

23  
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
"ZARAGOZA"



SINTESIS DE COMPLEJOS DE PD (II) Y PT (II) QUE  
CONTIENEN DIAMINAS CON RADICALES  
TERPENICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;  
QUIMICO FARMACEUTICO  
BIOLOGO

P R E S E N T A :  
HECTOR ALEJANDRO RAMIREZ LUELMO

México, D. F.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CONTENIDO****PAG .**

Introducción -----	1
Fundamento de la elección del tema -----	8
Planteamiento del Problema -----	25
Objetivo -----	25
Hipótesis -----	25
Parte Experimental -----	26
Resultados -----	36
Discusión de los Resultados -----	41
Conclusión -----	50
Propuestas -----	51
Bibliografía -----	75

## ABREVIATURAS

Cis-PDD diclorodiamin platino (II)

A<sub>1</sub> N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin metano amina

A<sub>2</sub> N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin etano amina

A<sub>3</sub> N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-4-morfolin etano amina

A<sub>4</sub> N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)etano diamina

A<sub>5</sub> N,N(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l)) etano diamina

A<sub>6</sub> N,N(bis\_(3,7-dimetil-6-octen-1l) propano diamina

A<sub>7</sub> N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)propano diamina

A<sub>1</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin metano amina  
paladio (II)

A<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin etano amina  
paladio (II)

A<sub>3</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-4-morfolin etano amina  
paladio (II)

A<sub>4</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l) etano diamina paladio (II)

A<sub>5</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N,N(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l) etano diamina  
paladio (II)

A<sub>6</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N,N(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l) propano diamina  
paladio (II)

A<sub>7</sub>PdCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l) propano diamina paladio (II)

A<sub>1</sub>PtCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin metano amina  
platino (II)

A<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub> cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin etano amina  
platino (II)

$A_3PtCl_2$  cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-4-morfolin etano amina  
platino (II)

$A_4PtCl_2$  cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l) etano diamina platino (II)

$A_5PtCl_2$  cis-dicloro N,N(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l) etano diamina  
platino (II)

$A_6PtCl_2$  cis-dicloro N,N(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l) propano diamina  
platino (II)

$A_7PtCl_2$  cis-dicloro N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)propano diamina platino (II)

En Etilendiamina

Mal malonato

PrNH<sub>2</sub> propil amina

## INTRODUCCION

Dado que el presente trabajo fue la síntesis química de los complejos - coordinados de platino, que podrían ser usados como medicamentos antineoplásicos, resulta de interés resumir los aspectos más importantes de los avances alcanzados en la quimioterapia del cáncer.

La quimioterapia, en amplios términos es la búsqueda, investigación y aplicación de compuestos químicos, para el control de procesos infecciosos -- por inhibición o destrucción de organismos patógenos o células anormales (4, 5, 6).

La quimioterapia del cáncer es un campo de investigación desde hace - 30 años y durante este tiempo se han probado alrededor de 300 000 compuestos de los cuales pocos han sido compuestos inorgánicos. Esto se debe al uso de - os antibióticos (en los últimos años la administración de antibióticos combina - da con agentes alquilantes han dado un buen resultado en la cura del cáncer (1)) y a que la atención de la investigación se centró durante años en agentes terapéuticos orgánicos (7).

Los agentes quimioterapéuticos antineoplásicos son agentes capaces de dañar las células malignas y en menor proporción al organismo; como dichos fármacos son venenos celulares también se les denomina agentes citotóxicos y como su propiedad fundamental es la de inhibir el crecimiento de los tumores malignos, por analogía con los fármacos bacteriostáticos, se les llama citostáticos.

Los fármacos usados para el tratamiento del cáncer se clasifican en dos grupos :

- a) Los que actúan solamente sobre determinada fase del ciclo mitótico-

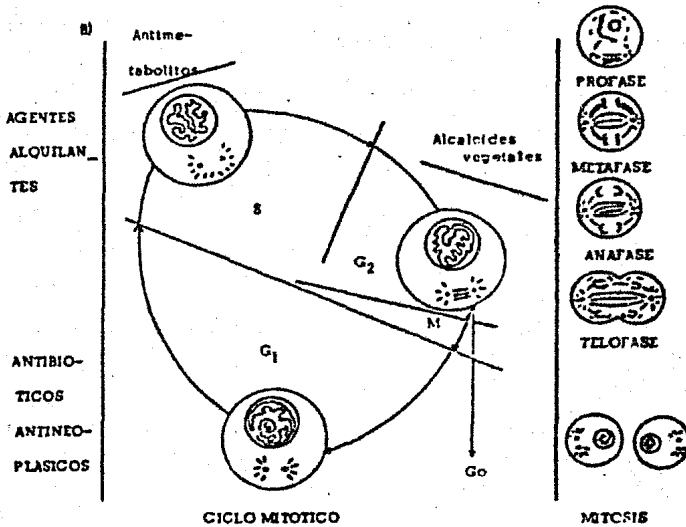
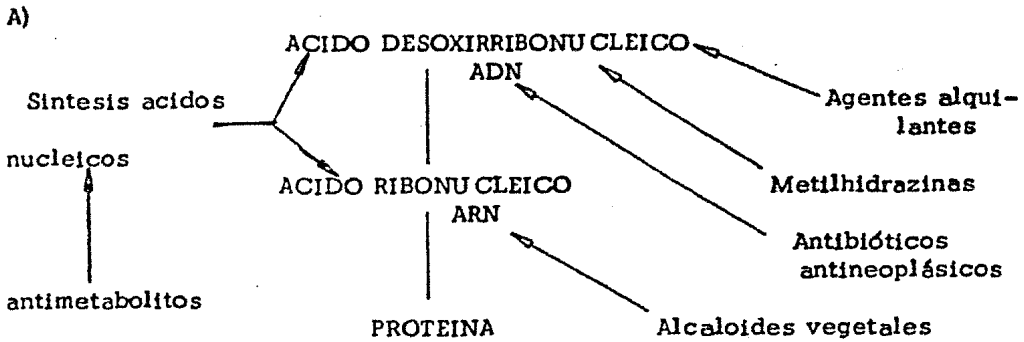


Fig. 1 Acción y mecanismo de los fármacos antineoplásicos; A) Principales mecanismos de acción de los fármacos citotóxicos. B) Ciclo Mitótico

(fármacos ciclodependientes) como los antimetabolitos y los alcaloides vegetales.

b) Los que actúan en todas las fases del ciclo (fármacos independien-

tes del ciclo) como los agentes alquilantes y los antibióticos (fig. 1).

Según el mecanismo de acción de dichos fármacos (1) se han propuesto los siguientes grupos (tabla 1).

1) Agentes alquilantes o radiomiméticos (por su acción semejante a la de las radiaciones ionizantes), como la alquilación se realiza en el ácido de soxirribonucleico (2, 8), se impide la réplica del mismo y por lo tanto la mito sis, base de la reproducción celular, en la cual tiene lugar la división de los cro mosomas, por lo que se les llama miméticos o agentes antimitóticos, como ejemplo están la clorometina y la tiotepa.

2) El segundo grupo corresponde a las sustancias denominadas antime tabolitos (mercaptopurina y fluorouracilo) llamados también antagonistas me tabólicos o inhibidores análogos; actúan por un mecanismo de sustitución de analogía química que impide la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas o su utilización en la biosíntesis de los ácidos nucleicos.

3) El tercer grupo corresponde a los antibióticos antineoplásicos (bleo micina y dactinomicina); la mayoría de ellos actúan inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico a partir del ácido desoxirribonucleico.

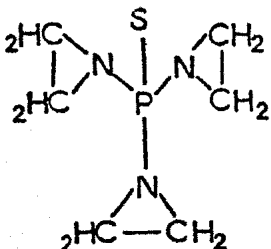
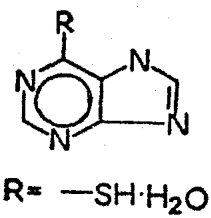
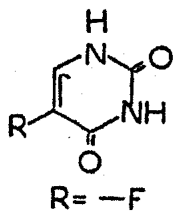
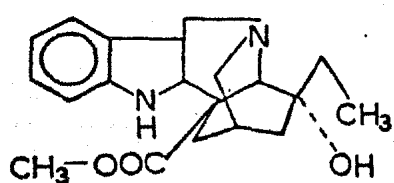
4) El cuarto grupo corresponde a ciertos alcaloides vegetales que inhi ben directamente la síntesis del ácido desoxirribonucleico (vimblastina y vin crístina).

5) El quinto grupo son los compuestos de intercalación que debido a su geometría molecular, se pueden introducir entre el DNA, ya que son com puestos planos y esto facilita su inserción (anaranjado de acridina y actinimi cina D).

6) El sexto grupo corresponde a ciertos complejos de coordinación cuyo mecanismo de acción parecido a la de los agentes alquilantes pero en este ca



TABLA 1. Farmacos antineoplásicos o citotóxicos

FARMACO	GRUPO	ESTRUCTURA	QUIMICA
Clometina	Alquilantes	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	
Tiotepa	Alquilantes		
Mercaptopurina	Antimetabolitos	 <p>R = <math>-\text{SH}\cdot\text{H}_2\text{O}</math></p>	
Fluorouracilo	Antimetabolitos	 <p>R = <math>-\text{F}</math></p>	
Vinblastina	Alcaloides		

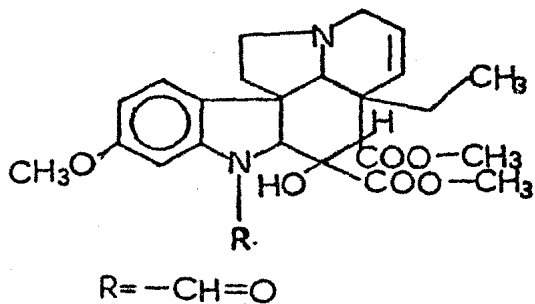
FARMACO

GRUPO

ESTRUCTURA QUIMICA

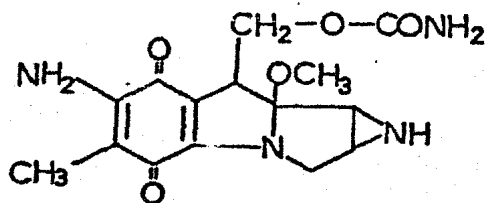
Vincristina

Alcaloides



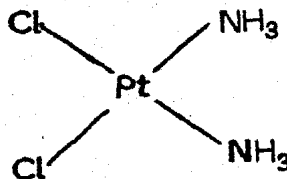
Mitomicina

Antibiótico



Cis-diclorodiaminoplatino (II)

Compuesto de Coordinación



so se forman enlaces de coordinación inhibiendo así la replicación del ácido desoxirribonucleico (cis-diclorodiaminplatino (II) ).

De este último grupo los complejos de platino son una clase de agentes antineoplásicos activos en animales y en el hombre. El cis-diclorodiaminplatino (II) (cis-PDD), es el fármaco antineoplásico más intensamente investigado ya que ha resultado activo frente a una gran variedad de carcinomas en el hombre (1,2,7,8). La toxicidad limita la dosis ya que causa daño a los riñones pero la hidratación del paciente y el uso de diuréticos osmóticos han disminuido este efecto, lo que ha permitido que se pueda aumentar la dosis, incrementando la respuesta terapéutica.

La combinación de otros agentes antineoplásicos con los complejos de platino ha permitido obtener respuestas significativas en una gran variedad de carcinomas lo que permite vislumbrar la importancia de estos complejos como agentes antineoplásicos. El mecanismo de acción de estos fármacos no es muy claro, aunque se ha propuesto que actúan como los agentes alquilantes formando enlaces de coordinación con el ácido desoxirribonucleico, lo cual impide su réplica y no permite la mitosis. (2,7,8)

Hasta ahora solo los complejos cuadrado plano y octaédricos de platino con una gran variedad de ligantes inorgánicos y orgánicos, han demostrado una marcada actividad como agentes antineoplásicos en estudios con animales. (17,18)

El primer fármaco de platino, el cis-diclorodiaminplatino (II) (2) ha demostrado una gran actividad en el tratamiento de varios tumores, particularmente los de origen genitourinario. El fármaco ha sido aprobado para su uso médico por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los Estados Unidos de Norteamérica y por el Departamento de Salud y Seguridad Social (DHSS) en el-

Reino Unido.

Actualmente se siguen sintetizando nuevos complejos de platino, con el objeto de encontrar complejos más activos que el cis-diclorodiaminplatino (II), con mayor especificidad y que presenten menor toxicidad.

## FUNDAMENTO DE LA ELECCION DEL TEMA

En el año de 1965 Rosenberg pasó una corriente eléctrica sobre un caldo nutritivo que contenía E. coli, presentando inhibición en la división celular y aumento de tamaño de las bacterias, después de cinco años de estudio - ésto lo condujo a determinar que quien causó el fenómeno observado no fue la corriente eléctrica, sino pequeñas cantidades de complejos de platino del tipo cis-(PtCl<sub>6-n</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>)<sup>(2-n)</sup> provenientes de (PtCl<sub>6</sub>)<sup>2-</sup> (en donde n va de 2 a 4) que se formó por disolución del electrodo de platino en el proceso electrolítico (9).

Basándose en el descubrimiento hecho por Rosenberg, se determinó la distribución del complejo cis-PDD en E. coli, usando <sup>191</sup>Pt para hacer la síntesis del complejo (3,28). La presencia de bacterias con crecimiento filamentososo durante el estudio de distribución del complejo, sugirió la presencia de - dos diferentes mecanismos de acción. El primer mecanismo indica que el Pt se asocia con metabolitos intermediarios y ácidos nucleicos, así como con proteínas citoplasmáticas. Esta hipótesis revela que el complejo de platino penetra la pared celular y subsecuentemente empieza a enlazarse con metabolitos intermediarios. Para comprobar esta hipótesis se experimentó con bacterias gram positivo como B. cereus y S. aureus. Estas bacterias presentaban un crecimiento filamentososo con especies cargadas del complejo cis-PDD y esto indicaba que el complejo penetraba la pared celular y se enlazaba a metabolitos- (2). Esto correlaciona la actividad antitumoral con la velocidad de síntesis de ADN, RNA y proteínas.

El segundo mecanismo plantea la hipótesis de una acción paracida al de algunos antibióticos como la penicilina que inhibe la síntesis de la pared celular con lo que se produce el alargamiento de la bacteria (2).

La propiedad de bloquear la división celular, pero no el crecimiento celular, sugirió que estos compuestos podían ser probados como agentes anti tumor debido a que otros agentes antineoplásicos conocidos como los agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas) causaban un alargamiento y lisis en bacterias lisogénicas.

Poco después se encontró que el compuesto más activo era el cis-diclorodiaminplatino (II), ya que la forma "cis" es mucho más activa que la forma "trans" y además que los complejos de Pt (II) son más activos que los de Pt (IV) (2, 8) y algunas estructuras análogas son potentes agentes antitumor-- contra el sarcoma 180 y la Leucemia L 1210 en ratón (6).

Un gran número de complejos de platino (II) tipo cuadrado plano han sido seleccionados por su actividad antitumor y de estos resultados ha emergedo la relación estructura-actividad in vivo. Una gran variedad de sistemas tumorales demuestran resultados que indican que esos complejos son agentes antineoplásicos de amplio espectro. Los tiempos de retención y distribución de los complejos de platino en los animales y el hombre están empezando a conocerse. Los sitios de las lesiones primarias en las células que producen la destrucción del tumor se relaciona con el ADN nuclear (3).

En general las pruebas in vitro se interpretan en términos de que los complejos de platino se combinan de diferentes formas con el ácido nucleico y sus constituyentes. Los efectos colaterales en animales y el hombre causan daños en los túbulos renales, el epitelio gastro-intestinal y médula ósea; con el daño renal se limita la dosis en el hombre, sin embargo recientemente se ha encontrado que la hidratación del paciente y el uso de diuréticos osmóticos tales como el D-manitol, hace decrecer la toxicidad renal con lo que se puede aumentar la dosis y obtener mejores resultados terapéuticos. Estos re

sultados nos indican que el primer fármaco de platino (cis-PDD) está resultando de gran valor en la quimioterapia.

