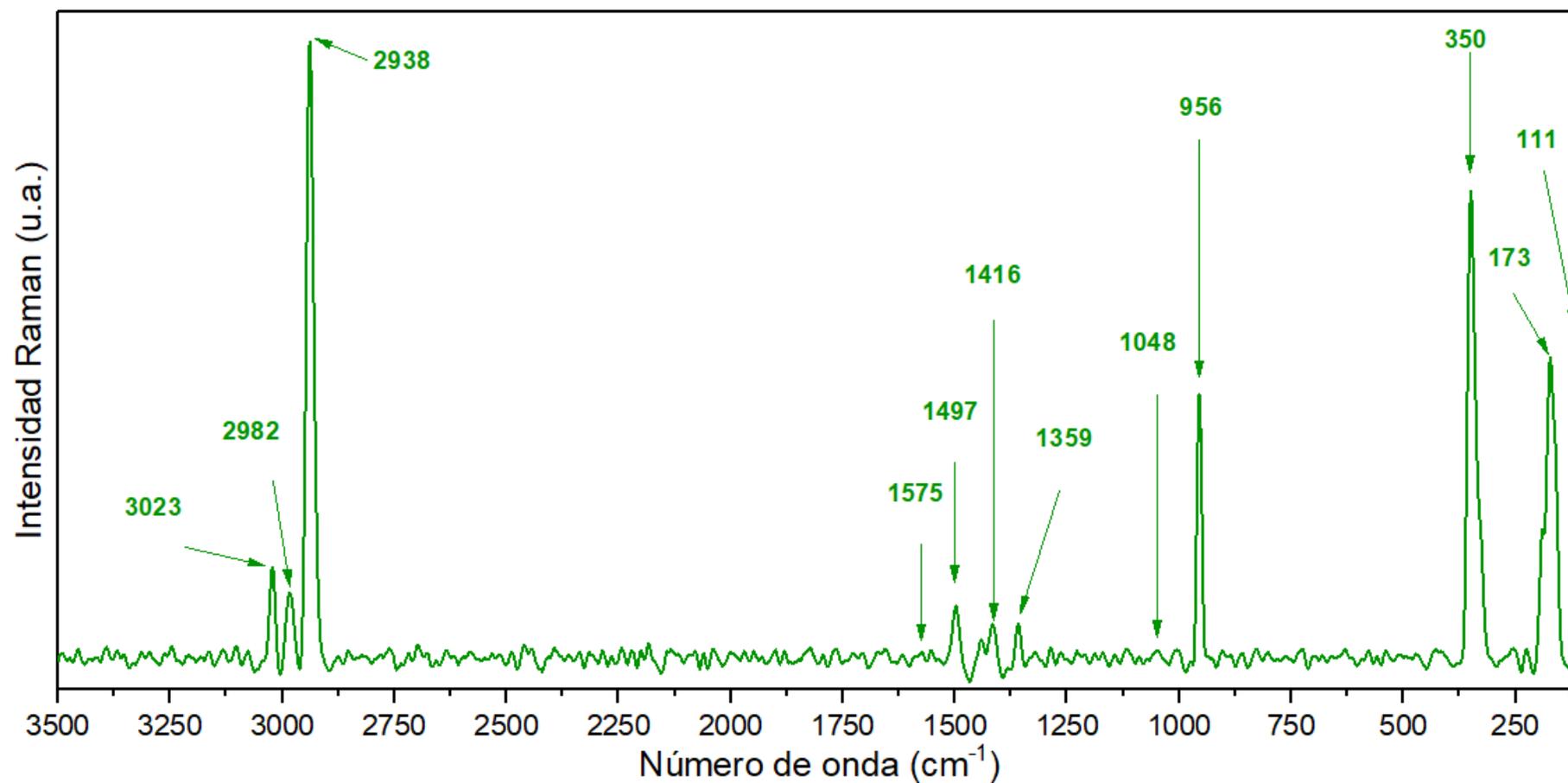


Figura 25. Espectro Raman del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2$

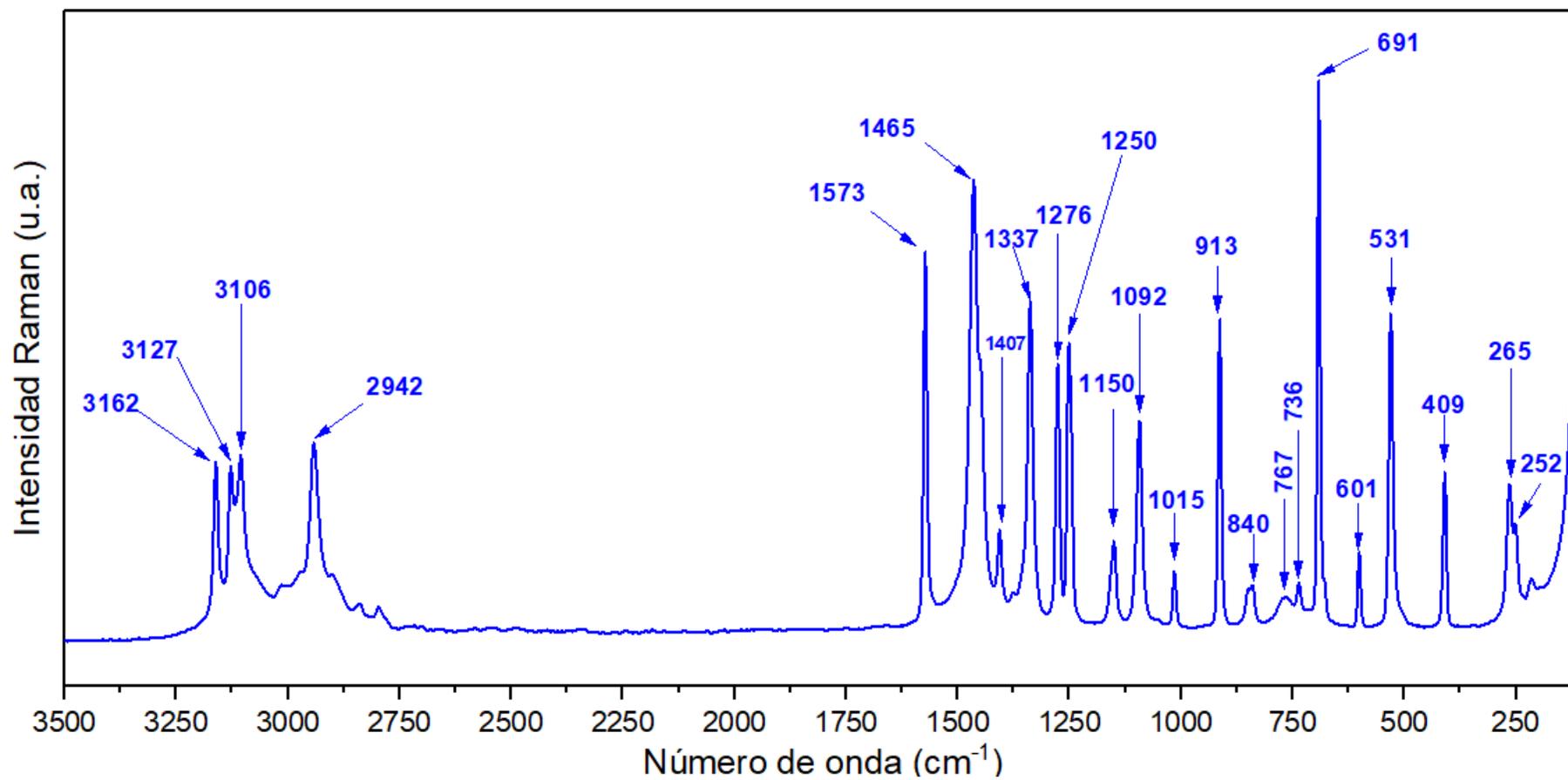


Figura 26. Espectro Raman del Metimazol.

