

Complejos de cobre II y cinc II con la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanonatiosemicarbazona: posible competencia por los sitios de coordinación del ligando

Copper (II) and zinc (II) with 2-(4-Chloroaniline)-1,2-Diphenyl-1-Ethanonethiosemicarbazone in Solution: Possible Competition for Ligand Coordination Sites

Lic. Yamilka Salina-Aguilera,¹ Dr. C. Armando Ferrer-Serrano,² MSc. Félix Nápoles-Escutary² 

aferrer@cnt.uo.edu.cu

¹Instituto Nacional de Recursos Hidráulicos (INRH), Las Tunas, Cuba; ²Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

● Resumen

Se realizó el estudio de formación de complejos en disolución de los sistemas 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanonatiosemicarbazona/Cu (II) y Zn (II). Se empleó la valoración potenciométrica con el fin de determinar las constantes de estabilidad del ligando y sus complejos con los iones mencionados, en una mezcla acetonitrilo: agua 8:1 (NaCl 0,1 mol · dm⁻³ como fuerza iónica). Se determinaron cuatro constantes de protonación para el ligando. Posiblemente las protonaciones segunda y tercera ocurran simultáneamente. Del sistema tiosemicarbazona/Cu(II) se encontraron 6 especies complejas mientras que el tiosemicarbazona/Zn (II) exhibe cuatro complejos. Fue posible encontrar complejos mixtos de Cu (II) y Zn (II) con el ligando (L). Del refinamiento de los datos quedaron solo tres especies: ZnCuHL⁵⁺, ZnCu₂L₂(OH)⁵⁺ y ZnCuL(OH)₅⁻. Todos los complejos mixtos presentan valores de estabilidad mayores que las especies precedentes mono-complejas.

Palabras clave: cobre, cinc, tiosemicarbazona.

● Abstract

Study of complex formation on dissolution of the 2 systems (4-chloroaniline) -1,2-diphenyl-1-etanonatiosemicarbazona / copper II and zinc II was performed. The potentiometric titration was used to determine the stability constant of the ligand and its complexes with these ions, in an acetonitrile: water 8: 1 (NaCl 0.1 mol · dm⁻³ as ionic strength). Four protonation constants were determined. The second and third protonations can occur simultaneously. In the same way, 6 copper II complexes and 4 zinc II complexes have been found in the data processing. In addition, it was possible make the study of the competition between ions Cu (II) and Zn (II), for the coordination sites of ligand. From data fit, we had three heterodinuclear species: ZnCuHL⁵⁺, ZnCu₂L₂(OH)⁵⁺ y ZnCuL(OH)₅⁻. All mixed complexes exhibit stability values higher than the preceding mono-complex species.

Keywords: copper, zinc, thiosemicarbazone.

● Introducción

Las tiosemicarbazonas son compuestos derivados de la reacción de la tiosemicarbazida con un compuesto carbonílico en medio etanólico. Comúnmente esta reacción constituye un procedimiento sencillo para la preparación de derivados de aldehídos y cetonas /1/. Son ligandos versátiles tanto en su forma neutral como aniónica/2/ y son capaces de formar complejos con una gran variedad de iones metálicos, los cuales potencian la actividad biológica encontrada para dichas moléculas como ligandos libres.

Un aspecto interesante en la estructura de las tiosemicarbazonas es su comportamiento en solución. En estos compuestos se presenta un equilibrio entre tres estructuras tautómeras /3/.

Las tiosemicarbazonas han sido ampliamente estudiadas por presentar actividad biológica. Su principal aplicación radica en que pueden emplearse como fármacos contra ciertos tipos de tumores /4, 5/, como antiparasitarios y contra la tuberculosis y la malaria.

Los compuestos de coordinación formados entre las tiosemicarbazonas y diferentes iones metálicos poseen una potente actividad biológica, dentro de la cual se puede destacar tanto su actividad antitumoral /6/, como antibacteriana y antifúngica /7/. La actividad antitumoral de estos complejos metálicos es muy variada, pues se reportan estudios en los cuales estos complejos se emplean contra líneas de células humanas leucémicas, el cáncer de mamas y contra células de eritroleucemia, lo que provoca en cada uno de los casos la inhibición del crecimiento celular; algunos complejos llegan a provocar la apoptosis (muerte celular).

En el caso del empleo contra el cáncer de mamas, existen complejos metálicos del Cu^{2+} con la naftaquinonatiosemicarbazona /8-10/ sustituida en posiciones 1 y 2. También son empleados contra células de eritroleucemia, tal es el caso de los complejos de Cu^{2+} y Zn^{2+} con la acenafteno quinona tiosemicarbazona /11/ y los complejos de Zn^{2+} con la 2,6-bis diacetilpiridina tiosemicarbazona /12/.