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD PARA LOS COMPLEJOS DE Pt

a) Naturaleza de los grupos salientes.

Se ha pensado que los complejos del tipo  $(PtA_2X_2)$  (donde A es el ligante neutro o ligante acarreador y puede ser amina primaria, secundaria, etc.; X- es el ligante aniónico o grupo saliente) reacciona in vivo por pérdida de los --- grupos ligantes X y no de los ligantes A (los grupos aminos son desplazados bajo condiciones especiales (2) ). Un estudio de los efectos de los grupos X en el cis-PDD sobre sus propiedades antineoplásicas, establecieron la relación entre la estructura o naturaleza de los grupos salientes y su actividad antitumor.

TABLA 2. Cambios en la actividad del cis- $(Pt(NH_3)_2X_2)$  variando X en el Sarcoma 180

X	Dosis mg/Kg	Respuesta	Nivel Tóxico mg/Kg	T/C
$NO_3^-$	6-12	-	7*	54
$H_2O$	2-20	-	5*	
$Cl^-$	0.2-20	+	9	1
$Br^-$	5-20	+	15	30
$I^-$	10-25	-	25	110
$SCN^-$	5-100	-	50	70
$NO_2^-$	5-100	-	100	99

\* Altamente tóxico

T/C Para los tumores sólidos la cantidad de inhibición es medida por comparación de los pesos de los tumores tratados y sin tratar (control). Los valo--

res menores de 50 son generalmente considerados significativos. (2)

Las velocidades de sustitución de los grupos X indican el siguiente orden de reactividad (2) :



Cuando el grupo X es un grupo muy lábil (que puede ser sustituido fácilmente) tal como el ión nitrato, el complejo se hidroliza rápidamente y solo muestra actividad en solución salina. Esto probablemente se deba a que la formación de especies cloradas (gracias a la hidrólisis) sean las responsables de la actividad antineoplásica (fig. 2).

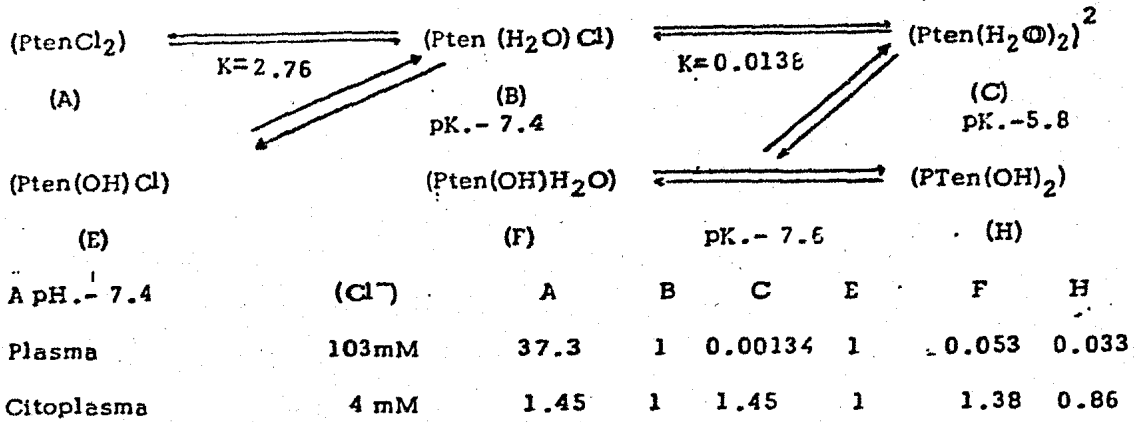


Fig. 2 . Hidrólisis del cis- dicloroetilendiaminplatino (II) en el organismo humano (2)

Los ligantes aniónicos fuertemente enlazados al metal, tales como SCN<sup>-</sup> y NO<sub>2</sub><sup>-</sup> dan compuestos activos, pero su toxicidad no disminuye. Se ha visto -- que los compuestos más activos como agentes antitumorales, contienen ligantes de labilidad intermedia tales como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> y I<sup>-</sup>; con los iones cloro los -- compuestos son más efectivos (los iones cloro son un buen grupo saliente que -- tiene la ventaja de ser compatible con el organismo) como agentes antitumor --



que con los iones  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$ . Aunque también son más tóxicos.

Se han preparado y estudiado complejos con mezclas de ligantes salientes monodentados del tipo  $\text{PtA}_2\text{XX}'$  en donde  $\text{X} \neq \text{X}'$  y se ha observado que estos complejos son menos activos y presentan mayor toxicidad que los compuestos originales, donde se tienen los dos ligantes X iguales (8).

Cuando tenemos ligantes aniónicos bidentados (dicarboxilatos) es necesario hacer modificaciones a lo antes dicho para explicar la actividad in vivo. Por ejemplo mientras que todos los grupos salientes cis-monodentados tales como  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , etc., son rápidamente intercambiados en solución, los grupos bidentados no se intercambian (2).

Estos compuestos son relativamente inertes a la sustitución y es entonces necesario postular un mecanismo que reemplace la hipótesis de la labilidad de los grupos salientes. Se han propuesto dos posibles explicaciones y son la ruptura por oxidación no específica de los enlaces C-C o ruptura enzimática de los enlaces Pt-O o C-C. Sin embargo se necesitan más estudios para relacionar las propiedades antitumorales de los complejos de Pt (II) que presenten en su estructura ligantes dicarboxilatos (8). (tabla 3)

#### EFEECTO TRANS

Es muy importante en los complejos de simetría cuadrado plano, se presenta cuando un grupo ligante labiliza al grupo en posición "trans" con respecto a él, ejerciendo una fuerza orientadora Trans (efecto trans) facilitando la sustitución del ligante labilizado. La preparación de los complejos isómeros de diclorodiaminplatino (II) constituyen un ejemplo clásico (8). (fig. 3).

TABLA 3. Cambios en la actividad del  $(Pt(NH_3)_2X_2)$  variando ligantes dicarboxilatos en X (2)

X.-Dicarboxilato	Dosis mg/kg	Respuesta	Dosis Tóxica mg/kg	T/C	Dosis mg/kg
<u>Sarcoma 180</u>					
Oxalato <sup>-2</sup>	5-20	+	16-20	9	15
Malonato <sup>-2</sup>	16-60	+	35	7	30
Metilmalonato <sup>-2</sup>	10-80	+	65	7	60
Etilmalonato <sup>-2</sup>	30-80	+	80	17	70-80
<u>Acido 1,1Ciclo-</u>					
butandicarboxílico <sup>-2</sup>	20-160	+	150	18	120
Hidroximalonato <sup>-2</sup>	10-40	-	40	52	30-40
<u>ADI/PC6 células plasmáticas</u>					
Malonato <sup>-2</sup>	1-320	+	225	18.5	12,2
Hidroximalonato <sup>-2</sup>	2-1500	+	150	4.9	30.6
Benzilmalonato <sup>-2</sup>	1-1500	+	150	1.85	81.1

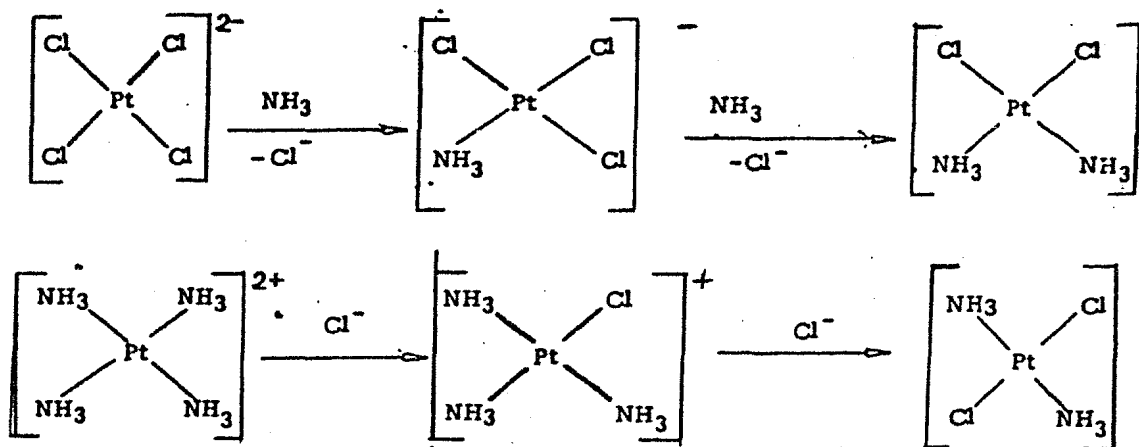
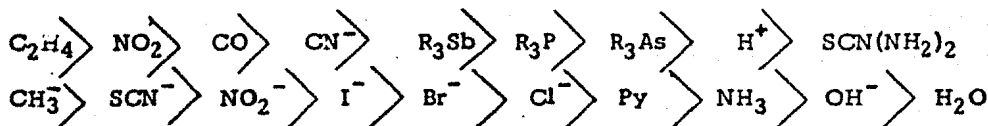


Fig. 3 . Síntesis de los isómeros del diclorodiaminplatino (II)

Una vez que los ligantes han sido clasificados con respecto a su capacidad para orientar a "trans" es posible emplear esta información para la síntesis de compuestos. Un orden aproximado del decrecimiento del efecto trans de los ligantes es:




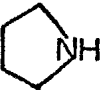
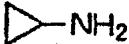
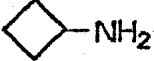
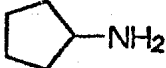
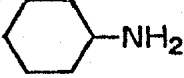
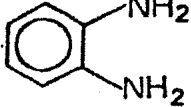
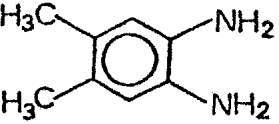
donde R es alquilo

En base al principio de efecto trans, un cambio en la naturaleza de la amina en posición trans a los iones cloro influirá en la naturaleza del enlace Pt-Cl, lo que producirá un cambio en la cinética de los complejos de platino. Este cambio puede provocar que el complejo sea menos tóxico y su actividad antitumoral se incrementa (tabla 4) (8,41,49)

Esta información se emplea actualmente para proyectar la preparación de compuestos de platino (II) y para predecir su comportamiento cinético.

TABLA 4. La influencia de la naturaleza de la amina sobre la actividad antitumoral de los cis-complejos no iónicos de platino (II) en el plasmacitoma ADJ/

PC6 (8)

Amina	LD <sub>50</sub> mg/kg	ED <sub>90</sub> mg/kg	TI
NH <sub>3</sub>	13.0	1.6	8.1
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	18.5	18.5	1.0
	56.5	2.6	21.7
	140	10.8	13.1
	56.5	2.8	24.6
	67	6	11
	480	2.4	200
	3200	12	267
	48	2.4	20.4
	283	2.5	113

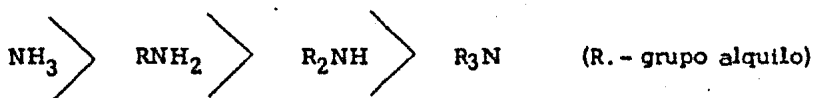
LD<sub>50</sub> Dosis letal cincuenta

ED<sub>90</sub> Dosis efectiva noventa

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{90}}$$

b) Naturaleza del Ligante Acarreador (ligante neutro)

Mientras es esperado que los grupos X (grupos salientes) puedan determinar la reactividad general de los complejos cis-platino (II), se ha observado casi siempre que los grupos no lábiles tienen influencia sobre las propiedades de los complejos en la quimioterapia. En forma general se ha encontrado que la naturaleza del ligante acarreador (no lábil) tiene un efecto primario sobre la actividad terapéutica (tablas 5 y 6). La actividad quimioterapéutica de los ligantes N-átomo donador decrecen a lo largo de la siguiente serie:



Con el aumento de tamaño de la amina (excepto  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ ) y la sustitución de sus átomos de hidrógeno por grupos alquilo u otros grupos funcionales, la actividad de los complejos decrece. Se encontró que la sustitución de los hidrógenos permite la estabilización del complejo fármaco receptor (entendiéndose el complejo-DNA), ya que los enlaces de hidrógeno interactúan entre los ligantes amino y los receptores biológicos (2).

c) Solubilidad

La mayoría de los complejos cis-diclorodiaminplatino (II) son muy poco solubles en agua y se necesita que presenten una gran solubilidad para su uso en inyecciones intravenosas (debido a la toxicidad que presentan estos compuestos al tejido epitelial y gastrointestinal, la vía de administración utilizada es la intravenosa). Es por esto que la investigación se ha dirigido hacia la síntesis de complejos activos solubles (tabla 7). Un incremento de la solubilidad de los complejos se puede obtener de la siguiente forma:

- (1) Reemplazando los iones  $\text{Cl}^-$  por iones carboxilato cíclicos, por ejemplo magnesonato y sus derivados;
- (2) Por introducción de grupos hidrofílicos en los li-

TABLA 5. Cambios en la actividad del  $\text{cis}-(\text{PtA}_2\text{Cl}_2)$  variando el ligante A (2)

A	Dosis mg/Kg	Respuesta	Dosis tóxica	T/C	Dosis mg/Kg
<u>Sarcoma 180</u>					
Amonio	4-15	+	9	3	8
Metilamina	10-30	+	12-20	14	14
Dimetilamina	30-150	+	100	25	80
Etilamina	3-50	+	40	14	40
Dietilamina	15-60	<u>+</u>	60	75	60
Iso-propilamina	20-60	<u>+</u>	50	94	30
Fenilamina	10-50		50	33	10-20
<u>ADI/PC 6 Tumor de células plasmáticas</u>					
	Dosis	Respuesta	LD <sub>50</sub>	ID <sub>90</sub>	TI
Amonio	0.1-40	+	13	1.6	8.1
Metilamina		-	18.5	18.5	1.0
Ciclo-propilamina	1-80	+	57	2.3	24.6
Ciclo-butilamina	6-750	+	90	2.9	31.0
Ciclo-pentilamina	1-3200	+	3200	12	267
Ciclo - hexilamina	1-3200	+	625	18	35
Ciclo-heptilamina	5-625	+	625	2.4	235

TABLA 6. Cambios en la actividad del (PtACl<sub>2</sub>) variando A (2)

A	Dosis mg/kg	Respuesta	Dosis Tóxica	T/C	Dosis Mg/kg
<u>Sarcoma 180</u>					
Etilendiamina	2-32	+	16	27	12
N-Metilenetilendiamina	7.5-20	±	10-15	51	15
N,N-Dimetiletetilendiamina	20-80	±	25-35	26	30
N,N-Dietilenetilendiamina	0.5-5		5	53	4
N,N-di-(9-propil)etilendiamina	1-100		>100	37	100
N,N,N'-trimetiletetilendiamina	1-100		>100	30	25
N,N,N'-trietilenetildiamina	20-100		>100	62	30
1,2-propilendiamina	5-20	±	8-12	62	12
1,3-propilendiamina	8-30	±	10-15	58	12
4,5-dimetil-o-fenilendiamina	1-100		>100	37	50
1,2-Ciclohexandiamina	10-300	±	20-35	62	10-30
2,2'-bipiridil	1-15		15	60	10
1,10-fenantrolina	10-30		~15	60	10
<u>ADI/PC6 células plasmáticas</u>					
			LD <sub>50</sub>	ID <sub>90</sub>	TI
1,2-diaminociclohexano	0.3-40		141	2.1	6.9
4,5-dimetil-o-fenilendiamina	12-1500		680	<12	>56.7
etilendiamina			18	<12	>1.5

gantes; (3) Por el uso de ligantes ácidos debilmente enlazados; (4) Por el uso de complejos de Platino (IV). El remplazo de  $2 \text{ Cl}^-$  por  $(\text{mal})^{2-}$ , en los complejos  $\text{PtACl}_2$  en donde A representa al 1,2 diaminociclohexano u otras diaminas, incrementa la solubilidad por un factor de 5-10 (tabla 8)

La introducción de un sustituyente orgánico ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ) disminuye la solubilidad de los complejos de Pt (II) y la introducción de un grupo hidrofílico la incrementa. La actividad antitumor ha sido comparada con solubilidades lipídicas de los compuestos (esto se relacionó con la permeabilidad de las membranas a los complejos debido a su caracter lipoproteico) Para este propósito la solubilidad de los complejos se determinan en 1-octanol o cloroformo por métodos extremadamente sensibles, sin embargo - el hecho de que un complejo sea muy soluble no significa que sea muy activo (tabla 8). En conclusión existen muchas dificultades para predecir - acerca de la actividad de los complejos en base a sus coeficientes de -- partición entre fases acuosas y no acuosas (8).