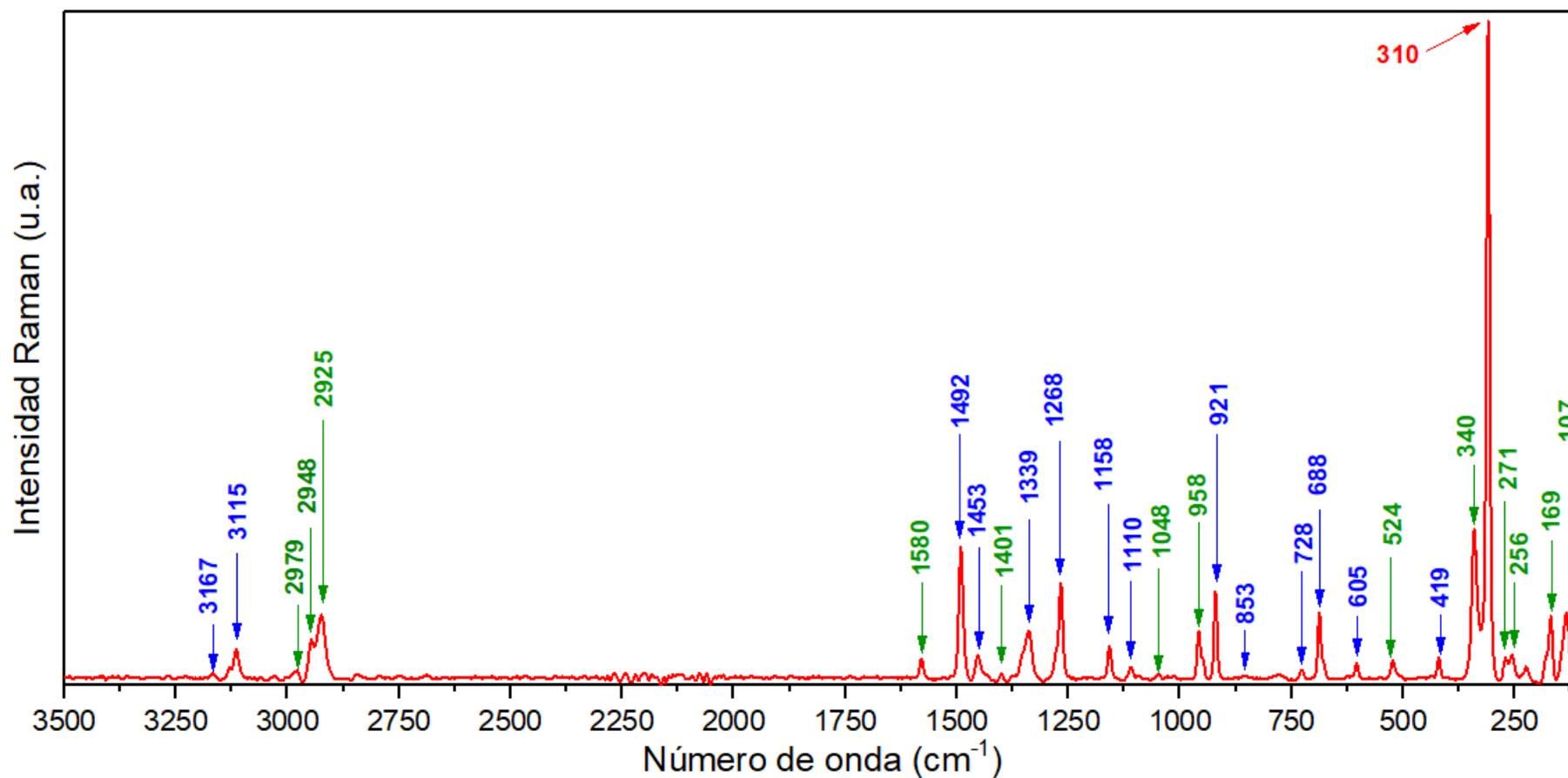
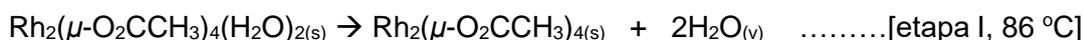


Figura 27. Espectro Raman del aducto $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$.

4.9 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

4.9.1 TETRAKIS(ACETATO) DE Rh₂(II,II)

El Termograma del acetato de Rh(II) muestra el perfil esperado (Figura 28). El proceso de descomposición térmica en atmósfera de N₂ ocurre con una primera pérdida de masa (7.95%, %masa calculada 7.63) que corresponde con la deshidratación del compuesto (a 86°C) seguido de la descomposición total y formación de Rh⁰ (residuo 43.37%, %masa calculada 43.06) que ocurre entre las temperaturas de 220°C y 281°C. El proceso ocurriría según: ^{56, 57, 76, 87}



El Termograma presenta una posterior etapa con ganancia de masa del residuo (%masa aumenta hasta 52.27) que corresponde a la formación de Rh₂O₃ (%masa calculado 53.11) entre las temperaturas de 281°C y 770°C.⁸⁷ El residuo final (%masa 45.42) volvería a ser Rh⁰.

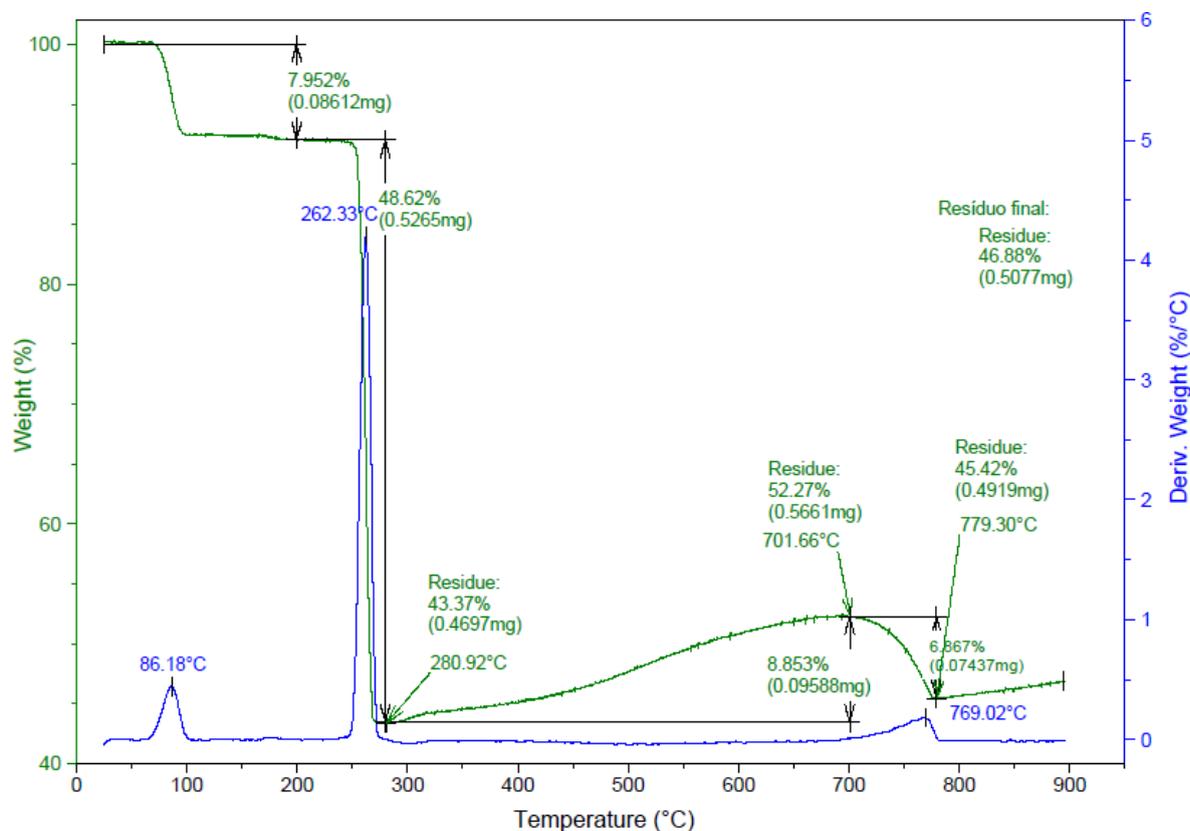


Figura 28. Curvas de Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis Termogravimétrico Diferencial (DTA) para el TETRAKIS(ACETATO) de Rh₂(II,II) a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en atmósfera dinámica de N₂ (60 mL/min).

4.9.2 ADUCTO $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$

Los autores proponen que las pérdidas de masa en los aductos tipo $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4\text{L}_2]$, con L = ligando S-dador, ocurren en dos primeras etapas donde ocurre la pérdida de los ligandos axiales. El Termograma del aducto $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ (Figura 29) muestra un perfil de descomposición térmica un tanto complejo. En una primera etapa se observa una pérdida de masa (4.11%) hasta aproximadamente 100°C que correspondería con la deshidratación (perdida de humedad). Una posterior secuencia de etapas muestra la pérdida de un ligando metimazol (%masa 17.71, calculado 17.03%) a 300°C y finalmente una pérdida total de masa (% masa 24.34%) que inicia en aproximadamente 310°C y termina alrededor de los 900°C, lo cual correspondería a la pérdida del segundo ligando y la descomposición de la estructura de jaula de acetatos dando lugar a un residuo que principalmente sería Rh_2O_3 (%masa residual 39,71, calculado 37.88%).

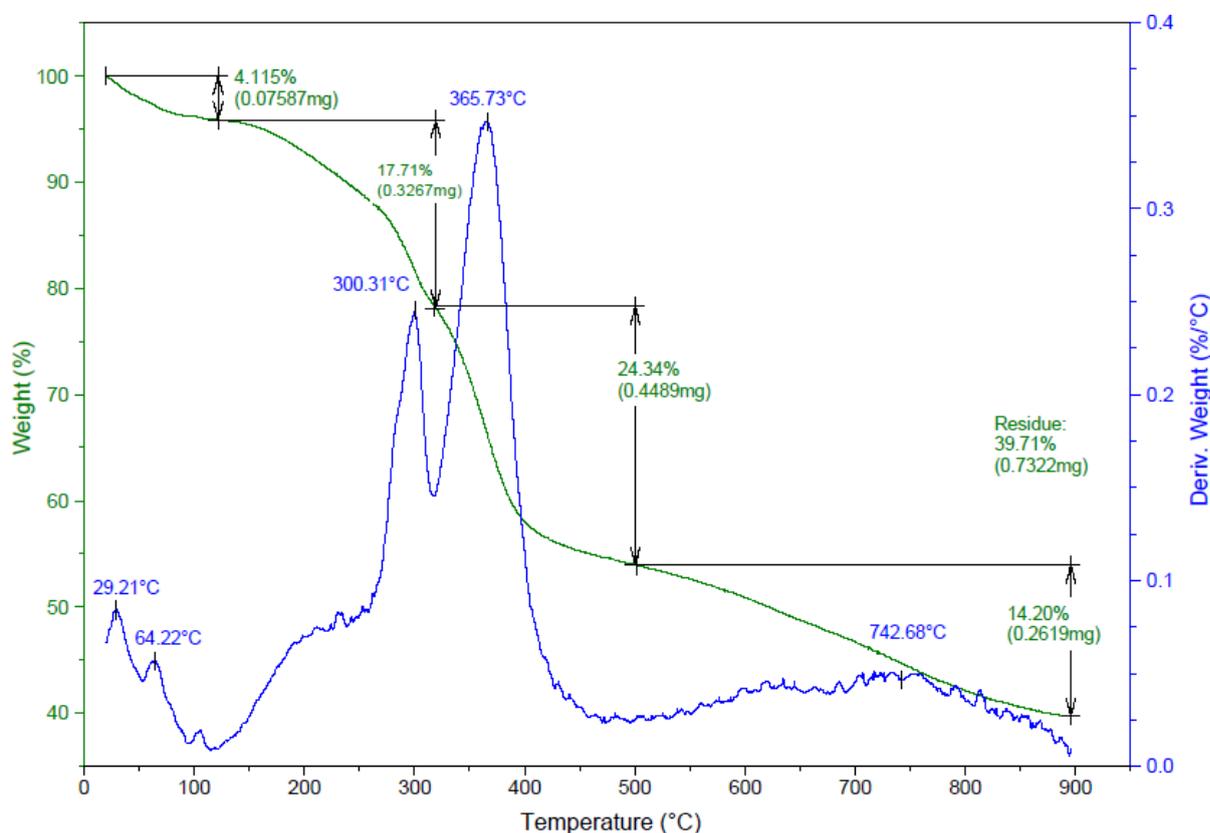
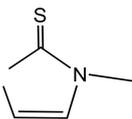


Figura 29. Curvas de Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis Termogravimétrico Diferencial (DTA) para el ADUCTO $[\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]$ a una velocidad de calentamiento de 10°C/min en atmósfera dinámica de N_2 (60 mL/min).