Además, se han realizado estudios acerca de la formación de complejos con radioisótopos del cobre y se ha probado que los mismos son químicos efectivos en la terapia contra el cáncer. Tal es el caso del cobre-64, el cual fue acomplejado con la diacetil-bis N-4-metil tiosemicarbazona y empleado como fármaco en este campo de la medicina /13/.

A pesar de la conocida actividad biológica de las tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos, son escasos los estudios relacionados con el comportamiento de las mismas en disolución a distintos valores de pH y en presencia de cantidades equivalentes de los iones mencionados. El grupo de investigación que reporta este trabajo sintetizó una serie de tiosemicarbazonas derivadas de α -aminocetonas. Entre ellas se encuentra la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona (figura 1), que se sintetiza utilizando ácido bórico como catalizador y a partir de la α -aminocetona correspondiente /14/.

Con el objetivo de observar el comportamiento de esta tiosemicarbazona en disolución, se procedió a estudiarla de forma libre y en presencia de los cationes de interés: cobre II y cinc II, para ello nos auxiliamos de las valoraciones potenciométricas y de los cálculos correspondientes para determinar las constantes de estabilidad de todas las especies formadas.

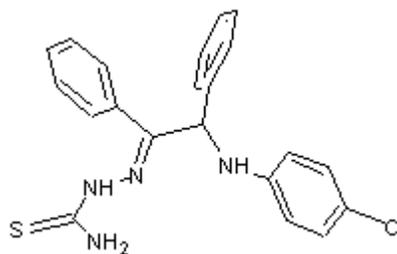


Fig. 1 Ligando L = 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona

● Métodos experimentales

Las valoraciones potenciométricas se llevaron a cabo a 298 ± 1 K (25°C) usando NaCl $0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ para mantener la fuerza iónica del medio (agua/acetónitrilo 1/8). Se utilizaron $0,1 \text{ mmol}$ del ligando en cada experimento y los correspondientes equivalentes de nitrato de cobre II y nitrato de cinc II. De esta forma se estudiaron los sistemas L, L/Cu, L/Zn y

L/Cu/Zn. La data registrada se graficó con el programa Sigma Plot. El software HYPERQUAD 2000 se utilizó para determinar las constantes de estabilidad /15/. El rango de pH investigado va desde 2,2 hasta 12,0. Para construir los diagramas de distribución de especies se usó el programa HySS.

● Resultados y discusión

Una vez procesados los datos experimentales, se obtuvieron tres posibles constantes de protonación (tabla 1). Los bajos valores de estas constantes se corresponden a los obtenidos en otros casos para grupos de baja basicidad que contienen átomos de nitrógeno /16/. Esto ocurre fundamentalmente para grupos amino unidos a grupos carbonilo y tiocarbonilo, tal vez debido a que los electrones libres se conjugan con los dobles enlaces presentes. En la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona existe una gran conjugación que se complica por los tautómeros de esta molécula.

Las protonaciones segunda y tercera LH_2 y LH_3 ocurren prácticamente de forma consecutiva; se detecta únicamente el valor de la tercera. Svobodová y colaboradores /17/ encontraron dos casos de disociaciones simultáneas de dos protones, tal como ocurre en este caso. Esto podría explicarse por uno de los tautómeros que tiene el ligando estudiado que

presenta dos nitrógenos imínicos, que podrían ser los responsables de las disociaciones simultáneas observadas.

TABLA 1. CONSTANTES DE PROTONACIÓN DE LA 2-(4-CLOROANILINA)-1,2-DIFENIL-1-ETANONATIOSEMICARBAZONA*

Especie	Log β	Log K
LH	3,70	3,70
LH ₃	9,78	6,8
LH ₄	12,43	2,66

*Determinadas a 298 + 1 K en una mezcla agua/acetoniitrilo 1/8 usando NaCl 0,1 mol · dm⁻³ para mantener la fuerza iónica del medio

Esta hipótesis podría verificarse a través de un experimento de Resonancia Magnética Nuclear de Protones /18/.

El diagrama de distribución de especies protonadas obtenido para la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona se representa en la figura 2. Se observa que entre pH 2 y 5 existen todas las especies protonadas. Para valores superiores a 5 es posible encontrar al ligando libre. Esto se puede considerar como un aspecto a favor de la formación de complejos.

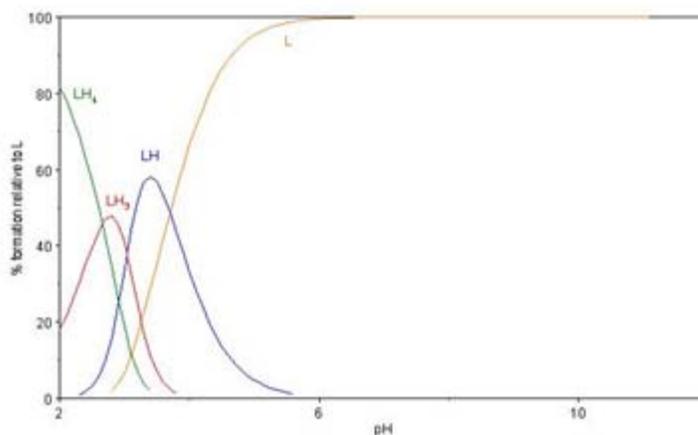


Fig. 2 Diagrama de distribución de especies de la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona construido desde pH 2 hasta 12, realizado con el programa HySS

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos en el experimento realizado para determinar las constantes de formación de los complejos de Cu (II). Lo más relevante del caso es la variedad de

complejos encontrada. Sin embargo, no se observa la especie CuL^{2+} . Puede que se trate de una especie muy poco estable para ser determinada por este método.