#### d) Efecto de la Carga

La carga de los complejos metálicos parece jugar un papel muy importante en la actividad antitumoral. Los complejos de platino con aminas monodentadas pueden existir en una gran variedad de estequiometrias y tipos de carga, como ejemplo estan :  $(\text{PtA}_4)^{2+}$ ;  $(\text{PtA}_3\text{X})^+$ ;  $(\text{PtA}_2\text{X}_2)$  y  $(\text{PtAX}_3)^-$ , pero se ha observado que sólo los complejos neutros poseen actividad antineoplásica (2).

La explicación de este fenómeno parece ser biofísica y parece estar relacionado al transporte de fármacos a través de la membrana celular o a la gran eficiencia con la cual las moléculas cargadas (las cuales generalmente son solubles en agua) son eliminadas del cuerpo. Es claro si



TABLA 7. La influencia de los ligantes ácidos y sustituyentes sobre la solubilidad de los complejos en agua a temperatura ambiente (L.- 1,2-diaminociclohexano). (2)

COMPLEJOS	SOLUBILIDAD (g/100 ml H <sub>2</sub> O)
(PtEnCl <sub>2</sub> )	0.08
(PtEnmal)	1.00
(PtEn(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> mal))	0.10
(PtLCl <sub>2</sub> )	0.10
(PtL mal)	0.5
(PtL(OH mal))	1.5
(Pt(NH <sub>3</sub> Cl) <sub>2</sub> )	0.22
(Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> mal)	0.04
(Pt (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> mal))	0.25
(Pt (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> mal))	0.59
(Pt (iso-PrNH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	0.10
(Pt (iso-PrNH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> mal)	3.50

TABLA 8. Comparación de las solubilidades de los complejos del tipo (PtL'X<sub>2</sub>) y (PtL''X<sub>2</sub>) donde L.- 1,2-diaminociclohexano y L''.- 0-fenilendia mina y su actividad antitumoral (tumor L-1210). (8)

X en complejo (PtL'X <sub>2</sub> )	Solubilidad a 25 °C., mg/ml	M %
BrCH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	1	200
½ SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	3	100
½ mal <sup>2-</sup>	0.5	23
Cl <sup>-</sup>	0.1	18

X en complejo (PtL''X <sub>2</sub> )	Solubilidad a 25 °C., mg/ml	ILT %
½ SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	5	100
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	5	48
BrCH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	5	43
½ mal <sup>2-</sup>	0.25	23

M.- es el porcentaje de actividad de los complejos

$$M = \frac{LD_{50} \times ILT_{opt}}{ID_{99} \times 100}$$

ILT.- es el incremento óptimo del tiempo de vida y se expresa en porcentaje.

ID<sub>99</sub>.- es la dosis para matar al 99.9 % de las células tumorales

fármacos potentes muy solubles en agua, necesitarán altas dosis para ser efectivos y esto se ha comprobado con una serie de derivados de malonato coordinados de platino (2).

En base a los estudios realizados se ha podido observar que los complejos de platino deben presentar ciertas características estructurales que les confieran la actividad antineoplásica (fig. 4). Entre las características observadas se encuentran :

1) Los complejos deben ser neutros (aunque debido a la actividad biológica estos pueden presentar carga después de intercambiar el ligante in vivo).

2) Los complejos deben intercambiar alguno de sus ligantes aniónicos-rápidamente.

3) La geometría de los complejos puede ser cuadrado plano u octaédrica.

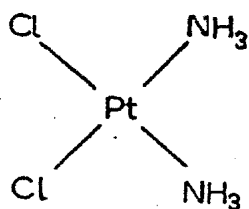
4) Se requieren dos grupos salientes (X) cis-monodentado (o un bidentado).

5) La velocidad de intercambio de los grupos salientes deben ajustarse a la velocidad de intercambio de los cloros. Si la velocidad de intercambio es muy rápida como ocurre con el análogo de paladio (fig.3-1), con una velocidad de  $10^5$  no se presenta la actividad antitumoral.

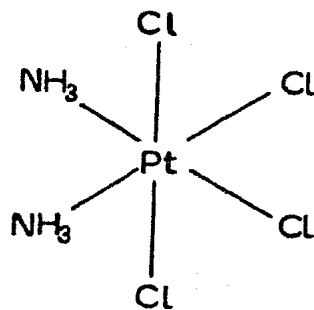
6) Los grupos salientes (X) deben estar a una distancia entre sí de aproximadamente  $3.3 \text{ \AA}$  (debido a las interacciones del complejo con los grupos amino expuestos del ácido nucleico).

7) Que los ligantes trans a los grupos salientes presenten enlaces fuertes al metal, por ejemplo las aminas, las cuales son relativamente inertes a la sustitución.

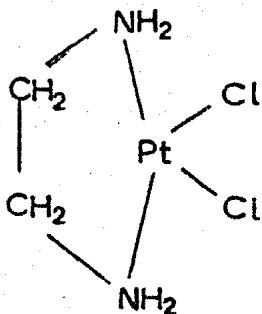
De acuerdo a los anteriores características estructurales en lo futuro -



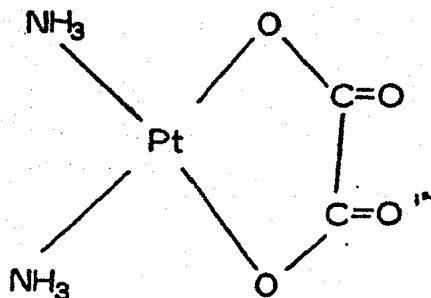
(1)



(2)



(3)



(4)

Fig. 4. Formulas estructurales de algunos complejos antitumorales de platino:

1) Cis-diclorodiaminplatino (II); 2) Cis-tetraclorodiaminplatino (IV)

3) Dicloroetilendiaminplatino (II) 4) Oxalatodiaminplatino (II)

los fármacos antineoplásicos (complejos de platino) deben ajustarse a los siguientes criterios :

1) Alta solubilidad (para la administración intravenosa)

2) Menor toxicidad renal

3) Y que provoquen menos náuseas y vómitos (aunque esto parece ser - modificado por el tetrahidrocannabinol dado en forma oral, parenteral o fuman-

do marihuana (27).

Para obtener una mejor penetración de la barrera hematoencefálica por parte de estos compuestos hay que formular complejos que tengan una cinética de reacción o de hidrólisis muy lenta ya que el fármaco debido a su bioquímica en el organismo presenta especies cargadas lo que dificulta el paso por la barrera.

De acuerdo a lo anterior se espera que los compuestos sintetizados en este trabajo presenten las siguientes características :

1) Una menor toxicidad debido al uso de radicales terpénicos, que sean más compatibles con el organismo y se eliminen con mayor facilidad.

2) Que el fármaco presente una mayor especificidad en su acción químio terapéutica.

3) En los complejos obtenidos hay una buena solubilidad en disolventes no polares por lo que se puede suponer, que presentan una buena liposolubilidad pero no se tiene buena hidrosolubilidad, sin embargo se puede lograr si se preparan los derivados con malonato.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el complejo *cis*-diclorodiaminplatino (II), ya se está usando como fármaco antineoplásico en el tratamiento de los cánceres genitourinarios, todavía se siguen investigando y sintetizando nuevos complejos de platino que pudieran presentar menor toxicidad y una mayor actividad o una mayor especificidad para determinados tumores malignos (1,2).

En este trabajo solo se plantea la síntesis de los complejos de platino, ya que desafortunadamente en México no ha sido posible encontrar un grupo de investigación que pueda realizar los estudios farmacológicos correspondientes, por lo tanto, la investigación farmacológica se realizará en una Institución de Investigación en los Estados Unidos de Norteamérica.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es la síntesis y caracterización química de complejos de platino y paladio, cuyos grupos acarreadores (diaminas) presenten radicales orgánicos no polares, de origen natural (radicales terpénicos). Lo que les permitirá una mayor absorción en el organismo y aumento en su actividad antineoplásica. Este último punto no se podrá comprobar aquí en México.

## HIPOTESIS

Se pretende la síntesis química de nuevos complejos de paladio y platino con grupos acarreadores (diaminas) con radicales orgánicos no polares de origen natural (radicales terpénicos). Probablemente esto les confiera una mayor absorción en el tracto gastrointestinal y un aumento en su actividad antineoplásica.

## PARTE EXPERIMENTAL

### A) Aparatos :

Los espectros de RMN protónica se realizaron utilizando cloroformo deuterado, en un aparato Perkin-Elmer R-24 a 60 MHz y en un aparato Varian FT-80 A a 80 MHz.

Los espectros de Infrarrojo fueron realizados, utilizando KBr para hacer las pastillas y en Nujol con ventanas de CsI, en un aparato Perkin-Elmer, modelo 682 y en un aparato Perkin-Elmer modelo 283 B.

Los espectros de Masas se realizaron en un aparato Hewlett-Packard 5985 B a 70 eV.

La Conductimetría Molar de los complejos se determinó en un aparato Beckman modelo RC-20.

El punto de fusión de los complejos se determinó en un aparato Fisher-Johns.

### B) Los Reactivos :

Los disolventes utilizados se purificaron según el método descrito por Perrin (26).

Se utilizó la sal  $\text{PdCl}_2$  de Ventron Division of Thiokol Corp. para la síntesis de la sal dicloro bis benzonitrilo de paladio (II) (23).

La sal de paladio utilizada fue la de tetracloropaladato (II) de potasio de Ventron Division of Thiokol Corp. sin purificación previa.

La sal de platino utilizada para preparar la sal de dicloro bis benzonitrilo de platino (II) fue cloruro de platino (II) ( $\text{PtCl}_2$ ), de Ventron Division of Thiokol Corp. sin purificar (23).

Las aminas utilizadas para la síntesis de las aminas terpénicas fueron -

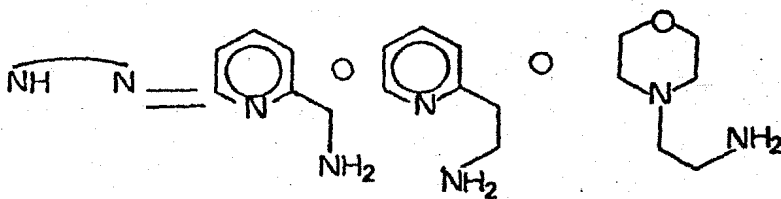
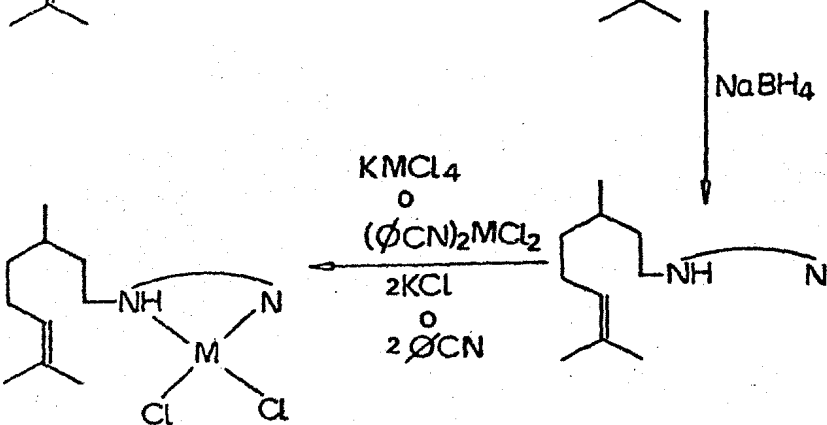
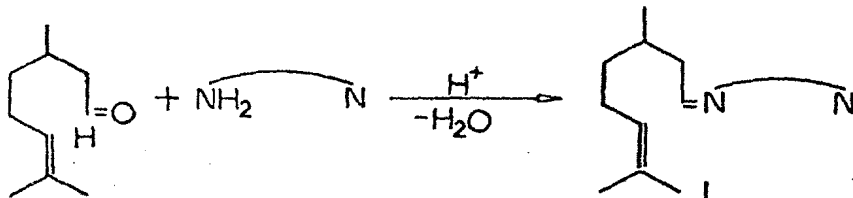
de grado técnico y provienen de la casa Aldrich Chemical Co. y se usaron sin purificación previa.

El aldehído (citronelal) utilizado fue grado técnico y proviene de Inter nacional Flavors and Fragances (México) S. A. de C. V. y purificado, por destilación (63 °C/15 mm de Hg).



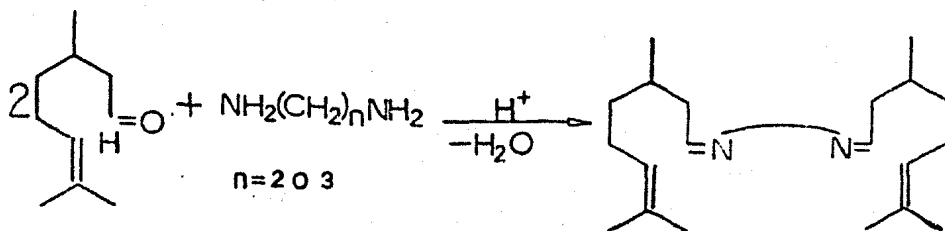
ESQUEMA 1. Síntesis General de los Complejos de Paladio y

Platino

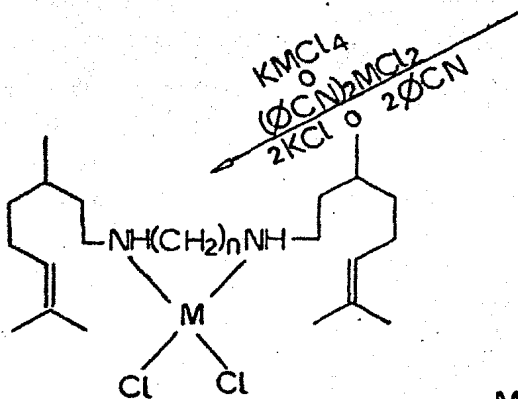
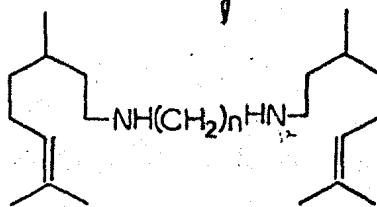


$\text{M} = \text{Pd} \text{ o } \text{Pt}$

ESQUEMA 1. Continuación



$\text{NaBH}_4$



$\text{M} = \text{Pd}$  o  $\text{Pt}$

## PREPARACION GENERAL DE LAS AMINAS

En un matraz redondo de 500 ml, se adicionó 300 ml de Tolueno anhidro y purificado. Se añadió 0.0209 moles de la amina y 0.0209 moles del citronelal (3,7 dimetil-6- octenal) y 3 ml de ácido acético glacial como catalizador. La mezcla se puso a reflujar por tres horas y al cabo de ese tiempo se evaporó el disolvente casi a sequedad, se procedió a hacer reaccionar el residuo con Borohidruro de sodio, ( $\text{NaBH}_4$ ) en metanol, dejandolo reflujar durante  $\frac{1}{2}$  hora, la solución resultante caliente, se le adicionó hielo para enfriar la reacción y descomponer el exceso de Borohidruro.