4.10 ESPECTROMETRÍA DE MASAS (MS-ESI+)

El espectro de Masas obtenido del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ en DMSO/ACN (Figura 30) muestra la presencia de especies complejas conteniendo acetato de rodio(II) y metimazol (ver Tabla 18). El pico $m/z = 550.33$ que contiene dos aniones de metimazol provendría de la disociación del dímero $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ por la pérdida de dos moléculas de ácido acético. El espectro mencionado muestra también la formación de diferentes especies correspondientes al ligando libre Hmmi y la formación de una asociación dimérica de este¹⁰², además de la formación de especies iónicas conteniendo rodio y residuos de solvente como se indica en la Tabla 18.

Tabla 18. Fragmentos encontrados en el espectro de masas MS-ESI+ en DMSO/ACN.

COMPUESTOS	m/z	Fragmento	Fórmula
 Metimazol (Hmmi)	83.09	$[\text{Hmmi} - \text{S} + \text{H}]^+$	$\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_7^+$
	101.02	$[\text{Hmmi} - \text{CH}_3]^+$	$\text{C}_3\text{N}_2\text{SH}_3^+$
	114.01	$[\text{Hmmi}]^+$	$\text{C}_4\text{N}_2\text{SH}_6^+$
	227.03	$[\text{Hmmi}_2 - \text{H}]^+$	$\text{C}_8\text{N}_4\text{S}_2\text{H}_{13}^+$
Residuos conteniendo Rodio y productos de su reacción con solventes	128.99	$[\text{RhCN}]^+$	RhCN^+
	136.98	$[\text{Rh}(\text{OH})_2]^+$	$\text{Rh}(\text{OH})_2^+$
	144.96	$[\text{RhCNO}]^+$	RhCNO^+
	362.37	$[\text{Rh}_2(\text{DMSO})_2]^+$	$\text{Rh}_2\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2^+$
Complejos de rodio con ligandos mezcla acetato/metimazol	318.34	$[\text{Rh}_2\text{mmi}]^+$	$\text{Rh}_2\text{C}_4\text{N}_2\text{SH}_6^+$
	437.24	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{mmi})]^+$	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{Rh}_2\text{S}^+$
	475.06	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{SH})]^+$	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_8\text{Rh}_2\text{S}^+$
	550.33	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{mmi})_2]^+$	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{Rh}_2\text{S}_2^+$
	663.25	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{mmi})_2\text{Hmmi}]^+$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{Rh}_2\text{S}_3^+$
	771.92	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{mmi})_2\cdot\text{RhH}]^+$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_8\text{Rh}_3\text{S}_2^+$
	801.94	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})\cdot\text{RhH}_2\text{DMSO}]^+$	$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Rh}_3\text{S}_3^+$
	820.22	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3(\text{mmi})_3\cdot\text{Rh}(\text{Hmmi})]^+$	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{Rh}_3\text{S}_4^+$

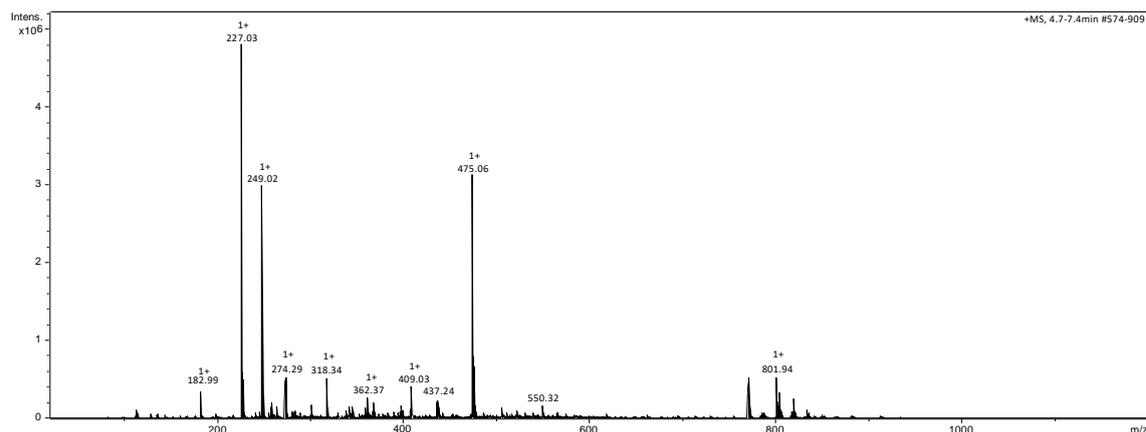


Figura 30. Espectro de masas MS-ESI⁺ de $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ en DMSO/ACN.

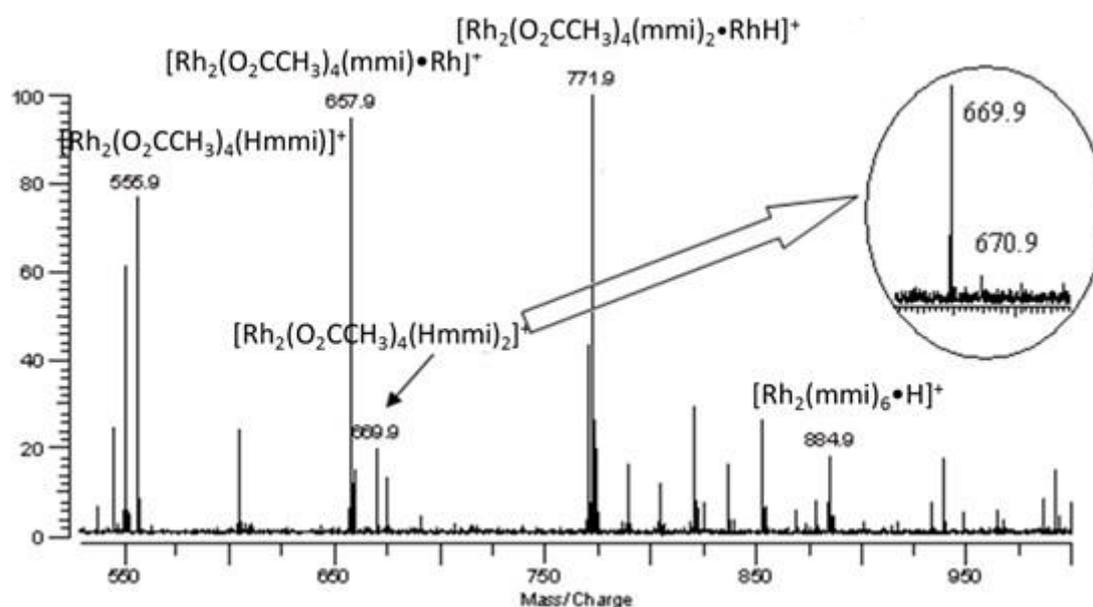


Figura 31. Espectro MS-ESI⁺/FT-ICR (rango $500 < m/z < 1000$) del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. Disuelto en metanol con 10% de ácido acético, Flujo de $20 \mu\text{L}/\text{min}$.

Por otro lado, en el espectro de masas por resonancia de ciclotrón de iones por transformada de Fourier de ionización por electropulverización (MS-ESI⁺/FT-ICR) obtenido en Metanol/Ac. Acético (Figura 31) se han encontrado picos que claramente corresponden con la formación del dímero $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ ($m/z = 669.9$) y especies que resultan de su disociación ($m/z = 555.9$ y 657.9) o asociación con otras especies ($m/z = 771.9$). El pico con $m/z = 884.9$ (ver Tabla 19) correspondería a la formación del aducto $[\text{Rh}_2(\text{mmi})_6 \cdot \text{H}]^+$ según la distribución isotópica mostrada en la Figura 32, en lugar de la asociación de acetatos de rodio como habría de esperar.

Tabla 19. Fragmentos encontrados en el espectro de masas MS-ESI⁺ en metanol/ácido acético

m/z	Fragmento	Fórmula
555.9	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})]^+$	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{Rh}_2\text{S}^+$
657.9	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{mmi})\cdot\text{Rh}]^+$	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8\text{Rh}_3\text{S}^+$
669.9	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2]^+$	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{Rh}_2\text{S}_2^+$
771.9	$[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{mmi})_2\cdot\text{RhH}]^+$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_8\text{Rh}_3\text{S}_2^+$
884.9	$[\text{Rh}_2(\text{mmi})_6\cdot\text{H}]^+$	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_{12}\text{Rh}_2\text{S}_6^+$

Si bien los espectros obtenidos en solventes diferentes presentan diferencias importantes las especies encontradas corresponden con la formación del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. Estas especies, según los resultados encontrados por RMN de ^1H y ^{13}C , provendrían de la descomposición del aducto.

