



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS CICLOMETALADOS DE RUTENIO CON DERIVADOS DE LA
VERTEPORFINA”**

INFORME DE TRABAJO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. MARÍA ISABEL MURILLO RODRÍGUEZ

DR. RONAN LE LAGADEC
INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM

Ciudad Universitaria, Ciudad de México 2021



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.

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a mis padres Claudia Isabel y Juan José por apoyarme siempre en cumplir mis metas, a mi abuela Ruby y mi hermano Juan José por siempre estar al tanto de mi bienestar.

Al Doctor Ronan Le Lagadec por sus grandes enseñanzas, comprensión y apoyo durante todo este trabajo. También le agradezco permitirme ser parte de su equipo de trabajo.

A mis compañeros de laboratorio, quienes siempre me aportan de su conocimiento y experiencia, así como sus consejos y apoyo.

A mis sinodales, Dra. Noráh Yolanda Barba, Dra. Itzel Guerrero, Dr. Juan Manuel Germán, Dr. Juventino José García y Dr. Alejandro Cordero por sus aportes en la realización de este informe.

Al Instituto de Química y Posgrado en Ciencias Químicas

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por el financiamiento del proyecto A1-S-15068 y por la beca recibida durante toda mi maestría. Número de CVU: 957800.

Al proyecto PAPIIT-UNAM IN207419.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
Generalidades de compuestos ciclotmetalados de rutenio	3
Generalidades del cáncer y tratamientos	4
Ruta Hippo y los inhibidores de YAP / TAZ.....	6
Verteoporina, dipirrinas y aplicaciones biológicas como inhibidores de YAP / TAZ.....	7
Complejos de rutenio en el tratamiento del cáncer	9
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
Propuesta de síntesis	13
Parte experimental.....	14
Reactivos y disolventes	14
Caracterización e instrumentación	14
Síntesis de materias primas.....	15
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19

INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de fármacos anticancerosos basados en metales de transición, con propiedades mejoradas con respecto a los medicamentos a base de platino utilizados actualmente, los compuestos de rutenio han surgido como candidatos prometedores debido a sus atractivas propiedades químicas, y a su menor toxicidad hacia células sanas. Los fármacos a base de platino presentan muy poca selectividad hacia células cancerosas, por lo cual generan efectos secundarios graves, como: neurotoxicidad, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. ^[1]

Por otra parte, la proteína asociada a Yes (YAP) (Yes participa en procesos como proliferación, mantenimiento de los contactos intracelulares normales y motilidad celular) y el coactivador transcripcional con motivo de unión al factor de transcripción PDZ (TAZ), son reguladores transcripcionales altamente relacionados que se activan en las neoplasias malignas humanas. YAP / TAZ son un foco de gran interés en el tratamiento de cáncer, debido a sus funciones biológicas en el desarrollo de tejidos y tumores. En los tumores, YAP / TAZ pueden reprogramar las células cancerosas en células madre cancerosas y promover a la iniciación, progresión y metástasis del tumor. Como tal, YAP / TAZ son blancos terapéuticos atractivos en cáncer y medicina regenerativa. ^[2]

La verteporfina es derivado de la porfirina, es un fotosensibilizador diseñado inicialmente para la terapia contra el cáncer. La verteporfina fue aprobado por la FDA en 2000 y comercializado por Novartis con el nombre comercial: Visudyne. Hoy en día está aprobada por 70 países para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad. La verteporfina presenta una alta citotoxicidad para las células tumorales, inhibiendo el sobrecrecimiento inducido por YAP / TAZ. Sin embargo, este compuesto presentó varios inconvenientes como inhibidor del sobrecrecimiento inducido por YAP, como compuesto altamente fototóxico, inhibidor de la autofagia celular y dar lugar a la oligomerización de proteínas. Como solución a las adversidades presentadas por la verteporfina, se ha reportado que sus derivados, como las dipirrininas, pueden dirigirse directamente a las proteínas YAP / TAZ. Con los nuevos derivados de verteporfina se espera reducir los efectos secundarios producidos por este compuesto. ^[3]