Se evaporó el metanol, y se extrajo la amina con eter, el cual fue evaporado. Una vez obtenida la amina se purificó por dos metodos :

1) Se destilaron a presión reducida, obteniéndose un líquido transparente (aminas 1,2,3,4,5). El rendimiento promedio de estos compuestos es del 65 % --- pués se polimerizan cuando se calientan para destilarlos.

2) Se purificarón por el método ácido-base descrito por Perrin (50) las aminas 6 y 7 (tablas 6 y 7). Ya que al intentar purificarlas por destilación se polimerizaron totalmente. (17, 18, 19,20, 21, 22, 23)

## PREPARACION DE LOS COMPLEJOS DE PALADIO

### Preparación del complejo $A_1\text{PdCl}_2$

La reacción se realizó en acetona (200 ml), se disolvió la amina 1 (1-mmol) y se le adicionó la sal de paladio ( $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ ) 0.001 mol disuelta en la mínima cantidad de agua, se deja agitando hasta el cambio de color de la solución y la presencia de un precipitado ( $A_1\text{PdCl}_2$ ). Se recristalizó de una mezcla de acetona-hexano y se obtuvo un polvo de color amarillo-verdoso. Su punto de descomposición es de  $180^\circ\text{C}$  y el rendimiento obtenido fue del 50 %.

#### Preparación del Complejo $A_2PdCl_2$

La reacción se realizó en acetona (200 ml), se uso 0.001 mol de la amina 2 y 0.001 mol de tetracloropaldato (II) de potasio. La sal de paladio se adicionó en la mínima cantidad de agua y se deja agitando hasta el cambio de color de la solución. Se evaporó la acetona y como el producto es un líquido, se le adicionó diclorometano-metanol-hexano para cristalizar el producto. Se deja cristalizar por tres días a 2°C y se obtiene un polvo de color amarillo claro, su punto de descomposición es de 200 °C y su rendimiento fue del 47 %.

#### Preparación del Complejo $A_3PdCl_2$

La reacción se realizó en una mezcla acetona-etanol (10:1), donde se disolvió 0.001 mol de la amina 3 y se puso a reaccionar con la sal tetracloropaldato (II) de potasio (0.001 mol) disuelta en la mínima cantidad de agua. Se dejó agitando hasta la aparición de un precipitado ( $A_3PdCl_2$ ). Se filtró y se lavó con hexano. El producto es un polvo de color verde-amarillo, cuyo punto de descomposición es de 210 °C y su rendimiento es del 60 %.

#### Preparación del Complejo $A_4PdCl_2$

La reacción se realizó en una mezcla de acetona-etanol (10:1), donde se disolvió 0.001 mol de la amina 4 y se adicionó 0.001 mol del tetracloropaldato (II) de potasio en la mínima cantidad de agua. Se dejó agitando hasta la aparición de un precipitado. Se filtró y se lavó con hexano. El producto se recristalizó de una mezcla acetona-hexano y es un polvo de color amarillo, cuyo punto de descomposición es de 220 °C y su rendimiento es de 40 %.

#### Preparación del Complejo $A_5PdCl_2$

La reacción se realizó en acetato de etilo a 60 °C hasta que el paladio empezó a reducirse (el polvo es de color negro) inmediatamente se filtró y se evaporó el acetato de etilo. Se trató el residuo con una mezcla acetona-hexa-

no para cristalizar el producto. Se pusieron a reaccionar 0.001 mol de la amina 5 y 0.001 mol de la sal dicloro bis benzonitrilo de paladio (II) (24). Se obtuvo un polvo de color rojizo cuyo punto de fusión es de 95 °C y su rendimiento 50 %

#### Preparación del Complejo A<sub>6</sub> PdCl<sub>2</sub>

En un matraz redondo se pusieron 0.001 mol de dicloro bis benzonitrilo de paladio (II) y 0.001 mol de la amina 6, se disolvieron en acetona (50 ml) más 2 ml de etanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación y calentamiento a 50 °C hasta el cambio de color de la solución. La reacción tiene marcado olor a benzonitrilo. Se disolvió el residuo en metanol y se añadió gota a gota hexano para que precipitará el complejo. Se filtró y se lavó con hexano. Se obtuvo un polvo de color rojizo cuyo punto de fusión es de 75 °C y el rendimiento fue del 45 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>7</sub>PdCl<sub>2</sub>

A la solución conteniendo 164 mg (0.0005 mol) de tetracloropaladato (II) de potasio en una mezcla de agua-metanol (25:1) se le adiciona la amina 7 como sal (clorhidrato). La solución se calentó hasta 50 °C y se mantuvo así, y a esta temperatura se le adicionó gota a gota una solución que contenía 0.9 g (0.022 mol) de hidróxido de sodio disueltos en 30 ml de agua. Se adicionó hidróxido hasta pH 5 y se mantuvo constante una vez que se llegó a ese pH. Aparece un precipitado el cuál se filtró. El producto se disolvió en acetona y se le adicionó hexano gota a gota para cristalizarle. Se obtuvo un polvo cristalino de color rojizo cuyo punto de fusión es de 109 °C y su rendimiento es del 45 %.

### Preparación del Dicloro bis Benzonitrilo de Paladio (II)

Se preparó, de acuerdo a como está descrito en la literatura (25). En un matraz redondo de 50 ml se disolvieron 1.090 g (0.006 mol) de cloruro de paladio (II) en un pequeño volumen de benzonitrilo, aproximadamente 20 ml, se calentó a una temperatura de 100 °C. La solución fue filtrada y enfriada produciéndose un precipitado, que fue separado por filtración. El sólido obtenido se colocó en un desecador con cloruro de calcio, secando al vacío a una presión de aproximadamente 10 mm de Hg, el rendimiento fue del 80 %.

### PREPARACION DE LOS COMPLEJOS DE PLATINO

#### Preparación del Complejo A<sub>1</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó colocando 50 ml de tolueno en un matraz redondo al que se le agregó 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo de platino (II) con 31 mg (0.130 mmol) de la amina A<sub>1</sub>. La mezcla se calentó a reflujo por 12 hrs, hasta el cambio de color de la solución, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla acetona-hexano, obteniéndose un rendimiento del 33 % de un polvo de color amarillo, cuyo punto de descomposición es de 220 °C.

#### Preparación del Complejo A<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó utilizando 50 ml de tolueno colocados en un matraz redondo junto con 50 mg (0.130 mmol) de la amina A<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a reflujo por 10 hrs, hasta el cambio de color de la solución, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó

de una mezcla diclorometano-metanol, obteniéndose un polvo amarillo de punto de fusión de 70 °C y cuyo rendimiento fué del 35 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>3</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó colocando 50 ml de tolueno en un matraz redondo de 50 ml al que se agregó 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo Platino (II) con 34 mg (0.130 mmol) de la amina A<sub>3</sub>. La mezcla se calentó a reflujo por tres hrs., hasta el cambio de color de la solución, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla acetona-hexano, obteniéndose un polvo de color rojizo, de punto de fusión de 105 °C y el rendimiento fué del 40 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>4</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó utilizando 50 ml de tolueno como disolvente colocado en un matraz redondo junto con 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo platino (II) con 25.85 mg (0.130 mmol) de la amina A<sub>4</sub>. La mezcla se calentó a reflujo por dos hrs., hasta el cambio de color de la solución, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla de acetona-hexano, obteniéndose un polvo café, de punto de descomposición de 170 °C y un rendimiento del 45 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>5</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó en 50 ml de tolueno. Se puso en un matraz redondo 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo platino (II) con 43.80 mg (0.130 mmol) de la amina A<sub>5</sub>. La mezcla se calentó a reflujo por 14 hrs., hasta el cambio de color de la solución lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para-

eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla de acetona-hexano, obteniéndose un polvo de color café de punto de fusión de 65 °C y el rendimiento fué del 38 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>6</sub>PtCl<sub>2</sub>

El complejo se preparó utilizando 50 ml de tolueno colocados en un matraz redondo, al que se le agregaron 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo platino (II) con 45.32 mg (0.130 mmol) de la amina 6. La mezcla se calentó a reflujo por 15 hrs., hasta el cambio de color de la solución, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla acetona-hexano, obteniéndose un polvo de color café oscuro, de punto de fusión de 85 °C y con un rendimiento del 35 %.

#### Preparación del Complejo A<sub>7</sub>PtCl<sub>2</sub>

En un matraz redondo se colocaron 50 mg (0.130 mmol) de dicloro bis benzonitrilo platino (II) con 27.63 mg (0.130 mmol) de la amina 7 y 50 ml de tolueno, la mezcla se calentó a reflujo por 24 hrs., hasta el cambio de color y la formación de un precipitado de color café oscuro, lo que indica el término de la reacción. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se lavó el residuo con hexano para eliminar el benzonitrilo. El complejo se cristalizó de una mezcla acetona-hexano, obteniéndose un polvo de color café oscuro con un punto de fusión de 84 °C y el rendimiento del 28 %.



**RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PARTE EXPERIMENTAL**

**TABLA 13. Diaminas con Radicales Terpénicos**

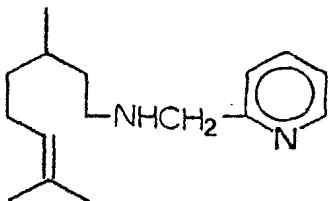
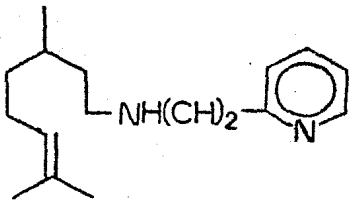
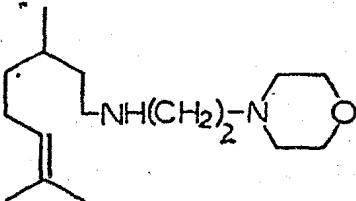
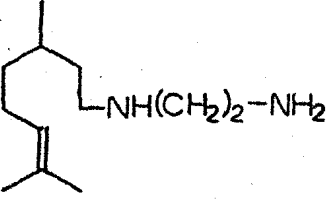
Nombre y estructura	Símbolo	PM	pto. eb. presión (mm Hg)
	A <sub>1</sub>	244.87	65/15
<p>N-(3,7-dimetil-6-octenil)-2-piridin metano amina</p>			
	A <sub>2</sub>	254.57	95/15
<p>N-(3,7-dimetil-6-octen-il)-2-piridin etano diamina</p>			
	A <sub>3</sub>	268	110/15
<p>N-(3,7-dimetil-6-octen-il)-4-morfolin etano amina</p>			
	A <sub>4</sub>	198	45/15
<p>N-(3,7-dimetil-6-octen-il) etano diamina.</p>			

TABLA 13. Continuación

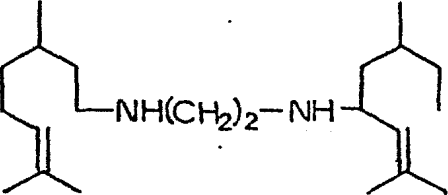
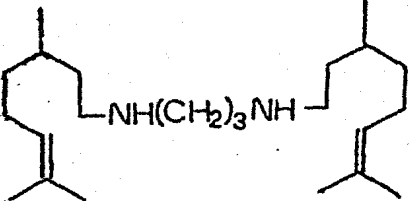
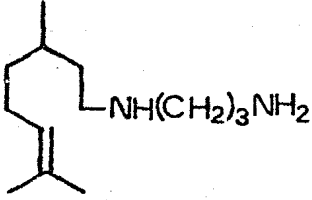

Nombre y estructura	Símbolo	PM	pto. eb presión (mm Hg)
	A <sub>5</sub>	336	32/3
<p>N,N-(bis-(3,7-dimetil-6-octen-il)) etano diamina</p>			
	A <sub>6</sub>	350	ac/base
<p>N,N-(bis(3,7-dimetil-6-octen-il)) propano diamina</p>			
	A <sub>7</sub>	212	ac/base
<p>N-(3,7-dimetil-6-octen-il) propano diamina</p>			

TABLA 14. Complejos de Pd (II) que contienen diaminas con radicales  
 terpénicos

COMPLEJOS	COLOR	p. f. ( °C)	p. desc. ( °C)	$\Lambda_M^*$ ( ohm <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> )
A <sub>1</sub> PdCl <sub>2</sub>	amarillo		180	0.739
A <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	amarillo		200	7.399
A <sub>3</sub> PdCl <sub>2</sub>	Amarillo limón		210	35.7
A <sub>4</sub> PdCl <sub>2</sub>	café		220	14.3
A <sub>5</sub> PdCl <sub>2</sub>	café-amarillo	95		17
A <sub>6</sub> PdCl <sub>2</sub>	café-rojizo	75		10.1
A <sub>7</sub> PdCl <sub>2</sub>	rojo	109		15.6


 Conductividad Molar

\* Se determinaron en N,N dimetil formamida a 23 °C

TABLA 15. Complejos de Pt (II) que contienen diaminas con radicales

terpénicos

COMPLEJOS	COLOR	p.f. (°C)	p.desc. (°C)	$\Lambda_M$ * ( $\text{oh}^1 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ )
$A_1 \text{PtCl}_2$	verde		220	0.710
$A_2 \text{PtCl}_2$	naranja	70		1.316
$A_3 \text{PtCl}_2$	rojo-naranja	105		1.171
$A_4 \text{PtCl}_2$	café claro		170	0.909
$A_5 \text{PtCl}_2$	rojo	65		0.669
$A_6 \text{PtCl}_2$	café	85		0.823
$A_7 \text{PtCl}_2$	café oscuro	84		0.784

$\Lambda_M$  Conductividad Molar

\* se determinaron en acetona a 23 °C

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Ligantes :

### a) Espectros de Masas

Los espectros de masas de las diaminas dieron los siguientes datos :

Para la diamina uno se observó un incremento de dos unidades del peso molecular con respecto al ión padre. La diamina dos presenta un incremento de cuatro unidades de peso molecular con referencia al ión padre; en la diamina - de tres el ión padre concuerda con el peso molecular del compuesto.

La diamina cuatro no dio información su espectro debido a polimeriza-- ción del compuesto con el calor, sin embargo su espectro de infrarrojo (fig. 7) presenta las bandas características para este compuesto al igual que su espectro de RMN-H que da todas las señales correspondientes a esta diamina.

La diamina cinco si presenta ión padre y concuerda con el peso molecular esperado; en la diamina seis su espectro de masas no da información ya - que el compuesto se polimeriza con el calor, pero su espectro de infrarrojo y - resonancia magnética nuclear (fig. 9) presentan todas las bandas y señales - esperadas para este compuesto; la diamina siete presenta un ión padre con una diferencia de dos unidades más con referencia al peso molecular esperado.

### b) Espectros de Infrarrojo :

Las diaminas obtenidas son enlistadas en la tabla 13. En los espectros de infrarrojo se observan absorciones, en la región característica de la vibra- ción longitudinal N-H, alrededor de  $3450-3150\text{ cm}^{-1}$ , presentándose como una banda ancha, esto se puede deber a la combinación de las bandas característi- cas de las aminas primarias N-H de alargamiento y acortamiento entre  $3500 - 3000\text{ cm}^{-1}$ . También están presentes las bandas correspondientes a las vibra-

ciones de flexión N-H en la región de  $1675-1500\text{ cm}^{-1}$ . En el caso de la amina tres que presenta un anillo de morfolina en la molécula, está presente también una banda de alargamiento C-O a  $1120\text{ cm}^{-1}$ .