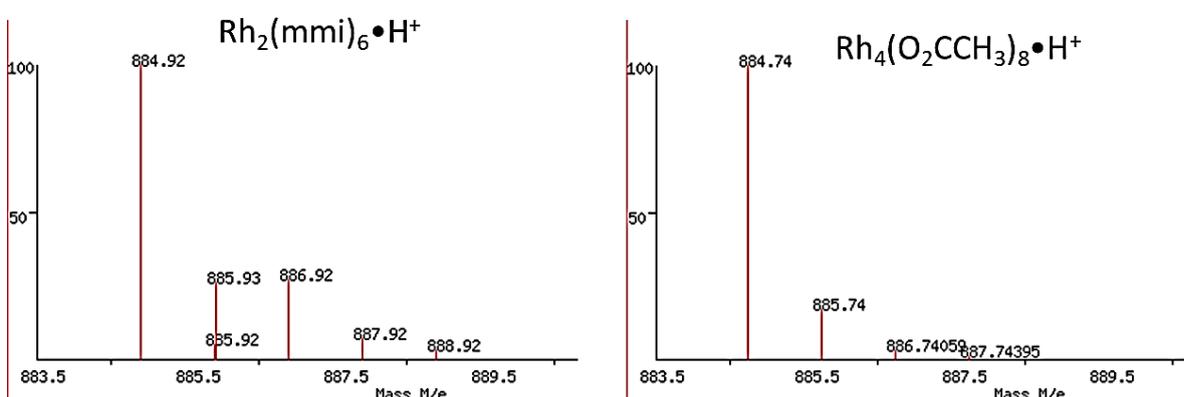


Figura 32. Distribución isotópica esperada para el pico m/z ~ 885 en el espectro de masas del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ obtenido en metanol/ácido acético.

4.11 ENSAYO DE VIABILIDAD EN CÉLULAS HELA Y HEPG2

Preparación de muestras

Se prepararon las soluciones de Lauril Sulfato de Sodio (LSS) con agua miliQ con concentraciones de 0 – 329 μmolL^{-1} . Las soluciones de Hmmi (0 – 100 μmolL^{-1}), $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ y $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ (0 – 50 μmolL^{-1}) fueron preparados en solución de DMSO de 0.5%. Todas las muestras fueron filtradas por membrana 0.22 μm .

Cultivo celular

Células HeLa y HepG2 fueron cultivadas en 75 cm^2 de frascos de cultura celular con el medio de cultivo DMEN (Dulbecco's Modified Medium) conteniendo 10% de suero fetal bovino (FBS) y 1% de antibióticos. Ambas líneas celulares fueron incubadas a 37 °C y en un incubador humidificado con una atmósfera de CO_2 al 5%. El cultivo celular se realizó mediante tripsinización cuando la confluencia alcanzó el 90% según protocolos estudiados¹⁰³. El medio fue eliminado y las células confluentes que formaron una monocapa se lavaron con un tampón de fosfato salino (PBS). Las células fueron incubadas con 1 mL de tripsina 0,25% por 3 minutos. Las células fueron resuspendidas por pipeteo, se transfirieron a tubos de 15 mL y centrifugados a 300 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se descartó y las células se resuspendieron en DMEN 10% FBS. Ambas líneas celulares fueron subcultivadas tres veces por semana para evitar la sobrepoblación y la muerte celular.¹⁰⁴

Ensayos de viabilidad celular (MTS)

Ambos modelos celulares fueron tripsinizados y transferidos (3×10^5 células por pozo) para una placa de 96 pozos e incubadas por 24 h en 10% FBS suplementado con DMEN hasta la completa adherencia y confluencia. El medio fue removido y las células fueron lavadas con PBS (pH 7,4)¹⁰⁴. En seguida las células fueron tratadas con 5 μL de las soluciones de LSS (control positivo), Hmmi, $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ y $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$. A las células no tratadas (control negativo) se le agrega agua y DMSO 0.5% sobre 100 μL de medio DMEN 10% FBS. Después de la incubación, se estimó el número de células viables mediante un ensayo colorimétrico de MTS comercial (CellTiter 96® Aquous One Solution kit, Promega, EE. UU.), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las reacciones colorimétricas se midieron con un espectrofotómetro SpectraMAX M4 Microplate reader a 490 nm.^{104, 105}

Tratamiento de datos

Los tratamientos estadísticos fueron realizados usando análisis paramétrico a través del análisis de varianza (ANOVA de una entrada). Para los ensayos de viabilidad, se usó la prueba de Tukey. El análisis fue realizado usando Sigma Stat (Chicago, IL, USA) para Windows Ver. 3.10 con nivel de significancia de 0,05. Los gráficos fueron realizados usando el programa Origin2016® (OriginLab, USA).

En la Figura 33 se muestra la viabilidad del Lauril sulfato de sodio (LSS)(A), Metimazol (B), $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4$ (C) y $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2$ (D), presentando una viabilidad de 100% para ambos tipos de líneas celulares, cuando son tratados con agua (A), y aproximadamente 80% de viabilidad cuando son tratados con 0,5% de DMSO (B, C y D).

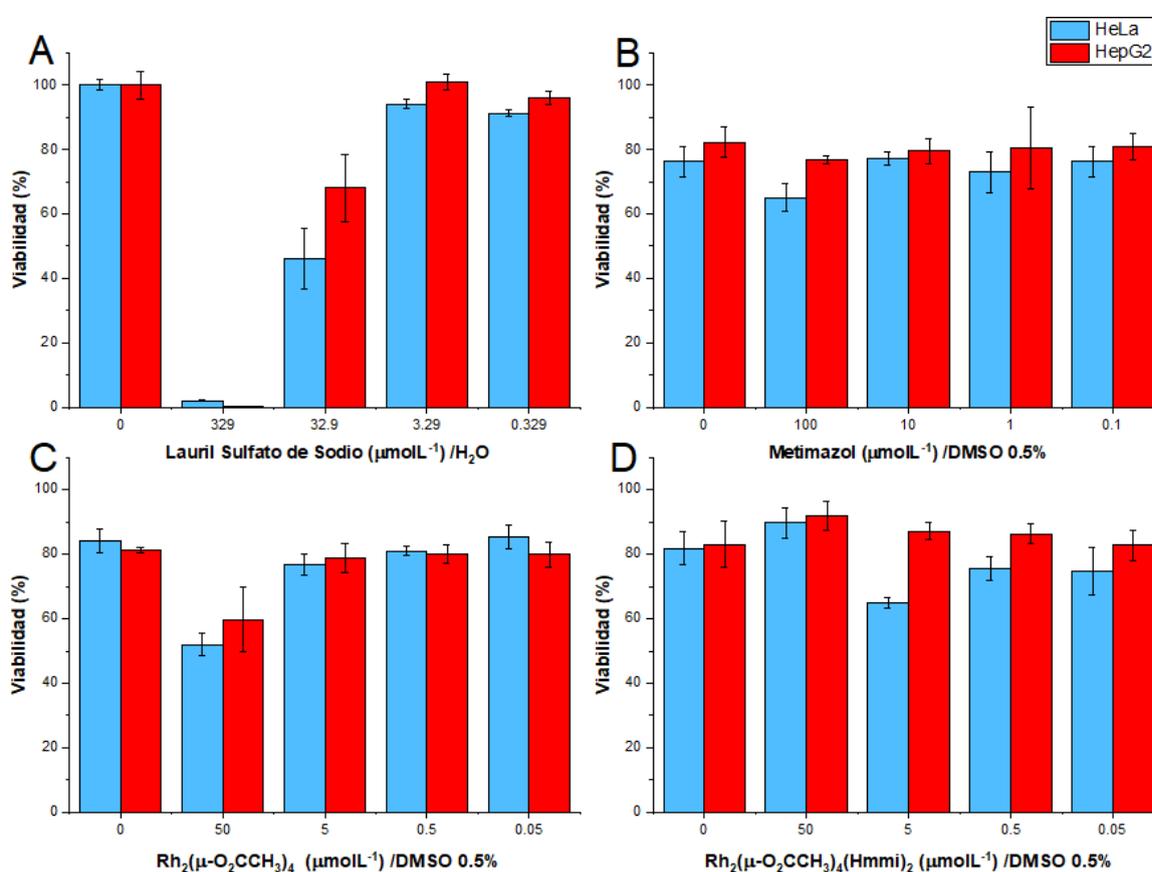


Figura 33. Viabilidad celular en células HeLa y HepG2 (media \pm SD) después del tratamiento con A) Lauril sulfato de sodio (LSS, control positivo), B) Metimazol, C) $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4$ y D) $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4(Hmimi)_2$. Las diferentes letras representan las diferencias estadísticas significativas, según el test de ANOVA ($p < 0.05$; $n = 3$).

La Figura 33A muestra cerca de 100% de citotoxicidad para concentraciones de Lauril Sulfato de Sodio con $329 \mu\text{molL}^{-1}$, para ambas líneas celulares, con diferencias significativas ($p < 0,001$). Este resultado sirve como control positivo de muerte celular total para los ensayos posteriores. Para concentraciones de $32,9 \mu\text{molL}^{-1}$ de LSS, ambos tipos de líneas celulares muestran viabilidad de aproximadamente 50% (LC50), sin diferencias significativas. En concentraciones de $3,29 \mu\text{molL}^{-1}$, células HeLa y HepG2, muestran gran viabilidad, respecto al control, similar resultado se muestra para concentraciones inferiores, con diferencias entre ambos tipos de líneas celulares ($p < 0,05$).