Las dipirrininas son ligantes bidentados aromáticos planos altamente conjugados *N,N*-donadores, análogos a la etilendiamina. Consisten en dos unidades de pirrol unidas por un carbono *sp*² (**Figura 1**). La condensación de pirroles adecuados en presencia de ácido

conduce a cationes de dipirrina, que son precursores de las porfirinas, un grupo de compuestos que se encuentran en todos los seres vivos. [4]

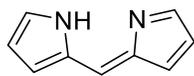


Figura 1. Estructura genérica de la dipirrina.

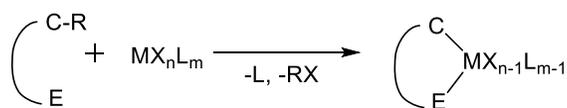
Los compuestos ciclometalados de rutenio se han caracterizado por presentar una alta actividad citotóxica hacia células cancerosas y una alta estabilidad cinética y termodinámica en ensayos biológicos, por lo cual, en este proyecto se propone la síntesis de nuevas dipirrininas y su posterior coordinación a complejos ciclometalados de rutenio.

ANTECEDENTES

Generalidades de compuestos ciclotmetalados de rutenio

Los complejos de rutenio ofrecen una amplia gama de estados de oxidación, que son accesibles química y electroquímicamente (desde el estado de oxidación -2 en $[\text{Ru}(\text{CO})_4]^{2-}$ hasta $+8$ en RuO_4). El rutenio(II) se destaca por tener una química extensa, la cual puede dar lugar a complejos diamagnéticos hexacoordinados. Por lo tanto, la aplicación de los complejos de rutenio como reactivos redox, en diferentes reacciones químicas, es de gran interés. La estabilidad termodinámica del rutenio en varios estados de oxidación y la naturaleza a menudo reversible de sus pares redox hacen que los complejos de rutenio sean objetivos atractivos de estudio. Los complejos de rutenio exhiben una gran cantidad de aplicaciones en diversos campos, como en síntesis orgánica, catálisis y medicina. ^[5] La amplia gama de potenciales redox que presentan los complejos de rutenio les permite interactuar con biomacromoléculas y han sido estudiados como mediadores muy eficientes para la transferencia de electrones hacia o desde sitios activos, oxidados o reducidos de enzimas redox [58-60]. Se han reportado derivados ciclotmetalados de *N,N*-dimetilbencilaminas sustituidas en anillo con potenciales redox controlados como potentes mediadores del transporte de electrones bioelectroquímicos. ^[9]

Un compuesto ciclotmetalado es un compuesto organometálico que se caracteriza por presentar un ligante bidentado, el cual consta de dos enlaces característicos: un enlace entre un átomo central metálico y un átomo de carbono (M-C), y otro enlace covalente coordinado entre el átomo central metálico y un heteroátomo (M-E), con los cuales forma un ciclo E, C, M (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción de ciclotmetalación, los átomos E, C y M forman un ciclo. E = N, O, P, S, As, Se, C; arilo, alqueno; R = H, CR₃, OR, SiR₃.

El primer compuesto ciclotmetalado conocido fue obtenido por Kleinman y Dubeck en 1963 a partir de azobenceno y níqueloceno. ^[10] Desde esta fecha ha crecido el interés por el estudio de las reacciones de ciclotmetalación. Los compuestos ciclotmetalados son de gran importancia en la química organometálica, ya que una amplia variedad de compuestos ciclotmetalados involucra ligantes que contienen anillos aromáticos, sustituidos o no sustituidos, unidos a grupos con heteroátomos, lo que conlleva a una diversidad de compuestos ^[11] (**Figura 2**).

