



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Estudio de la relación Estructura-Actividad en compuestos mixtos de rutenio (II) de tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E}-\text{E})\text{Cl}_x$ ”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ERIKA LORENA CEDILLO GUTIÉRREZ

TUTOR

DR. VÍCTOR MANUEL UGALDE SALDIVAR

FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., DICIEMBRE 2018



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Francisco Henández Luis	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Antonio Ortiz Frade	CIDETEC-Qro.
Vocal	Dr. José Luis Medina Franco	Facultad de Química, UNAM
Secretaria	Dra. Karina Martínez Mayorga	Instituto de Química, UNAM

SUSTENTANTE

Q. Erika Lorena Cedillo Gutiérrez

ASESOR

Dr. Víctor Manuel Ugalde Saldívar

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIOS 05, 210, 215. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NÚCLEAR, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Durante su desarrollo, este trabajo se presentó en los eventos académicos:

- ❖ Encuentro de Química Inorgánica EQI-2017, que se llevó a cabo del 5 al 8 de septiembre del 2017, en Hermosillo, Sonora, México.
Presentación de poster: “Estudio de la relación Estructura-Actividad en compuestos mixtos de rutenio (II) de tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E}-\text{E})\text{Cl}_x]$ ”
- ❖ 52° Congreso Mexicano de Química y 36° Congreso Nacional de Educación Química, que se llevó a cabo del 26 al 29 de septiembre del 2017 en Puerto Vallarta, Jalisco, México.
Presentación de poster: “Estudio de la relación Estructura-Actividad en compuestos mixtos de rutenio (II) de tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E}-\text{E})\text{Cl}_x]$ ”

AGRADECIMIENTOS

- ✓ A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad y el privilegio de ser miembro de su comunidad, por la formación académica y personal en los últimos doce años.
- ✓ A la Facultad de Química, por darme las herramientas necesarias para poder forjarme como profesionalista en la química.
- ✓ Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría (número becario 607665).
- ✓ A la DGAPA-UNAM por el financiamiento mediante el proyecto PAPIIT- IG 200616.
- ✓ Al PAEP-UNAM, por el apoyo otorgado para la asistencia al Encuentro de Química Inorgánica EQI-2017.
- ✓ Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, Dra. Adela Rodríguez y Dr. Emilio Orgaz y a todo el personal administrativo que los apoya.
- ✓ Al Dr. Víctor Manuel Ugalde Saldivar por brindarme la oportunidad de pertenecer a su grupo de trabajo, por el apoyo constante, la paciencia, comprensión y por todos los conocimientos que ha compartido conmigo.
- ✓ A la Dra. Lena Ruiz Azuara por el apoyo brindado en el proyecto.
- ✓ A los miembros del H. Jurado, por el tiempo y la dedicación a la revisión de este trabajo, por sus valiosas contribuciones y consejos para mejora de mi tesis.
- ✓ A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química y al Dr. Marcos Flores por el apoyo técnico.
- ✓ Al Dr. Julio Cesar Carrero del Instituto de Ciencias Biomédicas-UNAM por la realización de las Pruebas biológicas.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	
3.1 Enfermedades tropicales (ET) o enfermedades infecciosas (EI).....	6
3.2 Enfermedades Tropicales en México.....	8
3.2.1 Amibiasis.....	10
3.2.2 Tratamientos existentes para amibiasis y posibles alternativas.....	14
3.3 Generalidades del rutenio.....	18
3.3.1 Compuestos de coordinación de rutenio(II).....	19
3.3.2 Aplicaciones biológicas.....	19
3.4 El ligante 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano (pdto).....	21
3.5 Compuestos de rutenio(II) y ligantes N ₂ S ₂ (pdto).....	23
3.6 Estudios estructura química-actividad biológica.....	26
3.6.1 Método cualitativo de la relación estructura-actividad (SAR).....	28
4. JUSTIFICACIÓN	31
5. HIPÓTESIS	31
6. OBJETIVOS	32
6.1 Objetivo general.....	32
6.2 Objetivos particulares.....	32
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	33
7.1 Reactivos.....	33
7.2 Metodología.....	34
7.3 Síntesis.....	35
7.3.1 Síntesis del ligante 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano, pdto.....	35
7.3.2 Materia prima: Diclorotris(trifenilfosfina)rutenio ^{II} , [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃].....	35
7.3.3 Precursor de los compuestos mixtos de rutenio(II): Cloruro de cloro	

(1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano)(trifenilfosfina)rutenio(II), [RuCl(pdto)(PPh ₃)]Cl.....	36
7.3.4 Síntesis de los compuestos de coordinación mixtos rutenio(II).....	36
7.4 Técnicas empleadas en la caracterización.....	41
7.4.1 Análisis Elemental.....	41
7.4.2 Espectroscopia de Infrarrojo.....	41
7.4.3 Espectroscopia de Ultravioleta-Visible.....	41
7.4.4 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.....	41
7.4.5 Conductividad.....	42
7.4.6 Difracción de rayos X de monocristal.....	42
7.4.7 Voltamperometría Cíclica.....	42
7.4.8 Coeficiente de Partición o reparto en octanol/agua (<i>log P</i>).....	43
7.4.9 Pruebas biológicas.....	46
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
8.1 Caracterización del ligante pdto.....	48
8.1.1 Análisis Elemental y Conductividad.....	48
8.1.2 Espectroscopia infrarroja.....	48
8.1.3 Espectroscopia Ultravioleta-visible.....	49
8.2 Caracterización de la materia prima [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] y precursor [RuCl(pdto)(PPh ₃)]Cl de los compuestos de Ru ^{II} sintetizados.....	49
8.2.1 Análisis Elemental y Conductividad.....	49
8.2.2 Espectroscopia infrarroja.....	51
8.2.3 Espectroscopia Ultravioleta-visible.....	52
8.3 Caracterización de los compuestos mixtos de Ru ^{II} sintetizados.....	53
8.3.1 Análisis Elemental y Conductividad.....	53
8.3.2 Espectroscopia infrarroja.....	56
8.3.3 Espectroscopia Ultravioleta-visible.....	60
8.3.4 Resonancia Magnética Nuclear.....	65
8.3.5 Difracción de Rayos X.....	68
8.3.6 Electroquímica, Voltamperometría Cíclica.....	72
8.3.7 Determinación del coeficiente de partición o reparto en octanol/agua (<i>log P</i>).....	77

8.3.8 Evaluación <i>in vitro</i> de CI_{50} en trofozoitos de <i>Entamoeba Histolytica</i>	81
8.4 Correlación de parámetros con la concentración inhibitoria media de trofozoitos de <i>Entamoeba Histolytica</i>	82
9. CONCLUSIONES	89
10. PERSPECTIVAS	90
11. BIBLIOGRAFÍA	91
APÉNDICE 1. Espectros de IR	96
APÉNDICE 2. Espectros de Uv-Vis	107
APÉNDICE 3. Espectros de RMN	119
APÉNDICE 4. Voltamperometría Cíclica	129
APÉNDICE 5. Espectros de Uv-vis de las extracciones para cálculo de $\log P$	138
APÉNDICE 6. Relación de parámetros (P y $E_{1/2}$) con la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de trofozoitos de <i>Entamoeba Histolytica</i>.....	148

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

pdto: 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano

E-E: Ligante bidentado secundario (fenantrolina, bipyridina, salicilaldehidato, etilendiamina, acetilacetato, glicinato, metioninato)

Fen: 1,10-fenantrolina

Bipi: 2,2'-bipyridina

Salal: salicilaldehidato

En: etilendiamina

Acac: acetilacetato

Gli: glicinato

Met: metioninato

Ru2,2'bpy: [Ru(pdto)(2,2'-bipyridina)]Cl₂

Ru4,4'dmbpy: [Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina)]Cl₂

Ru5,5'dmbpy: [Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipyridina)]Cl₂

Ru1,10fen: [Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru5,6dmfen: [Ru(pdto)(5,6-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl₂

Ru4,7dmfen: [Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru4,7dfenilfen: [Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru3,4,7,8tmfen: [Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru4Mefen: [Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru5Mefen: [Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru5Clfen: [Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ru5NO₂fen: [Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]Cl₂

Ruen: [Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl₂

Ru5Mesalal: [Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]Cl

Ru5OMesala: [Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]Cl

Ru5ClSalal: [Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl

Ru5NO₂Sala: [Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl

Ruacac: [Ru(pdto)(acetilacetionato)]Cl

Rugly: [Ru(pdto)(glicinato)]Cl

Rumet: [Ru(pdto)(5-metioninato)]Cl

MeOH: Metanol

MeCN: Acetonitrilo

CH₂Cl₂: diclorometano

PR₃: Fosfinas terciarias

PPh₃: Trifenilfosfina

RuClPPh₃: [RuCl(pdto)(PPh₃)]Cl₂

Cl₅₀: Concentración Inhibitoria media

log 1/Cl₅₀: logaritmo del inverso de la concentración inhibitoria media

HM1:IMSS: Hospital 1:Instituto Mexicano del Seguro Social

P: coeficiente de partición o reparto

log P: logaritmo del coeficiente de partición o reparto

AE: Análisis Elemental

IR: Espectroscopia Infrarroja

UV-Vis: Espectroscopia Ultravioleta Visible

TCML: Transferencia de Carga del Metal al Ligante

TCLM: Transferencia de Carga Ligante Metal

λ : Longitud de onda

nm: nanómetros

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

COSY: Correlation Spectroscopy

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

ppm: Partes por millón

δ : Desplazamiento químico

ORTEP: Oak Ridged Thermal Ellipsoid Plot

$E_{1/2}$: Potencial de media onda

Bu₄NPF₆: hexafluorofosfato de tetrabutilamonio

Fc⁺/Fc: Par redox Ferricinio/ Ferroceno

E_{pc} : Potencial de pico catódico

E_{pa} : Potencial de pico anódico

ΔE = Diferencia entre el potencial de pico anódico y el potencial de pico catódico.

i_{pa} = Corriente de pico anódico

i_{pc} = Corriente de pico catódico

1. RESUMEN

En los últimos quince años se han sintetizado una serie de compuestos de coordinación mixtos de Ru^{II} con el ligante tetradentado pdto y un ligante quelato bidentado tipo (E-E), los cuales han presentado una variada actividad amebicida para *Entamoeba histolytica*. Dicha actividad tiene un rango que va desde compuestos muy activos (mejor que los medicamentos empleados en la actualidad para combatir la amibiasis), hasta compuestos muy poco activos.

Los ligantes bidentados coordinados juegan un papel determinante en las propiedades de cada compuesto. La generación de variantes estructurales que derivan en características fisicoquímicas, pueden regular la actividad biológica del compuesto.

Es por ello que en este trabajo se realizó un estudio de relación estructura-actividad, SAR por sus siglas en inglés ("Structure-Activity Relationships"), buscando así encontrar los factores estructurales y/o electrónicos que pudieran estar ocasionando este tipo de variación en la actividad biológica amebicida.

Se realizó la síntesis de 20 compuestos de coordinación mixtos de tipo [Ru(pdto)(E-E)]Cl_x, donde 15 de éstos ya se han informado previamente (*) y 5 más son compuestos nuevos (**). Para fines prácticos se asignó una clave a los compuestos obtenidos.

Clave	Compuestos	Clave	Compuestos
1	[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl ₂ (*)	11	[Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)
2	[Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂ (*)	12	[Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)
3	[Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂ (**)	13	[Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl ₂ (*)
4	[Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	14	[Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]Cl(**)
5	[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	15	[Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]Cl(**)
6	[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	16	[Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl(**)
7	[Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	17	[Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl(**)
8	[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	18	[Ru(pdto)(acetilacetato)]Cl(*)
9	[Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	19	[Ru(pdto)(glicinato)]Cl(*)
10	[Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂ (*)	20	[Ru(pdto)(metionato)]Cl(*)

Se llevó a cabo la caracterización elemental mediante diversas técnicas espectroscópicas y analíticas, tales como análisis elemental, conductividad eléctrica en disolución, espectroscopia infrarroja, espectroscopia ultravioleta-visible, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas.

Por otro lado se realizaron mediciones electroquímicas empleando voltamperometría cíclica, para determinar el potencial de media onda ($E_{1/2}$) y la obtención del coeficiente de partición ($\log P$, octanol/agua).

También se llevaron a cabo ensayos biológicos, para determinar los valores de CI_{50} en parásitos como las amibas (*Entamoeba histolytica*). Los valores obtenidos de CI_{50} ($\mu\text{mol/L}$) presentados para cada uno de los compuestos de coordinación fueron comparados con el valor de CI_{50} del metronidazol, el cual es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la amibiasis.

Se realizaron correlaciones cualitativas entre la actividad amebicida versus potenciales redox, y actividad amebicida versus coeficiente de partición de los compuestos de coordinación. La mejor correlación que se encontró fue entre los potenciales redox versus actividad amebicida, ya que al disminuir el potencial de oxidación del par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ (oxidaciones más débiles), la actividad de inhibición es mejor (menor valor en CI_{50}). Lo anterior sugiere que la actividad antiamebicida dependería de procesos redox al interior de los compuestos de coordinación.

Adicionalmente se observó que la presencia de carga en el ligante secundario sí tiene una influencia directa con la actividad biológica, ya que los compuestos más activos son aquellos que presentan carga de 1^+ , además cabe destacar que el ligante principal utilizado (pdto) no presenta actividad.

El desarrollo de este tipo de compuestos de coordinación ha resultado ser muy interesante, ya que un aspecto a resaltar es la solubilidad que presentan en agua, ésta dada por la carga, lo cual podría facilitar su distribución en el organismo, y tratar aquellas enfermedades donde los parásitos se encuentre en algún otro sitio fuera del sistema digestivo.

A pesar de que aún no se conoce la toxicidad de los compuestos mixtos de coordinación de rutenio, se espera que éste ión metálico al presentar características químicas de interés en aplicaciones biológicas similares a las presentadas por el hierro, permita tener una mejor distribución y eliminación a través del organismo.

2. INTRODUCCIÓN

A partir de la década de los años ochenta el área de la química bioinorgánica ha sido estudiada detalladamente, donde el mayor número de trabajos que han sobresalido son en la rama de la química inorgánica medicinal. Realizar el diseño, síntesis, caracterización y evaluación de compuestos inorgánicos contra padecimientos como el cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), diabetes y enfermedades parasitarias ha sido prioridad.

Los compuestos que contienen iones metálicos dentro de sus estructuras químicas como los llamados compuestos de coordinación, han sido ampliamente estudiados debido a que presentan actividad en diversos procesos biológicos. Las geometrías que adoptan dichos compuestos, así como la facilidad de experimentar reacciones de tipo redox y la modificación variada de sus ligantes, han hecho de éstos moléculas candidatas para el diseño de metalofármacos, ya que permiten la interacción de forma específica con diversas biomoléculas tales como proteínas o ácidos nucleicos.

En la mayoría de los compuestos de coordinación estudiados se ha observado que pueden presentar interacción directa con el ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante apilamiento, además de procesos de intercalación. Por otro lado, se sabe que también dichos compuestos pueden provocar daño al ADN debido a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) tales como $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OOH}$ o H_2O_2 esto mediante las reacciones redox que implican a sus centros metálicos. Una modificación en el funcionamiento de los componentes celulares (lípidos, proteínas y ADN) puede ser generado por especies reactivas de oxígeno, provocando perturbaciones en el equilibrio redox de la célula y/o interfiriendo con vías de señalización celular.

Dentro de los padecimientos que más afectan a la población mundial y en donde la investigación no ha sido profundizada, se encuentran las enfermedades tropicales, provocadas por parásitos protozoos en su gran mayoría, siendo estos responsables de 70 mil muertes anuales aproximadamente.

Las principales enfermedades dadas por protozoarios son la malaria (*Plasmodium*), la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma Cruzi*), leishmaniasis (*Leishmania*) y la amibiasis (*Entamoeba histolytica*), esto según la Organización Mundial de la Salud. La falta de tratamientos seguros y efectivos y/o la aparición de resistencia a los medicamentos actuales hacen que el desarrollo de nuevas herramientas farmacológicas sea prioridad.

La amibiasis en nuestro país es uno de los problemas sanitarios de salud pública más importantes, afectando así a un 70% de la población. Los nitroimidazoles son los principales fármacos de uso común para el tratamiento de esta enfermedad. Metronidazol o nitroimidazoles son agentes que provocan la muerte de los trofozoítos, pero son ineficaces en el tratamiento cuando las amibas se han enquistado o han migrado algún órgano vital en seres humanos; además de que se sabe que tratamientos prolongados con metronidazol o alguno de sus derivados pueden causar efectos secundarios como vómito, diarrea, dolor de cabeza, y con menor frecuencia una toxicidad en sistema nervioso central. Aunado a todo esto, existe una gran preocupación sobre el posible desarrollo de cepas de *Entamoeba histolytica* resistentes a estos fármacos.

Dado lo anterior es clara la necesidad de llevar a cabo acciones que ayuden a mitigar este padecimiento, donde una alternativa a los compuestos de tipo nitroimidazol, es la investigación de compuestos de coordinación, que por las características ya mencionadas, pueden llegar a ser buenos candidatos para funcionar como agentes amebicidas.

Se ha encontrado que ligantes tetradentados donadores de N, S como lo es el 1,8-bis-2-piridil-3,6-ditioctano (pdto) en complemento con un ligante bidentado tipo E-E, (donde E-E representan las parejas de átomos N-N, O-O, N-O, por ejemplo la etilendiamina, el acetilacetato y glicinato), los cuales al unirse a metales de transición como Ru^{II} pueden llegar a presentar actividad biológica *in vitro* contra parásitos como la *Entamoeba histolytica*, esto por medio de la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Algunos de estos compuestos ya se han informado previamente, en los cuales se observan mejores resultados de CI_{50} (menores a 1 $\mu\text{mol/L}$, que los presentados por el metronidazol (6.8 $\mu\text{mol/L}$, fármaco de uso común para combatir este tipo de parásitos).

Otra de las principales ventajas a destacar que presentan este tipo de compuestos de coordinación frente a los nitroimidazoles, es su alta solubilidad en agua, lo cual ayudaría en su uso para el tratamiento cuando el parásito ha migrado algún órgano vital o cuando la amiba se ha enquistado.

Por lo anterior en este trabajo, se busca realizar modificaciones en este tipo de compuestos de $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E-E})]\text{Cl}_x$ directamente sobre el ligante secundario bidentado de tipo (E-E) y ver la influencia de éste respecto a la actividad biológica amibiana.

También se realizó el estudio de relación entre la estructura química contra la actividad biológica mencionada, para saber qué tipo de parámetros fisicoquímicos podrían tener mayor influencia en la variación de la actividad que presentan, y así en trabajos posteriores plantear posibles modificaciones en las moléculas que permitan mejorar o mantener la actividad biológica y modular la toxicidad de los mismos.

3. ANTECEDENTES

3.1 Enfermedades Tropicales (ET) o Enfermedades Infecciosas (EI)

Las enfermedades tropicales (ET) o también llamadas enfermedades infecciosas (EI) son por definición enfermedades endémicas de países cuyo ecosistema permite la existencia de reservorios y vectores que posibilitan el mantenimiento de ciclos vitales a veces muy complejos de microorganismos patógenos.

Estas enfermedades, según la Organización Mundial de la Salud la (OMS), afectan a más de mil millones de personas en el mundo, y están asociadas con la pobreza, el aislamiento geográfico de las poblaciones, la estigmatización social, la escasez de datos sobre estimaciones de la carga de enfermedad local y mundial (subregistro de la enfermedad), insuficientes recursos políticos y financieros para su control, falta de grupos de presión de parte de la población más vulnerable, escasez de fármacos y escasez de métodos de diagnóstico, interfieren con el desarrollo físico y cognitivo de las personas, conllevando a la enfermedad y la muerte, además de limitar sus oportunidades para la vida y la productividad en el trabajo, constituyéndose en un círculo pernicioso de pobreza y enfermedad^[1,2].

Estas enfermedades han sido descuidadas durante décadas, primero como parte de un desconocimiento general de los países en desarrollo y, más recientemente, debido a la intensidad en la atención de otras enfermedades como el VIH/ SIDA, la tuberculosis y la malaria, que han recibido importantes aportes de la cooperación internacional y de los propios países, para lograr un mejor control^[2].

La OMS, en una perspectiva global, ha priorizado 17 enfermedades tropicales (**tabla 1**), sin embargo, diversos doctrinarios hablan de incluir más enfermedades por compartir similares características y corresponder a la actual política de lucha contra la inequidad.

Tabla 1. Principales enfermedades tropicales a nivel mundial.

Enfermedades	Enfermedades
1. Dracunculosis (gusano de Guinea)	10. Esquistosomiasis
2. Tripanosomiasis Americana	11. Tétanos neonatal
3. Tripanosomiasis Africana	12. Tracoma
4. Dengue	13. Sífilis congénita
5. Paludismo	14. Fascioliasis
6. Leishmaniasis	15. Geohelminthiasis
7. Lepra	16. Peste
8. Foliarisis Linfática	17. Rabia humana
9. Oncocercosis	

La literatura muestra variaciones según el contexto en que se estudien estas enfermedades. Algunos autores trabajan con datos sobre equinococosis, ulcera de buruli, trematodiasis de transmisión alimentaria, micetonia, teniasis y cisticercosis. Aparte de las helmintiasis transmitidas por el suelo, que afectan a más de mil millones de personas, las seis enfermedades tropicales desatendidas con mayor prevalencia son las siguientes:

- Esquistosomiasis: Es una enfermedad parasitaria, producida por duelas sanguíneas (trematodos) del género *Schistosoma*, donde más de 200 millones de personas están infectadas. De ellas, unos 120 millones son casos sintomáticos, y aproximadamente 20 millones presentan secuelas graves.
- Filariasis linfática: Es una enfermedad causada por la infección por nematodos de la familia *Filarioidea*. Existen tres tipos de estos gusanos filiformes: *Wuchereria bancrofti*, que es responsable del 90% de los casos; *Brugia malayi*, que causa la mayoría de los casos restantes; *Brugia timori*, que también causa la enfermedad. Hay unos 120 millones de personas infectadas. La enfermedad es la segunda causa de discapacidad en el mundo.
- Tracoma: Es una enfermedad causada por un microorganismo intracelular obligado llamado *Chlamydia trachomatis*, provoca ceguera, hay unos 80 millones de personas infectadas, de las cuales 6 millones han perdido la vista. Esta enfermedad es la principal causa infecciosa de ceguera en el mundo.

- Oncocercosis: Enfermedad causada por el parásito nematodo filárico *Onchocerca volvulus*. Alrededor de 37 millones de personas están infectadas, la inmensa mayoría en África. Además de causar problemas cutáneos graves, discapacidades visuales y ceguera, la enfermedad puede acortar hasta 15 años la esperanza de vida de los infectados.
- Enfermedad de Chagas: También llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*. Se estiman 13 millones las personas infectadas, principalmente en América Latina. La enfermedad ha aparecido en regiones que estaban libres de ella y en países sin historia de epidemias debido a las migraciones.
- Leishmaniasis: Es causada por un protozoo parásito del género *Leishmania*, que cuenta con más de 20 especies diferentes. Se conocen más de 90 especies de flebotominos transmisores de *Leishmania*. Más de 12 millones de personas están infectadas en 88 países de África, Asia, Europa y América. La OMS estima en 350 millones las personas en riesgo, con 1.5 a 2 millones de nuevas infecciones cada año. La forma más grave y rápidamente mortal de la enfermedad, la leishmaniasis visceral, se está revelando como una ominosa tendencia mundial.

Estas enfermedades se pueden prevenir, controlar e incluso, eliminar, siempre y cuando los servicios de salud utilicen instrumentos y recursos adecuados y cuenten con el compromiso y apoyo de sus gobiernos, socios y donantes^[3].

3.2 Enfermedades tropicales en México

En México no estamos exentos de las enfermedades tropicales (ET), existen zonas en nuestro territorio donde las personas viven en condiciones precarias, incluso en las grandes ciudades, lo cual hacen a la población más vulnerable a contraer algún de estas enfermedades.

En México, las enfermedades infecciosas con mayor número de casos son: amibiasis, ascariasis, giardiasis, dengue, tuberculosis, malaria, SIDA, brucelosis, leishmaniasis,

Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS), cisticercosis, Chagas, lepra, leptospirosis y rabia.

En la **tabla 2** se muestran el número total de casos acumulados de las principales enfermedades infecciosas en México identificadas en los pasados diez años (2000-2010) y reportados por la Secretaría de Salud^[4,5].

Tabla 2. Casos reportados para las principales enfermedades infecciosas en México (2000-2010)

Enfermedades	Total de casos acumulados en diez años
Amibiasis	8,831,400
Ascariasis	2,001,925
Giardia	425,234
Dengue	332,117
Tuberculosis	156,267
Malaria (P. vivax)	37,735
Sida	36,897
Brucelosis	24,655
Leishmaniasis	9,038
SARS	5,656
Cisticercosis	4,328
Enfermedad de Chagas	3,551
Lepra	2,862
Leptospirosis	1,119
Rabia	21

(SARS) Síndrome Respiratorio Agudo y Grave

El mayor número de casos reportados en enfermedades infecciosas en nuestro país son producidos por la amibiasis, esta enfermedad es producida por *Entamoeba histolytica*, parásito protozoo cosmopolita incluida tradicionalmente en el *Phylum Sarcomastigophora*^[6].

En México la amibiasis es uno de los problemas sanitarios de salud pública más importantes. Se reportó en un estudio seroepidemiológico que 8.41% de la población tiene

anticuerpos antiamibianos, lo que demuestra la elevada frecuencia de infección por este parásito y ubica a la amibiasis entre las primeras 20 causas de morbilidad, ocupando el lugar 14 (**figura 1**), donde el número de personas afectadas son alrededor de 299,242. Las edades de la población más afectadas van de 1-4 años con la cantidad de 55, 901 niños y de 25-44 años con la cantidad de 53,307 personas adultas que padecen esta enfermedad^[7].

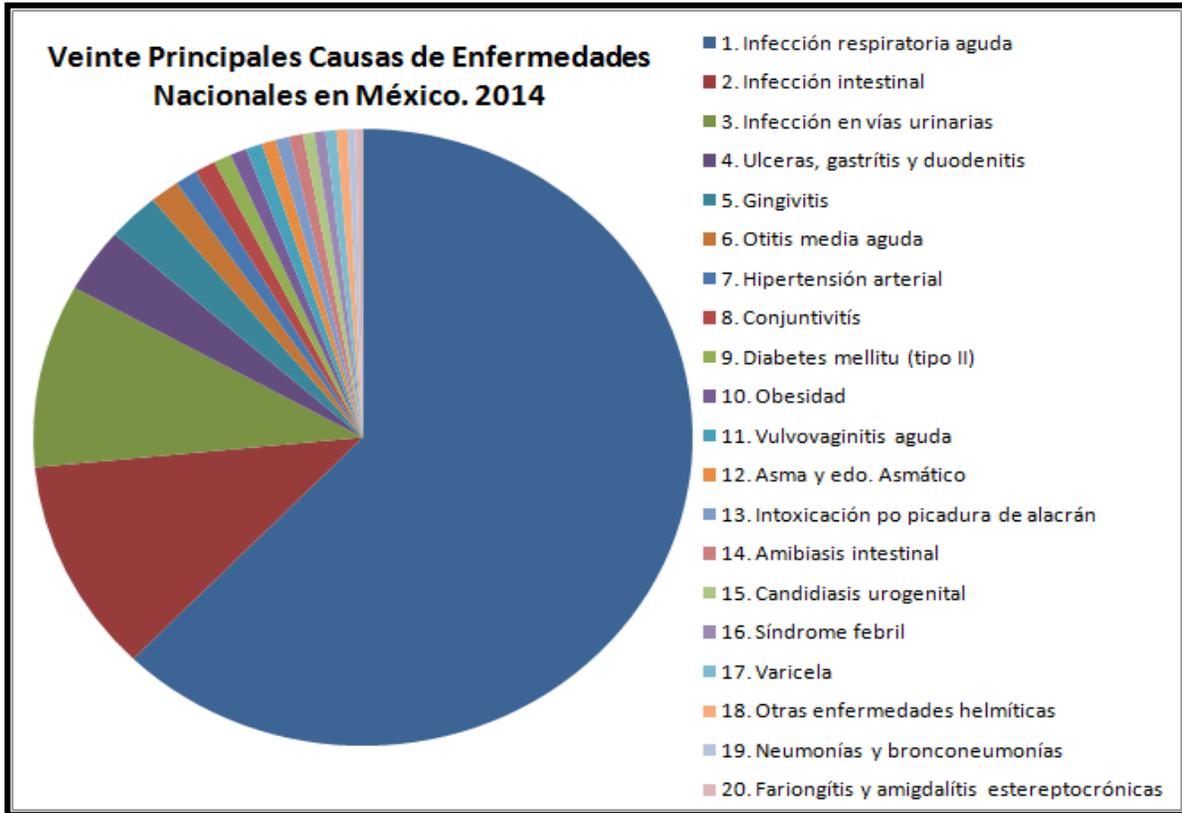


Figura 1. Principales causas de morbilidad en México^[7].

3.2.1 Amibiasis

La amibiasis es una enfermedad parasitaria del ser humano causada por el protozooario *Entamoeba histolytica*. Este parásito se establece en el intestino, donde se puede comportar como un comensal inofensivo o por el contrario, invadir la mucosa intestinal y causar la destrucción del tejido.

Existen dos formas del parásito: el trofozoíto y el quiste, ambas unicelulares. El trofozoíto es móvil, proliferativo e invasivo, con forma irregular. En su citoplasma se distinguen el exoplasma (que le sirve para desplazarse a la vez que emite pseudópodos) y el endoplasma

(que rodea al núcleo y se caracteriza por tener numerosas vacuolas). Este parásito prolifera principalmente en el intestino grueso del organismo hospedero (**figura 2a**).

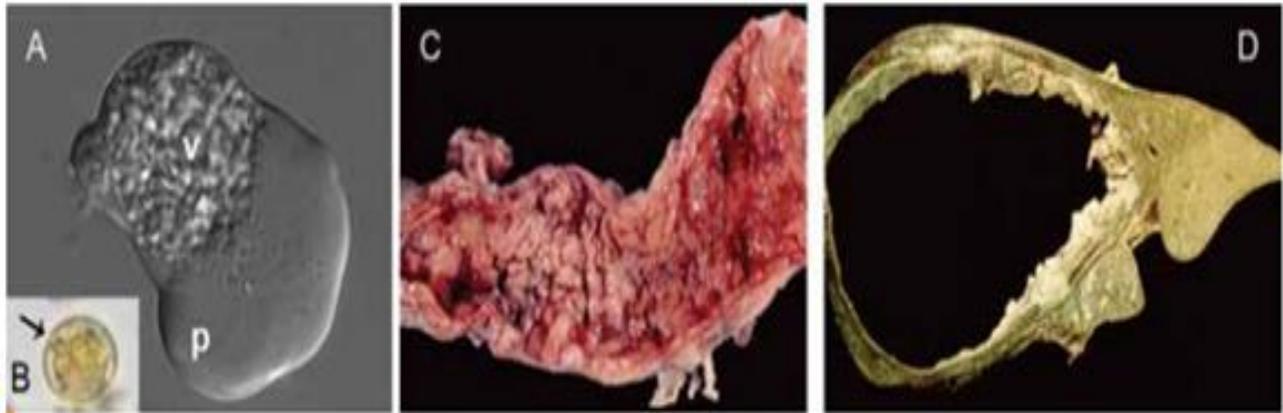


Figura 2a. A) Trofozoíto de *E. histolytica*, se muestra su contenido intracelular con su pseudópodo (p) y numerosas vacuolas (v). B) Quiste en heces (señalado con la flecha); se muestran sus núcleos. C) Colitis amebiana fulminante. D) Absceso hepáticoamebiano con destrucción masiva.

Por otra parte, el quiste es una forma infectiva y de latencia, con estructura esférica u ovoide. Según su grado de madurez, presenta de uno a cuatro núcleos y una capa gruesa de quitina que le permite resistir a las condiciones adversas del ambiente y al pH ácido del estómago.

El ciclo biológico de *Entamoeba histolytica* es oral-fecal e inicia cuando el ser humano ingiere agua o alimentos contaminados con quistes del parásito. Al llegar al estómago, algunos reblandecen su pared de quitina debido al contacto con el contenido gástrico. Después, en el intestino delgado ocurre el desenquistamiento y la división, mediante la cual cada quiste tetranucleado da lugar a ocho trofozoítos. En el intestino grueso, los trofozoítos proliferan y (por mecanismos aún desconocidos) algunos se vuelven a enquistar. Finalmente, al salir junto con la materia fecal, los quistes están listos para reiniciar su ciclo biológico (**figura 2b**)^[8,9].

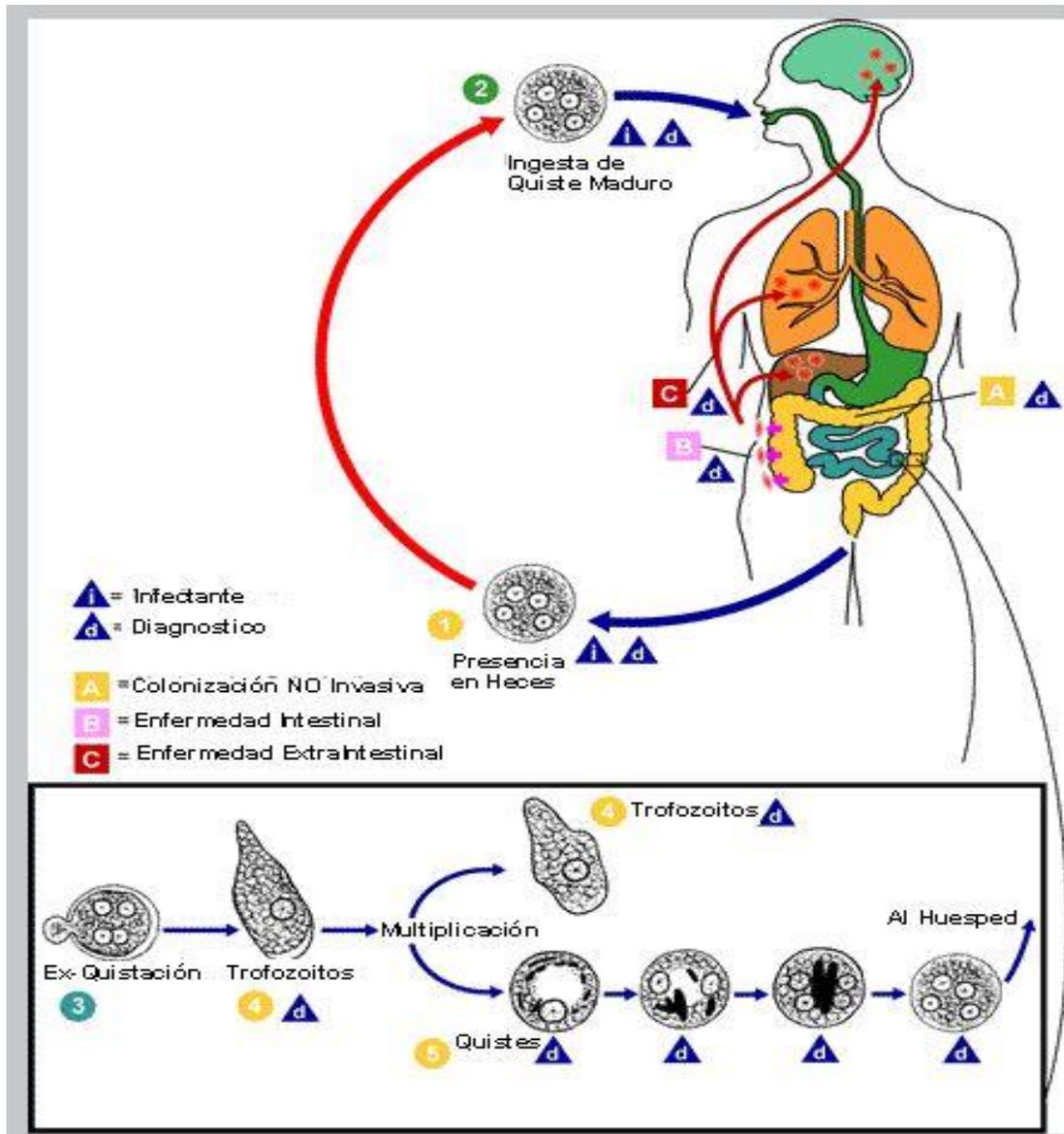


Figura 2b. El ciclo biológico de *Entamoeba histolytica*.

El diagnóstico de amibiasis se realiza principalmente por análisis al microscopio de muestras fecales o por biopsias de tejidos para determinar la presencia de trofozoítos o quistes. Sin embargo, debido a que *E. histolytica* y *E. dispar* (otra amiba no patógena comensal del intestino) son morfológicamente indistinguibles, la presencia de trofozoítos y quistes en exámenes coproparasitológicos de laboratorio para detectar parásitos requiere de estudios adicionales con técnicas de biología molecular o inmunológicas, para con ello determinar si se requiere dar tratamiento o no, según la especie de amiba.

La amibiasis intestinal suele presentarse con síndrome diarreico o disentería. Las manifestaciones clínicas del primero incluyen diarrea acompañada de dolor tipo cólico, pero con escasa materia fecal; la disentería amebiana se caracteriza por un mayor número de evacuaciones con moco y sangre, además de cólicos. La enfermedad puede evolucionar a formas más graves, como la colitis ulcerosa y el megacolon tóxico, que puede llegar a perforarse y entonces sobreviene una peritonitis y sepsis (infección sistémica). Debido a que otras infecciones gastrointestinales también pueden producir colitis ulcerosa, es necesario confirmar la presencia de *Entamoeba histolytica*.

Asimismo, el ameboma es otra forma de amibiasis intestinal que se caracteriza por una masa pseudotumoral que puede producir obstrucción parcial del colon. Por otra parte, la manifestación extraintestinal más frecuente de la amibiasis es el absceso hepático amebiano, que es de tamaño variable; en ocasiones existe agrandamiento del hígado (hepatomegalia) con destrucción de hasta 90% del tejido hepático. Las complicaciones más graves del absceso hepático amebiano son la ruptura del hígado y la diseminación del parásito a otros tejidos adyacentes, como los de la piel, los pulmones, el corazón e inclusive el cerebro.

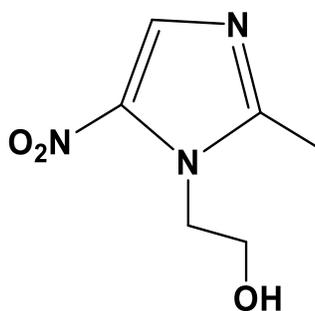
El daño debido a la interacción parásito-hospedero puede ser producido por el parásito, por el hospedero o por ambos. Durante mucho tiempo se consideró que la virulencia del parásito se debía a su actividad histolítica causada por: 1) proteasas (encargadas de degradar proteínas), 2) amiboporos (péptidos que hacen orificios en la membrana de las células blanco), y 3) adhesinas (moléculas que reconocen carbohidratos en la membrana de las células blanco e inducen muerte celular).

Actualmente se sabe que el principal responsable de la destrucción de tejido que caracteriza a esta enfermedad es la respuesta inflamatoria del hospedero, que no solamente participa en la destrucción tisular, sino que además crea un microambiente con poco oxígeno (hipoxia), lo cual es favorable para la sobrevivencia del parásito.

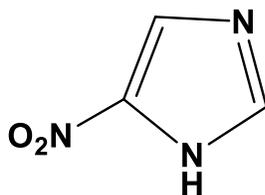
La cloroquina, la emetina y el metronidazol son medicamentos que muestran buena absorción intestinal y están indicados para la amibiasis intestinal o extraintestinal. El metronidazol es el fármaco de elección y el más utilizado en la práctica médica. No obstante, algunos pacientes con amibiasis invasiva no responden a estos fármacos, por lo que es urgente desarrollar nuevos medicamentos que ayuden al tratamiento de la amibiasis^[10].

3.2.2 Tratamientos existentes para amibiasis y posibles alternativas

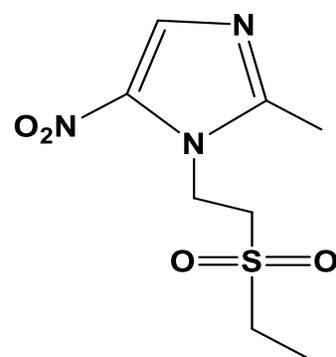
Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la amibiasis y otras enfermedades parasitarias como la giardiasis, tricomoniasis y la leishmaniasis son los derivados metronidazol o nitroimidazoles (tinidazol, secnidazol, ornidazol)^[11], y recientemente la nitazoxanida^[12] (figura 3).



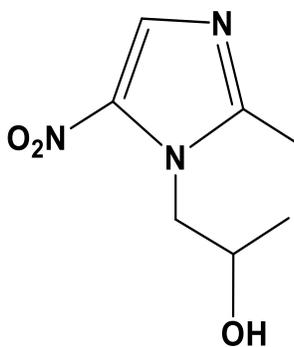
a) metronidazol



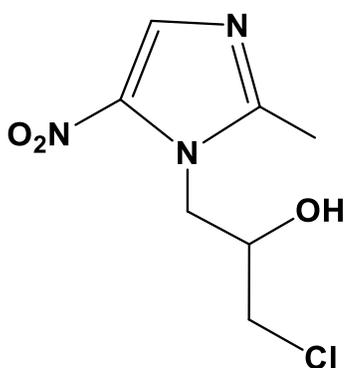
b) nitroimidazol



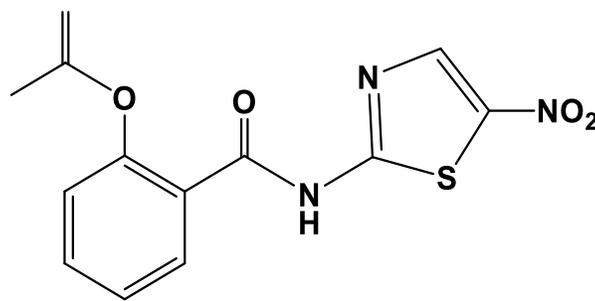
c) tinidazol



d) secnidazol



e) ornidazol



f) nitazoxanida

Figura 3. Estructura química a) metronidazol, b) nitroimidazol, c) tinidazol, d) secnidazol, e) ornidazol y f) nitazoxanida.

Sin embargo, a excepción de la nitazoxanida, estos compuestos pueden producir diversos efectos adversos como náuseas, diarrea, un sabor metálico en la boca, dolor de cabeza, mareos, vómitos, inflamación y cambio de coloración en la lengua, el color de la orina puede ser oscuro, además de producir parestesia^[13], y con menos frecuencia una toxicidad en el

sistema nervioso central^[14]. Aunado a todo esto, existe una gran preocupación sobre el posible desarrollo de cepas de *Entamoeba histolytica* resistentes al metronidazol^[11,12].

La falta de quimioterapia segura y efectiva y/o la aparición de resistencia a los medicamentos actuales hacen que el desarrollo de nuevas herramientas farmacológicas para su tratamiento sea relevante. En este sentido, en el marco de la química inorgánica medicinal, los fármacos basados en metales parecen ser una buena alternativa para encontrar una respuesta farmacológica a las enfermedades parasitarias.

Recientemente se dio a conocer información acerca de la actividad amebicida de ciertos compuestos de coordinación con metales de transición de la primera serie y ligantes donadores de tipo N₆ como [2,9-bis-(2',5'-diazahexanil)-1,10-fenantrolina] (**figura 4**), en donde este tipo de compuestos presentaron valores notables de CI₅₀ en el orden de concentración nanomolar contra trofozoítos de *Entamoeba histolytica* (**tabla 3**). Los resultados morfológicos obtenidos sugieren que el parásito es altamente susceptible a los daños inducidos por el estrés oxidativo promovido por la presencia de estos compuestos de coordinación, los cuales presentaron actividad de óxido-reducción^[15].

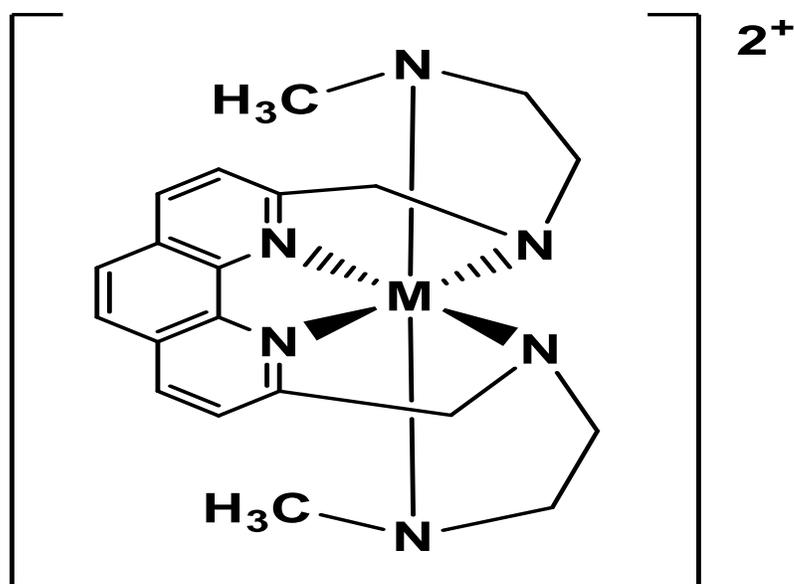


Figura 4. Estructura general para los compuestos de coordinación con los metales de la primera serie de transición $M^{2+} = Mn, Fe, Co, Ni, Cu$ y Zn y el ligante [2,9-bis-(2',5'-diazahexanil)-1,10-fenantrolina]

Tabla 3. Actividad amebicida de compuestos de coordinación de la primera serie de transición con el ligante [2,9-bis-(2',5'-diazahexanil)-1,10-fenantrolina] en cultivos de trofozoitos *Entamoeba histolytica*

Compuesto	CI ₅₀ (μmol/L)
[MnL1] ²⁺	0.08 ± 0.013
[FeL1] ²⁺	NA
[CoL1] ²⁺	0.8 ± 0.015
[NiL1] ²⁺	0.06 ± 0.003
[CuL1] ²⁺	6.0 ± 0.23
[ZnL1] ²⁺	1.0 ± 0.12
L1	NA
Metronidazol	6.8 ± 0.2

NA: compuesto no activo CI₅₀ > 1000μmol/L

Otro tipo de compuestos de coordinación derivados del rutenio, han sido investigados como potenciales compuestos antiparasitarios, tal es el caso del compuesto [RuCl₂(HL)(HPTA)₂]Cl₂ (**figura 5**) con HL = 5-nitrofurilo bioactivo que contienen tiosemicarbazonas y PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano, el cual ha sido sintetizado y caracterizado completamente. La PTA se incluyó como un co-ligante para modular la solubilidad acuosa de los compuestos, haciendo que éstos fueran solubles en agua. Su actividad contra *Tripanozoma cruzi* y *Entamoeba histolytica* se evaluó *in vitro*. El compuesto [RuCl₂(HL₄)(HPTA)₂]Cl₂, con HL₄= N-fenil-5-nitrofuril-tiosemicarbazona, fue el compuesto más activo contra ambos parásitos, además de que no presenta citotoxicidad. En particular, mostró una actividad excelente contra *Entamoeba histolytica* (concentración inhibidora mitad máxima (CI₅₀) = 5,2 μmol/L), incluso mayor que la del metronidazol, fármaco de referencia (**tabla 4**). Además, este compuesto resulta ser selectivo para *Entamoeba histolytica* (índice de selectividad (SI) > 38). El mecanismo potencial de la acción antiparasitaria de los compuestos de rutenio descritos, podría implicar estrés oxidativo para ambos parásitos. Adicionalmente, los complejos podrían interactuar con el ADN como segundo objetivo potencial mediante un modo de tipo intercalado. Los resultados obtenidos podrían considerarse una contribución en la búsqueda de compuestos metálicos que podrían ser activos contra múltiples parásitos^[16].

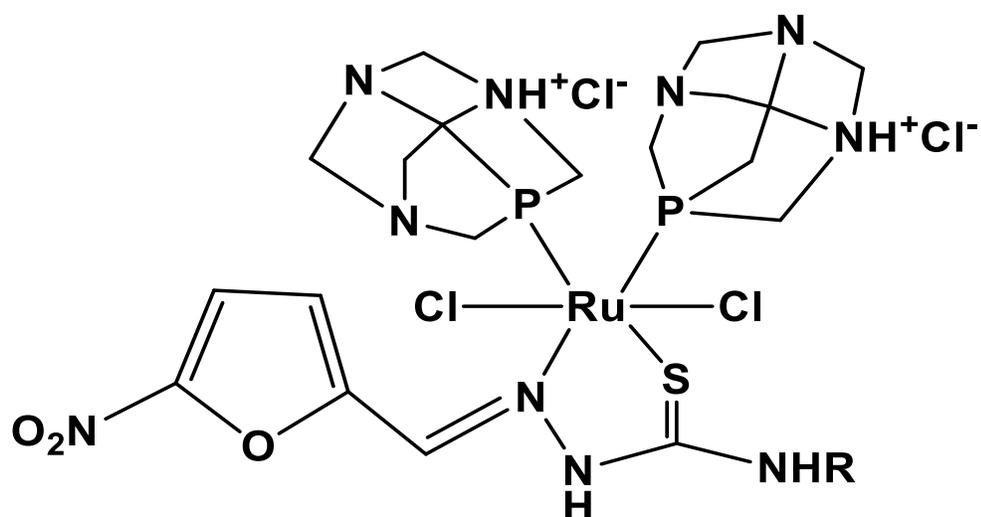


Figura 5. Estructura para el compuestos de coordinación $[\text{RuCl}_2(\text{HL})(\text{HPTA})_2]\text{Cl}_2$ con HL = 5-nitrofurilo bioactivo que contienen tiosemicarbazonas y PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano

Tabla 4. Actividad *in vitro* contra *Trypanosoma cruzi* Epimastigotes y Tripomastigotes (Dm28c clone), trofozoitos *Entamoeba histolytica* HM1:IMSS y citotoxicidad sobre macrófagos murinos RAW 264.7 de ligantes y compuestos de rutenio(II).

Compuestos	Macrófagos $\text{Cl}_{50}/\mu\text{mol/L}$	<i>Trypanosoma cruzi</i> Epimastigotes $\text{Cl}_{50}/\mu\text{mol/L}$	<i>Trypanosoma cruzi</i> Tripomastigotes $\text{Cl}_{50}/\mu\text{mol/L}$	<i>Entamoeba</i> <i>histolytica</i> $\text{Cl}_{50}/\mu\text{mol/L}$
HL1	10.2 ± 0.7	11.8 ± 2.9^a	9.8 ± 1.5^a	> 100
$[\text{RuCl}_2(\text{HL1})(\text{HPTA})_2]\text{Cl}_2$	> 200	> 100	> 100	> 100
HL2	20.5 ± 0.7	11.9 ± 1.9^a	17.4 ± 1.9^a	> 100
$[\text{RuCl}_2(\text{HL2})(\text{HPTA})_2]\text{Cl}_2$	> 200	> 100	> 100	> 100
HL3	22.8 ± 0.8	15.9 ± 2.8^a	18.5 ± 1.5^a	> 100
$[\text{RuCl}_2(\text{HL3})(\text{HPTA})_2]\text{Cl}_2$	> 200	> 100	> 100	> 100
HL4	57.8 ± 1.2	9.5 ± 1.6^a	22.7 ± 1.5^a	> 100
$[\text{RuCl}_2(\text{HL4})(\text{HPTA})_2]\text{Cl}_2$	> 200	84.2 ± 1.3	85.2 ± 1.5^a	> 100
Nifurtimox	266.0 ± 1.1	22.8 ± 0.7	20.1 ± 1.5^a	> 100
Metronidazol	-	-	-	6.8 ± 0.2

3.3 Generalidades del rutenio

El rutenio (Ru) fue identificado por primera vez en 1844 por Kart Klaus en Estonia y lo nombró *Ruthenia* en honor a su país de origen (Rusia). Este elemento es un metal duro, blanco, manejable sólo a altas temperaturas; pertenece a la segunda serie de transición, se encuentra ubicado en el grupo 8 de la tabla periódica, debajo del hierro. Su número atómico es 44 y su peso molecular es de 101.07 g/mol. Este elemento posee una configuración electrónica $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$, y generalmente forma compuestos en los estados de oxidación II, III y IV, los que en su mayoría estabilizan en geometría de tipo octaédrica.

Este elemento es un excelente catalizador y se utiliza en reacciones que incluyen hidrogenación, isomerización, oxidación y reformación. Los usos del rutenio metálico como tal son mínimos. Presenta cuatro formas cristalinas diferentes. Se disuelve en bases fundidas, y no es atacado por ácidos a temperatura ambiente. A altas temperaturas reacciona con halógenos y con hidróxidos. Se puede aumentar la dureza del paladio y el platino con pequeñas cantidades de rutenio. Igualmente, la adición de pequeñas cantidades aumenta la resistencia a la corrosión del titanio de forma importante. Se ha encontrado una aleación de rutenio y molibdeno superconductora a 10.6 K^[17].

El rutenio al igual que otros elementos del grupo del platino como ya se mencionó, se puede emplear como catalizadores en distintos procesos, tal es el caso de la descomposición de sulfuro de hidrógeno en H₂O utilizando luz y empleando óxido de rutenio en una suspensión acuosa de partículas de CdS. Este proceso puede ser útil en la eliminación de H₂S de las refinerías de petróleo y de otros procesos industriales, Dentro de este rubro también se encuentran los derivados de rutenio(III) y bases de shiff tetradentadas, las cuales presentan actividad como catalizadores en reacciones de hidrogenación de dobles ligaduras^[18]. Algunos compuestos de coordinación u organometálicos de rutenio han llegado a presentar actividad antitumoral, antiparasitaria o como biosensores.

Una de las características de este metal con mayor interés en aplicaciones biológicas es que al pertenecer al grupo del hierro le confiere características químicas similares, razón por la cual la transferrina y albúmina, proteínas transportadoras de hierro en el plasma, lo distribuye a través del organismo, explicando así su potencial selectividad^[19]. La naturaleza electrónica del rutenio hace que este átomo tenga una mayor afinidad a moléculas con

átomos donadores como nitrógeno y azufre, este tipo de átomos pueden encontrarse en muchas proteínas como lo es la transferrina, además del ADN^[20].

3.3.1 Compuestos de coordinación de rutenio(II)

Una de las características principales de los compuestos de rutenio(II) es que presentan geometría octaédrica, son diamagnéticos debido a que tienen una configuración t_2g^6 de bajo espín y que además pertenecen a la segunda serie de transición del bloque d. Existe un gran número de compuestos de rutenio(II), sobre todo con ligantes ácidos π como cianuro y carbonilo, y fosfinas terciarias (PR_3) que tienden a estabilizar estados de oxidación bajos de rutenio como (II), (I) y (0); el mismo efecto induce la piridina, la 2,2'-bipiridina y la 1,10-fenantrolina. Los compuestos de rutenio(II) son estables al aire, esto solo si tienen coordinados ligantes de tipo aceptores π ^[21].

Los compuestos de rutenio con fosfina terciarias (PR_3) han sido estudiados desde 1960, siendo el derivado más importante el $[RuCl_2(PPh_3)_3]$, que es el precursor más usado para los compuestos de rutenio(II) y como catalizador en reacciones de hidrogenación o transferencia de hidrógeno. Generalmente es preparado a partir del $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ y PPh_3 , sin embargo hay que ser cuidadosos con las condiciones de reacción, pues un gran número de compuestos pueden ser sintetizados a partir de estas materias primas^[22].

3.3.2 Aplicaciones biológicas

Los compuestos de rutenio más estudiados en esta área, son aquellos que presentan estados de oxidación II y III los cuales se ven favorecidos a condiciones fisiológicas, donde los compuestos de rutenio(II) tienden a ser penta o hexacoordinados, mientras que los de rutenio(III) solo son hexacoordinados. Ambos han mostrado importante actividad antitumoral, donde en estudios *in vivo* el Ru^{III} se reduce a Ru^{II} actuando así como profármaco. Este proceso de reducción parece ser más efectivo en tejidos tumorales hipóxicos, que carecen de una presión parcial normal de oxígeno. La reducción de este proceso Ru^{III} a Ru^{II} , puede revertirse en presencia de oxígeno molecular. En general, los compuestos de Ru^{II} muestran menor toxicidad sistémica que la de platino^[23].

Su uso biológico se remonta al año 1975^[24], en el que se estudiaron policationes de rutenio, entregando prometedores resultados antitumorales. Existen algunos compuestos de rutenio que han llegado a etapas finales de sus ensayos clínicos (**figura 6**), ya que han demostrado acción anti-metástasis y muy baja citotoxicidad. En la **figura 6** se muestran algunos de estos compuestos^[23].

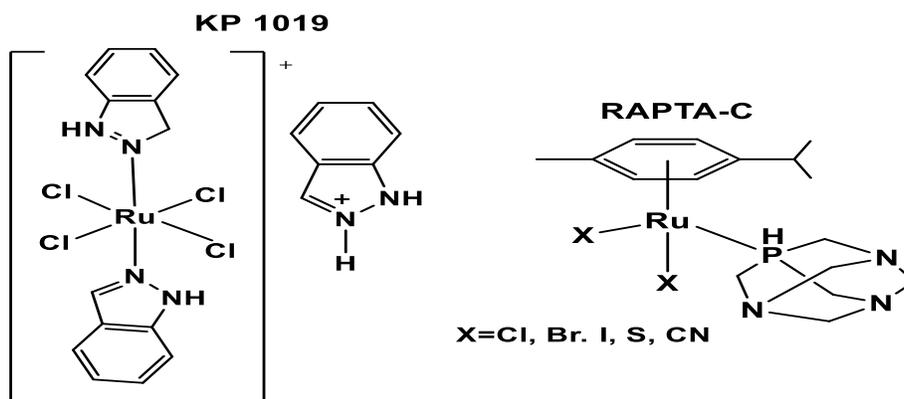


Figura 6. Algunos compuestos de rutenio que llegaron a la etapa II en ensayos clínicos.

Debido a la versatilidad que presenta este tipo de moléculas, se han descrito también algunos compuestos de rutenio como tripanocidas. Un ejemplo de ello es el compuesto que contiene un ligante como el ciclopentadieno y 5-nitrofurano derivado de tiosemicarbazona, $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)\text{L}]$ (**figura 7**), que mostraron una actividad contra el *tripomastigote*, mayor al tripanocida de referencia, el nifurtimox^[25]. Por otra parte, también mostraron una alta actividad contra el *Trypanosoma brucei brucei*. Según los estudios, estos complejos adquieren esta actividad debido a un mecanismo múltiple, como son generación intraparasitaria de radicales e interacción con el ADN^[26].

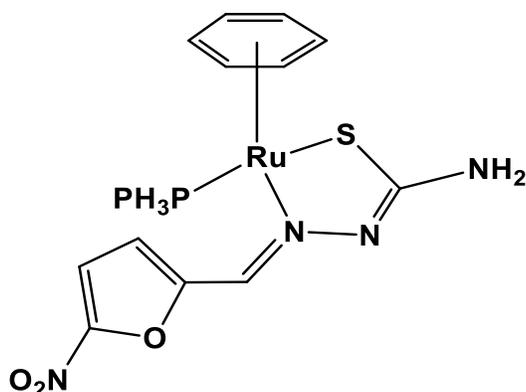


Figura 7. Compuesto de rutenio(II) $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Ru}(\text{PPh}_3)\text{L}]$ con actividad tripanocida.

Por otro lado los compuestos de rutenio(II) son ideales para la elaboración de pruebas de biopolímeros^[27,28], ya que son predominantemente octaédricos, con la esfera de coordinación saturada, rígidos y con una estructura bien definida, además de que la banda de transferencia TCML se modifica cuando el compuesto se enlaza al ADN. Debido a las propiedades radiofísicas de ⁹⁷Ru, diversos compuestos de éste, han mostrado tener aplicación en la obtención de imágenes de radiodiagnóstico^[27,29].

3.4 El ligante 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano (pdto)

Goodwin y Lions en 1960 reportaron el diseño de ligantes de cadena abierta tetradentados, esto con el objetivo de evaluar su modelo de coordinación. Dentro de esta clase de ligantes sobresale el 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano (pdto)^[30], (**figura 8**), el cual está formado por dos átomos de azufre unidos por una cadena etilénica y dos anillos piridínicos enlazados a los átomos de azufre por medio de otras dos cadenas etilénicas; presenta la fórmula condensada de C₁₆H₂₀N₂S₂. Con base a su estructura este ligante es considerado donador de tipo N₂S₂.

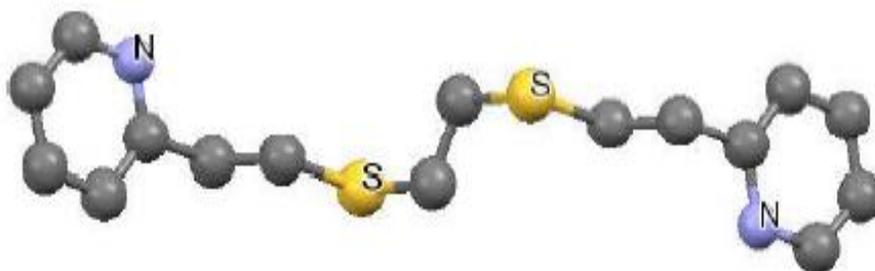
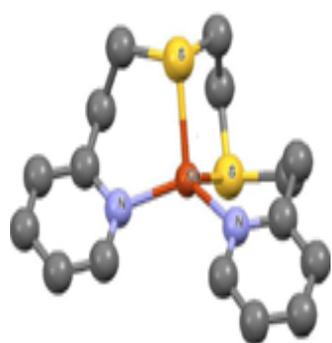


Figura 8. Representación esquemática de la estructura base del ligante de 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano (pdto).

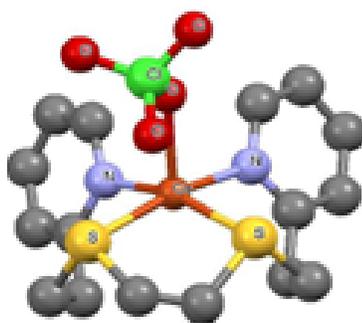
Goodwin y Lions ^[31] clasificaron al pdto como un ligante “facultativo”. Este término se refiere a la capacidad de los átomos donadores de reacomodarse dependiendo de las demandas del centro metálico al que se coordinan adoptando así diferentes geometrías, algunos ejemplos se muestran a continuación (**figura 9**), en donde se aprecia como este ligante suele presentar diferentes modos de coordinación ya sea tetradentado o bidentado. En el caso de metales con números de coordinación mayores a cuatro el resto de la esfera de coordinación es ocupada por otros ligantes. De igual manera, este ligante tiene la capacidad de coordinarse a dos centros metálicos (dinucleares) como se muestra en el compuesto [Hg₂(pdto)Br₄].

En el estudio de compuestos de diferentes metales con el ligante pdto existen informes sobre distintas propiedades y aplicaciones interesantes entre las que destacan: interacción con ADN^[32] y ciclodextrinas, polímeros conductores^[33], biomiméticos de la enzima superóxido dismutasa^[34] y recientemente se han presentado compuestos de rutenio(II) con polipiridinas que muestran un tipo de fluorescencia, la cual se aprecia dentro de la región del visible en el espectro electromagnético, dicha propiedad se ha utilizado para estudiar el ensamble de macromoléculas con utilidad en el área de la bioquímica clínica y el diagnóstico clínico^[35].



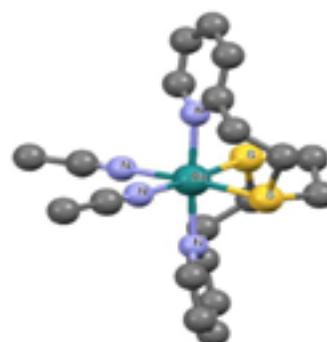
Cu(pdto)^+ ^[36]

Tetraédrica



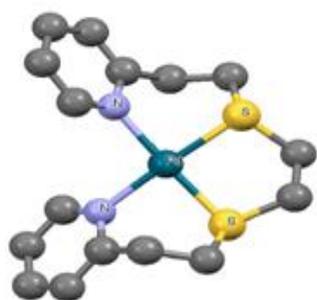
$[\text{Cu(pdto)(ClO}_4)]^+$ ^[36]

Pirámide de base cuadrada



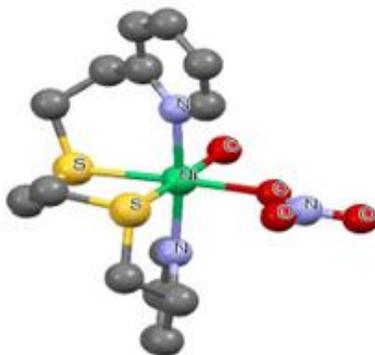
$[\text{Ru(pdto)(MeCN)}_2]^{2+}$ ^[37]

Octaédrica



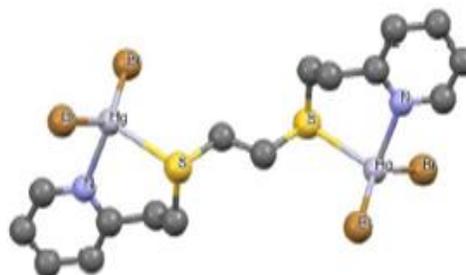
$[\text{Pd(pdto)}]^{2+}$ ^[38]

Cuadrada



$[\text{Ni(pdto)(NO}_3)(\text{H}_2\text{O})]^+$ ^[39]

Octaédrica



$[\text{Hg}_2(\text{pdto})\text{Br}_4]$ ^[40]

Tetraédrica, dinuclear

Figura 9. Estructuras moleculares obtenidas mediante difracción de rayos x de compuestos de coordinación de pdto con Cu, Ru, Pd, Ni y Hg.

3.5 Compuestos rutenio(II) y ligantes N₂S₂ (pdto)

Existen diversos ejemplos de compuestos con rutenio(II) y ligantes de tipo N₂S₂, el primero informado por Goddwin y Lions, siendo este un compuesto hexacoordinado de rutenio(II) ^[31], utilizando 2,2'-bipiridina como segundo ligante [Ru(2,2'-bipy)(pdto)](ClO₄)₂ el cual se obtuvo partiendo de la mezcla de [Ru(2,2'-bipy)(NH₃)₂] y pdto en etanol, la caracterización solo consistió en el análisis elemental.

En los últimos 15 años se han sintetizado diversos compuestos mixtos de rutenio(II), pdto y un ligante quelato bidentado como acetilacetonato, glicinato, etilendiamina^[41] y una serie de fenantrolinas^[37]. Los compuestos que presentan como ligante secundario al acetilacetonato, glicinato, etilendiamina (**figura 10**) han sido caracterizados mediante diversos métodos espectroscópicos, así como la obtención de sus estructuras moleculares. Estos compuestos presentan una importante actividad amebicida en pruebas *in vitro* e *in vivo*.

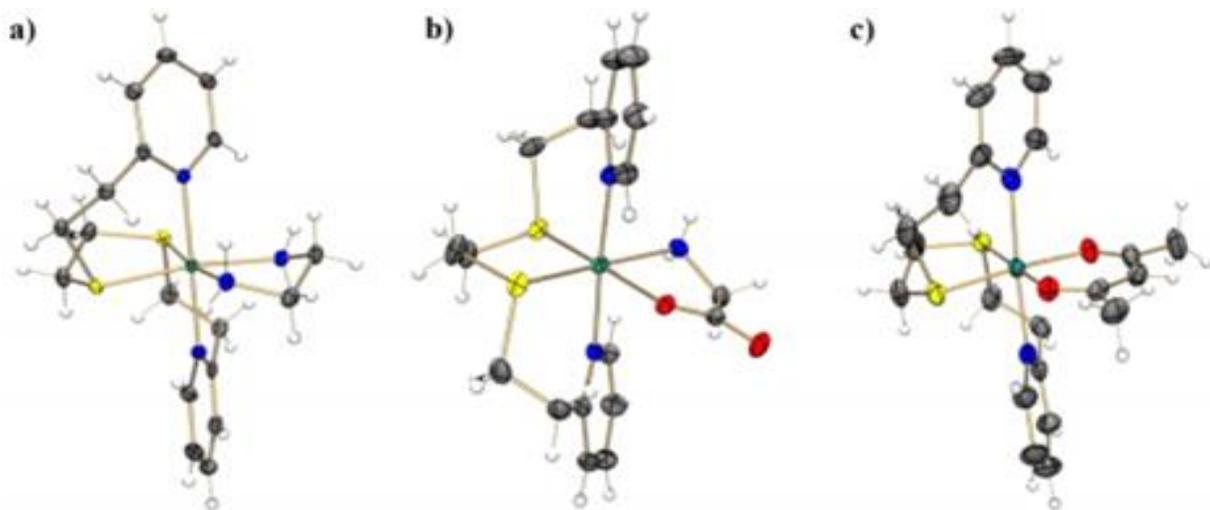


Figura 10. Estructuras moleculares de compuestos de rutenio(II) a) [Ru(pdto)(en)]PF₆, b) [Ru(pdto)(gly)]PF₆, c) [Ru(pdto)(acac)]PF₆.

Los potenciales redox de estas moléculas están en el intervalo de 0.5 a 1.1 V. Por otro lado, se han realizado estudios mediante métodos computacionales para determinar la densidad electrónica alrededor del centro metálico y estos valores se correlacionan muy bien con los potenciales redox experimentales (**tabla 5**). Este tipo de estudios, permiten elucidar mejor el comportamiento de este tipo de sistemas.

Tabla 5. Parámetros electrónicos experimentales y teóricos, obtenidos para compuestos de rutenio(II).