La Figura 33B muestra para $0 \mu\text{molL}^{-1}$ de metimazol c.a. de 80% de viabilidad, debido al DMSO (0,05%), siendo en estas condiciones más viables las células HepG2 que las células HeLa ($p < 0,05$). Así mismo, las células HepG2 no mostraron pérdida de viabilidad para las concentraciones de metimazol ($0 - 100 \mu\text{molL}^{-1}$) en comparación al control ($p < 0,05$). Para el mismo grupo, las células HeLa presentaron buena viabilidad, con una disminución en concentraciones de $100 \mu\text{molL}^{-1}$, siendo estas menos viables estadísticamente que las células HepG2 en todas las concentraciones ($0 - 100 \mu\text{molL}^{-1}$) ($p < 0,05$).

La Figura 33C muestra para las concentraciones de $0 - 5 \mu\text{molL}^{-1}$ del $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$, que no ocurrió pérdida de viabilidad para ambos tipos celulares, por otro lado, en concentraciones de $50 \mu\text{molL}^{-1}$, las células HeLa presenta menor viabilidad (aproximadamente 50%), inclusive menor que las células HepG2 ($p < 0,05$), siendo esta última inclusive tan viable que las células HeLa en concentraciones de $5 \mu\text{molL}^{-1}$ ($p < 0,05$).

La Figura 33D, muestra para las concentraciones de $0,05 - 5 \mu\text{molL}^{-1}$ del aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmml})_2$ una tendencia de disminución de la viabilidad en las células HeLa con el aumento de la concentración respecto al control ($p < 0,05$). En las células HepG2, no muestra variaciones significativas en la viabilidad respecto al control. Una comparación entre grupos celulares muestra una mayor viabilidad en las células HepG2 que en las células HeLa. Para la concentración de $50 \mu\text{molL}^{-1}$, se observa un “aumento de viabilidad” respecto a las células tratadas con menor concentración, pero no es debido al aumento de la concentración, sino por dificultades en la solubilidad del aducto en concentraciones próximas a $50 \mu\text{molL}^{-1}$.

Las células HepG2 presentan una tendencia de mayor viabilidad que las células HeLa en todos los ensayos realizados, tanto para el control y compuestos de interés. El metimazol no afectó la viabilidad celular para ambos modelos celulares (aproximadamente 80%). De la misma forma, el $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$, ocasiona viabilidad aproximadamente de 80%, para ambos tipos celulares en concentraciones menores a $50 \mu\text{molL}^{-1}$, pues en esta

concentración se puede observar casi el 50% de muerte celular. Por otro lado, el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$, no causó pérdida de viabilidad para el modelo celular HepG2 ($p < 0.05$) para las concentraciones ensayadas, sin embargo, en células HeLa existe una tendencia ($p < 0.05$) de mayor citotoxicidad con el aumento de la concentración del aducto.

Estos resultados sugieren que, el metimazol no origina citotoxicidad en los ensayos *in vitro* en ambos modelos celulares (HepG2 y HeLa). Resultados similares fueron encontrados en células inmortalizadas de leucemia humana K562 y MOLT-4 para concentraciones farmacológicamente relevantes de metimazol ($100 \mu\text{molL}^{-1}$), por otra parte, en ese mismo estudio fue mostrado que el metimazol ($100 \mu\text{molL}^{-1}$) es un buen inhibidor de especies reactivas de oxígeno (EROs), sumando evidencias que estos radicales no están directamente implicados en la citotoxicidad mediadas por células¹⁰⁶.

El $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ puede generar efecto citotóxico (menor viabilidad) en concentraciones mayores a $50 \mu\text{molL}^{-1}$. Estudios de proliferación con células inmortalizadas de leucemia en ratas, mostraron que el $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ inhibe la proliferación de estas células en 33% para concentraciones de $48 \mu\text{molL}^{-1}$ después de 24 h. Además, este compuesto también fue capaz de presentar actividad carcinoestática en modelos celulares Ehrlich, P388 y Sarcoma 180⁴⁵. Otros estudios de viabilidad en células tumorales de Ehrlich, mostraron citotoxicidad de 47% para concentraciones de $50 \mu\text{molL}^{-1}$ del complejo de rodio estudiado⁴⁶. En otros trabajos fue verificado que el $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ puede interactuar con moléculas de actividad biológica, como por ejemplo servir como un potente inhibidor de DNA y RNA polimerasa en *Escherichia coli*⁴⁷. Finalmente, el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ mostró efecto citotóxico en células HeLa para concentraciones alrededor de $5 \mu\text{molL}^{-1}$, sin embargo, no genera el mismo daño en células HepG2. Los resultados muestran que en concentración $10 \mu\text{molL}^{-1}$, el metimazol no causa un efecto citotóxico significativo (Figura 31B), al mismo tiempo, el complejo $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ en concentración de $5 \mu\text{molL}^{-1}$ no causa un efecto citotóxico significativo en células HeLa (figura 31C), pero el aducto $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Hmmi})_2$ mostró un mayor efecto citotóxico a esta misma concentración, lo que sugiere que, el $\text{Rh}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4$ puede ser potencializado por la presencia del metimazol, aumentando su capacidad citotóxica principalmente en células HeLa.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

-
- Se sintetizó según lo reportado en la literatura, el compuesto Tetrakis(Acetato) de $Rh_2(II,II)$ a partir de una relación molar 1:4 de $RhCl_3 \cdot H_2O/CH_3COONa$ bajo atmósfera inerte de N_2 , usando como medio la mezcla de etanol y ácido acético glacial, obteniéndose un rendimiento de 60,31%.
 - Se sintetizó el aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4](Hmimi)_2$, aun no reportado en la literatura, a partir de una relación molar de 1:4 de $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4:Hmimi$, usando como medio etanol. El rendimiento obtenido en esta síntesis fue del 64,29%.
 - El análisis elemental del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4](Hmimi)_2$ en un primer momento, nos permitió proponer que el Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ está unido axialmente con dos ligandos de metimazol.
 - La caracterización por técnicas de análisis elemental y por medio de técnicas espectroscópicas de RMN de 1H , RMN de ^{13}C , UV-vis, Infrarrojo (FTIR), Raman y MS-ESI⁺, ha permitido contribuir a la propuesta que el Tetrakis(acetato) de $Rh_2(II,II)$ está unido con dos ligandos de metimazol formando el aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4](Hmimi)_2$.
 - Los métodos térmicos (TG y DTG) del aducto $[Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4](Hmimi)_2$ nos permitió establecer que la descomposición es un tanto compleja, existiendo inicialmente la pérdida de un metimazol seguido de la pérdida del segundo metimazol y la consecuente descomposición del Tetrakis(Acetato) de $Rh_2(II,II)$.
 - Los ensayos de viabilidad en células HeLa y HepG2 han sugerido que el aducto sintetizado $Rh_2(\mu-O_2CCH_3)_4L_2$ ha mostrado efecto citotóxico mayor para células HeLa que para células HepG2 a una concentración de $5 \mu molL^{-1}$, que sin embargo está por encima del 50% de viabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Ministerio de Salud del Perú. (2018). Análisis de las Causas de Mortalidad en el Perú, 1986-2015). Recuperado el 16 de febrero de 2019, de: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf
- ² Ferreiro, J; García, J.L; Barceló, R; Rubio, I. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Med Bilbao* 100: 69-74.
- ³ E. S. Gil, E. I. Ferreira, A. C. Valderrama, S. B. Zyngier, R. Najjar. (2000). Carboxilatos hidroxilados de rodio II (gluconato, lactobionato e lactato). Síntesis, caracterización y ensayos de citotoxicidad in vitro. Recuperado el 10 de Febrero de 2017 <https://docplayer.es/60884453-Carboxilatos-hidroxilados-de-rodio-ii-gluconato-lactobionato-e-lactato-sintesis-caracterizacion-y-ensayos-de-citotoxicidad-in-vitro.html>
- ⁴ Roat-Malone, R.M. (2007). *Bioinorganic Chemistry: a short course*, 2th edition. John Wiley & Sons Inc, New Jersey pag:1.
- ⁵ Jones, C.J., Thornback, J.R. (2007). *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. The Royal Society of Chemistry.
- ⁶ Organización Mundial de la Salud, (2018). Datos y Cifras sobre el Cáncer. Recuperado el 10 de febrero de 2017, de: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
- ⁷ Cancer's Global Footprint, (2018). Datos y Cifras sobre el Cáncer. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de: <http://globalcancermap.com/>
- ⁸ Cassandra C., Collingridge, D. (2017). Cancer in Peru: a detailed examination. *The Lancet Oncology*, 18, 10,1300-1301.
- ⁹ Marion Piñeros, Willy Ramos, Sébastien Antoni, Graciela Abriata, Luis E Medina, J Jaime Miranda, Eduardo Payet, Freddie Bray. (2017). Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *The Lancet Oncology*, 18, 10,573-586.