TABLA 2. CONSTANTES DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIES COMPLEJAS DE COBRE II CON LA 2-(4-CLOROANILINA)-1,2-DIFENIL-1-ETANONA TIOSEMICARBAZONA*

Especie	Log β	Equilibrio (K)	Log K
$\text{CuH}_2\text{L}^{4+}$	10,25	$\text{L} + \text{Cu}^{2+} + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}^{4+}$	10,25
$\text{Cu}_2\text{L}_2\text{OH}^{3+}$	6,07	$2 \text{CuH}_2\text{L} + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}_2\text{OH}^{3+} + 4\text{H}^+$	-4,18
CuLOH^+	0,09	$\text{Cu}_2\text{L}_2\text{OH}^{3+} + \text{OH}^- \rightleftharpoons 2 \text{CuLOH}^+$	-5,98
$\text{CuL}(\text{OH})_2$	-6,69	$\text{CuLOH}^+ + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{CuL}(\text{OH})_2$	-6,78
$\text{CuL}(\text{OH})_3^-$	-11,78	$\text{CuL}(\text{OH})_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{CuL}(\text{OH})_3^-$	-5,09
$\text{CuL}(\text{OH})_4^{2-}$	-21,23	$\text{CuL}(\text{OH})_3^- + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{CuL}(\text{OH})_4^{2-}$	-9,45

*determinadas a 298 + 1 K en una mezcla agua/acetonitrilo 1/8 usando NaCl 0,1 mol · dm⁻³ para mantener la fuerza iónica del medio.

La detección de una especie binuclear de la forma $\text{Cu}_2\text{L}_2\text{OH}^{3+}$ hace interesante este tipo de estudio. En este caso podría pensarse que el grupo hidroxilo se colocaría como puente entre dos iones centrales de dos complejos con la tiosemicarbazona.

Teniendo en cuenta los posibles sitios de coordinación de la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona y las especies encontradas en este estudio, se propuso el esquema de equilibrio (figura 3).