Compuestos	$E_{1/2}$ (Ru ^{II} /Ru ^{III}) (V) ^a	HOMO	LUMO	$\Delta E_{(HOMO-LUMO)}$	ΔN_{Ra} ^b	ΔN_{pdto} ^b	$\Delta N_{ligante}$ ^b
[Ru(Cl)(PPh ₃)(pdto)] ⁺	1.130	-	-	-	1.25	-0.58	-0.30
[Ru(pdto)(en)](PF ₆) ₂	1.098	-0.4991	-0.2349	-0.26415	1.07	-0.73	-0.33
[Ru(pdto)(gly)]PF ₆	0.983	-0.3725	-0.1314	-0.24107	1.03	-0.63	-0.40
[Ru(pdto)(acac)]PF ₆	0.710	-0.3524	-0.1171	-0.23526	0.96	-0.64	-0.32
Metronidazol	-1.015 ^c	-	-	-	-	-	-

^aSe realizaron determinaciones electroquímicas empleando los compuestos con hexafluorofosfato como contraión.

^bSe calcularon las diferencias en la densidad electrónica restando la densidad electrónica de los componentes libres (iones metálicos y ligantes) a la densidad electrónica encontrada en el compuesto de coordinación.

^cLos valores potenciales redox fueron referenciados con el par Fc⁺|Fc empleando $E^0 = 0.640$ V vs ENH para la pareja Fc⁺|Fc.

La actividad amebicida *in vitro* frente a trofozoítos de *Entamoeba histolytica* es de 50 a 100 veces mejor que el fármaco de primera elección para el tratamiento en humanos, metronidazol. La relación lineal encontrada entre el potencial redox y las actividades biológicas, además de los cambios morfológicos observados, sugieren que el daño inducido en los parásitos podría ser debido un desequilibrio redox promovido por la presencia de los compuestos de rutenio(II).

Tabla 6. Concentración inhibitoria al 50% (CI₅₀) obtenida para los compuestos [Ru(Cl)(PPh₃(pdto)]Cl, [Ru(pdto)(en)](PF₆)₂, [Ru(pdto)(gly)]PF₆, [Ru(pdto)(acac)]PF₆ en HM1: IMSS y cultivos de linfocitos de sangre periférica humana

Compuestos	CI ₅₀ (μmol/L) ^a	CI ₅₀ (μmol/L) ^a
	trofozoitos	linfocitos
[Ru(Cl)(PPh ₃)(pdto)]Cl	>100	>100
[Ru(pdto)(en)](PF ₆) ₂	0.14 ± 0.020	>100
[Ru(pdto)(gly)]PF ₆	0.12 ± 0.010	>100
[Ru(pdto)(acac)]PF ₆	0.06 ± 0.005	>100
Metronidazol	6.80 ± 0.200	>100

^aCI₅₀ se determinó mediante regresión lineal multivariable a partir de un experimento cinético de viabilidad.

Otro ejemplo son los compuestos informados por Ortiz Frade *et al.* [37], donde se presenta la síntesis del compuesto [RuCl(pdto)(PPh₃)]Cl (**figura 11a**), el cual fue caracterizado por medio de

diversas técnicas espectroscópicas y electroquímicas, donde a través de estas se estableció dos oxidaciones simultáneas; la del cloruro iónico y la del rutenio(II).

Al disolver y calentar el complejo $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)_3]\text{Cl}$ en un disolvente polar como el acetonitrilo (MeCN) se lleva a cabo una reacción de sustitución de cloruro y trifenilfosfina coordinados por dos moléculas de disolvente, lo cual se puede observar en la estructura cristalina reportadas del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{MeCN})_2]\text{Cl}_2$ (figura 11b).

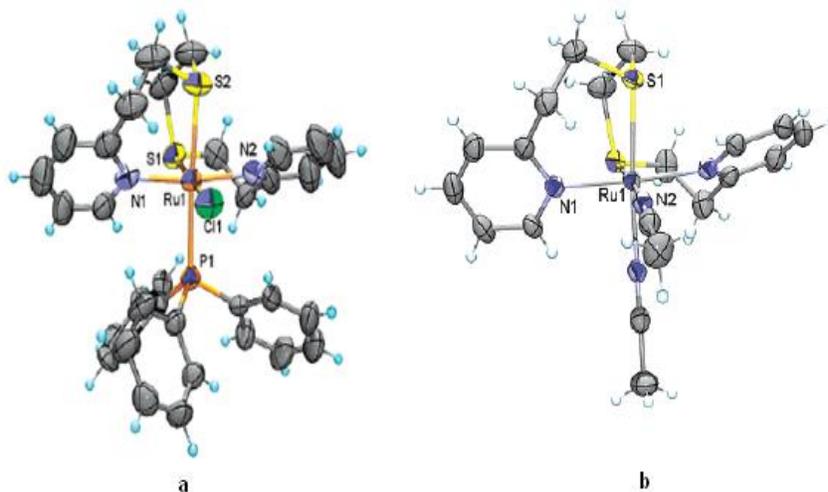


Figura 11. Diagramas ORTEP del catión a) $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]^+$ y del catión b) $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{MeCN})_2]^{2+}$ elipsoides al 50% de probabilidad de desplazamiento.

Adicionalmente se obtuvieron compuestos de tipo $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{fen})]\text{Cl}_2$ con 1,10 fenantrolinas sustituidas (figura 12).

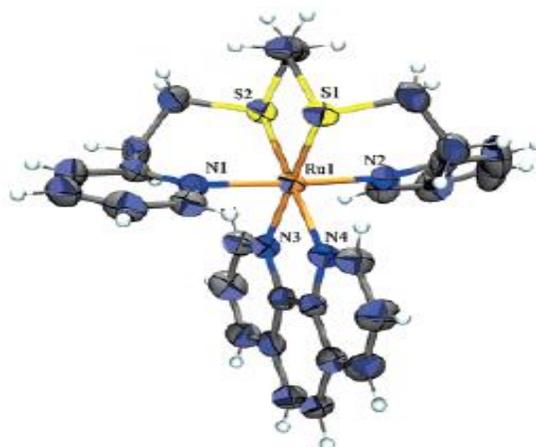


Figura 12. Diagrama ORTEP del catión $[\text{Ru}(\text{pdto})(1,10\text{-fenantrolina})]^{2+}$ elipsoides al 50% de probabilidad de desplazamiento. [4]

Evaluaron los $E_{1/2}$ (fen/fen⁻) y $E_{1/2}$ (Ru^{II}/Ru^{III}) para los compuestos sintetizados y encontraron que la modificación de los sustituyentes de las 1,10-fenantrolinas modifican los potenciales redox. Además, determinaron que hay una correlación de los dos potenciales redox con el pK_a de las fenantrolinas libres (**tabla 7**), además se realizaron las correlaciones de las λ_{max} de la banda TCML, y los desplazamientos químicos de las fenantrolinas coordinadas.

Tabla 7. Valores de pK_a y $E_{1/2}$ de los compuestos mixtos de rutenio

Compuestos	pK_a	$E_{1/2}$ (V) vs $Fc^+ Fc$ Ru ^{II} /Ru ^{III}	$E_{1/2}$ (V) vs $Fc^+ Fc$ fen/fen ⁻
[Ru(pdto)(4,7-difenil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂	4.80	1.042	-1.644
[Ru(pdto)(1,10-fenantrolina)]Cl ₂	4.86	1.037	-1.689
[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂	5.60	1.050	-1.720
[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂	5.95	1.020	-1.805
[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂	6.31	0.997	-1.911

Ortiz-Frade sugirió con su estudio que con la capacidad como donador σ -aceptor π de los ligantes diimínicos como la 1,10-fenantrolina se puede entender la modulación de los potenciales redox del compuesto, las cuales son determinantes en diversas aplicaciones, por ejemplo, como marcadores en diagnóstico clínico y bioquímico.

Lo anterior podría sugerirnos realizar estudios con otro tipo de parámetros que los planteados en el proyecto, con la posibilidad de modular las propiedades electrónicas de los compuestos y a su vez pensar en modificaciones estructurales de los mismos.

3.6 Estudios estructura química-actividad biológica

A lo largo de los años uno de los principales objetivos de los científicos ha sido crear moléculas con propiedades específicas. Este proceso se ha tornado extremadamente desafiante, debido a que la base del descubrimiento de nuevos fármacos se ha dado por la combinación de empirismo y serendipia. La decisión de sintetizar compuestos mediante prueba y error, y su evaluación biológica de forma aleatoria, han probado a lo largo de la historia ser un método poco eficiente, que consume grandes cantidades de tiempo y recursos. Los estudios de correlación estructura química-actividad biológica, ya sean de tipo cualitativo SAR (*Structure-Activity Relationship*) y/o cualitativo QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), han sido aplicados por décadas en el desarrollo de nuevos fármacos puesto que presentan numerosas

ventajas frente a los métodos tradicionales. Pueden apoyarse en recursos computacionales y/o en avances existentes para dilucidar la estructura molecular. Este tipo de estudios está basado en la hipótesis de que la contribución de diferentes propiedades estructurales o características de un compuesto a su actividad biológica son aditivas, siempre que no existan dependencias no lineales de transporte o unión con ciertas propiedades fisicoquímicas^[42].

En 1868 A. Crum-Brown y T. R. Fraser^[43] propusieron por primera vez una relación entre la constitución química y la acción fisiológica de una sustancia, proponiendo así una analogía matemática que se presenta a continuación:

$$\text{Actividad} = f(\text{estructura})$$

El concepto de diseño de fármacos está basado en el hecho de que las propiedades biológicas de un compuesto son función de sus “parámetros fisicoquímicos”, estos serían: la solubilidad, lipofilicidad, efectos electrónicos, ionización y estereoquímica, que tienen una influencia profunda en la química de éstos^[44].

En 1893 Richet observó por primera vez y registró que la acción narcótica de un grupo de compuestos orgánicos estaba relacionada inversamente con la solubilidad en agua (regla de Richet).

Por otro lado Overton y Meyer en 1897 y 1899 respectivamente, relacionaron la narcosis de una serie de compuestos no ionizados agregada al agua de renacuajos mientras nadaban, con la habilidad de los mismos de partición entre aceite y agua.

En 1939 Ferguson estableció que, para un estado de equilibrio, los principios termodinámicos simples podrían aplicarse a la actividad de fármacos. Formuló el Principio de Ferguson: un parámetro importante para la correlación de la actividad de fármacos y de su efecto biológico es la saturación relativa, que denomina actividad termodinámica de dicho fármaco en la fase externa o fluido extracelular. El principio de Ferguson es muy útil para la clasificación del modo general entre la acción de un fármaco y para la predicción del grado de su efecto biológico.

En 1940 L.P Hammet publica el libro “Physical Organic Chemistry” que marcó el comienzo de la Química Orgánica Cuantitativa. Y en 1951 Hansch y colaboradores intentan cuantificar efectos biológicos y estructuras sin mucho éxito^[45]

3.6.1 Método cualitativo de la relación estructura-actividad (SAR)

En la segunda mitad del siglo XIX surgió una duda acerca de la actividad bloqueante neuromuscular del curare, el cual podía deberse a su carácter derivado del amoniaco cuaternario y que la actividad hipnótica de los alcoholes alifáticos estaba relacionada con su peso molecular, se hizo evidente que el efecto fisiológico de una molécula está en función de su estructura. Esta relación se denomina SAR (*Structure-Activity Relationship*) si es cualitativa y QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), si es cuantitativa. Generalmente la actividad es consecuencia de una interacción específica entre el fármaco y una macromolécula biológica (su **diana farmacológica**, o **receptor**), pudiendo comportarse el fármaco como **agonista** o **antagonista** de dicho receptor. Sólo en casos especiales la actividad se debe a otro tipo de fenómenos, hablándose entonces de **fármacos estructurales inespecíficos**.

La modificación estructural de un prototipo tiene por objetivo optimizar su activación farmacológica principal, a fin de disponer de fármacos más selectivos y menos tóxicos, con mejor farmacocinética o sin problemas de formulación farmacéutica debidos a una solubilidad o una estabilidad inadecuadas. Este proceso es prácticamente indispensable en el desarrollo de cualquier fármaco.

Puesto que existe una gran probabilidad de que una molécula obtenida por modificación de un prototipo activo presente propiedades útiles, este proceso de búsqueda de fármacos suele ser más productivo que ensayar sin una base suficientemente sólida de nuevos compuestos aislados de la naturaleza o sintetizados en el laboratorio. Además de que ofrece ventajas económicas, ya que tanto los métodos de síntesis así como los ensayos farmacológicos de los análogos serán semejantes a los utilizados para el compuesto de referencia.

Incluso si no llegan a conseguirse análogos de gran actividad, las correlaciones cualitativas y cuantitativas que pueden establecerse entre las modificaciones estructurales realizadas y los datos de la actividad biológica son de gran utilidad para avanzar en el conocimiento del grupo **farmacóforo**. Éste se define como la porción de la estructura de un fármaco que interactúa con su diana farmacológica y, por tanto, explica la acción biológica a nivel molecular. Las interacciones de los fármacos con sus receptores son muy específicas, por lo que es frecuente que sólo una pequeña parte de la estructura del fármaco esté implicada en la interacción. La definición de los distintos grupos farmacóforos, es esencial para el diseño de fármacos, y constituye uno de los principales objetivos de la química farmacéutica.

Los criterios que suelen seguir en la modificación sistemática de una unidad estructural son las siguientes:

A. Homología y ramificaciones de cadena.

Un homólogo de determinado compuesto es el análogo a éste, cuando resulta de la adición o sustracción de un elemento o grupo funcional. Un cambio de este tipo suele ir acompañado de un aumento o disminución de lipofilia.

Las ramificaciones de cadena disminuyen la liposolubilidad del fármaco prototipo. También pueden ser de gran trascendencia en la interacción con la diana farmacológica.

B. Apertura o cierre de anillos. Restricción de la libertad de conformación.

La apertura o cierre de anillos es una modificación habitual en la simplificación de un prototipo. Esta estrategia se ha utilizado con frecuencia para el diseño de análogos con mayor rigidez, a fin de proponer cual es la **conformación bioactiva** del prototipo, es decir, la que interactúa con su diana farmacéutica.

C. Introducción de enlaces múltiples. Vinilología

La sustitución de un enlace sencillo, en la molécula de un fármaco, por un doble o triple enlace conduce a una alteración de la geometría molecular y, generalmente, a un aumento de la rigidez. La presencia de dobles enlaces determina la existencia de isómeros geométricos, que con frecuencia presentan diferencias en sus interacciones con los receptores.

Un criterio en el diseño de análogos se basa en el llamado **principio de vinilología**, según el cual dos sustituyentes, X e Y, unidos por una cadena vinilénica o polivinilénica se comportan como si estuvieran unidos directamente. En términos de la teoría electrónica, los efectos de grupos atrayentes o donadores de electrones se transmiten en virtud de la superposición de orbitales π , que es la causa de los efectos mesómeros o de resonancia, por lo que los grupos X e Y son equivalentes desde el punto de vista de la distribución de carga.

D. Bioisoterismo

✓ *Isosterismo basado en criterios electrónicos (clásico)*

El isosterismo fue inicialmente un concepto puramente químico, en un intento de aplicar a las moléculas el hecho de que, en el caso de los átomos, una distribución electrónica similar conduce a propiedades similares. De esta manera, Langmuir observó la semejanza de propiedades fisicoquímicas (densidad, constante dieléctrica, solubilidad, etcétera) que presentan ciertas moléculas, como el nitrógeno y el monóxido de carbono. Se atribuyó dicha semejanza a que estos compuestos presentan el mismo número de átomos y de electrones de valencia y los definió como isósteros.

✓ Otro criterio de isosterismo

Otros de los criterios importantes en el isosterismo son la geometría (hibridación, ángulos de enlace, tamaño molecular), la solubilidad, la acidez, la capacidad para formar enlaces de hidrógeno u otros; a este tipo de isosterismo se le conoce como *isosterismo no clásico*.

✓ *Bioisosterismo*

Pensando en la utilización del isosterismo como criterio de preparación de análogos en el diseño de fármacos, Friedman propuso llamar **bioisósteros** a aquellos compuestos que “cumplan alguna de las definiciones de isosterismo y posean el mismo tipo de actividad biológica”. Además, Friedman consideró que también podía incluir en el concepto de bioisósteros los compuestos que presentan propiedades antagónicas, ya que con frecuencia interactúan con la misma diana. Por otro lado, Thornber propuso definirlos bioisósteros como “grupo de moléculas que tienen propiedades físicas y químicas semejantes, y que producen efectos fisiológicos aproximadamente similares”.

La validez de las conclusiones alcanzadas a través de correlaciones cualitativas estructura-actividad, aunque proporcionan una orientación muy útil en el diseño de nuevos análogos, deben examinarse con precaución, ya que es frecuente que la aparición de datos sobre nuevos compuestos dentro de un grupo terapéutico haga cambiar las conclusiones previamente alcanzadas^[46].

4. JUSTIFICACIÓN

Se sabe que algunos compuestos mixtos de coordinación de rutenio(II) con pdto como ligante principal y un ligante secundario bidentado, presentan adecuada solubilidad tanto en disolventes polares como en disolvente poco polares y son relativamente estables; estos compuestos fueron activos en pruebas *in vitro* para parásitos, donde la actividad representada por la concentración inhibitoria media (CI_{50}) es variada, encontrando valores por debajo de 1 μ M, aunque existen valores por encima de los 100 μ M.

Lo anterior sugiere que las características de los ligantes secundarios modularán la actividad biológica de los compuestos.

Por lo tanto se plantea modificar las características de dicho ligante variando la carga, tamaño y en algunos casos sustituyentes para modificar su actividad biológica.

Con lo anterior, se pretende identificar alguna de las propiedades fisicoquímicas que genere un mayor impacto en la actividad biológica antiparasitaria de los compuestos de coordinación.

5. HIPÓTESIS

Si las propiedades fisicoquímicas de los diferentes compuestos de coordinación de rutenio(II) con pdto es responsable de la actividad antiparasitaria, entonces dicha propiedad presentará una correlación definida con la actividad antiparasitaria del compuesto.

Lo anteriormente planteado representará una herramienta fundamental para el adecuado diseño de nuevos compuestos que posean características idóneas para inhibir la proliferación del parásito.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Obtener veinte diferentes compuestos de coordinación de rutenio(II)-pdto con distintos ligantes bidentados, esto con base en criterios de homología e isosterismo, y encontrar propiedades electrónicas e hidrofóbicas diferentes que permitan determinar el impacto en la actividad antiparasitaria.

6.2 Objetivos particulares

- ✓ Reproducir la síntesis de compuestos de coordinación de tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E-E})\text{Cl}_x]$
- ✓ Caracterizarlos mediante análisis elemental, conductividad, espectroscopia infrarroja, espectroscopia de adsorción ultravioleta-visible, resonancia magnética nuclear.
- ✓ Determinar su potencial de media onda $E_{1/2}$ mediante voltamperometría cíclica.
- ✓ Determinar el coeficiente de partición (**log P**, octanol/agua) para obtener una relación con la lipofilicidad (hidrofobicidad).
- ✓ Determinar los valores de CI_{50} en parásitos (amibas como *Entamoeba histolytica*) donde algunos de ellos han presentado buenos resultados
- ✓ Obtener relaciones cualitativas entre los parámetros fisicoquímicos encontrados con la actividad biológica (*in vitro*)

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

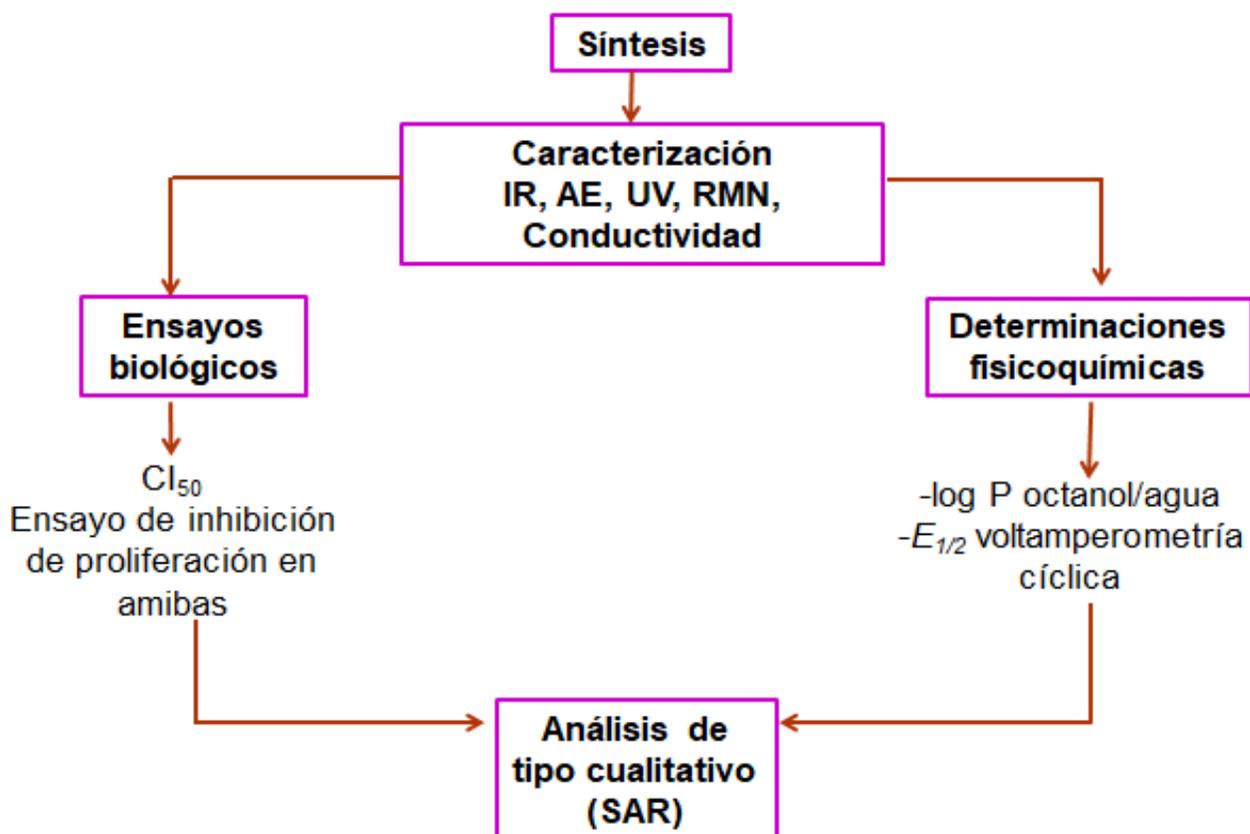
7.1 Reactivos

Los reactivos empleados en la síntesis, purificación, caracterización y evaluación de los compuestos presentados en esta tesis se enlistan a continuación.

- cloruro de rutenio^{III} trihidratado, Sigma-Aldrich
- trifenilfosfina 99%, Sigma-Aldrich
- 2-vinilpiridina 97% , Sigma-Aldrich
- dietilenditiol 90%, Sigma-Aldrich
- 2,2-bipiridina 99%, Sigma-Aldrich
- 4,4-dimetil-2,2-bipiridina 99%, Sigma-Aldrich
- 5,5-dimetil-2,2-bipiridina 98%, Sigma-Aldrich
- 1,10-fenantrolina 99%, Sigma-Aldrich
- 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina 99%, Sigma-Aldrich
- 5,6-dimetil-1,10-fenantrolina 99%, Sigma-Aldrich
- 4,7-difenil-1,10-fenantrolina 97%, Sigma-Aldrich
- 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina 98%, Sigma-Aldrich
- 4-metil-1,10-fenantrolina 99%, Sigma-Aldrich
- 5-metil-1,10-fenantrolina 99%, Sigma-Aldrich
- 5-cloro-1,10-fenantrolina 98%, Sigma-Aldrich
- 5-nitro-1,10-fenantrolina 98%, Sigma-Aldrich
- etilendiamina 99%, Sigma-Aldrich
- 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído 98%, Aldrich
- 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído 98%, Sigma-Aldrich
- 5-clorosalicilaldehído 98%, Sigma-Aldrich
- 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído 99%, Sigma-Aldrich
- acetilacetato 99%, Sigma-Aldrich
- L-metionina 98%, Sigma-Aldrich
- glicina 98.5%, GFS Chemicals
- óxido de aluminio, Sigma-Aldrich
- hexafluorofosfato de tetrabutilamonio 99%, Sigma-Aldrich

- hexafluorofosfato de sodio 99%, Sigma-Aldrich
- ferroceno 99%, Sigma-Aldrich
- acetonitrilo 99%, Reproquifin, PQF, grado HPLC
- metanol R.A., Distribuidora Química ALVI
- diclorometano QP., Distribuidora Química ALVI
- éter de petróleo 99%, J.T. Baker
- éter etílico anhidro 99%, Analytyka
- acetona R.A., Distribuidora Química ALVI
- acetonitrilo anhidro 99.8% Sigma-Aldrich
- vitaminas (Diamond Tween 80), Sigma-Aldrich
- antibiótico (Penicilina-estreptomicina 10000 U/mL, GIBCO).

7.2 Metodología



7.3 Síntesis

7.3.1 Síntesis del ligante 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano, pdto.

La metodología seguida fue la descrita por Goodwin y Lions^[30], donde se destilan 76 mL (0.70 mol) de 2-vinilpiridina en línea de vacío para separarla del 4-terbutilcatecol evitando así su polimerización. A la 2-vinilpiridina destilada se le añaden 30 mL (0.35 mol) de etilenditiol. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente bajo agitación constante durante 8 h, el esquema de reacción se muestra en la **figura 13**. El producto crudo es un sólido blanco, el cual fue recrystalizado con éter de petróleo, obteniendo hojuelas blancas nacaradas. El rendimiento obtenido fue del 90%.

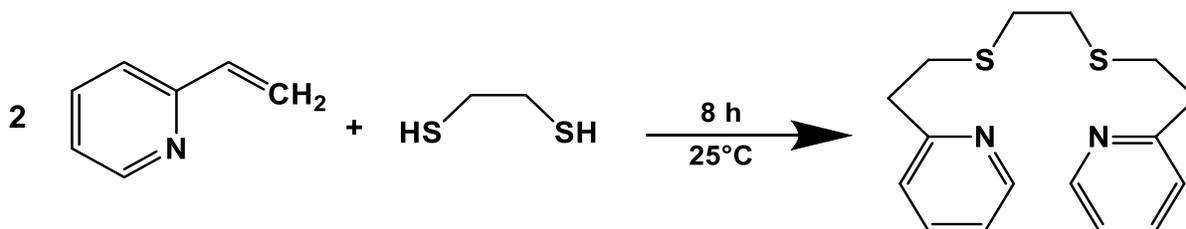


Figura 13. Esquema de reacción para la síntesis del ligante pdto.

7.3.2 Materia prima: diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II), $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

La metodología seguida es una modificación realizada a la técnica original de Stephenson y Wilkinson^[11] utilizando un exceso de trifenilfosfina (PPh_3). Se disuelven parcialmente 6 g (22.86 mmol) de PPh_3 en 100 mL de metanol, calentando ligeramente. Posteriormente se le adiciona 1 g (3.83 mmol) de $\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$ previamente disuelto en 50 mL de metanol. La mezcla se deja en reflujo por 3 h con agitación constante. Al final de la reacción se forma un precipitado color café rojizo. Se filtra al vacío y el precipitado se lava varias veces añadiendo éter etílico frío hasta que las aguas de lavado sean prácticamente incoloras, el esquema de reacción se muestra en la **figura 14**. Se deja secar al vacío y se recupera el sólido, obteniendo un rendimiento del 93.4%.

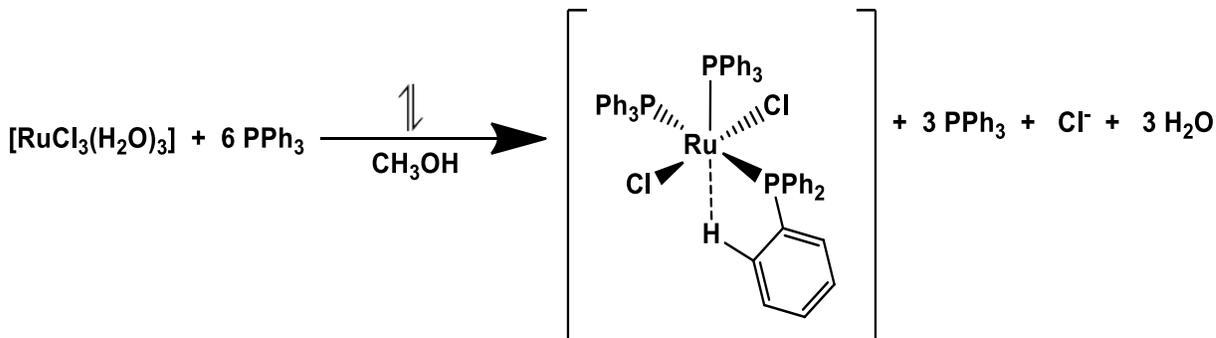


Figura 14. Esquema de reacción para la síntesis de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

7.3.3 Precursor de los compuestos mixtos de rutenio(II): cloruro de cloro(1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano)(trifenilfosfina)rutenio(II), $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$

La síntesis de este compuesto se realiza de acuerdo a la metodología descrita por Ortíz-Frade^[37]. Se disuelven en 25 mL de metanol 0.34 g (1.00 mmol) de pdto, y se adiciona una suspensión hecha con 0.96 g (1.00 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y 25 mL de metanol. El esquema de reacción se muestra en la **figura 15**.

La mezcla se calienta a reflujo por 3 h en agitación constante, se concentra la disolución para su posterior precipitación utilizando éter etílico. El precipitado que se forma es de color amarillo, se filtra y se lava con éter etílico frío, dejándolo secar al vacío. Su purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra utilizando CH_2Cl_2 como disolvente y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (5:1) como eluyente; obteniendo un rendimiento del 78.7%.

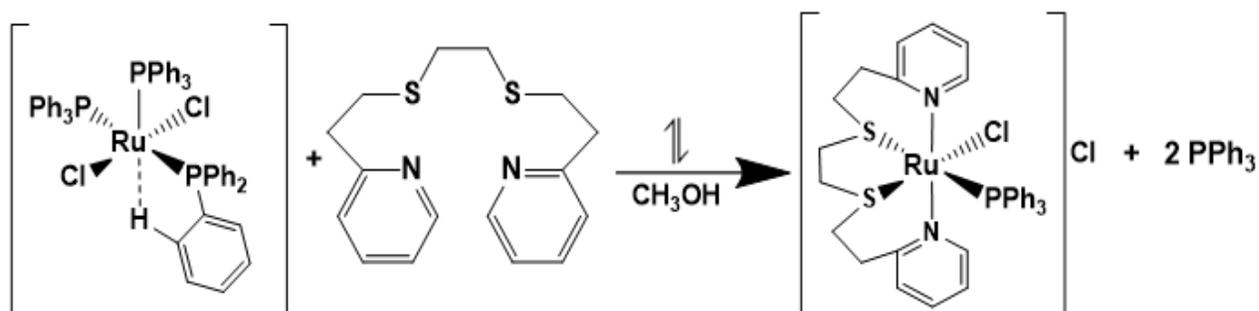


Figura 15. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$

7.3.4 Síntesis de los compuestos de coordinación mixtos de rutenio(II)

a) Síntesis de compuestos de rutenio(II) con pdto y bipyridinas/fenantrolinas^[37, 51, 53]

La síntesis general para los primeros 12 compuestos (aquellos que presentan ligantes secundarios como bipyridinas y fenantrolinas) se describen a continuación.

Para obtener 1 mmol de los compuestos de coordinación, se disolvió la cantidad de 0.7387 g de $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (materia prima) en 50 mL de metanol. Posteriormente se añadió cierta cantidad (g) del ligante bidentado (tipo E-E bipyridina/fenantrolina), el cual fue disuelto en 50 mL de metanol, con una relación estequiométrica 1:1. La mezcla se calentó a reflujo por 4 h, bajo agitación constante. Se concentró la disolución para precipitar con éter etílico frío, y se obtuvo un precipitado fino donde los colores varían entre anaranjados y rojizos (dependiendo el tipo de

ligante bidentado, ya sean bipyridinas o fenantrolinas), el cual se filtró y lavó con éter, posteriormente se dejó secar al vacío. El esquema de reacción se muestra en la **figura 16**. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra como soporte y CH_2Cl_2 como disolvente; y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (5:1) como eluyente. Los rendimientos de los compuestos con fenantrolina son: Ru1,10-fen 94.1%, Ru4,7dmfen 70.6%, Ru5,6dmfen 65.3%, Ru4,7dfenilfen 75.4%, Ru3,4,7,,8tmfen 91.2%; y para los compuestos con bipyridina son: Ru2,2'bpv 93.3%, Ru4,4'dmbpv 90.2%, Ru5,5'dmbpv 88.4%.

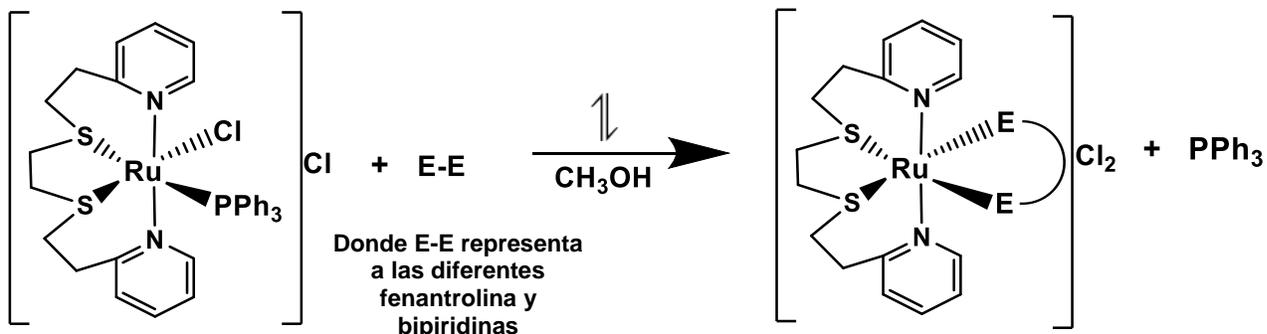


Figura 16. Esquema de reacción de los compuestos de coordinación tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E-E})\text{Cl}_x]$ con fenantrolina y bipyridina

b) Síntesis del compuesto de rutenio(II) con pdto y etilendiamina. Cloruro de (1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano)(etilendiamina)rutenio(II), $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{en})]\text{Cl}_2$ ^[52]

Se disuelven 0.7387 g de $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (materia prima) en 50 mL de metanol. Posteriormente se añaden 60 μL de etilendiamina para obtener 1 mmol del compuesto de coordinación, (relación estequiométrica 1:1). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h bajo agitación constante. Se concentra la disolución para precipitar el producto añadiendo éter etílico, obteniendo así un precipitado de color amarillo, el cual se filtra y lava con éter. El esquema de reacción se muestra en la **figura 17**. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra utilizando CH_2Cl_2 como disolvente y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (4:1) como eluyente; obteniendo un rendimiento del 89.6%.

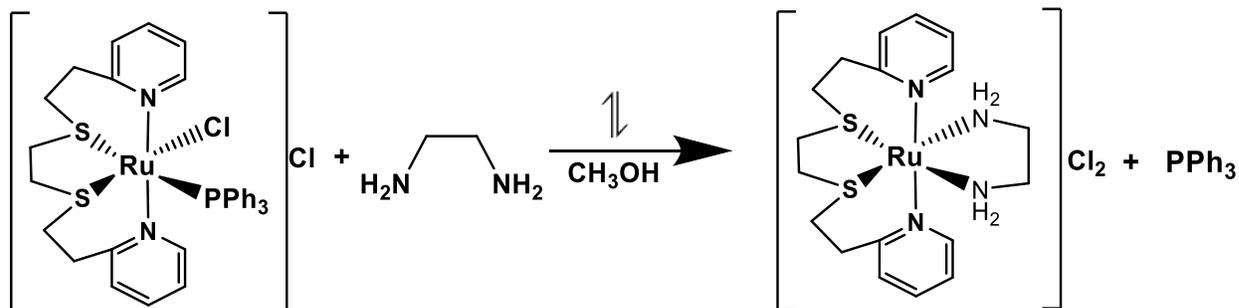


Figura 17. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{en})]\text{Cl}_2$

c) Síntesis de los compuestos de rutenio(II) con pdto y salicilaldehidos. Cloruro de (1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano)(5-R-salicilaldehidato)rutenio(II), [RuCl(pdto)(5-R-salal)]Cl

Para obtener 1 mmol de los compuestos de coordinación, se disolvió la cantidad de 0.7387 g de [RuCl(pdto)(PPh₃)]Cl (materia prima) en 50 mL de metanol. Posteriormente se pesó cierta cantidad (g) del ligante bidentado salicilaldehido (relación estequiométrica 1:1), el cuál fue disuelto en 50 mL de metanol y se agregó 1 mL de una disolución de sosa acuosa 1 mol/L previamente preparada, esto para extraer al protón del grupo OH, y así se pueda llevar a cabo la coordinación por los átomos de oxígeno del ligante con el metal; ambas disoluciones se mezclaron y calentaron a reflujo por 4 h, bajo agitación constante. Se concentró la disolución para precipitar con éter etílico frío, obteniendo un precipitado fino de color rojizo, el cual se filtró y lavó con éter, posteriormente se dejó secar al vacío. El esquema de reacción se muestra en la **figura 18**. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra como soporte y CH₂Cl₂ como disolvente; y una mezcla CH₂Cl₂ : MeOH (5:1) como eluyente. Los rendimientos de los compuestos son: Ru5MeSalal 87.3%, Ru5OMeSalal 79.7%, Ru5ClSalal 84.2%, Ru5NO₂Salal 81.1%

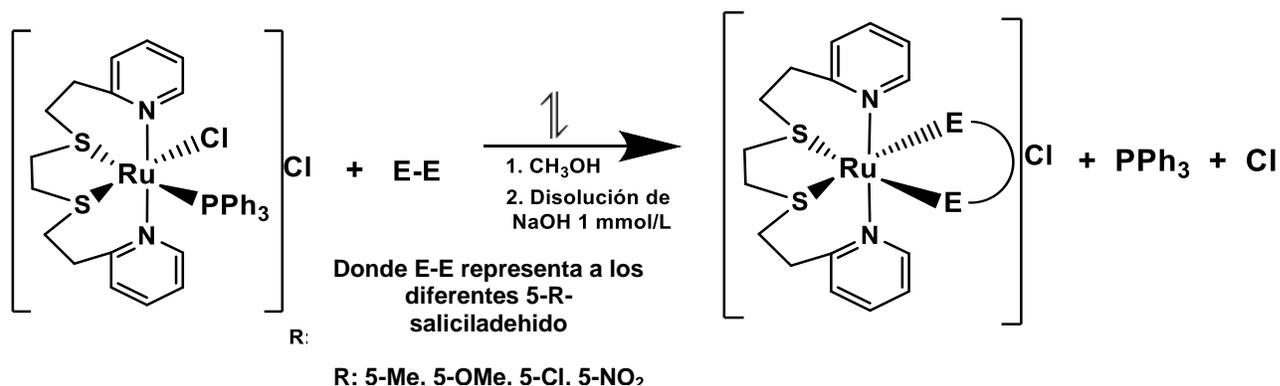


Figura 18. Esquema de reacción de los compuestos de coordinación tipo [Ru(pdto)(E-E)]Cl con 5-R-salicilaldehido.

d) Síntesis del compuesto de rutenio(II) con pdto y acetnilacetato. Cloruro de (1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano)(acetnilacetato)rutenio(II), [RuCl(pdto)(acac)]Cl^[52]

Para obtener 1 mmol del compuesto de coordinación, se disuelven 100 µL de acetnilacetona en 10 mL de metanol, después se adiciona un equivalente de trietilamina 61 µL para desprotonar a la dicetona. Esta mezcla es añadida a una disolución previamente preparada con 0.54 g de [RuCl(pdto)(PPh₃)]Cl en 40 mL de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h bajo agitación constante. Se concentra la disolución para precipitar el producto añadiendo éter etílico,

obteniendo así un precipitado de color amarillo, el cual se filtra y lava con éter. El esquema de reacción se muestra en la **figura 19**. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra como soporte y CH_2Cl_2 como disolvente; y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (5:1) como eluyente; obteniendo un rendimiento del 89.8%.

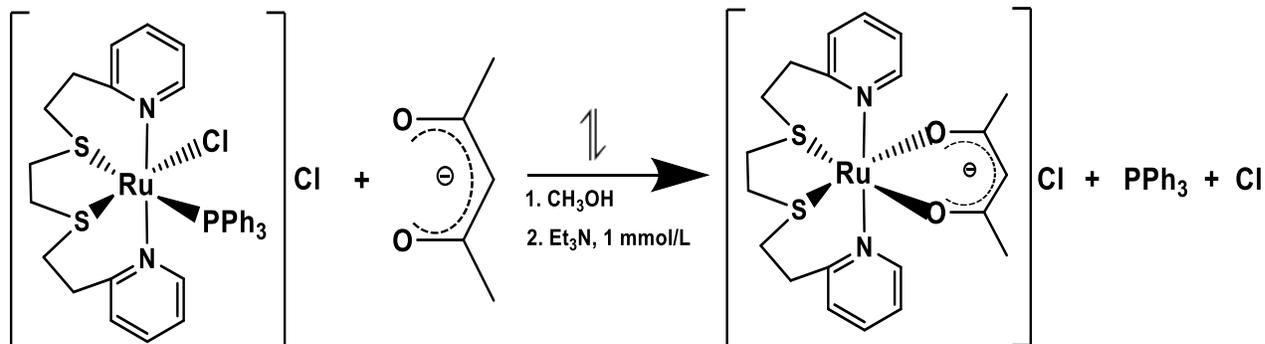


Figura 19. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{acac})]\text{Cl}$

e) Síntesis del compuesto de rutenio(II) con pdto y glicina Cloruro de (1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano)(glicinato)rutenio(II), $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{gly})]\text{Cl}$ ^[52]

Para sintetizar 1 mmol de este compuesto se pesa la cantidad 0.75 g de glicina y se disuelve en 10 mL de una disolución de NH_3 al 28 % (m/V), logrando de esta forma su desprotonación. Esta mezcla es añadida a una disolución que contiene 0.54 g de $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ en 40 mL de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h bajo agitación constante. Se concentra la disolución a sequedad y posteriormente se redisuelve en 1.5 mL de metanol para su posterior precipitación añadiendo éter etílico obteniendo así un precipitado de color amarillo, el cual se filtra y lava con éter. El esquema de reacción se muestra en la **figura 20**. La purificación se lleva a cabo mediante una recristalización por par de disolventes. El producto se disuelve en 2 mL de metanol, se filtra la disolución por gravedad y lo que se recolecta se coloca dentro de una cámara con éter etílico. Se cierra el frasco y se deja en refrigeración durante 24 h para que la difusión del agente precipitante sea más lenta; obteniendo un sólido micro cristalino cuyo rendimiento del 82.4%. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra como soporte y CH_2Cl_2 como disolvente; y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (5:1) como eluyente.

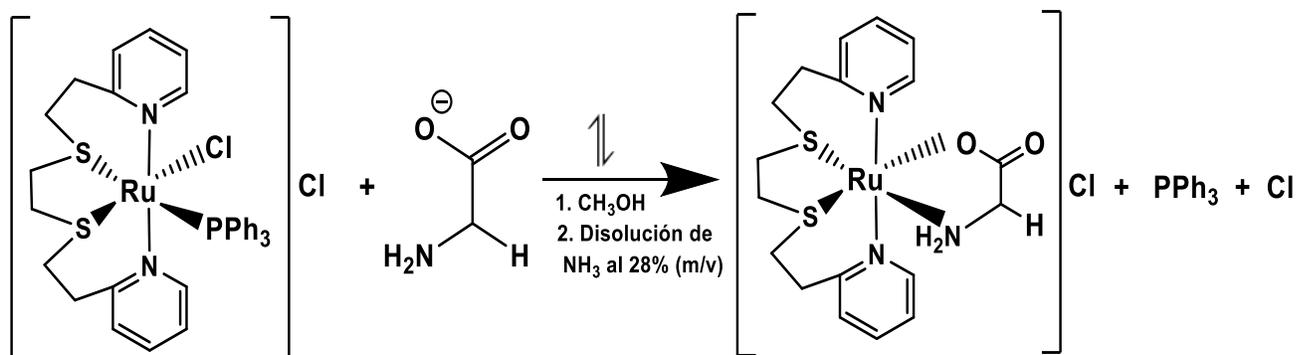


Figura 20. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{gly})]\text{Cl}$

f) Síntesis del compuesto de rutenio(II) con pdto y metionina^[53].

Para obtener 1 mmol del compuesto de coordinación, se disolvió la cantidad de 0.7387 g de $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (materia prima) en 40 mL de agua destilada (disolución 1). Posteriormente se preparó 10 mL de una disolución 0.5 mol/L de sosa, y en ésta se disolvió 0.149 g de metionina (disolución 2). La disolución 2 se adicionó a la disolución 1 y se colocó a reflujo durante 3 h, bajo agitación constante. Se obtuvo una disolución color ámbar.

Se evaporó el disolvente y el polvo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de agua destilada y posteriormente se filtró. Se repitió el mismo procedimiento, pero ahora en diclorometano. Se obtuvo un polvo fino de color amarillo dorado, el esquema de reacción se muestra en la **figura 21**. La purificación se lleva a cabo mediante una columna cromatográfica hecha con alúmina neutra como soporte y CH_2Cl_2 como disolvente; y una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH (5:1) como eluyente.

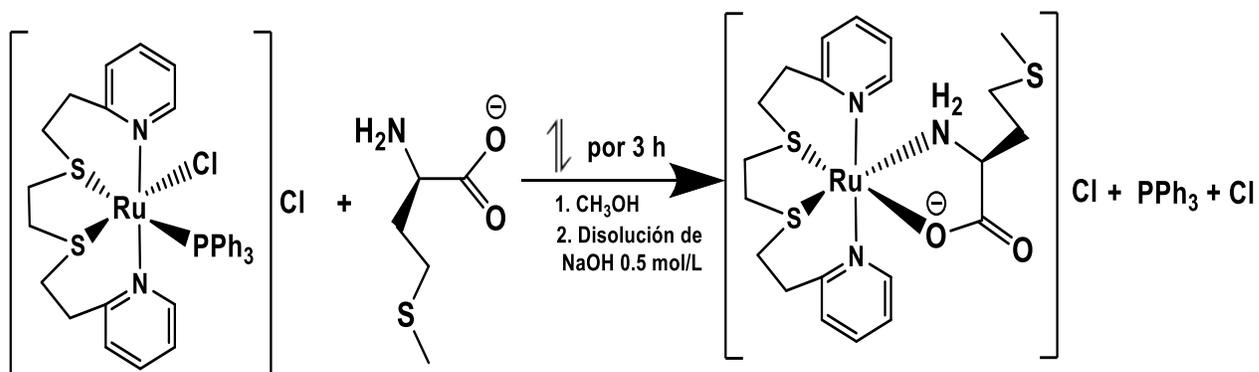


Figura 21. Esquema de reacción para la síntesis del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{met})]\text{Cl}$

7.4 Técnicas empleadas en la caracterización

Algunas de estas técnicas fueron realizadas en la USAII (Unidad de Servicio a la Investigación) como análisis elemental, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X; las pruebas biológicas se realizaron en el Instituto de Investigaciones Biomédicas en el laboratorio B-148 del departamento de inmunología y las demás técnicas se realizaron en el Laboratorio de Química Inorgánica Medicinal 05, 210 y en el laboratorio 215 de la Unidad de Posgrado en la Facultad de Química.

7.4.1 Análisis elemental

Los análisis elementales fueron realizados por la Unidad de Servicio de Apoyo a la Investigación (USAI) empleando un analizador elemental *EAGER 200* (EAGER 200 CHNS/method).

7.4.2 Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopia IR se realizó en un espectrofotómetro *Nicolet AVATAR 320 FT-IR* en un intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} , las muestras fueron preparadas en pastillas de bromuro de potasio de grado espectroscópico.

7.4.3 Espectroscopia de absorción ultravioleta-visible

Los espectros de UV-visible se obtuvieron en un espectrofotómetro *GENESYS THERMO SCIENTIFIC* de arreglo de diodos en un intervalo de 190 nm a 800 nm. El disolvente utilizado para los espectros fue metanol, se prepararon disoluciones de 1×10^{-3} mol/L del ligante, materia prima y los compuestos de coordinación. A partir de éstas se realizaron las disoluciones necesarias para caracterizar las bandas presentes. La celda utilizada para realizar las mediciones es de cuarzo de 1 cm de trayectoria óptica.

7.4.4 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , COSY y HSQC fueron adquiridos en un equipo *VARIAN VNMRS 400 MHz*. Los desplazamientos químicos fueron reportados en ppm relativos al estándar interno de tetrametilsilano (TMS). Se disolvieron 20mg de cada compuesto en metanol- D_4 .

7.4.5 Conductividad

Las mediciones de la conductividad se realizaron en un conductímetro *JENWAY 4330 Conductivity and pH meter* utilizando una concentración 1×10^{-3} mol/L de cada compuesto de coordinación disuelto en metanol a 25°C. De acuerdo con lo informado en la literatura el intervalo para electrolitos tipo 1:1 son 80-115 μS y para los de tipo 1:2 son de 160-220 μS todo ello para metanol como disolvente^[47].

7.4.6 Difracción de rayos X de monocristal

El cristal del compuesto de coordinación $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{metioninato})]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, se obtuvo a partir de la evaporación lenta del disolvente de una disolución saturada de los compuestos (acetonitrilo/DMSO), a temperatura ambiente.

Los datos de difracción de rayos X de monocristal fueron colectados en un difractor Oxford Diffraction Gemini-Atlas con un detector de área CCD, la fuente de radiación monocromada de molibdeno fue $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ a una temperatura de 130K. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando el paquete de programas *SHELXS-97-2*. Los gráficos de las estructuras moleculares fueron generados usando el programa *ORTEP3* para Windows y Mercury 3.10.3.

7.4.7 Voltamperometría cíclica

Se utilizó un potenciostato CH Instruments Electrochemical Workstation CH760E con un arreglo convencional de tres electrodos. Como electrolito soporte se utilizó hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (Bu_4NPF_6), Sigma-Aldrich y MeCN anhidro de Sigma-Aldrich como disolvente. Los voltamperogramas se referenciaron con ferroceno marca Sigma-Aldrich (99.9% de pureza) en un ajuste interno.

Para la muestra se utilizó una disolución 0.1 mol/L de electrolito soporte (Bu_4NPF_6) en MeCN, con dicha disolución se preparan nuevas disoluciones 1 mmol/L del analito, los cuales posteriormente fueron usados para los estudios de voltamperometría cíclica.

La celda utilizada para este estudio consistió en un electrodo de carbón vitrio como electrodo de trabajo, el cual se pulió manualmente utilizando alúmina 0.05 μm ; un electrodo de alambre de platino en un compartimiento separado con membranas vycor, inmerso en una disolución del electrolito soporte disuelto en el mismo disolvente empleado para la

caracterización como contraelectrodo y un electrodo de referencia de alambre de plata con un recubrimiento de AgCl, en un compartimiento separado con membranas vycor, inmerso en una disolución de Bu_4NCl 0.1 mol/L disuelto en el mismo disolvente empleado para la caracterización. Se burbujeo con nitrógeno durante 5 o 10 minutos, esto para evitar la aparición de señales no deseadas generadas por el oxígeno disuelto; la representación esquemática de la celda utilizada se muestra en la **figura 22**. La referencia interna empleada es ferrocinio/ferroceno (Fc^+/Fc) de acuerdo con la recomendación de la IUPAC^[48].

Los experimentos de voltamperometría se realizan compensando la caída óhmica del sistema. Los voltamperogramas se obtienen a distintas velocidades de barrido (0.01, 0.03, 0.05, 0.1, 0.3, 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10, 30, 50 V s^{-1}). De igual forma se realiza en dirección anódica y catódica iniciando en todos los casos desde el potencial de corriente nula.

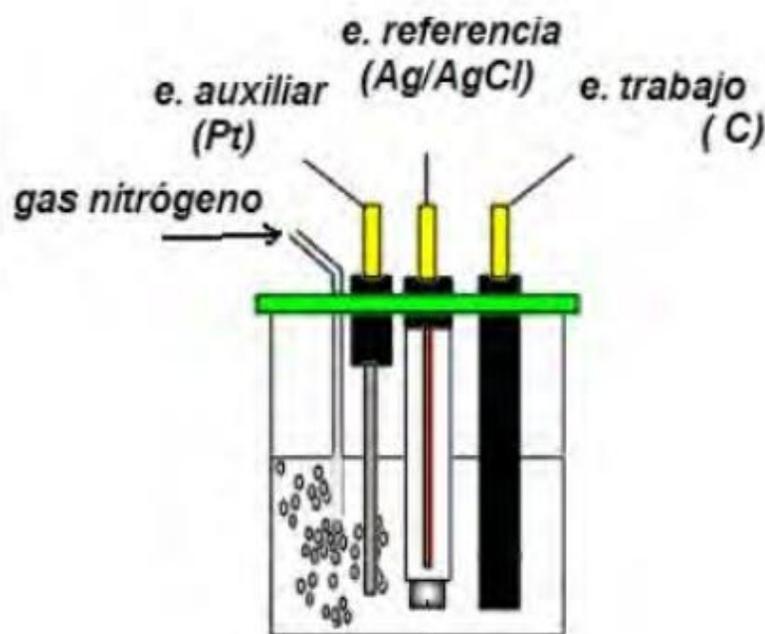


Figura 22. Sistema utilizado para la voltamperometría cíclica. Celda electroquímica con un arreglo clásico de tres electrodos.

7.4.8 Coeficiente de partición o reparto en octanol/agua (P)

El valor de P es un parámetro cuantitativo que representa la solubilidad relativa de una sustancia determinada en un sistema compuesto por dos fases inmiscibles entre sí, donde las más utilizadas son octanol/agua, ya que por sus propiedades fisicoquímicas son las que

más asemejan un ambiente biológico, es importante que este estudio se realice a una temperatura específica.

La expresión matemática de P está dada por:

$$P = \frac{C_{org}}{C_{ac}}$$

Dónde C_{org} = **concentración de la sustancia en la fase orgánica (mol/L o mg/L)**

C_{ac} = **concentración de la sustancia en la fase acuosa (mol/L o mg/L)**

Por convención y con fines prácticos se ha adoptado el uso del logaritmo base 10 de P conocido como **$\log P$** (esto por el amplio intervalo en valor que se puede obtener para P).

El valor de **$\log P$** determina la hidrofobicidad de los compuestos para lo cual se disuelve el analito en una de las 2 fases inmiscibles (en este caso el agua, ya que la mayoría de los compuestos presentan una buena solubilidad en ésta y no en octanol).

La determinación experimental de este parámetro se realiza partiendo de una disolución estándar con una concentración conocida (0.05 mmol/L) del analito de prueba disuelto en agua, de la cual se toma una alícuota de 1 mL (fase acuosa), la cual se coloca en un tubo falcon de 10 mL. También se agregó un volumen equivalente (1 mL) de 1-octanol grado HPLC (fase orgánica) a dicho tubo.

Ambas fases se agitan con un aparato tipo vórtex vigorosamente, durante 10 minutos de manera constante y manteniendo una temperatura entre 24.5 a 25 °C, esto para promover la distribución del compuesto en ambas fases. Se obtuvo una emulsión, la cual se procedió a separar con la ayuda de una centrifuga. El tiempo utilizado para la separación fue de 3 minutos a 1600 revoluciones por minuto, tiempo suficiente en el que se observó una completa separación de ambas fases. El esquema de trabajo descrito anteriormente se observa en la **figura 23**.

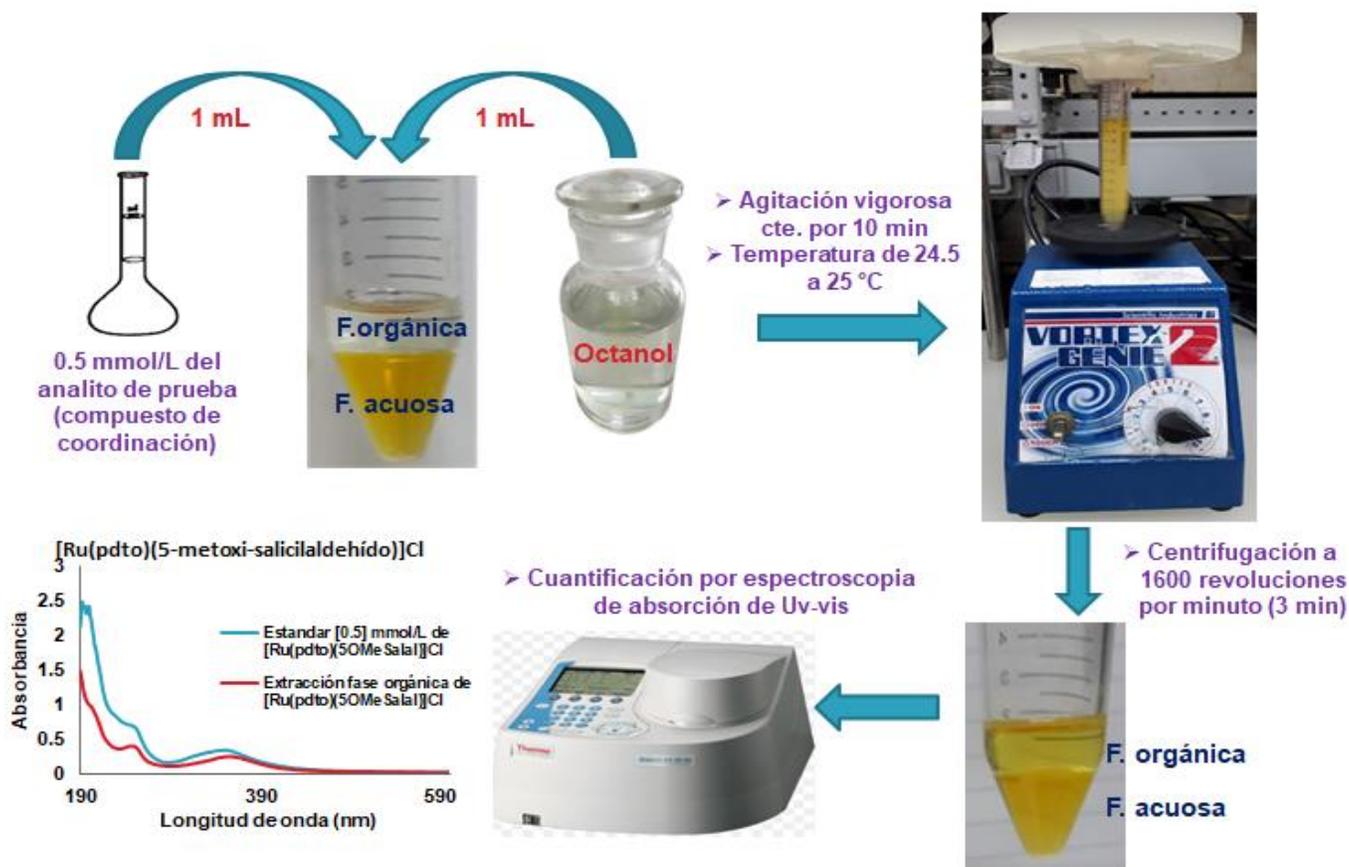


Figura 23. Esquema de trabajo para determinación del coeficiente de reparto para los compuestos de coordinación.

Se determinó por espectroscopia UV-visible las concentraciones en fase acuosa y se intentó realizar en fase orgánica, pero esto no fue posible, debido a que no se presentó una buena solubilidad de los compuestos en octanol.

La selección de la longitud de onda a utilizar para la determinación del valor del coeficiente de reparto P de cada uno de los compuestos de coordinación no fue una longitud constante, debido a que los compuestos presentan equilibrios de disociación en fase acuosa, lo que provocaba no se pueda observar el mismo fenómeno en longitudes de onda similares entre todos los compuestos, esto debido a que al surgir una nueva especie, en ciertas longitudes de onda los máximos de absorbancia son mayores para el caso de la extracción comparados con los máximos en del estándar en la misma longitud de onda. Por lo tanto la elección se dio tomando en cuenta que los valores de absorbancia fueran menores a 2 y

que el máximo de absorbancia o región en el espectro, tuviera una diferencia menor entre la absorbancia dada por el estándar y la extracción de cada compuesto.

Debido a la presencia de dichos equilibrios de disociación en alguna de las fases, lo cual se refleja en el espectro de absorción correspondiente (**apéndice 5**), las determinaciones se realizaron en diferentes longitudes onda, obteniendo valores ligeramente distintos para ***P***, por lo que se calcularon los promedios, informado el valor de desviación estándar correspondiente. Posteriormente se realizó el cálculo del logaritmo de cada valor de ***P*** asignado (***log P***).

7.4.9 Pruebas biológicas.

La metodología empleada en la evaluación de la actividad amebicida realizada en trofozoítos de *Entamoeba histolytica* HM1:IMSS por la Dra. Yanis Toledano Magaña y el Dr. Julio Cesar Carrero fue la siguiente, del instituto de ciencias biomédicas.

- **Mantenimiento del cultivo**

Se mantiene un cultivo axénico de trofozoítos de *Entamoeba histolytica* de la cepa HM1:IMSS en medio TYIS-33 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 3% de vitamina Diamond y 0.1% de antibiótico. Se siembra 1X10⁵ trofozoítos en tubo de 3 mL con medio TYIS-33 suplementado y se agrega suficiente compuesto para que las concentraciones finales sean de 1000, 100, 10, 1 y 0.1 μ M.

- **Ensayos de viabilidad**

La viabilidad amibiana se analiza empleando el método de exclusión vital con el marcador azul tripano. Se toman 100 μ L cada 24h durante 72h de cada uno de los tubos y se añade 1 μ L de marcador. Se incuban las muestras a temperatura ambiente durante 5 minutos y se realiza el conteo de células viables en un hematocitómetro.

Para el cálculo del valor de concentración inhibitoria media CI_{50} , se utiliza un análisis multivariable como el del programa Stat graph 2010.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se presentan y discuten los resultados obtenidos de cada técnica empleada para caracterizar al ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditioctano (pdto), a la materia prima [Ru(pdto)Cl(PPh₃)]Cl, así como de los compuestos mixtos de coordinación con rutenio(II), en donde todos los compuestos presentan una geometría octaédrica ligeramente distorsionada y 4 de las 6 posiciones están ocupadas por el ligante pdto. Las dos posiciones restantes las ocupa el ligante bidentado secundario (fenantrolina, bipyridina, etilendiamina, acetilacetato, salicilaldehidatos o aminoácidos); el estado de oxidación del metal en todos los compuestos de coordinación es de 2+. Con la finalidad de simplificar la escritura de estos compuestos, se les asignó una clave a cada uno, la cual se muestra a continuación:

Clave	Compuesto	Abreviatura
1	[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl ₂	Ru2,2'bpy
2	[Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	Ru4,4'dmbpy
3	[Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	Ru5,5'dmbpy
4	[Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru1,10fen
5	[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru5,6dmfen
6	[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru4,7dmfen
7	[Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru4,7dfenilfen
8	[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru3,4,7,8tmfen
9	[Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru4Mefen
10	[Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru5Mefen
11	[Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru5Clfen
12	[Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	Ru5NO ₂ fen
13	[Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl ₂	Ruen
14	[Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]Cl	Ru5Mesalal
15	[Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]Cl	Ru5OMeSalal
16	[Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl	Ru5ClSalal
17	[Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl	Ru5NO ₂ Salal
18	[Ru(pdto)(acetilacetato)]Cl	Ruacac
19	[Ru(pdto)(glicinato)]Cl	Rugly
20	[Ru(pdto)(metioninato)]Cl	Rumet

8.1 Caracterización del ligante pdto

8.1.1 Análisis elemental y conductividad

Se realizó una caracterización detallada del ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditioctano para analizar y comparar los resultados con lo previamente informado, mediante las técnicas espectroscópicas básicas (análisis elemental, conductividad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia de ultravioleta visible), los resultados obtenidos con los informados son muy similares.

En la **tabla 8** se muestran los resultados obtenidos para el análisis elemental, el cual corresponde con la fórmula mínima esperada; de igual manera con esta técnica se pudo obtener el peso molecular del ligante. En la misma tabla se puede verificar el resultado obtenido para el ligante pdto, el cual presenta conductividad^[47] muy baja, dado que es un ligante neutro.

Tabla 8. Resultados de la caracterización del ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditioctano (pdto)

Compuesto	Fórmula	Conductividad	Análisis	Análisis	% Error
	mínima	(μ S)	Elemental	Elemental	
	P.M.	[Tipo de	Teórico	Experimental	
	(g/mol)	electrolito]			
pdto	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ S ₂ 304.47	5.88 (MeOH) Neutro	%C=63.11	%C=63.08	0.04
			%H=6.62	%H=6.21	6.19
			%N=9.2	%N=9.66	5
			%S=21.06	%S=20.47	2.8

Conductividad en **MeOH** para un **electrolito de tipo 1:1 de 80-115 μ S^[47]**.

8.1.2 Espectroscopia infrarroja

Por medio de la espectroscopia de infrarrojo se logró identificar las vibraciones características que presenta este ligante $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}-\text{S})$ y las típicas de un anillo aromático, las cuales están conformadas por las vibraciones C-H aromáticas, debidas a la existencia de estos enlaces en la piridina por encima de 3000 cm^{-1} , las señales entre $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ hacen referencia a los estiramientos C-H alifáticos; la presencia de una banda en 1436 cm^{-1} representa las vibraciones de deformación angular de los grupos CH₂ de la cadena etilénica. Existen señales entre $1050\text{-}1200$, 902 , 729 cm^{-1} dadas por los enlaces C-H de anillos de la piridina.

Las bandas de enlace C=N y C=C de la piridina se encuentran entre 1400 y 1600 cm^{-1} , en el espectro apreciamos dichas bandas en 1565 y 1591 cm^{-1} respectivamente, estas señales son intensas. Una banda adicional en 1203 asegura la vibración del enlace C-N.

El estiramiento C-S presente en el ligante, se localiza en 626 cm^{-1} aproximadamente, dicha banda es de intensidad media. En la **tabla 9** se enlistan las señales y la asignación del grupo funcional al que pertenecen. El espectro para este ligante (pdto) se encuentra en el **apéndice 1, figura 41**.

Tabla 9. Frecuencias de vibración en el ligante pdto.

Frecuencia de absorción (cm^{-1})	Vibración asignada
2848, 2923, 1436	$\nu(\text{C-H})_{\text{alifáticos}}$
3006, 1155, 1049, 729	$\nu(\text{C-H})_{\text{aromático}}$
1591, 1565	$\nu(\text{C=N}), \nu(\text{C=C})$
1203	$\nu(\text{C-N})$
626	$\nu(\text{C-S})$

8.1.3 Espectroscopia de adsorción ultravioleta-visible

En la **figura 64, apéndice 2** se presenta el espectro electrónico para la el ligante pdto a una concentración 0.05 mmol/L en metanol como disolvente. Se observa la presencia de dos máximos en la región del ultravioleta, una banda de absorción en 210 nm ($\epsilon=9283 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y la otra en 262 nm ($\epsilon=6600 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que corresponden a las transiciones de los orbitales π a π^* de antienlace ($\pi \rightarrow \pi^*$) del anillo de la piridina.

8.2 Caracterización de la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ de los compuestos de Ru^{II} sintetizados

8.2.1 Análisis elemental y conductividad

La caracterización para la materia prima diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II) $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y el precursor cloruro de cloro(1,8-bis-(2-piridil)-3,6 ditiocetano)(trifenilfosfina)rutenio(II) $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ de los compuestos mixtos de coordinación de rutenio(II) fue mediante las técnicas de análisis elemental, conductividad, espectroscopia infrarroja y espectroscopia de ultravioleta visible. Nuevamente fue comparado con lo reportado en la literatura, dando resultados muy similares.

A continuación en la **tabla 10** se presentan los datos obtenidos para el análisis elemental de forma experimental y se comparan con los valores teóricos, dando porcentajes de error aceptables para ambos compuestos (menor a 5%), lo cual permite corroborar que los compuestos tienen una pureza aceptable y así, se obtuvieron las fórmulas mínimas y el peso molecular para cada uno de ellos.

La conductividad también se informa en la **tabla 10**, con estos valores obtenidos se logró determinar el tipo de electrolito para cada uno de los compuestos, donde para la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ se confirmó el resultado que concuerda para un compuesto neutro, pues al comparar el valor dado en acetonitrilo (disolvente en el cual es altamente soluble el compuesto) con el informado en la literatura (conductividad en acetonitrilo para un electrolito 1:1 de $120\text{-}160\ \mu\text{S}^{[47]}$), se pudo determinar lo ya mencionado.

En el caso del precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$, el cual es muy soluble en metanol, se determinó su comportamiento en disolución como un electrolito de tipo 1:1 (conductividad en MeOH para un electrolito 1:1 de $80\text{-}115\ \mu\text{S}^{[47]}$) ya que presenta un anión como es el cloruro fuera de la esfera de coordinación, compensando así la carga dentro de la misma, lo cual es consistente con la fórmula propuesta $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$.