-
- ¹⁰ Tatiana Vidaurre, Carlos Santos, Henry Gómez, Gustavo Sarria, Edgar Amorin, Marga López, Roxana Regalado, Javier Manrique, Duniska Tarco, Carlos Ayestas, Mónica Calderón, Luis Mas, Silvia Neciosup, Miriam Salazar, Juan Carlos Chávez, Milward Ubillus, Abel Limache, José Carlos Ubillus, Jeannie Navarro, Kavita Sarwal, Simon Sutcliffe, Alfonso Gutiérrez-Aguado, Marianela Silva, Amalia Mena, María Eugenia Guillén, Carlos Castañeda, Julio Abugattas. (2017). The implementation of the Plan Esperanza and response to the impACT Review. *The Lancet Oncology*, 18, 10,595-606.
- ¹¹ Ministerio de Salud, (2018). Plan Esperanza Memorias. Recuperado el 10 de febrero de 2017, de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3395.pdf>
- ¹² Gómez-Ruiz, S. (2010). Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 106(1), 13–21.
- ¹³ R. Bruce King. (2005). *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*.
- ¹⁴ P. Enghag, (2004). *Encyclopedia of the Elements*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.
- ¹⁵ Housecroft, C.E. and Sharpe, A.G., (2006). *Química Inorgánica*, Pearson Educacion, S.A., Madrid, pag 682-683.
- ¹⁶ F.H. Jardine and P.S. Sheridan. (1987). "Rhodium", in *Comprehensive Coordination Chemistry*, pp. 901–1096, G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McCleverty, eds., Pergamon, Oxford.
- ¹⁷ Legzdins, P., Mitchell, R. W., Rempel, G. L., Ruddick, J. D., & Wilkinson, G. (1970). *The protonation of ruthenium- and rhodium-bridged carboxylates and their use as homogeneous hydrogenation catalysts for unsaturated substances*. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 3322. doi:10.1039/j19700003322
- ¹⁸ Souza, A. R. (1995). Tese de Doutorado, Instituto de Química, USP, São Paulo.

-
- ¹⁹ I.I. Chernyaev, E. V. Shenderetskaya, L. A. Nazarova and A. S. Antsyshkina, Abstracts of Papers Presented at 7th International Conference on Coordination Chemistry, Stockholm (1962).
- ²⁰ Porai-Koshits, M. A. and Antsyshkina, A. S. (1962). Dokl. Akad. Nauk. SSSR 146, 1102
- ²¹ Boyar, E. B. and Robinson, Stephen D. (1982). Rhodium(II) Carboxylato Complexes properties and potential applications; Platinum Metals Rev., 26, (2), 65.
- ²² Johnson, S. A., Hunt, H. R., & Neumann, H. M. (1963). Preparation and Properties of Anhydrous Rhodium(II) Acetate and Some Adducts Thereof. Inorganic Chemistry, 2(5), 960–962.
- ²³ Raper, E.S. and Creighton, J.R. (1983). 1-Methyl-4-imidazoline-2-thione: Structure, Comparison with Related Molecules and a Discussion of Coordination Characteristics. Acta Cryst. (1983). B39, 355-360.
- ²⁴ Nakamura, H., Noh, J. Y., Itoh, K., Fukata, S., Miyauchi, A., & Hamada, N. (2007). *Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2157–2162. doi:10.1210/jc.2006-2135
- ²⁵ Isaia, F., Aragoni, M. C., Arca, M., Bettoschi, A., Caltagirone, C., Castellano, C., ... Valletta, E. (2015). *Zinc(II)-methimazole complexes: synthesis and reactivity. Dalton Transactions*, 44(21), 9805–9814. doi:10.1039/c5dt00917k
- ²⁶ Aboul-Enein, H. Y., and Al-Badr, A. A. (1979). *Methimazole. Analytical Profiles of Drug Substances*, 8, 351–370.
- ²⁷ Laurence, C., El Ghomari, M. J., Le Questel, J.-Y., Berthelot, M., & Mokhlisse, R. (1998). Structure and molecular interactions of anti-thyroid drugs. Part 3.1 Methimazole: a diiodine sponge. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7), 1545–1552. doi:10.1039/a803002b

- ²⁸ Lobana, T. S., Sultana, R., Butcher, R. J., Jasinski, J. P., & Akitsu, T. (2014). *Heterocyclic-2-thione Derivatives of Silver(I): The Methyl Substituent at N1atom of a Imidazoline-2-thione/Imidazolidine-2-thione Alters a Dimer [Ag₂(HL)₄(PPh₃)₂](NO₃)₂ into a Monomer [Ag(HL)₂(PPh₃)](NO₃)*. *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie*, 640(8-9), 1688–1695. doi:10.1002/zaac.201400064
- ²⁹ Sainis, I., Banti, C. N., Owczarzak, A. M., Kyros, L., Kourkoumelis, N., Kubicki, M., & Hadjikakou, S. K. (2016). New antibacterial, non-genotoxic materials, derived from the functionalization of the anti-thyroid drug methimazole with silver ions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 160, 114–124. doi:10.1016/j.jinorgbio.2015.12.013
- ³⁰ Luqman, A., Blair, V. L., Bond, A. M., & Andrews, P. C. (2013). *Formation of Bismuth(V) Thiolates: Protolysis and Oxidation of Triphenylbismuth(III) with Heterocyclic Thiols*. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(28), 7247–7251. doi:10.1002/anie.201301200
- ³¹ Luqman, A., Blair, V. L., Brammananth, R., Crellin, P. K., Coppel, R. L., & Andrews, P. C. (2014). *Homo- and Heteroleptic Bismuth(III/V) Thiolates from N-Heterocyclic Thiones: Synthesis, Structure and Anti-Microbial Activity*. *Chemistry - A European Journal*, 20(44), 14362–14377. doi:10.1002/chem.201404109
- ³² Urquiza, N. M., Soledad Islas, M., Dittler, M. L., Moyano, M. A., Manca, S. G., Lezama, L., ... Ferrer, E. G. (2013). *Inhibition behavior on alkaline phosphatase activity, antibacterial and antioxidant activities of ternary methimazole–phenanthroline–copper(II) complex*. *Inorganica Chimica Acta*, 405, 243–251. doi:10.1016/j.ica.2013.05.022
- ³³ Gallego, B., Kaluđerović, M. R., Kommera, H., Paschke, R., Hey-Hawkins, E., Remmerbach, T. W., ... Gómez-Ruiz, S. (2010). *Cytotoxicity, apoptosis and study of the DNA-binding properties of bi- and tetranuclear gallium(III) complexes with heterocyclic thiolato ligands*. *Investigational New Drugs*, 29(5), 932–944. doi:10.1007/s10637-010-9449-8

- ³⁴ Chowdhury, M. A. H., Rajbangshi, S., Karim, M., Ghosh, S., Kabir, S. E., Siddiquee, T. A., ... Richmond, M. G. (2015). *Reactivity of [CpMo(CO)₂]₂ towards heterocyclic thiols: Synthesis, structure, and bonding in the sulfido-ligated cluster Cp₃Mo₃(μ-CO)₂(μ-κ²-C₇H₄NS)(μ-S)(μ₃-S)*. *Inorganica Chimica Acta*, 434, 97–103. doi:10.1016/j.ica.2015.05.001
- ³⁵ Rajasekharan-Nair, R., Darby, L., Reglinski, J., Spicer, M. D., & Kennedy, A. R. (2014). *Nitric oxide species as oxidising agents and adducts for soft scorpionates*. *Inorganic Chemistry Communications*, 41, 11–13. doi:10.1016/j.inoche.2013.12.007
- ³⁶ Ozturk, I. I., Kourkoumelis, N., Hadjikakou, S. K., Manos, M. J., Tasiopoulos, A. J., Butler, I. S., Balzarini, J. & Hadjiliadis, N. (2011). Interaction of antimony(III) chloride with thiourea, 2-mercapto-5-methyl-benzimidazole, 3-methyl 2-mercaptobenzothiazole, 2-mercaptopyrimidine, and 2-mercaptopyridine. *Journal of Coordination Chemistry*, 64(22), 3859–3871.
- ³⁷ Cardone, G., Carotenuto, G., Conte, P., & Alonzo, G. (2010). *Synthesis and characterization of a novel high luminescent gold-2-mercapto-1-methyl-imidazole complex*. *Luminescence*, 26(6), 506–509. doi:10.1002/bio.1260
- ³⁸ Ibáñez, S., Vrečko, D. N., Estevan, F., Hirva, P., Sanaú, M., & Úbeda, M. (2014). *Further orthometalated dinuclear palladium(iii) compounds with bridging N,S-donor ligands*. *Dalton Trans.*, 43(7), 2961–2970. doi:10.1039/c3dt52717d
- ³⁹ Blagg, R. J., López-Gómez, M. J., Charmant, J. P. H., Connelly, N. G., Cowell, J. J., Haddow, M. F., ... Saithong, S. (2011). *The oxidative conversion of the N,S-bridged complexes [RhLL'(μ-X)]₂ to [(RhLL')₃(μ-X)₂]⁺ (X = mt or taz): a comparison with the oxidation of N,N-bridged analogues*. *Dalton Transactions*, 40(43), 11497. doi:10.1039/c1dt10930h
- ⁴⁰ Angeles-Boza, A. M., Chifotides, H. T., Aguirre, J. D., Chouai, A., Fu, P. K.-L., Dunbar, K. R., & Turro, C. (2006). *Dirhodium(II,II) Complexes: Molecular Characteristics that Affect in Vitro Activity*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(23), 6841–6847. doi:10.1021/jm060592h
- ⁴¹ Chifotides, H. T., & Dunbar, K. R. (2005). *Interactions of Metal–Metal-Bonded Antitumor Active Complexes with DNA Fragments and DNA*. *Accounts of Chemical Research*, 38(2), 146–156. doi:10.1021/ar0302078