Las diaminas también presentan la banda característica de la vibración C=C a  $1670-1690\text{ cm}^{-1}$ , así como la banda de los alquenos trisustituídos, en la región de  $840-790\text{ cm}^{-1}$  aunque en algunos de los espectros se presentan un poco más abajo de esta región, aproximadamente a  $760\text{ cm}^{-1}$  y la otra a  $840\text{ cm}^{-1}$ .

En las diaminas 1 y 2 se observan las bandas de alargamiento C-H a  $2872-2962\text{ cm}^{-1}$  alifático y  $3008\text{ cm}^{-1}$  aromático, así como las bandas de alargamiento anular C-C, C-N a  $1430-1600\text{ cm}^{-1}$  y las bandas de flexión C-H fuera del plano a  $703-748\text{ cm}^{-1}$  para los anillos de piridina.

Como se puede observar (figs. 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10) no presentan las aminas bandas de iminas ni tampoco de aldehído, por lo que se puede decir que no hay mezclas de materias primas y que la reducción se llevó a cabo completamente (tabla 16).

### c) Espectros de Resonancia Magnética Nuclear :

Los espectros de RMN-H de las diaminas presentan las señales características a los hidrógenos de los metilo ( $0.9-1.7\text{ ppm}$ ) y de los metilenos alifáticos a  $2.2-2.75\text{ ppm}$  y las señales que corresponden a las aminas secundarias de  $1.7-3.5\text{ ppm}$ , las señales pertenecientes al hidrógeno de la doble ligadura trisustituída. Esta señal se puede tomar como la huella de identificación del compuesto ya que es una señal triple característica.

Sin embargo en la amina cinco y en la amina siete esta señal es complicada. Pero al observar los espectros, se pueden apreciar las señales características de los gem-dimetilos unidos a la doble ligadura trisustituída a  $1.65$  y  $1.75\text{ ppm}$ , además los espectros de infrarrojo presentan la banda ca-

racterística de alqueno trisustituido a  $760\text{ cm}^{-1}$  y no se observan bandas extrañas en estos compuestos.

En los espectros de masas de estas diaminas se puede ver que para la diamina cinco hay una señal que concuerda con el ión molecular y en el de la diamina siete el ión padre presenta dos unidades más del peso molecular esperado (tabla 17).

### Complejos de Paladio (II)

#### a) Espectros de Infrarrojo :

Los complejos de Paladio (II) son enlistados en la tabla 14. Para estos complejos se observan las bandas características correspondientes a la unión Pd-N que se presenta a  $516-450\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo estas bandas son anchas y débiles y no de intensidad media como se podría esperar para los complejos -- del tipo (Pd $\text{enCl}_2$ ). Esto probablemente se debe a que las diaminas están sustituidas por un radical muy largo y esto disminuye de intensidad las bandas Pd-N (fenómeno que ha sido descrito por Chatt J.(31); Adams D.M. (32) y Nakamoto K. (33).

Las señales correspondientes a la unión Pd-Cl ( en el isómero "cis" se presentan dos bandas alrededor de  $320\text{ cm}^{-1}$  y en el isómero "trans" una banda en la misma región (34) ), en la región de  $350-300\text{ cm}^{-1}$  están presentes en estos compuestos en forma de una banda ancha con hombros y no como las bandas separadas en complejos del tipo cis-(Pd $\text{enCl}_2$ ). Esta banda se podría confundir, con un complejo "trans" pero, la banda de este no es ancha. La explicación de que se presente una sola banda con hombros en estos sistemas probablemente se deba a que los sustituyentes presentes en las diaminas afectan la señal de la vibración Pd-Cl, posiblemente combinándose o sobreponiéndose



esta de tal manera que se observa una señal ancha con varios componentes - (hombros) (tabla 18).

b) Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

Debido a la insolubilidad que presentan los complejos en los disolventes deuterados de uso común, no se pudieron obtener los espectros de RMN-H de estos compuestos.

c) Conductimetría :

Se determinó la conductimetría molar a estos compuestos para saber si eran electrolitos o no electrolitos, ya que es muy importante que los complejos no presenten carga para facilitar su absorción. Los valores obtenidos de la medición de la conductimetría molar de los complejos indican que son no electrolitos (26) (tabla 18).

Complejos de Platino (II)

a) Espectros de Infrarrojo:

Los complejos de Platino (II) son enlistados en la tabla 15. Para estos complejos se observan las bandas correspondientes a los de la unión Pt-N que se presenta a  $450-545\text{ cm}^{-1}$ . Estas bandas también se presentan como bandas anchas y débiles y no de intensidad media, como se podría suponer para complejos del tipo  $(\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2)$ . Esto se debe a los sustituyentes presentes en las diaminas en forma similar a la de los complejos de Pd.

Las bandas pertenecientes a la unión Pt-Cl (el isómero "cis" presenta dos bandas y el isómero "trans" una banda (34) ) en la región de  $282-330\text{ cm}^{-1}$ , se presentan como una banda ancha con hombros en forma similar al caso de los complejos de Paladio.

b) Espectros de Resonancia Magnética Nuclear :

Los espectros de RMN-H no se pudieron obtener debido a la insolubili  
dad de los complejos en los disolventes deuterados de uso común.

c) Conductimetría

La conductimetría molar de los complejos se midió para determinar si  
eran especies cargadas o no ya que esto influye en la absorción del compues\_  
to en el organismo. Los valores obtenidos de la medición de la conductimetría  
molar de los complejos indican que no son electrolitos (26).

T A B L A 16 . Bandas características que presentan las aminas en el infrarrojo

AMINAS	NH( $\text{cm}^{-1}$ )	NH( $\text{cm}^{-1}$ )	C-H( $\text{cm}^{-1}$ ) (aromático)	C=C ( $\text{cm}^{-1}$ )	C=C( $\text{cm}^{-1}$ )	C-O-C( $\text{cm}^{-1}$ )
A <sub>1</sub>	3320	1575	3060 3020	1600	1670	
A <sub>2</sub>	3320	1570	3060 3020	1590	1670	
A <sub>3</sub>	3320				1670	1120
A <sub>4</sub>	3350	1620			1670	
A <sub>5</sub>	3305			1600	1670	
A <sub>6</sub>	3300				1670	
A <sub>7</sub>	3350	1575			1650	

T A B L A 17. Señales características que presentan las aminas en RMN-H

AMINAS	C=C(ppm)	NH(ppm)	CH <sub>3</sub> (ppm)	CH <sub>2</sub> (ppm)	CH <sub>2</sub> (ppm)	
					anillo	aromático
A <sub>1</sub>	5.09	1.92	1.6 1.7 0.9	2.7		7.25 7.6 8.5
A <sub>2</sub>	5.09	1.8	0.9 1.6 1.7	2.5		7.25 7.6 8.5
A <sub>3</sub>	5.09	interferido	0.9 1.6 1.7	2.5	2.7 3.65	
A <sub>4</sub>	5.10	2.25 3.5	0.9 1.6 1.7	2 2.7		
A <sub>5</sub>	4.75	2.56	0.9 1.6 1.7	2.6 2.75		
A <sub>6</sub>	5.10	3.12	0.9 1.6 1.7	2.4 2.6		
A <sub>7</sub>	4.8	2.4	0.9 1.6 1.7			

T A B L A 18. Bandas características que presentan los complejos de Pd (II) en IR

COMPLEJO	N-H (cm <sup>-1</sup> )	C=C(cm <sup>-1</sup> )	C-O-C(cm <sup>-1</sup> )	N-Pd(cm <sup>-1</sup> )	Cl-Pd(cm <sup>-1</sup> )
A <sub>1</sub> PdCl <sub>2</sub>	3160 3100	1650		420 485	330 320
A <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	3260 3125	1660		450	330 325
A <sub>3</sub> PdCl <sub>2</sub>	3150	1620	1120	450	330 320
A <sub>4</sub> PdCl <sub>2</sub>	3121	1650		440	330 315 299
A <sub>5</sub> PdCl <sub>2</sub>	3120	1650		440	330 325
A <sub>6</sub> PdCl <sub>2</sub>	3180	1650		450	320 310 290
A <sub>7</sub> PdCl <sub>2</sub>	3200	1620		460	325 310 290

**T A B L A 19. Bandas características que presentan los complejos de Pt (II) en IR**

<b>COMPLEJO</b>	<b>N-H(cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>C=C(cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>C-O-C(cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>N-Pt (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Cl-Pt (cm<sup>-1</sup>)</b>
<b>A<sub>1</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3340 3140	1650		545 490	330 282 240
<b>A<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3260 3200	1650		450	330 310
<b>A<sub>3</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3320 3160	1650	1110	440	320 310
<b>A<sub>4</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3310 3180	1640		550	325 320
<b>A<sub>5</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3350 3180	1650		550	320 310 290
<b>A<sub>6</sub>PtCl<sub>2</sub></b>	3350 3180	1650		550	330 320 290

## CONCLUSION

Se cumplió el objetivo propuesto, ya que se sintetizaron y caracterizaron 21 compuestos nuevos (tablas 16, 17, 18 , 19)

En base a los resultados anteriormente discutidos se puede concluir que se cumplió la hipótesis de trabajo ya que :

Se sintetizaron e identificaron siete diaminas con radicales de origen terpénico, que se usaron como ligantes acarreadores, en los complejos-obtenidos .

Se sintetizaron e identificaron siete complejos de Paladio (II), los cuales se usaron para fijar las condiciones de reacción para los homólogos de platino .

Se sintetizaron e identificaron siete complejos de Platino (II), a los cuales se les harán estudios farmacológicos posteriores .

## PROPUESTAS

Una vez que el Instituto de Química tenga divisas, se mandaran los complejos de Pt(II) a Alemania para que se les realice el analisis elemental

Para aumentar la solubilidad de los complejos de Platino (II) sintetizados se recomienda que se preparen los derivados de malonato de estos compuestos.

Los complejos de Platino (II) seleccionados se mandarán a una Institución en los Estados Unidos de Norteamérica para ser probados farmacológicamente y si su actividad es buena en preclínica.



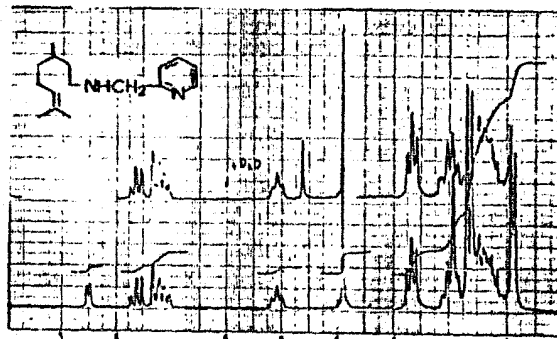
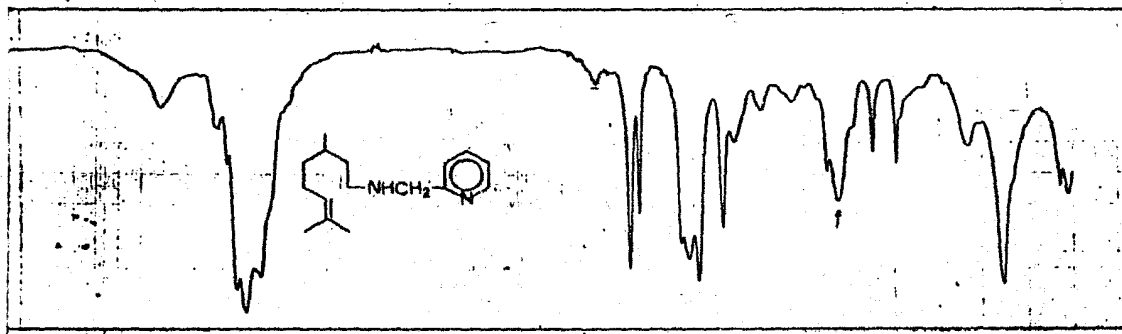


Fig. 4 N-(3, 7-dimetil-6-octen-11)-2-piridin metano amina

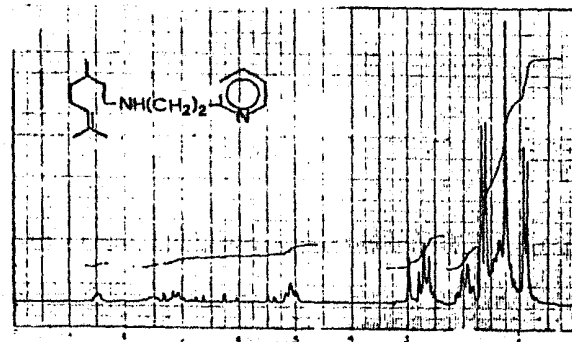
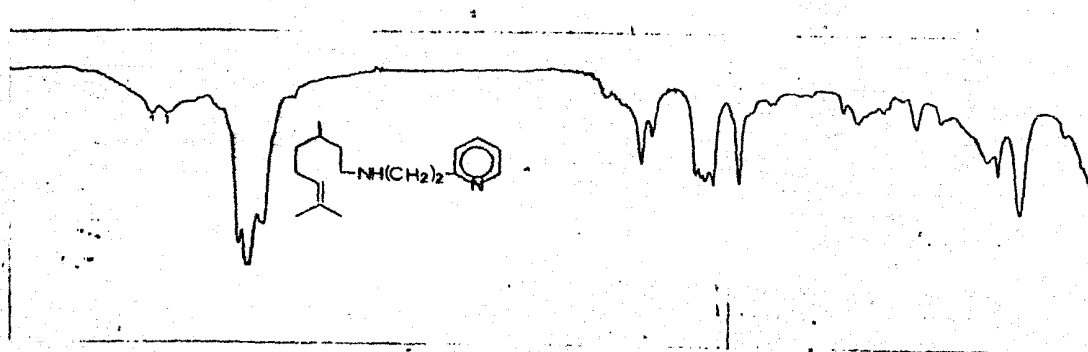