Tabla 10. Resultados de la caracterización la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y precursor $[\text{Ru}(\text{pdto})\text{Cl}(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ de los compuestos de rutenio(II) sintetizados

Compuesto	Fórmula mínima P.M. (g/mol)	Conductividad (μS) [Tipo de electrolito]	Análisis Elemental		% Error
			Teórico	Experimental	
$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	$\text{C}_{54}\text{H}_{45}\text{P}_3\text{Cl}_2\text{Ru}$ 958.83	31.18 (MeCN)	%C=67.64	%C= 67.03	0.9
		Neutro	%H= 4.73	%H= 4.88	3.17
			%C= 53.96	%C= 55.10	2.11
$[\text{Ru}(\text{pdto})\text{Cl}(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$	$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{S}_2\text{PCl}_2\text{Ru}\cdot$ (H_2O) 756.75	72 (MeOH)	%H= 4.92	%H= 4.80	2.43
		[1:1]	%N= 3.70	%N= 4.80	2.7
			%S= 8.47	%S= 8.50	0.35

Conductividad en **MeCN** para un **electrolito 1:1 de 120-160 $\mu\text{S}^{[47]}$**

Conductividad en **MeOH** para un **electrolito 1:1 de 80-115 $\mu\text{S}^{[47]}$**

8.2.2 Espectroscopia infrarroja

En la **figura 42, apéndice 1** se muestra el espectro infrarrojo de la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, se observaron las bandas asociadas a los grupos funcionales C-H aromáticos, C=C y C-C perteneciente a los anillos de la trifenilfosfina, así como la banda correspondiente a la vibración C-P de la misma; una banda referente al grupo O-H también aparece en este espectro, la cual podría mostrar evidencia de que éste compuesto se encuentra hidratado. La asignación de las bandas en el infrarrojo se describe en la **tabla 11**.

Tabla 11. Frecuencias de vibración de la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

Frecuencia de absorción (cm^{-1})	Vibración asignada
3050, 744	$\nu(\text{C-H})$
1481, 1085	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C-C})$
2963, 1432	$\nu(-\text{CH}_2)$
516	$\nu(\text{C-P})$
3442	$\nu(\text{O-H})$

Las bandas entre 1400 y 1600 cm^{-1} se atribuyen a vibraciones de los enlaces C=C. Las vibraciones C-H aromáticas se encuentran en 3050 y 744 cm^{-1} , mientras que las bandas de 2854 y 2927 cm^{-1} se deben a los estiramientos CH_2 alifáticos, también podemos observar la banda referente a la deformación angular de los grupos CH_2 en 1432 cm^{-1} .

La banda referente al enlace C-P se encuentra en 516 cm^{-1} de la trifenilfosfina y la banda O-H evidencia de hidratación en la molécula se encuentra en 3442 cm^{-1} .

En la **figura 43, apéndice 1** se observa el espectro infrarrojo del precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$, en donde se presentan las bandas de los grupos funcionales referentes al ligante pdto CH_2 de la cadena etilénica, C=C y C=N correspondientes al anillo de la piridina al igual que C-H y =C-H, así como el enlace C-S, con diferente intensidad y un poco desplazadas a menores longitudes de onda, esto sucede por efecto de la coordinación, ya que al unirse un heteroátomo donador como el ligante a un centro metálico, las frecuencias de las bandas en el infrarrojo se verán ligeramente desplazadas con respecto a las frecuencias dadas por las bandas del ligante sin coordinar; y además se aprecian nuevas bandas correspondientes a la vibración C-P, así como una banda referente al grupo funcional O-H, lo cual no aparece en nuestro ligante, por

lo tanto se podría tener un indicio de que el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})\text{Cl}(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ se encuentra hidratado.

La asignación de las bandas en infrarrojo se describe con mayor detalle en la **tabla 12**.

Tabla 12. Frecuencias de vibración del compuesto $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$

Frecuencia de absorción (cm^{-1})	Vibración asignada
2923, 2954, 1432	$\nu(\text{CH}_2)$
3050, 750	$\nu(\text{C-H})$
1604, 1479	$\nu(\text{C=N}), \nu(\text{C=C})$
1280	$\nu(\text{C-N})$
698	$\nu(\text{C-S})$
524	$\nu(\text{C-P})$
3419	$\nu(\text{O-H})$

Las bandas entre 1400 y 1600 cm^{-1} se atribuyen a vibraciones de los enlaces C=C y C=N . Las vibraciones C-H aromáticas se encuentran en 3050 y 750 cm^{-1} , mientras que las bandas de 2923 y 2954 cm^{-1} se deben a los estiramientos C-H alifáticos, también podemos observar la banda referente a la deformación angular de los grupos CH_2 en 1432 cm^{-1} .

La banda referente al enlace C-S se encuentra en 698 cm^{-1} , mientras que la aparición de la nueva banda C-P de la trifenilfosfina coordinada la encontramos en 524 cm^{-1} y la banda O-H evidencia de hidratación en la molécula se encuentra en 3419 cm^{-1} .

8.2.3 Espectroscopia de absorción ultravioleta-visible

En la **figura 65, apéndice 2** se encuentra el espectro electrónico de la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{P}\Phi_3)_3]$ a una concentración 0.05 mmol/L en acetonitrilo, solo se observa la presencia de un máximo en una longitud de onda de 208 nm ($\epsilon=56670 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), la cual corresponde a las transiciones ($\pi \rightarrow \pi^*$) dadas por los anillos aromáticos de la trifenilfosfina coordinadas al centro metálico.

En la **figura 66, apéndice 2** se muestra el espectro electrónico del precursor $[\text{Ru}(\text{pdto})\text{Cl}(\text{P}\Phi_3)]\text{Cl}$ a una concentración 0.05 mmol/L en metanol, en la cual se aprecia una banda de absorción en

216 nm ($\epsilon=38544 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y 252 nm ($\epsilon=23560 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que corresponden a la transición ($\pi \rightarrow \pi^*$) del pdto y otra en 350 ($\epsilon=5186 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) nm, transición TCML ($d \rightarrow \pi^*$).

8.3 Caracterización de los compuestos mixtos de rutenio(II) sintetizados.

8.3.1 Análisis elemental y conductividad.

En la **tabla 13** se muestran los resultados obtenidos para el análisis elemental de los 20 compuestos mixtos de Ru(II) con pdto y ligantes bidentados tipo (E-E) sustituidos (donde E-E representan las parejas de átomos N-N, O-O, N-O, por ejemplo bipyridinas, fenantrolinas, salicilaldehído, y algunos aminoácidos), se observa que el porcentaje de error en la mayoría de los valores obtenidos se encuentran dentro del intervalo aceptable (menor al 5%), lo que permite obtener una fórmula mínima y un peso molecular para cada uno de ellos.

Para el caso del porcentaje de error en el hidrógeno de algunos compuestos, se pueden observar valores considerablemente diferentes a los esperados, esto se atribuye a la presencia de humedad (agua) en éstos. Otros casos presentan valores superiores al 5% en el % de S, debido a la presencia de algunas impurezas de la materia prima que no se lograron erradicar en el proceso de síntesis y purificación o bien por algún desajuste en el proceso de calibración del equipo de medición

Los valores de conductividad obtenidos para los compuestos de coordinación, son cercanos a los esperados para un electrolito tipo 1:2 en metanol como disolvente^[47], algunos de ellos se encuentran fuera de dicho intervalo (electrolito tipo **1:1 en MeOH 80-115 μS** y electrolito tipo **1:2 en MeOH 160-220 μS** ^[47]), esto puede explicarse debido a la formación de pares iónicos en algunos casos o bien a la presencia de algunas impurezas no conductoras en la muestra.

Tabla 13. Resultados de la caracterización de los compuestos de Ru(II) sintetizados.

Compuesto	Fórmula Mínima P.M. (g/mol)	Conductividad (μS) [Tipo de electrolito]	Análisis Elemental Teórico	Análisis Elemental Experimental	% Error
1	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Ru} \cdot$ $1\text{CH}_3\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 718.72	164.20 (MeOH) [1:2]	%C=45.12	%C=44.23	1.97
			%H=5.32	%H=4.89	8.08
			%N=7.79	%N=8.00	2.69
			%S=8.92	%S=8.63	3.25

2	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 1CH ₃ OH • 1H ₂ O 712.75	173.7 (MeOH) [1:2]	%C=48.86	%C=47.03	3.74
			%H=5.65	%H=5.30	6.19
			%N=7.86	%N=7.91	0.63
			%S=8.99	%S=8.84	1.66
3	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 2CH ₃ OH • 2H ₂ O 762.81	175.5 (MeOH) [1:2]	%C= 47.23	%C= 48.57	2.83
			%H= 6.07	%H= 5.40	11.03
			%N= 7.34	%N= 7.03	4.22
4	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 4H ₂ O 728.71	275 (MeOH) [1:2]	%C=46.14	%C=44.97	2.53
			%H=4.97	%H=4.75	4.42
			%N=7.68	%N=7.62	0.78
			%S=8.80	%S=8.47	3.74
5	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru• 2CH ₃ OH • 4H ₂ O 822.86	273 (MeOH) [1:2]	%C=46.70	%C=47.83	2.41
			%H= 6.12	%H= 5.41	11.6
			%N= 6.80	%N= 7.10	4.41
6	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 3H ₂ O 740.76	243 (MeOH) [1:2]	%C=48.64	%C=47.76	1.80
			%H=5.44	%H=5.02	7.72
			%N=7.56	%N=7.72	2.11
			%S=8.65	%S=8.34	3.58
7	C ₄₀ H ₃₈ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 2H ₂ O 846.89	170 (MeOH) [1:2]	%C=56.76	%C=54.73	3.5
			%H=4.99	%H=4.75	4.8
			%N=6.61	%N=6.55	0.9
			%S=7.57	%S=7.79	4.35
8	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 1CH ₃ OH • 5H ₂ O 838.91	252 (MeOH) [1:2]	%C=47.24	%C=48.65	2.98
			%H=6.48	%H=6.20	4.32
			%N=6.67	%N=6.47	2.99
			%S=7.64	%S=7.44	2.61
9	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 3H ₂ O 724.72	139.73 (MeOH) [1:2]	%C= 48.06	%C= 48.84	1.62
			%H= 5.00	%H= 4.85	3.00
			%N= 7.73	%N= 7.91	2.32
			%S= 8.84	%S= 8.58	2.94
10	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 5H ₂ O 760.75	143.22 (MeOH) [1:2]	%C= 45.8	%C= 45.39	0.85
			%H= 5.29	%H= 5.05	4.53
			%N= 7.36	%N= 7.55	2.58
			%S= 8.42	%S= 8.00	4.98
11	C ₂₉ H ₂₇ N ₄ S ₂ Cl ₃ Ru • 2CH ₃ OH • 2H ₂ O 791.21	141.97 (MeOH) [1:2]	%C= 45.54	%C= 43.34	4.83
			%H= 4.96	%H= 4.62	6.85
			%N= 7.08	%N= 7.40	4.51
			%S= 8.10	%S= 7.77	4.07

12	C ₃₀ H ₄₁ N ₅ S ₂ Cl ₂ Ru • 1CH ₃ OH • 3H ₂ O 819.78	150.74 (MeOH) [1:2]	%C= 44.91	%C= 44.91	0.06
			%H= 4.90	%H= 4.61	5.91
			%N= 8.73	%N= 8.80	0.80
			%S= 7.99	%S= 7.46	6.63
13	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ S ₂ Cl ₂ Ru • 3H ₂ O 590.59	174.09 (MeOH) [1:2]	%C= 36.6	%C= 35.87	1.99
			%H= 5.8	%H= 6.09	4.99
			%N= 9.48	%N= 9.51	0.31
			%S= 10.85	%S= 10.46	3.59
14	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ S ₂ O ₂ ClRu • CH ₃ OH • 5H ₂ O 698.25	118.9 (MeOH) [1:1]	%C= 43.0	%C= 42.10	2.09
			%H= 5.91	%H= 3.62	38.74
			%N= 4.01	%N= 3.93	1.99
			%S= 9.18	%S= 8.02	12.63
15	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ S ₂ O ₃ Cl ₁ Ru • CH ₃ OH • 4H ₂ O 656.21	66.7 (MeOH) [1:1]	%C= 47.58	%C= 49.35	3.70
			%H= 5.37	%H= 5.26	2.04
			%N= 4.26	%N= 4.26	0
			%S= 9.77	%S= 8.30	15.04
16	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ S ₂ O ₂ ClRu • 3CH ₃ OH • 2H ₂ O 728.71	74.7 (MeOH) [1:1]	%C= 42.85	%C= 42.10	1.75
			%H= 5.53	%H= 3.62	34.53
			%N= 3.84	%N= 3.94	2.6
			%S= 8.8	%S= 8.03	8.75
17	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ S ₂ O ₄ ClRu • 3CH ₃ OH • 3H ₂ O 757.27	119.0 (MeOH) [1:1]	%C= 41.23	%C=40.81	1.0
			%H= 5.59	%H= 3.83	31.48
			%N= 5.54	%N= 5.67	2.34
			%S= 8.46	%S= 7.87	6.97
18	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ S ₂ O ₂ ClRu • 2H ₂ O 576.13	85.5 (MeOH) [1:2]	%C= 43.7	%C=44.2	0.12
			%H= 5.4	%H= 6.7	0.54
			%N= 4.8	%N= 5.1	0.78
			%S= 11.0	%S= 10.7	0.17
19	C ₁₈ H ₂₄ N ₃ S ₂ O ₂ ClRu • 2H ₂ O 576.13	108.9 (MeOH) [1:2]	%C=38.6	%C=38.2	0.10
			%H= 5.00	%H= 6.00	0.2
			%N= 7.2	%N= 8.2	0.13
20	C ₂₁ H ₃₀ N ₃ S ₃ O ₂ ClRu • 3H ₂ O 642.23	(MeOH) [1:2]	%S= 10.9	%S= 11.9	0.11
			%C=39.27	%C=39.27	0
			%H= 5.49	%H= 5.52	0.6
			%N= 6.54	%N= 6.40	2.24
			%S= 14.97	%S= 15.05	0.51

8.3.2 Espectroscopia infrarroja

Todos los espectros de infrarrojo de los compuestos sintetizados se encuentran en el **apéndice 1**. A continuación se describe de manera general las bandas dadas por los grupos funcionales principales para los 20 compuestos y para ejemplificar se explica detalladamente uno de ellos.

Las vibraciones $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ éstas referentes a la cadena alifática del ligante pdto; para las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{arm}}$ éstas son características de los anillos aromáticos, presentes en las piridinas del pdto o en los anillos del ligante secundario ya sean fenantrolinas, bipyridinas y en el caso de los salicilaldehidatos se presentan solo las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}-\text{H})_{\text{arm}}$; la vibración $\nu(\text{S}-\text{CH}_2)$ está dada por el ligante pdto; la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ está presente en los espectros de los compuestos que contienen como ligante secundario a los salicilaldehidatos, y la vibraciones $\nu(\text{N}-\text{H}_2)$, $\nu(\text{COO}^-)$ están dadas por la metionina y glicina. Es importante mencionar que todos los compuestos presentan la vibración $\nu(\text{OH})$, lo que hace pensar que posiblemente se encuentren hidratados como es el caso de la materia prima y el precursor, esto se puede fundamentar observando las fórmulas mínimas obtenidas mediante los resultados del análisis elemental.

Otra señal interesante es la presencia de la vibración $\nu(\text{C}-\text{P})$ de la trifenilfosfina coordinada con el rutenio en el precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$, la cual no está presente en ninguno de los productos obtenidos, lo que indicaría que ésta se ha descoordinado

En las **figuras 24, y 25** donde se presentan los espectros de infrarrojo para el precursor de los compuestos mixtos $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ y para el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ donde podemos observar algunas de las bandas descritas anteriormente para cada compuesto, así como la aparición y desaparición de algunas, lo cual dan evidencia de la formación del compuesto mixto.

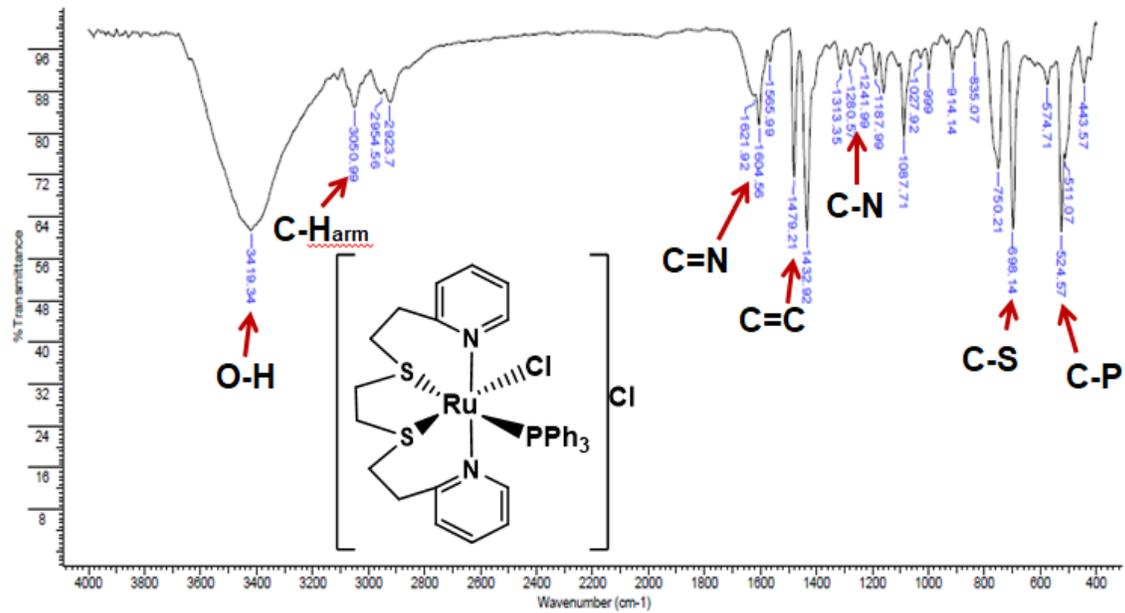


Figura 24. Espectro de infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ de los compuestos de coordinación en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

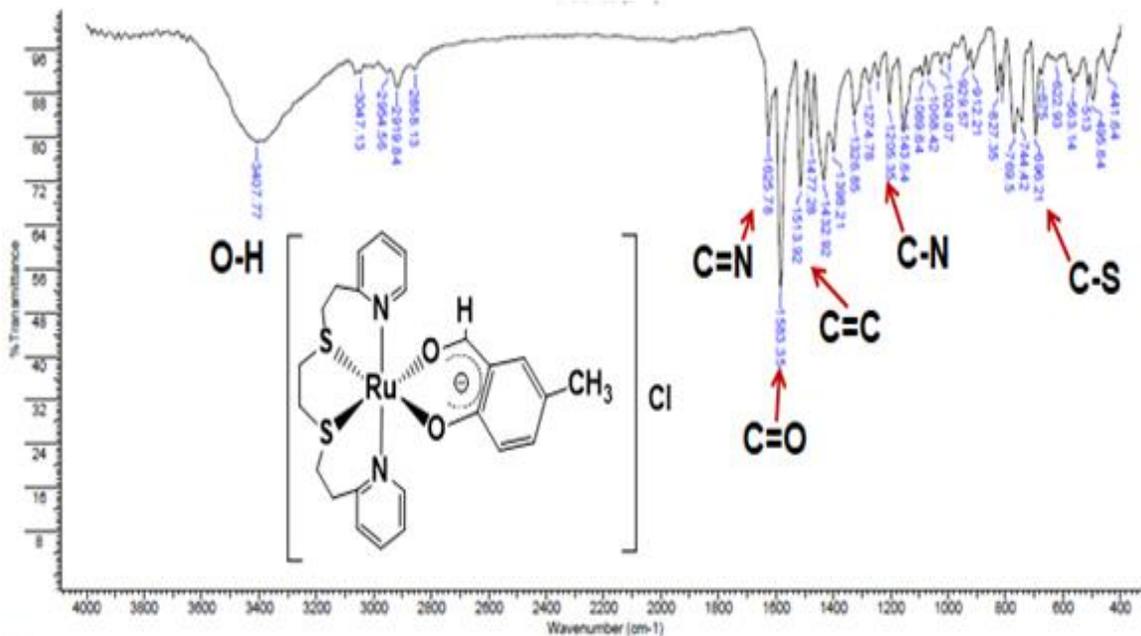


Figura 25. Espectro de infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuestos $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicialdehidato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

Los valores de las frecuencias de todas las bandas antes mencionadas para los 20 compuestos de coordinación, así como para el precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ se muestran en la **tabla 14**.

Tabla 14. Principales bandas de absorción en el infrarrojo (400-4000 cm^{-1}) de los compuestos obtenidos.

Compuesto	ν (OH)	ν (CH ₂ , CH ₃) _{alif}	ν (CH) _{arm}	ν (C=N)	ν (C=O)	ν (C=C),	ν (C-N)	ν (C-S)	ν (C-P) Otras
[RuCl(pdto)(PPh₃)]									
Cl Precursor	3419	2923 1432	750 3050	1604	-----	1479	1280	698	524
1	3415	2921 1477	775 3064	1600	-----	1479	1230	680	-----
2	3398	2921 1479	777 3060	1616	-----	1479	1241	730	-----
3	3411	2952 1434	773 3050	1604	-----	1477	1236	696	-----
4	3421	2923 1442	777 3045	1606	-----	1479	1224	713	-----
5	3367	2921 1477	779 3045	1606	-----	1479	1222	698	-----
6	3388	2921 1479	771 3035	1604	-----	1479	1226	694	-----
7	3339	2923 1477	769 3033	1606	-----	1477	1226	702	-----
8	3381	2923 1477	767 3060	1604	-----	1477	1241	698	-----
9	3403	2921 1440	742 3049	1604	-----	1475	1224	698	-----
10	3403	2923 1442	779 3047	1604	-----	1477	1241	698	-----
11	3400	2925 1413	779 3037	1606	-----	1481	1253	698	-----

12	3417	2923 1432	773 3045	1606	-----	1479	1205	698	-----
13	3370	2880 1479	769 3048	1610	-----	1477	1221	698	----- v(N-H ₂) 3093
14	3407	2858 1432	769 3047	1625	1583	1477	1205	696	-----
15	3415	2885 1435	769 3047	1604	1583	1470	1214	698	-----
16	3411	2856 1444	769 3047	1606	1585	1479	1236	696	-----
17	3440	2878 1434	769 3064	-----	1598	1481	1236	696	-----
18	3427	2959 1432	765 3047	1604	1571	1479	1265	698	-----
19	3419	2928 1434	775 -----	1598	-----	1481	1278	696	----- v(N-H ₂) 3133
20	3419	2919 1432	769 -----	1604	-----	Traslape de v(C=C) con v _{as} (COO'). 1430	1216	688	----- v(N-H ₂) 3093

8.3.3 Espectroscopia de absorción ultravioleta-visible

En la espectroscopia UV-visible se puede obtener información sobre un compuesto de coordinación como lo es el número de coordinación o su geometría, esto por el número de bandas que llega a presentar.

Cuando un compuesto de coordinación de rutenio(II) se irradia con luz de longitud de onda adecuada, se produce la promoción de los electrones desde los orbitales ocupados en el estado fundamental a cualquiera de los estados excitados. De forma resumida en la **figura 26** (lado derecho) se observan las transiciones electrónicas que pueden ser dadas en un compuesto de rutenio(II) con simetría octaédrica ligeramente distorsionados y ligantes de campo fuerte, cabe mencionar que en este tipo de compuestos las transferencias d-d del metal no se aprecian, ya que están prohibidas por simetría, debido a que se requiere concentraciones muy elevadas, donde el sistema llega a ser saturado impidiendo así su determinación^[54].

Lo anterior se ve reflejado en la imagen de la parte izquierda donde se coloca un espectro electrónico para el compuesto de coordinación [Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl₂ en agua, en el cual se señalan las asignaciones según el tipo de transferencia de carga que presentan.

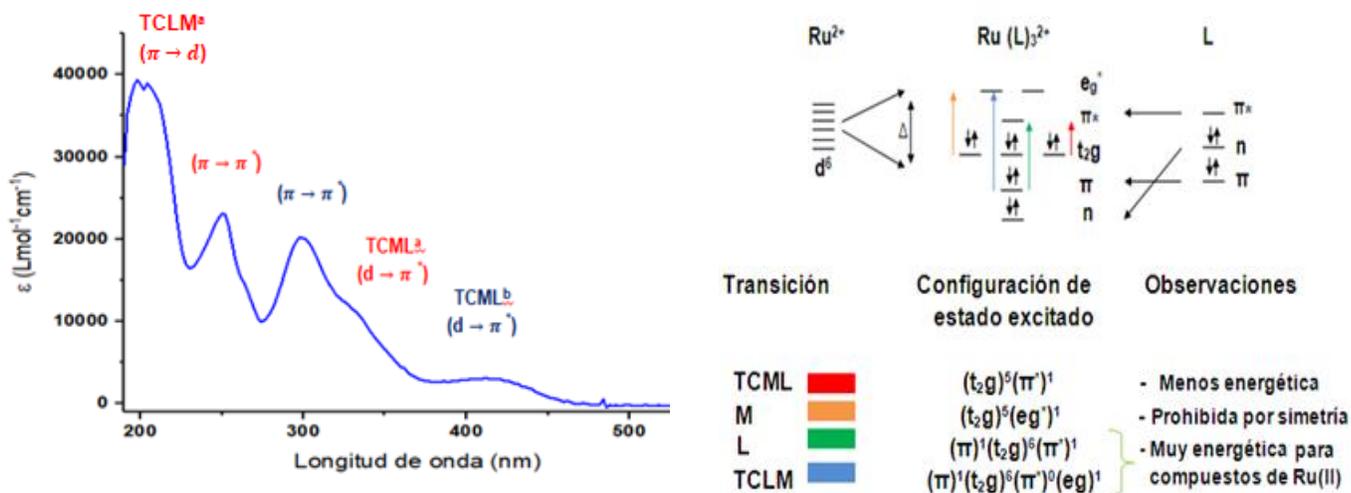


Figura 26. Posición relativa de los orbitales moleculares en un compuesto de coordinación de rutenio(II) con simetría octaédrica y ligantes de campo fuerte.

Se prepararon disoluciones 1 mmol/L en agua para cada uno de los 20 compuestos de coordinación con Cl⁻ como contraión, (en el **apéndice 2** se encuentran todos los espectros

electrónicos), donde partiendo de esta concentración se realizaron diferentes diluciones hasta alcanzar las siguientes concentraciones: 0.1, 0.07, 0.05, 0.03, 0.01 mmol/L, la mejor resolución de las bandas presentes en dichos compuestos fue observada con la disolución 0.05 mmol/L en la gran mayoría de los casos; cabe mencionar que para este tipo de compuestos las transiciones de tipo d-d no se pueden observar, aun cuando se tenga una disolución muy concentrada, esto por los bajos coeficientes de absorptividad molar (ϵ) que presentan. Se utilizó una celda de cuarzo (1 cm) para realizar las mediciones.

En los espectros obtenidos se presentan las transiciones de los máximos de absorbancia para los compuestos mixtos de rutenio(II). En el caso de aquellos que presentan una diimina con diferentes sustituyente como la fenantrolina o bipyridina (ligante secundario bidentado) muestran 5 máximos de absorbancia donde el primero de ellos correspondiente al pdto de alto valor energético, a una longitud de onda de 210, está representando por una transferencia de carga ligante-metal ($TCLM^a \pi \rightarrow d$) y el segundo máximo de absorbancia en 250 nm aproximadamente, son debidos al ligante pdto coordinado ($L^a, \pi \rightarrow \pi^*$) y una más entre la longitud de onda de 320 a 360 nm está dada por la transferencia de carga metal ligante ($TCML^a, d \rightarrow \pi^*$); por otro lado la presencia de 2 máximos más (entre 260-290 nm y entre 380-440 nm) están dados por el ligante bidentado secundario ($L^b, \pi \rightarrow \pi^*$) y la transferencia de carga de éste al centro metálico ($TCML^b, d \rightarrow \pi^*$) respectivamente.

Cuando el ligante bidentado es un salicilaldehído sustituido en la posición 5, se observan 4 máximos de absorbancia. Dos de ellos en 210 y 250 nm aproximadamente, son atribuidas al ligante pdto coordinado ($TCLM^a \pi \rightarrow d$), ($L^a, \pi \rightarrow \pi^*$) respectivamente, una más de 220 a 230 nm referente al ligante salicilaldehidato ($L^b, \pi \rightarrow \pi^*$). La cuarta banda entre 340 y 370 nm es asociada a la transferencia de carga metal-ligante del salal ($TCML^b, d \rightarrow \pi^*$).

Por otro lado, también se observó que los compuestos que presentan ligantes secundarios acetilacetato, metioninato o glicinato (ligantes con carga de -1) y etilendiamina, solo presentan 3 transiciones, las 2 primeras a la longitud de onda de 210 y 250 nm aproximadamente se atribuyen al ligante pdto coordinado ($TCLM^a \pi \rightarrow d$) y ($L^a, \pi \rightarrow \pi^*$) respectivamente. La tercera banda entre 350 a 370 nm, se asocia a la transferencia de carga metal-ligante del ligante bidentado secundario correspondiente ($TCML^b, d \rightarrow \pi^*$). Los resultados obtenidos se muestran en la **tabla 15** y todos los espectros electrónicos se encuentran en el **anexo 2**.

Table 15. Datos espectroscópicos en la región del UV-Vis para compuestos mixtos de rutenio(II), [Ru(pdto)(L-L)]Cl₂, con una concentración 0.05 mmol/L en agua.

Compuesto	TCLM ^a	TCML ^b	CL ^a	CL ^b	TCML ^a	TCML ^b
	λ (nm)					
	ε (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹)					
1	226	----	252	296	332	410
	27677		18712	24945	7534	4780
2	196	----	246	292	338	422
	37208		16782	20793	7153	3510
3	208	----	248	290	338	420
	39196		17533	21446	8543	3858
4	198	----	204	250	328	416
	39333		38926	23117	11912	3011
5	196	226	-----	280	320	410
	43157	26278		31374	11708	7416
6	208	230	254	268	----	397
	41361	22723	20266	28107		6301
7	209	238	-----	282	320	412
	2999	20841		27910	10927	5902
8	209	232	-----	273	334	392
	30894	29152		32071	8489	7006
9	208	225	-----	269	334	424
	31090	23198		22140	6538	3486
10	208	237	-----	272	332	429
	30962	22814		21032	6962	3394
11	209	232	252	-----	331	432
	29034	21860	13572		5664	3804
12	209	230	249	272	323	436
	30044	20874	19200	21080	7574	3086
13	214	----	252	----	364	----
	4030		6350		6400	
14	221	----	247	----	377	----
	23314		18528		6900	
15	220	----	246	----	368	----
	25252		16402		5560	

16	225	----	242	----	366	----
	10114		6698		2402	
17	218	----	247	----	369	----
	21990		26096		17862	
18	218	----	251	----	380	----
	25200		10006		5076	
19	215	----	250	----	369	----
	13410		12640		8054	
20	----	----	248	-----	370	----
			17379		15945	

^aTransiciones dadas al ligante pdto coordinado, ^btransiciones dadas al ligante bidentado coordinado, ndno determinadas.

A continuación en la **figura 27 y 28** se muestran ejemplos de los espectros electrónicos dados para el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridina}})]\text{Cl}_2$ y $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ respectivamente, en ellos, se asigna las transiciones dadas al ligante pdto coordinado de tipo transferencia de carga ligante-metal ($\text{TCLM}^a \pi \rightarrow d$), y las de tipo ($L^a, \pi \rightarrow \pi^*$); y al ligante bidentado secundario se le atribuyen las transiciones ($L^b, \pi \rightarrow \pi^*$), así como la transferencia de carga de tipo metal-ligante pdto ($\text{TCML}^a, d \rightarrow \pi^*$) dada por el pdto y la transferencia de carga metal-ligante secundario bidentado ($\text{TCML}^b, d \rightarrow \pi^*$).

Con los valores de coeficiente de extinción molar, se logra asignar el tipo de transferencia de carga. Al presentar anillos aromáticos y dadas las conjugaciones de éstos, provocan que los compuestos mixtos de coordinación sean muy coloridos.

Para las transiciones dadas por los ligantes de los orbitales $\pi \rightarrow \pi^*$ observamos valores de ϵ grandes (de 15,000 a 45,000 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Las transferencias de carga metal ligante (TCML), se dice que son dadas de los orbitales d del metal a los π^* vacíos del ligante ($d \rightarrow \pi^*$) por lo que presentan valores del coeficiente de absortividad molar bajo, comparadas con las descritas anteriormente (de 3,000 a 10,000 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)

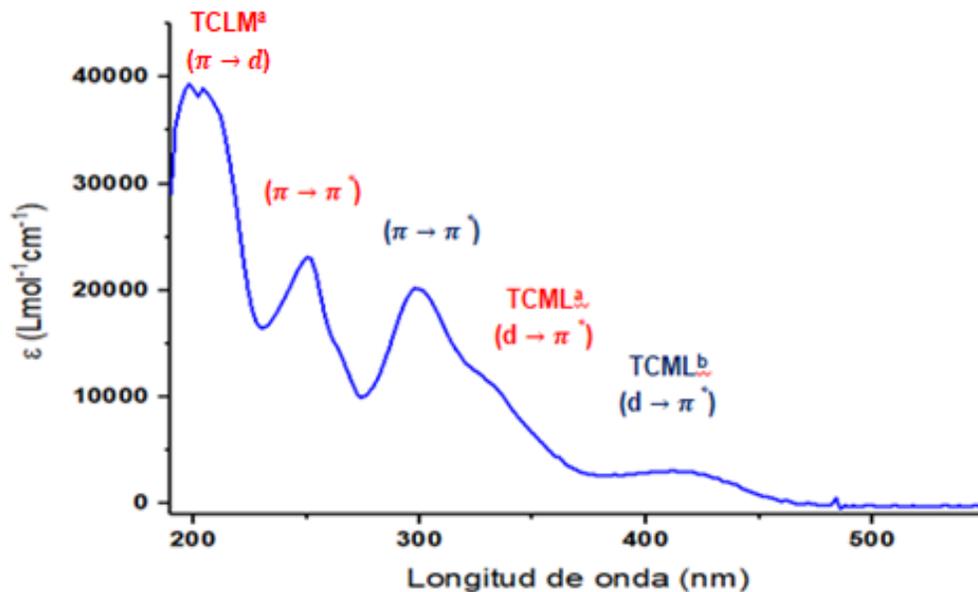


Figura 27. Espectro Ultravioleta-visible del compuesto mixto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridina}})]\text{Cl}_2$ en agua. ^aTransiciones debidas al pdto coordinado, ^bTransiciones debidas a la biperidina coordinada.

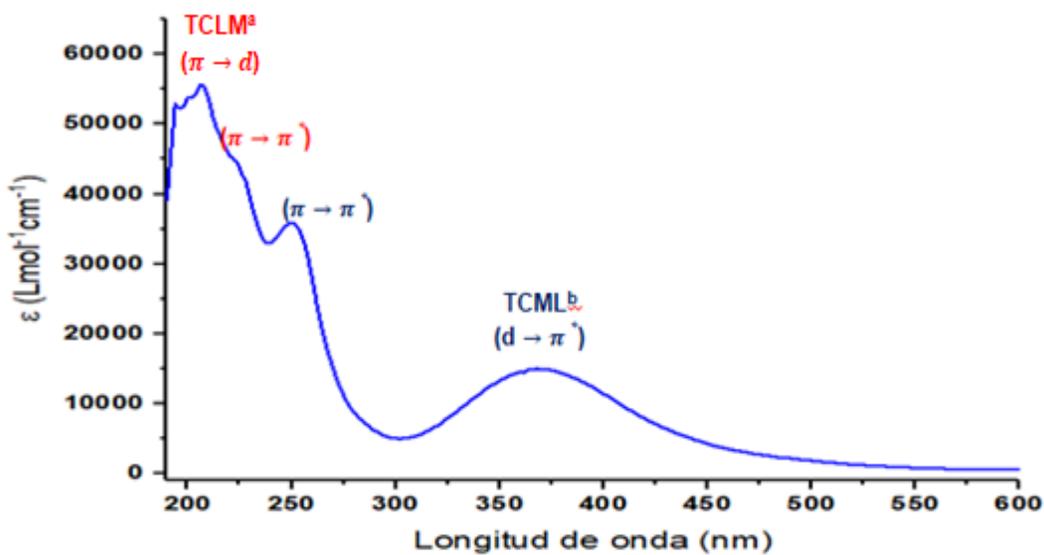


Figura 28. Espectro Ultravioleta-visible del compuesto mixto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ en agua. ^aTransiciones debidas al pdto coordinado, ^bTransiciones debidas al salicilaldehído coordinado.

8.3.4 Resonancia Magnética Nuclear

Se realizó la caracterización mediante resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones ^1H , ^{13}C , COSY y HSQC en metanol- d_4 , de los 5 nuevos compuestos mixtos sintetizados. A continuación como ejemplo de esta determinación, se presenta la información para el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehído})]\text{Cl}$.

En la **figura 29** se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehído})]\text{Cl}$.

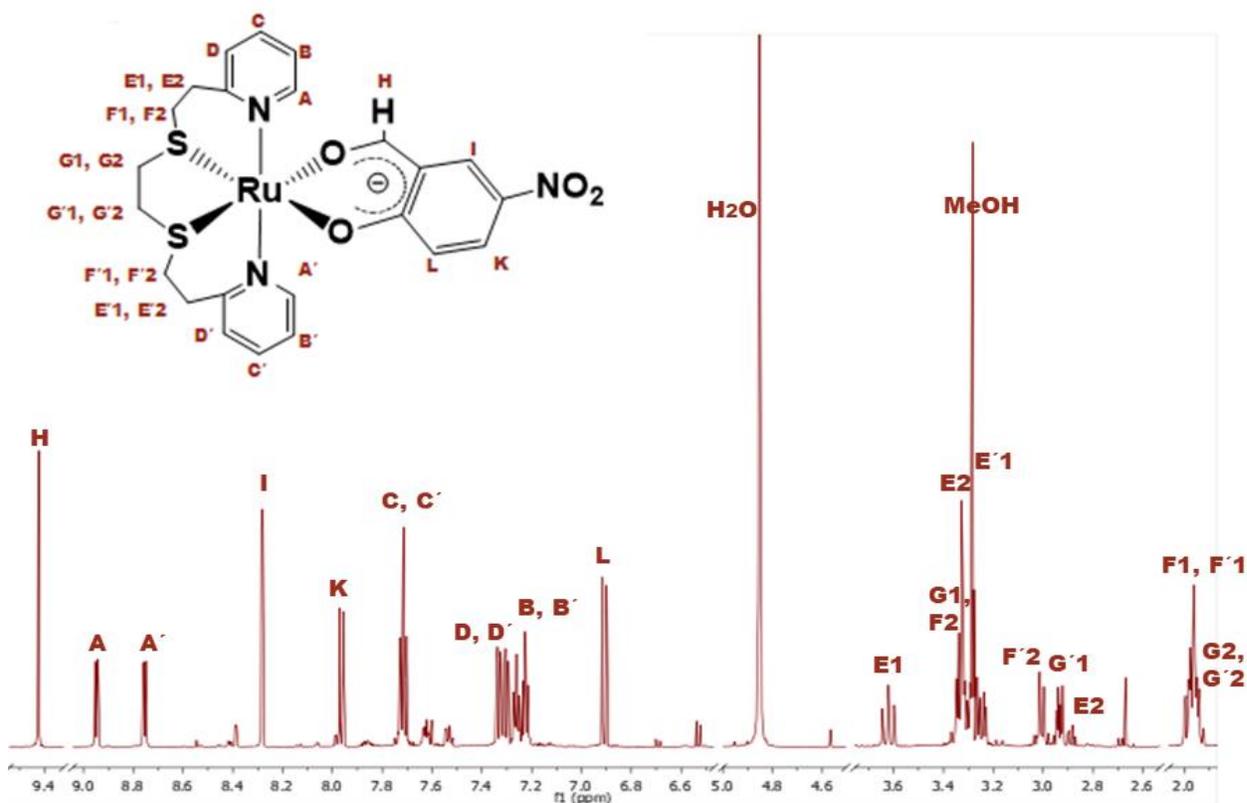


Figura 29. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4 .

Debido a que la molécula no es simétrica la resonancia protónica del compuesto de coordinación se vuelve un tanto compleja, es por ello y con el objeto de asignar cada uno de los protones del compuesto, se requiere del apoyo de experimentos en dos dimensiones como lo son las resonancias COSY y HSQC, así como la resonancia de ^{13}C (todos los espectros para los experimentos de RMN de ^1H y de ^{13}C , así como los experimentos bidimensionales COSY y HSQC se presentan en el **apéndice 3**).

En el espectro de la **figura 29** se destacan 8 señales en la región aromática que corresponden a los protones tanto de los anillos piridínicos del pdto así como los del salicilaldehido coordinado y una más del grupo aldehído. En la región alifática podemos ver 7 señales donde 6 de ellas correspondientes a la cadena alifática del pdto; las otras dos que son más intensas localizadas en 3.28 ppm y 4.83 ppm corresponden a los disolventes metanol y agua respectivamente.

En la **tabla 16** se resumen los desplazamientos químicos de los protones que se encuentran más cerca de los enlaces de coordinación de los compuestos de rutenio(II) sintetizados y del pdto libre para analizar el efecto que tienen los ligantes salicilaldehydos sobre estos protones.

Los protones H_A y H_G del pdto al coordinarse se desplazan a mayores ppm según lo informado en la literatura^[37] (**tabla 16**) que en el ligante, lo que indica una disminución de la densidad electrónica en estos protones por efecto de la coordinación al ión rutenio(II) que atrae densidad electrónica por ser un ácido de Lewis.

Tabla 16. Desplazamientos químicos en ¹H RMN de los protones que se encuentran más cerca de los enlaces de coordinación en los compuestos de rutenio(II)

Compuesto	δ H _{A,A'}	δ H _{G,G'}	δ H _{F1,F2'}	δ H _H
pdto	8.48	2.69	2.9	-
14	9.05, 8.77	2.96, 3.29	1.93	9.04
15	9.04, 8.78	2.98, 3.28	1.93	9.06
16	9.01, 8.75	2.98, 3.30	1.94	9.13
17	8.94, 8.76	3.00, 3.33	1.98	9.42

Por otro lado los protones H_F del pdto al coordinarse se desplazan a menores ppm lo que indica un aumento de densidad electrónica en estos protones, lo anterior se debe a que los anillos piridínicos del pdto establecen un enlace de coordinación con el rutenio(II), en el cual hay una retrodonación, donde los anillos de la piridina donan densidad electrónica mediante sus orbitales π por efecto inductivo esta densidad electrónica aceptada por los orbitales π de los anillos piridínicos del pdto se refleja en la protección de los protones H_F del pdto (**tabla 16**).

Otro efecto importante entre estos protones H_F que se ve reflejado en los desplazamientos descritos en la **tabla 16**, son los dados por el efecto del sustituyente que presenta el ligante bidentado secundario salicilaldehidato. Se observa que al tener un sustituyente muy electroatractor como es el caso del grupo nitro, la densidad electrónica en estos protones disminuye, ya que dicho grupo al jalar densidad electrónica provoca una desprotección en los protones H_F , llevando a valores de ppm más altos (1.98 ppm); caso contrario sucede cuando el ligante salicilaldehidato presenta un sustituyente electrodonador como lo es el caso de grupo metilo, ya que al meter densidad electrónica al sistema provoca un aumento de ésta, la cual se ve reflejada en el desplazamiento a campos más bajos (1.93 ppm).

Ahora bien si se comparan los desplazamientos de los protones H_H correspondientes a los protones metilénicos en posición alfa al anillo aromático del salicilaldehidato en los compuestos de coordinación (**tabla 16, figura 28**) con el valores de pKa de los ligantes salicilaldehidatos libres (**tabla 17**), por ejemplo 5-nitro-salicilaldehidato pKa= 5.32 y 5-metil-salicilaldehidato pKa= 8.45, se observa que el protón H_H del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehído})]\text{Cl}$ está más protegido (9.04 ppm) que el protón H_H del $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehído})]\text{Cl}$ (9.42 ppm). Lo anterior se debe a que el oxígeno perteneciente al grupo carbonilo del ligante 5-metil-salicilaldehidato tiene un mayor carácter donador σ (mayor pKa) que el del salicilaldehidato con el sustituyente NO_2 , el cual es un sustituyente electroatractor que desactiva las posiciones orto y para del anillo del salicilaldehidato.

Los protones H_A del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehído})]\text{Cl}$ están más desprotegidos que los protones H_A del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehído})]\text{Cl}$, esto se debe a que los salicilaldehidatos al coordinarse forman un anillo pseudoaromático de 6 miembros con el rutenio, teniendo como consecuencia que el sistema presente cierta retrodonación. Dicha retrodonación será más fuerte en el compuesto que presenta al ligante con el sustituyente 5-metil-salicilaldehidato que tiene un mayor carácter sigma que el compuesto con el ligante 5-nitro-salicilaldehidato, lo anterior provoca una disminución en la densidad electrónica sobre la retrodonación Ru-pdto por lo tanto los protones H_A en el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehído})]\text{Cl}$ tienen una menor densidad electrónica. Por otro lado los protones H_G y H_F se encuentran a menores ppm en el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehído})]\text{Cl}$ que en compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehído})]\text{Cl}$ (**tabla 16**), los átomos de azufre reciben densidad electrónica en sus orbitales π del átomo de rutenio en menor medida que los anillos piridínicos del pdto. Al

tener un mayor carácter donador σ (mayor pKa) el ligante 5-metil-salicilaldehidato que el del ligante 5-nitro-salicilaldehidato donará una mayor densidad electrónica al centro metálico de rutenio y éste a su vez donará a los azufres del pdto, provocando así un aumento en la densidad electrónica de los protones del pdto.

Tabla 17. Valores de pKa de los ligantes salicialdehidatos libres

Ligante salicialdehidato, R5	pKa
5-MeSalal	8.45 ⁵⁰
5-OMeSalal	8.66 ^a
5-CISalal	7.41 ⁴⁹
5-NO ₂ Salal	5.32 ⁴⁹

a: pKa calculado con el programa ACD/ChemSketch versión ACD-Labs 6.0

8.3.5 Difracción de Rayos X.

Se logró obtener la estructura de un compuesto de coordinación como el [Ru(pdto)(metioninato)]Cl (no informado en la literatura), esto a partir de la evaporación lenta del disolvente de una disolución saturada de los compuestos (acetonitrilo/DMSO), a temperatura ambiente.

En la **tabla 18** encontramos los datos cristalográficos para el compuesto mencionado.

Tabla 18. Datos cristalográficos del compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl .

Datos	[Ru(pdto)(metioninato)]Cl
Cristalográficos	
Fórmula empírica	C ₂₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₄ RuS ₃
Peso Molecular	625.21
Temperatura	130(2)K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P ₋₁
Parámetros de Celda	a=9.6964(14) Å α=82.296(9)° b=10.5314(10) Å β=70.787(12)° c=14.0116(17) Å Γ=73.119(10)°
Volumen	1291.7(3)Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.607 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.986 mm ⁻¹
Dimensión del cristal	0.520 x 0.240 x 0.130 mm ³
Reflexiones colectadas	25549
Reflexiones independientes	6448[R(Int)=0.0456]
GOOF en F²	1.082
R índices finales [I>2σ(I)]	R ₁ =0.0317, wR ₂ =0.0711
R índices (todos los datos)	R ₁ =0.0433, wR ₂ =0.0792

El compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl cristaliza en el sistema triclínico en el grupo espacial P-1. A continuación se presentan la **tabla 19** que contiene las distancias y ángulos de enlace para el compuesto ya antes mencionado.

Tabla 19. Distancias [Å] y ángulos [°] seleccionadas de [Ru(pdto)(metioninato)]Cl•2H₂O.

Ru(1)-S(9)	2.2719(7)	O(22)-Ru(1)-N(21)	77.00(7)
Ru(1)-S(12)	2.3003(7)	N(1)-Ru(1)-S(9)	94.31(6)
Ru(1)-N(1)	2.0982(19)	N(16)-Ru(1)-S(9)	86.30(6)
Ru(1)-N(16)	2.1163(19)	O(22)-Ru(1)-S(9)	175.55(5)
Ru(1)-N(21)	2.1440(19)	N(21)-Ru(1)-S(9)	100.01(5)
Ru(1)-O(22)	2.1283(16)	N(1)-Ru(1)-S(12)	86.82(6)
N(1)-Ru(1)-N(16)	178.67(7)	N(16)-Ru(1)-S(12)	94.39(6)
N(1)-Ru(1)-O(22)	88.97(7)	O(22)-Ru(1)-S(12)	95.19(5)
N(16)-Ru(1)-O(22)	90.36(7)	N(21)-Ru(1)-S(12)	171.24(5)
N(1)-Ru(1)-N(21)	89.06(7)	S(9)-Ru(1)-S(12)	88.01(2)
N(16)-Ru(1)-N(21)	89.66(7)		

En la **figura 30** se presenta el diagrama ORTEP del compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl•2H₂O, en donde se observa que dicho compuesto tiene una geometría octaédrica distorsionada ligeramente alrededor del rutenio(II) con una orientación *trans* de los átomos de nitrógeno del pdto [N(2)-Ru(1)-N(16) 178.67(7)°]. También se presentan dos arreglos *cis*, el primero en el nitrógeno y el oxígeno del metioninato [N(1)-Ru(1)-O(22) 88.97(7)°] y el segundo entre los dos átomos de azufre del pdto [S(9)-Ru(1)-S(12) 88.01(2)°]. También se aprecia un anión cloruro como contraión y como moléculas de hidratación, se encuentran dos de agua.

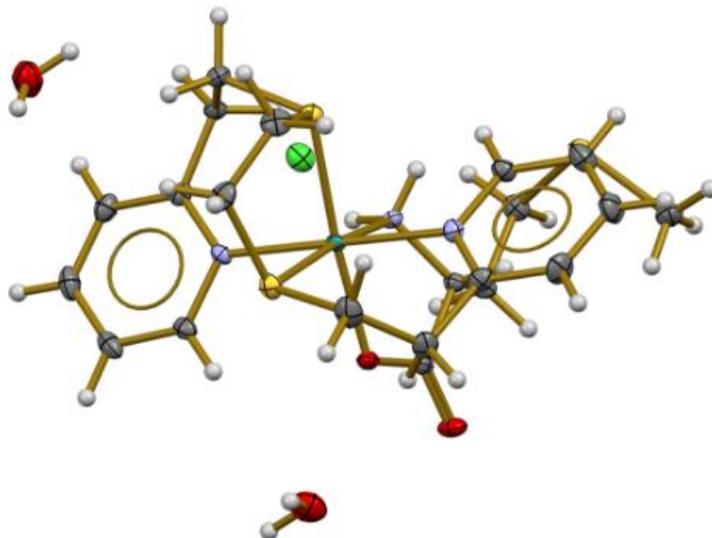


Figura 30. Diagrama ORTEP del compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl•2H₂O, eclipsado al 50% de probabilidad de desplazamiento.

Con esta información se comprueba que efectivamente los compuestos adoptan geometría octaédrica ligeramente distorsionadas, esto ya que los ángulos de enlace entre [S(9)-Ru(1)-S(12)] es de 88.01° y no de 90° como lo sería un octaedro regular. El ligante pdto ocupa cuatro de los seis sitios de coordinación y el metioninato los dos sitios restantes como se ha descrito con la ayuda de las otras técnicas espectroscópicas, en los otros compuestos, al igual que la propuesta de que todos los compuestos de coordinación muestran moléculas de agua en la red cristalina.

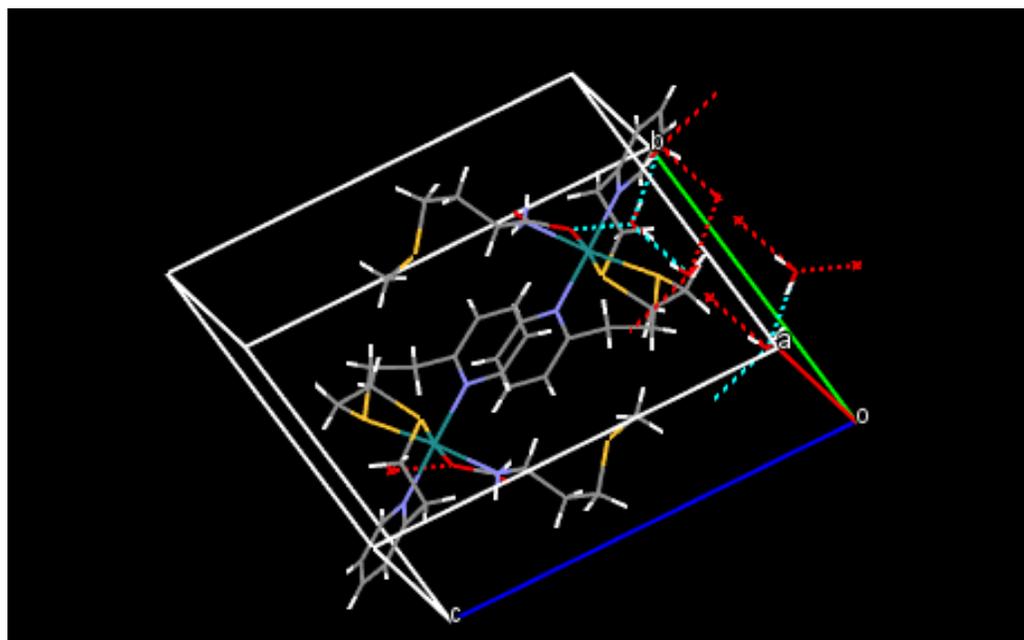


Figura 31. Celda unitaria del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{metioninato})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En la **figura 31** podemos observar la presencia de dos unidades por celda unitaria en donde existe un empaquetamiento relativamente compacto provocado por las interacciones intermoleculares de corto y largo alcance como por ejemplo las interacciones que se observan entre las moléculas de agua y el oxígeno del metioninato, al igual que las interacciones puentes de hidrógeno que se generan entre las moléculas de agua, las cuales le dan cierta estabilidad a la molécula en general; también se presentan interacciones de apilamiento π - π .

8.3.6 Electroquímica, voltamperometría cíclica

Al imponer un potencial sobre un electrodo de trabajo se tiene como respuesta un cambio en la corriente, dicha respuesta tiene como nombre voltamperograma cíclico y se obtiene al graficar la corriente leída al potencial asociado. Esta técnica permite electrolizar una especie e invertir el potencial para comprobar la formación de su par redox. Al variar la velocidad en el barrido se puede estudiar la cinética de las reacciones o bien, detectar la aparición de especies intermedias en procesos redox.

La determinación de esta técnica es muy importante para los fines de este proyecto, ya que la información acerca del potencial de media onda que presentan estos sistemas es una de los parámetros fisicoquímicos (electrónico) que se buscan relacionar con la actividad biológica antiparasitaria que presentan los compuestos mixtos de rutenio(II, esto debido a que dichos compuestos pueden producir especies reactivas de oxígeno (ERO), mediante las reacciones redox que implican al centro metálico..

Para este estudio previamente se llevó a cabo un cambio de contra ión de cloruros (Cl^-) a hexafluorofosfatos (PF_6^-) pasando de compuestos tipo $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E-E})]\text{Cl}_x$ a $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{E-E})]\text{PF}_6$. Este intercambio se llevó a cabo saturando con cierto volumen de una disolución 1 mol/L de hexafluorofosfato de amonio (NH_4PF_6) utilizando metanol como disolvente, a una disolución 2.5×10^{-3} g/mL de cada uno de los compuestos de coordinación que contienen al ión cloruro. Posteriormente se colocó la disolución del compuesto saturada con el NH_4PF_6 en un baño de hielo/acetona y se dejó reposar hasta la aparición de un precipitado, el cual se filtró a vacío y lavó con agua destilada para eliminar el exceso de NH_4PF_6 .

En la **figura 32** podemos observar los voltamperogramas para el compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'$ -dimetil-2,2'-bipiridina)] PF_6 obtenido con un electrodo de carbón vitrio a una velocidad de barrido de 0.3 Vs^{-1} , de una disolución 1.00 mmol/L en presencia de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (Bu_4NPF_6), en rojo cuando el barrido comienza desde potencial de corriente nula en sentido anódico y en azul cuando el barrido comienza desde potencial de corriente nula en sentido catódico.

Para lograr identificar las señales con mayor precisión, se acortó la ventana de potencial (-1.8 a 2.3 V), el barrido se inició a partir del potencial de corriente nula en sentido catódico a una velocidad de 0.3 Vs^{-1} , se observan dos procesos redox, uno de ellos dado por el ligante, en este caso 5,5'-dimetil-bipiridina, proceso II_a , II_c (bpy/bpy^-) y el otro dado por el par redox del metal proceso I_a , I_b ($\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$). Este voltamperograma se presentan en la **figura 33**, cuando el barrido se inicia en dirección catódica se observó una señal de reducción II_c y cuando el barrido de potencial se invirtió en E_{A} , se presentaron dos señales de oxidación II_a y I_a . Cuando el ciclo se completó se observó la señal de reducción I_a .

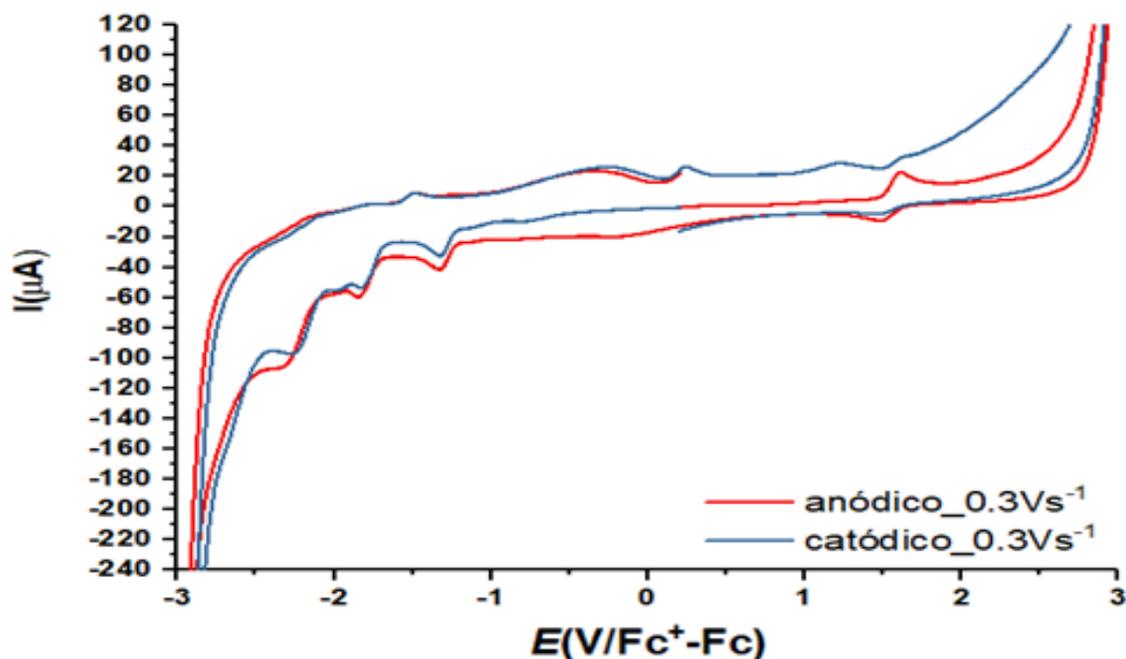


Figura 32. Voltamperometría cíclica del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2}'\text{-bipiridina})]\text{PF}_6$ el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección anódica (en rojo) y dirección catódica (en azul) a una velocidad de barrido de 0.3 Vs^{-1} .

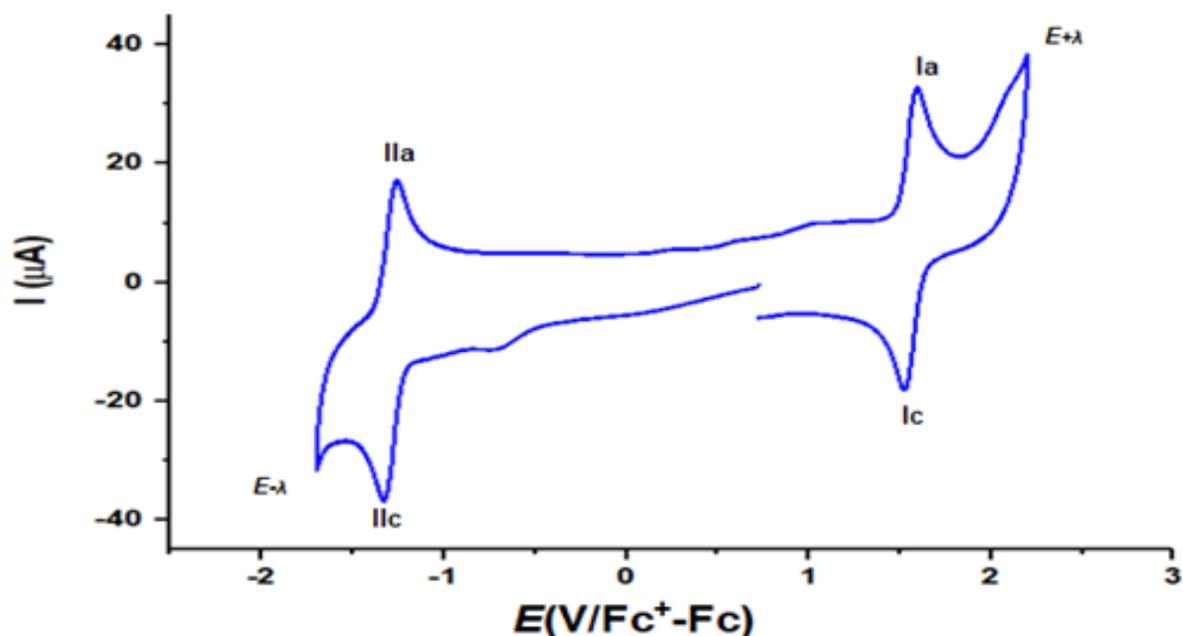


Figura 33. Voltamperometría cíclica del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5\text{'-dimetil-}2,2\text{'-bipiridina})]\text{PF}_6$ el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 Vs^{-1} .

Para el proceso I_a , I_b , el cual, como ya se mencionó es de principal interés para este trabajo, asociado al par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, presenta un potencial de $E_{pa} = 1.520 \text{ V/Fc}^+|\text{Fc}$ para I_{pc} describiendo la reacción electroquímica $\text{Ru}^{3+} + 1e^- \rightleftharpoons \text{Ru}^{2+}$ y un potencial $E_{pc} = 1.590 \text{ V/Fc}^+|\text{Fc}$ para I_{pa} donde ocurre el proceso inverso $\text{Ru}^{2+} \rightleftharpoons \text{Ru}^{3+} + 1e^-$.

En la **figura 34** se presenta el estudio de inversión del potencial para el mismo compuesto, en donde se observa que las señales para el proceso I_a , I_c del centro metálico son independientes de la señal dada por el proceso I_a , I_c del ligante.

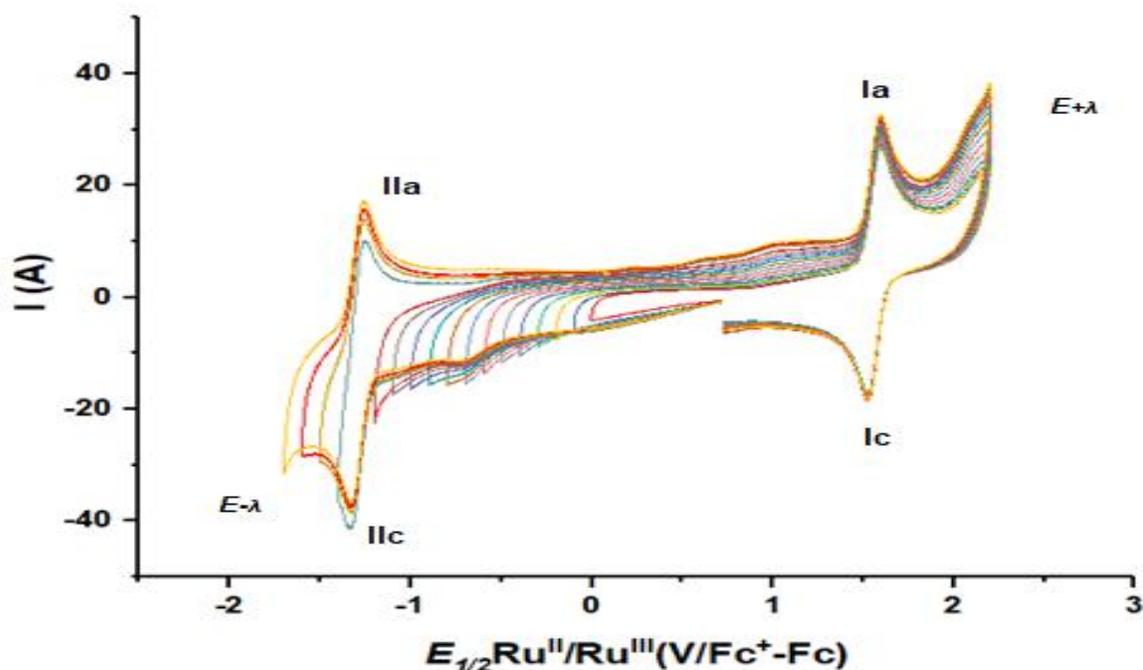


Figura 34. Voltamperometría cíclica del compuesto [Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]PF₆, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s⁻¹.

Para todos los experimentos electroquímicos se utilizaron disoluciones con una concentración de 1 mmol/L para cada compuesto, el electrolito soporte utilizado fue el NH₄PF₆ en una concentración de 0.1 mol/L en acetonitrilo, todos los voltamperogramas realizados se encuentran en el **apéndice 4**. Algunos de los datos obtenidos como el potencial de media onda ($E_{1/2}$) de (Ru^{II}/Ru^{III}), la diferencia entre el potencial de pico anódico y catódico (ΔE_p) y el cociente entre la intensidad de corriente del potencial de pico catódico y anódico (i_{pc}/i_{pa}) se muestran a continuación en la **tabla 20**.

Para la obtención del valor del potencial de media onda $E_{1/2}$ de (Ru^{II}/Ru^{III}) se realizó la media suma del potencial de pico anódico (E_{pa}) y el potencial de pico catódico (E_{pc}) como se muestra a continuación:

$$E_{1/2} = \frac{(E_{pa} + E_{pc})}{2}$$

Estos valores de potencial fueron obtenidos sobre un electrodo de carbón vítreo y se empleó como referencia el par Fc⁺-Fc^[48].

Es importante determinar los parámetros de la diferencia entre el potencial de pico anódico y catódico (ΔE_p) y el cociente entre la intensidad de corriente del potencial de pico catódico y anódico (i_{pc}/i_{pa}), ya que los valores obtenidos ayudarán a predecir si el sistema presenta procesos reversibles o no. Se sabe que un proceso es reversible cuando se cumple con dos criterios; el primero de ellos es cuando el valor entre la diferencia del potencial de pico anódico y catódico (ΔE_p) es igual o cercano a 0.06 V, y el segundo cuando los valores del cociente de la intensidad del pico anódico entre la intensidad del pico catódico (i_{pc}/i_{pa}) es igual o cercano a 1.

Por otro lado es importante mencionar que el estudio de reversibilidad se debe realizar sobre la señal de interés y acotando el voltamperograma en el intervalo de potenciales que corresponde aproximadamente a 200 o 300 mV por arriba y por debajo del potencial de media onda.

Con los datos reportados en la **tabla 20** y los criterios antes descritos, se determinó que el tipo de comportamiento electroquímico que llevan a cabo estos compuestos es cuasi-reversible, ya que como tal no cumplen con los valores para decir que son reversibles, pero no se alejan mucho de éstos.

En la voltamperometría de los diversos compuestos mixtos de rutenio(II) se observaron diferentes comportamientos, dado que se pueden apreciar dos, tres, o incluso hasta cuatro procesos según sea el caso del ligante bidentado secundario que se esté utilizando. Cabe mencionar que todos ellos tienen un proceso en común el cual está dado por el par redox del metal Ru^{II}/Ru^{III} (proceso Ia y Ic), el cual es de principal interés para este proyecto, ya que se pretende ver como es modificado éste, según el tipo de ligante (N-N, O-O y N-O) que tenga coordinado.

Tabla 20. Potenciales de media onda ($E_{1/2}$) de los compuestos mixtos de rutenio

Compuesto	$E_{1/2}$ Ru ^{II} /Ru ^{III} (V/ Fc ⁺ -Fc)	ΔE_p (V)	i_{pc}/i_{pa}
[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.13	0.05	0.94
[Ru(pdto)(metioninato)]PF ₆	0.55	0.05	0.40
[Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.02	0.07	0.24
[Ru(pdto)(glicinato)]PF ₆	0.58	0.05	0.22
[Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.10	0.08	1.65
[Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)]PF ₆	1.04	0.09	0.57
[Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.08	0.08	1.03
[Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.15	0.08	1.07
[Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.06	0.05	0.48
[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.08	0.05	0.52
[Ru(pdto)(etilendiamina)](PF ₆) ₂	0.85	0.08	0.41
[Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.15	0.09	0.97
[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]PF ₆	1.01	0.05	0.52
[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]PF ₆	1.09	0.09	0.44
[Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]PF ₆	1.03	0.05	0.25
[Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]PF ₆	0.69	0.06	0.68
[Ru(pdto)(acetilacetonato)]PF ₆	0.44	0.05	0.53
[Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]PF ₆	0.33	0.09	0.50
[Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]PF ₆	0.45	0.05	0.71
[Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]PF ₆	0.91	0.07	0.52

8.3.7 Determinación del coeficiente de partición o reparto en octanol/agua ($\log P$)

Las determinaciones experimentales del coeficiente de reparto P se realizaron mediante el método de agitación en matraz (shake flask method) en el sistema octanol-agua. Este método consiste en disolver al analito de prueba en dos fases inmiscibles a la misma concentración (una concentración saturada) y agitarlas vigorosamente a temperatura constante, por un periodo que varía dependiendo del tiempo que le tome al sistema llegar al equilibrio.