- ⁴² Burgos, A. E., Siniestra, R. D. (2010). Preparación y caracterización de Compuestos de Asociación entre el acetato, Propionato y Butirato de Rodio(II) con β -Ciclodextrina. *Rev.Colomb.Quim.* [online]. 2010, vol.39, n.3, pp.427-445. ISSN 0120-2804.
- ⁴³ Pruchnik, F. P. (2005). ⁴⁵Rh Rhodium in Medicine. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, 379–397. doi:10.1002/0470864052.ch20
- ⁴⁴ Hughes, R. G., Bear, J. L., Kimball, A. P. (1972). Synergistic effect of rhodium acetate and arabinosylcytosine on L1210. *Abstr. Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 13, 120.
- ⁴⁵Howard, R & Kimball, A & Bear, J. (1979). Mechanism of Action of Tetra- μ -carboxylatodirrhodium(II) in L1210 Tumor Suspension Culture. *Cancer research*. 39. 2568-73.
- ⁴⁶ Erck, A., Rainen, L., Whileyman, J., Chang, I.-M., Kimball, A. P., & Bear, J. (1974). *Studies of Rhodium(II) Carboxylates as Potential Antitumor Agents. Experimental Biology and Medicine*, 145(4), 1278–1283. doi:10.3181/00379727-145-37996
- ⁴⁷ Bear, JL., Gray, HB Jr., Rainen, L., Chang, I.M., Howard, R., Serio, G. and Kimball, AP. (1975). Interaction of Rhodium(II) Carboxylates with Molecules of Biologic Importance. *Cancer Chemotherapy Reports* 59 (3): 611–620.
- ⁴⁸ Zyngier, S.B., Kimura, E., & Najjar, R. (1989). Antitumor effects of rhodium (II) citrate in mice bearing Ehrlich tumors. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 22 3, 397-401.
- ⁴⁹ Rao, P. N.; Smith, M. L.; Pathak, S.; Howard, R. A.; Bear, J. L. (1980). Rhodium (II) Butyrate: A Potential Anticancer Drug With Cell Cycle Phase-Specific Effects in HeLa Cells. (1980). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 64, 905-912. doi:10.1093/jnci/64.4.905
- ⁵⁰ Dale, L. D.; Dyson, T. M.; Tocher, D. A.; Tocher, J. H.; Edwards, D. I. (1989). Studies on DNA damage and induction of SOS repair by novel multifunctional bioreducible compounds. I. A metronidazole adduct of dirrhodium(II) tetraacetate. *Anti-Cancer Drug Des.*, 4, 295-302.

- ⁵¹ Sorasaenee, K., Fu, P. K.-L., Angeles-Boza, A. M., Dunbar, K. R., & Turro, C. (2003). *Inhibition of Transcription in Vitro by Anticancer Active Dirhodium(II) Complexes*. *Inorganic Chemistry*, 42(4), 1267–1271. doi:10.1021/ic020591p
- ⁵² Chifotides, H. T., Fu, P. K.-L., Dunbar, K. R., & Turro, C. (2004). *Effect of Equatorial Ligands of Dirhodium(II,II) Complexes on the Efficiency and Mechanism of Transcription Inhibition in Vitro*. *Inorganic Chemistry*, 43(3), 1175–1183. doi:10.1021/ic034438m
- ⁵³ Abuhijleh, A. L., Ali, H. A., & Emwas, A.-H. (2009). *Synthesis, spectral and structural characterization of dinuclear rhodium (II) complexes of the anticonvulsant drug valproate with theophylline and caffeine*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694(22), 3590–3596. doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.031
- ⁵⁴ Souza, A.R. (1985). *Cicloalcano Carboxilatos de Ródio (II). Síntese, Estudos Espectroscópicos e Avaliação do Potencial Antitumor*. Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Recuperado el 10 de Febrero de 2017, de: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/32/005/32005645.pdf
- ⁵⁵ Kitchens, J., & Bear, J. L. (1970). *The thermal decomposition of dimethylsulfoxide and diethylsulfide adducts of rhodium(II) acetate*. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 32(1), 49–58. doi:10.1016/0022-1902(70)80448-1
- ⁵⁶ Kitchens, J., & Bear, J. L. (1969). *A study of some rhodium(II) acetate adducts*. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 31(8), 2415–2421. doi:10.1016/0022-1902(69)80572-5
- ⁵⁷ Kitchens, J., & Bear, J. L. (1970). *The thermal decomposition of some rhodium(II) carboxylate complexes*. *Thermochimica Acta*, 1(6), 537–544. doi:10.1016/0040-6031(70)80005-3
- ⁵⁸ Roy, D. K., Yuvaraj, K., Jagan, R., & Ghosh, S. (2016). *Chemistry of Rh-N,S heterocyclic carbene complexes*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 811, 8–13. doi:10.1016/j.jorganchem.2016.03.012

- ⁵⁹ Garner, M., Armstrong, D. R., Reglinski, J., Smith, W. E., Wilson, R., & McKillop, J. H. (1994). *The structure of methimazole and its consequences for current therapeutic models of graves' disease. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4(11), 1357–1360. doi:10.1016/s0960-894x(01)80361-9
- ⁶⁰ Kavadias, G., Luh, B., & Saintonge, R. (1982). *Synthesis of 4,5-disubstituted imidazoles. Canadian Journal of Chemistry*, 60(6), 723–729. doi:10.1139/v82-107
- ⁶¹ Buncel, E., Norris, A. R., Taylor, S. E., & Racz, W. J. (1982). *Metal ion – biomolecule interactions. IV. Methylmercury(II) complexes of 1-methylimidazoline-2-thione (methimazole), a potentially useful protective agent in organomercurial intoxication. Canadian Journal of Chemistry*, 60(24), 3033–3038. doi:10.1139/v82-434
- ⁶² Dehand, J., & Jordanov, J. (1976). *Complexes of Pt(II), Pd(II), Rh(I) and Rh(III) with nitrogen and sulfur-containing heterocyclic ligands of biological interest. Synthesis, characterization and influence of pH. Inorganica Chimica Acta*, 17, 37–44. doi:10.1016/s0020-1693(00)81954-4
- ⁶³ Kumbhare, L. B., Singh, U., Singh, B. G., Wadawale, A., Kedarnath, G., Zade, S. S., ... Jain, V. K. (2011). *Methimazole complexes of platinum(II): Synthesis, characterization and redox behavior. Inorganica Chimica Acta*, 374(1), 69–78. doi:10.1016/j.ica.2011.01.016
- ⁶⁴ Katlenok, E. A., Zolotarev, A. A., Ivanov, A. Y., Smirnov, S. N., Baichurin, R. I., & Balashev, K. P. (2015). Binuclear platinated 2-phenylbenzothiazole complexes with bridging 2-mercapto derivatives of thiazoline, 1-methylimidazole, and pyrimidine: Structures and optical and electrochemical properties. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 41(6), 387–394. <https://doi.org/10.1134/S1070328415060032>
- ⁶⁵ Lobana, T. S., Sultana, R., Hundal, G., & Castineiras, A. (2009). *Synthesis and crystal structures of polynuclear complexes of CuI with 1-methyl-1,3-imidazoline-2-thione. Polyhedron*, 28(8), 1573–1577. doi:10.1016/j.poly.2009.03.014
- ⁶⁶ Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J.E. and Goldberg, K. I. (2010). NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics*, 29(9), 2176–2179. <https://doi.org/10.1021/om100106e>

- ⁶⁷ Harlos, M., Ott, I., Gust, R., Alborzina, H., Wölfl, S., Kromm, A., & Sheldrick, W. S. (2008). Synthesis, biological activity, and structure-activity relationships for potent cytotoxic rhodium(III) polypyridyl complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3924–3933. <https://doi.org/10.1021/jm800173s>
- ⁶⁸ Głaszczka, R., Jaźwiński, J., Kamieński, B., & Kamińska, M. (2010). Adducts of rhodium(II) tetraacylates with methionine and its derivatives: ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and chiral recognition. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(19), 2346–2355. doi:10.1016/j.tetasy.2010.08.010
- ⁶⁹ Lobana, T. S., & Sultana, R. (2012). Metal derivatives of heterocyclic-2-thiones: Variable donor ability, C–S rupture and new structural motifs. *Journal of Chemical Sciences*, 124(6), 1261–1268. doi:10.1007/s12039-012-0327-0
- ⁷⁰ Estevan, F., Lahuerta, P., Pérez-Prieto, J., Sanaú, M., Stiriba, S.-E., & Ubeda, M. A. (1997). *Ligand Effects on the Chemoselectivity of Ortho-Metalated Rhodium(II) Catalyzed α -Diazo Ketone Transformations*. *Organometallics*, 16(5), 880–886. doi:10.1021/om9608162
- ⁷¹ Eagle, C. T., Farrar, D. G., Pfaff, C. U., Davies, J. A., Kluwe, C., & Miller, L. (1998). *π -Back-Bonding in Bis(isonitrile) Complexes of Rhodium(II) Acetate: Structural Analogs for Rhodium Carbenoids*. *Organometallics*, 17(20), 4523–4526. doi:10.1021/om980066r
- ⁷² Ahmad, S., Isab, A., & Ahmad, S. (2003). ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR and IR Spectroscopic Studies of a Rh(II) Complex of Thiourea. *Journal Of Coordination Chemistry*, 56(18), 1587-1595. doi: 10.1080/00958970310001641688
- ⁷³ Guziec, L. J., & Guziec, F. S. (1994). A Directed Metalation Route to the Selenium Analog of Methimazole. *Journal of Organic Chemistry*, 59(16), 4691–4692. <https://doi.org/10.1021/jo00095a056>
- ⁷⁴ Wilson, C. R., & Taube, H. (1975). Acetate complexes of dirhodium and diruthenium. Aquation and reduction-oxidation. *Inorganic Chemistry*, 14(9), 2276–2279. doi:10.1021/ic50151a055