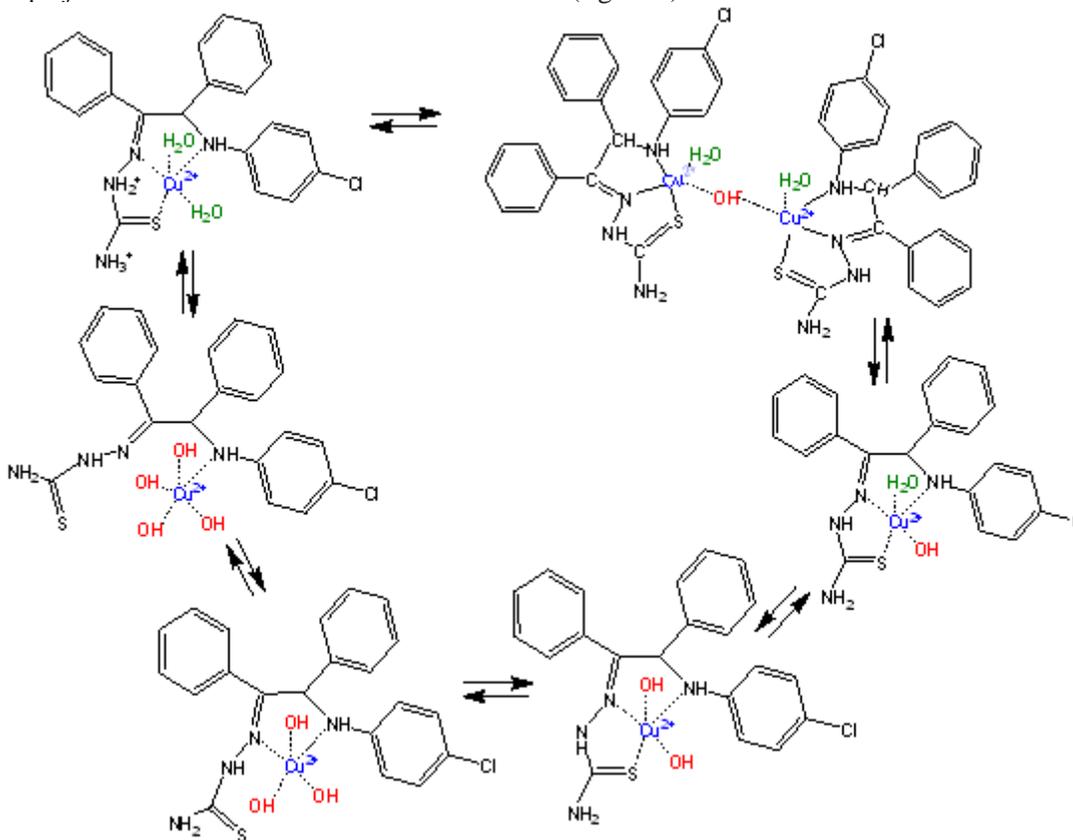


Fig. 3 Propuesta de equilibrio de las especies complejas de cobre II con la 2-(4-cloroanilina) 1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona

Los iones OH^- van sustituyendo los sitios de coordinación del Cu^{2+} ocupados por la tiosemicarbazona en cuestión hasta desplazar totalmente el ion metálico y formar los hidroxocomplejos.

La figura 4 muestra las curvas de especiación del ligando en presencia de un equivalente de cobre II. En este caso la especie $\text{CuL}(\text{OH})_2$ no alcanza

el 10 % de abundancia. Esta constituye la única especie neutra de las que se forman, por lo que probablemente precipite. Por encima de 7, como el pH es muy básico, predominan las especies $\text{CuL}(\text{OH})_3^-$ y $\text{CuL}(\text{OH})_4^{2-}$. Al no poseer interferencias, estos complejos pueden ser objetos de estudios cinéticos y cristalográficos. También es posible notar en el diagrama la presencia de ligando libre alrededor de pH 4.

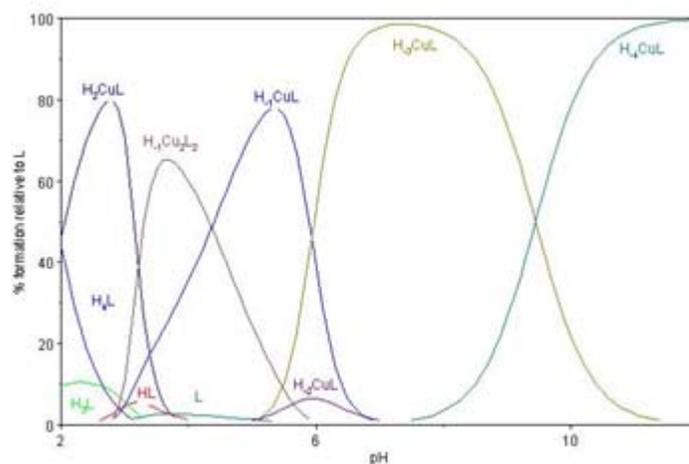


Fig. 4 Diagrama de distribución de especies de la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona con un equivalente de Cu^{2+} obtenido desde pH 2 hasta 12 con el programa HySS.

La tabla 3 muestra los valores de las constantes de estabilidad de los complejos de Zn (II) con el ligando estudiado. Contrario al caso de los complejos de Cu (II), es posible encontrar la especie tipo ML, que presenta un valor de $\log b = 4,16$ ($\log K = 4,16$). La entrada de protones en el medio inicialmente no provoca

la destrucción del complejo ZnL^{2+} , sino que resulta en la formación de especies complejas mono y biprotonadas ($\log K_{\text{ZnHL}} = 2,38$ y $\log K_{\text{ZnH}_2\text{L}} = 4,24$). Contrario al caso descrito en el epígrafe anterior, la existencia de especies estables hidroxiladas es mucho menor para el Zn (II). Solo se detecta la especie neutra $\text{ZnL}(\text{OH})_2$.

TABLA 3. CONSTANTES DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIES COMPLEJAS DE CINCO II CON LA 2-(4-CLOROANILINO)1,2-DIFENIL-1-ETANONA TIOSEMICARBAZONA*

Especie	Log β	Equilibrio (K)	Log K
ZnL^{2+}	4,16	$\text{L} + \text{Zn}^{2+} \rightleftharpoons \text{ZnL}^{2+}$	4,16
ZnHL^{3+}	6,54	$\text{ZnL}^{2+} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{ZnHL}^{3+}$	2,38
$\text{ZnH}_2\text{L}^{4+}$	10,78	$\text{ZnHL}^{3+} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{ZnH}_2\text{L}^{4+}$	4,24
$\text{ZnL}(\text{OH})_2$	-11,13	$\text{ZnL}^{2+} + 2\text{OH}^- \rightleftharpoons \text{ZnL}(\text{OH})_2$	-15,29

*determinadas a $298 \pm 1 \text{ K}$ en una mezcla agua/acetronitrilo 1/8 usando $\text{NaCl } 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ para mantener la fuerza iónica del medio.