En este trabajo se realizó una modificación, dado que los compuestos en su mayoría presentan poca solubilidad en 1-octanol, por lo cual no se pudieron preparar las 2 disoluciones a la misma concentración. La determinación de **P** se llevó a cabo mediante espectroscopia de absorción en la región del UV-visible.

En la **figura 35** se muestra el espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehído})]\text{Cl}$ antes y después de la extracción, en donde se ve claramente una disminución en la absorbancia entre la disolución acuosa estándar y la disolución (fase acuosa) después de la extracción.

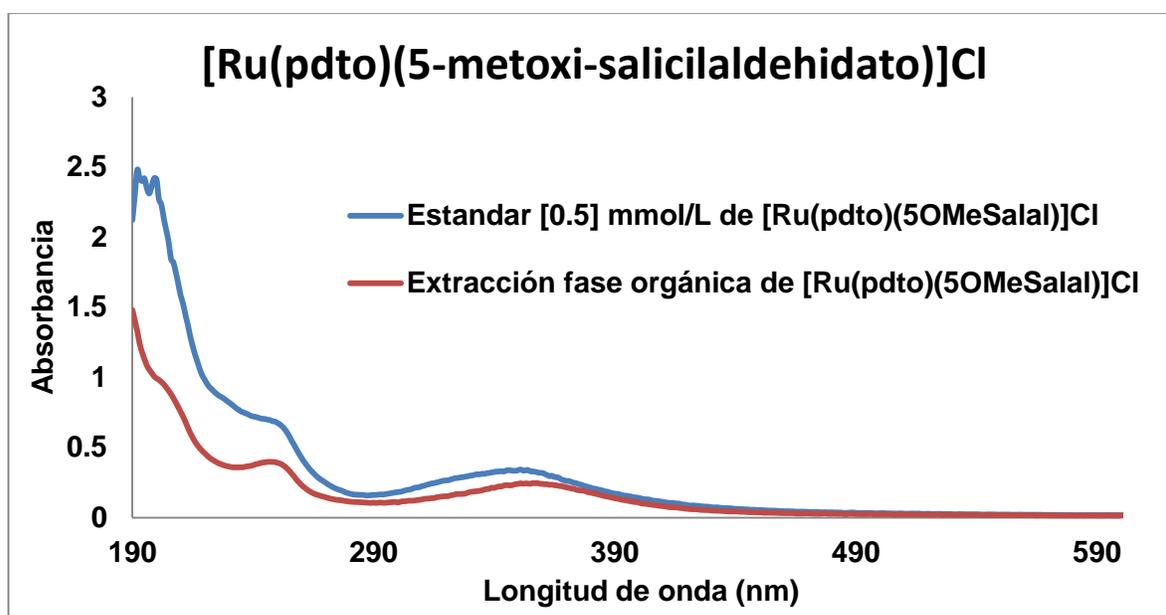


Figura 35. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en fase acuosa antes (espectro en color azul a una concentración conocida 0.05 mmol/L) y después de la extracción (espectro en rojo con una concentración desconocida X mmol/L) con 1-octanol.

Otro ejemplo también se muestra en la **figura 36** con el espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,6\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ antes y después de la extracción, en donde se observa una baja disminución en la absorbancia después de la extracción comparándola con la absorbancia de la disolución estándar. Un caso curioso resulta al comparar los máximos de absorbancia por arriba de los 285 nm entre la disolución estándar y la disolución de la extracción, se aprecia como los espectros comienzan a traslaparse, incluso

en la región entre 300 y 350 nm la absorbancia para la extracción resulta mayor que la del estándar.

Lo observado anteriormente se le atribuye al hecho de que algunos compuestos están presentando equilibrios de disociación en fase acuosa, por lo que en esta región (300 a 350 nm), existe la presencia de una nueva especie que está absorbiendo en ese intervalo de longitud de onda.

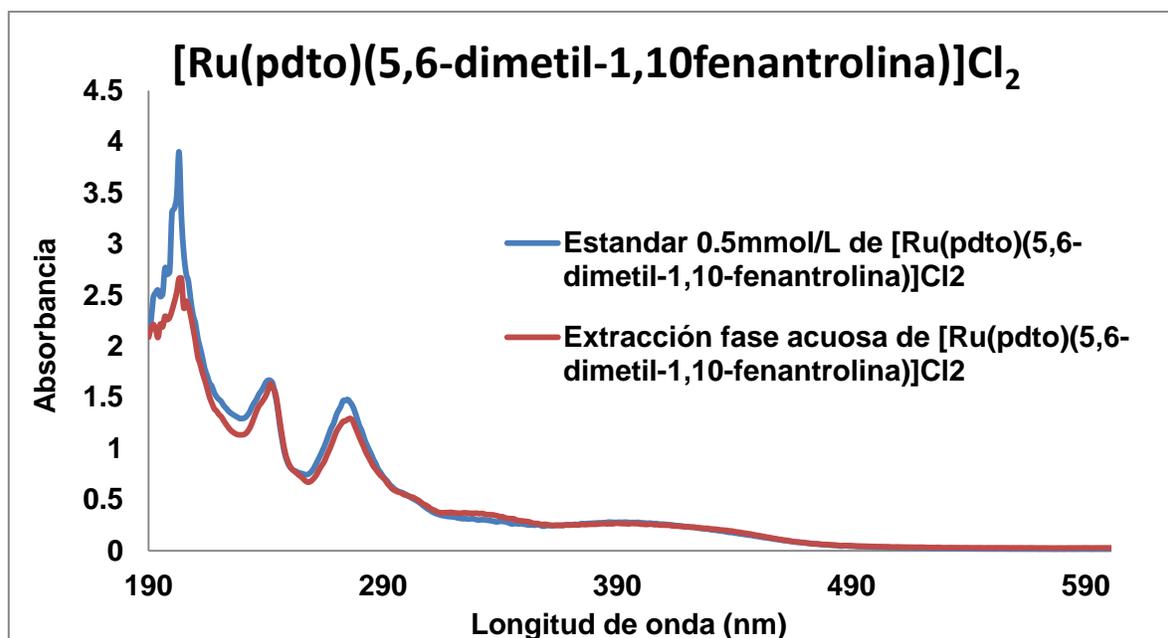


Figura 36. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,6\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en fase acuosa antes (espectro en color azul a una concentración conocida 0.05 mmol/L) y después de la extracción (espectro en rojo con una concentración desconocida X mmol/L) con 1-octanol.

Todos los espectros correspondientes a la extracción de cada uno de los compuestos de coordinación se localizan en el **apéndice 5**.

Dado que algunos compuestos presentaron equilibrios de disociación en alguna de las fases y esto se refleja en el espectro de absorción correspondiente, las determinaciones se realizaron en diferentes longitudes onda, obteniendo valores ligeramente distintos para P, por lo que se calcularon los promedios, informado el valor de desviación estándar correspondiente. Los resultados obtenidos se presentan a continuación en la **tabla 21**.

Tabla 21. Valores experimentales del coeficiente de partición (***P***), desviación estándar (σ) y logaritmo base 10 de ***P*** (***log P***), para compuestos mixtos de rutenio(II)

Clave	Compuesto	<i>P</i>	σ	<i>log P</i>
2	[Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	1.62x10 ⁻²	0.69x10 ⁻²	-1.792
3	[Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	2.38 x10 ⁻²	1.15 x10 ⁻²	-1.624
20	[Ru(pdto)(metioninato)]Cl	3.90 x10 ⁻²	0.55 x10 ⁻²	-1.409
9	[Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	4.06 x10 ⁻²	1.84 x10 ⁻²	-1.392
13	[Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl ₂	4.62 x10 ⁻²	0.83 x10 ⁻²	-1.335
19	[Ru(pdto)(glicinato)]Cl	4.80 x10 ⁻²	0.75 x10 ⁻²	-1.319
4	[Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]Cl ₂	5.64 x10 ⁻²	1.40 x10 ⁻²	-1.249
10	[Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	6.77 x10 ⁻²	4.01 x10 ⁻²	-1.170
8	[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	6.90 x10 ⁻²	0.52 x10 ⁻²	-1.161
1	[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl ₂	8.99 x10 ⁻²	2.85 x10 ⁻²	-1.046
6	[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.13 x10 ⁻¹	0.10 x10 ⁻¹	-0.947
5	[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.35 x10 ⁻¹	0.13 x10 ⁻¹	-0.869
11	[Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.40 x10 ⁻¹	0.13 x10 ⁻¹	-0.853
7	[Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.52 x10 ⁻¹	0.14 x10 ⁻¹	-0.817
12	[Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.90 x10 ⁻¹	0.69 x10 ⁻¹	-0.721
18	[Ru(pdto)(acetilacetato)]Cl	5.75 x10 ⁻¹	0.10 x10 ⁻¹	-0.240
15	[Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]Cl	7.93 x10 ⁻¹	0.78 x10 ⁻¹	-0.101
14	[Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]Cl	1.15 x10 ⁰	0.05 x10 ⁰	0.062
16	[Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl	1.15 x10 ⁰	0.05 x10 ⁰	0.126
17	[Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl	1.35 x10 ⁰	0.01 x10 ⁰	0.129

Los valores experimentales de ***log P*** para los compuestos mixtos de coordinación de rutenio(II) varían entre -1.792 y 0.129, donde aquellos que presentan valores negativos corresponden a los de mayor solubilidad en agua (compuestos hidrofílicos). Por otro lado, aquellos compuestos con un valor positivo y grande de ***log P***, presentan mayor solubilidad en 1-octanol (compuestos lipofílicos). Cabe destacar que cuando el compuesto en disolución se disocia formando cationes de carga +2, resultaron ser los que presentan mayor

solubilidad en agua, mientras que los compuestos más solubles a la fase orgánica (1-octanol), corresponden a electrolitos 1:1, Esto se debe considerar en evaluación de la actividad antiparasitaria.

8.3.8 Evaluación *in vitro* de CI_{50} en trofozoitos de *Entamoeba histolytica*

Para la determinación de la concentración inhibitoria media (CI_{50}) se realizaron ensayos de viabilidad amibiana para trofozoitos de *Entamoeba histolytica* de la cepa HM1:IMSS, donde ésta fue analizada empleando el método de exclusión vital con el marcador azul tripano. Se toman 100 μ L cada 24 h durante 72 h de cada uno de los tubos y se añade 1 μ L de marcador. Se incuban las muestras a temperatura ambiente durante 5 minutos y se realiza el conteo de células viables en un hematocitómetro.

En la **figura 37** se muestra como ejemplo la gráfica tiempo (horas) versus porcentaje de viabilidad (%) para el compuesto $[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl_2$, la cual presentó una $CI_{50}=3.7$ μ mol/L. Se puede observar que la mayor efectividad la presenta a una concentración de 100 μ mol/L, ya que se da una inhibición menor al 40%.

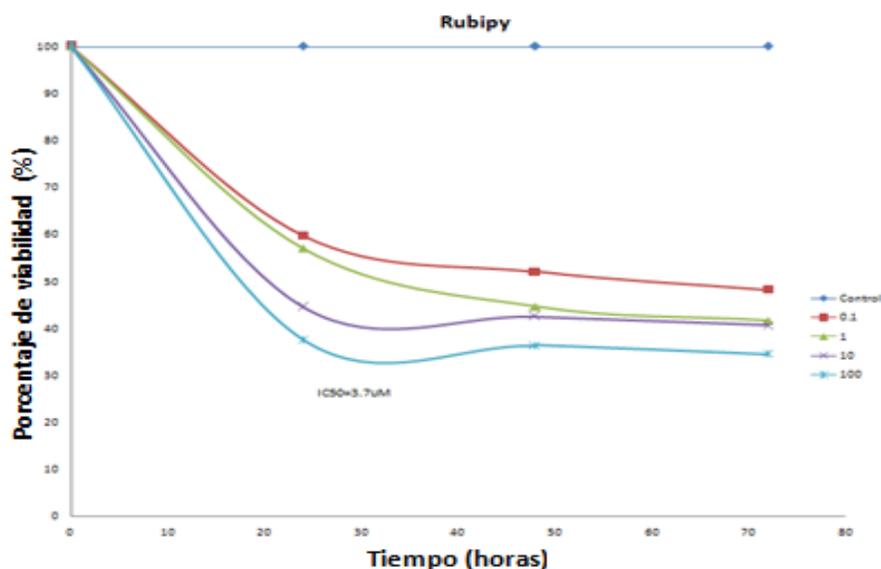


Figura 37. Gráfica tiempo (horas) versus porcentaje de viabilidad (%) para el compuesto $[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl_2$

Para el cálculo del valor de concentración inhibitoria media CI_{50} , se utiliza un análisis multivariable como el del programa Stat graph 2010.

Los valores de la concentración inhibitoria media (CI_{50}) para los compuestos mixtos de coordinación se encuentran reportados en la **tabla 22**, empleando como unidad de concentración ($\mu\text{mol/L}$).

Tabla 22. IC_{50} de los compuestos probados en trofozoitos de *Entamoeba histolytica*

Clave de los compuestos de coordinación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	3.7	17	*	12	22	48	11	117	152	422
Clave de los compuestos de coordinación	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	556	106	0.14	*	*	*	9	0.06	0.12	10

(*) Determinación en proceso de entrega de resultados.

Dentro de los resultados obtenidos se muestra una variación considerable entre los valores de CI_{50} que van desde 0.06 a 556 $\mu\text{mol/L}$; los mejores resultados de fueron dados por los compuestos **13, 18 y 19** (menores a 1 $\mu\text{mol/L}$) que son los que presentan como ligante secundario bidentado a la etilendiamina, acetilacetato y glicinato respectivamente. Todos lo anterior fue referenciado con el valor de CI_{50} del fármaco de uso común metronidazol (6.3 $\mu\text{mol/L}$).

8.4 Relación de parámetros con la concentración inhibitoria media de trofozoitos de *Entamoeba Histolytica*.

En la **tabla 23** se presentan los valores obtenidos de potenciales de media onda ($E_{1/2}$) (variable electrónica), valores de coeficiente de partición (P), cuyo valor determina la afinidad del compuesto mixto de coordinación en disolventes de polaridad distinta. Los correspondientes valores de la concentración inhibitoria media (CI_{50}) y del log ($1/CI_{50}$) para los compuestos de rutenio probados en trofozoitos de *Entamoeba histolytica*, se emplean en representaciones gráficas con los parámetro mencionados para establecer alguna relación de utilidad.

Tabla 23. Potenciales de media onda ($E_{1/2}$), valores de coeficiente de partición ($\log P$) y el valor de Cl_{50} probados en trofozoitos de *Entamoeba histolytica*.

Clave	Compuesto	P (octanol/agua)	$\log P$ (octanol/agua)	$E_{1/2} Ru^{II}/Ru^{III}$ (V/ $Fc^+ - Fc$)	$PIE_{1/2}$ Ru^{II}/Ru^{III}	Cl_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	\log $1/Cl_{50}$
2	[Ru(pdto)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	1.62x10 ⁻²	-1.792	1.04	0.02	17	-1.23
3	[Ru(pdto)(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)]Cl ₂	2.38 x10 ⁻²	-1.624	1.03	0.02	*	*
20	[Ru(pdto)(metioninato)]Cl	3.90 x10 ⁻²	-1.409	0.55	0.07	10	-1
9	[Ru(pdto)(4-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	4.06 x10 ⁻²	-1.392	1.10	0.04	152	-2.18
13	[Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl ₂	4.62 x10 ⁻²	-1.335	0.85	0.05	0.14	0.85
19	[Ru(pdto)(glicinato)]Cl	4.80 x10 ⁻²	-1.319	0.58	0.08	0.12	0.92
4	[Ru(pdto)(1-10-fenantrolina)]Cl ₂	5.64 x10 ⁻²	-1.249	1.08	0.05	12	-1.08
10	[Ru(pdto)(5-metil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	6.77 x10 ⁻²	-1.170	1.02	0.07	422	-2.62
8	[Ru(pdto)(3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	6.90 x10 ⁻²	-1.161	1.01	0.07	117	-2.07
1	[Ru(pdto)(2,2'-bipiridina)]Cl ₂	8.99 x10 ⁻²	-1.046	1.09	0.08	3.7	-0.57
6	[Ru(pdto)(4,7-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.13 x10 ⁻¹	-0.947	1.13	0.10	48	-1.68
5	[Ru(pdto)(5,6-dimetil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.35 x10 ⁻¹	-0.869	1.08	0.13	22	-1.34
11	[Ru(pdto)(5-cloro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.40 x10 ⁻¹	-0.853	1.15	0.12	556	-2.74
7	[Ru(pdto)(4,7-difenil-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.52 x10 ⁻¹	-0.817	1.06	0.14	11	-1.04
12	[Ru(pdto)(5-nitro-1-10-fenantrolina)]Cl ₂	1.90 x10 ⁻¹	-0.721	1.15	0.16	106	-2.02
18	[Ru(pdto)(acetilacetato)]Cl	5.75 x10 ⁻¹	-0.240	0.44	1.29	0.06	1.22
15	[Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehidato)]Cl	7.93 x10 ⁻¹	-0.101	0.69	1.15	*	*
14	[Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehidato)]Cl	1.15 x10 ⁰	0.062	0.91	1.27	*	*
16	[Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl	1.15x10 ⁰	0.126	0.45	3.00	*	*
17	[Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl	1.35x10 ⁰	0.129	0.33	4.12	9	-0.95

(*)Determinación en proceso de entrega de resultados

Se realizaron diversas relaciones entre el parámetro que describe la inhibición de la proliferación en el número de parásitos, representado por CI_{50} y los parámetros fisicoquímicos ($E_{1/2}$ y $\log P$). Dentro de esta variación se probó con el parámetro de concentración inhibitoria media (CI_{50}) como variable dependiente (X) y se realizaron algunas variaciones matemáticas buscando mejores relaciones por lo que se utilizó el inverso, el logaritmo y el logaritmo del inverso de la concentración inhibitoria ($1/CI_{50}$, $\log CI_{50}$ y $\log 1/CI_{50}$) respectivamente.

Todas las anteriores se graficaron contra los valores del coeficiente de partición (P), el logaritmo del coeficiente de partición ($\log P$), potencial de media onda ($E_{1/2}$), logaritmo del potencial ($\log E_{1/2}$), el producto del coeficiente de reparto con el potencial de media onda ($P \cdot E_{1/2}$), el logaritmo de este valor ($\log P \cdot E_{1/2}$) y finalmente el cociente ($P/E_{1/2}$) y su respectivo logaritmo ($\log P/E_{1/2}$); todas ellas fungiendo como variables independientes (Y). Las 32 gráficas se encuentran en el **apéndice 6**.

Se observa que las relaciones en su gran mayoría no presentan buenos valores de coeficiente de correlación lineal. A continuación se muestran 3 ejemplos, donde el primero tiene la mejor relación lineal ($R^2=0.3946$) está, dada por los parámetros $\log 1/CI_{50}$ vs $E_{1/2}$, seguida de la relación $\log 1/CI_{50}$ vs $\log P/E_{1/2}$ con un valor de $R^2= 0.0676$ y aquella con el peor valor de $R^2=0.0004$ fue dada por CI_{50} vs $\log P$.

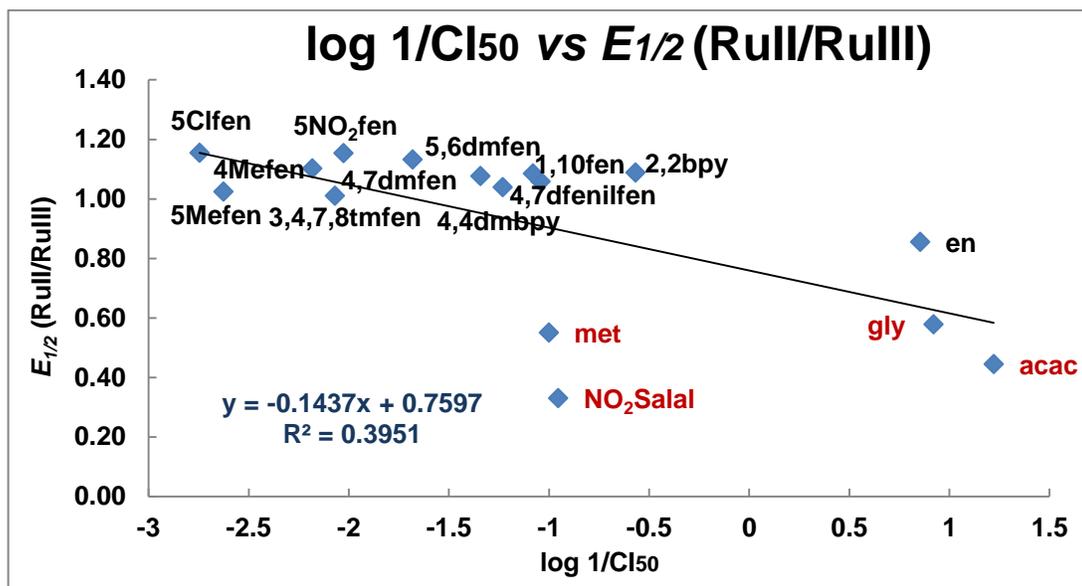


Figura A. Gráfica de $E_{1/2} |Ru^{II}/Ru^{III}|$ (V/ $Fc^+ - Fc$) vs $\log 1/CI_{50}$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con ptdo y diferentes ligantes

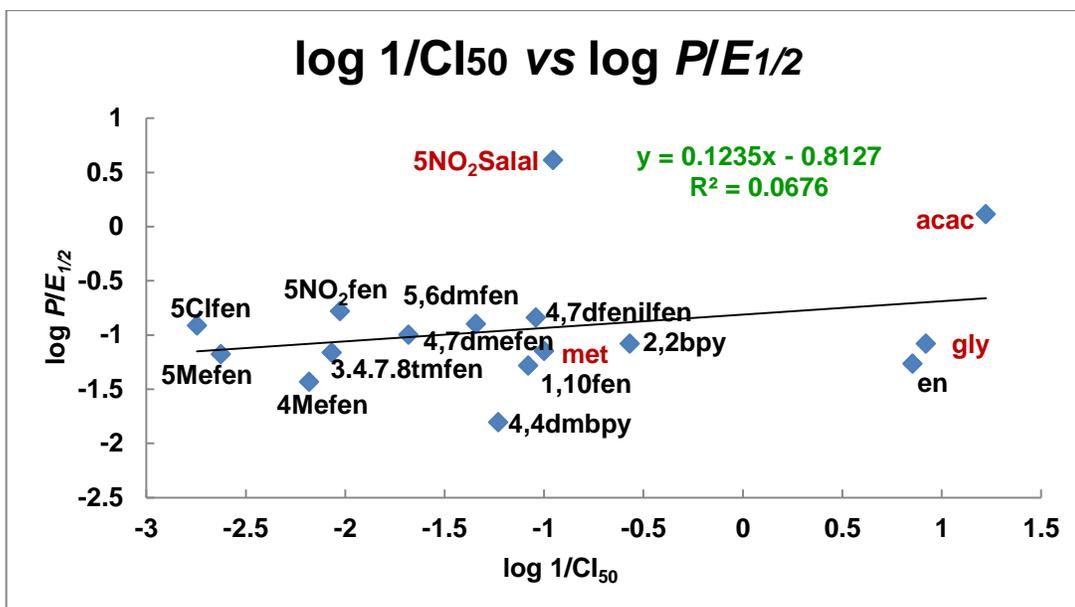


Figura B. Gráfica entre el $\log 1/Cl_{50}$ vs $\log P/E_{1/2}$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con ptdo y diferentes ligantes

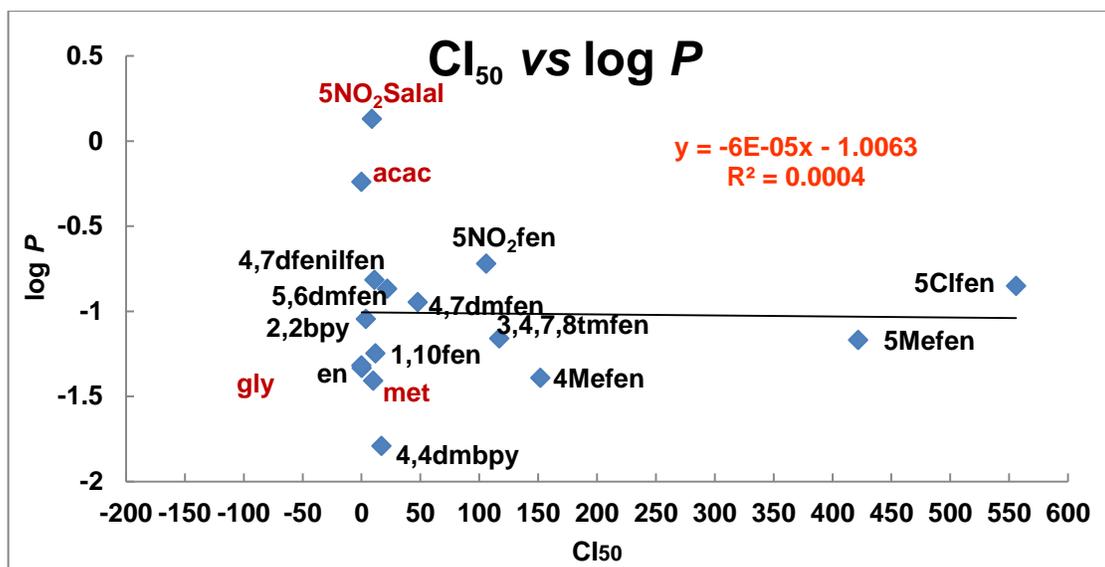


Figura C. Gráfica entre Cl_{50} vs $\log P$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con ptdo y diferentes ligantes

De las gráficas obtenidas la que muestra una mejor relación es la representada por el logaritmo del inverso de la concentración inhibitoria ($\log 1/Cl_{50}$) contra el potencial de media onda ($E_{1/2}$ del par Ru(II)/Ru(III)), dicho gráfico se muestra en la **figura 38**.

Los efectos electrónicos conferidos al centro metálico por el tipo de ligante secundario bidentado juegan un papel importante en la modulación del potencial de media onda, lo que tiene como consecuencia la variación en la actividad biológica antiparasitaria observada. Dicho lo anterior se sugiere que el mecanismo de actividad esté involucrando procesos redox.

Etiquetando cada punto en la gráfica con un distintivo del compuesto correspondiente, se realiza la discusión de tendencias con respecto a la actividad biológica antiparasitaria que presentan los diferentes compuestos.

En la gráfica de la **figura 36** se realiza un nuevo análisis estadístico para la descripción de una tendencia lineal, obteniendo un valor de $R^2=0.6885$, este nuevo valor para el coeficiente de correlación difiere del presentado en la gráfica de la **figura A** ($R^2=0.3946$), debido a que se eliminaron los puntos representados por los compuestos $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{metioninato})]\text{Cl}$ y $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{NO}_2\text{Salal})]\text{Cl}$ (marcados en rojo), pues claramente difieren los valores de la tendencia inicial, además de que se observó que en disolución los compuestos no son estables, ya que en experimentos de UV-visible aprecia la formación de nuevas especies probablemente generadas en equilibrios de disociación de éstos.

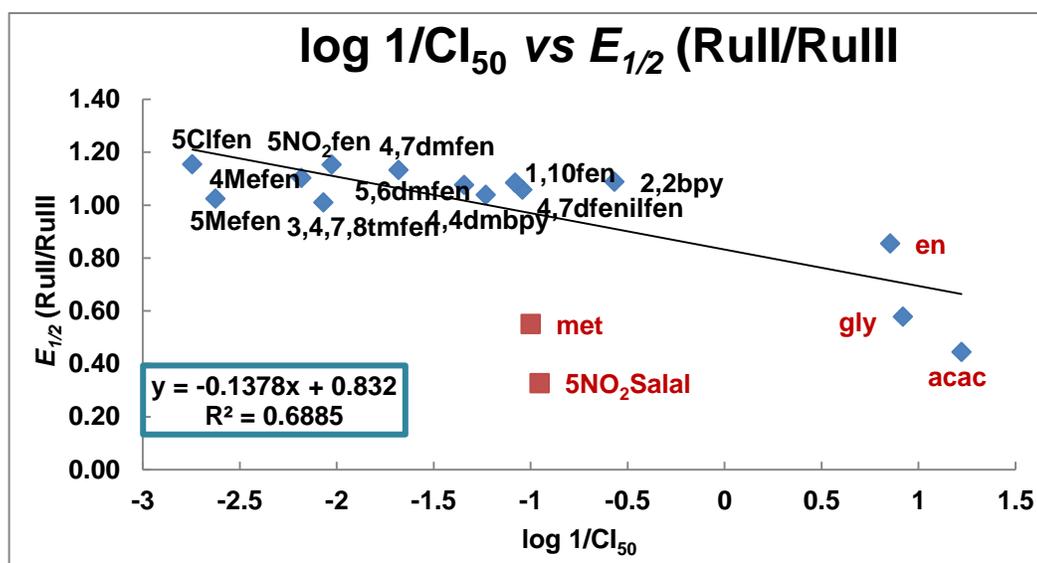


Figura 38. $E_{1/2} [\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}] (\text{V}/\text{Fc}^+/\text{Fc})$ vs $\log 1/\text{Cl}_{50}$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con pdto y diferentes ligantes

Por el tipo de tendencia encontrada se sugiera una dependencia entre la actividad biológica y el potencial de media onda del par $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, dado que conforme disminuye el potencial de media onda (oxidantes más débiles), la actividad de inhibición es mejor (mayor valor de $\log 1/\text{Cl}_{50}$).

Sin embargo, este efecto se enmascara cuando no se considera la afinidad de los compuestos por los diferentes entornos (liposo o acuoso), en los que interactuará con el microorganismo. Por esta razón se realizó una representación del valor de **log P** contra $\log 1/CI_{50}$ para establecer el efecto de dicha propiedad (afinidad por un medio acuoso o lipofílico) en la actividad de los compuestos, la relación se presenta en la **figura 39**.

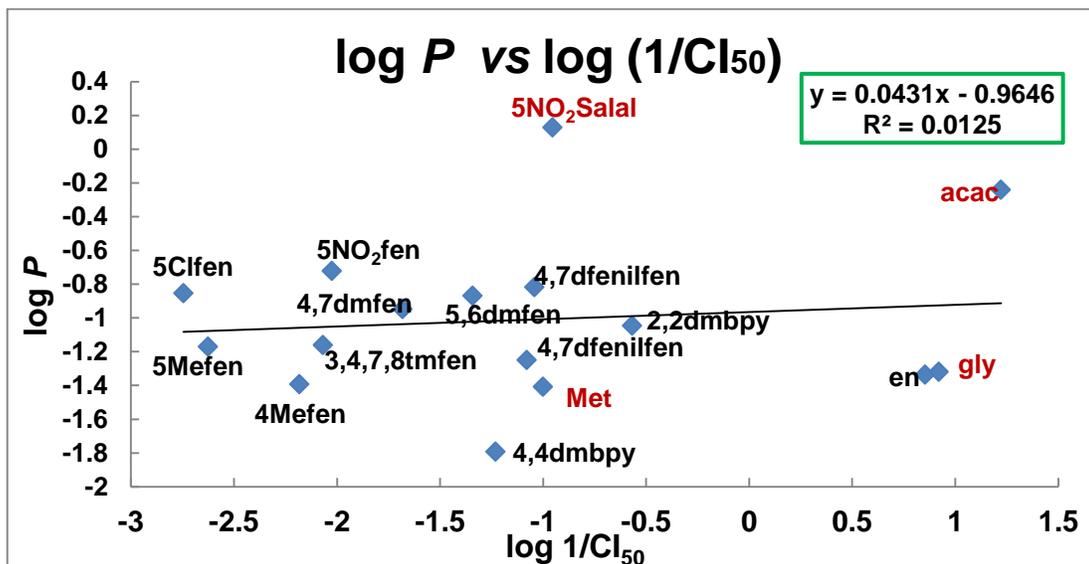


Figura 39. $\log P$ vs $\log 1/CI_{50}$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con pdto y diferentes ligantes bidentados

En la gráfica de la **figura 39** se realiza un análisis estadístico similar al anterior, encontrando que los datos para estos valores presentan un coeficiente de correlación de ($R^2=0.0125$). Aunque este valor no muestra una tendencia clara, se puede apreciar que algunos de los compuestos que tienen valores de **log P** cercanos a cero (**P** cercano a 1), presentan una mejora en la actividad biológica antiparasitaria, lo que hace pensar que deben ser solubles tanto en fase acuosa como en fase orgánica. En consecuencia, los compuestos que presentan mejor actividad biológica antiparasitaria son aquellos que poseen estructuras pequeñas y poco cargados (carga 1+). Pero como ya se mencionó anteriormente, el factor determinante es el valor del $E_{1/2}$, a pesar de que se establece algún compromiso entre el valor de **P** y los valores de $E_{1/2}$.

Analizando los datos de la **tabla 23**, se intuye que aquellos compuestos que muestran una mejora en la actividad biológica antiparasitaria, son aquellos que poseen potenciales de oxidación bajos (alrededor de 0.4 a 0.8 V) y su valor de **P** es cercano a 1, lo cual significaría

que para presentar una buena actividad de inhibición de los compuestos mixtos de coordinación, éstos deberán ser relativamente soluble en ambas fases (acuosa y orgánica) para que la interacción con el parásito se vea favorecida dentro y fuera de la célula.

Para tomar en cuenta ambos parámetros, que por un lado sugieren que un valor menos positivo del potencial de media onda y por otro que una mayor solubilidad en fase 1-octanol, incrementan la actividad antiparasitaria, se buscó una nueva correlación que permitiera entender mejor el efecto sinérgico de ambos parámetros.

Como ambos parámetros presentan efectos contrarios, se decidió determinar el cociente entre el valor del coeficiente de reparto P y el valor de potencial de media onda ($P/E_{1/2}$). Este nuevo valor se comparó con el de $\log 1/Cl_{50}$ en una representación gráfica observada en la figura 40.

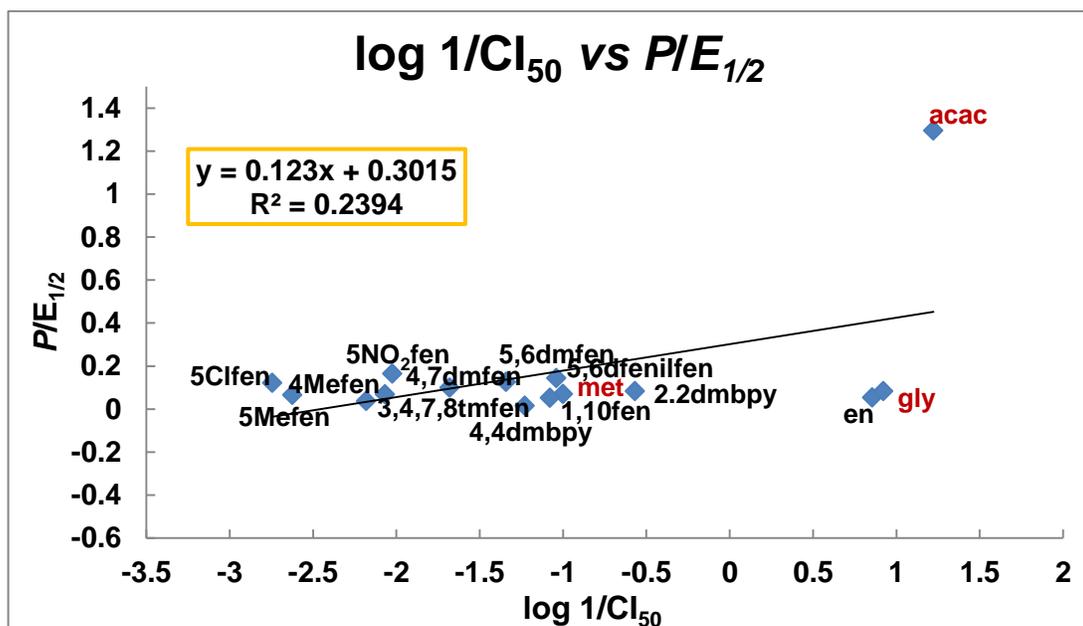


Figura 40. Cociente entre $P/E_{1/2}$ vs $\log (1/Cl_{50})$ de los compuestos de coordinación de Ru(II) con pdto y diferentes ligantes bidentados

En esta gráfica se obtuvo un valor en el coeficiente de correlación de $R^2=0.2394$, lo que indicaría que los dos parámetros juntos no juegan un rol muy determinante, para entender la variación que se presenta en la actividad biológica. Cabe mencionar que algunos datos de actividad biológica aún están en proceso de entrega de resultados y se requeriría de éstos, para poder tener una afirmación de lo antes mencionado.

9. CONCLUSIONES

- Se sintetizaron 20 compuestos mixtos de rutenio(II) con pdto y ligantes bidentados (15 previamente reportados y 5 compuestos nuevos) que se caracterizaron adecuadamente con las técnicas convencionales (análisis elemental, conductividad, espectroscopia infrarroja, espectroscopia ultravioleta-visible, resonancia magnética nuclear).
- Se realizó un estudio electroquímico mediante la técnica de voltamperometría cíclica, para obtener los valores del potencial de media onda ($E_{1/2}$) de los 20 compuestos mixtos.
- Se desarrolló un método de extracción en agua/octanol para la determinación de los valores de P de todos los compuestos mixtos.
- Se determinaron la mayoría de los valores de actividad antiparasitaria, encontrando que los más activos son aquellos cuyos derivados contienen acetilacetato, glicinato, etilendiamina, 2-2'-bipiridina, metioninato y 5-nitro-salicilaldehidato, dos de ellos ligantes neutros y cuatro aniónicos monovalentes.
- Se realizó un análisis gráfico con las variables termodinámicas obtenidas y algún valor representativo de la actividad biológica de los compuestos, encontrando que la mejor relación se obtiene entre el $E_{1/2}$ y el $\log 1/CI_{50}$.
- Se encontró que a medida que el valor del $E_{1/2}$ disminuye, se incrementa la actividad parasitaria. Se identificaron a los compuestos cuyos derivados contienen 5-nitro-salicilaldehidato, 5-cloro-1-10-fenantrolina, 4,7-dimetil-1-10-fenantrolina, acetilacetato y 3,4,7,8-tetrametil-1-10-fenantrolina, los que tienen el menor valor de $E_{1/2}$ y presentan una actividad biológica elevada.
- Algunos de los compuestos que presentaron una mayor actividad biológica, mostraron una afinidad similar por 1-octanol y agua (P cercano a 1).

10. PERSPECTIVAS

- Evaluar la estabilidad de los compuestos mixtos, para determinar si la especie inicial se conserva o se modifica, dando lugar algún equilibrio predominante.
- Realizar estudios computacionales para los compuestos y sus ligantes libres, que permitan obtener otros parámetros fisicoquímicos que puedan correlacionarse de mejor manera con la actividad biológica, y realizar el estudio de tipo estructura-actividad cuantitativo (QSAR).
- En vista de la quiralidad que presentan estos compuestos de coordinación, el análisis de interacción con ADN por técnicas como electroforesis, uv-vis o dicroísmo circular podrán permitir observar si dicha interacción se presenta y si la quiralidad es responsable de ella.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades infecciosas; preguntas más frecuentes. Sitio OMS http://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/index9.html (consultado 13-10-2018).
2. Cabezas S., César. “*Enfermedades infecciosas desatendidas: un permanente reto para la salud pública y la equidad en el Perú*”. Rev. Perú. med. exp. salud pública. 2014, 31(2), pp. 326-335.
3. Cruz R., E. *et al.* *Enfermedades tropicales desatendidas*. Boletín Epidemiológico, La Habana, Cuba 2017, 27(27), pp. 209.
4. Bottazzi M.E., Dumonteli E., *et al.* “*Bridging the innovation gap for neglected tropical diseases in Mexico: capacity building for the development of a new generation of antipoverty vaccines*”. Bol Med Infant Mex. 2011, 68(2), pp.138-146.
5. Schneider M. C., *et al.* “*Elimination of Neglected Diseases in Latin America and the Caribbean: A Mapping of Selected diseases*”. Plos Negl Trop Dis. 2011, 5(2), pp.964.
6. González Vázquez, M., *et al.* “*De amibas y amibiasis: Entamoeba histolytica*”, Elementos, 2012, 19, pp. 13-14.
7. http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/aventuales/principales_causas_morbilidad_mexico_2014 (consultado 13-10-2018).
8. Ximénez; C., Morán; *et al.* “*Novelties on amoebiasis: a neglected tropical disease*”, J Glob Infect Dis. 2011, 3(2), pp. 166-74.
9. González Vázquez; M., *et al.* “*De amibas y amibiasis: Entamoeba histolytica*”, Elementos, 2012, 19, 13-14.
10. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/amibiasis.html> (consultado 13-10-2018).
11. Singh; S., *et al.* “*Chemistry and Biology of Synthetic and Naturally Occurring Antiamoebic Agents*”, Chem. Rev. 2009, 109, pp. 1900–1947.
12. Rossignol; J.F., *et al.* “*Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis*”. Trans. R. Soc Trop. Med. Hyg. 2007, 101, 1025-1031.

13. "Metronidazole In Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions" (Fifteenth Edition), 2006, 2323-2328.
14. Kuriyama; A., *et al.* "Metronidazole-Induced Central Nervous System Toxicity: A Systematic Review *Clinical Neuropharmacology*", 2011, 34(6), pp. 241–247.
15. García Ramos; J.C., Ruiz Azuara L., *et al.* "Potential cytotoxic and amoebicide activity of first row transition metal compounds with 2,9-bis-(2',5'-diazahexanyl)-1,10-phenanthroline (L1)", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2012, 41(34), pp. 10164-10174.
16. Sarniguet C., Oter, L, *et al.* "Water-Soluble Ruthenium Complexes Bearing Activity Against Protozoan Parasites". *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2014. 159, pp. 379–392.
17. http://quimicageneralpapimeunam.org.mx/tabla%20periodoca/TABLA%20PERIODICA_archivos/page0241.htm (consultado 13-10-2018).
18. Jayabalakrishnan; C., *et al.* "Synthesis and reactivity in inorganic and metal-organometallic-chemistry", *Inorganic chemistry*, 2001, 38, pp. 983-995.
19. Allardyce, C.S., *et al.* "Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals". *Adv. Organomet. Chem.* 2005, 19, pp. 1-10.
20. Bergamos, Alberta; *et al.* "Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs". *Dalton Trans.*, 2011, 40, pp. 7817-7823.
21. Ruiz Ramírez; L., Stephenson; T.A., "New ruthenium (III) and ruthenium (II) complexes containing triphenyl-arsine and -phosphine and other ligands", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 17, pp. 1770-1782.
22. Bruce; R., "Encyclopedia of Inorganic chemistry", John Wiley & Sons Ltd., New York, 1994, 6. pp. 1062-1066
23. Trudu F., *et al.* "Coordination compounds in cáncer: Past, present and perpectives. *Journal of Applied Biomedicine*", 2005, 13, pp. 86-89.
24. Anghileri, L. J. "The *in vivo* inhibition of tumor growth by ruthenium red: its relationship with the metabolism of calcium in the tumor". *Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie* 1975, 83, pp. 213-217.

25. Pagano, M., Gambino, D. & Otero, L. "Effect of ruthenium complexation on trypanocidal activity of 5-nitrofuryl containing thiosemicarbazones". *Eur J Med Chem* , 2009, 44, pp. 4937-4943.
26. Demoro, B., Otero, L. & Gambino, D. "Potential Mechanism of the Anti-trypanosomal Activity of Organoruthenium Complexes with Bioactive Thiosemicarbazones". *Biological Trace Element Research* 2013, 53, pp. 371-381.
27. Corra, E., et al. "Ruthenium polypyridil complexes and their modes of interactions and the antitumour activity of the compounds", *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2009, 14(3), pp. 439-448.
28. Clarke; M.S., Stubbs; M., "Metal Ions in Biological Systems", *J. Biol. Inorg. Chem.* 1996, 32, pp. 727.
29. Lentze, O., et al. "Metallotherapeutic drugs & metal-based diagnostic agents", John Wiley & Sons, Ltd: West Sussex, 2005, pp. 359-378.
30. Castineira, A., "1,8-di-2-piridyl-3,6-dithiooctan, $C_{16}H_{20}N_2S_2$. *Acta Crystallographica*", section C. 1984, C40, 2078-2079.
31. Goodwin; H.A., Lions; F., "Quadridentate Chelate Compounds. II'", *Journal of American Chemical Society*, 1960, 82, pp. 5013-5023.
32. Mahadeva; S., et al. "Spectroscopic and voltammetria studies of copper (II) complexes of bis(pyrid-2-yl)-di/trithia ligands bound to calf thymus DNA", *Inorganic Chimia Acta*. 1997, 25, pp. 291-302.
33. Humphery; D.G., Fallon; G.D., Murray; K.S. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1988, pp. 1356-1361.
34. Rodriguez Torres; D., et al. "Biological study and electrochemical characterization of Cu(II) 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-dithiooctane (pdto) complex", *Polyhedron*. 2009, 28, pp. 1186-1190.
35. Davies, K.M., et al. "Effect of solvent on the stability and electron-transfer kinetics of 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-dithiooctane cooper (II)", *Polyhedron*. 1991, 34, pp. 1647-1651.
36. Brubaker, G.R., et al. "Crystal and molecular structures of (1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane)cooper(I) hexafluorophosphate and perchlorato (1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane)cooper(II) perchlorate: stereodynamics of the cooper(II)-cooper(I) couple", *Inorganic Chemistry*. 1979, 18, pp. 299-302.

37. Ortiz Frade, L., Ruiz Ramírez, L., et al. "Synthesis and spectroelectrochemical studies of mixed heteroleptic chelate complexes of ruthenium(II) with 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (pdto) and substituted 1,10-phenanthrolines", *Inorganic Chemistry*, 2003, 42, pp. 1825-1827.
38. Hernández Ayala; L.F., Tesis de licenciatura, "Síntesis y caracterización de compuestos de cobalto y níquel (II) con 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditiooctano". Facultad de Química, UNAM. México D.F. 2013.
39. Kolotilov; S.V., et al. "Nickel (II), Nickel (I) and Nickel (0) complexes with 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-dithiaoctane)", *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii*. 2000, 45, pp. 615-621.
40. Castineiras; A., et al. "Zinc (II), Cadmium (II) and Mercury (II) halide coordination compounds with 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-dithiaoctane). The crystal and molecular structure of $\text{Hg}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2)\text{Br}_4$ ", *Zeitschrift für anorganische and allgemeine Chemie*. 1988, 101, pp. 567.
41. Toledano Magaña, Ruiz Azuara, L., et al. "Water-Soluble Ruthenium (II) Chiral Heteroleptic Complexes with Amoebicidal in Vitro and in Vivo Activity". *Journal Medicinal Chemistry*. 2017, 60 (3), pp 899–912.
42. Bravo Gomez, M. E., Tesis de doctorado. "Estudio QSAR de quelatos mixtos de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{acetilacetonato})]\text{NO}_3$ y $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{glicinato})]\text{NO}_3$ ". Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM, México D.F. 2009.
43. Crum-Brown A. y Frazer T.R.: *On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action; with special reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia*: *J Anat Physiol.*, 1868, 2, pp. 224–242.
44. Biological Correlations-The Hansch Approach. *Advances in Chemistry Series 114*. Goulds R.F Editor. American Chemical Society. Washington D.C. 1972.
45. Hansch C. A Quantitative Approach to Biochemical Structure-Activity Relationships. *Accounts in Chemical Research*. 1962,2: 232-239.
46. Avendaño Lopez, C. "Introducción a la química farmacéutica" McGraw Hill, 2da edición, 2001, España. 63-77, 82-84.
47. R.J. Angelici, Tablas, "Synthesis and Techniques in Inorganic Chemistry", 1996.

48. Fogg, Arnold G. y Wang, Joseph. "Terminology and convention for electrochemical stripping analysis (Technical Report)". Pure Appl. Chem., 1999, Vol. 71(5), pp. 891-897.
49. Postmus, C., Magnusson, L., B. and Craig, C. A. "Coordination in Solutions. IV. Association Constants for 1:1 Complexes of Cu(II), Zn(II), Ca(II), La(II) and Y(III) with Anions of salicylaldehydes". Inor. Chem. 1966, 5, pp. 1154-1157.
50. Palm, V. M., *Tables of Rate and Equilibrium Constants of Heterolytic Organic Reactions*. Vol. V
51. Cedillo Gutiérrez, Erika. Tesis de licenciatura "Síntesis y caracterización de compuestos mixtos de rutenio(II) del ligante 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano, PDTO y fenantrolinas monosustituidas, con posible actividad amebicida". Facultad de Química, UNAM. México, D.F. 2016.
52. Vázquez Gasser, C. Tesis de licenciatura "Síntesis y Caracterización de compuestos Hexacoordinados de Ru(II) con 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano (pdto) y ligantes bidentados de tipo (N-N), (N-O) y (O-O)", Facultad de Química, UNAM. México, D.F. 2004.
53. Torres Gutiérrez, C. Tesis de licenciatura. "Síntesis y caracterización de compuestos con Ru(II) y Ru(III), PDTO y ligantes bidentados", Facultad de Química, UNAM. México D.F., 2014.
54. Seddon, E. A. The Chemistry of ruthenium, en Topics in Inorganic and General Chemistry. Vol, 19, Clark, R. J. H (ed)

APÉNDICE 1. Espectros de IR

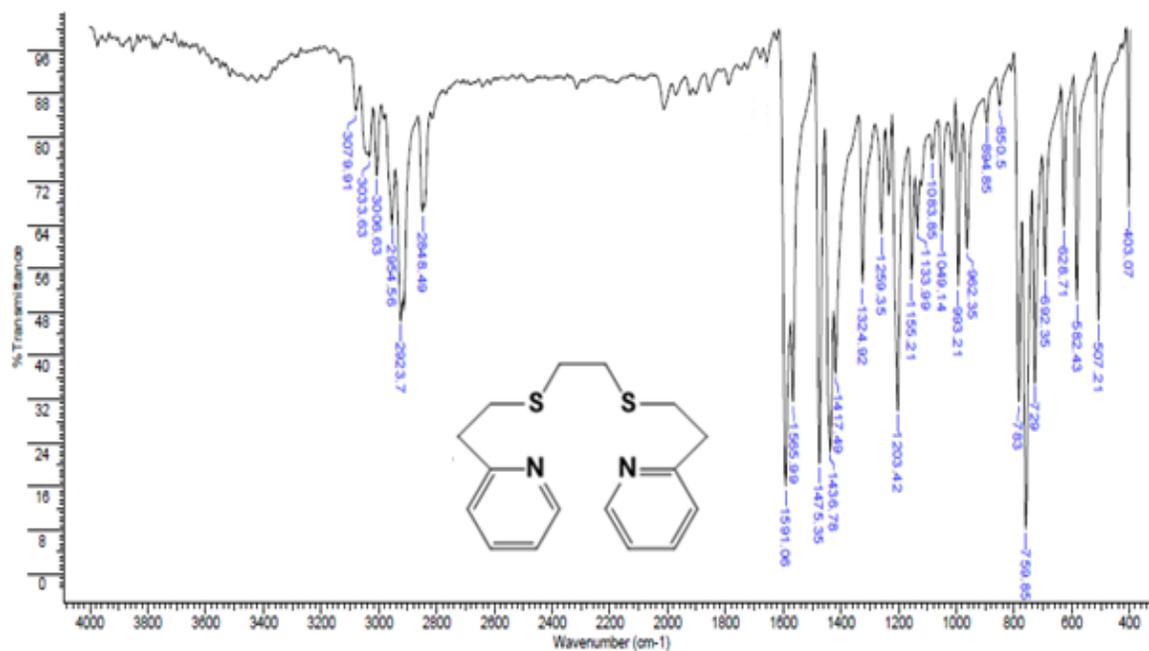


Figura 41. Espectro de infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditioctano en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

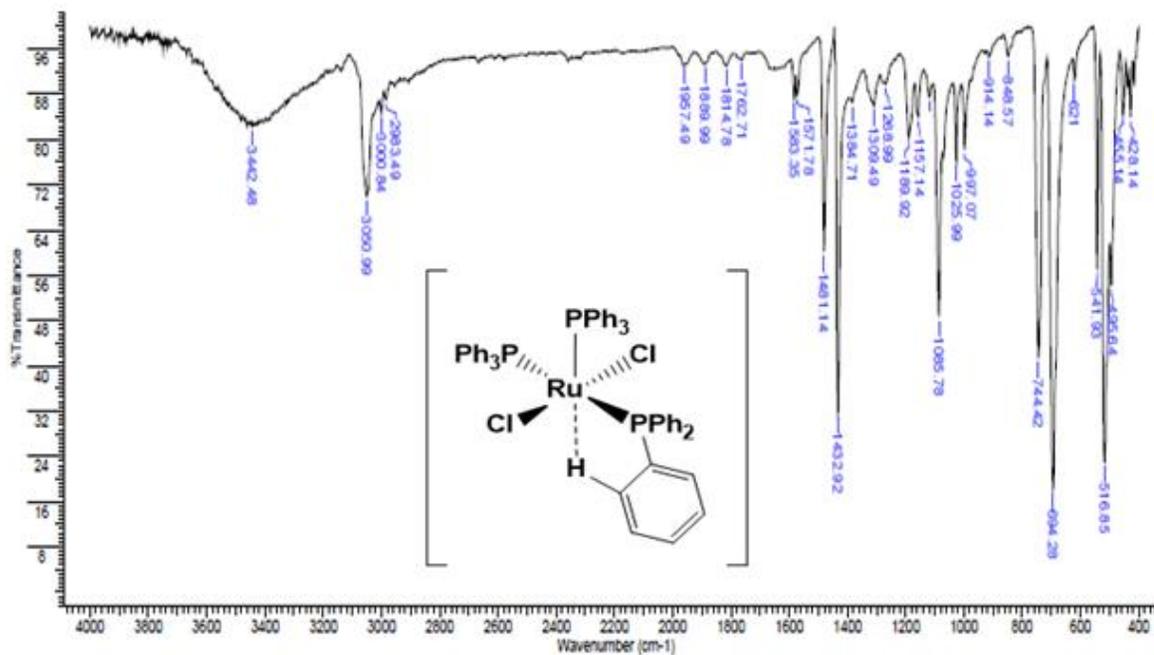


Figura 42. Espectro de infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} de la materia prima [RuCl₂(PPh₃)₃] en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

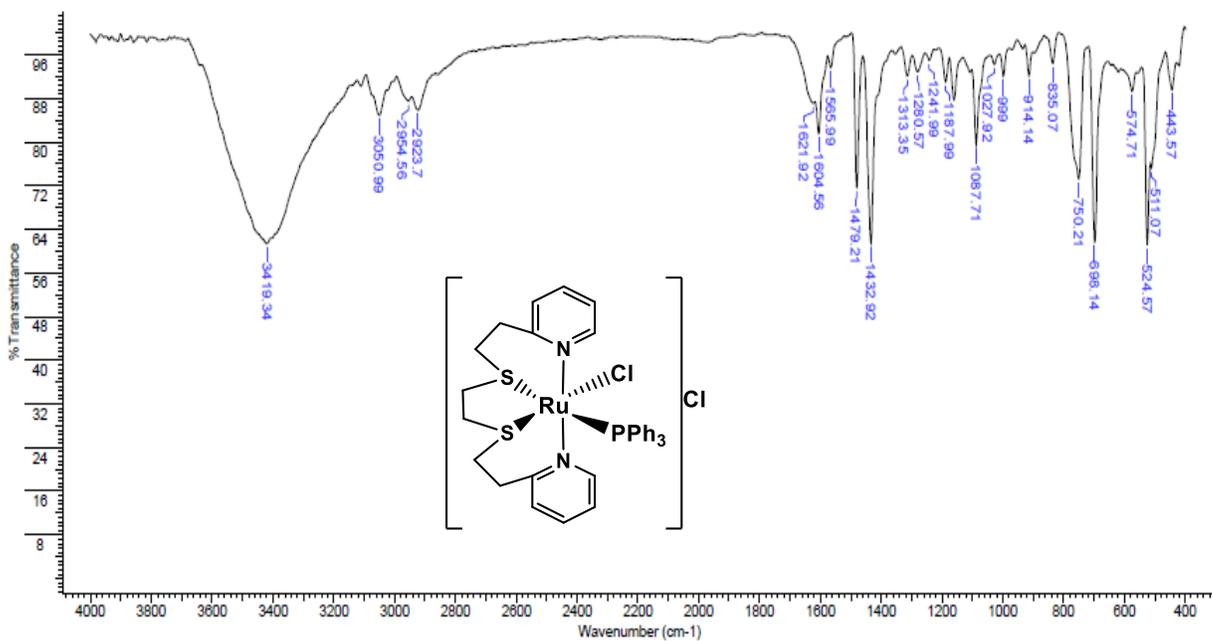


Figura 43. Espectro de infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del precursor $[\text{RuCl}(\text{pdto})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ de los compuestos de coordinación en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

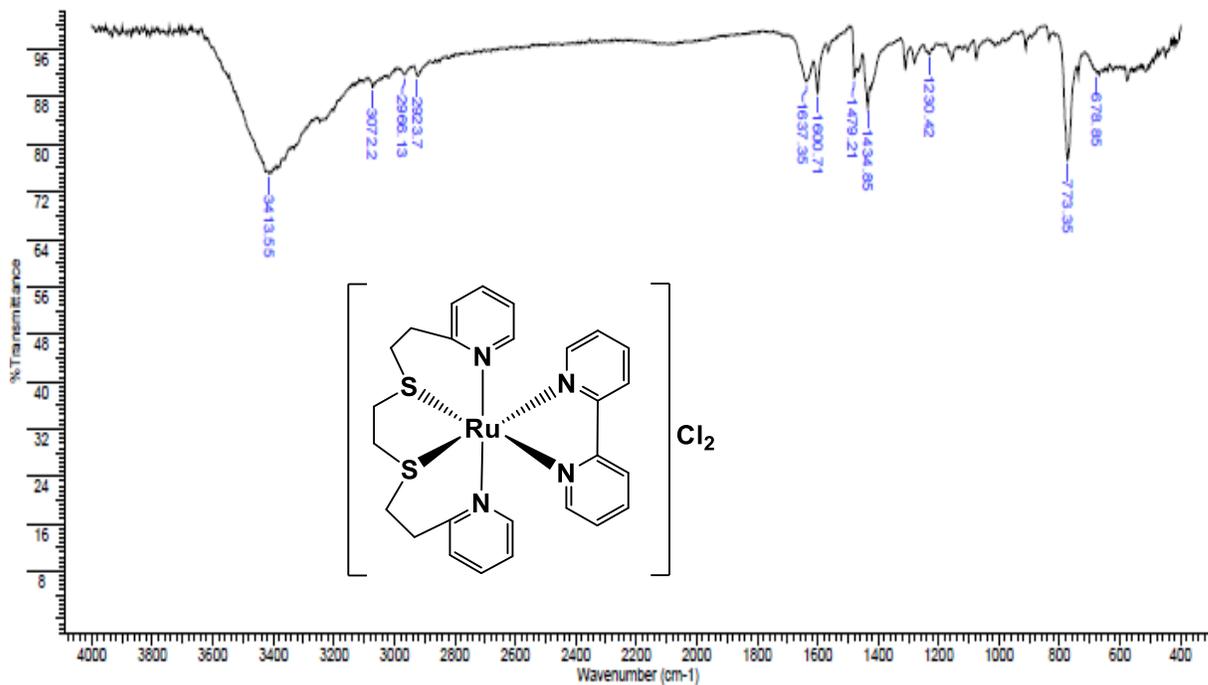


Figura 44. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr)

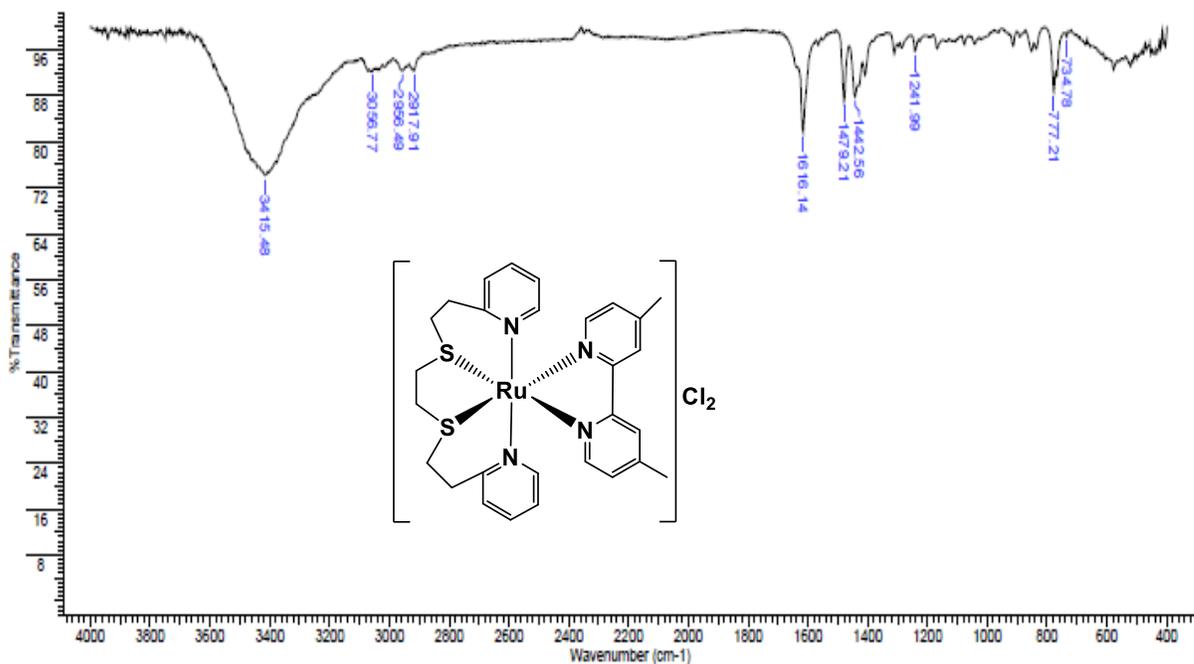


Figura 45. Espectro infrarrojo de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,4'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

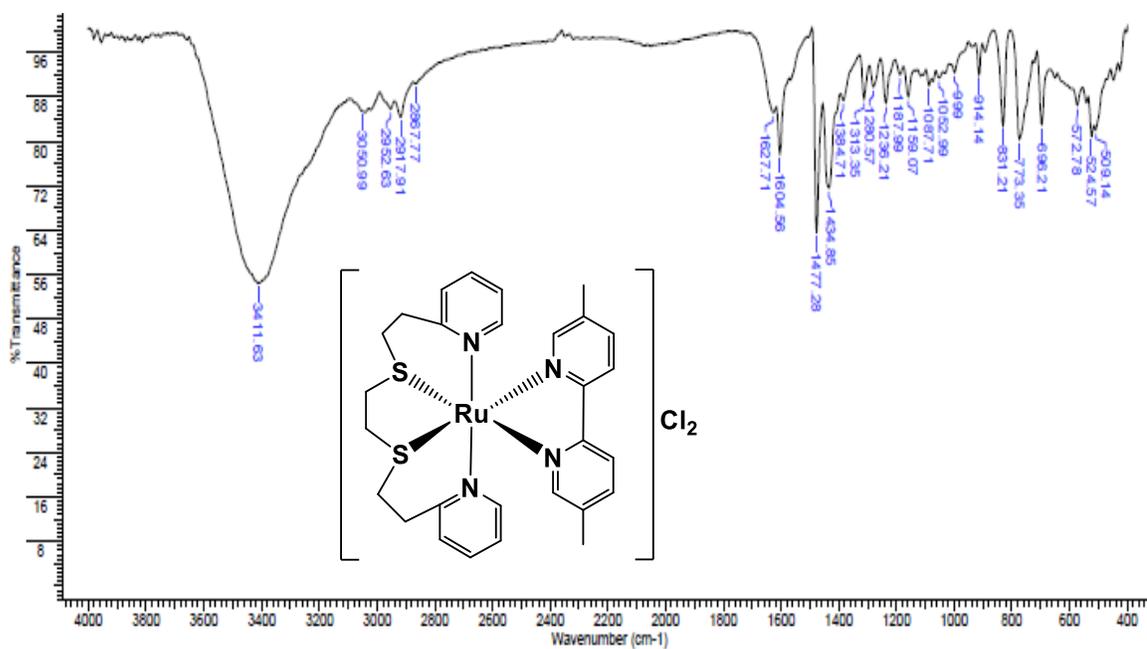


Figura 46. Espectro infrarrojo de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

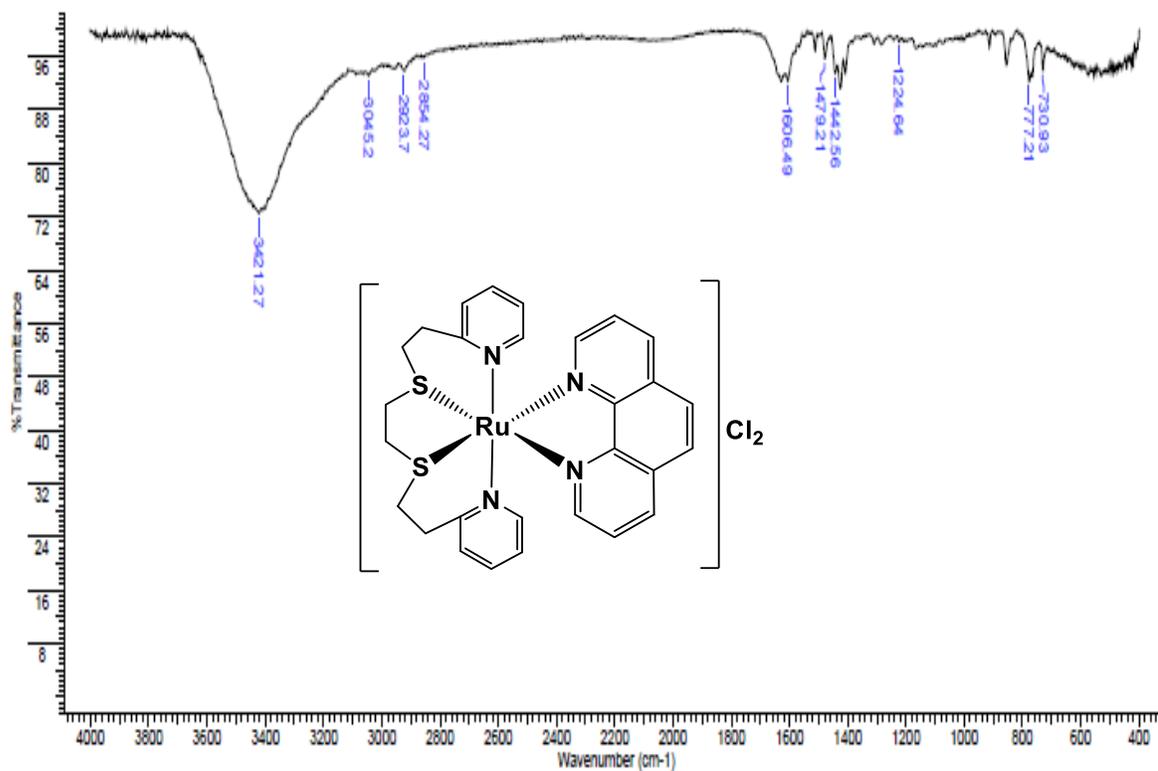


Figura 47. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(1,10\text{-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

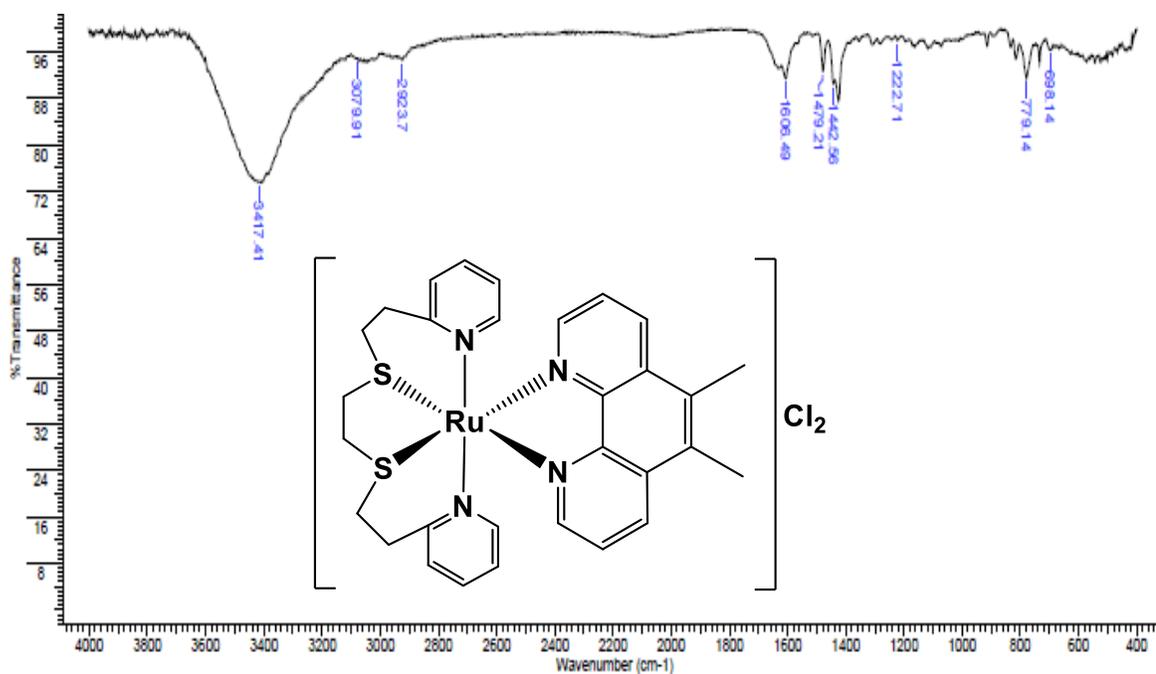


Figura 48. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,6\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