Fig. 5

*N*-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-2-piridin etano amina

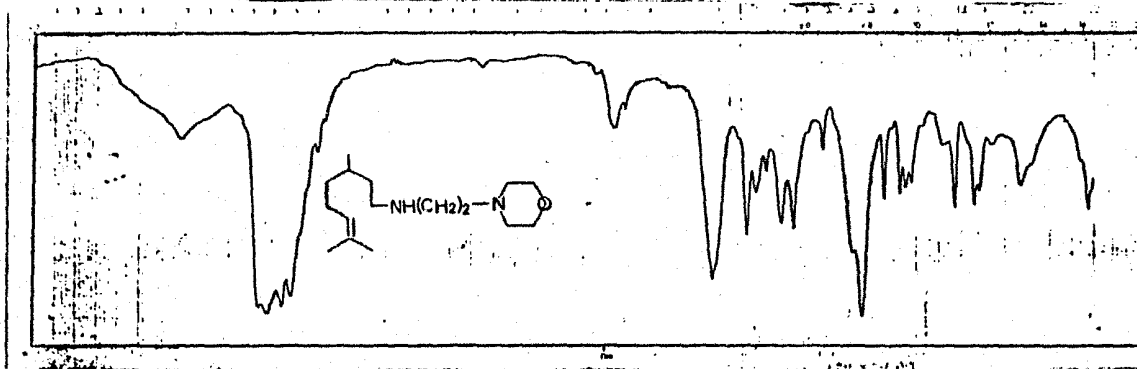


Fig. 6 N-(3,7-dimetil-6-octen-1l)-4-morfolin etano amina

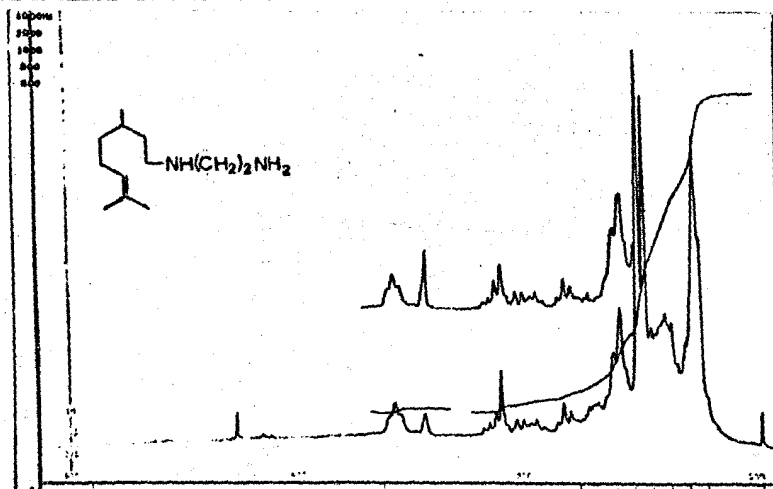
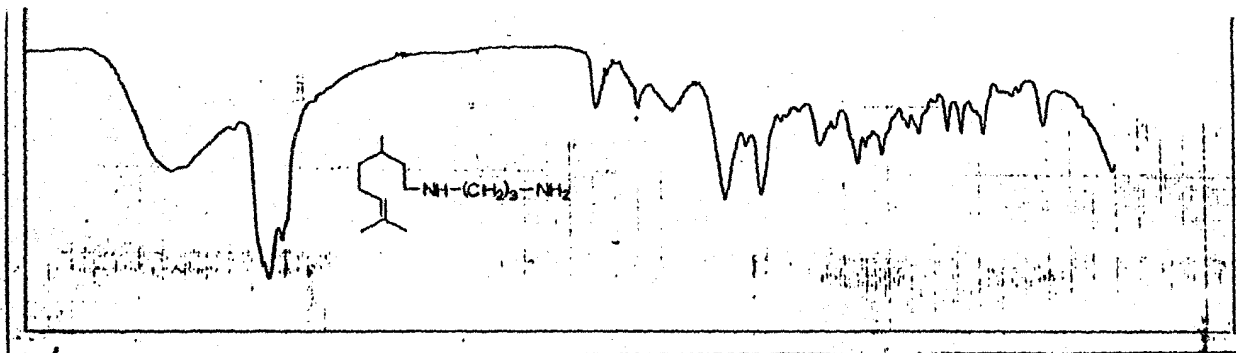


Fig. 7 N-(3,7-dimetil-6-octen-1l) etano diamina

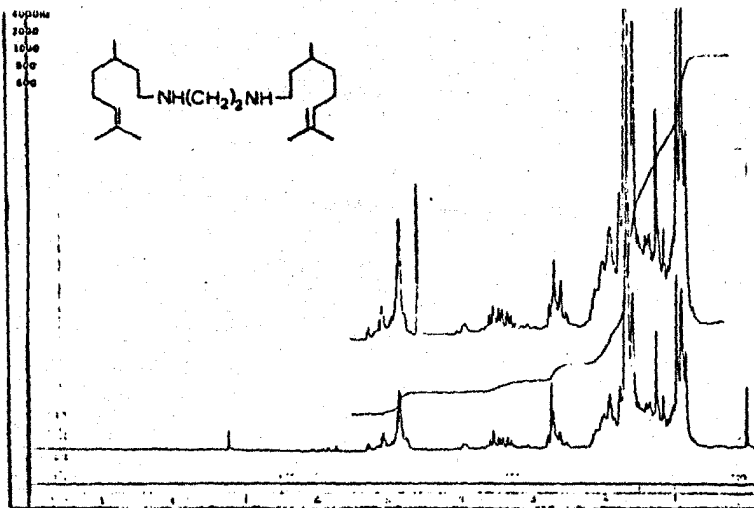
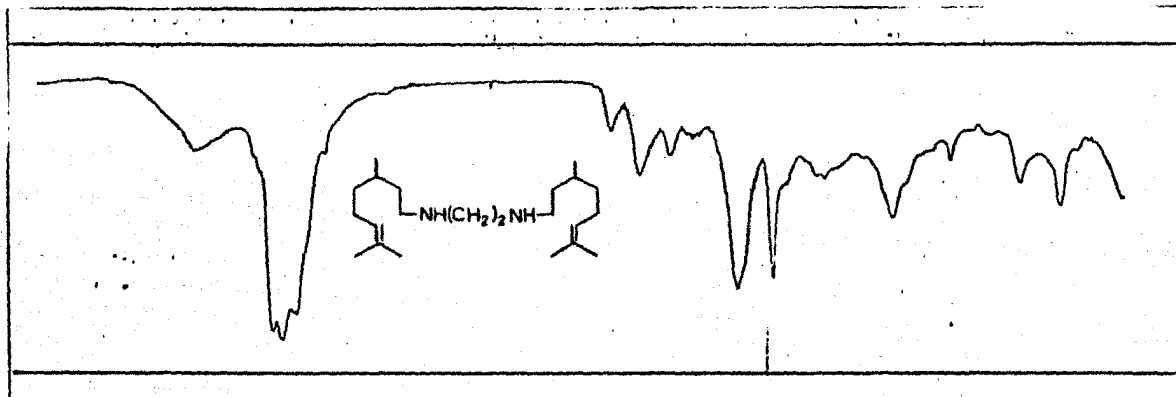


Fig. 8 *N,N*-(bis-(3,7-dimetil-6-octen-1l)) etano diamina

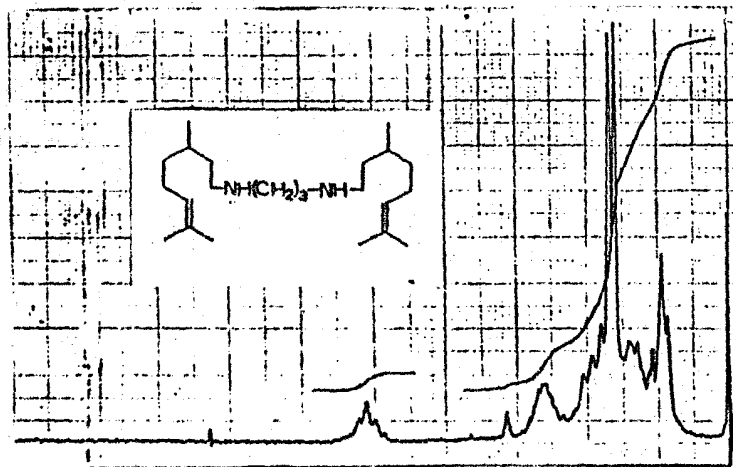
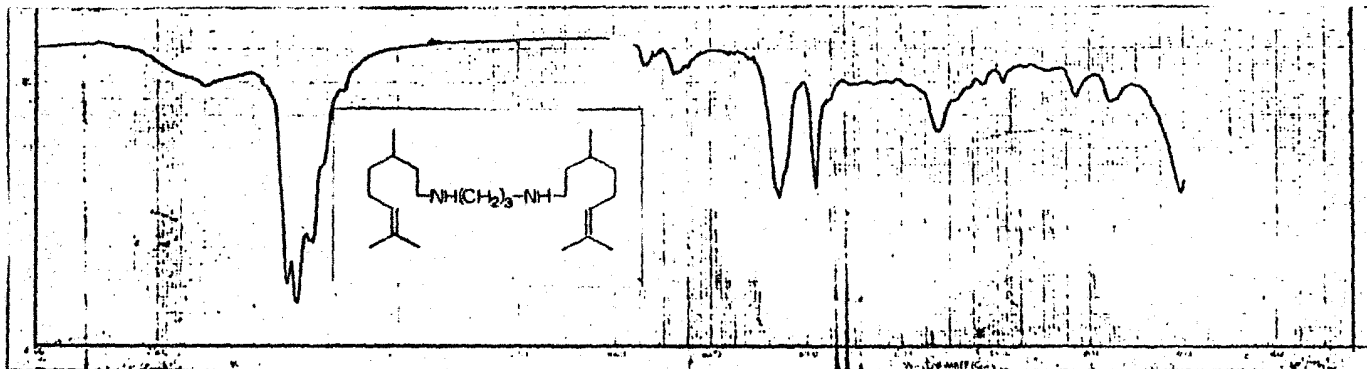


Fig. 9

*N,N*-(bis(3,7-dimetil-6-octen-1l)) propano diamina

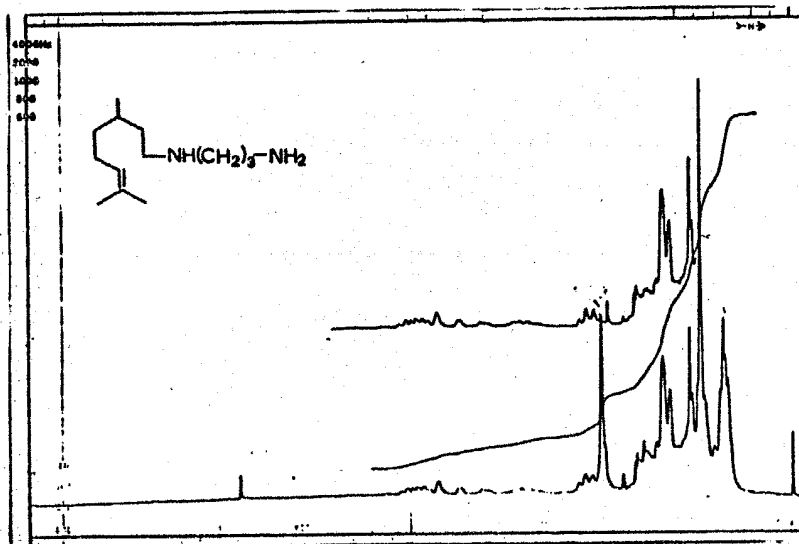
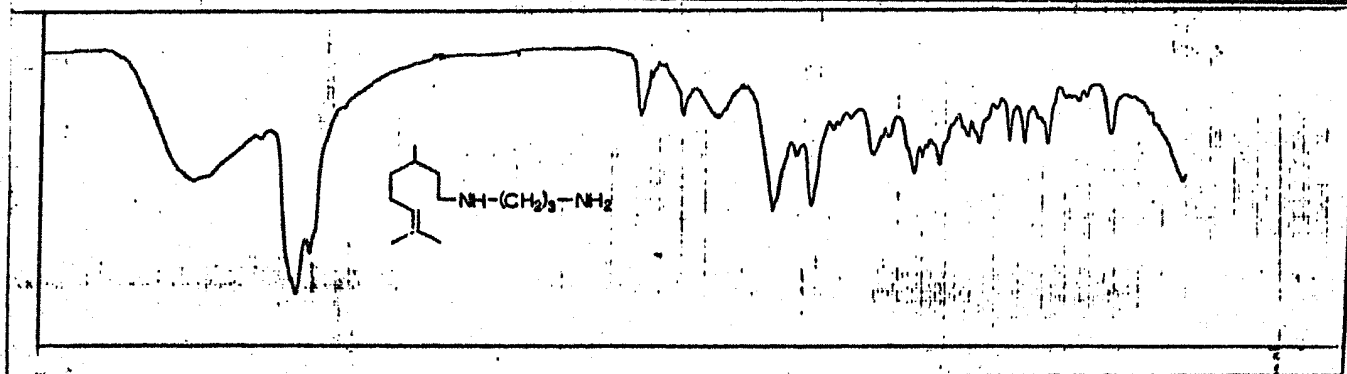