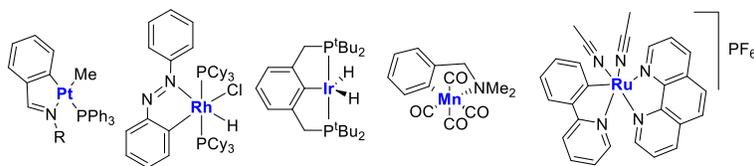


Figura 2. Ejemplos de compuestos ciclometalados. ^[12]

Los metalociclos más comunes son aquellos que contienen como heteroátomo nitrógeno o fósforo, así mismo, se encuentran metalociclos con oxígeno o azufre. Algunos de los iones metálicos que forman un mayor número de complejos ciclometalados son aquellos con una configuración d^6 (Ru(II), Mn(I), Fe(II), Os(II)) y d^8 (Co(I), Rh(I), Ir(I), Pd(II), Pt(II)). ^[13]

Los compuestos a base de metales de transición se están investigando intensamente como posibles medicamentos contra el cáncer alentados por las propiedades físico-químicas intrínsecas de los metales de transición y los éxitos duraderos de los medicamentos a base de platino. Se ha demostrado que los compuestos ciclometalados de rutenio son candidatos a fármacos anticancerosos sorprendentemente estables y versátiles en mecanismos de acción citotóxicos, selectivos hacia células cancerosas. Se destaca el papel del enlace C-Ru, que se estabiliza por enlaces dativos intramoleculares, en la citotoxicidad de estos compuestos, la cual suele ser hasta dos o tres órdenes de magnitud mayor que la de las especies relacionadas estructuralmente que carecen del enlace C-Ru. ^[14]

Generalidades del cáncer y tratamientos

El cáncer es un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento descontrolado y la diseminación de células anormales. El cáncer es una enfermedad agresiva difícil de tratar, siendo las mutaciones, en cientos de genes diferentes, las que contribuyen al mayor reto para el tratamiento de estas enfermedades. Además, el cáncer puede afectar una amplia gama de células (por ejemplo, epiteliales, estromales y sanguíneas) y órganos en el cuerpo. ^[15]

Una característica patológica esencial del cáncer es la angiogénesis tumoral, la cual consiste en un proceso de crecimiento y formación de nuevos vasos sanguíneos sobre los preexistentes. La angiogénesis es crucial para el crecimiento y la propagación de las células tumorales, que ocurre en las primeras etapas del desarrollo del tumor. La metástasis es otro aspecto crítico del cáncer, la cual consta de varios pasos que hace que las células tumorales migren del tumor primario a un segundo sitio para comenzar la colonización y el crecimiento de un nuevo tumor. ^[16]

Según la Organización Mundial de la Salud hay más de 100 tipos diferentes de cáncer, ya que cualquier parte del cuerpo puede desarrollar esta enfermedad. La diferencia entre cada enfermedad está en sus requerimientos metabólicos, los cuales dependen del tipo de célula

y del tipo de tejido en donde se localice. ^[17] Entre los cánceres más agresivos se encuentra el cáncer de pulmón, de seno y el cáncer gástrico.

Las modalidades tradicionales de tratamiento del cáncer comprenden la cirugía (el tumor sólido es físicamente removido) en primera instancia, siguiendo la radioterapia y quimioterapia, aunque estos últimos tratamientos suelen realizarse en conjunto. ^[18] La radioterapia mata las células tumorales utilizando rayos X o gamma, generando un daño irreparable del ADN causado por la ruptura de doble cadena. ^[19] El mayor inconveniente de la radioterapia es que daña también tejidos sanos. ^[20] La quimioterapia es el tratamiento que utiliza medicamentos para detener el crecimiento de las células cancerosas, ya sea destruyéndolas o impidiendo que se multipliquen. La quimioterapia se puede administrar por vía oral, inyección, o tópica, según el tipo y la etapa del cáncer que se esté tratando. Puede administrarse solo o con otros tratamientos, como cirugía, radioterapia o terapia biológica. La quimioterapia emplea, en muchos casos, fármacos derivados de platino que ejercen sus propiedades citotóxicas a través de la formación de aductos con el ADN, que activan varias vías de transducción y señalización que conducen a la muerte celular o a la detención del crecimiento celular. ^[21] Los medicamentos citotóxicos empleados como el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, también dañan inevitablemente los tejidos sanos ^[22]. Además, estos medicamentos presentan efectos secundarios, tales como ototoxicidad, enfermedad cardiovascular, neurotoxicidad, infertilidad, nefropatía y daño hepático crónico. ^[23] Uno de los mayores desafíos con los agentes quimioterapéuticos es combatir la resistencia que se genera. La resistencia a los medicamentos es un fenómeno bien conocido que se produce cuando las enfermedades se vuelven tolerantes a los tratamientos farmacéuticos.