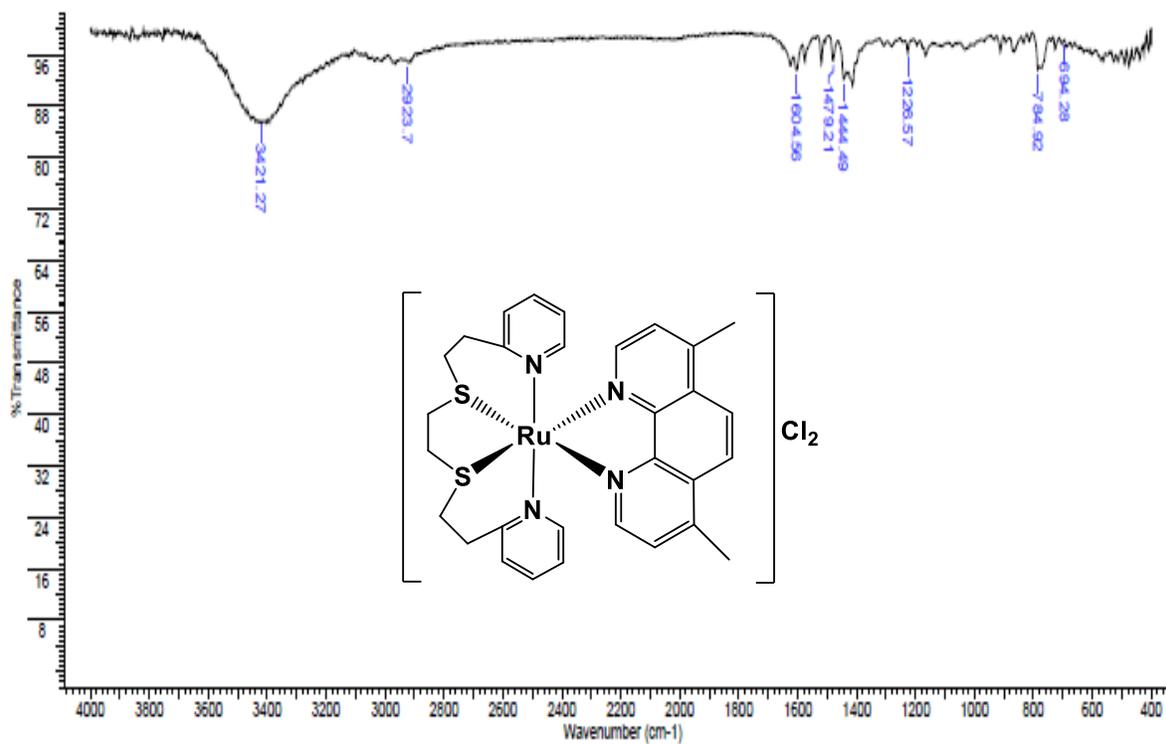


Figura 49. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm⁻¹ del compuesto [Ru(pdto)(4,7-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

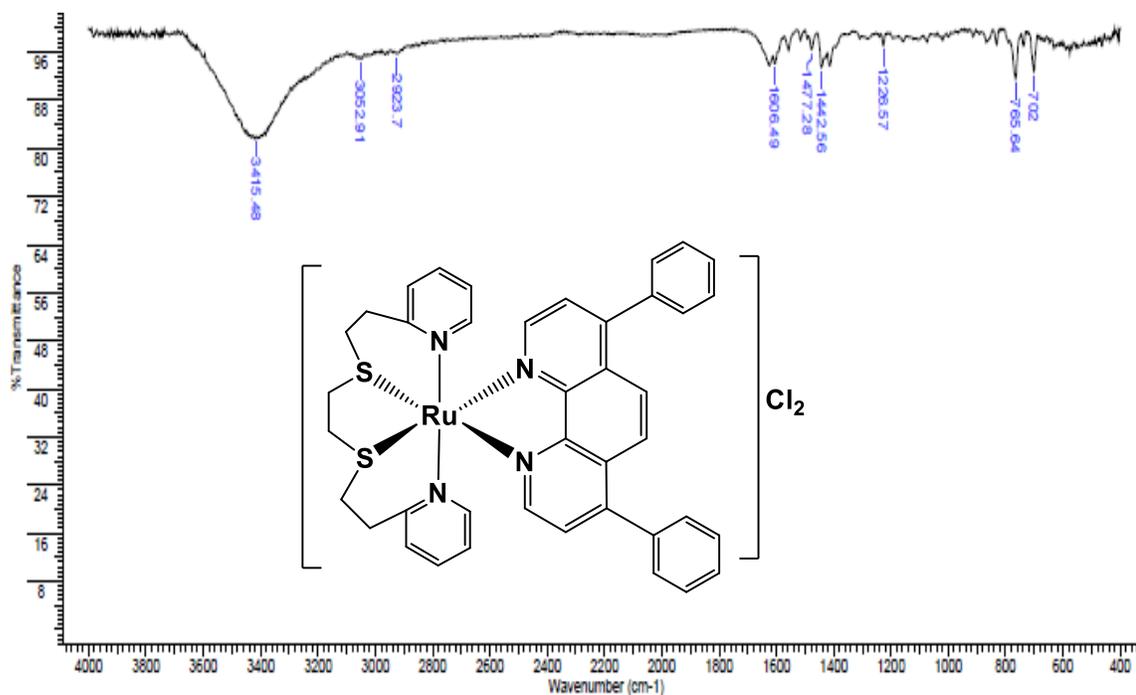


Figura 50. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm⁻¹ del compuesto [Ru(pdto)(4,7-difenil-1,10-fenantrolina)]Cl en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

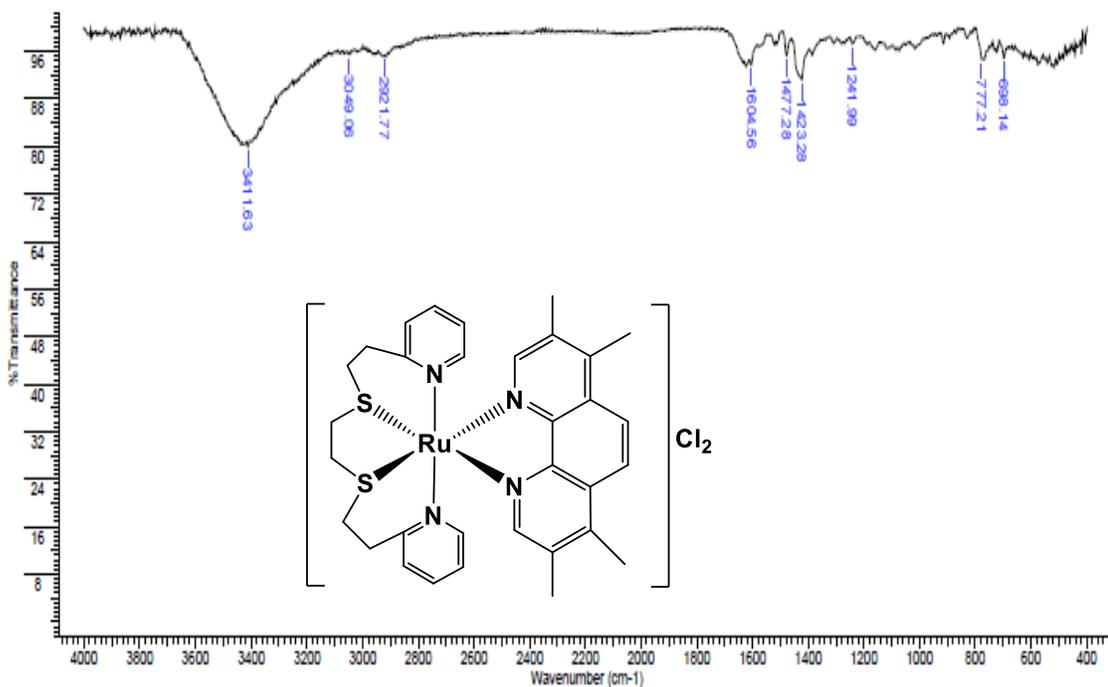


Figura 51. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(3,4,7,8\text{-tetrametil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

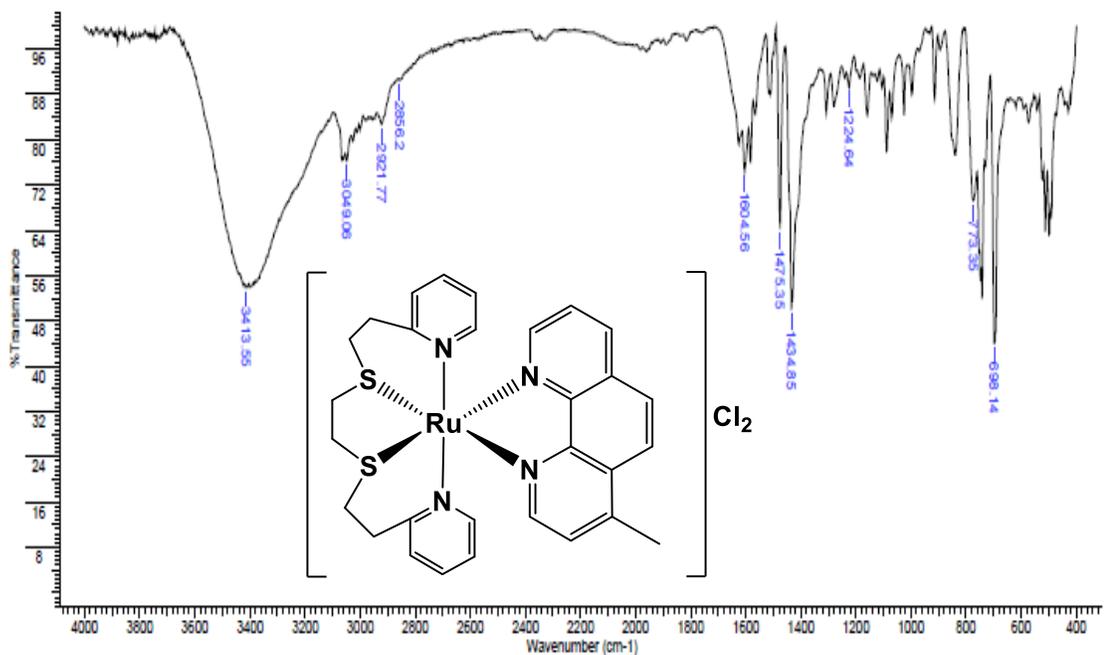


Figura 52. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4\text{-metil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

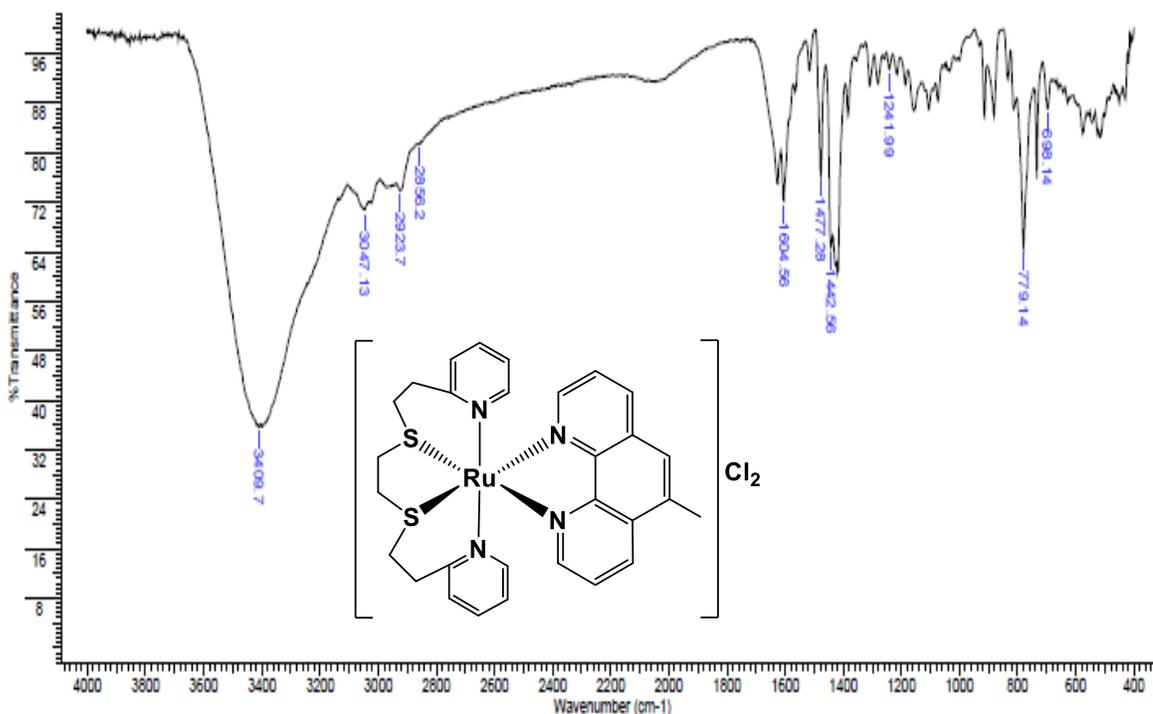


Figura 53. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

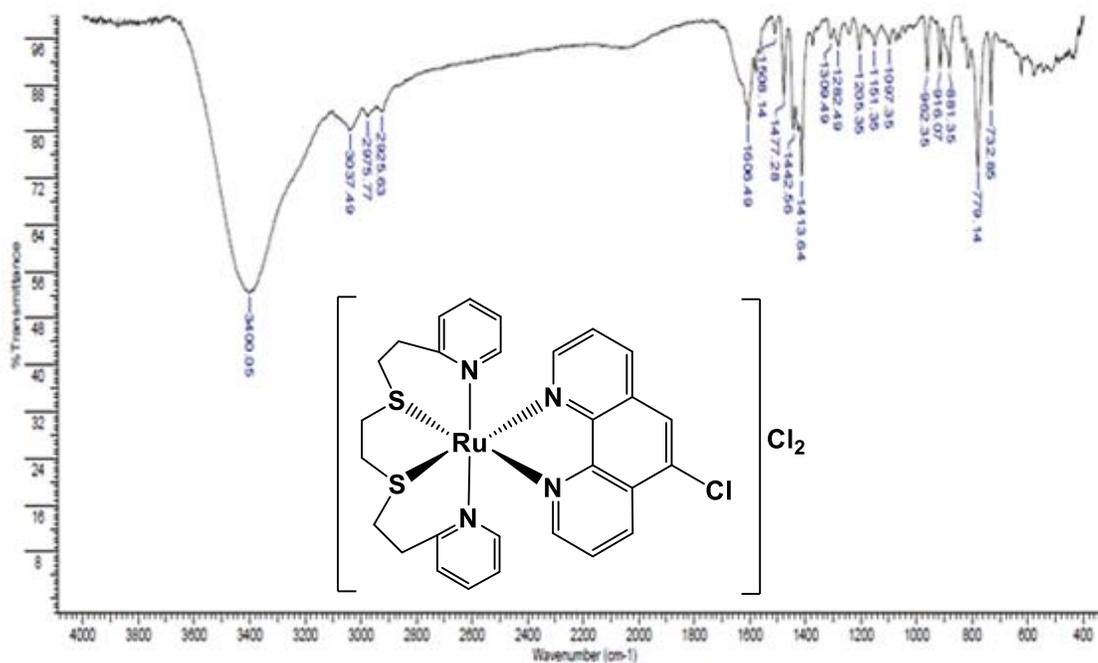


Figura 54. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

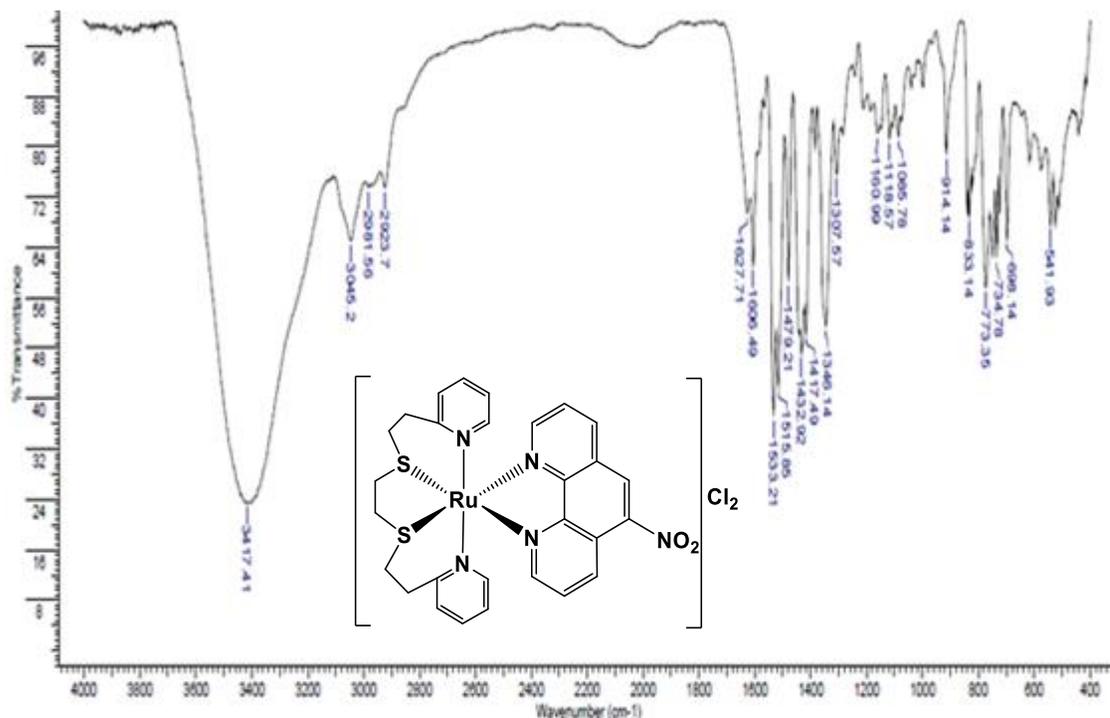


Figura 55. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm⁻¹ del compuesto [Ru(pdto)(5-nitro-1,10-fenantrolina)]Cl₂ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

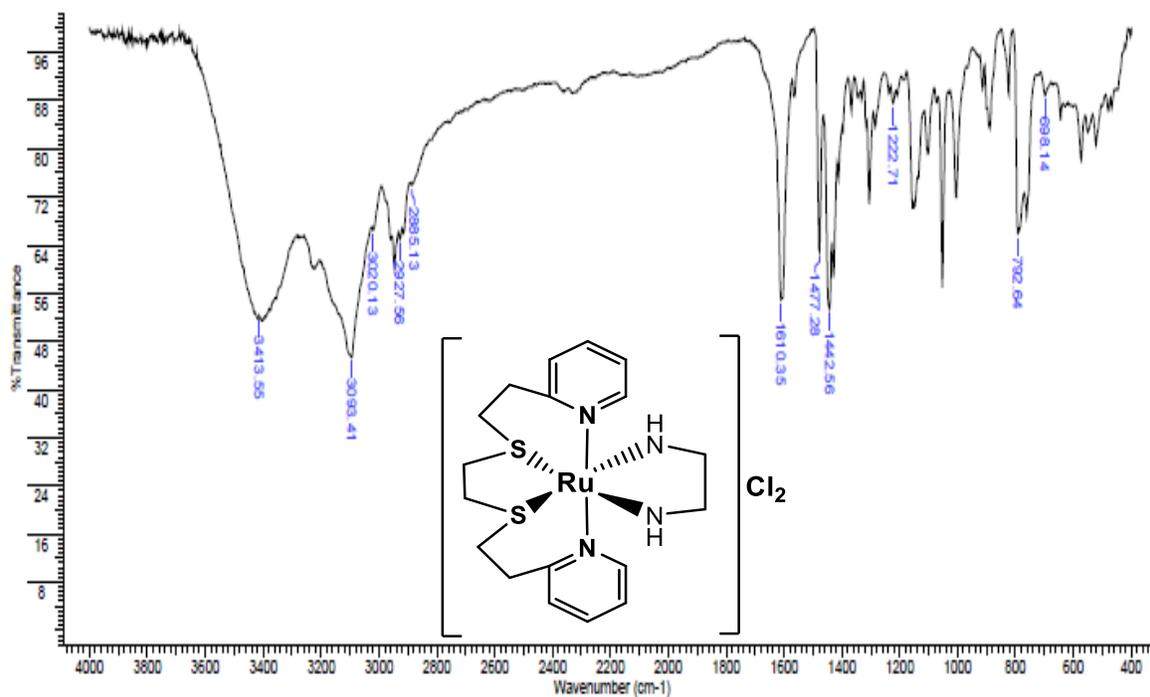


Figura 56. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm⁻¹ del compuesto [Ru(pdto)(etilendiamina)]Cl₂ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

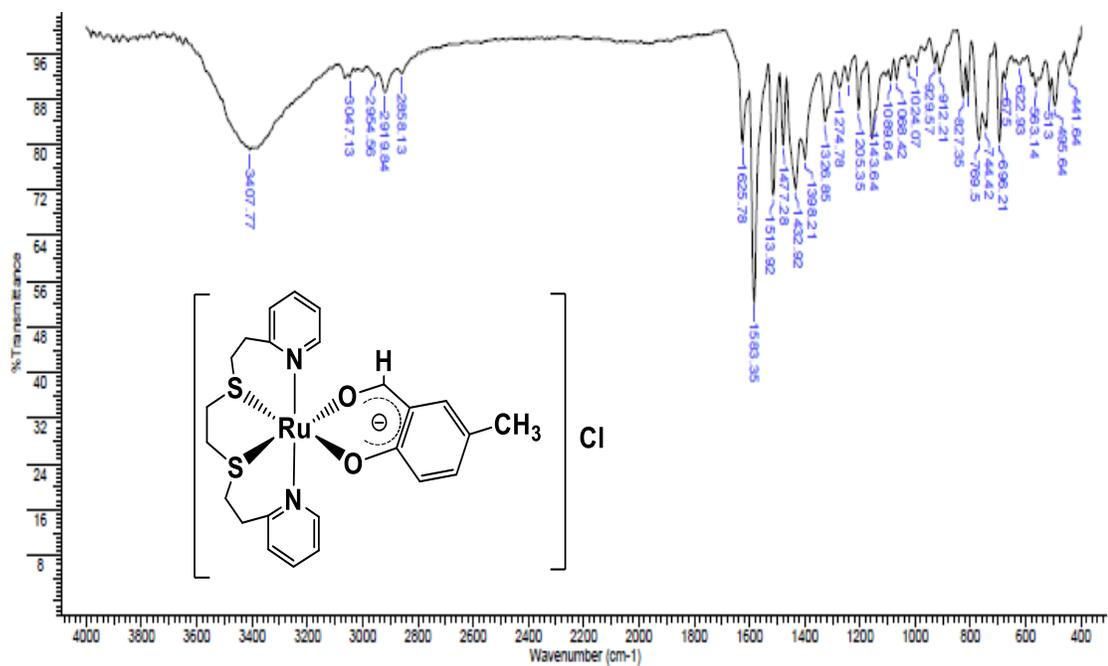


Figura 57. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

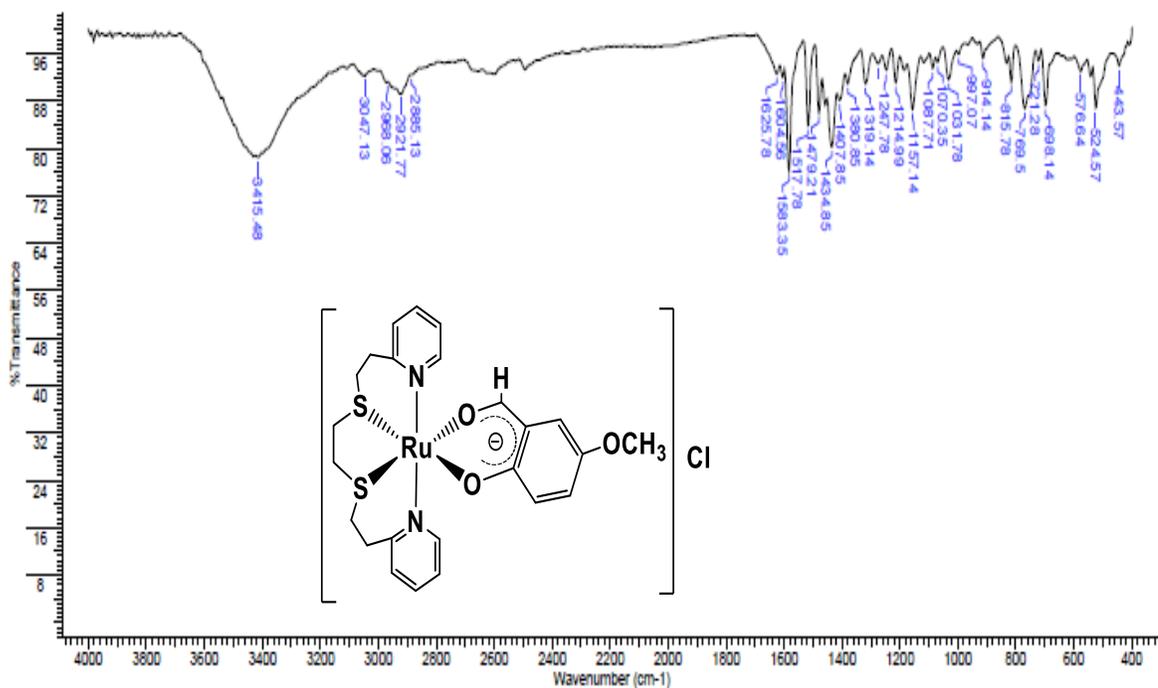


Figura 58. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

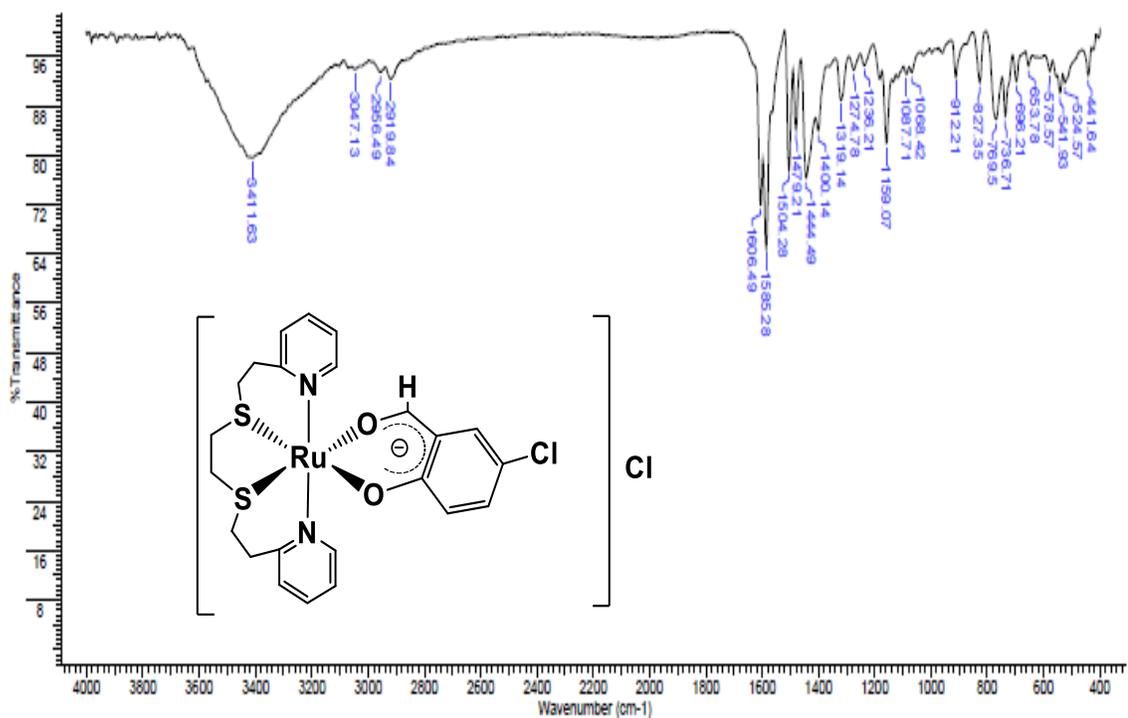


Figura 59. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-clorosalicilaldehidato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

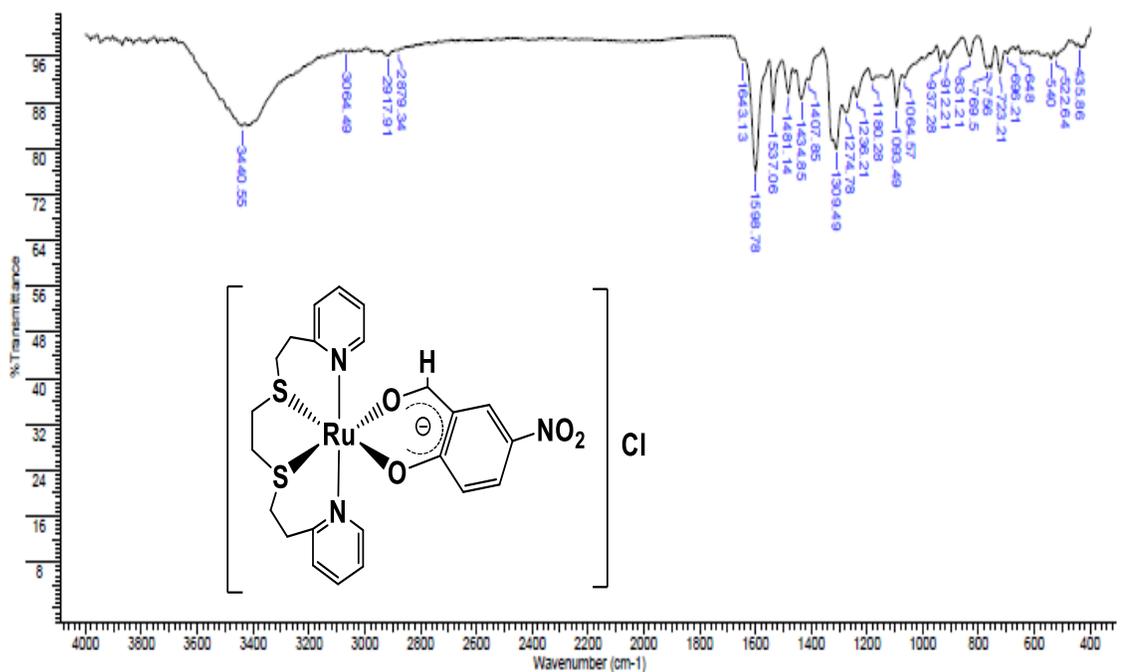


Figura 60. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitrosalicilaldehidato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

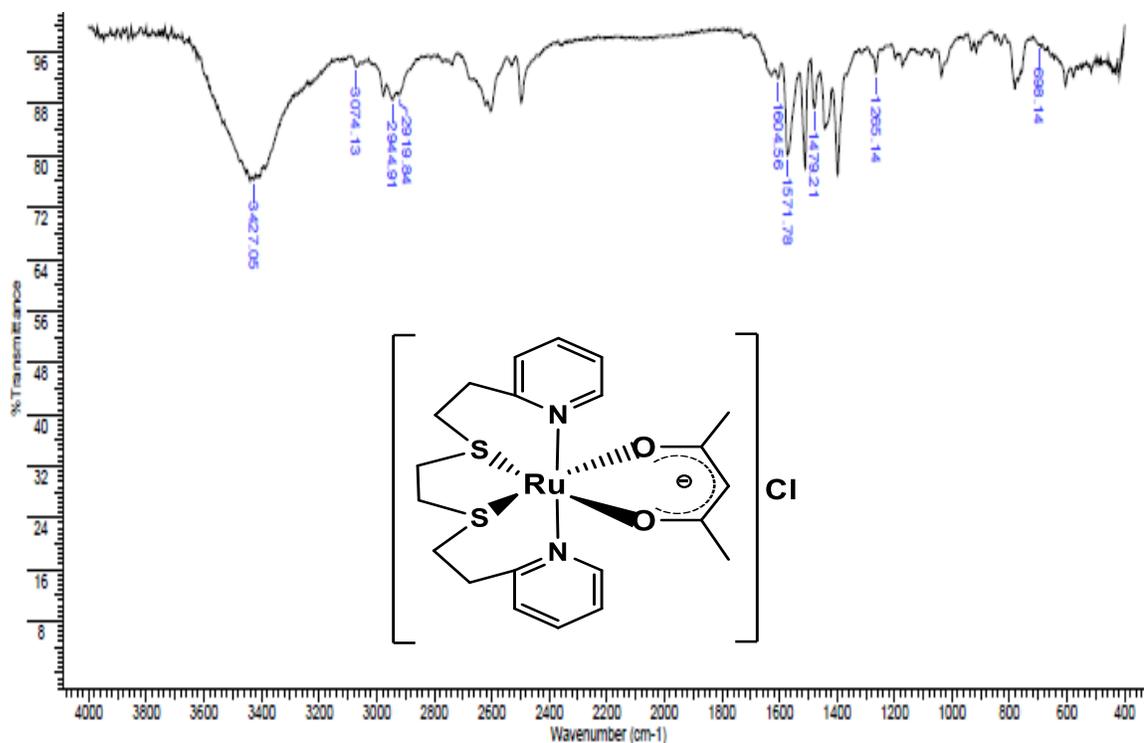


Figura 61. Espectro infrarrojo de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{acetilacetonato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

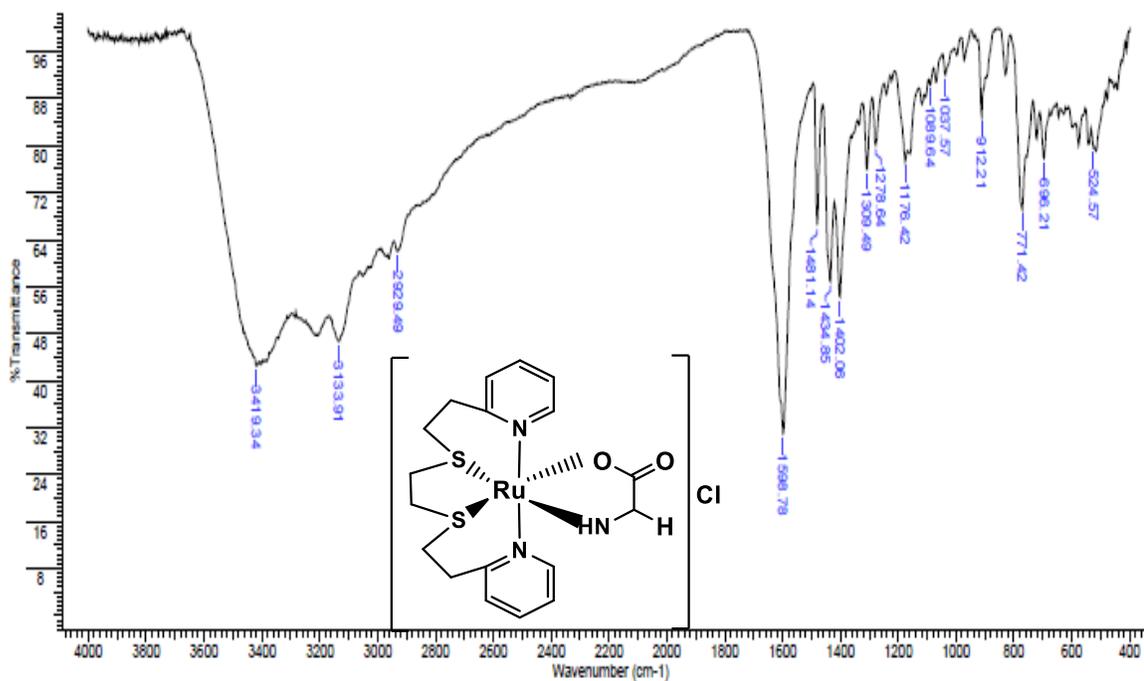


Figura 62. Espectro infrarrojo de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{glicinato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

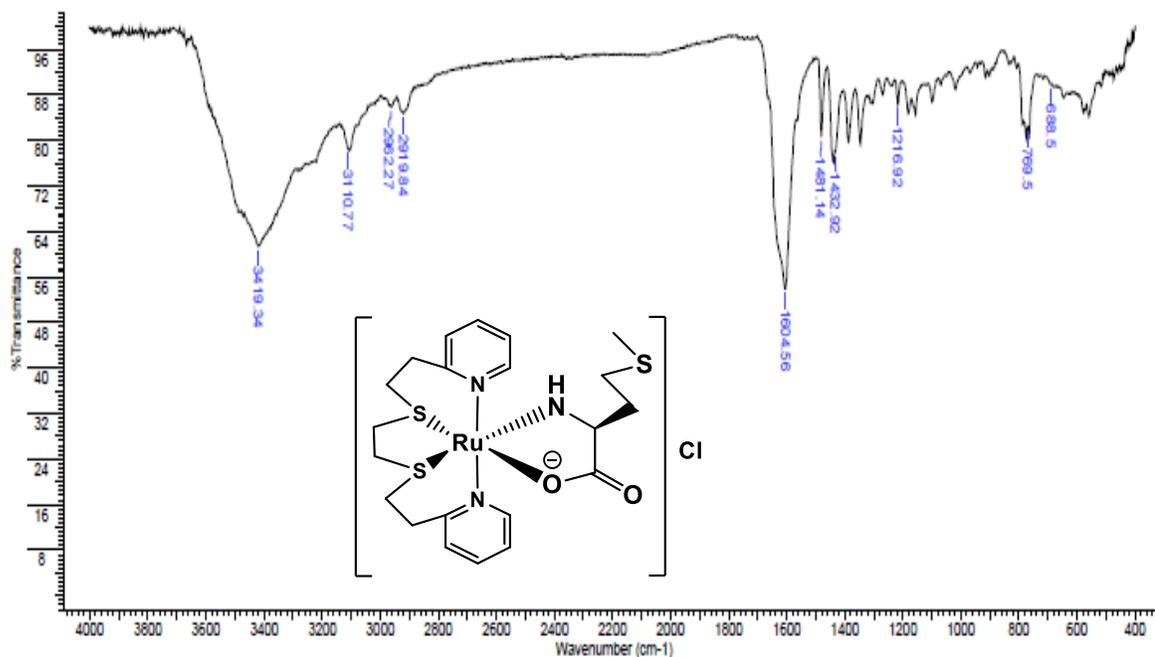


Figura 63. Espectro infrarrojo de 400-4000 cm^{-1} del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{metioninato})]\text{Cl}$ en pastilla de bromuro de potasio (KBr).

APÉNDICE 2. Espectros de absorción Uv-Vis

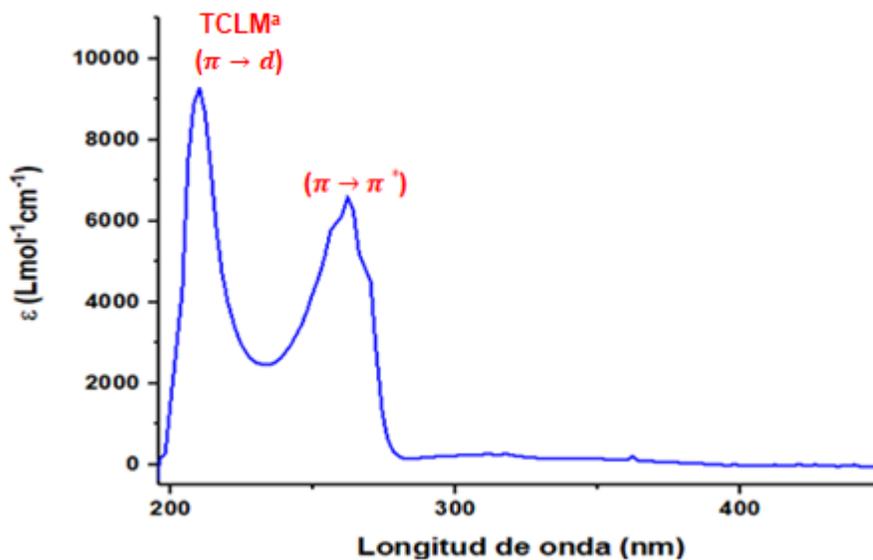


Figura 64. Espectro electrónico del ligante pdto, en metanol.

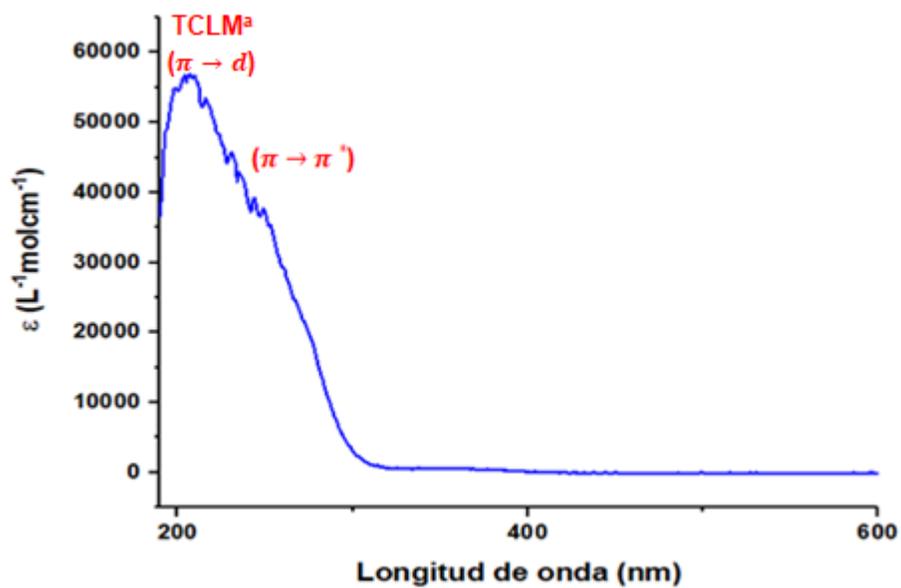


Figura 65. Espectro electrónico de la materia prima $[\text{RuCl}_2(\text{P}\Phi_3)_3]$, en acetonitrilo.

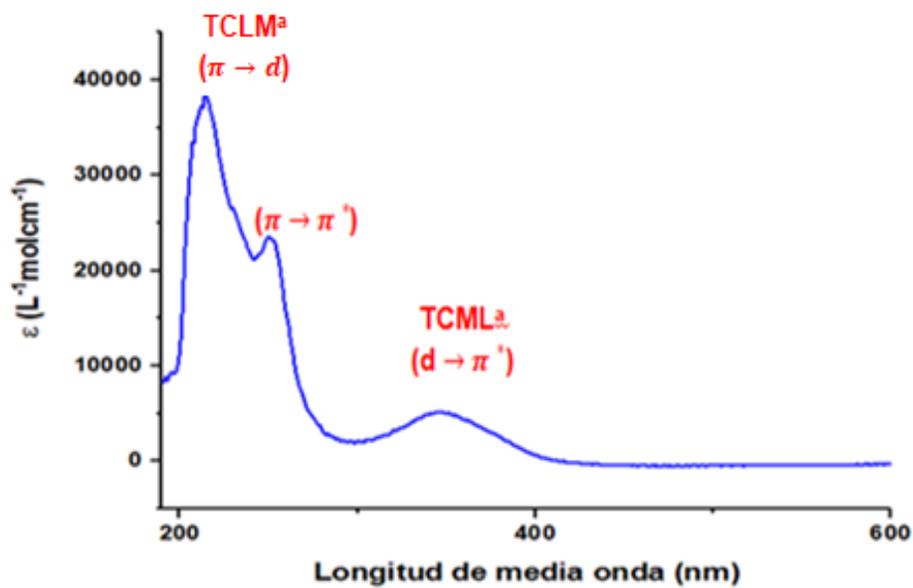


Figura 66. Espectro electrónico de la materia prima $[\text{Ru}(\text{pdto})\text{Cl}(\text{P}\Phi_3)\text{Cl}]$, en metanol.

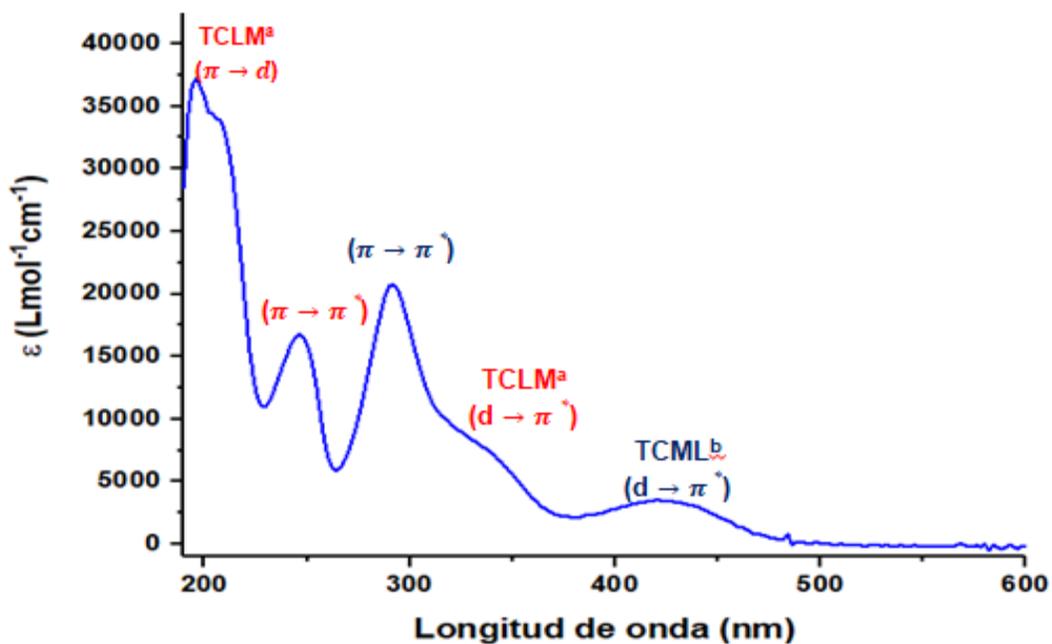


Figura 67. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en agua

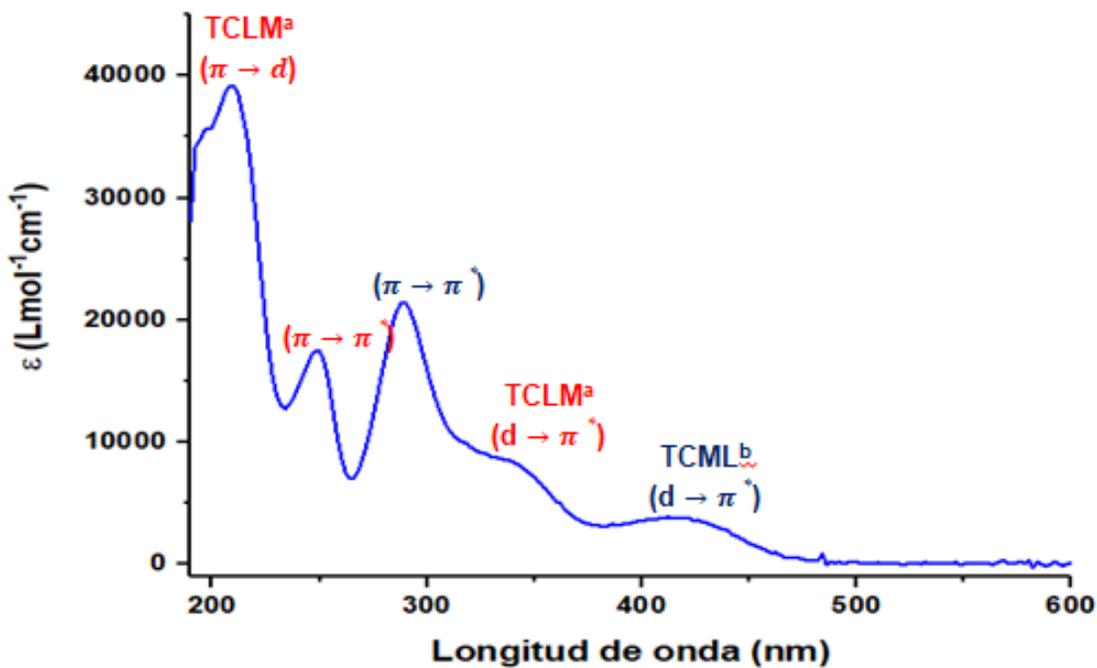


Figura 68. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,4'\text{-dimetil-2,2'\text{-bipiridina})}\text{Cl}_2$ en agua

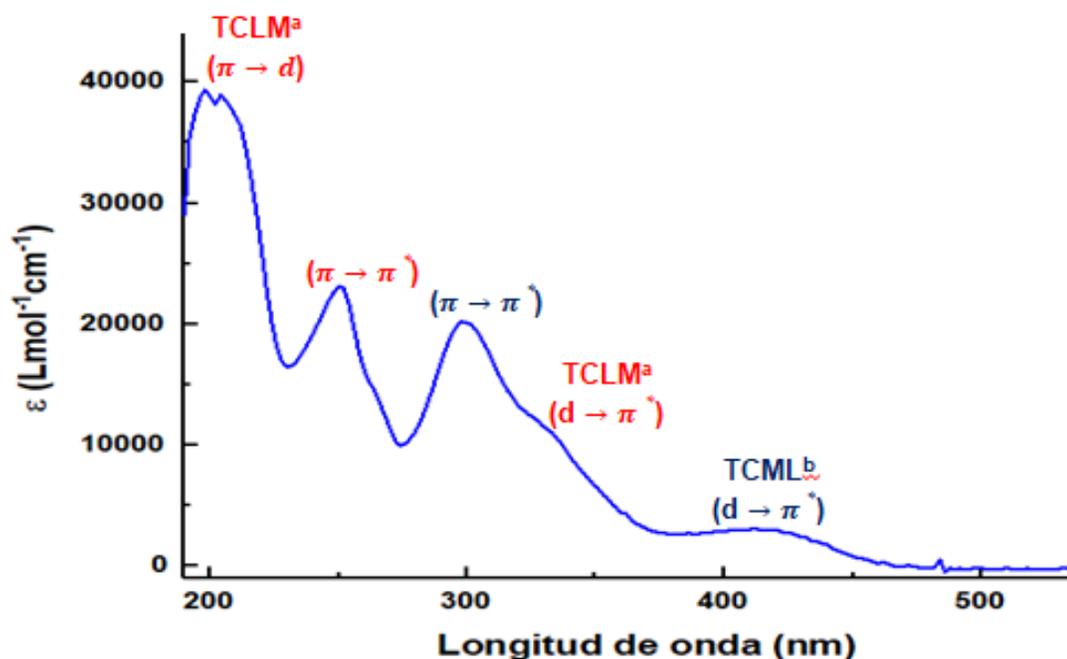


Figura 69. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2'}\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en agua.

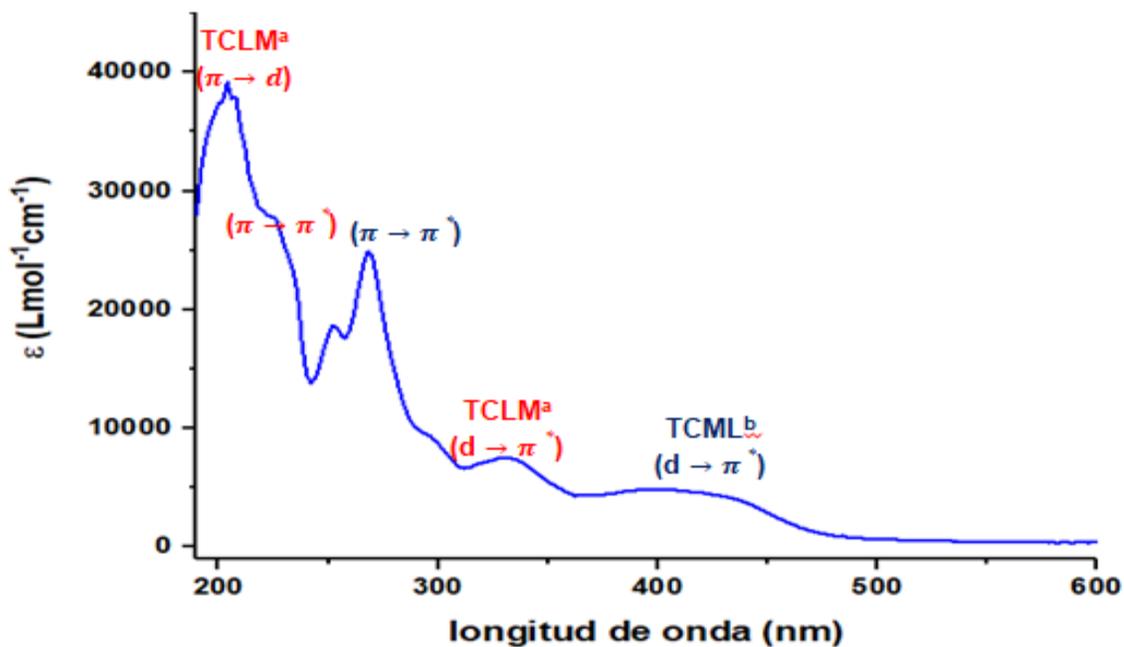


Figura 70. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(1,10\text{-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

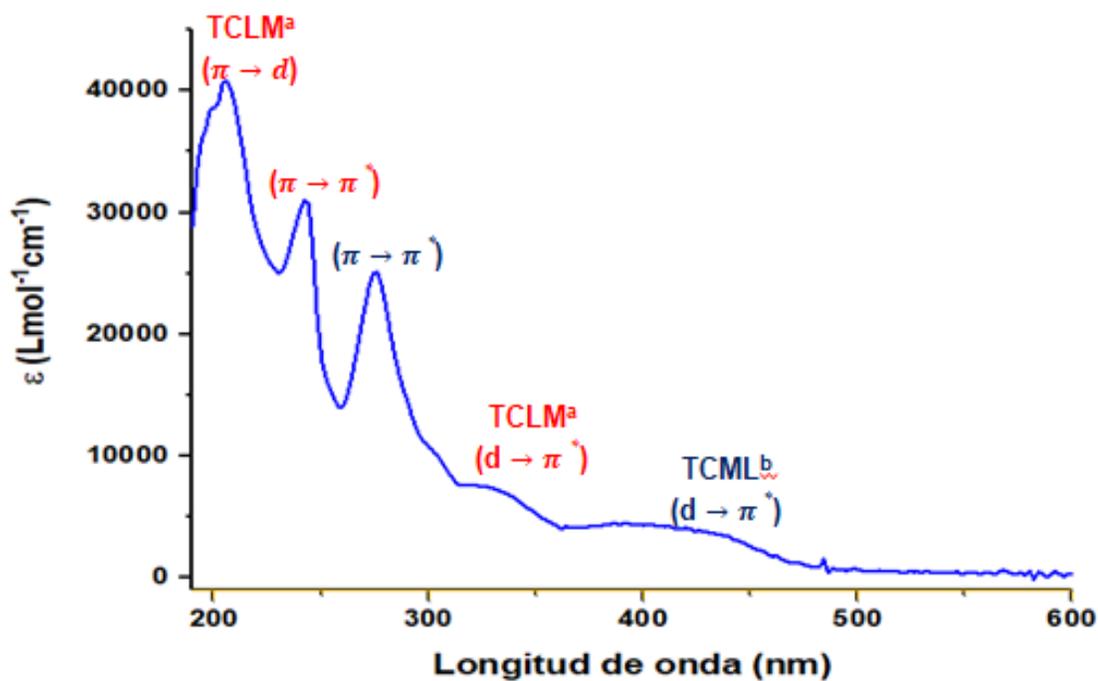


Figura 71. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,6\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

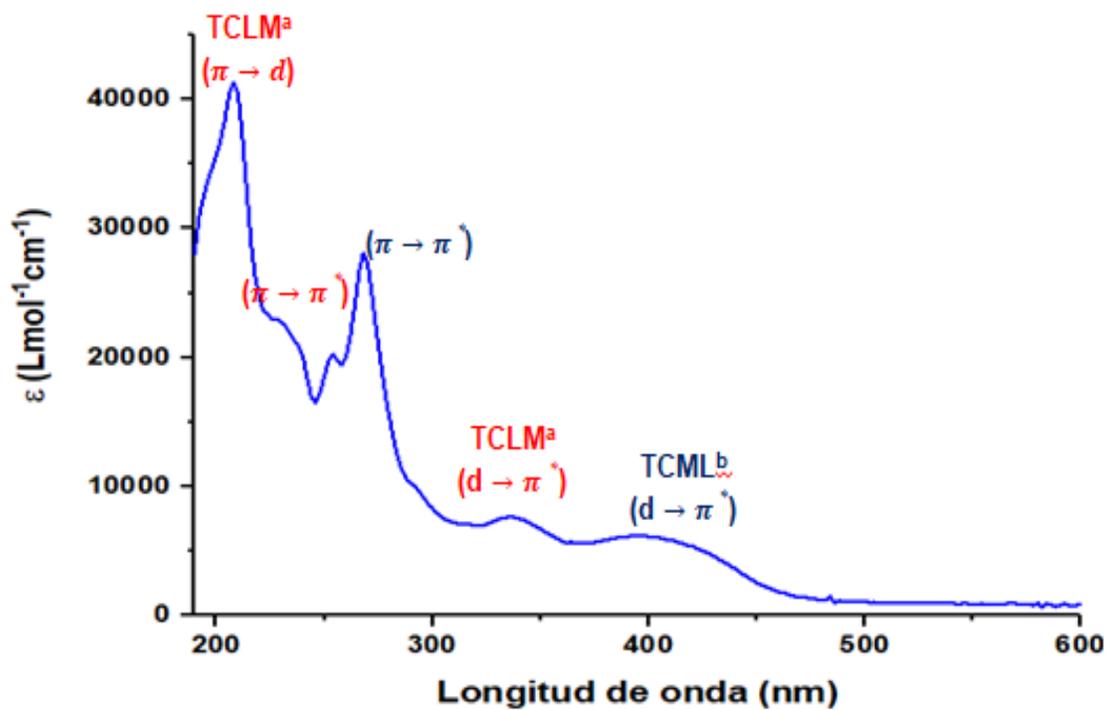


Figura 72. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,7\text{-dimetil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

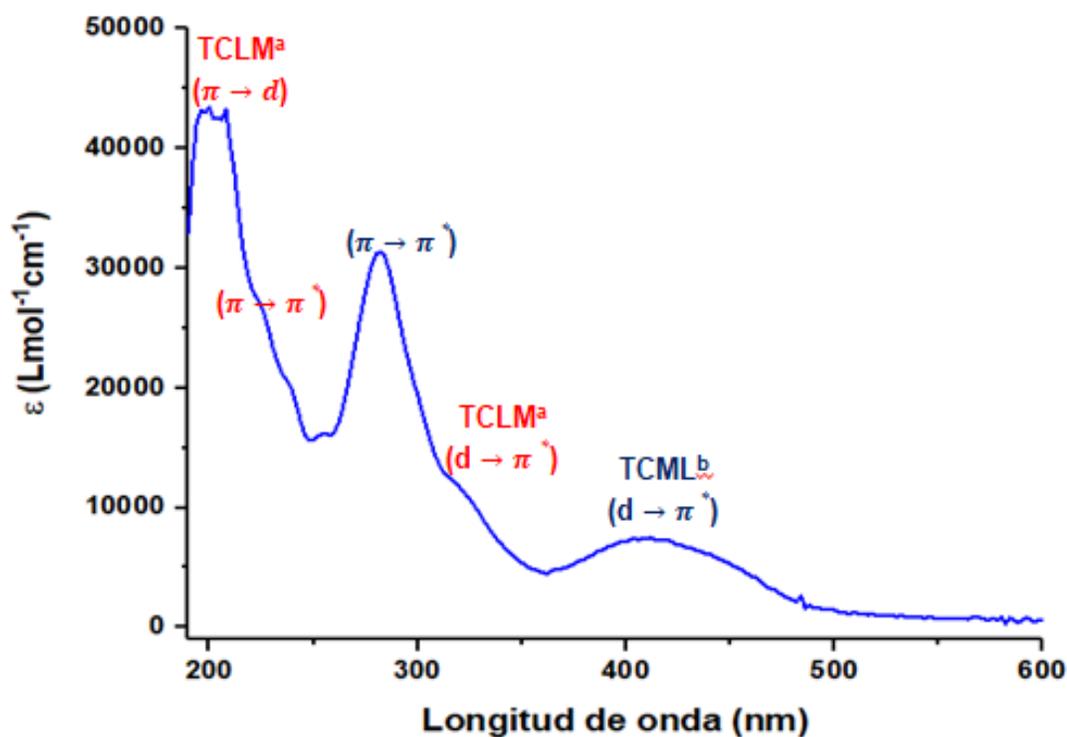


Figura 73. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,7\text{-difenil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

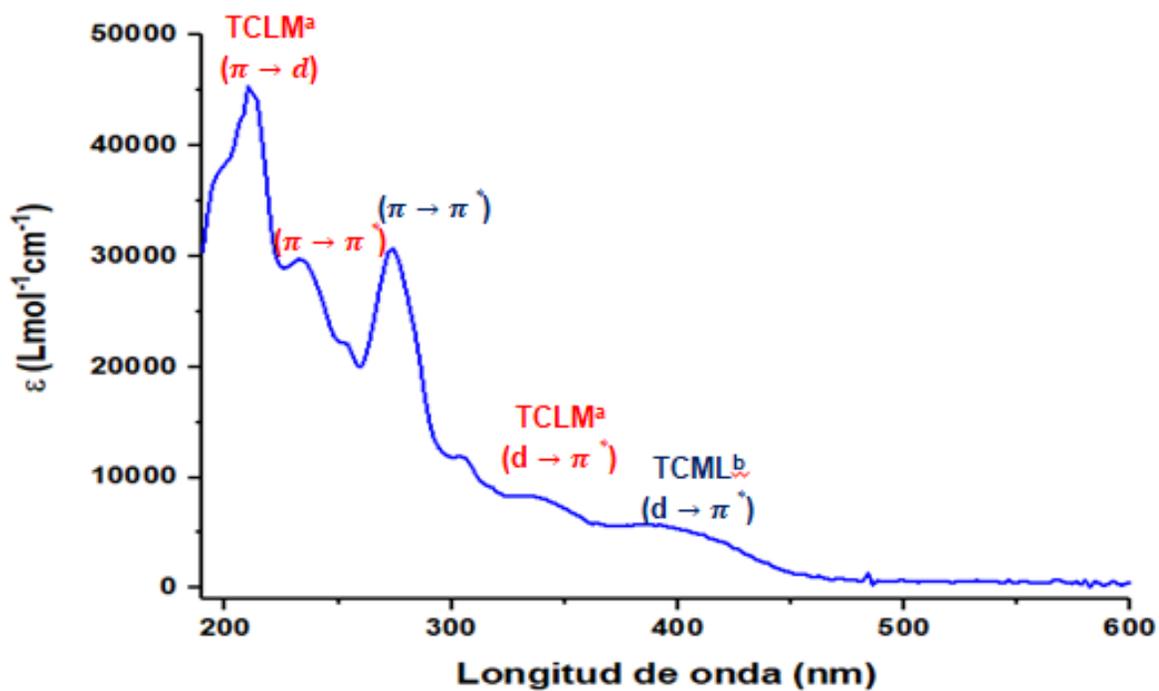


Figura 74. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(3,4,7,8\text{-tetrametil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

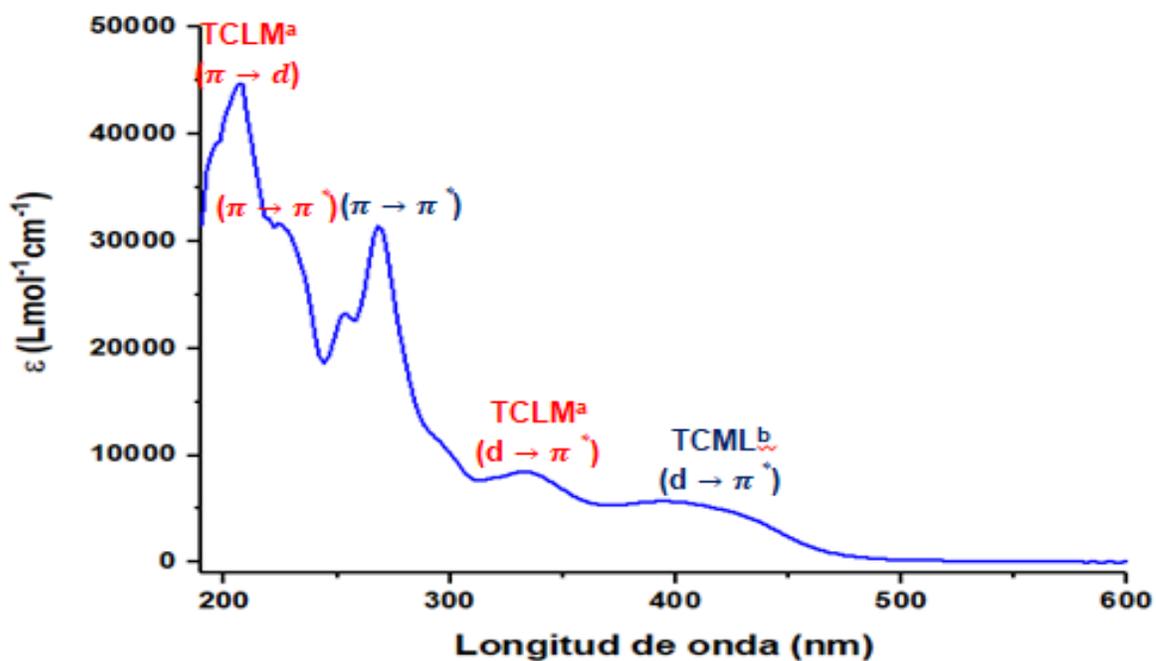


Figura 75. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4\text{-metil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