La figura 5 muestra el diagrama obtenido para los complejos de cinc detectados en el procesamiento de los datos. En este caso es posible observar que la especie tipo LM existe con más del 90 % de abundancia relativa entre los valores de pH 5 y 7, donde empieza a prevalecer la especie dihidroxilada.

Es importante destacar que existen cantidades remanentes de ligando libre a partir de pH 3,5 para un

diagrama representando la relación molar 1:1. Esto podría estar relacionado con la menor estabilidad de los complejos de cinc respecto a los de cobre con la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona. Aunque se forman especies distintas en ambos casos es posible tener una idea a través de la estabilidad de las especies biprotonadas de ambos iones [$\log K (\text{ZnH}_2\text{L}^{4+}) = 4,24$ y $\log K (\text{CuH}_2\text{L}^{4+}) = 10,25$].

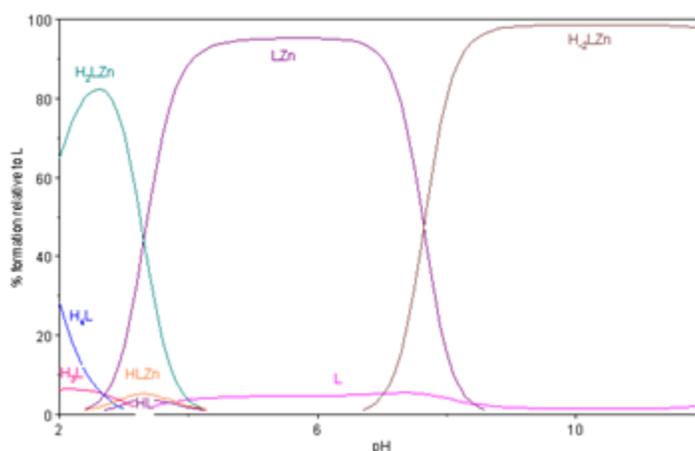


Fig. 5 Diagrama de distribución de especies de la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona con un equivalente de Zn^{2+} obtenido desde pH 2 hasta 12 con el programa HySS.

En la figura 6 se propone el posible esquema de equilibrio entre las especies de cinc. Cabe pensar en dos posibles especies monoprotonadas en equilibrio. Tal como se describe anteriormente podría determinarse el sitio de protonación con un experimento de RMN^1H . Llegado a este punto de la

investigación se propuso indagar en la posible competencia de ambos iones por los sitios de coordinación que ofrece este ligando. Para ello se realizó el experimento descrito en la parte experimental añadiendo a la tiosemicarbazona un equivalente de la sal de cobre II y otro equivalente de la sal de cinc.

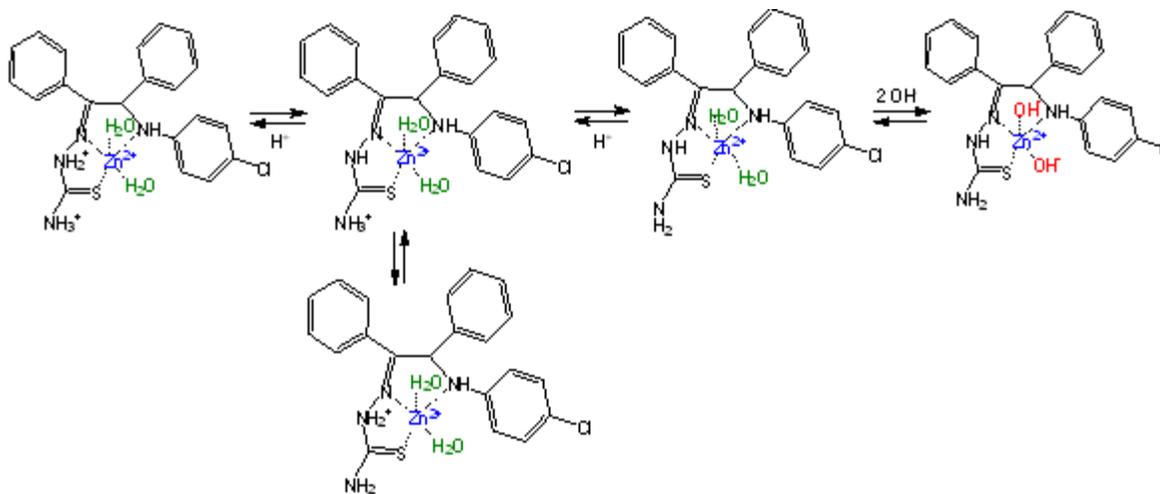


Fig. 6 Propuesta de equilibrio de las especies complejas de cinc II con la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona.

Como resultado de lo planteado anteriormente se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 4. En este caso fue posible determinar tres especies mixtas estables. De ellas, la más estable es la $ZnCu_2L_2(OH)^{5+}$. La fórmula de esta estructura y la

obtenida mediante el estudio con cobre II guardan semejanzas. Es posible que el catión Zn^{2+} se enlace a uno de los nitrógenos de la tiosemicarbazona que no se encuentran coordinados a los iones centrales de cobre II (figura 7).