Fig 10 N-(3,7-dimetil-6-octen-1-yl)propano diamina

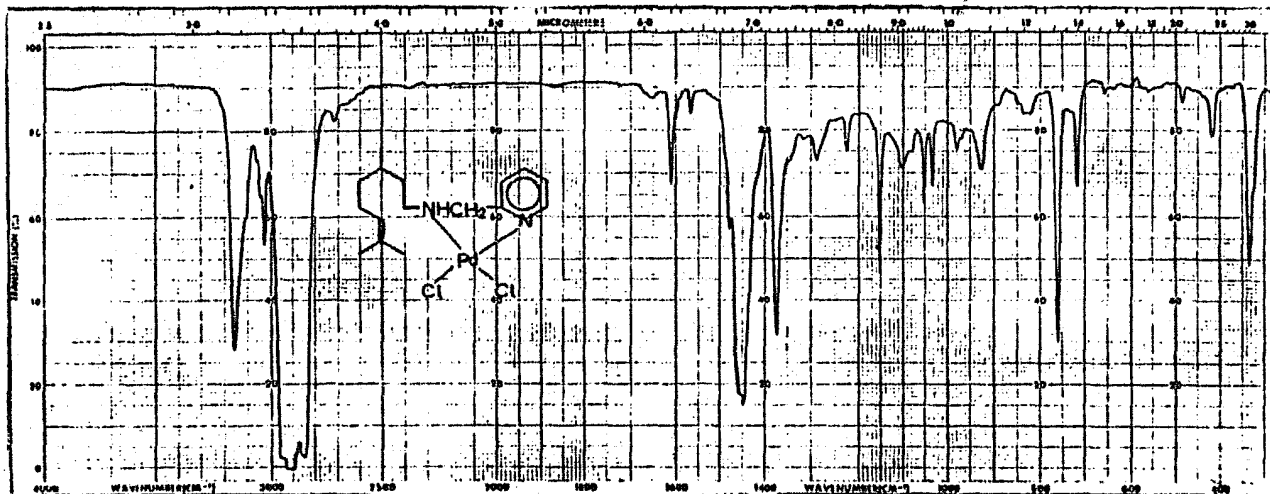


Fig. 11 COMPLEJO A<sub>1</sub>PdCl<sub>2</sub>



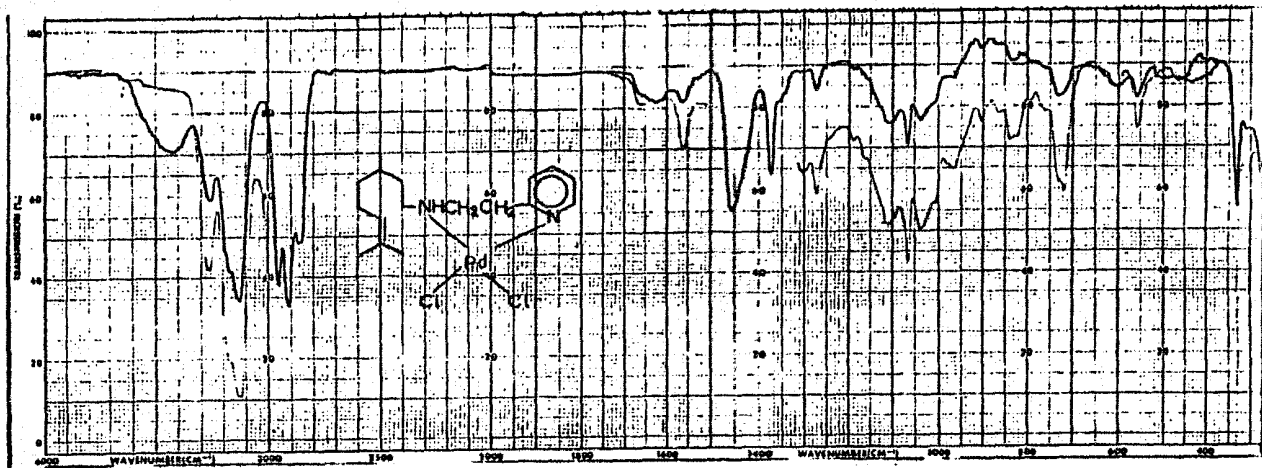


Fig. 12

COMPLEJO  $A_2PdCl_2$

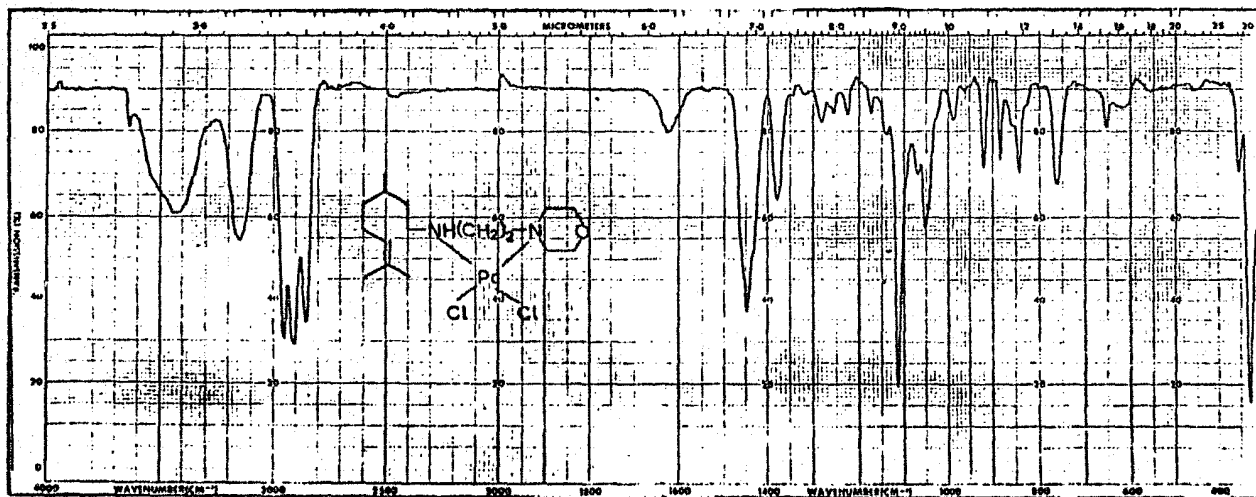


Fig. 13      COMPLEJO       $A_3PdCl_2$

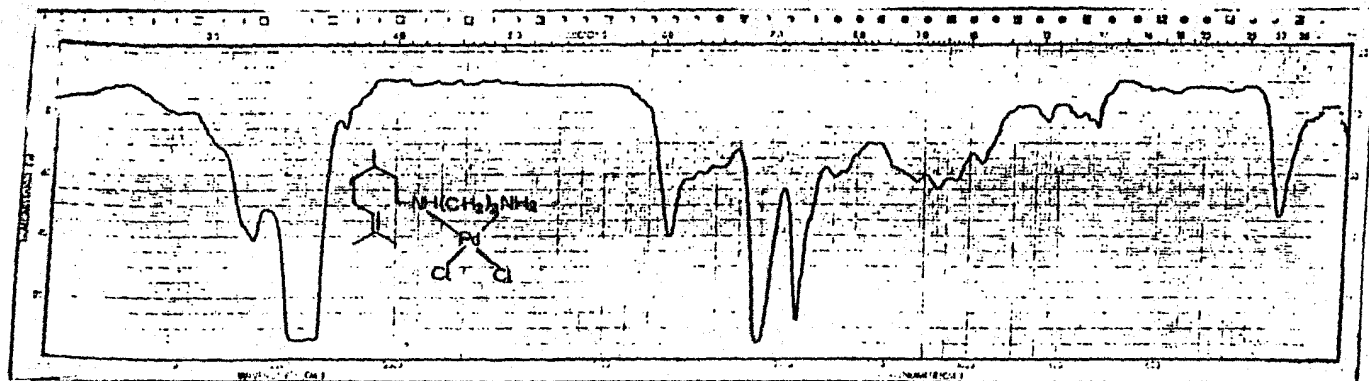


Fig. 14 Complejo  $A_4PdCl_2$

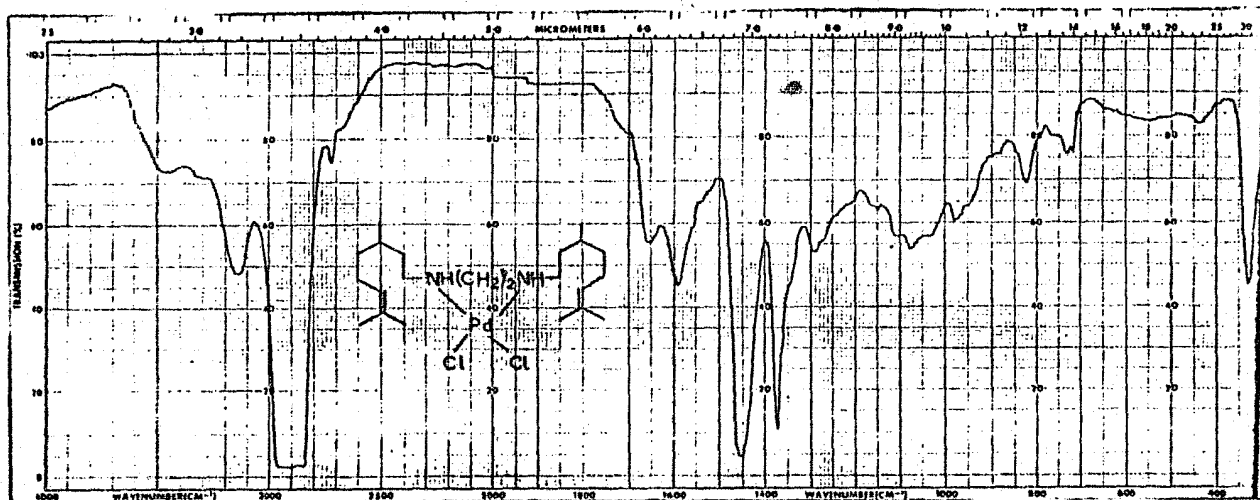


Fig. 15 COMPLEJO  $A_5PdCl_2$

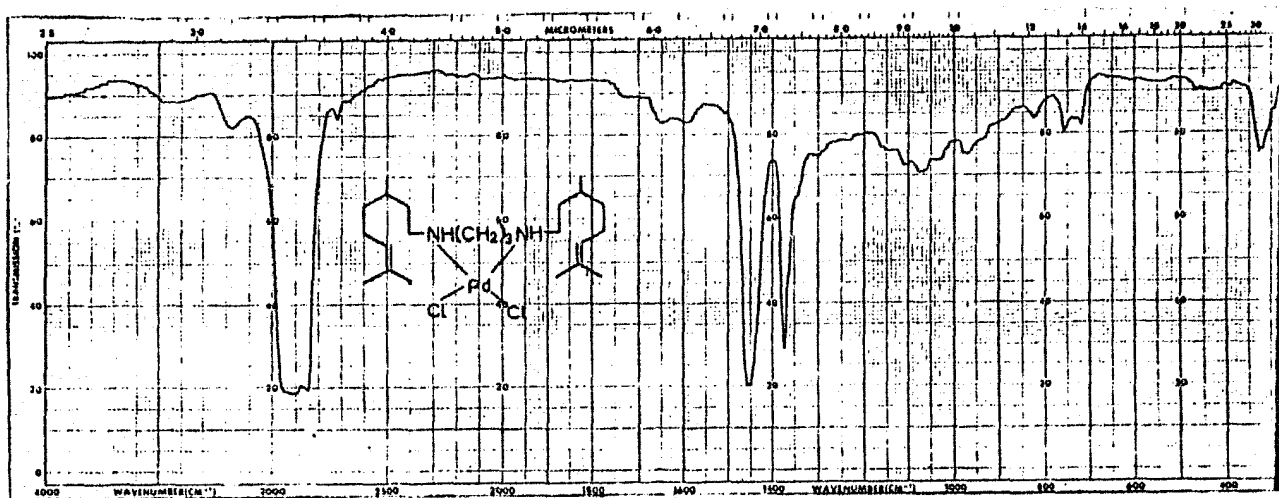


Fig. 16 COMPLEJO  $A_6PdCl_2$

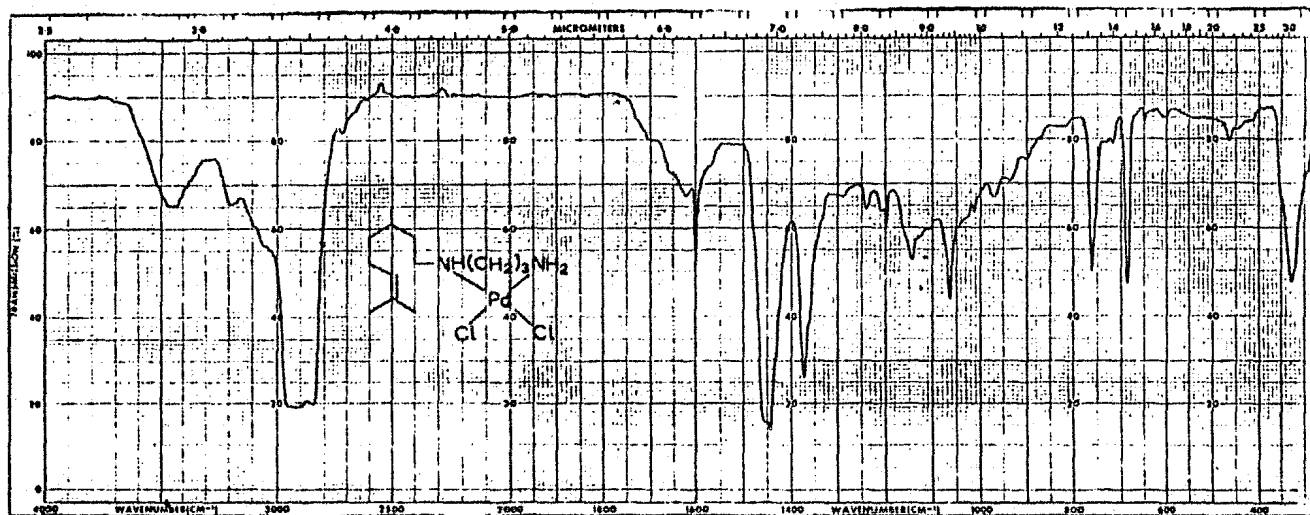


Fig. 17

COMPLEJO

$A_7PdCl_2$

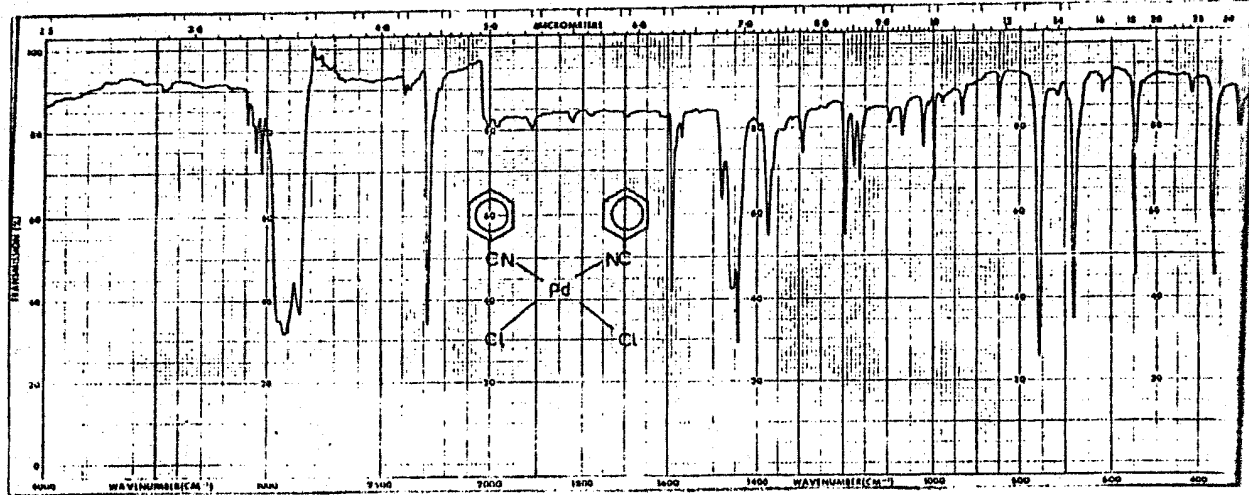


Fig. 18 Diclora bis benzonitrilo de paladio (II)