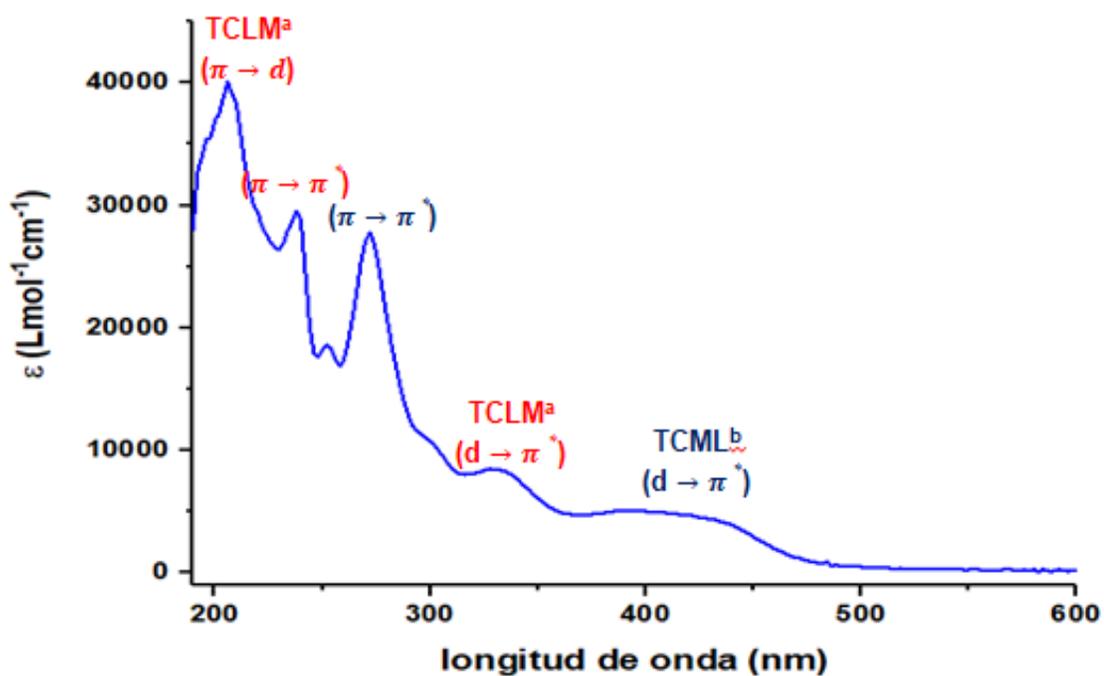


Figura 76. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

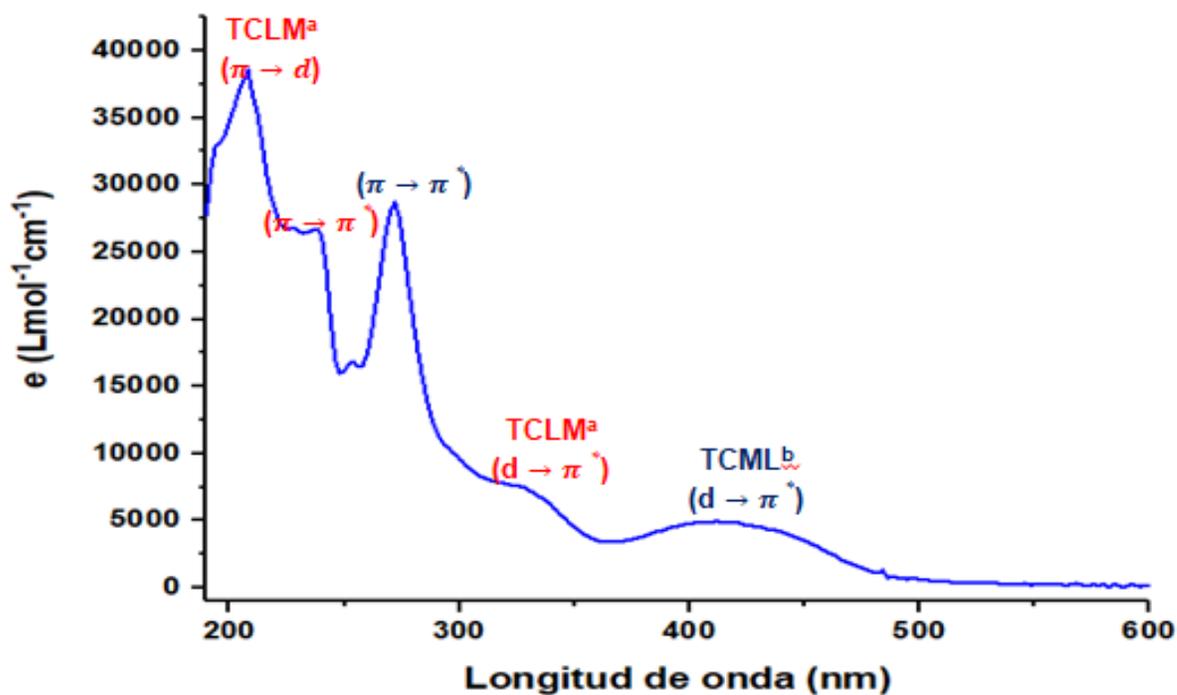


Figura 77. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

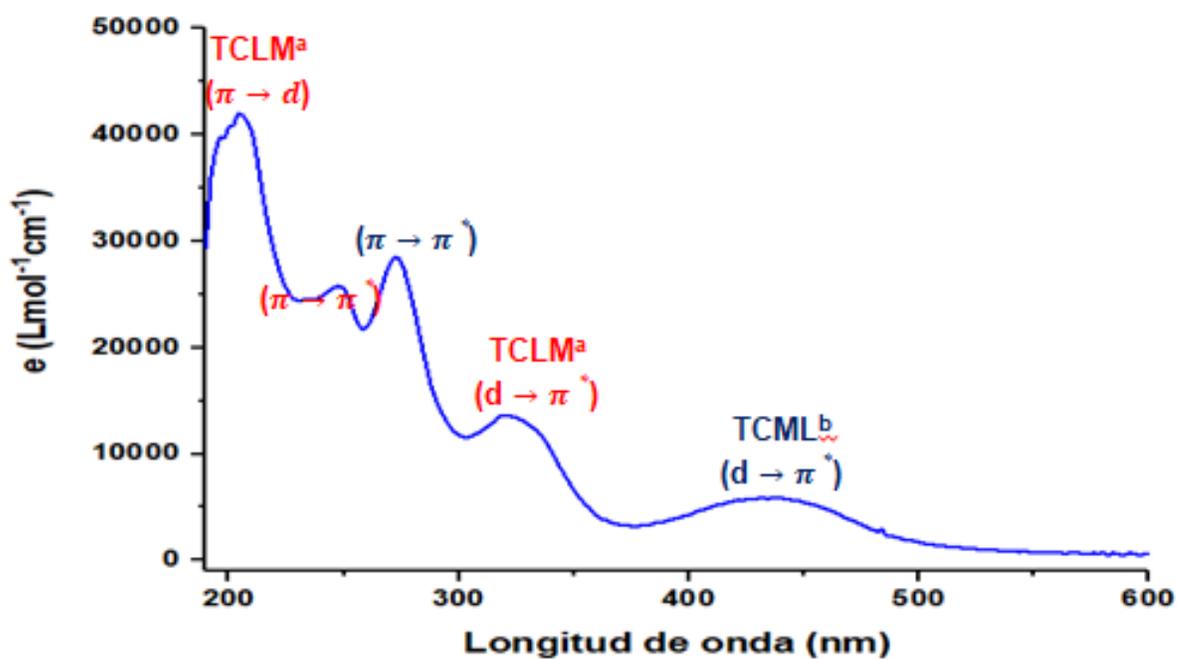


Figura 78. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ en agua

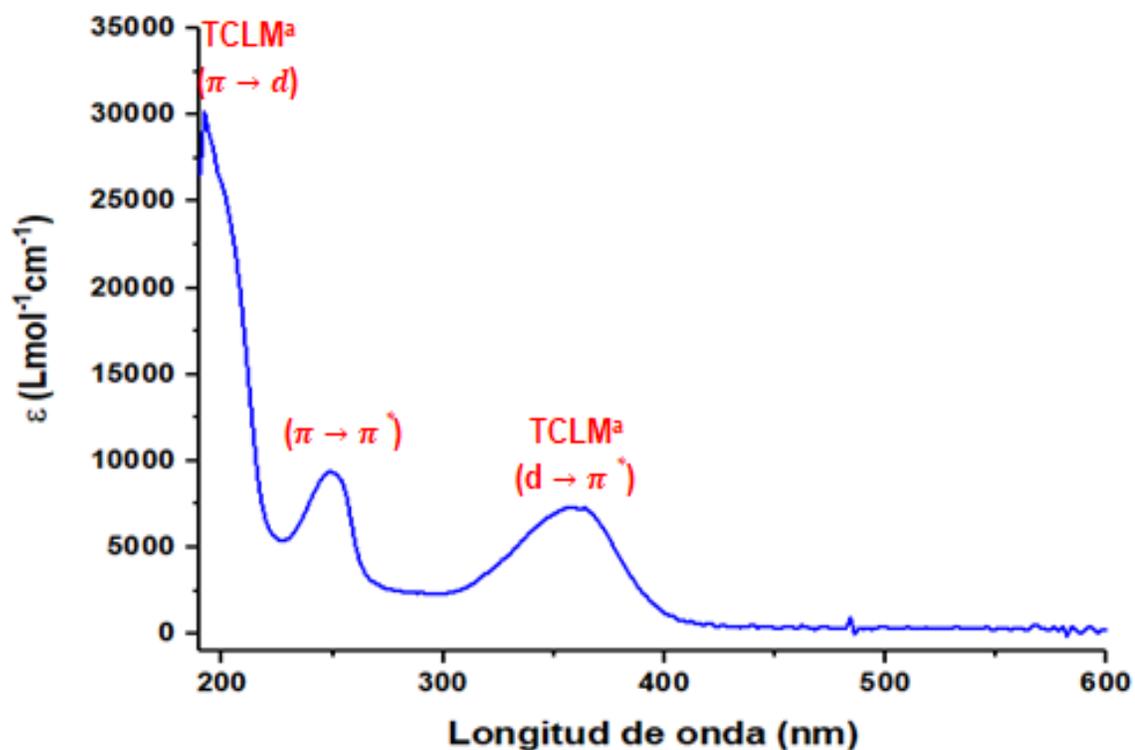


Figura 79. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{etilendiamina})]\text{Cl}_2$ en agua

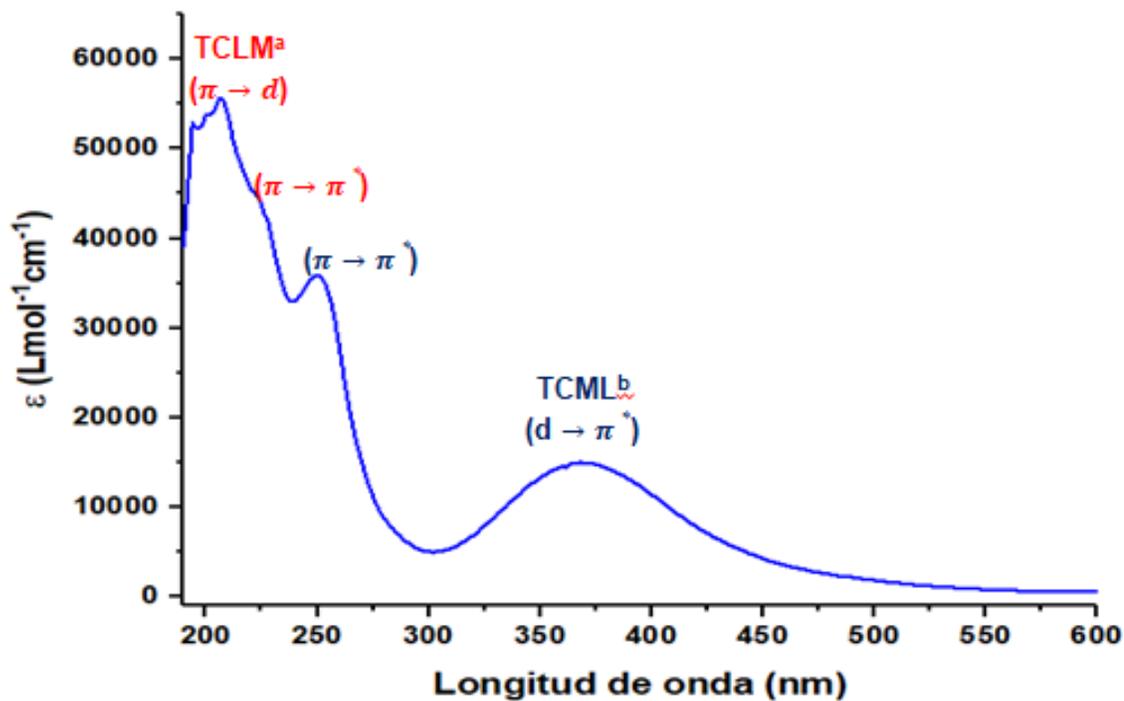


Figura 80. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidto})]\text{Cl}$ en agua

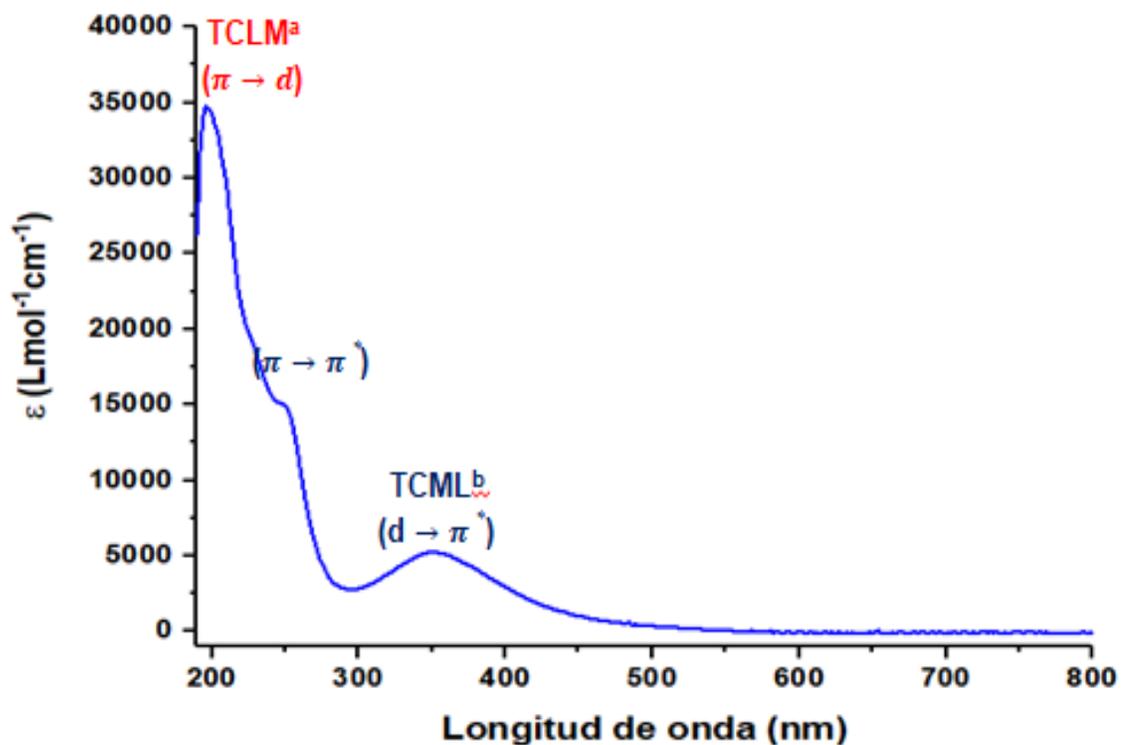


Figura 81. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5-metoxi-salicilaldehido)]Cl en agua

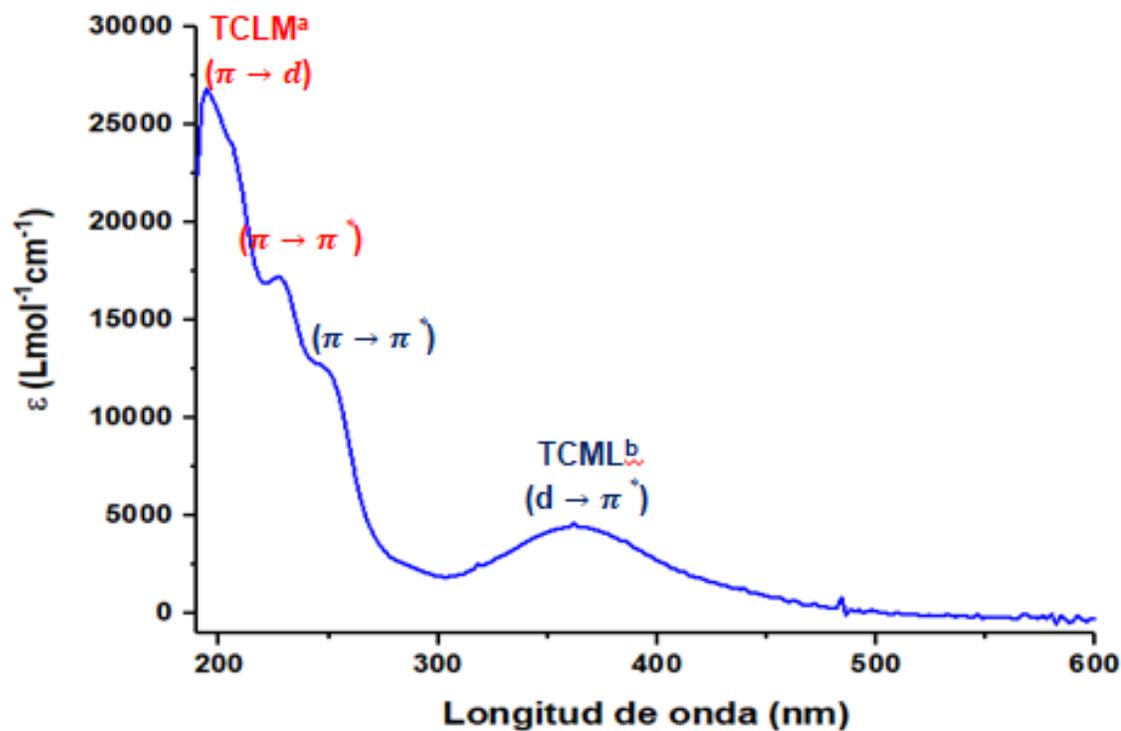


Figura 82. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehido)]Cl en agua

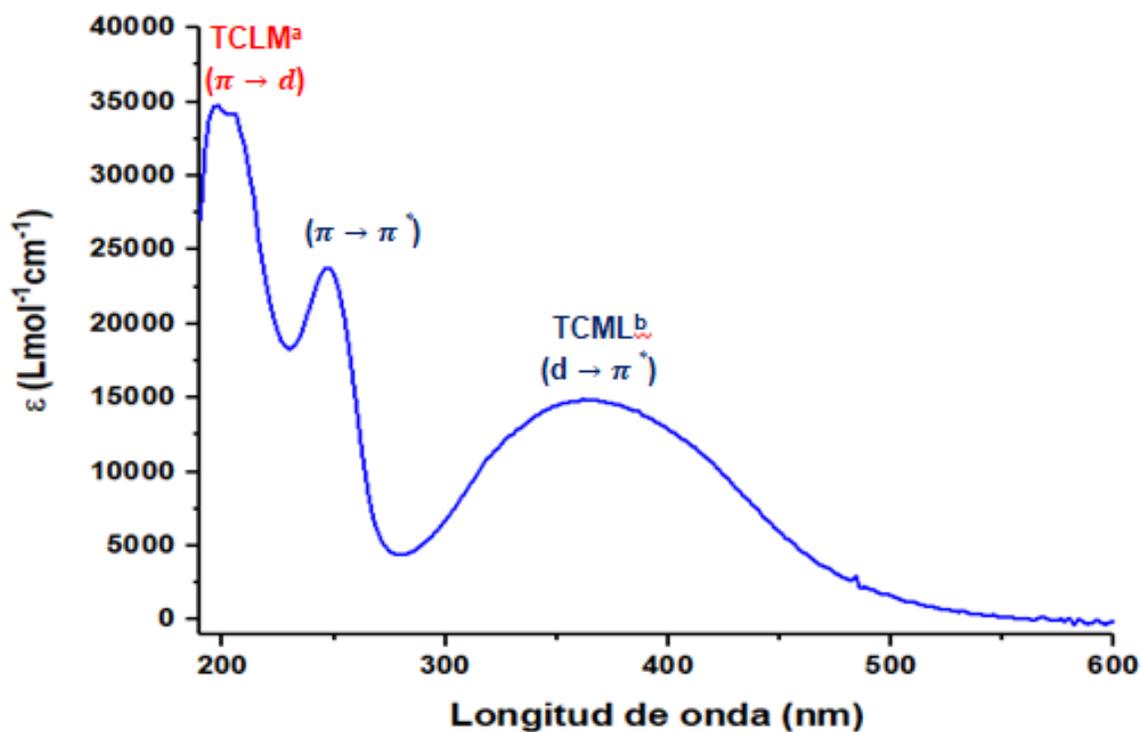


Figura 83. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicilaldehido})]\text{Cl}$ en agua

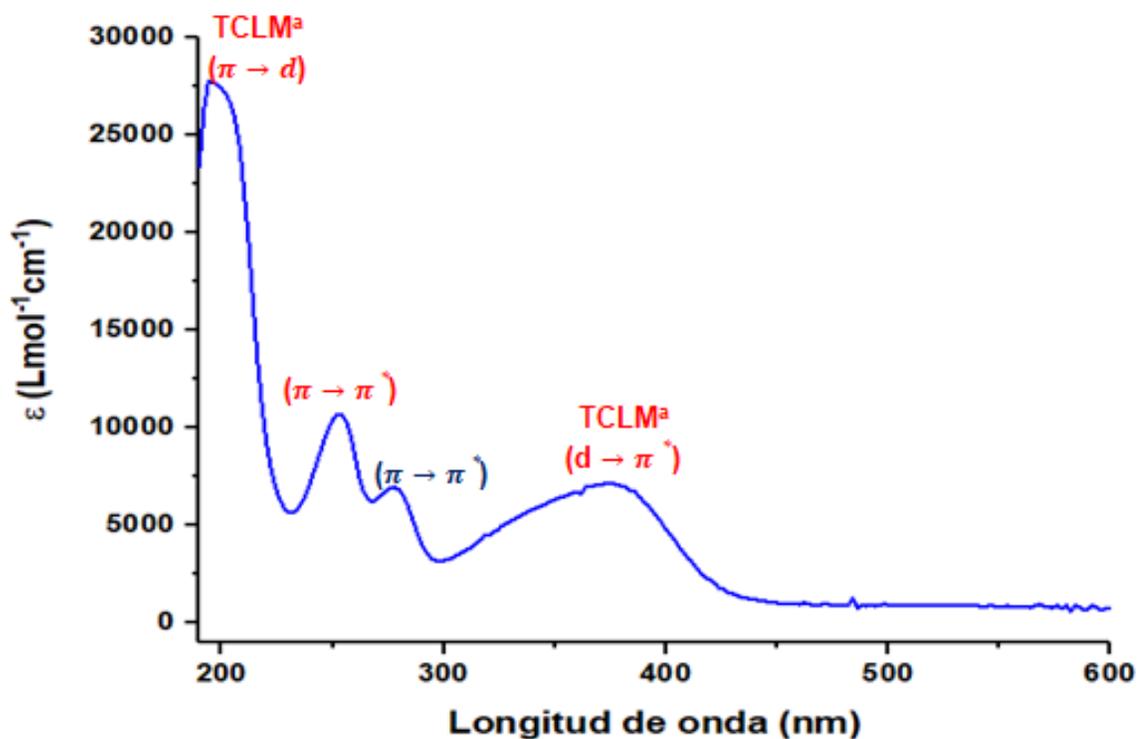


Figura 84. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{acetilacetonato})]\text{Cl}$ en agua

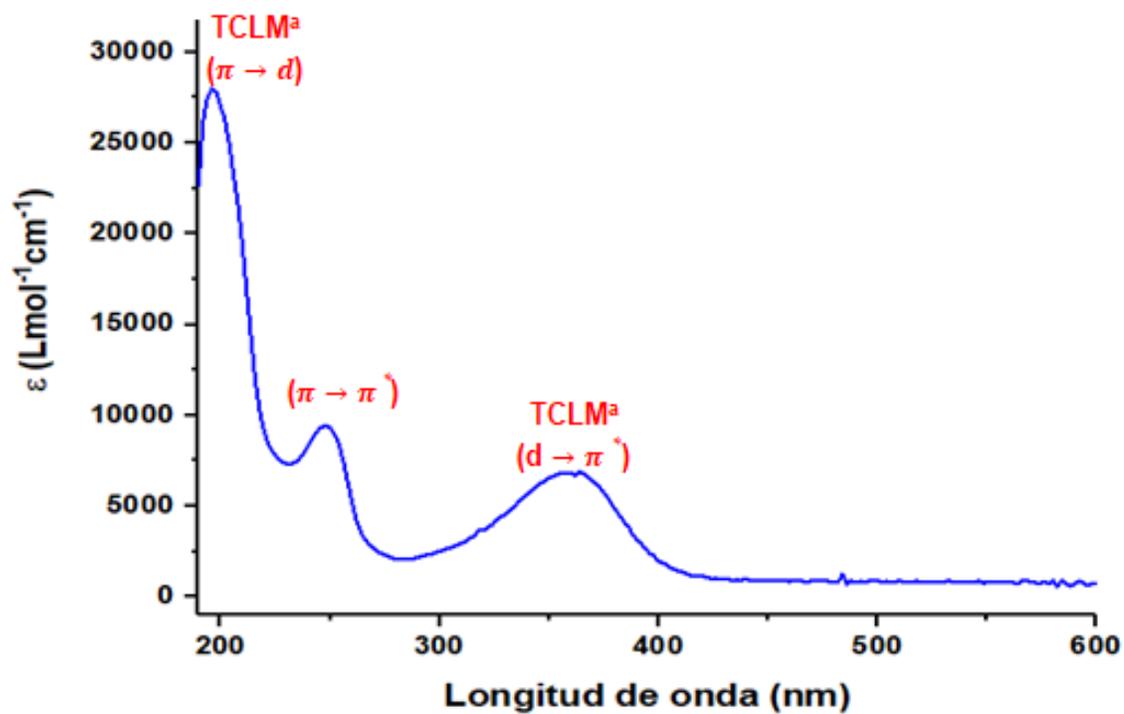


Figura 85. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(glicinato)]Cl en agua

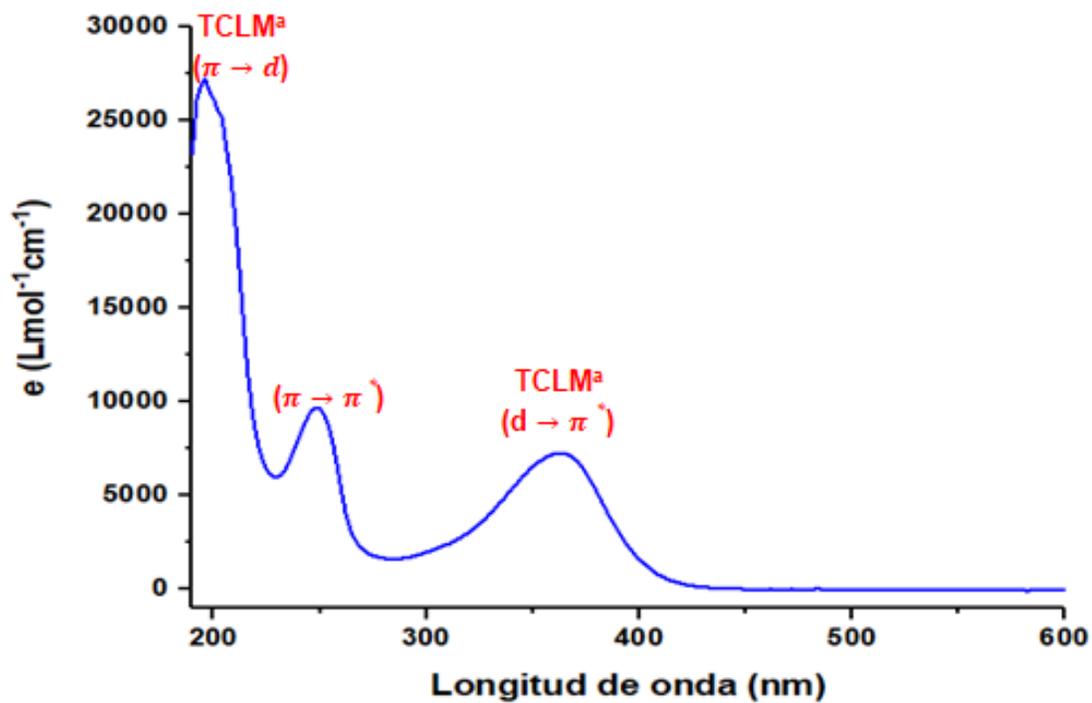


Figura 86. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl en agua

APÉNDICE 3. Espectros de RMN

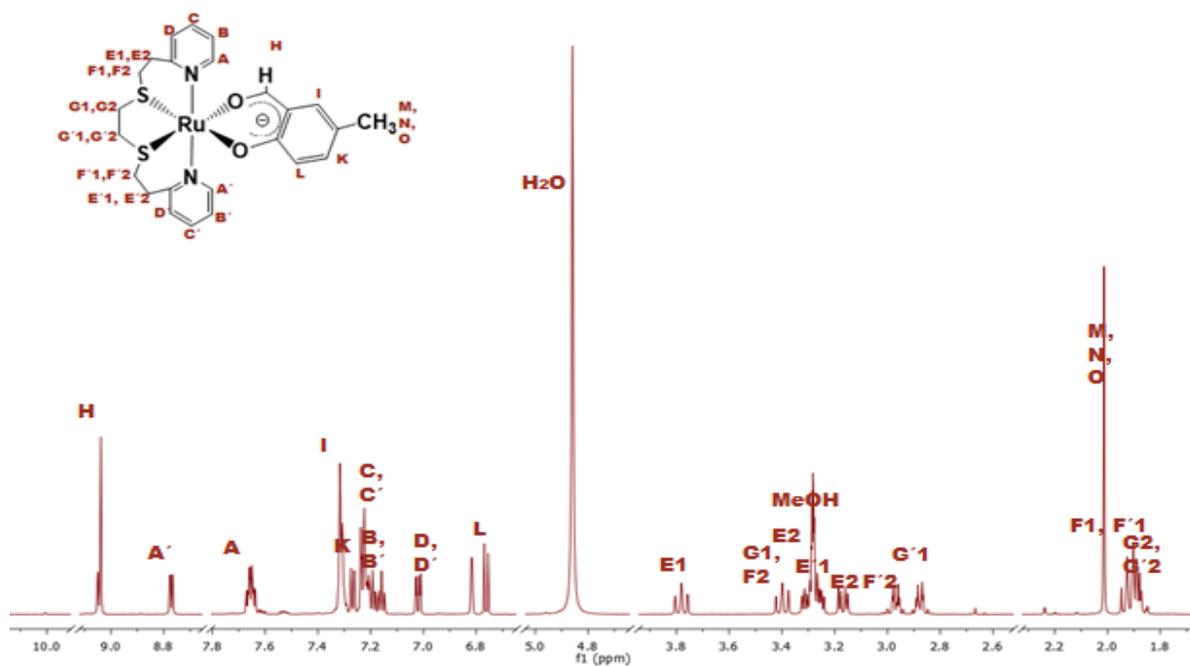


Figura 87. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metilsalicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

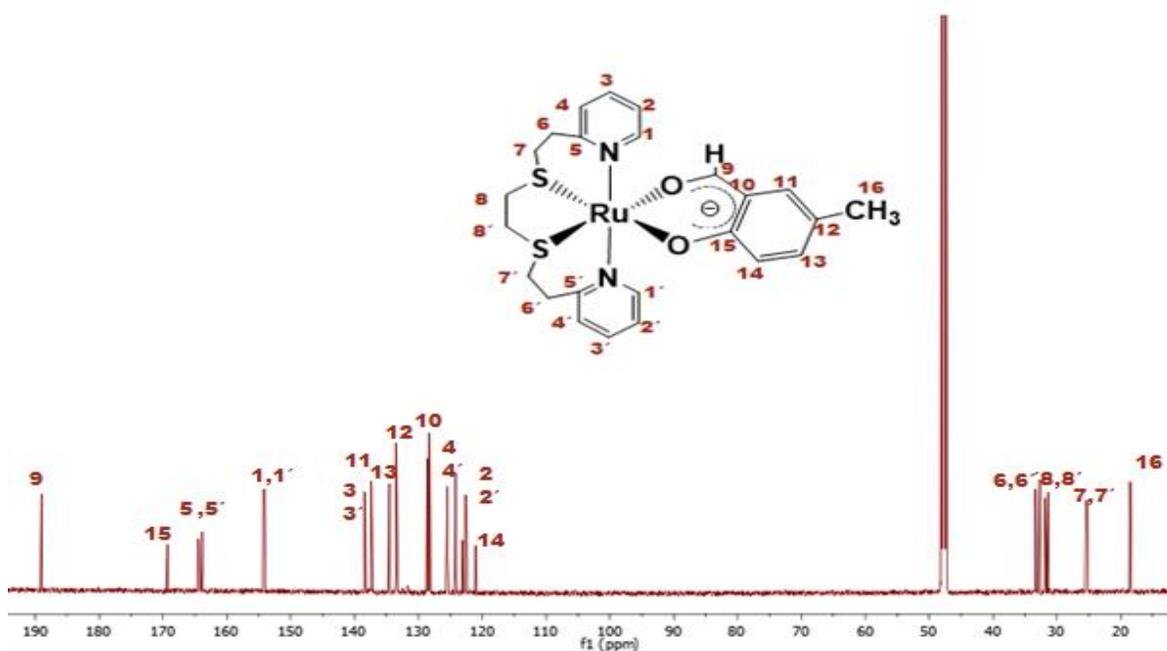


Figura 88. Espectro de RMN ¹³C a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metilsalicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

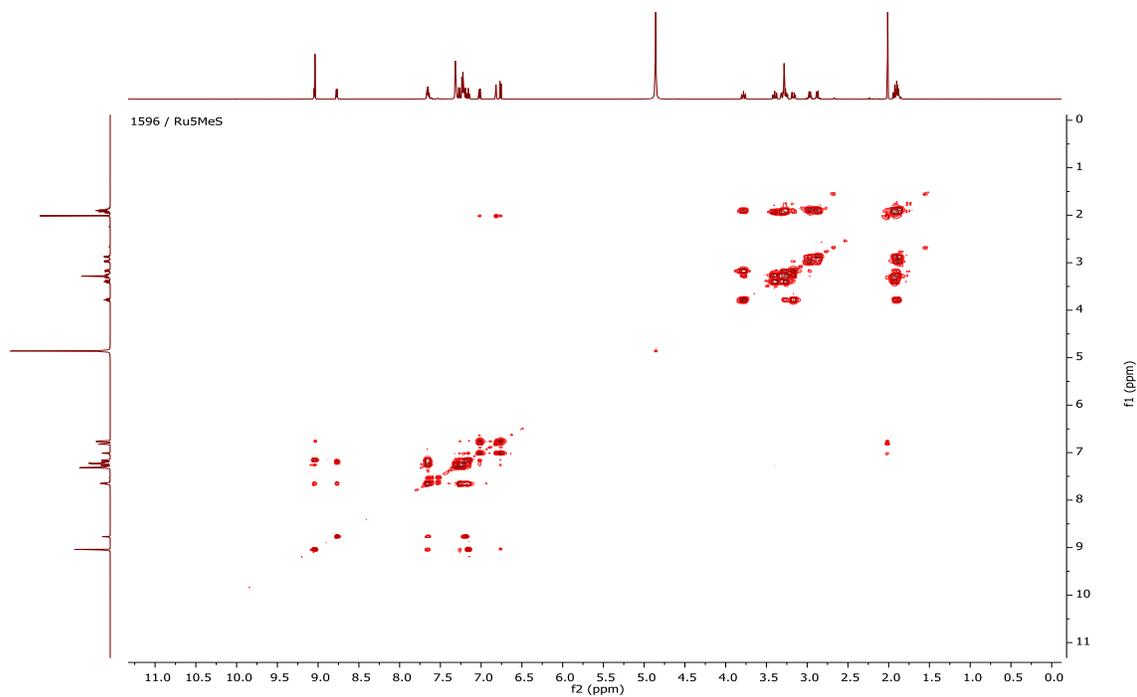


Figura 89. Espectro de RMN COSY a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

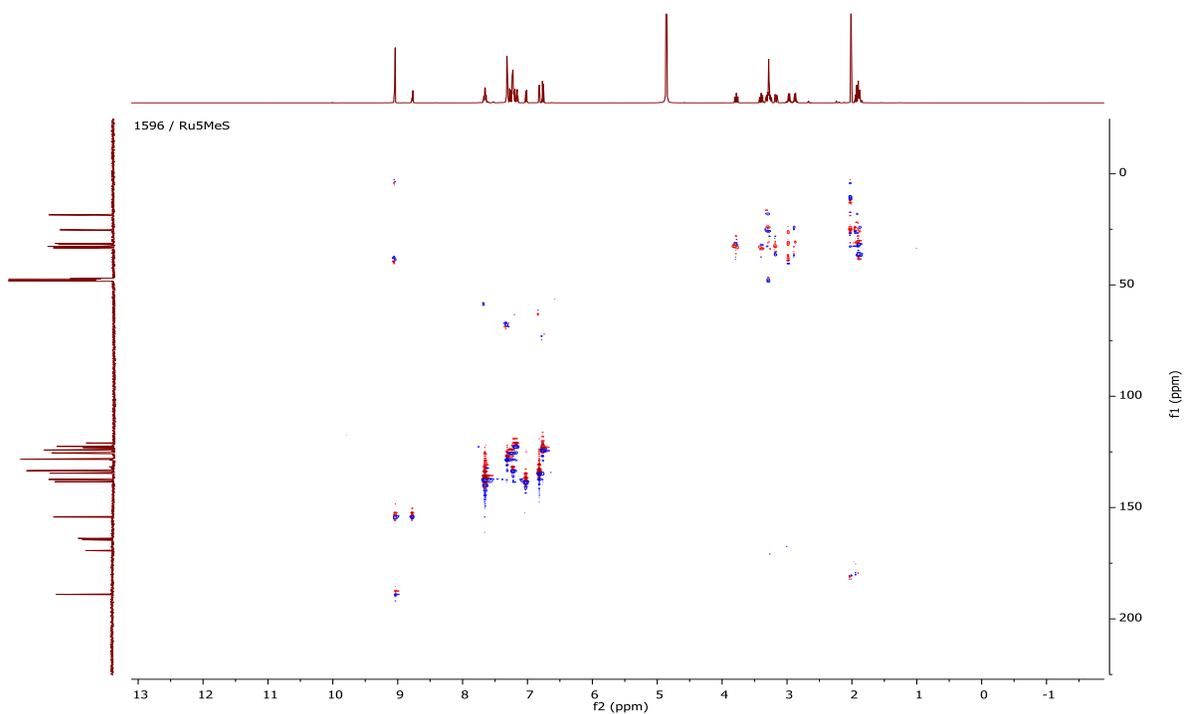


Figura 90. Espectro de RMN HSQC a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metil-salicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

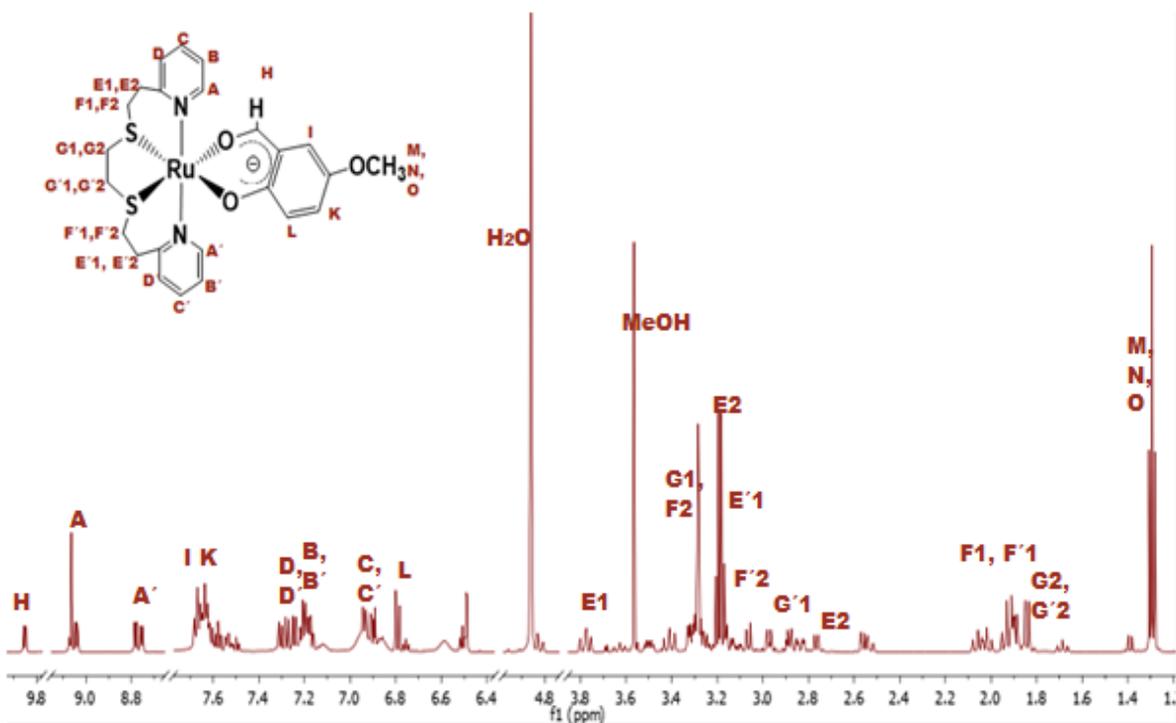


Figura 91. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

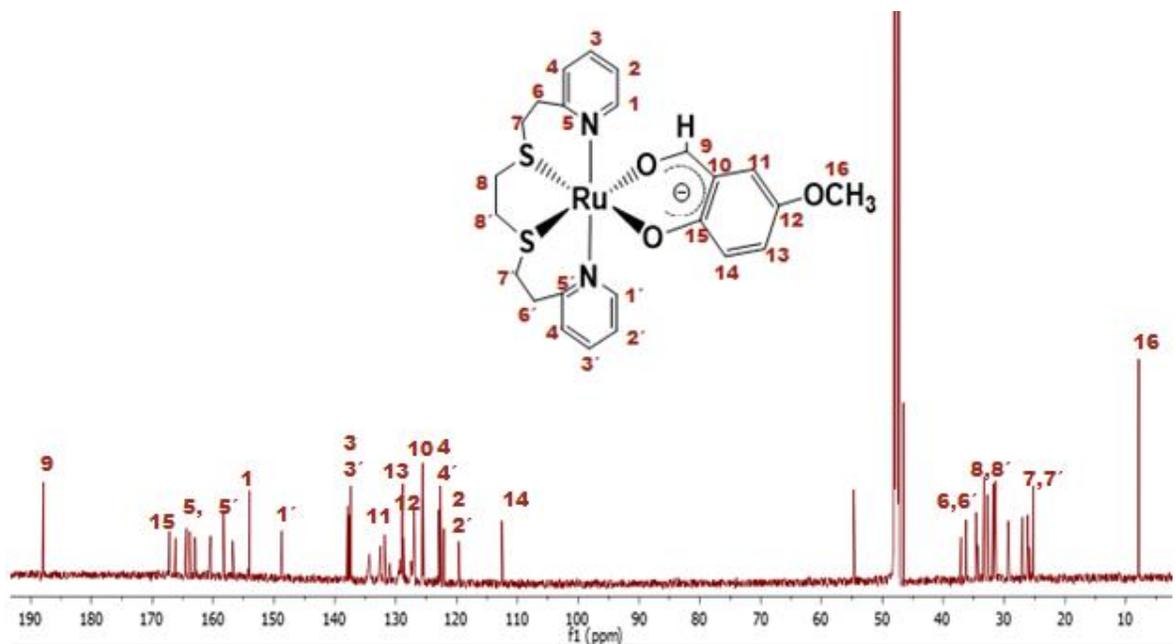


Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

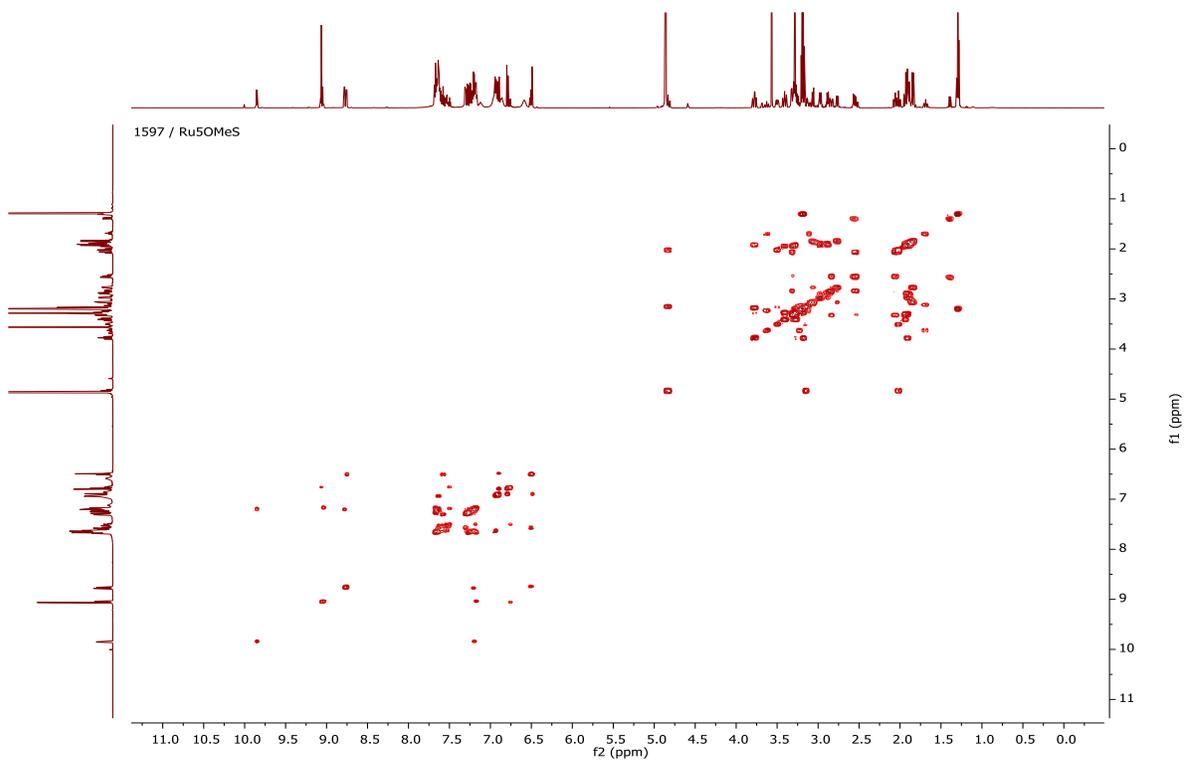


Figura 93. Espectro de RMN COSY a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metoxisalicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

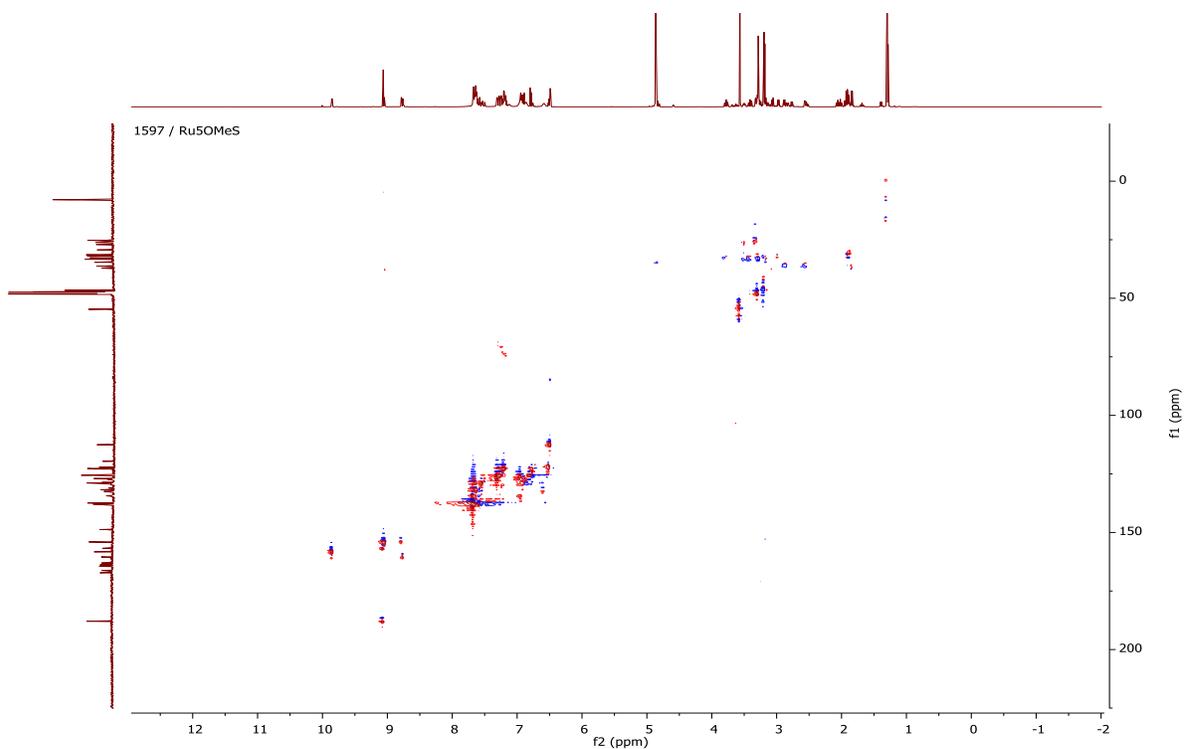


Figura 94. Espectro de RMN HSQC a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-metoxisalicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

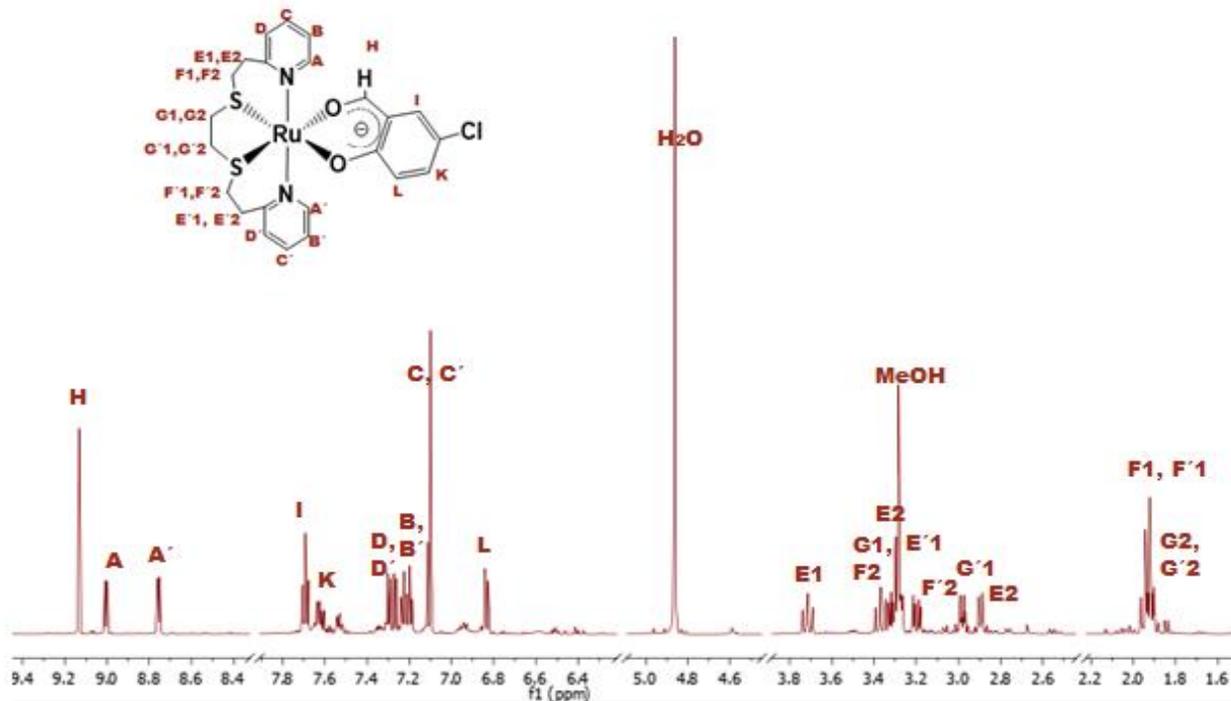


Figura 95. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

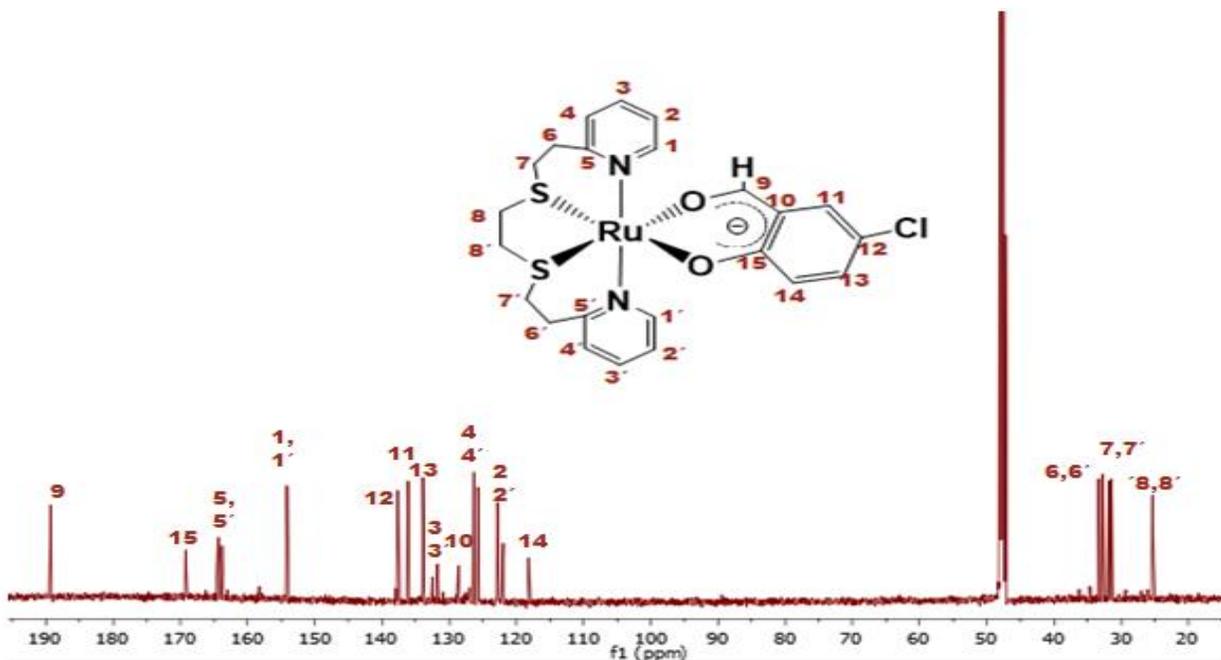


Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-salicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

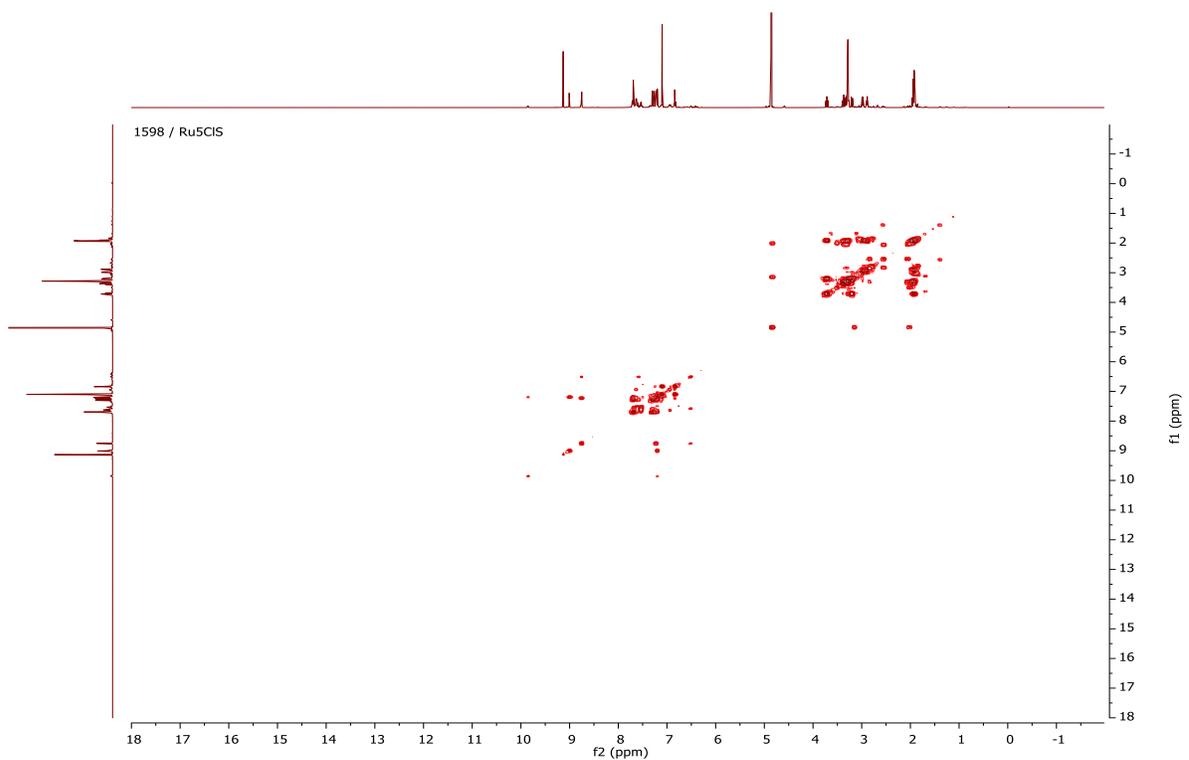


Figura 97. Espectro de RMN COSY a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

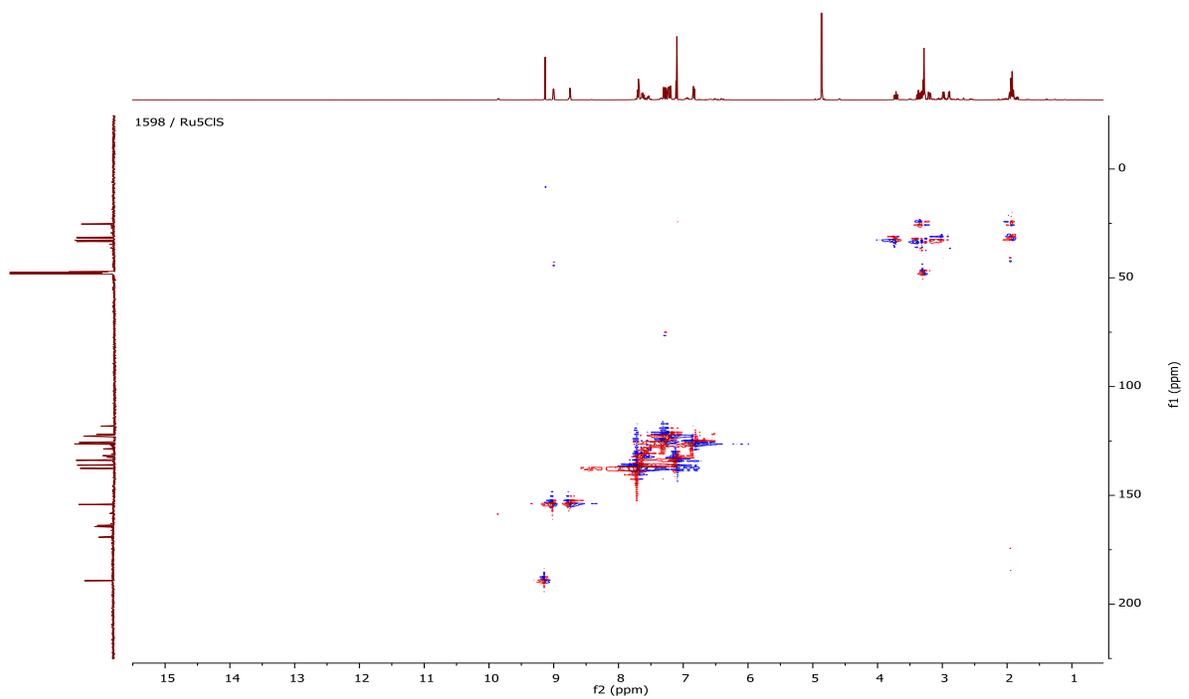


Figura 98. Espectro de RMN HSQC a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehído)]Cl en MeOH-d₄

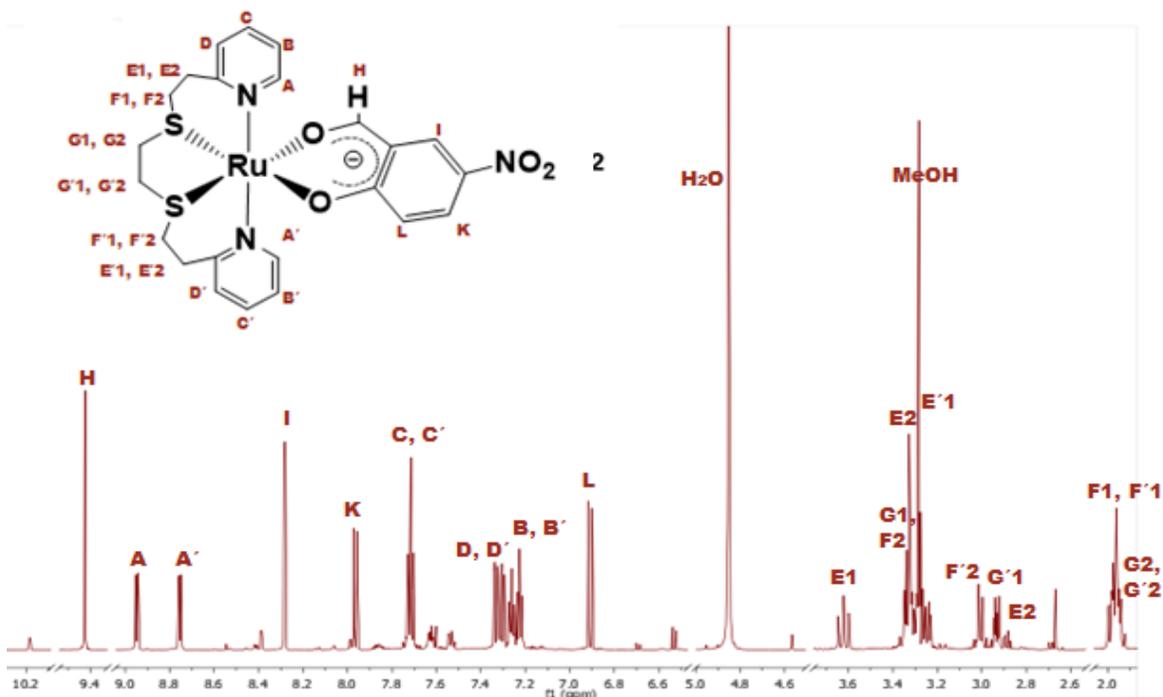


Figura 99. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitrosalicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

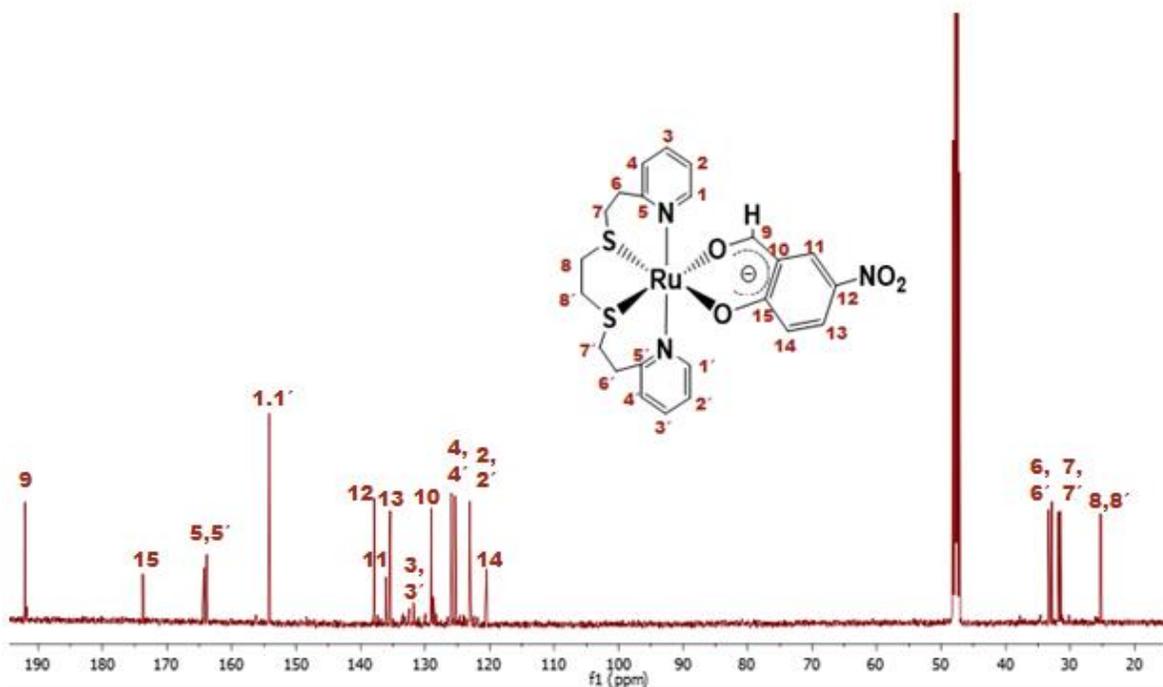


Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitrosalicilaldehído})]\text{Cl}$ en MeOH-d_4

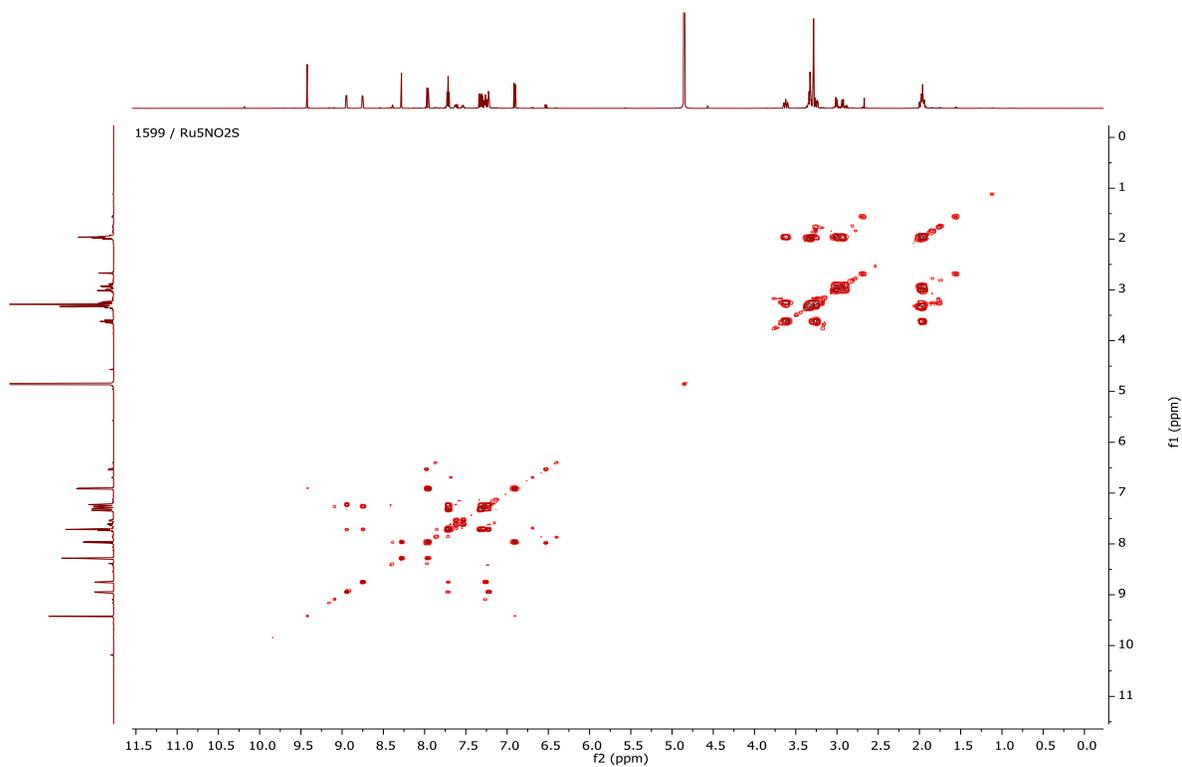


Figura 101. Espectro de RMN COSY a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-nitrosalicylaldehído)]Cl en MeOH-d₄

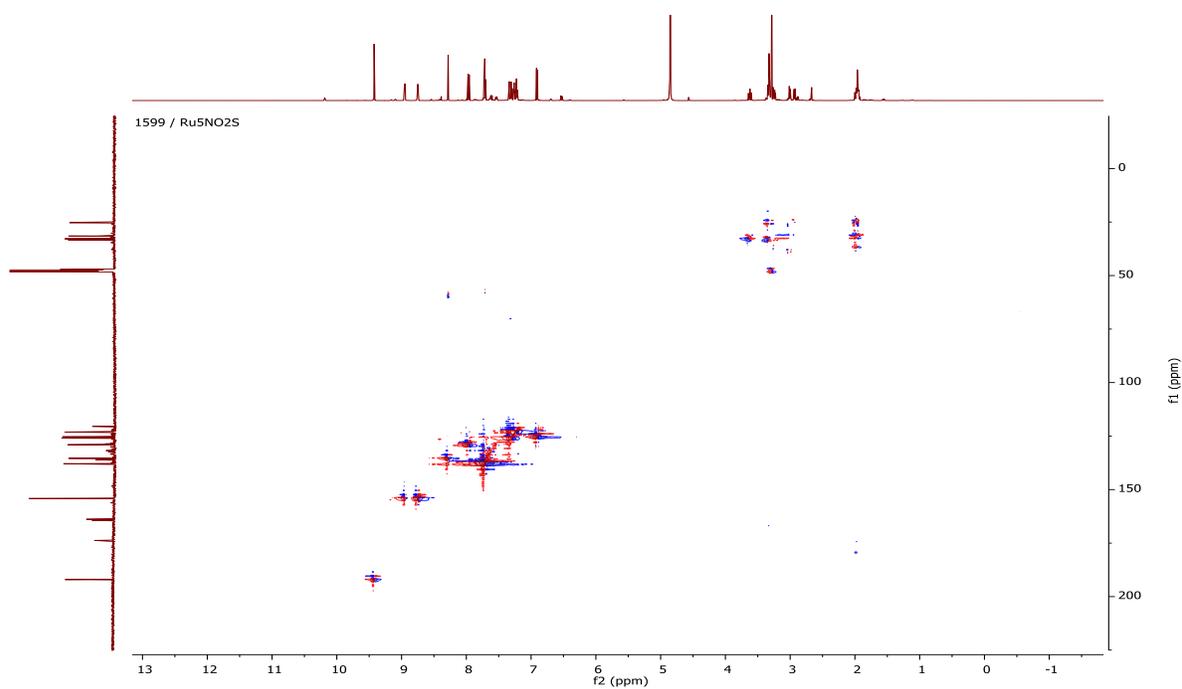


Figura 101. Espectro de RMN HSQC a 400 MHz del compuesto [Ru(pdto)(5-nitrosalicylaldehído)]Cl en MeOH-d₄