TABLA 4. CONSTANTES DE ESTABILIDAD DE LAS ESPECIES COMPLEJAS MIXTAS DE COBRE II Y CINC II CON LA 2-(4-CLOROANILINO)1,2-DIFENIL-1-ETANONA TIOSEMICARBAZONA*

Especie	Log β	Equilibrio (K)	Log K
$ZnCuHL^{5+}$	12,25	$ZnH_2L^{4+} + Cu^{2+} \rightleftharpoons ZnCuHL^{5+} + H^+$	1,47
		$CuH_2L + Zn^{2+} \rightleftharpoons ZnCuHL^{5+} + H^+$	2,00
$ZnCu_2L_2(OH)^{5+}$	12,69	$Cu_2L_2OH^{3+} + Zn^{2+} \rightleftharpoons ZnCu_2L_2(OH)^{5+}$	6,62
$ZnCuL(OH)_5^-$	-23,85	$ZnCu_2L_2(OH)^{5+} + Zn^{2+} + 9OH^- \rightleftharpoons ZnCuL(OH)_5^-$	-36,54
		$CuL(OH)_3^- + Zn^{2+} + 2OH^- \rightleftharpoons ZnCuL(OH)_5^-$	-12,07

*determinadas a 298+1 K en una mezcla agua/acetronitrilo 1/8 usando NaCl 0,1mol · dm⁻³ para mantener la fuerza iónica del medio.

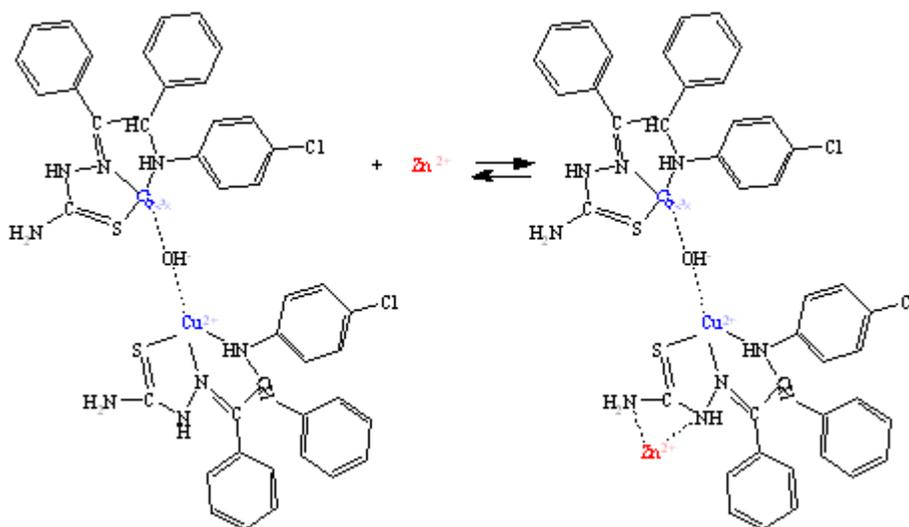


Fig. 7 Propuesta entrada del ión cinc al complejo binuclear $Cu_2L_2OH^{3+}$.

Si se observa el valor de la constante de estabilidad de la entrada del Zn^{2+} al complejo binuclear de Cu^{2+} se aprecia la posibilidad de que este se coloque, en un paso de reacción posterior entre los dos ligandos a través de los nitrógenos de la fracción tiourea de la molécula, lo que podría ser interesante desde el punto de vista cinético.

La existencia de dos puentes entre ambas unidades del complejo a través del catión Zn^{2+} , unido a los nitrógenos de la fracción de tiourea y el hidroxilo entre los dos centros de cobre II, puede estar estéricamente desfavorecida y conducir de manera eventual a una estructura más estable (figura 8).