- ⁷⁵ De Souza, A. R., Najjar, R., Glikmanas, S., & Ber Zyngier, S. (1996). *Water-soluble rhodium(II) carboxylate adducts: Cytotoxicity of the new compounds*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *64*(1), 1–5. doi:10.1016/0162-0134(95)00227-8
- ⁷⁶ Kitchens, J., & Bear, J. L. (1970). *The thermal decomposition of dimethylsulfoxide and diethylsulfide adducts of rhodium(II) acetate*. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, *32*(1), 49–58. doi:10.1016/0022-1902(70)80448-1
- ⁷⁷ Nothenberg, M. (1991). *Adducts of nitroimidazole derivatives with rhodium(II) carboxylates: Syntheses, characterization, and evaluation of antichagasic activities*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *42*(3), 217–229. doi:10.1016/0162-0134(91)84008-w
- ⁷⁸ Głaszczka, R., Jaźwiński, J., Kamiński, B., & Kamińska, M. (2010). *Adducts of rhodium(II) tetraacylates with methionine and its derivatives: ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and chiral recognition*. *Tetrahedron: Asymmetry*, *21*(19), 2346–2355. doi:10.1016/j.tetasy.2010.08.010
- ⁷⁹ Norman, J. G., & Kolari, H. J. (1978). *Strength and trans influence of the rhodium-rhodium bond in rhodium(II) carboxylate dimers*. *Journal of the American Chemical Society*, *100*(3), 791–799. doi:10.1021/ja00471a022.
- ⁸⁰ Brás, E. M., & Fausto, R. (2018). *An insight into methimazole phototautomerism: Central role of the thiyl radical and effect of benzo substitution*. *Journal of Molecular Structure*. doi:10.1016/j.molstruc.2018.02.013
- ⁸¹ Laurence, C., El Ghomari, M. J., Le Questel, J.-Y., Berthelot, M., & Mokhlisse, R. (1998). *Structure and molecular interactions of anti-thyroid drugs. Part 3.1 Methimazole: a diiodine sponge*. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7), 1545–1552. doi:10.1039/a803002b
- ⁸² O'Neil M. J., Smith A., Heckelman P. E. (1996). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc.
- ⁸³ Nakamoto, K. (2009). *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, fourth ed., Wiley Interscience, New York.

- ⁸⁴ Boyar, E. B., & Robinson, S. D. (1983). *Rhodium(II) carboxylates*. *Coordination Chemistry Reviews*, 50(1-2), 109–208. doi:10.1016/0010-8545(83)85028-0
- ⁸⁵ Ćwikowska, M., Pruchnik, F. P., Starosta, R., Chojnacki, H., Wilczok, A., & Ułaszewski, S. (2010). *Dinuclear Rh(II) complexes with one polypyridyl ligand, structure, properties and antitumor activity*. *Inorganica Chimica Acta*, 363(11), 2401–2408. doi:10.1016/j.ica.2010.03.061
- ⁸⁶ Milaeva, E. R., Meleshonkova, N. N., Shpakovsky, D. B., Uspensky, K. V., Dolganov, A. V., Magdesieva, T. V., ... Eremenko, I. L. (2010). *Synthesis and redox properties of dinuclear rhodium(II) carboxylates with 2,6-di-tert-butylphenol moieties*. *Inorganica Chimica Acta*, 363(7), 1455–1461. doi:10.1016/j.ica.2010.01.029
- ⁸⁷ E. Fouad, N., Mohamed, M. A., Zaki, M. I., & Knözinger, H. (2000). *Thermal and spectroscopic studies of feasibility of rhodium acetate versus chloride as a likely precursor for Rh^o metal catalysts*. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 53(2), 185–193. doi:10.1016/s0165-2370(99)00066-2
- ⁸⁸ Van Leeuwen, P. W. N. M. (2010). *Alcohols as ligands. I. Crystalline hexa-ethanol metal salts*. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, 86(3), 247–253. doi:10.1002/recl.19670860304
- ⁸⁹ Van Ingen Schenau, A. D., Groeneveld, W. L., & Reedijk, J. (2010). *Alcohols as ligands. Part II: Metal(II) salts containing coordinated methanol*. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, 91(1), 88–94. doi:10.1002/recl.19720910110
- ⁹⁰ Knetsch, D., & L. Groeneveld, W. (1973). *Alcohol as ligands. III. Complexes of Ethylene glycol with some divalent metal halides*. *Inorganica Chimica Acta*, 7, 81–87. doi:10.1016/s0020-1693(00)94784-4.
- ⁹¹ Raper, E. S. (1985). *Complexes of heterocyclic thione donors*. *Coordination Chemistry Reviews*, 61, 115–184. doi:10.1016/0010-8545(85)80004-7
- ⁹² Urquiza, N. M., Manca, S. G., Moyano, M. A., Dellmans, R. A., Lezama, L., Rojo, T., ... Ferrer, E. G. (2009). *Copper(II) complexes of methimazole, an anti Grave's disease drug. Synthesis, characterization and its potential biological behavior as alkaline phosphatase inhibitor*. *BioMetals*, 23(2), 255–264. doi:10.1007/s10534-009-9283-7

- ⁹³ Jolley, J., Cross, W. I., Pritchard, R. G., McAuliffe, C. A., & Nolan, K. B. (2001). *Synthesis and characterisation of mercaptoimidazole, mercaptopyrimidine and mercaptopyridine complexes of platinum(II) and platinum(III). The crystal and molecular structures of tetra(2-mercaptobenzimidazole)- and tetra(2-mercaptoimidazole)platinum(II) chloride. Inorganica Chimica Acta*, 315(1), 36–43. doi:10.1016/s0020-1693(01)00297-3
- ⁹⁴ San Filippo, J., & Sniadoch, H. J. (1973). *Raman frequencies of transition metal complexes. Inorganic Chemistry*, 12(10), 2326–2333. doi:10.1021/ic50128a022
- ⁹⁵ Long, D. A. (2004). *Infrared and Raman characteristic group frequencies. Tables and charts* George Socrates John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, Third Edition, 2001. *Journal of Raman Spectroscopy*, 35(10), 905–905. doi:10.1002/jrs.1238
- ⁹⁶ Pruchnik, F., Hanuza, J., Hermanowicz, K., Wajda-Hermanowicz, K., Pasternak, H., & Zuber, M. (1989). *Far infrared and Raman spectra, normal coordinate analysis and potential energy distribution for the dimeric rhodium(II) complexes with oxygen and nitrogen donor ligands. Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 45(8), 835–843. doi:10.1016/0584-8539(89)80221-1
- ⁹⁷ Sizova, O. V., & Ivanova, N. V. (2006). *Electronic structure and spectra of rhodium(II) tetracarboxylate complexes. Russian Journal of Coordination Chemistry*, 32(6), 444–450. doi:10.1134/s107032840606008x
- ⁹⁸ Zhang, G., Zhao, J., Raudaschl-Sieber, G., Herdtweck, E., & Kühn, F. E. (2002). *Syntheses and characterization of dimolybdenum and dirhodium complexes containing 2-pyridylphosphine ligands. Polyhedron*, 21(17), 1737–1746. doi:10.1016/s0277-5387(02)01023-9
- ⁹⁹ Saleh, T. A., Al-Shalalfeh, M. M., Onawole, A. T., & Al-Saadi, A. A. (2017). *Ultra-trace detection of methimazole by surface-enhanced Raman spectroscopy using gold substrate. Vibrational Spectroscopy*, 90, 96–103. doi:10.1016/j.vibspec.2017.03.009
- ¹⁰⁰ Pan, Y.-C., Wen, Y., Xue, L.-Y., Guo, X.-Y., & Yang, H.-F. (2012). *Adsorption Behavior of Methimazole Monolayers on a Copper Surface and Its Corrosion Inhibition. The Journal of Physical Chemistry C*, 116(5), 3532–3538. doi:10.1021/jp2090318
- ¹⁰¹ Biswas, N., Thomas, S., Sarkar, A., Mukherjee, T., & Kapoor, S. (2009). *Adsorption of Methimazole on Silver Nanoparticles: FTIR, Raman, and Surface-Enhanced Raman Scattering Study Aided by Density Functional Theory. The Journal of Physical*

- Chemistry C*, 113(17), 7091–7100. doi:10.1021/jp900134n
- ¹⁰² Bowie, J., Cooks, R., Lawesson, S., & Schroll, G. (1967). *Electron impact studies. XII. Mass spectra of substituted imidazoles. Australian Journal of Chemistry*, 20(8), 1613. doi:10.1071/ch9671613
- ¹⁰³ Bickmeyer, U. (2012). *The Alkaloid Ageladine A, Originally Isolated from Marine Sponges, Used for pH-Sensitive Imaging of Transparent Marine Animals. Marine Drugs*, 10(12), 223–233. doi:10.3390/md10010223
- ¹⁰⁴ Goswami, D., Machini, M. T., Silvestre, D. M., Nomura, C. S., & Esposito, B. P. (2014). *Cell Penetrating Peptide (CPP)-Conjugated Desferrioxamine for Enhanced Neuroprotection: Synthesis and in Vitro Evaluation. Bioconjugate Chemistry*, 25(11), 2067–2080. doi:10.1021/bc5004197
- ¹⁰⁵ Daniele, Simona, Barbara Costa, Elisa Zappelli, Eleonora Da Pozzo, Simona Sestito, Giulia Nesi, Pietro Campiglia, Luciana Marinelli, Ettore Novellino, and Simona Rapposelli. (2015). *Combined inhibition of AKT/mTOR and MDM2 enhances Glioblastoma Multiforme cell apoptosis and differentiation of cancer stem cells. Scientific Reports*, 5(1). doi:10.1038/srep09956
- ¹⁰⁶ Weetman, A. P., Catherine Gunn, R. Hall, and A. M. McGregor. (1985). The Absence of Any Effect of Methimazole on in Vitro Cell-Mediated Cytotoxicity. *Clinical Endocrinology*, 22(1), 57–64. doi:10.1111/j.1365-2265.1985.tb01065.x