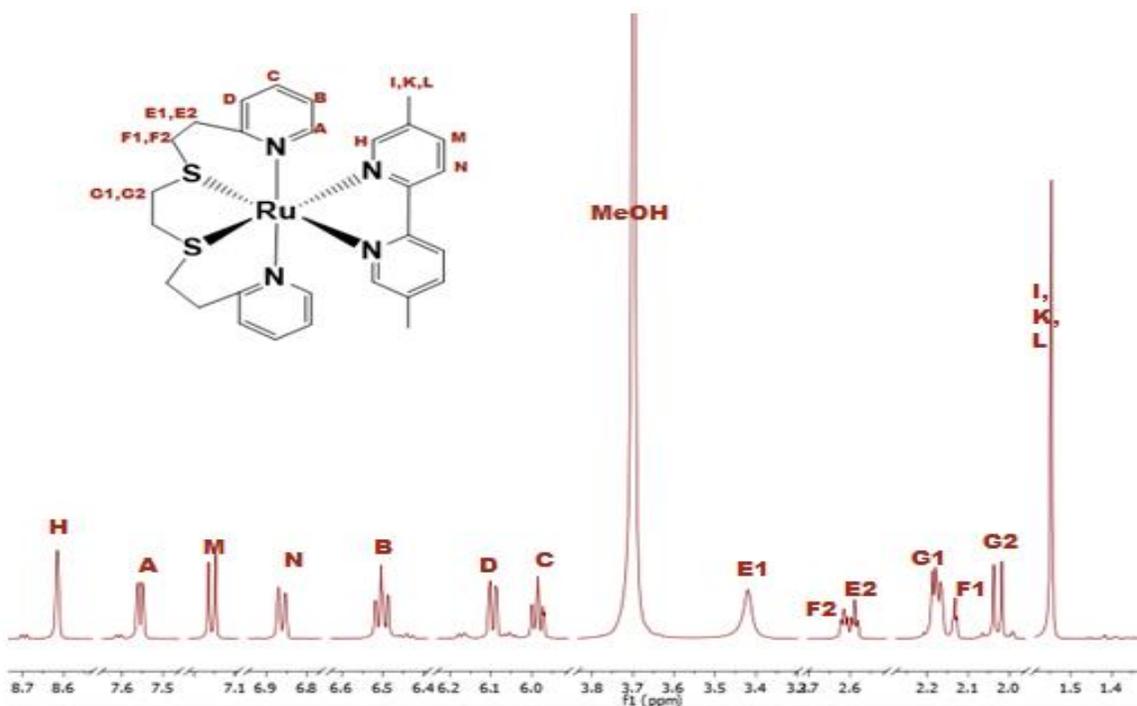


Figura 102. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2}'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en MeOH-d_4

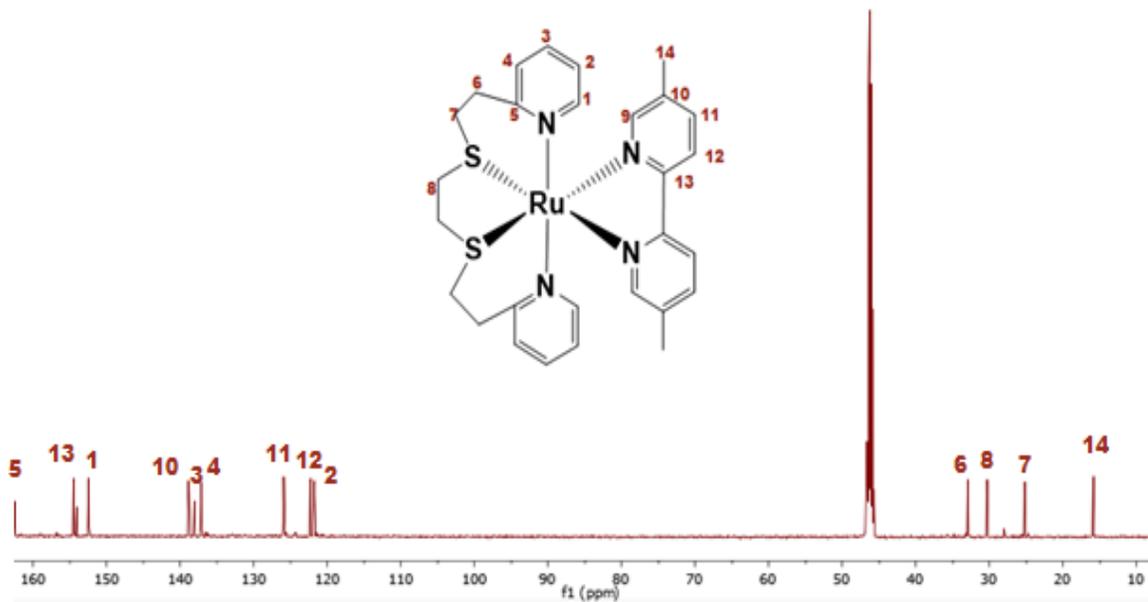


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-2,2}'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en MeOH-d_4

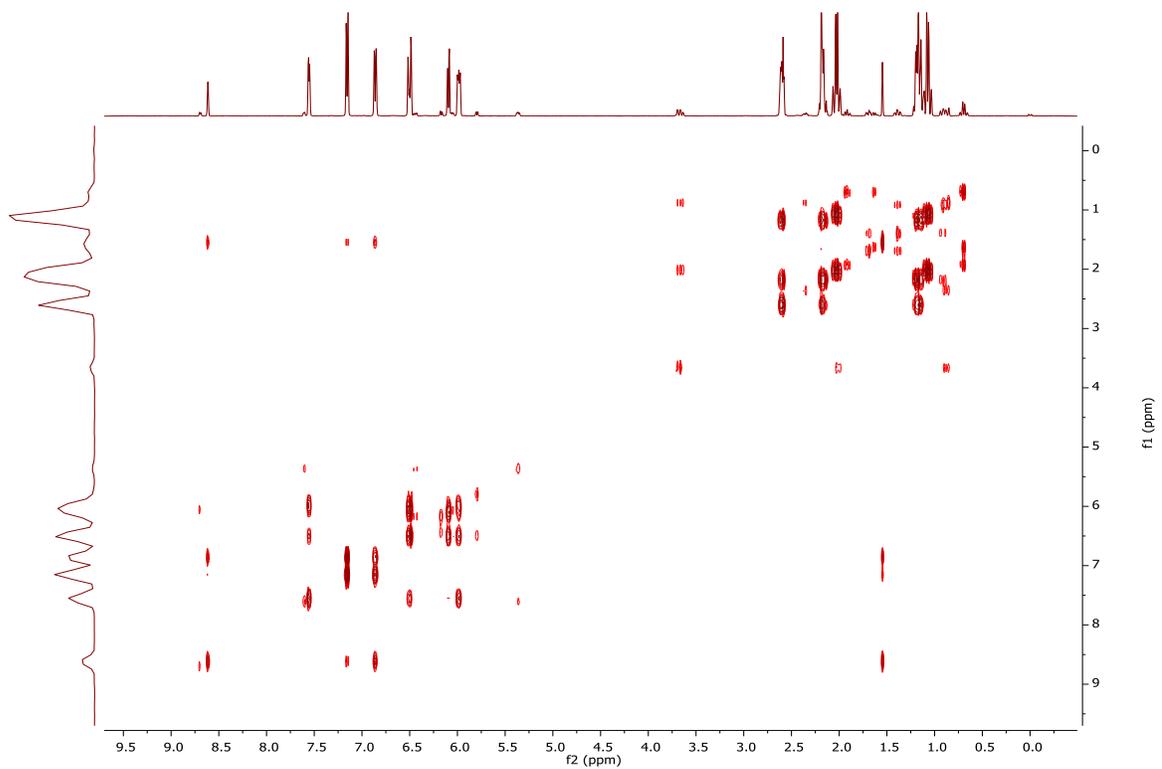


Figura 104. Espectro de RMN COSY a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-}2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en MeOH-d_4

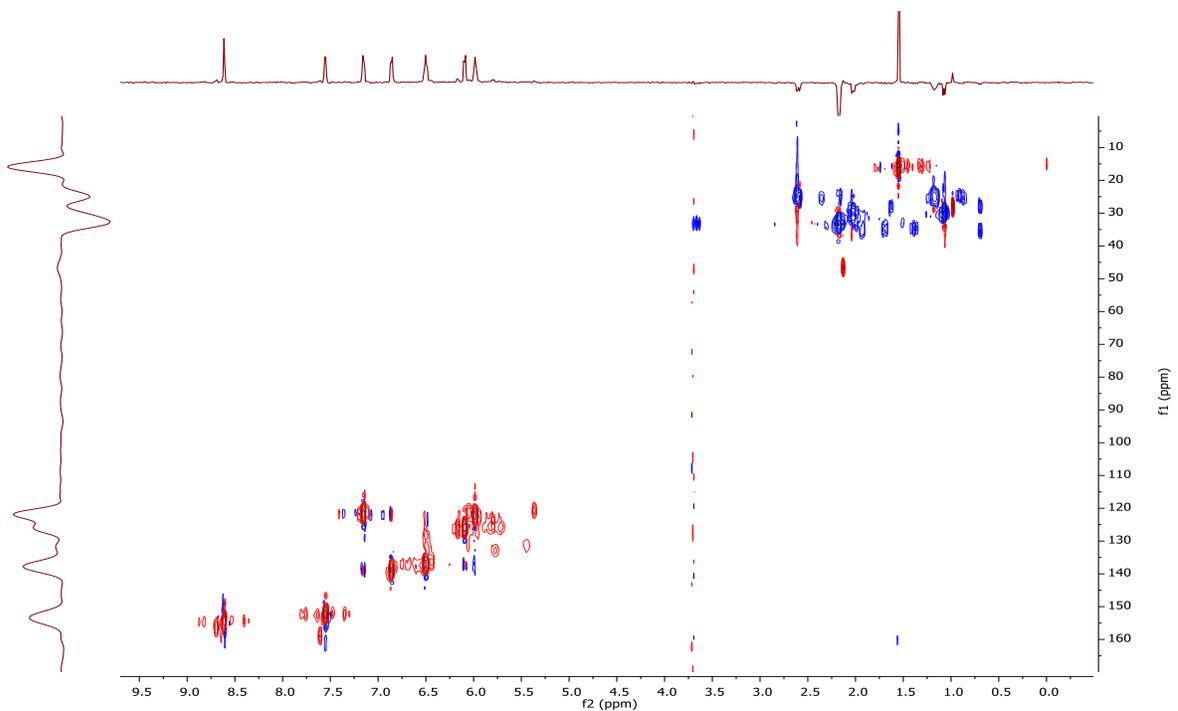


Figura 105. Espectro de RMN HSQC a 400 MHz del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-}2,2'\text{-bipiridina})]\text{Cl}_2$ en MeOH-d_4

APÉNDICE 4. Voltamperometría Cíclica

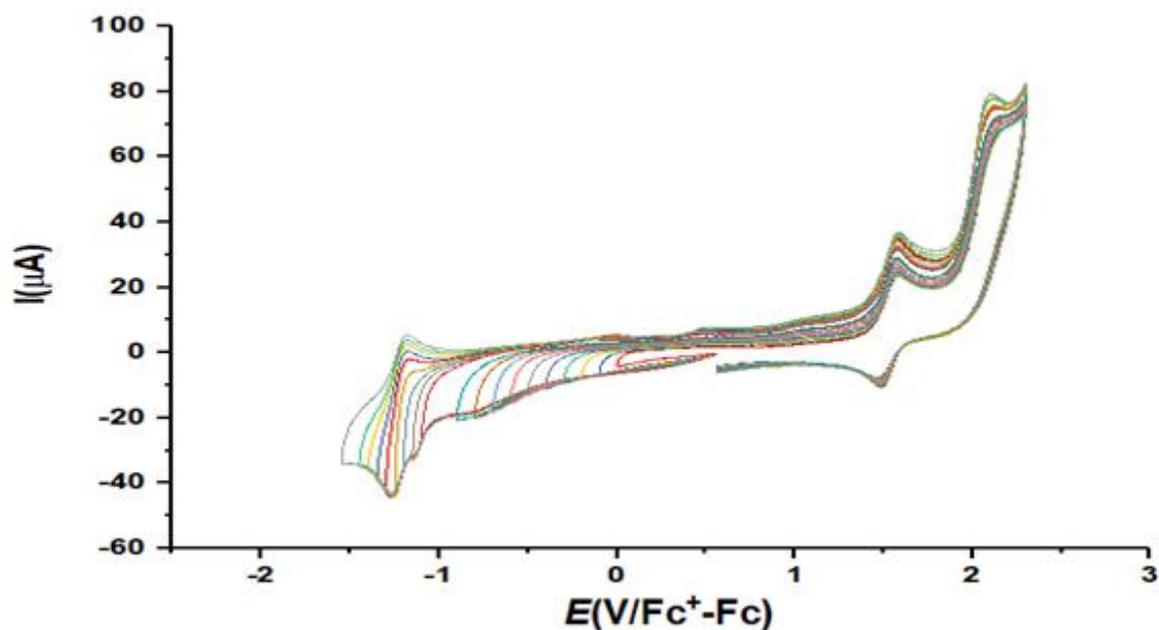


Figura 106. Voltamperograma del compuestos $[\text{Ru}(\text{pdto})(2,2'\text{-bipiridina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

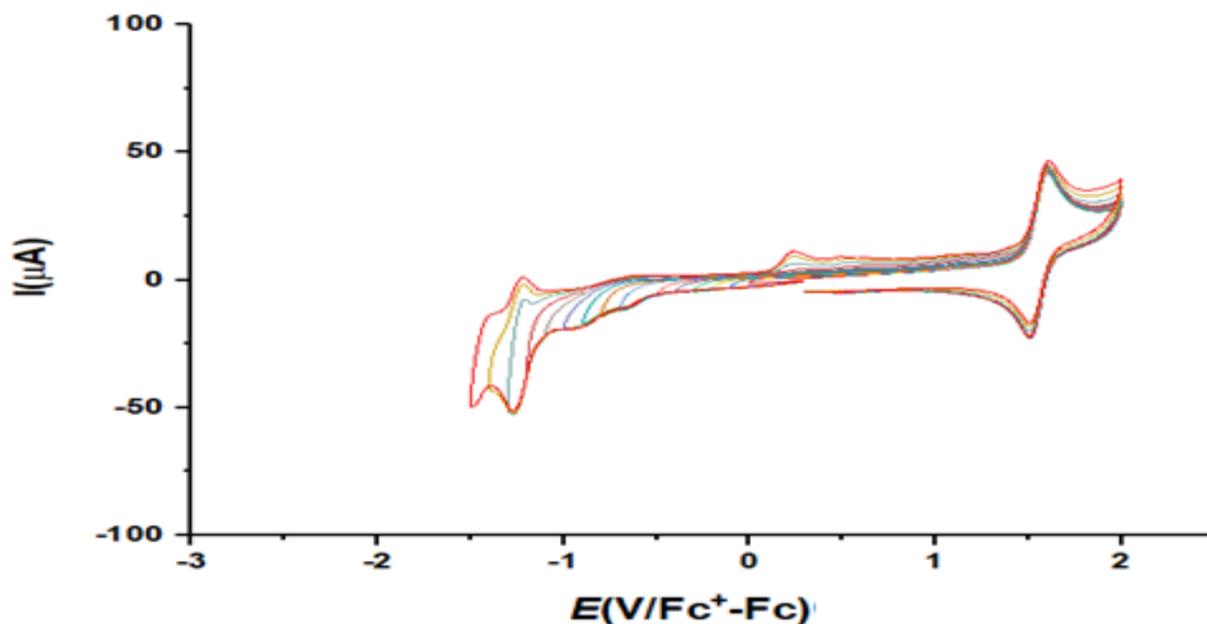


Figura 107. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,4'\text{-dimetil-}2,2'\text{-bipiridina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

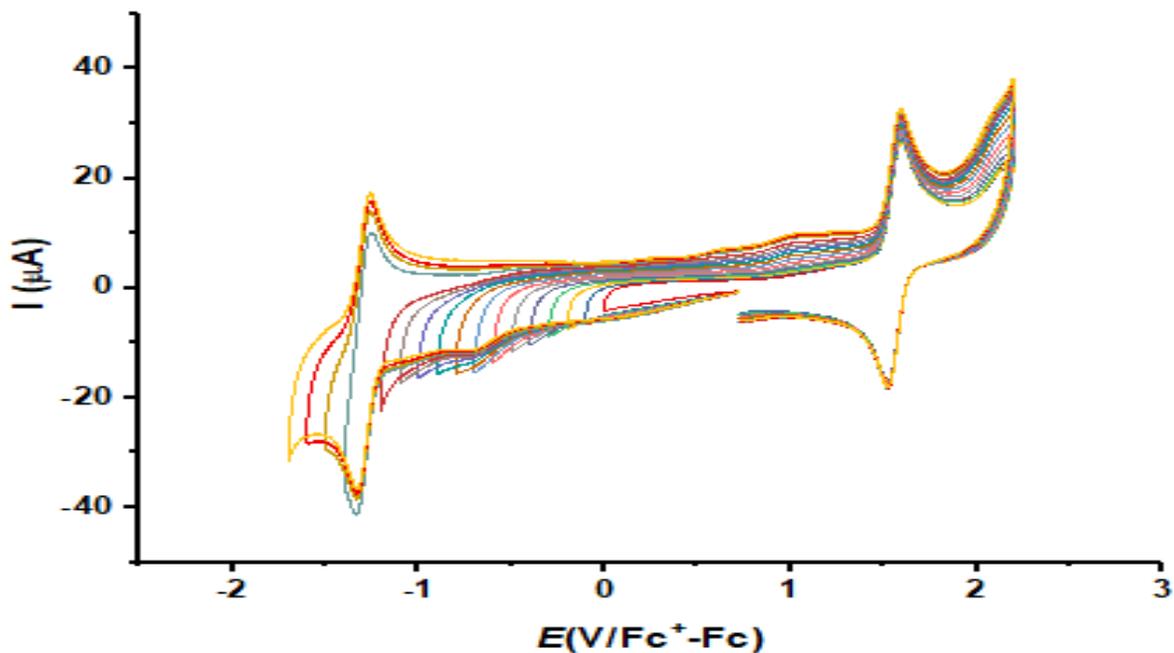


Figura 108. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-}2,2'\text{-bipiridina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

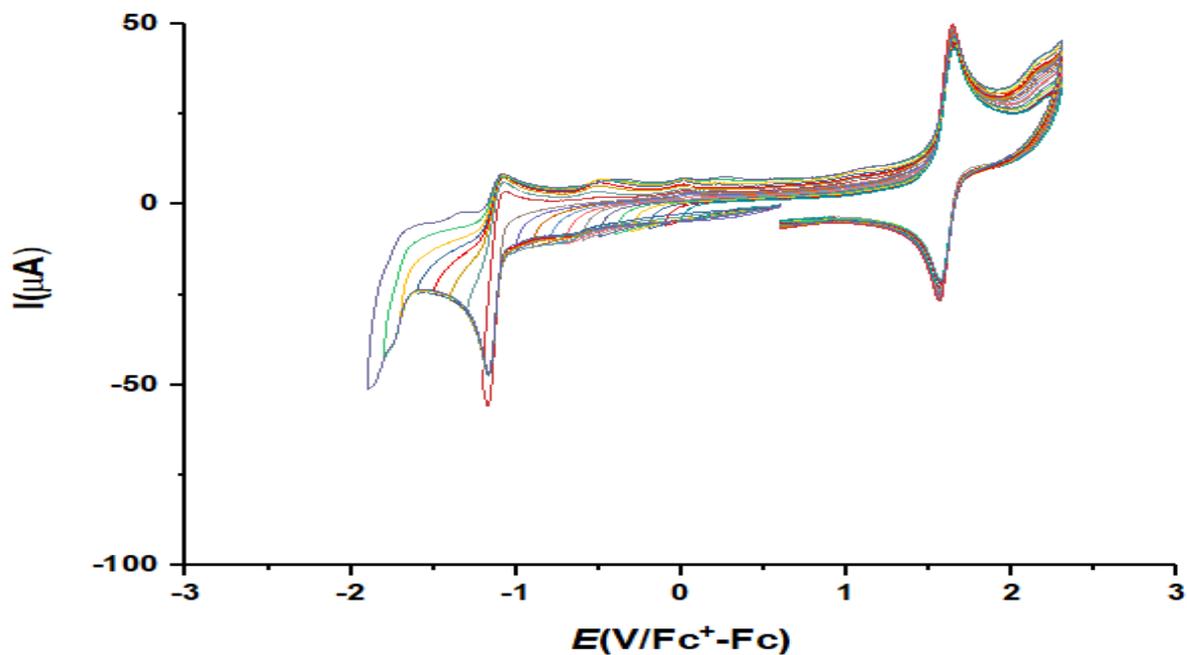


Figura 109. Voltamperograma del compuestos $[\text{Ru}(\text{pdto})(1,10\text{-fenentrolina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

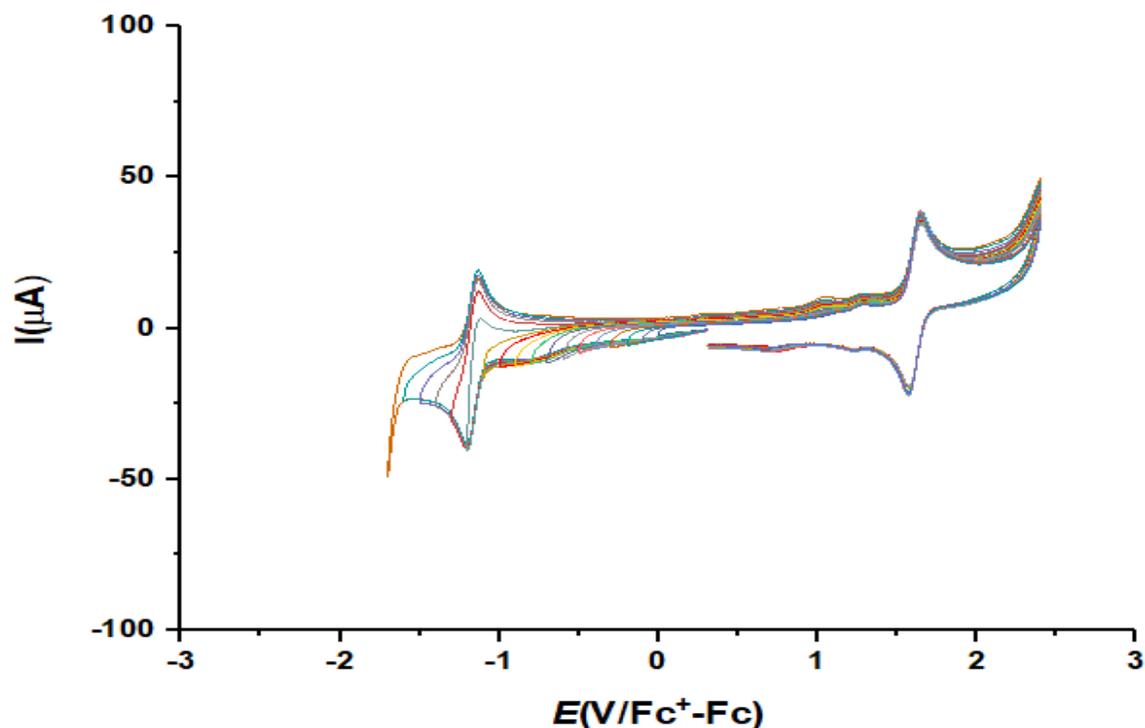


Figura 110. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,6\text{-dimetil-}1,10\text{-fenentrolina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

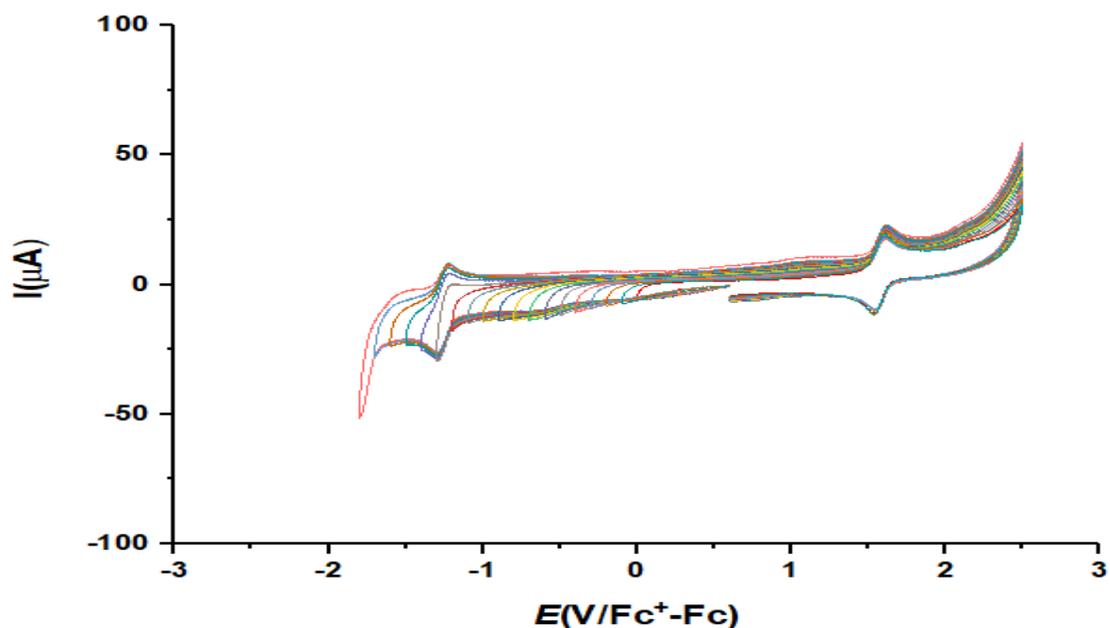


Figura 111. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,7\text{-dimetil-}1,10\text{-fenentrolina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

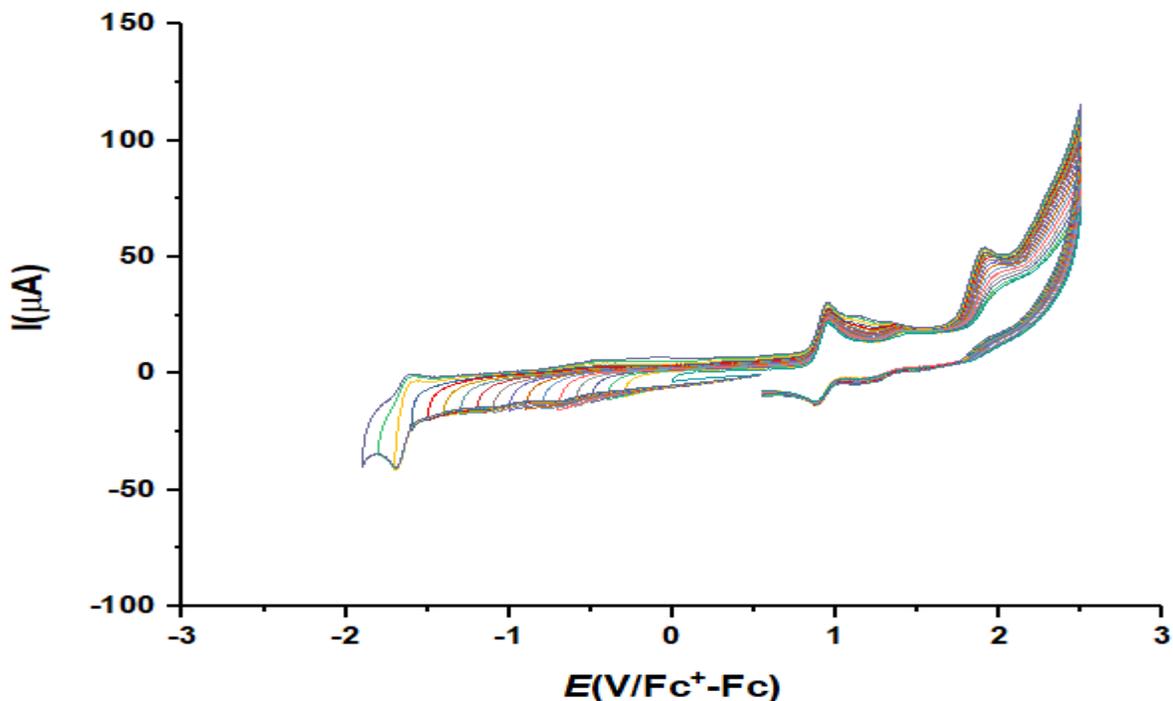


Figura 112. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,7\text{-difenil-1,10-fenentrolina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

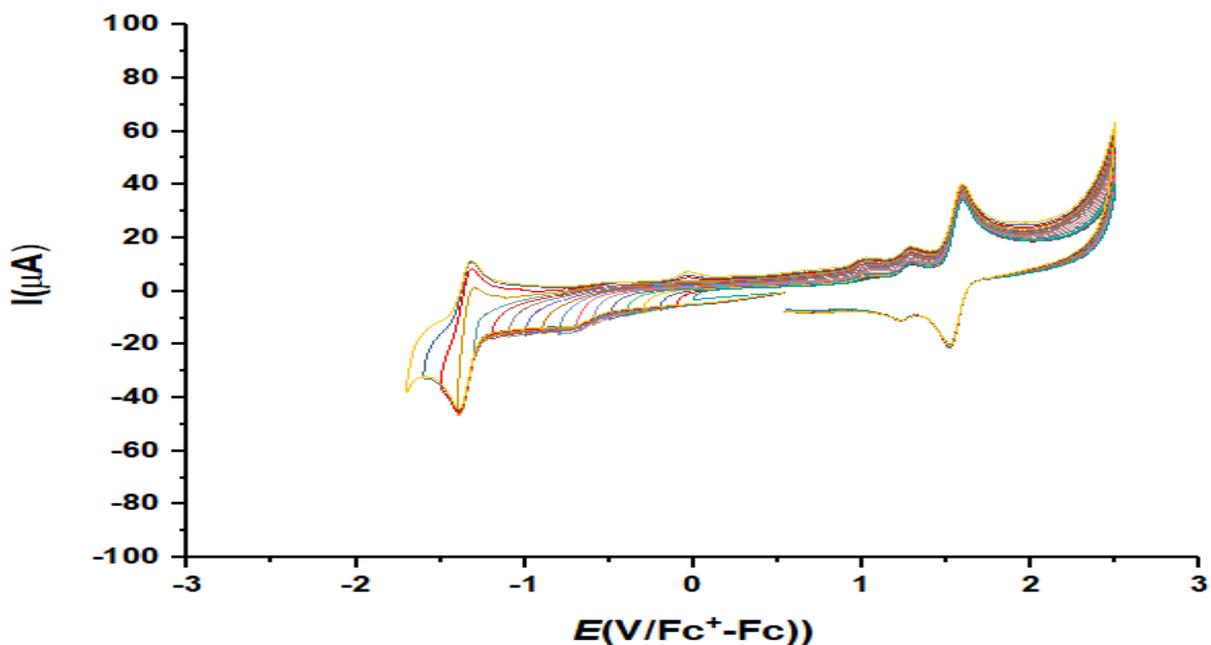


Figura 113. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(3,4,7,8\text{-tetrametil-1,10-fenentrolina})]\text{Cl}_2 \text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

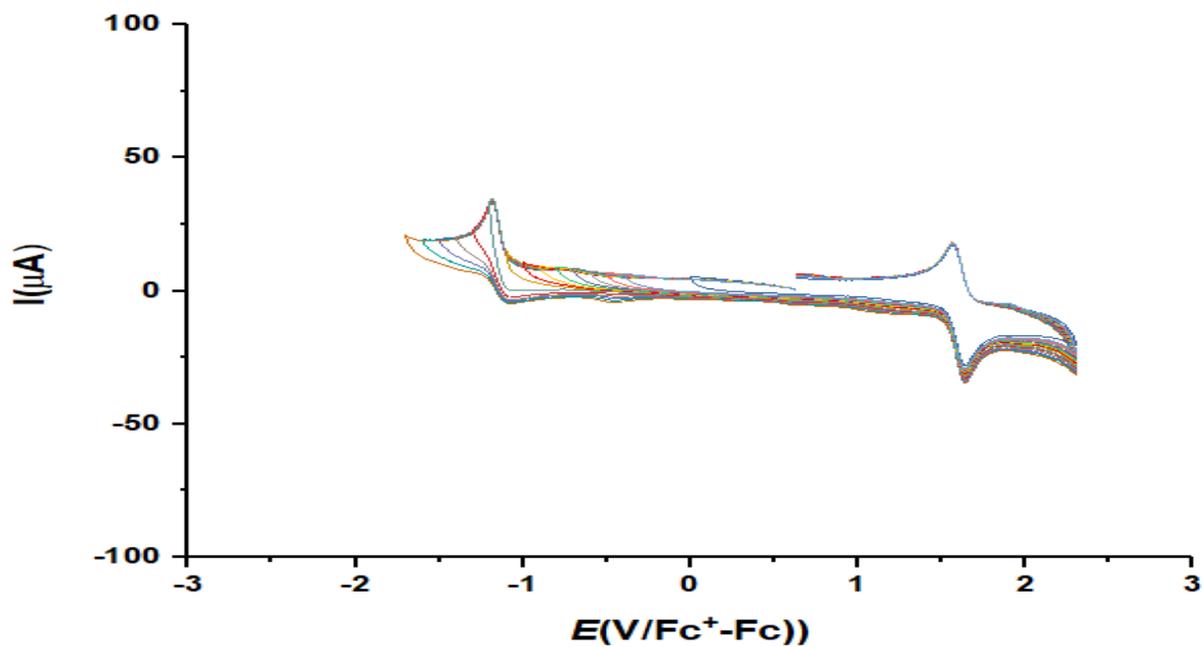


Figura 114. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4\text{-metil-1,10-fenentrolina})]\text{PF}_6$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

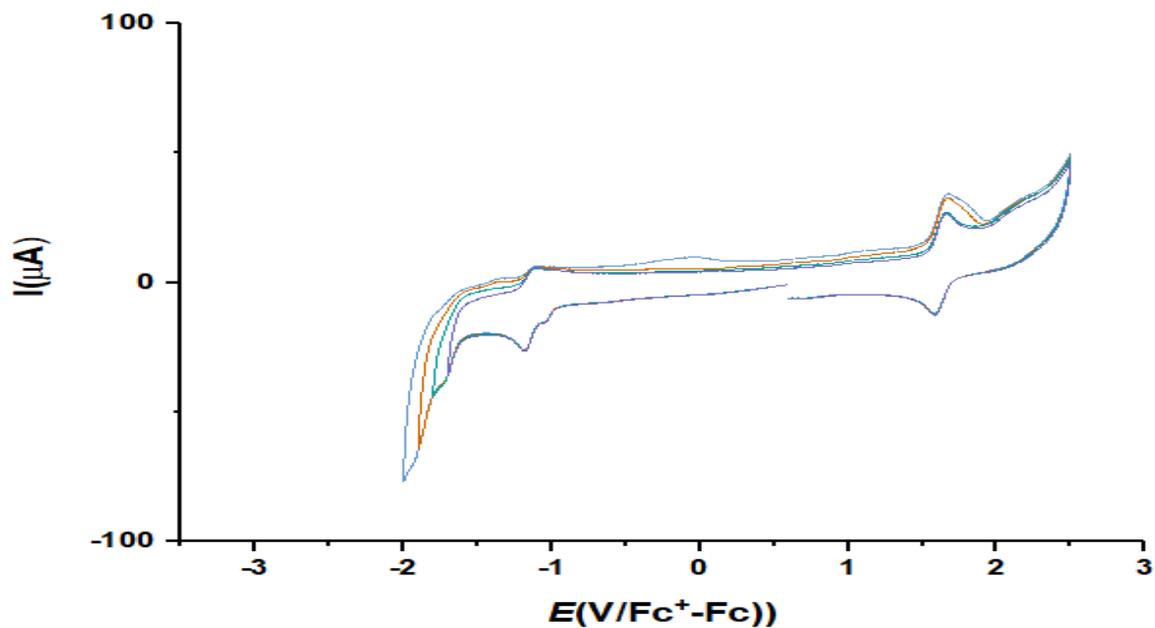


Figura 115. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-1,10-fenentrolina})]\text{PF}_6$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

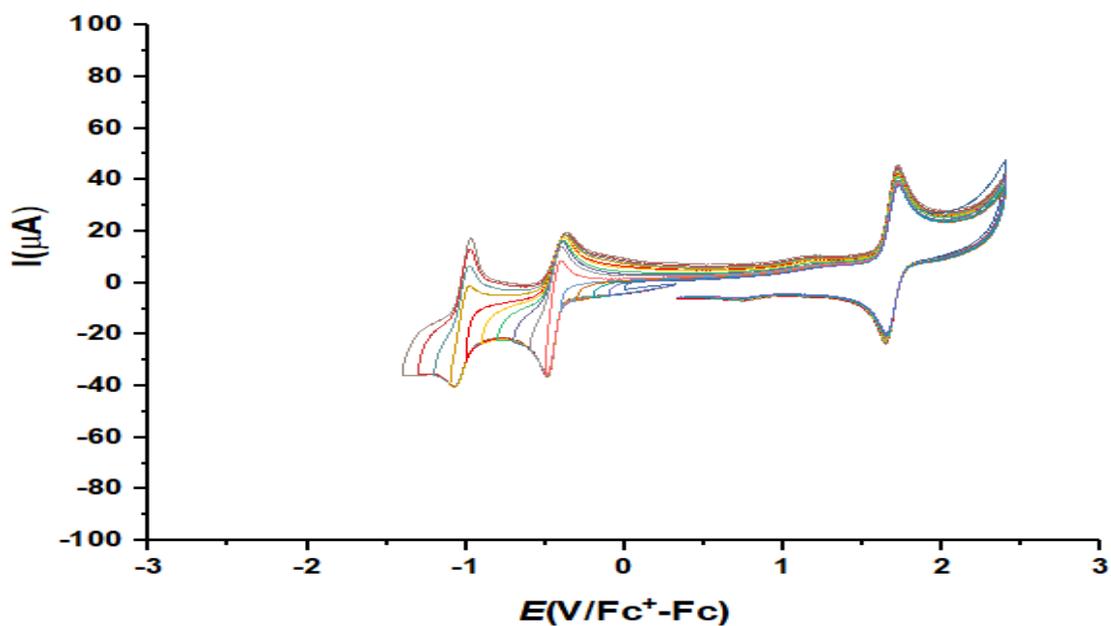


Figura 116. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-1,10-fenentrolina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

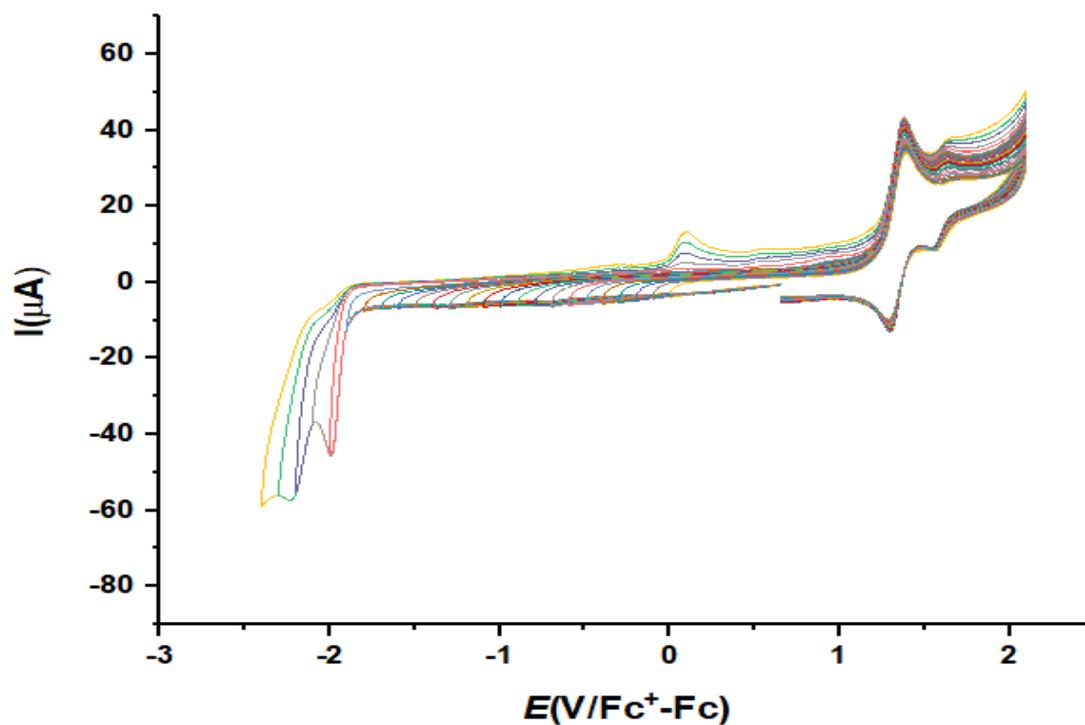


Figura 117. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{etilendiamina})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

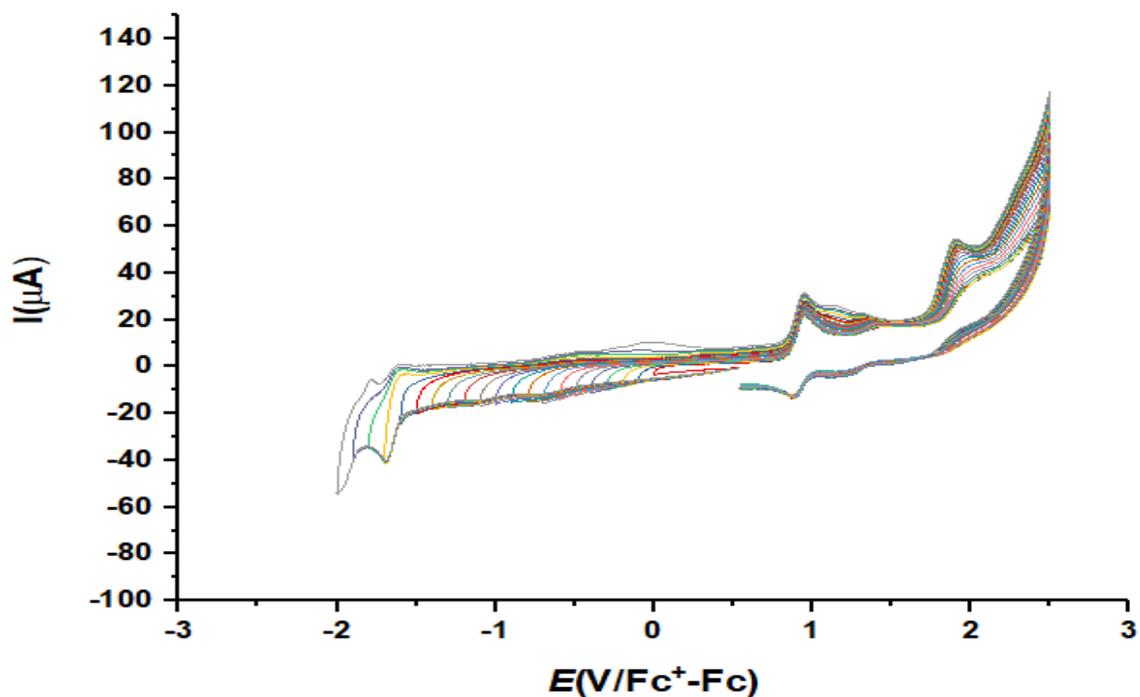


Figura 118. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicialdehidato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

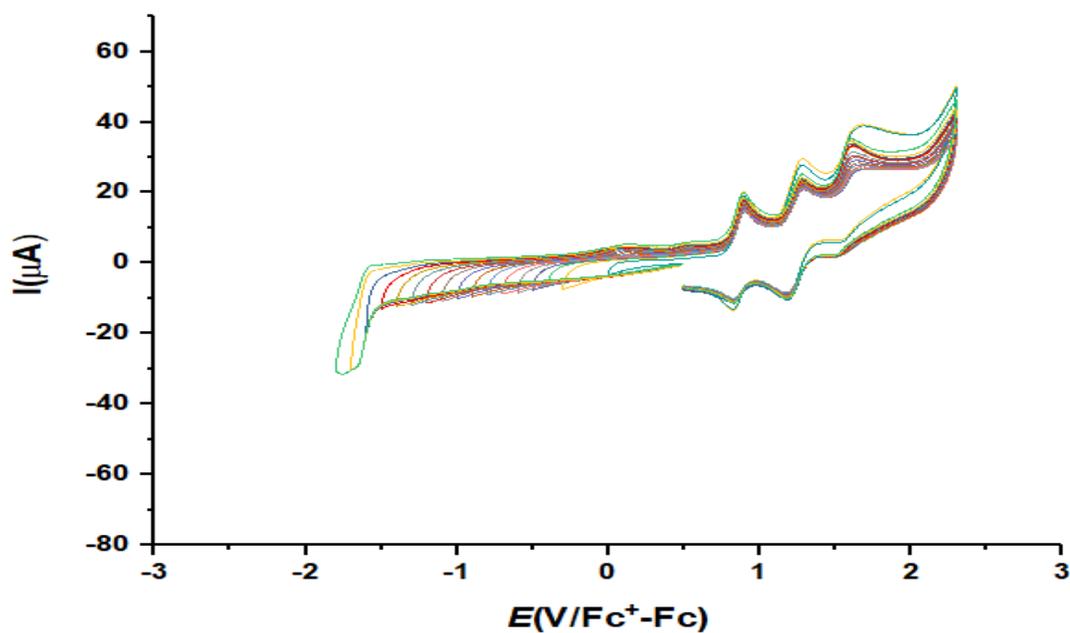


Figura 119. Voltamperograma de compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicialdehidato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

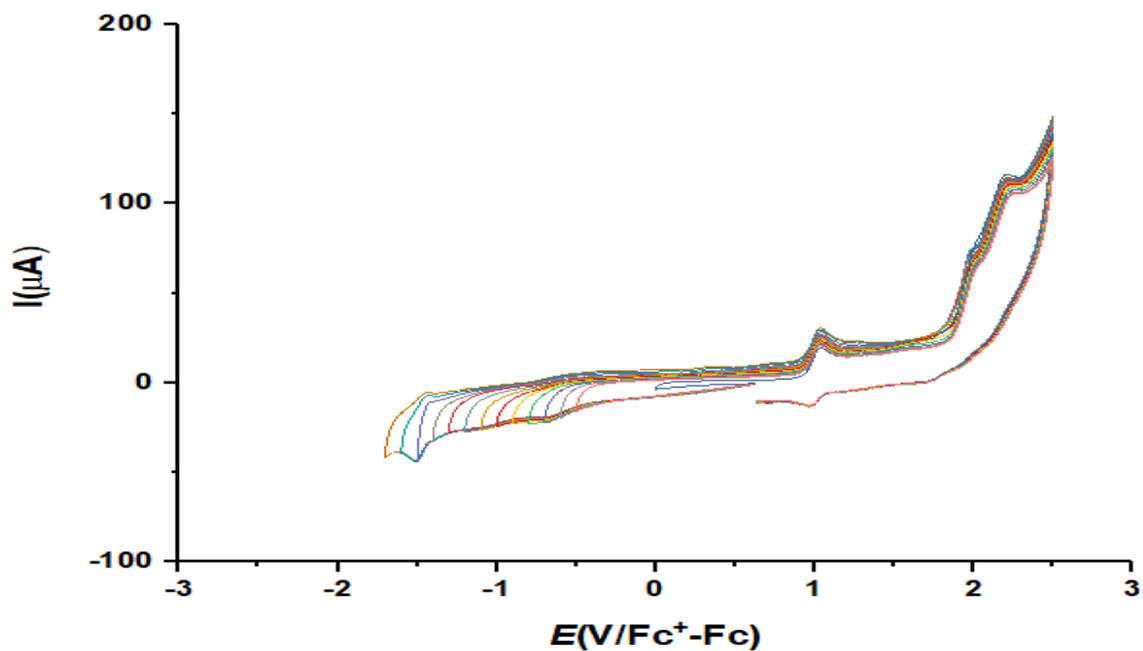


Figura 120. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-salicialdehidato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

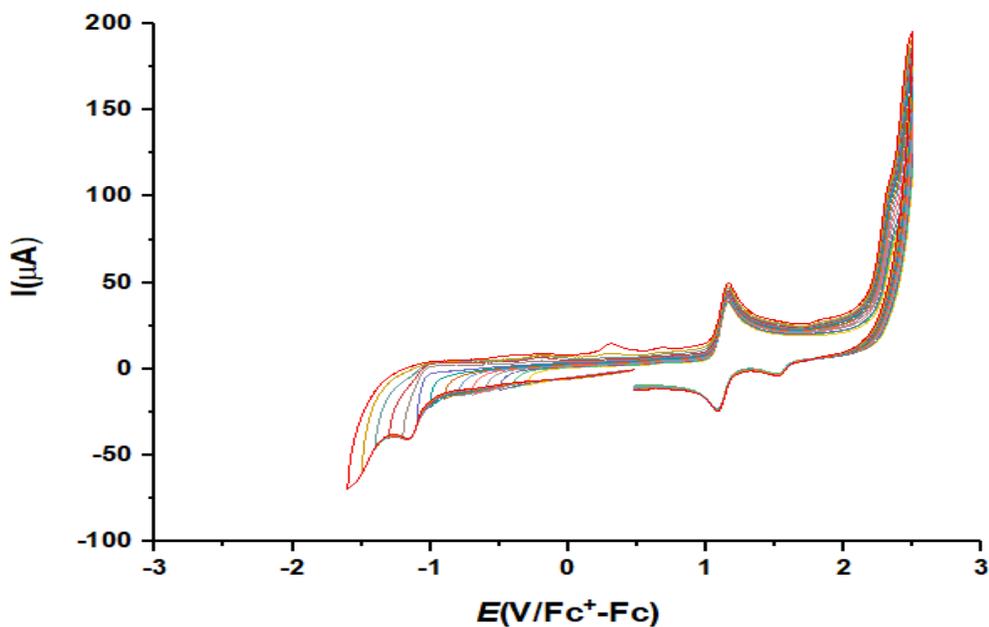


Figura 121. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-salicialdehidato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

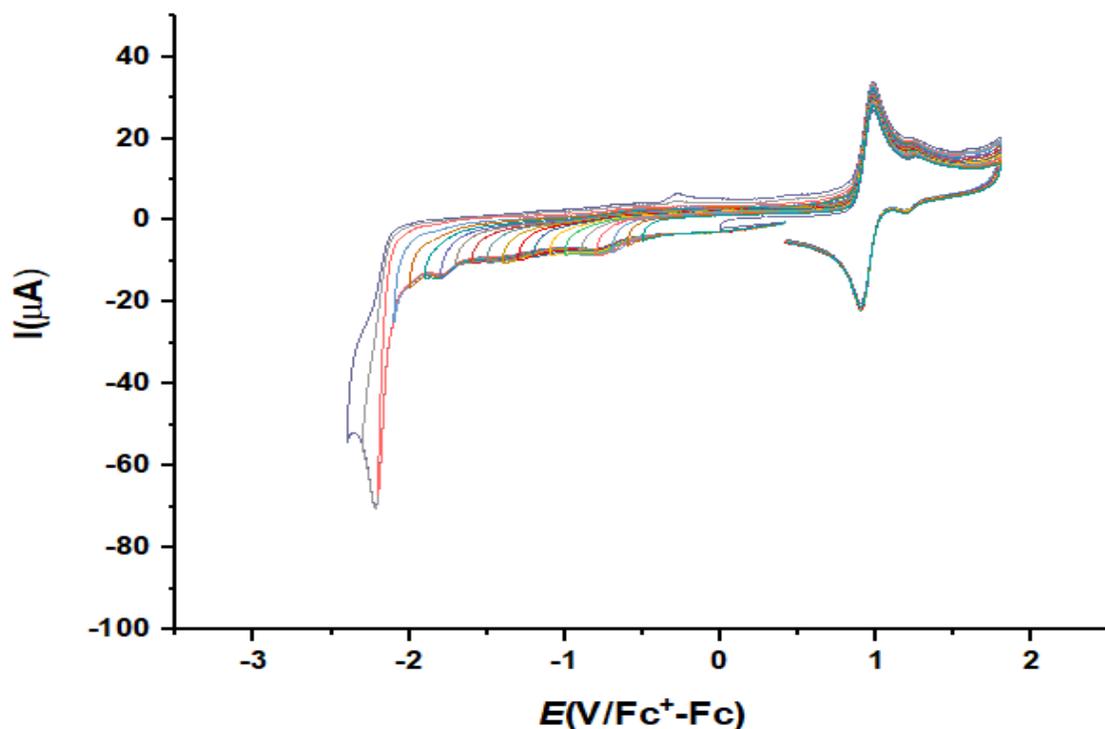


Figura 122. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{acetilacetato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

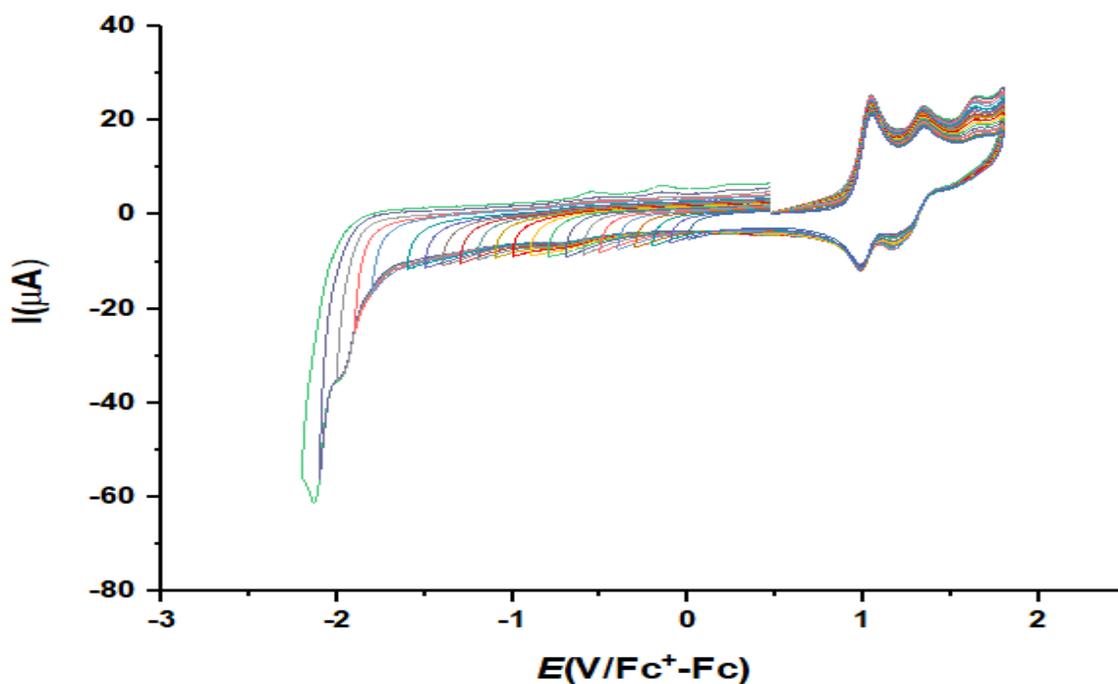


Figura 123. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{glicinato})]\text{PF}_6^-$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

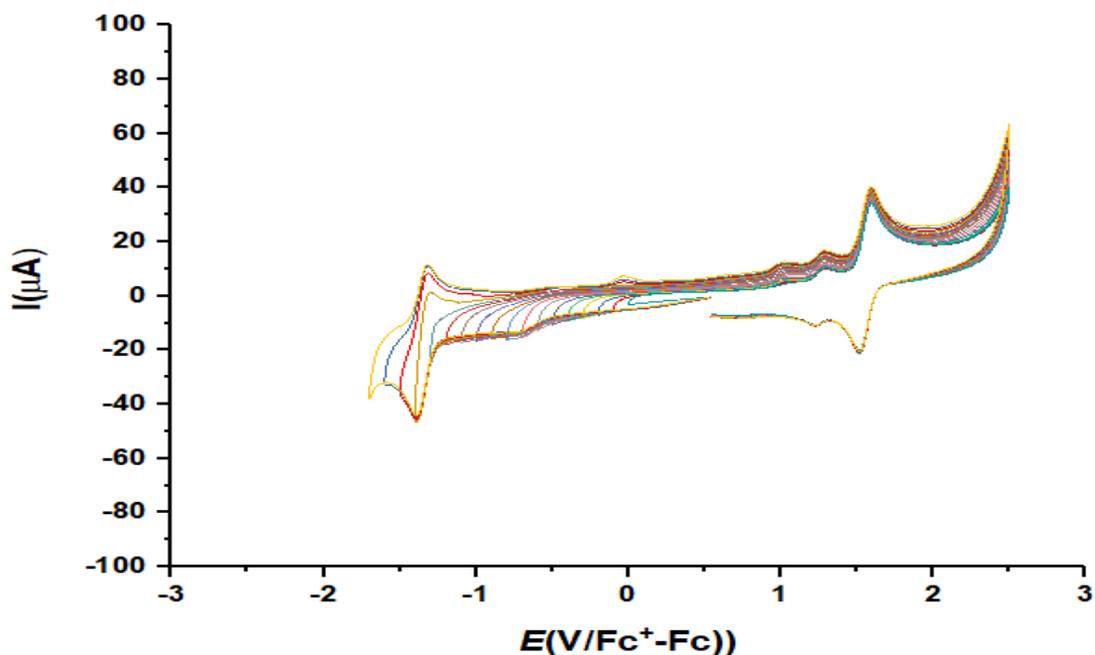


Figura 124. Voltamperograma del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{metioninato})]\text{PF}_6$ para el estudio de inversión de potencial en MeCN, el barrido se inició desde el potencial de corriente nula en dirección catódica a una velocidad de barrido de 0.3 V/s^{-1} .

APÉNDICE 5. Determinaciones para coeficiente de partición

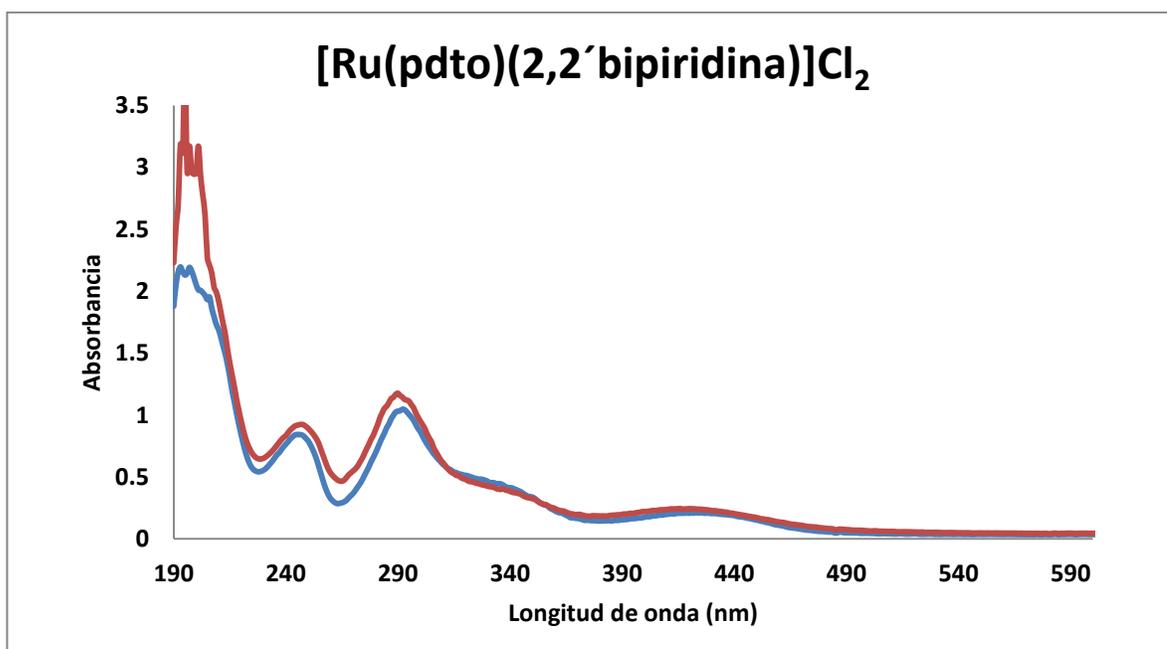


Figura 125. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(2,2'\text{bipiridina})]\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

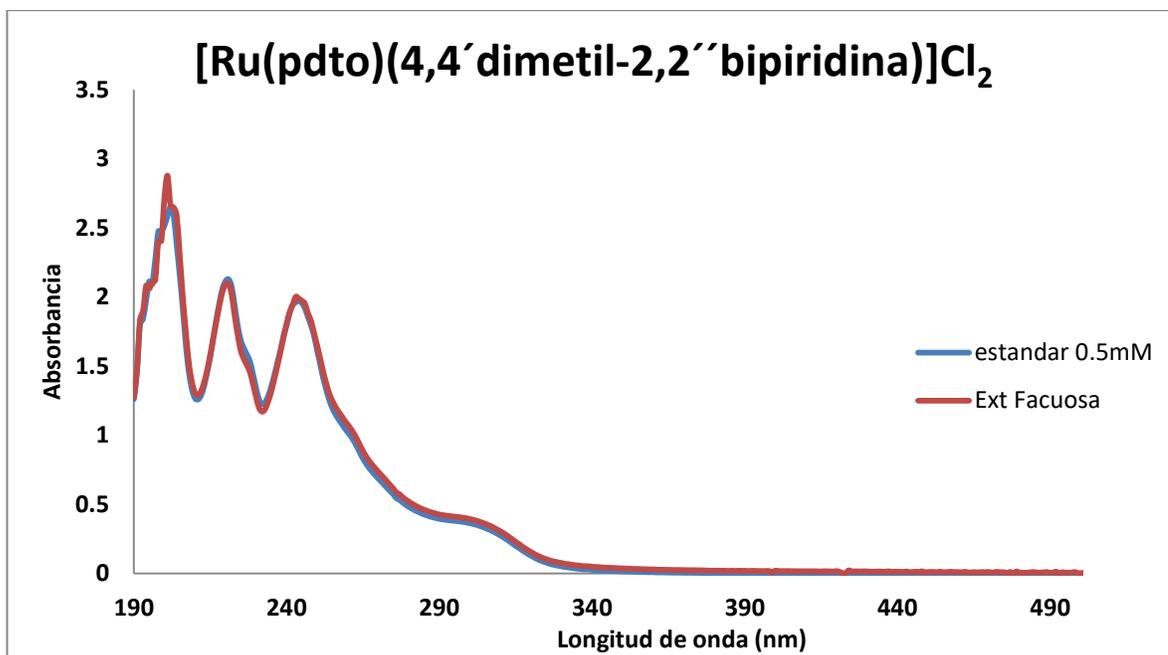


Figura 126. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(4,4'\text{-dimetil-}2,2''\text{bipiridina})\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

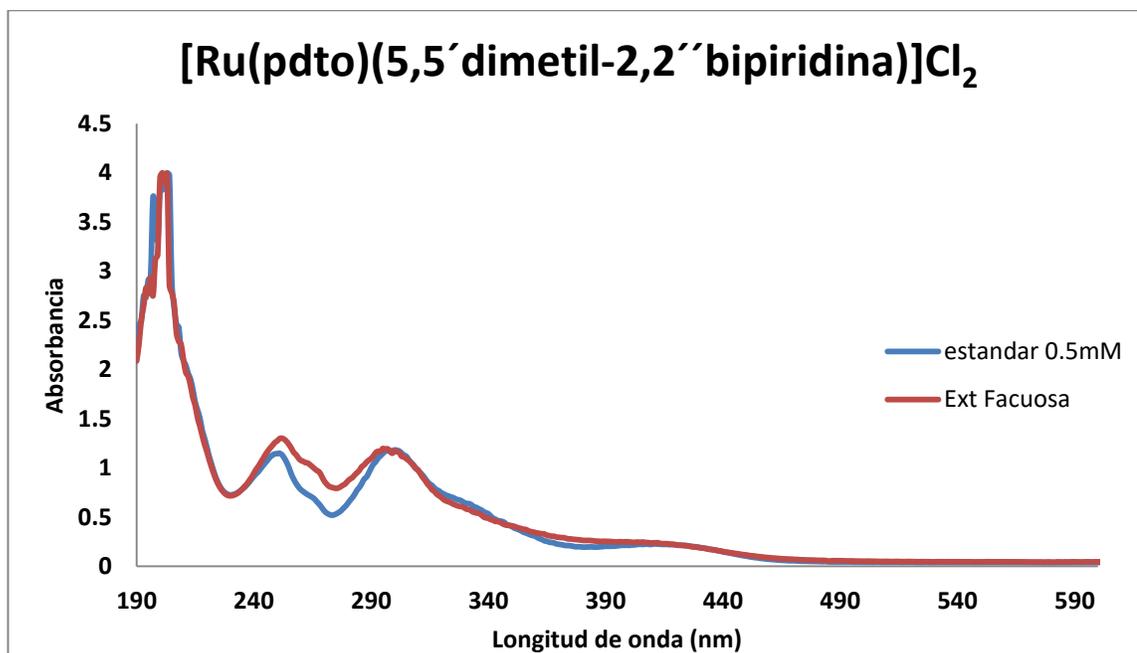


Figura 127. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5,5'\text{-dimetil-}2,2''\text{bipiridina})\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

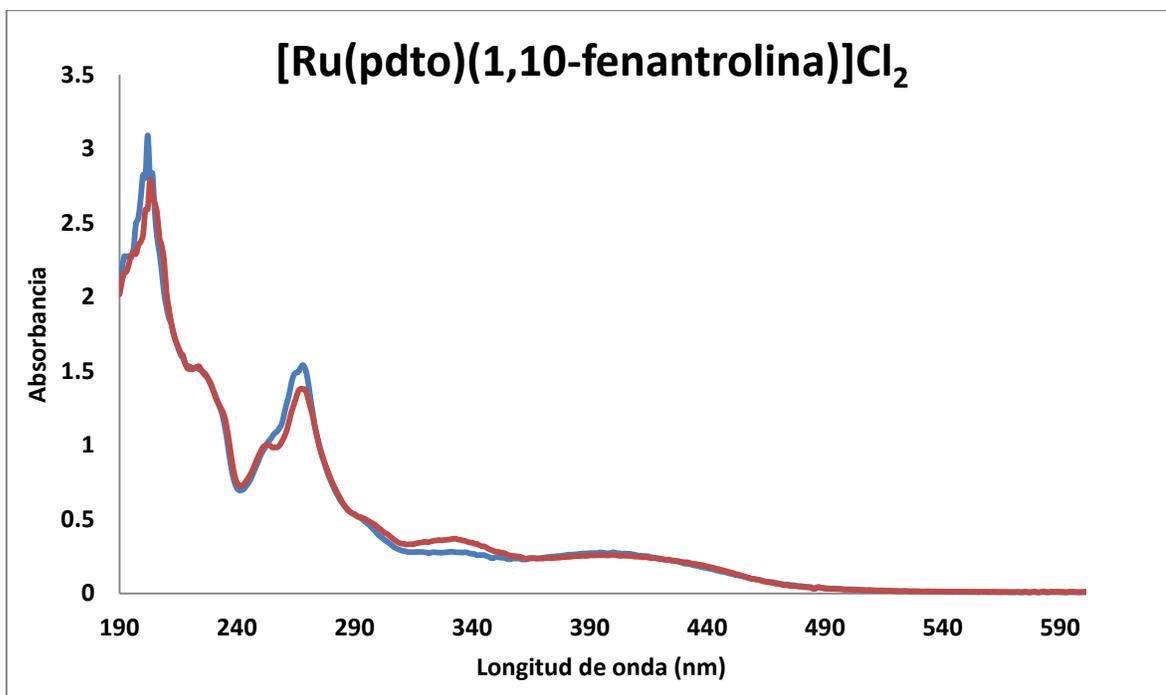


Figura 128. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(1,10-fenantrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

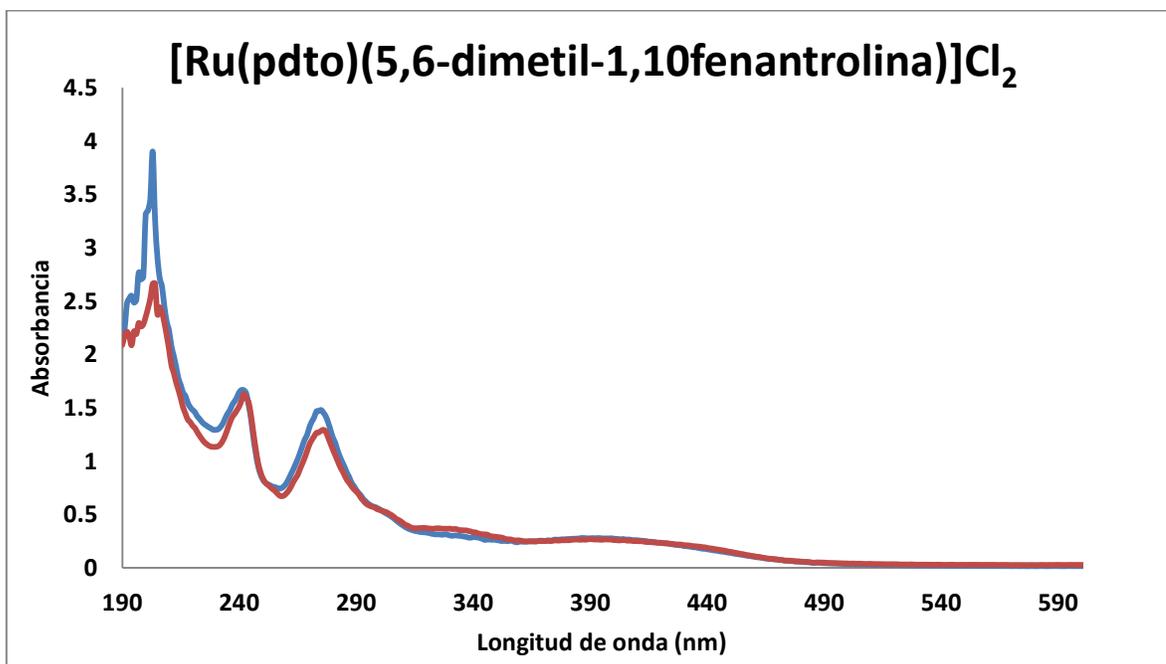


Figura 129. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5,6-dimetil-1,10-fenantrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