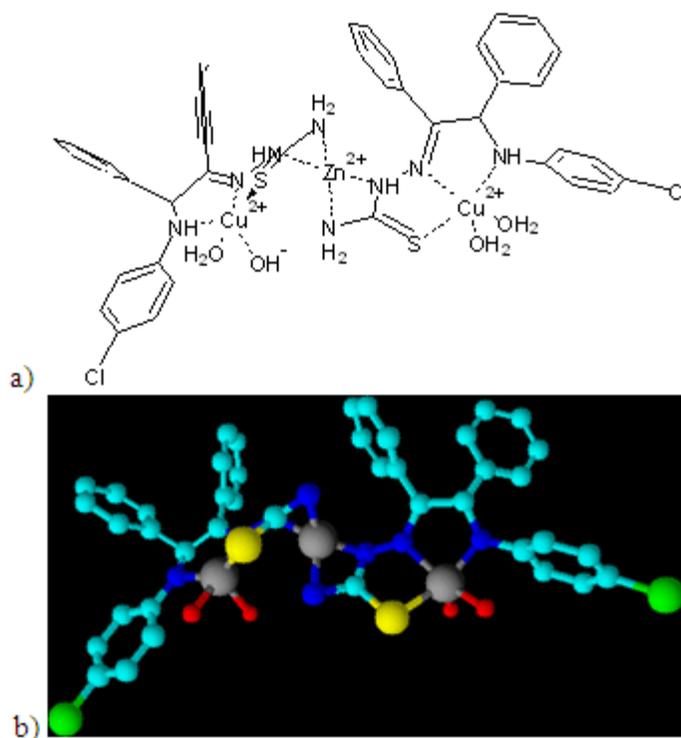


Fig. 8 Posible estructura del complejo $ZnCu_2L_2(OH)^{5+}$ teniendo en cuenta el valor de $\log K$. a) ACD ChemSketch. b) ACD 3D Viewer.

El diagrama de distribución de especies obtenido muestra la prevalencia de los complejos mixtos frente a los homocomplejos de cobre y zinc (figura 9).

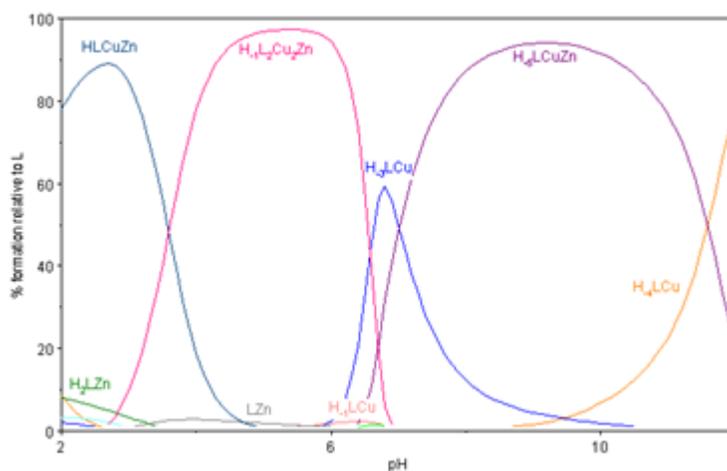


Fig. 9 Diagrama de distribución de especies de la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona con un equivalente de Cu^{2+} y Zn^{2+} obtenido desde pH 2 hasta 12 con el programa HySS.

Se propone un esquema general de equilibrio entre todas las especies determinadas (figura 10).

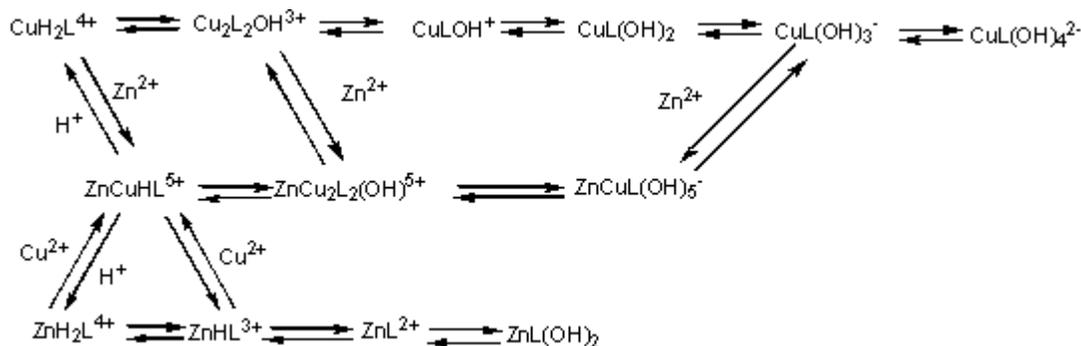


Fig. 10 Propuesta de modelo general de equilibrio para la 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona con Cu^{2+} y Zn^{2+} .

Conclusiones

La 2-(4-cloroanilino)-1,2-difenil-1-etanona tiosemicarbazona presenta cuatro protonaciones detectables por este método. No es posible determinar la segunda protonación, ya que la misma ocurre simultáneamente con la tercera.

No se ha encontrado explicación posible para lo anterior. Se le puede adjudicar a la presencia de las diversas formas tautoméricas de la misma. Este ligando forma una gran variedad de complejos de cobre II y cinc II en disolución.

Resulta notable la existencia de un complejo binuclear hidroxilado de cobre II, donde presumiblemente el grupo hidroxilo actúe como puente entre ambos iones metálicos. Sin embargo, al incorporar cinc a la disolución, es probable que el puente de hidroxilo sea reemplazado, de cierta forma, por el Zn, al formarse un enlace de coordinación con los nitrógenos restantes del fragmento tiourea de la tiosemicarbazona. La utilización de distintas técnicas espectroscópicas y algunos cálculos teóricos podrían aclarar más este proceso químico.