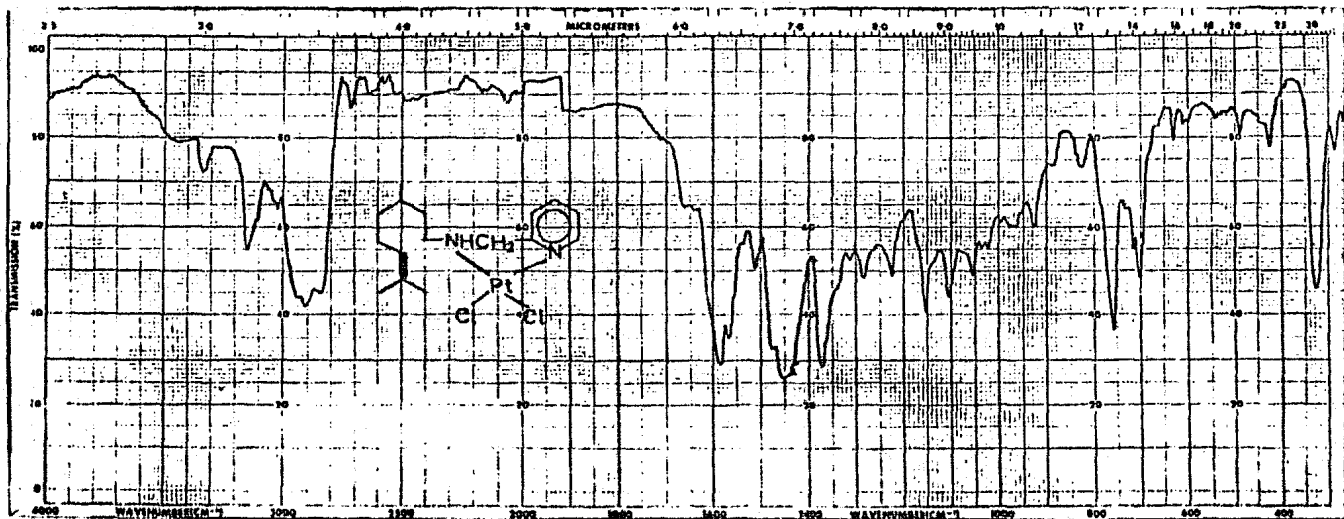


Fig. 19 COMPLEJO  $A_1PtCl_2$



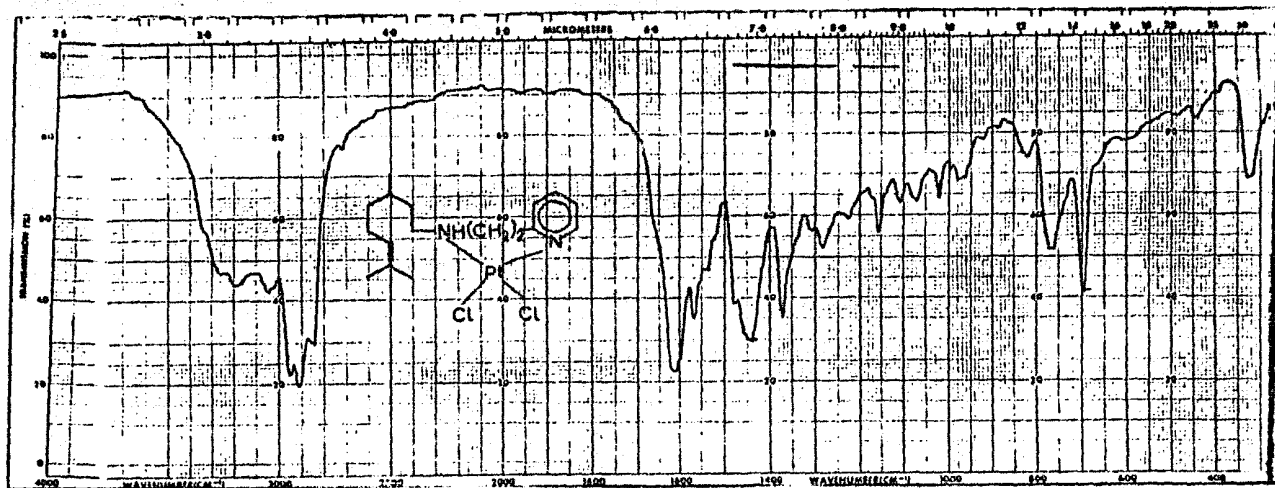


Fig. 20 COMPLEJO  $A_2PtCl_2$

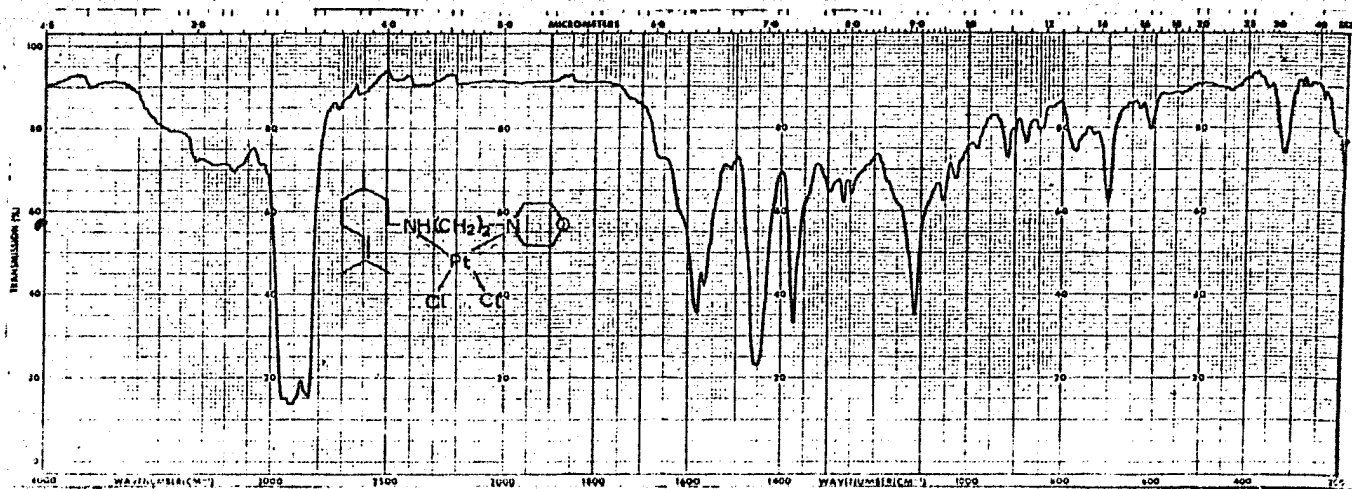


Fig. 21 COMPLEJO  $A_3PtCl_2$

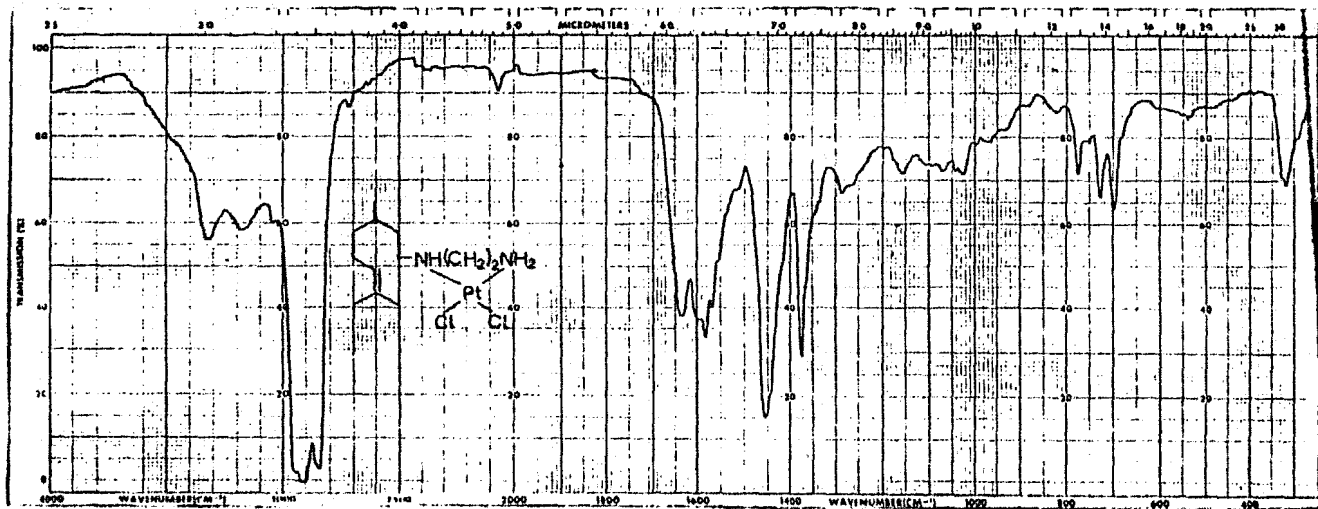


Fig. 22 COMPLEJO  $\text{A}_4\text{PtCl}_2$

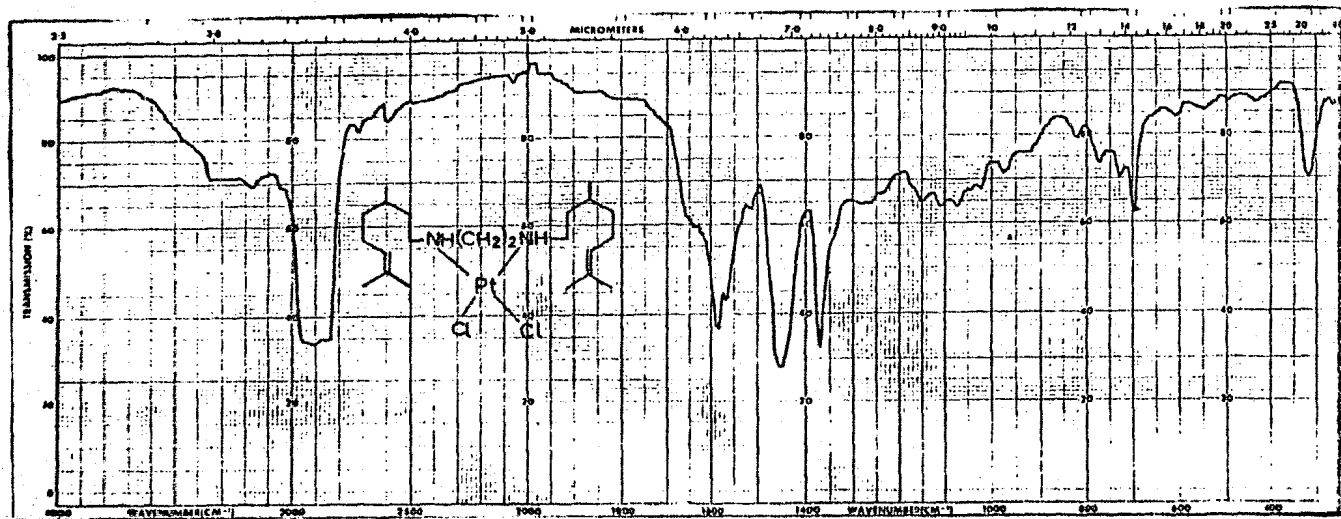


Fig. 23 COMPLEJO  $A_5PtCl_2$

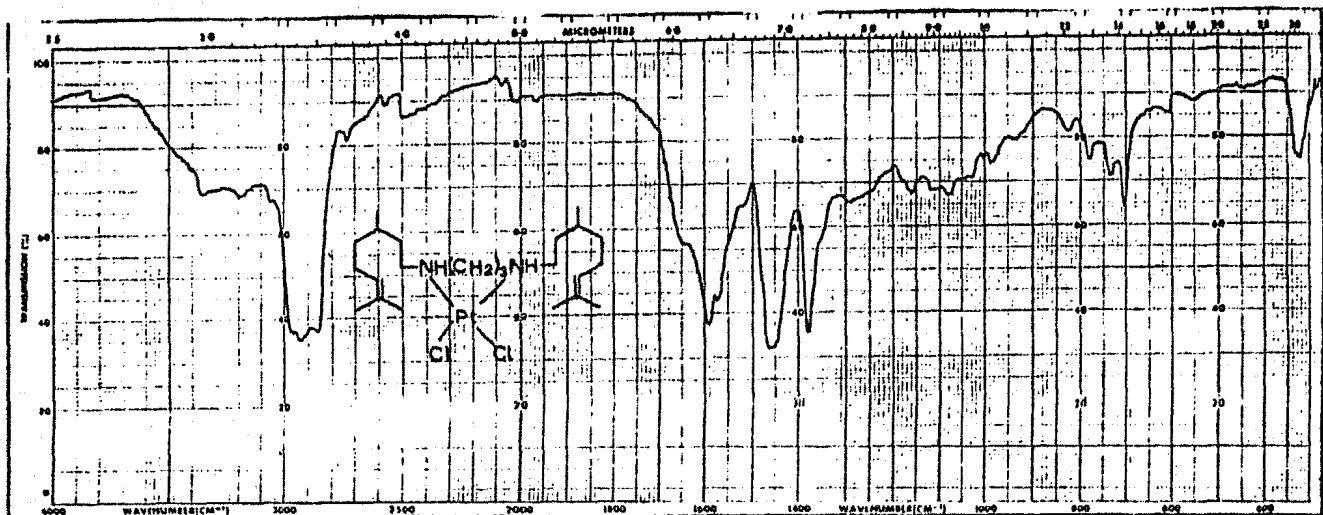


Fig. 24 COMPLEJO  $A_6PtCl_2$

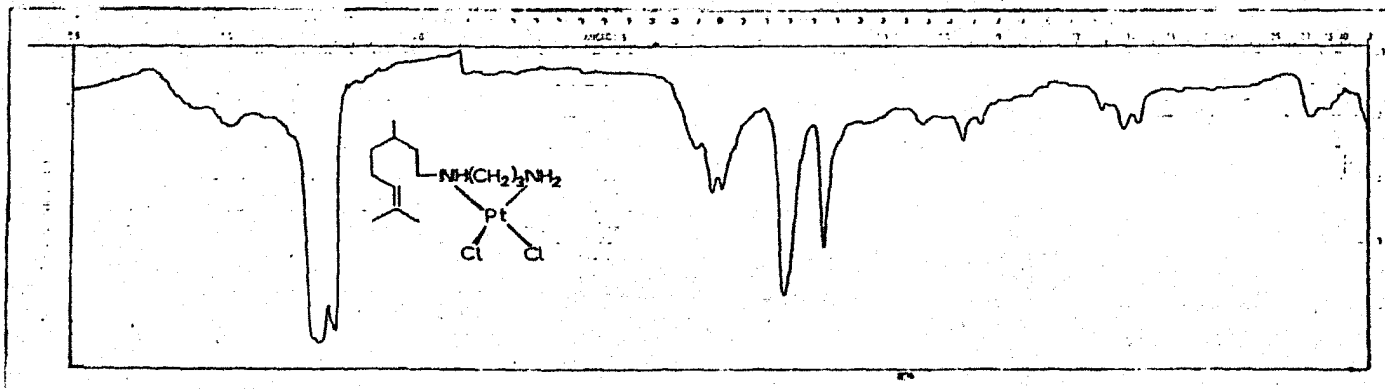


Fig. 25

COMPLEJO

A<sub>7</sub>PtCl<sub>2</sub>

BIBLIOGRAFIA

1.- Litter, M.

Farmacologia General

2a edición Ed. El Ateneo

Buenos Aires, Argentina (1976)

pags. 120-135

2.- Haghghi, S and Mc Auliffe. Reviews in Inorganic Chemistry. vol. 3,  
291-351 (1981)

3.- Rosenberg, B. Die Naturwissenschaften. vol. 60, 399-406 (1973)

4.- Schrauzer G.N. (editor)

Inorganic and Nutritional Aspects of cancer

Ed. Plenum Press

New York and London (1979)

pags. 129-161

5.- Sartorelli C. Alan (editor)

Cancer Chemotherapy

Ed. American Chemical Society

Washington D.C. 1976

pags. 1-114

6.- Stetsenko, A.I.; Presnov M.A.; and Konovalova A.L. Russian Chemical  
Reviews, 50, (4), 353-367 (1981)

7.- Rosenberg B.; Van Camp L. and Grimley B. Eugene. J. Biology Chem.  
vol. 242, (6), 1347-1352 (1967)

8.- Searle, C.E. . Chemistry in Britain, vol. 6, (5), (1970)

9.- Stock, J. A. . Chemistry in Britain, vol. 6, (11) (1970)

10.- Litter, M

Compendio de Farmacologia

2a edición Ed. El Ateneo

Buenos Aires, Argentina (1975)

pags. 120-135

11.- Filipski J.; Kohn K. W.; Prather R. and Bonner W.M. Science, vol. 204

181 (1979)

12.- Zwelling L.A. ; Filipski J. ; and Kohn K.M. Cancer Res., vol. 39

4989 (1979)

13.- Leh F.K.V. and Wolf W. J. Pharmaceutical Sciences, vol. 65, 315 (1976)

14.- Das M. and Livingstone S.E. J. Cancer, 37, 466 (1978)

15.- Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry

Ed. AP Vol. 3 1961 pp 46-56

Editores: H.L. Emeleus

A.G. Sharpe

16.- Patai, S (editor)

The Chemistry of the Carbod-Nitrogen Double Bond

Ed. Interscience

New York, 1970

pp 64-83

17.- Patai, S (editor)

The Chemistry of the Carbonyl Group

Ed. Interscience

New York, 1970

pags. 600-614



18.- Patai, S. (editor)

The Chemistry of Carbonyl Group

Ed. Interscience

New York 1970

vol. 2 pp 55-58

19.- Layer W. R.. Chem. Rev. , vol. 63, 489-510 (1963)

20.- Pataia, S (editor)

The Chemistry of the Amino Group

Ed. Interscience

New York, N.Y. 1968

Cap. # 7

21.- March J.

Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure

Ed. Mc Graw-Hill 2a edición

Japon, 1977

pag. 835

22.- Carey and Sundberg

Advanced Organic Chemistry

Partes A y B

Ed. Plenum Press

New York, 1977

pp 21 y,23

23.- Simonsen J.

The Terpenes

2a edición

Ed. Cambridge, University Press

Cambridge, Inglaterra 1953

pp 71-82

24.- Basolo F. and Pearson G.R.

Mechanisms of Inorganic Reactions. A study of Metal Complexes  
in solution

2a. edición Ed. John Wiley and Sons Inc

New York 1978

pp 351-410

25.- Kharasch M.S.; Seyler R.C. and Frank R. . J. Am. Chem. Soc., 60,  
882 (1938)

26.- Geary W.J. Coordination Chemistry Reviews, vol. 7, 81-114 (1971)

27.- Huheey E. James

Inorganic Chemistry. Principles of Structure and Reactivity

2a. edición Ed. Harper and Row, Publishers

New York 1981

pp 489-510

28.- Perrin D.D.; Armarego W.L.F.; and Perrin R.D.

Purification of Laboratory Chemicals

2a. edición Ed. Pergamon Press

London, 1980

29.- AMA DRUG EVALUATIONS

AMA Department of Drugs

Ed. American Medical Association

Chicago, Illinois, 1978

pages. 1179

30.- Basolo F. y Johnson R.

Química de los Compuestos de Coordinación

2a. edición Ed. Reverté Barcelona, España 1975

31.- Chatt, J.; Duncanson L.A. and Venanzi L.M. . J. Chem. Soc., 4456

(1955)

32.- Adams D.M.; Chatt, J. and Shaw B. . J. Chem. Soc., 2047 (1960)

33.- Nakamoto K.; Mc Carthy P.J. and Behnke G.T., Inorg. Chem., vol. 4

36 (1965)