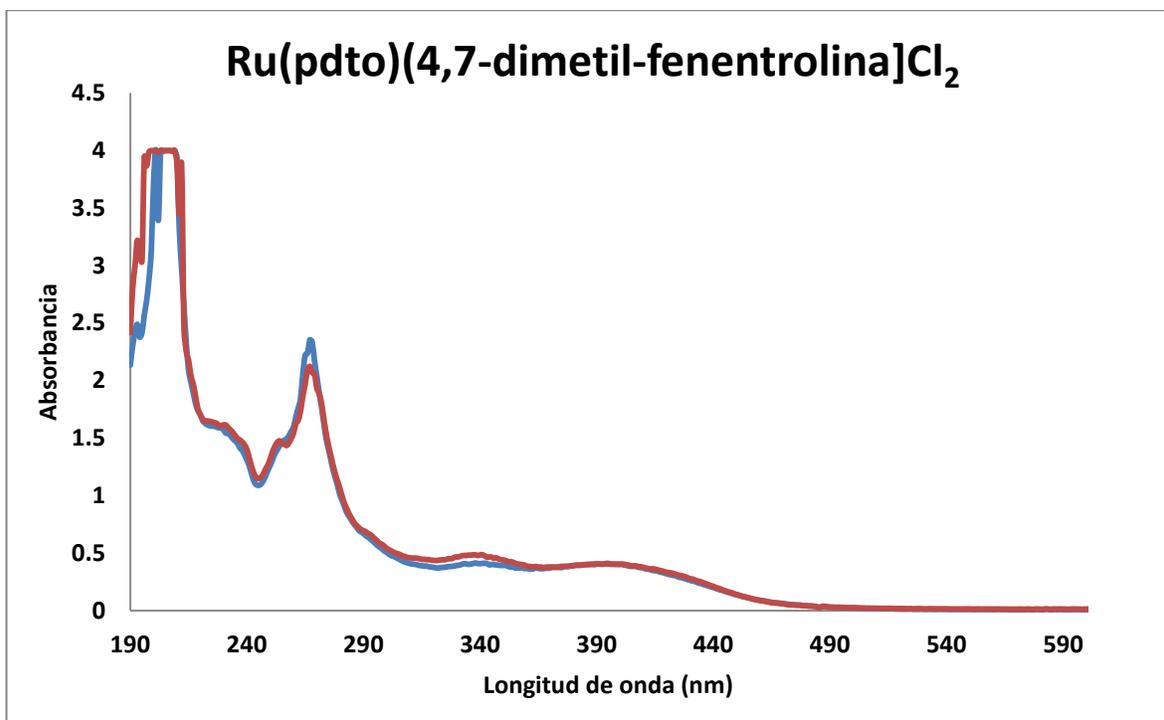


Figura 130. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(4,7-dimetil-1,10-fenentrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

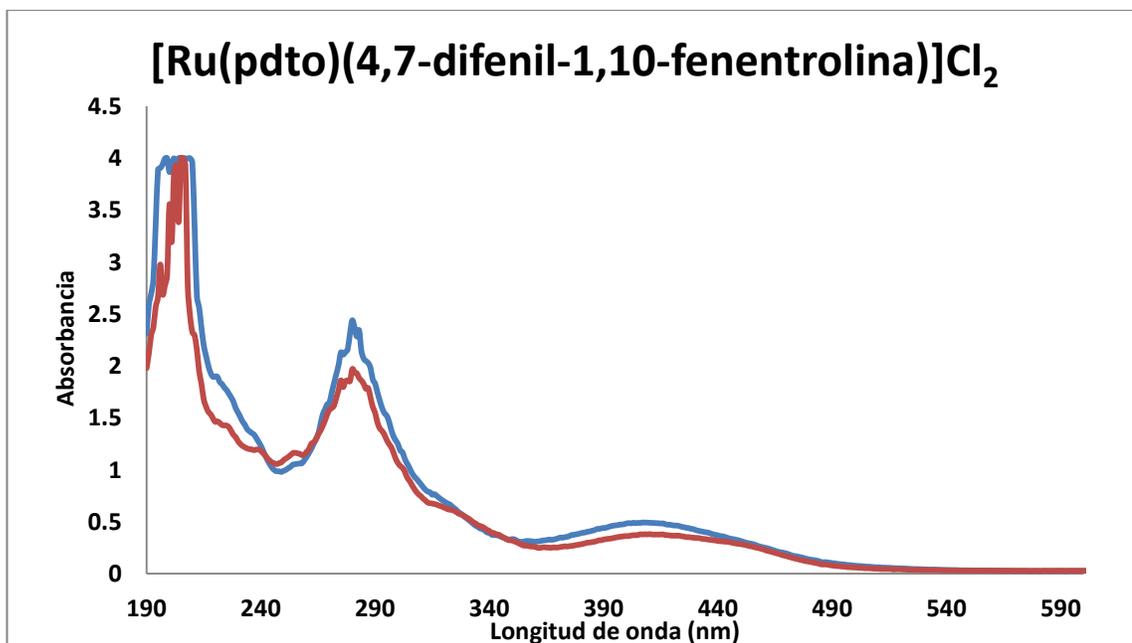


Figura 131. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(4,7-difenil-1,10-fenentrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

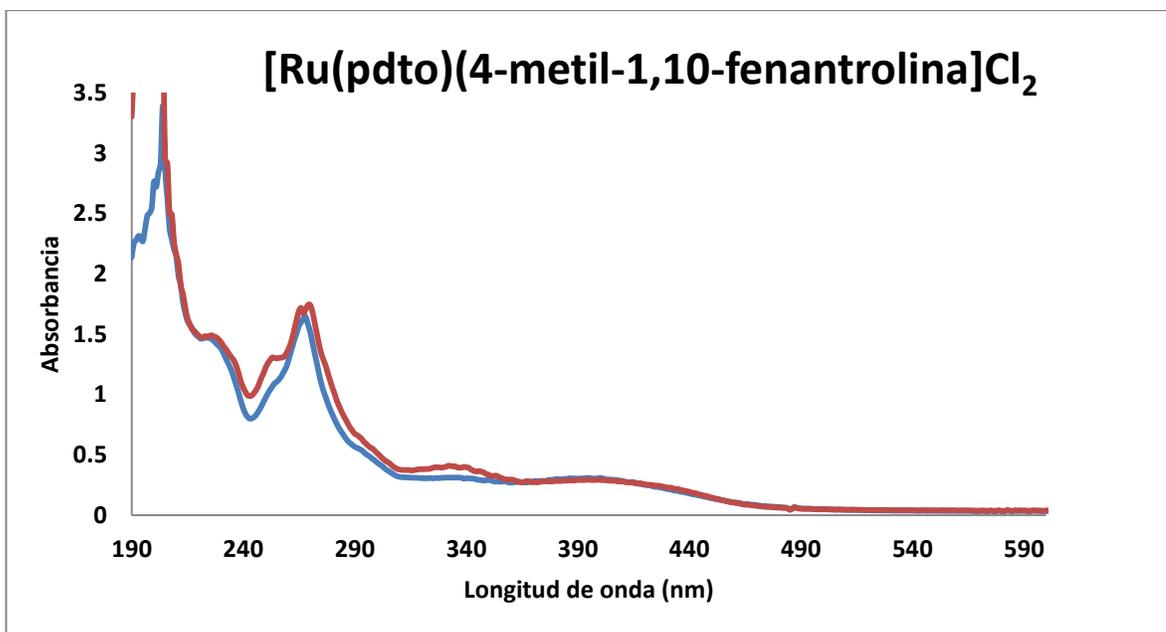


Figura 132. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(4-metil-1,10-fenantrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

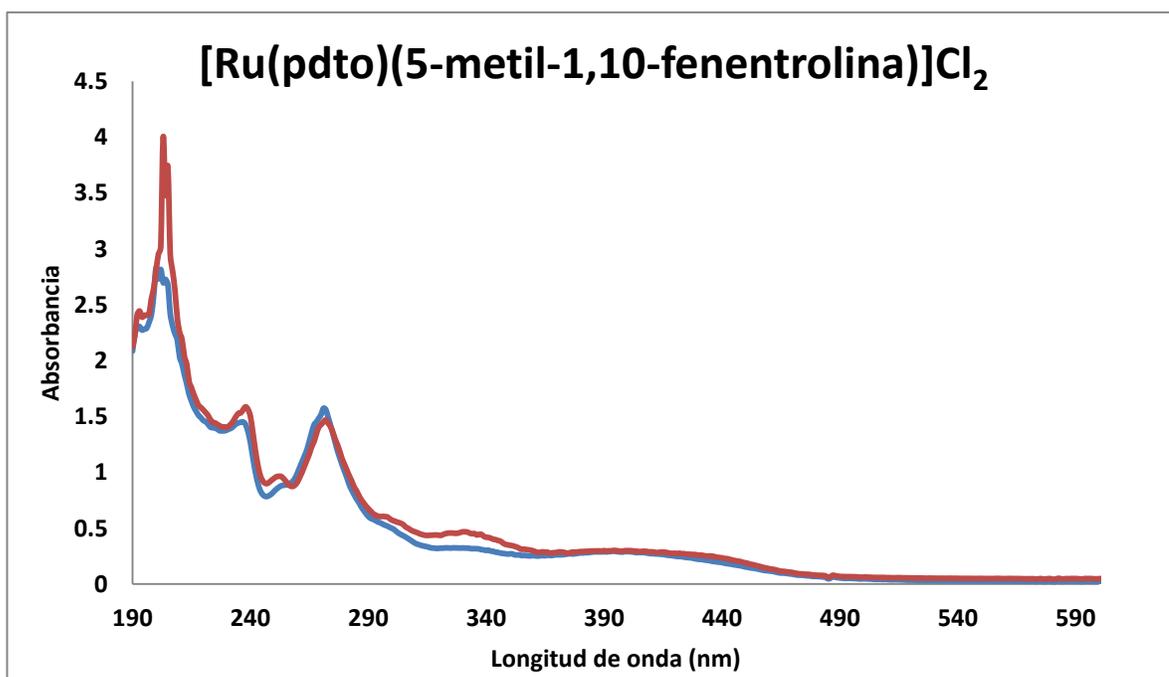


Figura 133. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5-metil-1,10-fenantrolina)]Cl₂ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

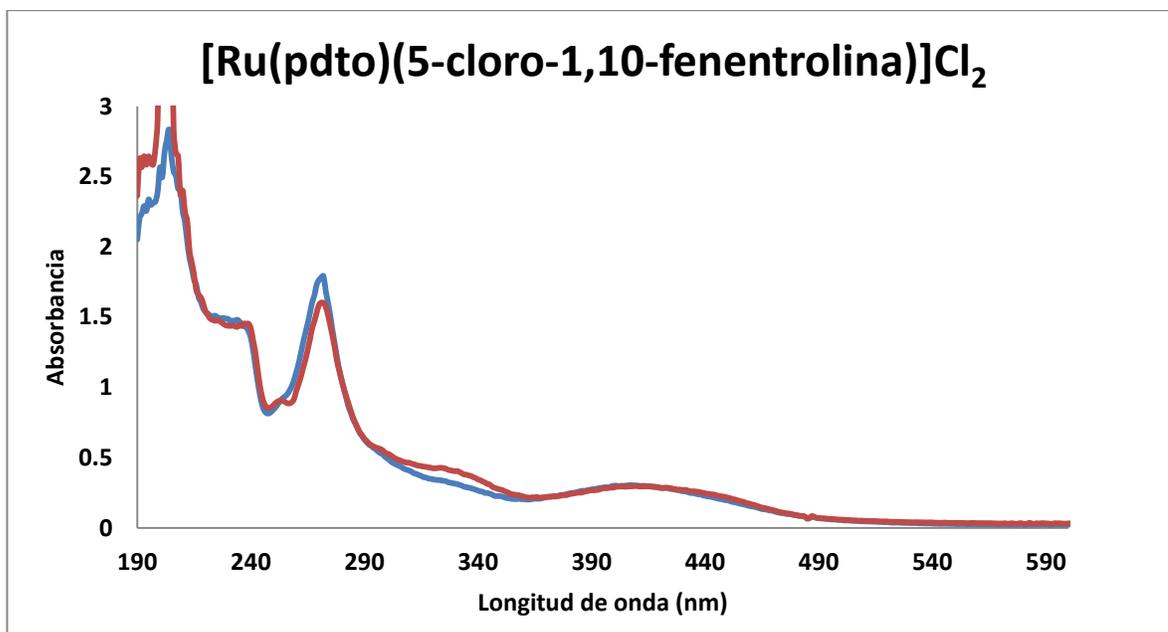


Figura 134. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-cloro-1,10-fenentrolina})]\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

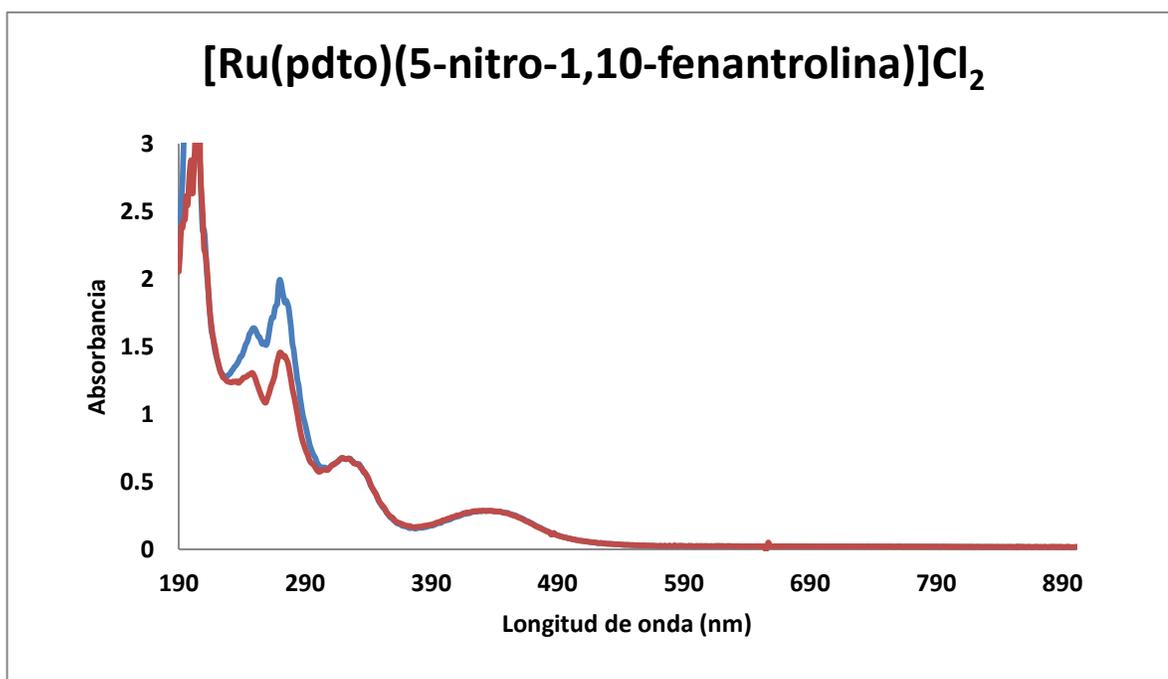


Figura 135. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-nitro-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

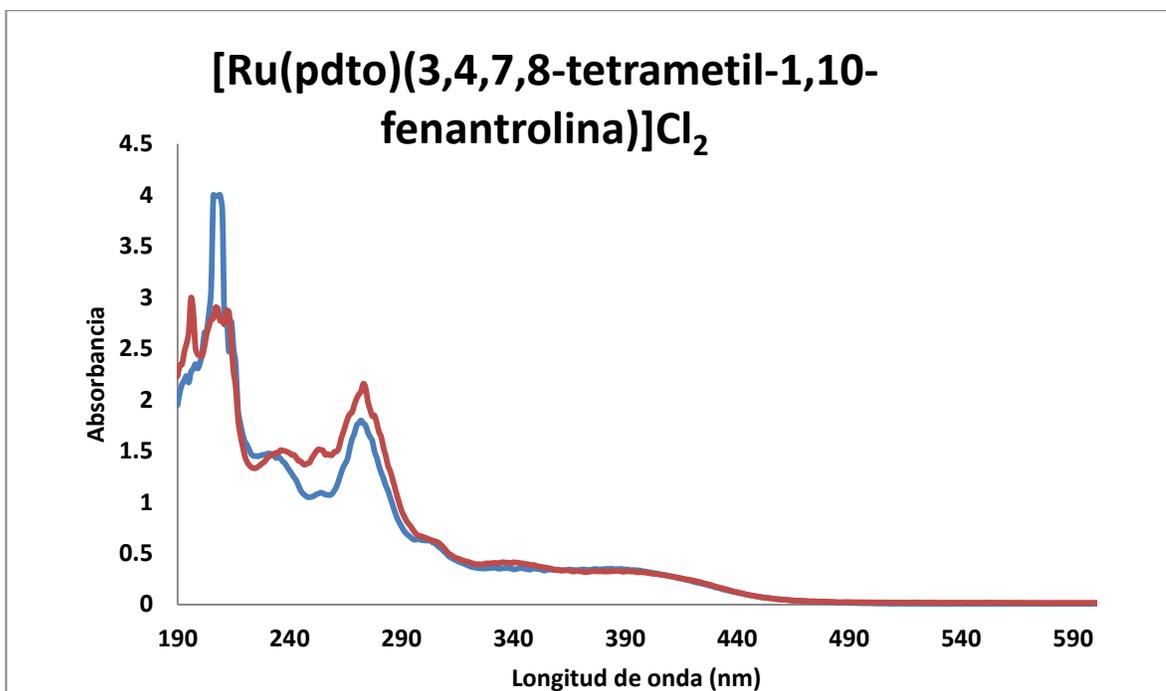


Figura 136. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(3,4,7,8\text{-tetrametil-1,10-fenantrolina})]\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

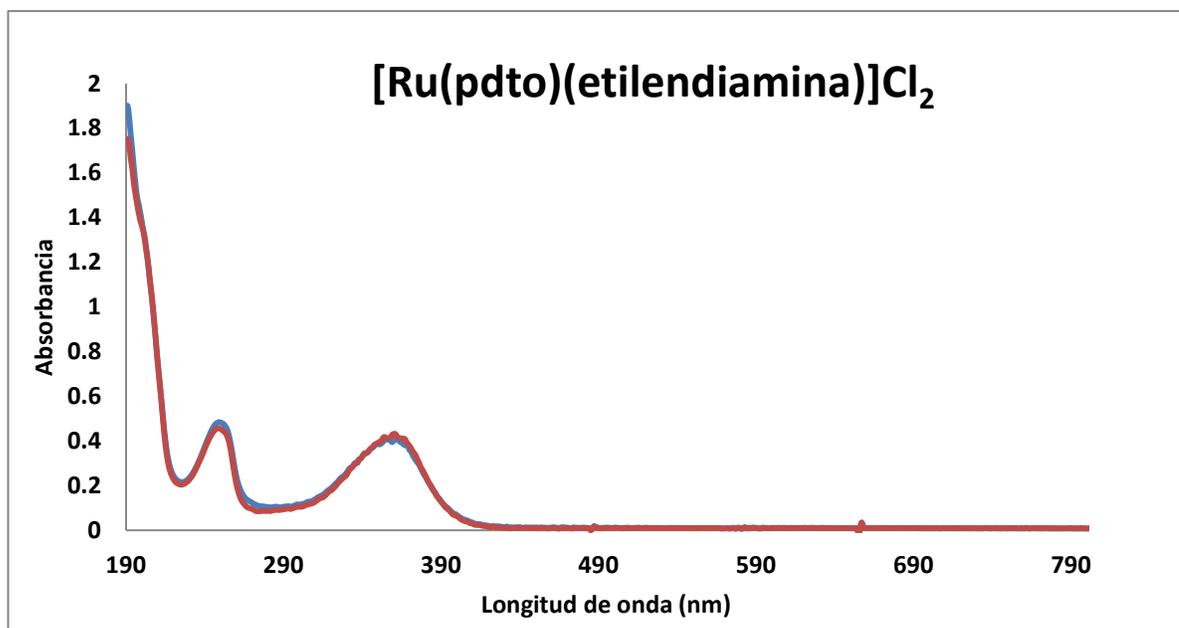


Figura 137. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(\text{etilendiamina})]\text{Cl}_2$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

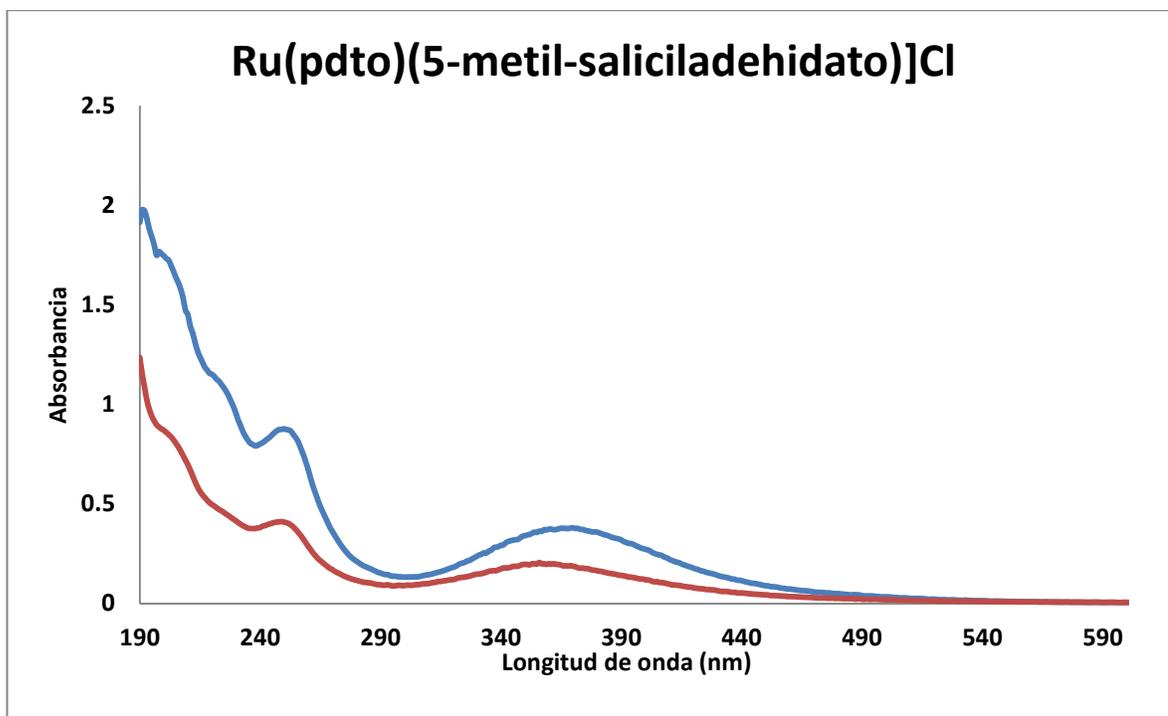


Figura 138. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metil-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

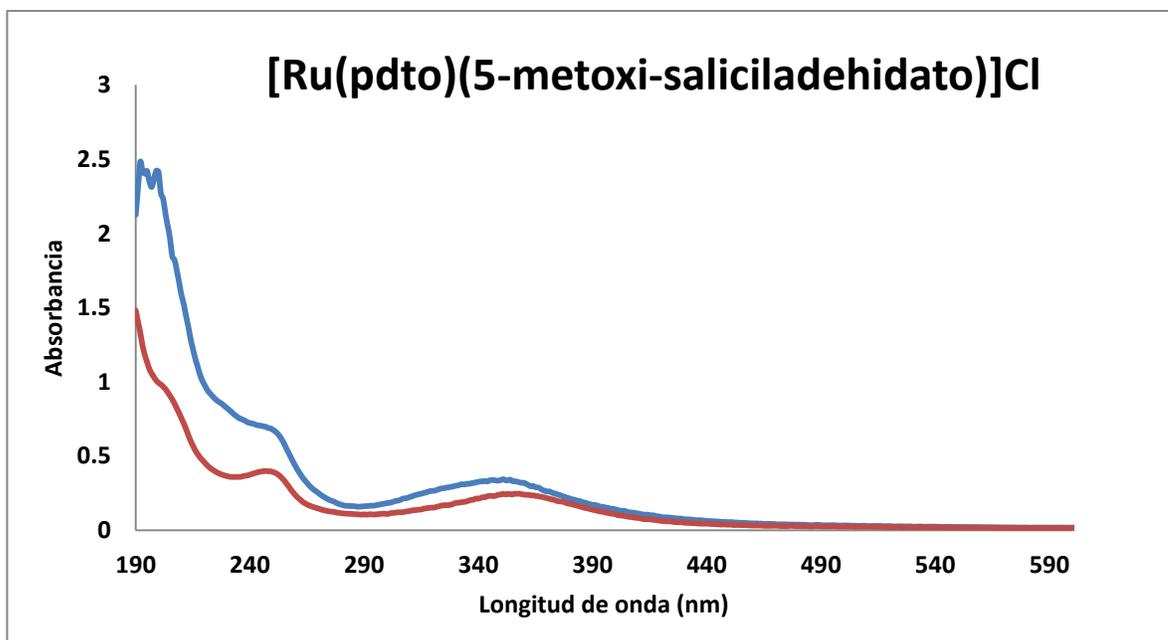


Figura 139. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Ru}(\text{pdto})(5\text{-metoxi-salicilaldehidato})]\text{Cl}$ antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

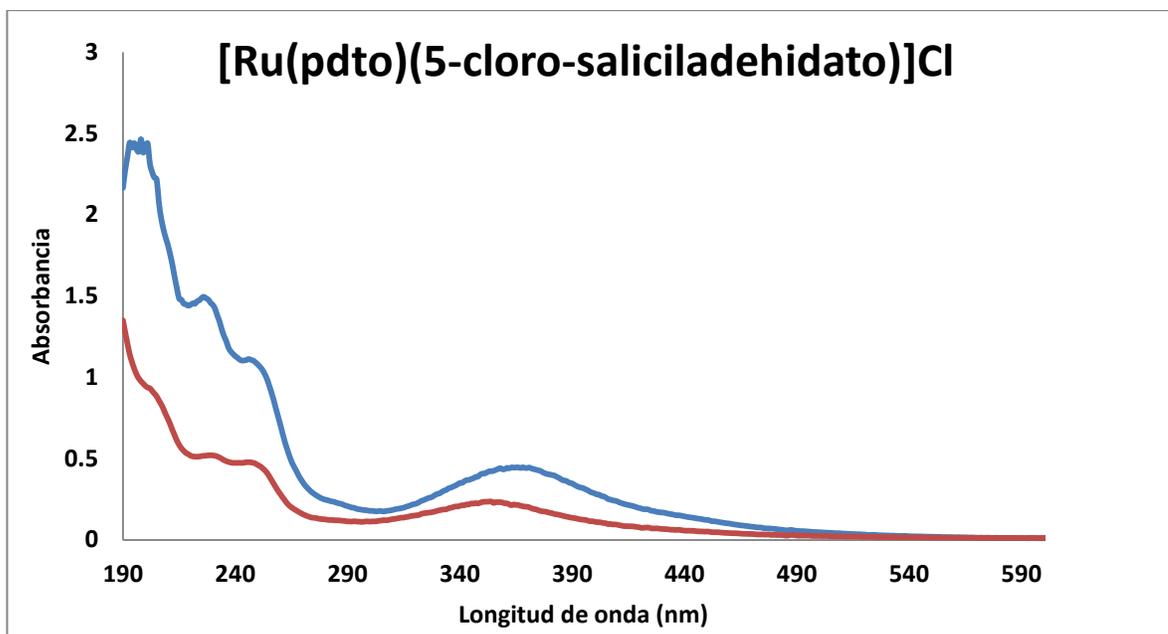


Figura 140. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5-cloro-salicilaldehidato)]Cl antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

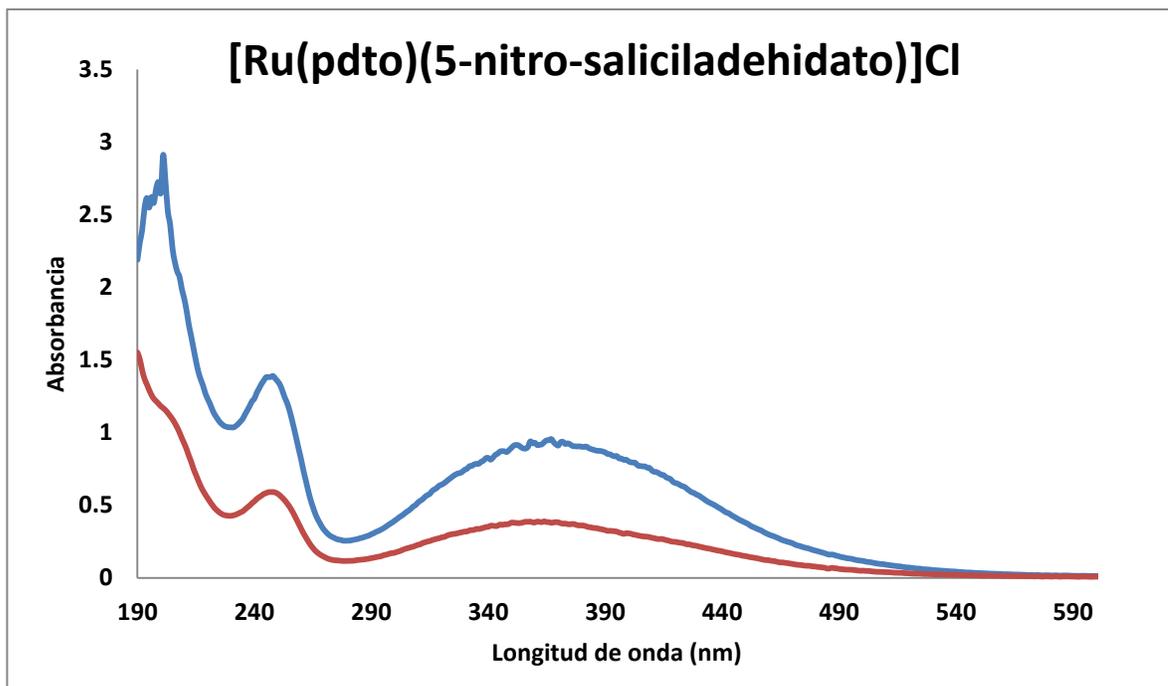


Figura 141. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(5-nitro-salicilaldehidato)]Cl antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

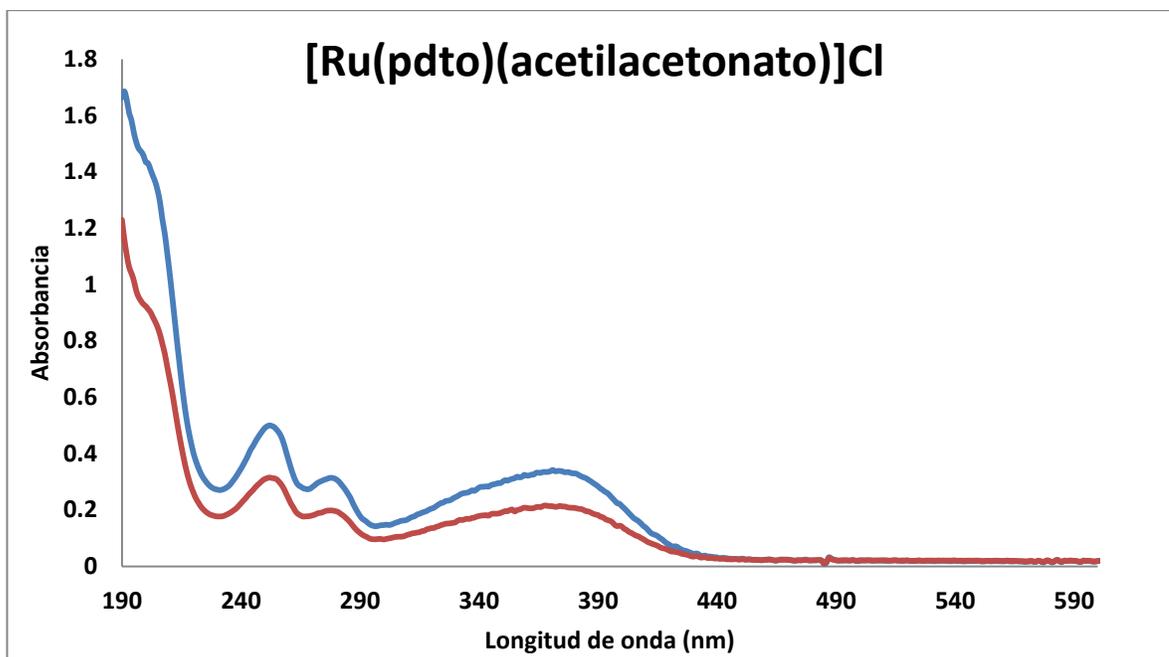


Figura 142. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(acetilacetionato)]Cl antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

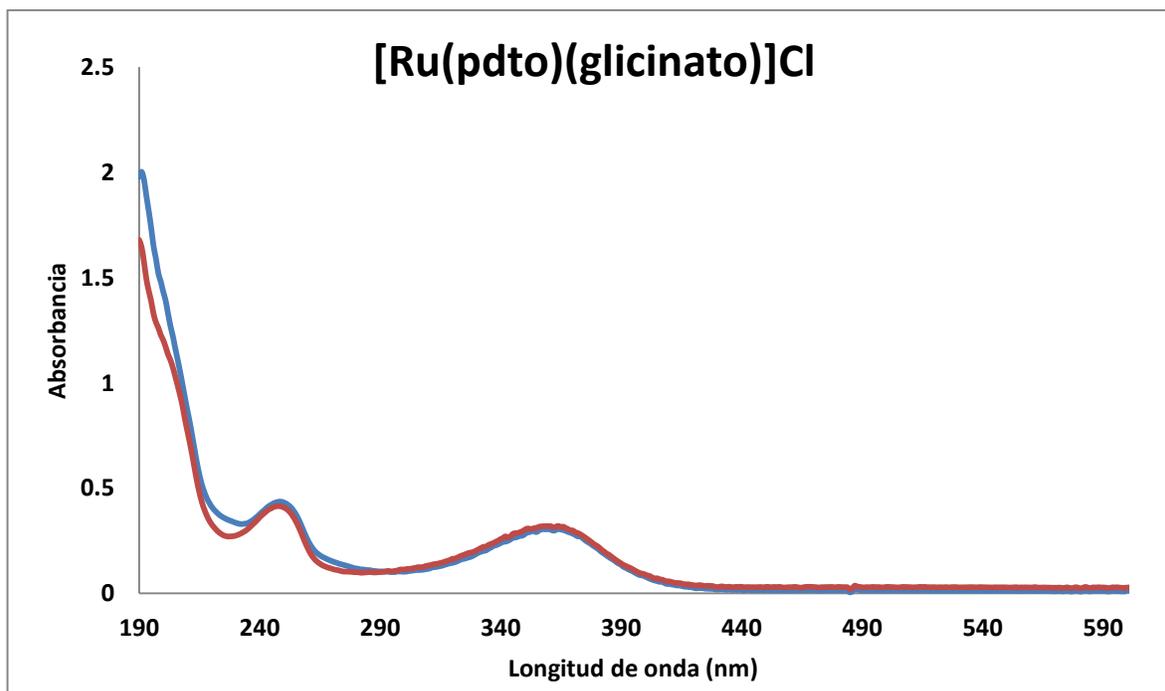


Figura 143. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(glicinato)]Cl antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

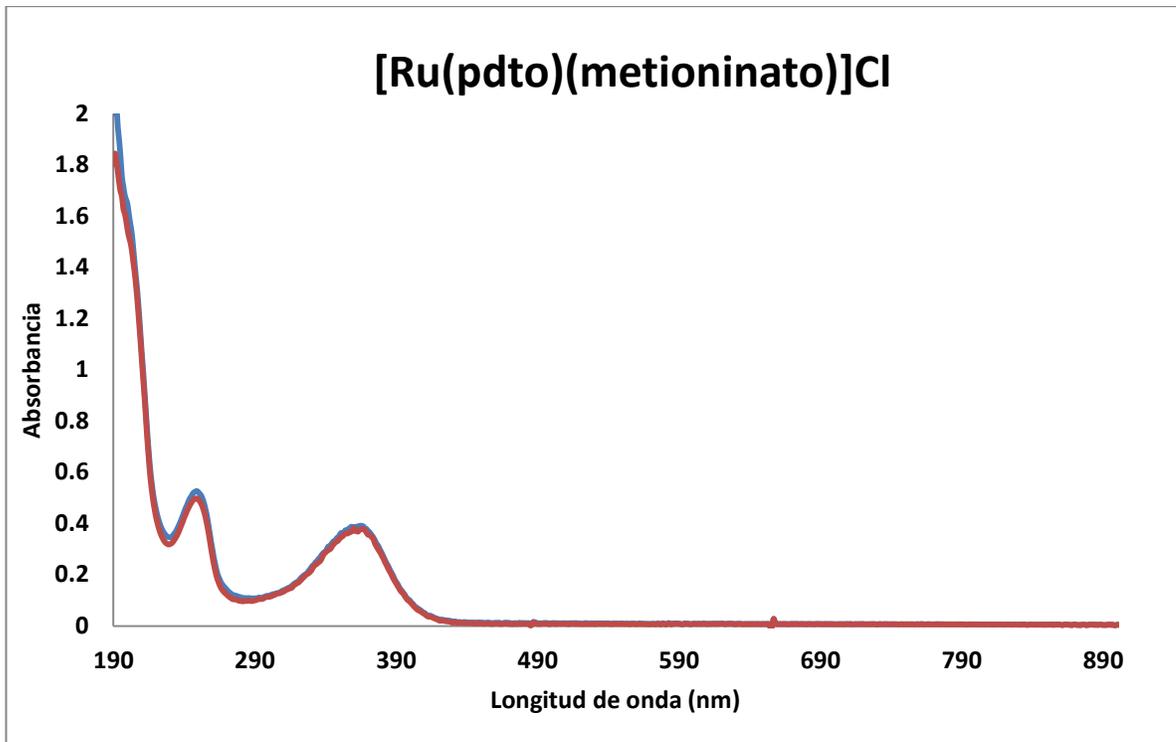
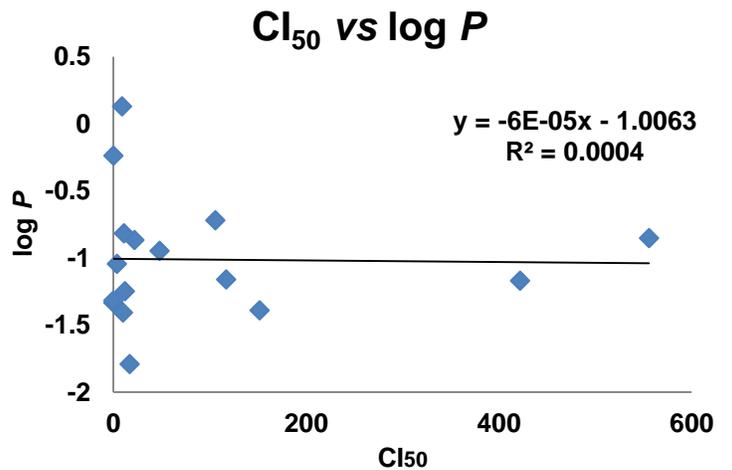
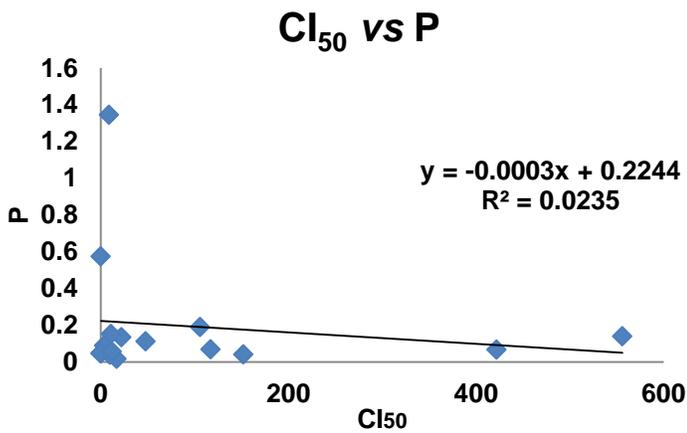
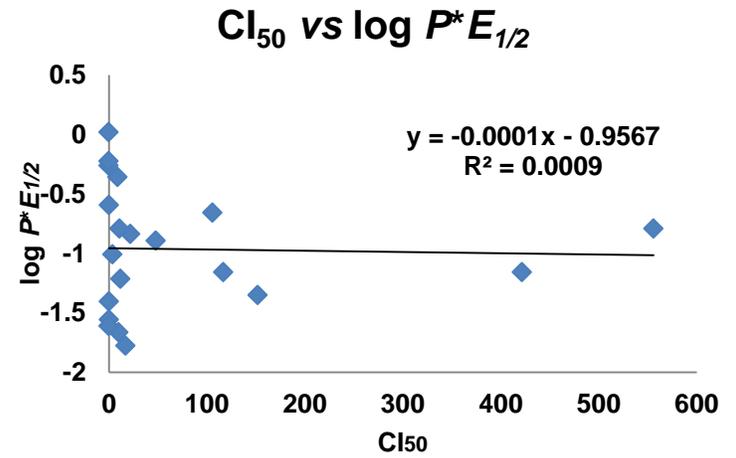
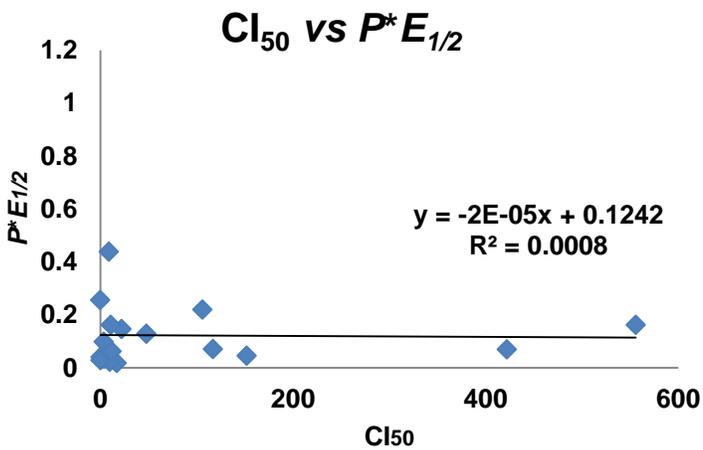
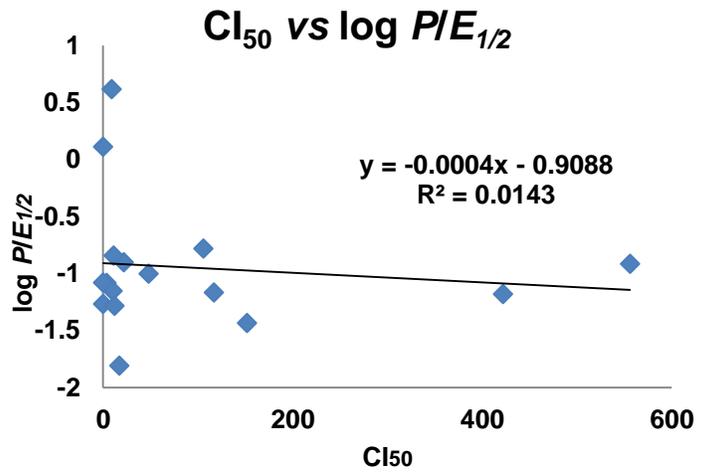
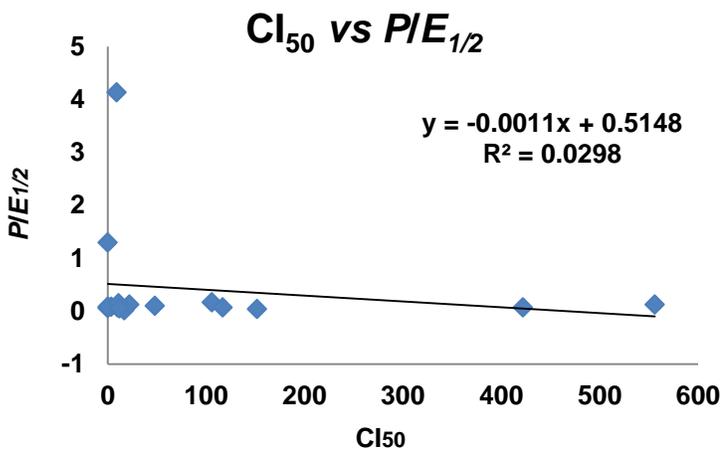
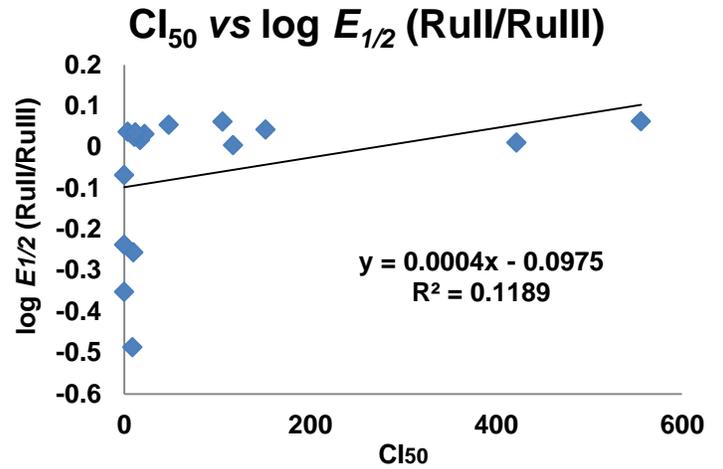
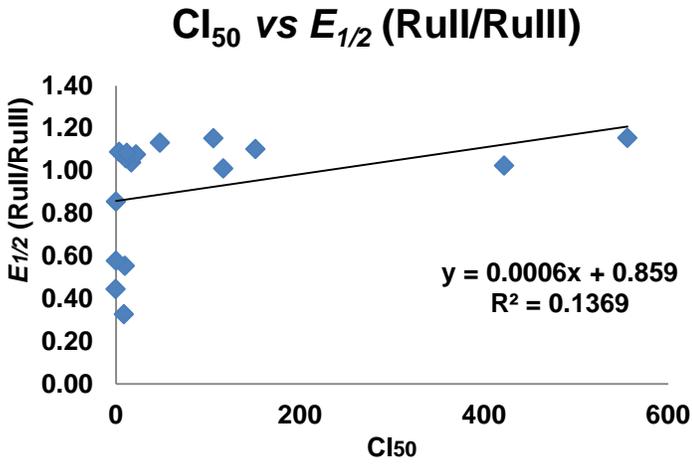
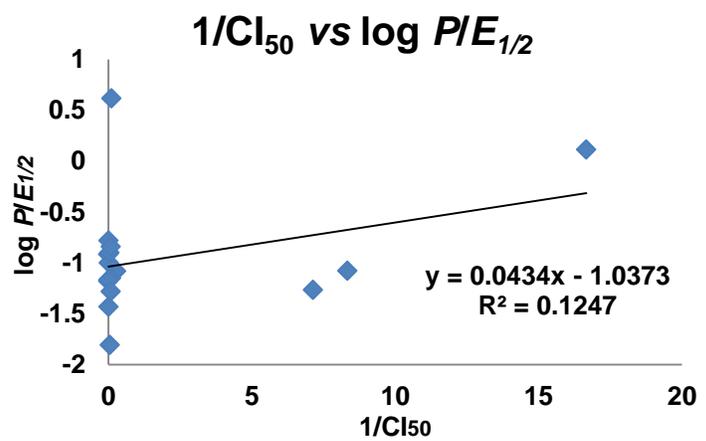
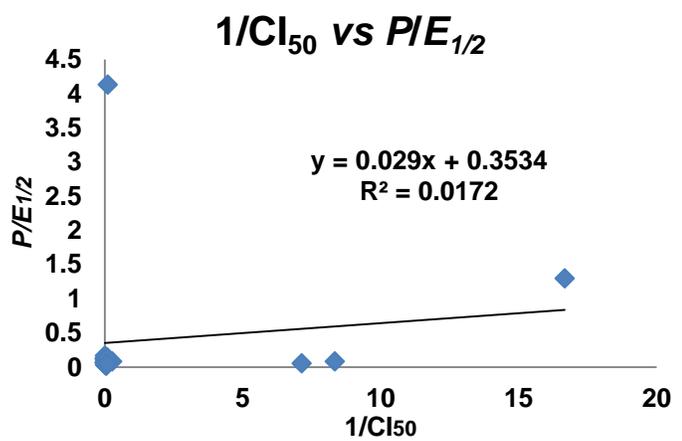
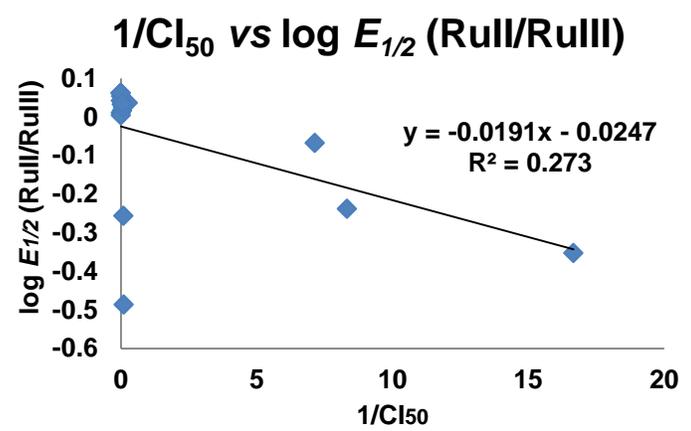
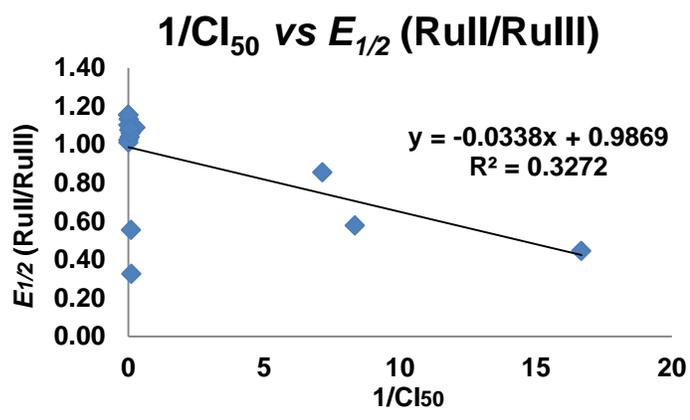
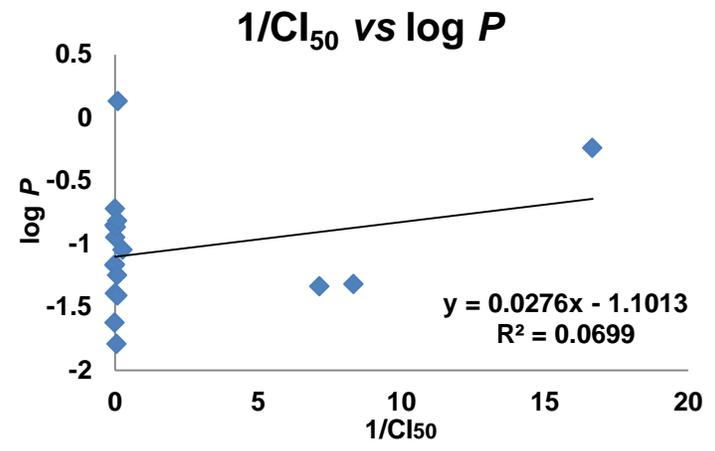
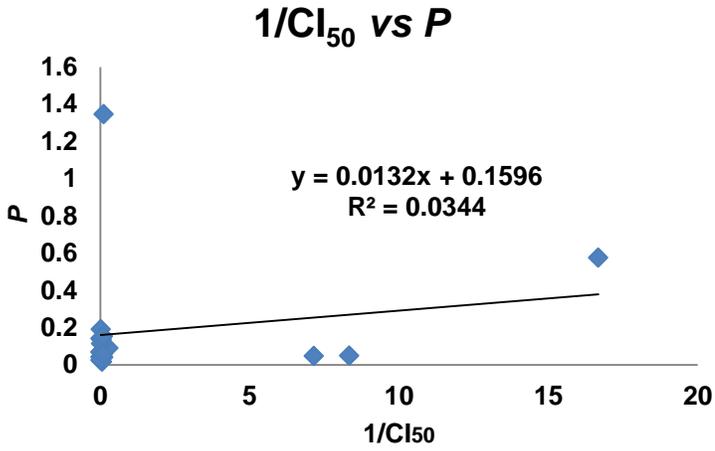


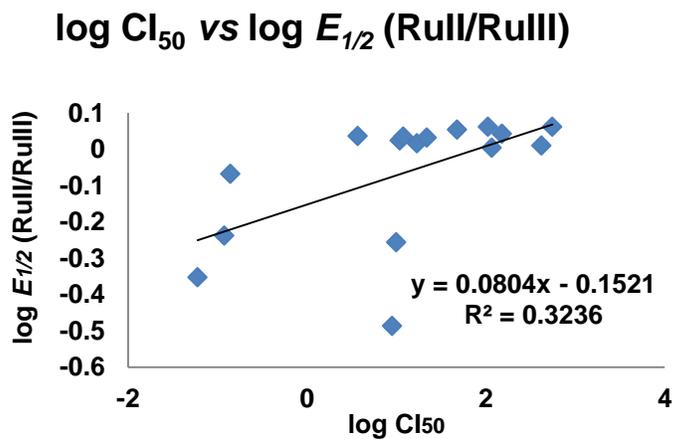
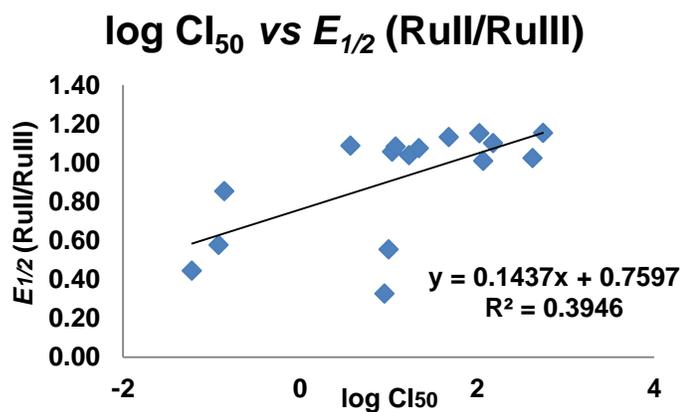
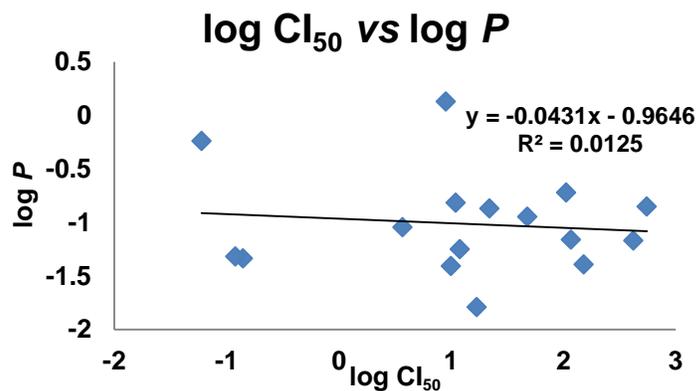
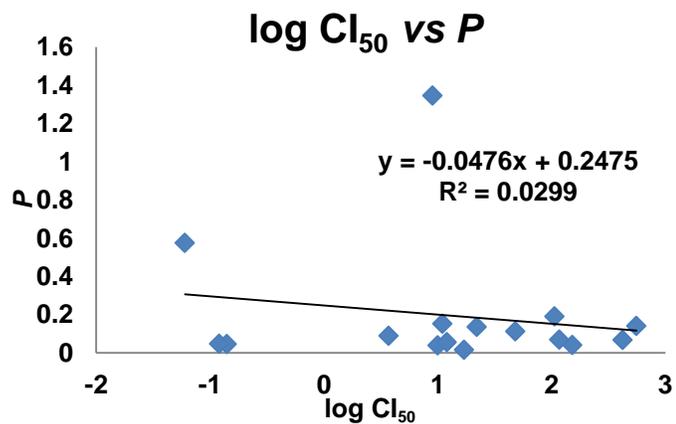
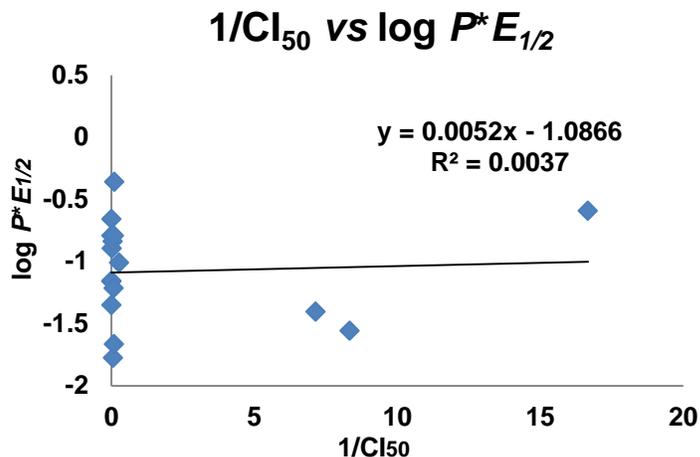
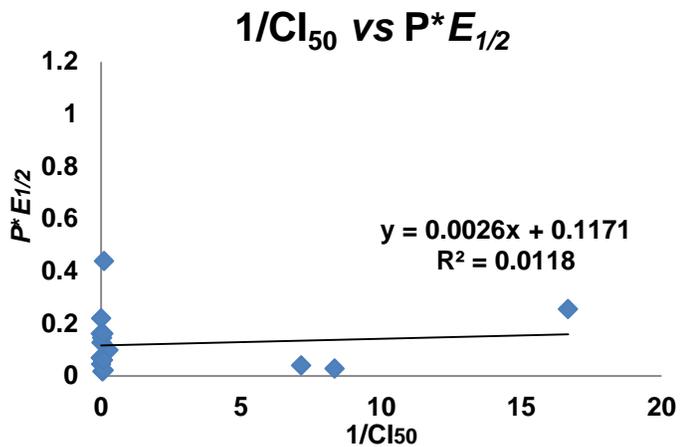
Figura 144. Espectro electrónico del compuesto [Ru(pdto)(metioninato)]Cl antes de la extracción (en azul, concentración conocida 0.1 mmol/L) y después de la extracción (en rojo, concentración desconocida).

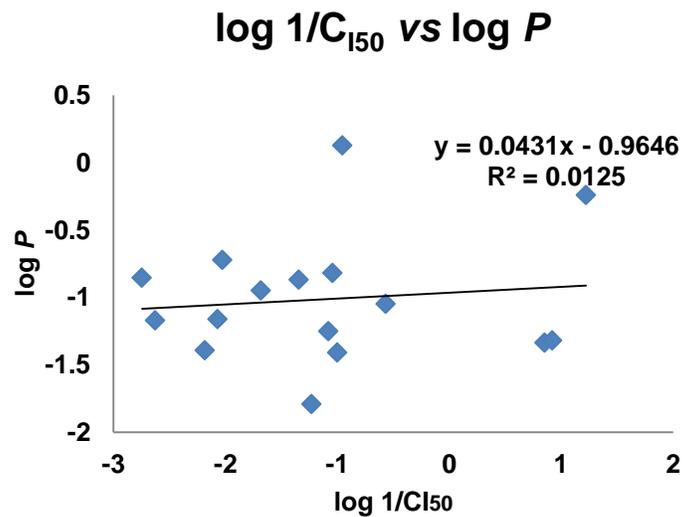
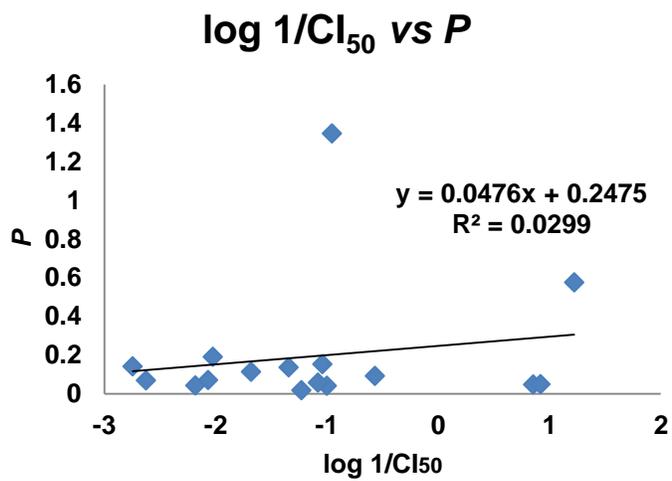
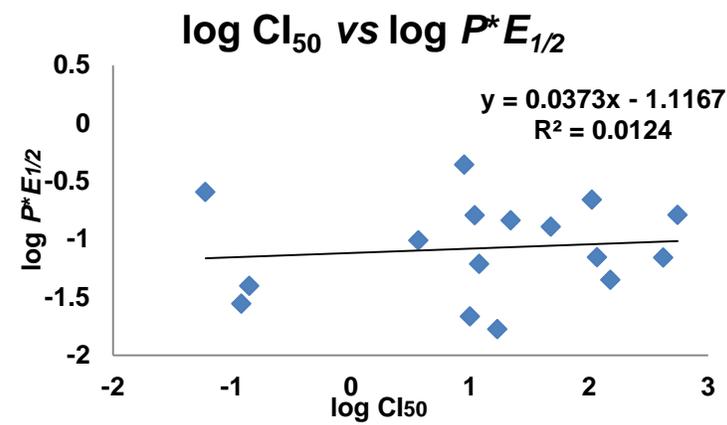
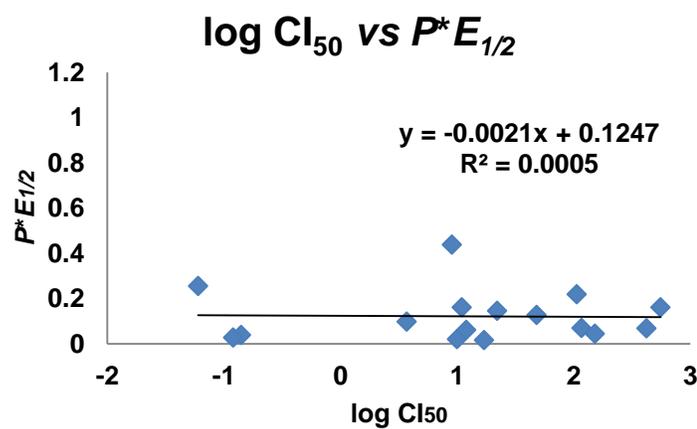
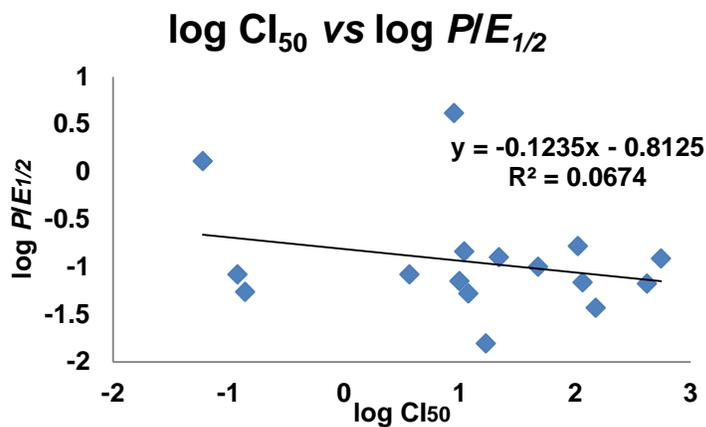
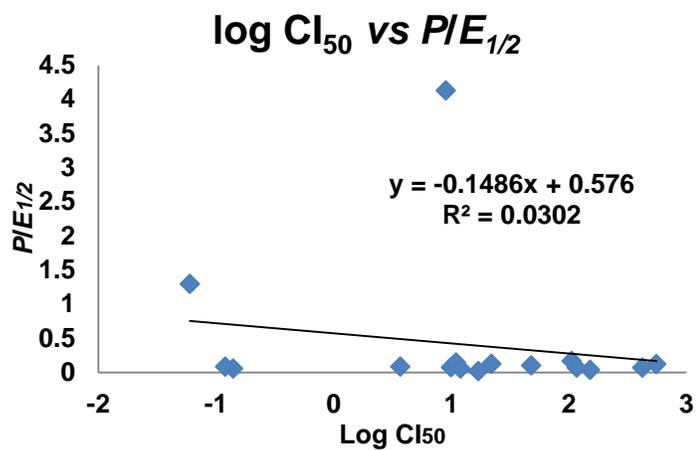
APÉNDICE 6. Relación de parámetros (P y $E_{1/2}$) con la concentración inhibitoria media (Cl_{50}) de trofozoitos de *Entamoeba Histolytica*.



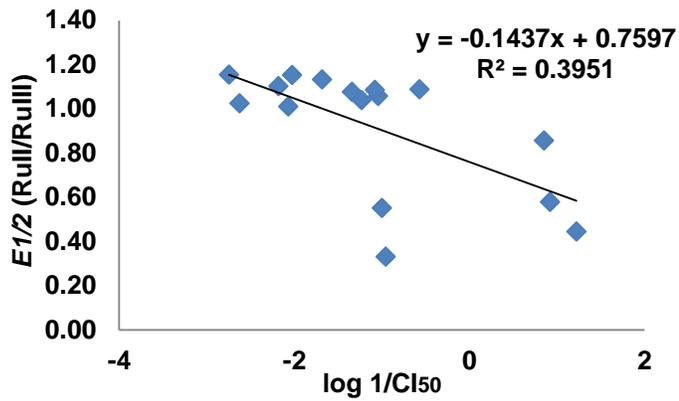




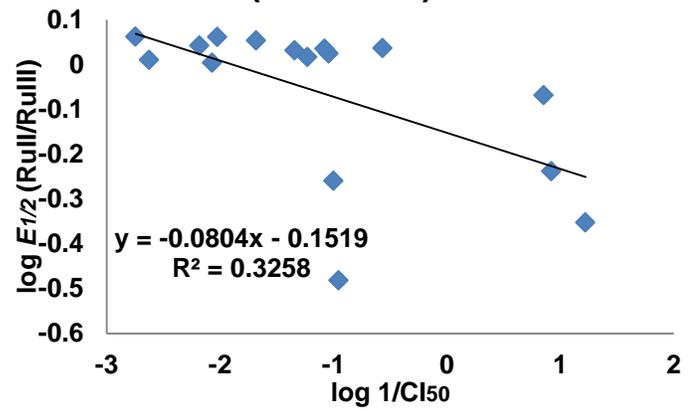




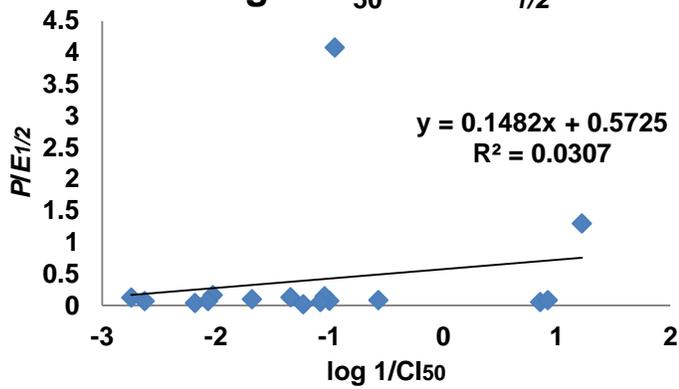
log 1/CI₅₀ vs E_{1/2} (RuII/RuIII)



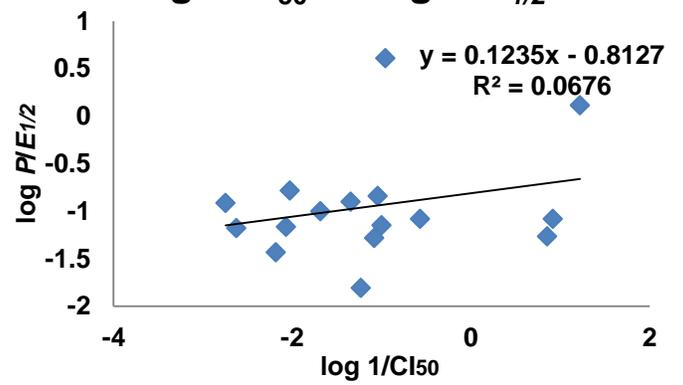
log 1/CI₅₀ vs log E_{1/2} (RuII/RuIII)



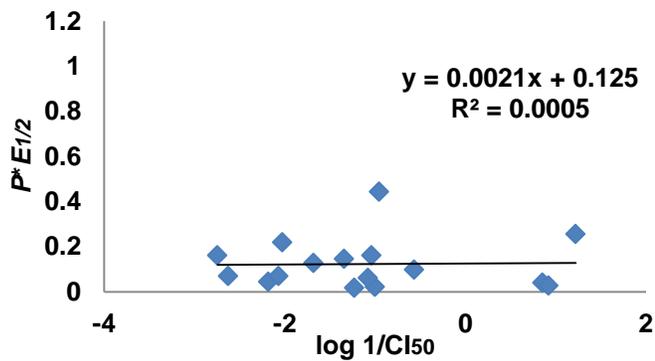
log 1/CI₅₀ vs P/E_{1/2}



log 1/CI₅₀ vs log P/E_{1/2}



log 1/CI₅₀ vs P*E_{1/2}



log 1/CI₅₀ vs log P*E_{1/2}