Un estudio cinético de formación de complejos aclararía, en mayor medida, la entrada del catión Zn (II) en el complejo binuclear de Cu (II) formado.

Bibliografía

- CAMPBELL, M. J. M. "Transition Metal Complexes of Thiosemicarbazide and Thiosemicarbazones". *Coord. Chem. Rev.* 1975, 15, p. 279-319.
- CASAS, J. S., *et al.* "Diorganotin(IV) complexes of Pyridoxal Thiosemicarbazone: Synthesis, Spectroscopic Properties and Biological Activity". *J. of Inorg. Biochem.* 1998, 69, p. 283.
- AKINCHAN, N. T., *et al.* "Synthesis, Nuclear Magnetic Resonance and Infrared Studies of Zinc(II) and Cadmium(II) Complexes of Thiosemicarbazones Derived from Fluorenone and p-Anisaldehyde". *Polish J. Chem.* 2002, 76, p. 1381-1387.
- REDDY, B. K., *et al.* "A Rapid and Sensitive Extractive Spectrophotometric Determination of Copper(II) in Pharmaceutical and Environmental Samples Using Benzildithiosemicarbazone". *Analytical Science.* 2003, 19, p. 423-428.
- HALL, I. H., *et al.* "The Cytotoxicity of Symmetrical and Unsymmetrical bis(Thiosemicarbazones) and their Metal Complexes in Murine and Human Tumor Cells". *Arch. Pharm. Med. Chem.* 2000, 333, p. 217-225.
- MOHAN, M., *et al.* "Metal(II) Complexes of 1-Formylisoquinoline Thiosemicarbazone: their Preparation, Characterization and Antitumor Activity". *Inorg. Chimica Acta.* 1985, 106, p. 197-201.
- BERALDO, H. "Semicarbazonas e Tiosemicarbazonas: o Amplo Perfil Farmacológico e Usos Clínicos". *Quim. Nova.* 2004, 27, 3, p. 461-471.
- AFRASIABI, Z., *et al.* "Nickel (II) Complexes of Naphthaquinone Thiosemicarbazone and Semicarbazone: Synthesis, Structure, Spectroscopy, and Biological Activity". *J. of Inorg. Biochem.* 2005, 99, p. 1526-1531.
- AFRASIABI, S., *et al.* "Appended 1,2-Naphthoquinones as Anticancer Agents 1: Synthesis, Structural, Spectral and Antitumor Activities of OrthoNaphthaquinone

- Thiosemicarbazone and its Transition Metal Complexes". *Inorg. Chimica Acta*. 2004, 357, p. 271-278.
10. CHEN, J., *et al.* "The Cytotoxicity and Mechanisms of 1,2-Naphthoquinone Thiosemicarbazone and its Metal Derivatives Against MCF-7 Human Breast Cancer Cells". *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004, 197, p. 40-48.
11. RODRÍGUEZ-ARGÜELLES, M. C., *et al.* "Acenaphthenequinone Thiosemicarbazone and Its Transition Metal Complexes: Synthesis, Structure, and Biological Activity". *J. of Inorg. Biochem.* 1997, 66, p. 7-17.
12. _____. "2,6-Diacetylpyridine Bis (Thio - semicarbazones) Zinc Complexes: Synthesis, Structure, and Biological Activity". *J. of Inorg. Biochem.* 1995, 58, p. 157-175.
13. a) YOSHI, Y., *et al.* "Copper-64-Diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) Accumulates in Rich Regions of CD133+ Highly Tumorigenic Cells in Mouse Colon Carcinoma". *Nuclear Medicine and Biology*. 2010, 37, 4, p. 395-404.
14. NÁPOLES, F., *et al.* "Synthesis and Characterization of New α -Aminoketones Thiosemicarbazones". *Rev. Cub. Quím.* 2012, XXIV, 3, p. 261-265.
15. a) GANS, P., *et al.* "Investigation of Equilibria in Solution. Determination of Equilibrium Constants with the HYPERQUAD Suite of Programs". *Talanta*. 1996, 43, p. 1739-1750.; b) http://www.hyperquad.co.uk/step_by_step/hyperquad.htm
16. PASHA, A., *et al.* "Synthesis and Characterization of DOTA-(amide)4 Derivatives: Equilibrium and Kinetic Behavior of Their Lanthanide(III) Complexes". *Eur. J. Inorg. Chem.* 2007, p. 4340-4349.
17. SVOBODOBÁ, I., *et al.* "Metal Complexes of 4,11 - Dimethyl-1,4,8,11-Tetraazacyclo Tetradecane-1,8-bis(Methylphosphonic Acid): Thermodynamic and Formation/Decomplexation Kinetic Studies". *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009, p. 3577-3592.
18. MARTÍ, I., *et al.* "Copper(II) Complexes of bis(Amino Amide) Ligands: Effect of Changes in the Amino Acid Residue". *Dalton Trans.* 2012, 41, p. 6764- 6776.