Por otro lado, han surgido varias estrategias novedosas que muestran un gran potencial en la terapia contra el cáncer. Estos incluyen la terapia fotodinámica (PDT) y la terapia fototérmica (PTT), ambas como parte de la quimioterapia. La PDT se basa en el desarrollo de fotosensibilizadores (PS) para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), como el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), que puede provocar fototoxicidad y destruir las células. ^[24] La PTT utiliza compuestos absorbentes de luz (PS), los cuales después de ser localizados en el tumor, se realiza foto-irradiación localizada. La PTT tiene ventajas similares a la PDT, pero funciona mediante un mecanismo diferente. En PTT el agente fototérmico inyectado convierte la fotoenergía en energía térmica bajo la excitación de la luz, lo que lleva a la ablación térmica de las células cancerosas. De manera similar, un solo tratamiento con PTT generalmente no puede lograr un buen efecto terapéutico debido a su limitada eficiencia de conversión fototérmica, la escasa penetración de la luz en los tejidos y la baja estabilidad fototérmica. ^[25, 26] Además de los tratamientos regulares, la terapia génica ^[27] y la nanomedicina ^[28] han presentado resultados muy prometedores en la lucha contra el cáncer.

Ruta Hippo y los inhibidores de YAP / TAZ

La vía toma su nombre de uno de sus componentes clave de señalización: la proteína quinasa Hippo (Hpo). Las mutaciones en este gen conducen a un crecimiento excesivo de tejido, o un fenotipo similar al de un "hipopótamo". La vía Hippo es una cascada de señalización que controla el tamaño de los órganos mediante la regulación de la proliferación celular y la apoptosis. Los primeros vínculos entre Hippo y la organogénesis se derivaron de la evidencia de que la supresión de dicha vía condujo al crecimiento excesivo de tejido, como resultado del aumento de la proliferación celular y la disminución de la muerte celular. [29] Los componentes centrales de la vía Hippo comprenden un módulo regulador de quinasa y un módulo transcripcional. El módulo transcripcional abarca dos parámetros estrechamente relacionados: el coactivador transcripcional (TAZ) y la proteína (YAP), los cuales son esenciales para el crecimiento de órganos. El módulo regulador de quinasa está constituido por las quinasas MST y quinasas con función de supresores tumorales LATS (**Figura 3**). MST fosforila a LATS, la cual fosforila a su vez a YAP y TAZ. [30] La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a una molécula. YAP y TAZ no pueden entrar al núcleo si están fosforiladas (en la **Figura 3** se simboliza al grupo fosfato como **P**) ya que no son reconocidas por los receptores de la membrana nuclear y por ende no pueden hacer sus funciones de transcripción. La fosforilación de YAP y TAZ por las quinasas LATS da lugar a la unión con las proteínas 14-3-3 (presentes en el citoplasma) que estimulan la retención citoplasmática o la degradación proteolítica de YAP / TAZ. [31]

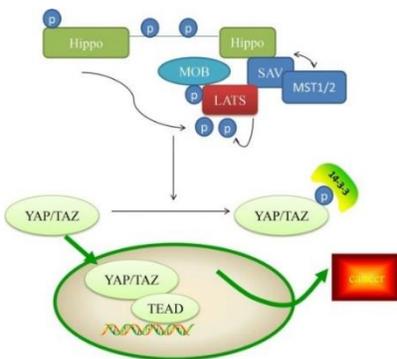


Figura 3. Representación esquemática de la vía de señalización de Hippo-YAP / TAZ. [31]

Cuando la vía de señalización Hippo está inactiva, los YAP / TAZ no se fosforilan, y por ende se localizan en el núcleo formando un complejo con TEAD (factor de transcripción presente en el núcleo), lo que resulta en la formación de células madre cancerosas y la regulación de los genes necesarios para la proliferación, migración y supervivencia de las células cancerosas (**Figura 4**). [32]

La ruta Hippo se regula por la densidad celular y la organización del citoesqueleto de actina (proteína globular que forma microfilamentos y uno de los componentes fundamentales del

citoesqueleto de las células). [33] TAZ se asocia con el mantenimiento de las células madre del cáncer de mama y la resistencia a los medicamentos. [34]

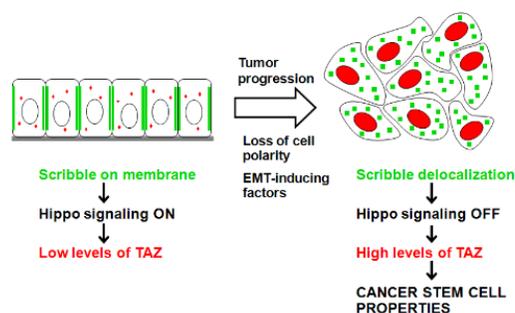


Figura 4. Progresión del tumor por descontrol de los niveles de TAZ en las células. [32,34]

Verteoporfina, dipirrininas y aplicaciones biológicas como inhibidores de YAP / TAZ

Las porfirinas y sus derivados, como las dipirrininas, también han mostrado ser activas en la inhibición del complejo YAP / TAZ con TEAD (factor de transcripción presente en el núcleo y se encarga de la transcripción en el ADN mediada por YAP / TAZ). Liu-Chittenden y sus colegas, [35] fueron los primeros en demostrar la viabilidad de alterar el complejo (YAP / TAZ) TEAD e identificaron tres miembros de la familia de las porfirinas, a saber, verteoporfina, protoporfirina y hematoporfirina, como inhibidores de la transcripción dependiente de YAP / TAZ. La verteoporfina, presenta una alta citotoxicidad para las células tumorales, pero también se ha encontrado actividad en el campo de la oftalmología y la terapia fotodinámica para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. [36]

Se descubrió que la verteoporfina era el compuesto más eficaz para inhibir el complejo entre YAP / TAZ y TEAD. De hecho, el tratamiento con verteoporfina suprimió eficazmente el sobrecrecimiento de células en cáncer de ovario, inducido por la sobreexpresión de YAP en modelos de ratones. [37] Sin embargo, el uso de verteoporfina como inhibidor del sobrecrecimiento inducido por YAP / TAZ, presenta varios inconvenientes debido a sus propiedades de fotosensibilizador no controladas, además, la verteoporfina regula por exceso a la proteína 14-3-3s (proteína responsable de la retención citoplasmática de YAP) [38].

Como agentes potenciales en la terapia contra el cáncer y como solución a las problemáticas presentadas por parte de la verteoporfina, como inhibidor de YAP / TAZ, se han investigado a las dipirrininas. Las dipirrininas consisten en dos unidades de pirrol unidas por un carbono sp^2 . Debido a sus propiedades optoelectrónicas, los derivados de dipirrina han encontrado aplicación como fotosensibilizadores [39] y como materiales foto voltaicos. [40-42]

Las dipirrininas o dipirrometenos han atraído mucha atención en los últimos años como ligantes muy importantes debido a su complejación con grupos BF_2 para producir colorantes boro-dipirrometeno altamente fluorescentes o BODIPY que tienen una amplia variedad de aplicaciones que van desde materiales hasta medicamentos. [43] Por otro lado, las dipirrininas también se han explorado como ligantes para formar complejos con diferentes metales de metalodipirrina que exhiben una variedad de geometrías y arquitecturas de coordinación. Se ha reportado catalizadores de paladio(II) y rodio(I) con ligantes derivados de dipirrina, en reacciones de acoplamiento C-C y rodio(III) con ligante tipo dipirrina en reducción de aldehídos. [44] Complejos de rutenio, rodio e iridio tipo medio sándwich, que contienen areno y ligantes derivados de dipirrininas (4-(2-metoxipiridil)fenildipirrometano)) exhiben citotoxicidad *in vitro* hacia células cancerosas. [45] Así mismo, complejos de rutenio(II) con boro-dipirrometeno que contienen conjugación electrónica, han sido reportados como agentes anticancerosos en terapia fotodinámica dirigida con luz roja (**Figura 5**). [46]

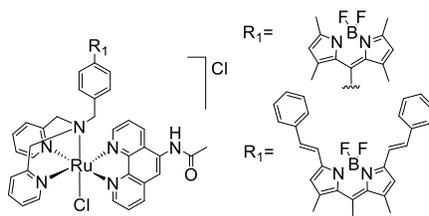


Figura 5. Complejos de rutenio(II) de boro-dipirrometeno. [46]

Debido a los varios inconvenientes que presenta la verteporfina como inhibidor del sobrecrecimiento inducido por YAP / TAZ, se han realizado estudios de derivados de dipirrina (**Figura 6**) como inhibidores de esta ruta de sobrecrecimiento celular, encontrándose un efecto inhibitorio significativo sobre la actividad transcripcional de TEAD en células MDA-MB-231 (células de cáncer de mama). Además, se observó que el tratamiento con derivados de dipirrina redujo principalmente el nivel de YAP y el receptor quinasa. En conjunto, los datos sugieren que, en función de su estructura química, los derivados relacionados con la porfirina y la dipirrina pueden dirigirse directamente a las proteínas YAP y / o TAZ e inhiben la actividad transcripcional de TEAD. [47]

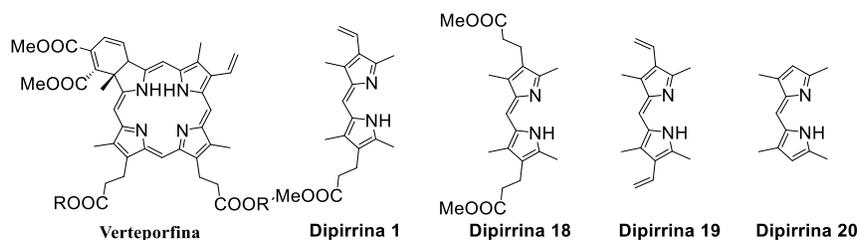


Figura 6. Estructuras de dipirrininas derivadas de la verteporfina, estudiadas como inhibidores de YAP/TAZ. [48]

Complejos de rutenio en el tratamiento del cáncer

Los compuestos de rutenio son posiblemente los mejores candidatos para ampliar las opciones de fármacos quimioterapéuticos en la terapia contra el cáncer y han ganado reconocimiento en los últimos 35 años. Los complejos de rutenio se han caracterizado por mostrar en general menor toxicidad que los medicamentos a base de platino, así como una mayor selectividad hacia las células cancerosas. [49] Por ejemplo, los complejos de rutenio(II)-areno tales como $[\text{Ru}(\text{bifenil})\text{Cl}(\text{en})][\text{PF}_6]$ (RM175, en = etilendiamina) [50] y $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Cl}_2(\text{pta})]$ (RAPTA-C, pta = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo decano) [51] están mostrando una gran promesa terapéutica (**Figura 7**). Cuatro compuestos con potencial en terapia contra el cáncer han entrado en ensayos clínicos durante los últimos años. NAMI-A ($[\text{trans-RuCl}_4(\text{dmsO})(\text{Im})]$, Im = imidazol) tuvo éxito en los estudios clínicos de fase I, pero se obtuvo una eficacia limitada en los estudios clínicos de fase II, [52] mientras que la baja solubilidad de KP1019 ($[\text{trans-RuCl}_4(\text{Ind})_2]$, Ind = indazol) limitó el desarrollo adicional. El NKP-1339 ($[\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{Ind})_2]]$) se encuentra actualmente en estudios clínicos. [53] Por otro lado, en terapia fotodinámica, el complejo de rutenio(II) TLD-1433 (que lleva un ligante de 1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina unido a un sustituyente α -tertienilo), actúa como fotosensibilizador (**Figura 7**). El TLD-1433 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos y se encuentra en fase II para el cáncer de vejiga. [54,55]

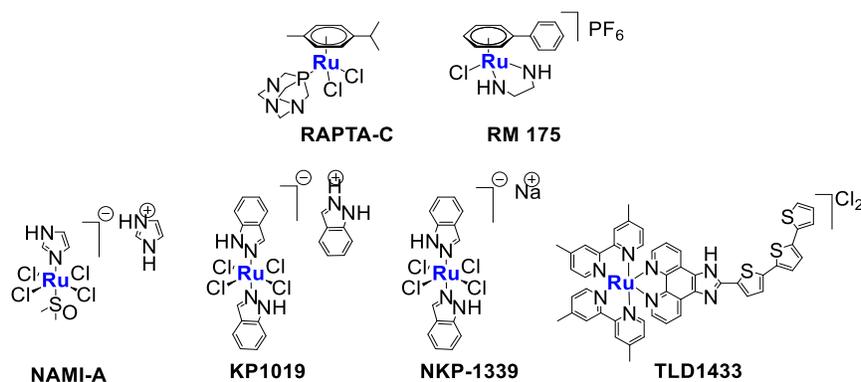


Figura 7. Estructuras de complejos de rutenio estudiados en la terapia contra el cáncer.

[53,55]

El mecanismo de acción de los complejos basados en rutenio sigue siendo un tema de debate. Se han propuesto varios modos de acción [14], como la interacción con el ADN que conlleva a la activación de las vías que conducen a la muerte celular, la inhibición de quinasas u otras actividades enzimáticas, incluidas las metaloproteasas extracelulares. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la estructura de los complejos de rutenio, debido a variaciones de la naturaleza de los ligandos, así como al tipo de enlace que une el ligante al átomo de rutenio y al estado de oxidación. [56] Se sabe que algunos compuestos de rutenio pueden unirse al ADN a través de una vía diferente a la del cisplatino [57-59]. Además, la

presencia de rutenio permite amplios rangos de potenciales redox, lo cual se ha correlacionado con la citotoxicidad. [60] Así mismo, se ha demostrado que los complejos de rutenio(II) con ligantes aromáticos extendidos interactúan con el ADN mediante intercalación e interacciones electrostáticas. [61]

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado ampliamente las propiedades biológicas de series de complejos de rutenio(II) ciclometalados que contienen derivados de fenilpiridina (phpyH), a partir de los cuales se encontró que eran capaces de interactuar con biomacromoléculas y podrían usarse como mediadores muy eficientes para la transferencia de electrones hacia o desde sitios activos oxidados o reducidos de enzimas redox [62-64].

Por ejemplo, en un trabajo reciente, se llevó a cabo la investigación del impacto de la iluminación (las células se irradiaron con una lámpara LED ($\lambda_e = 590$ nm, 3 vatios) durante 60 min) sobre las propiedades biológicas de una serie de nuevos compuestos ciclometalados de rutenio(II) con conjugación π aumentada (**Figura 8**), donde se determinó que varios de estos complejos muestran una actividad biológica bivalente, ya que son altamente citotóxicos por sí mismos en ausencia de luz, mientras que su citotoxicidad puede elevarse significativamente al ser irradiados con luz blanca en el medio celular, mostrando una elevada actividad anti proliferativa en líneas celulares de cáncer gástrico así como una alta selectividad hacia células cancerosas ante las células sanas. [65]

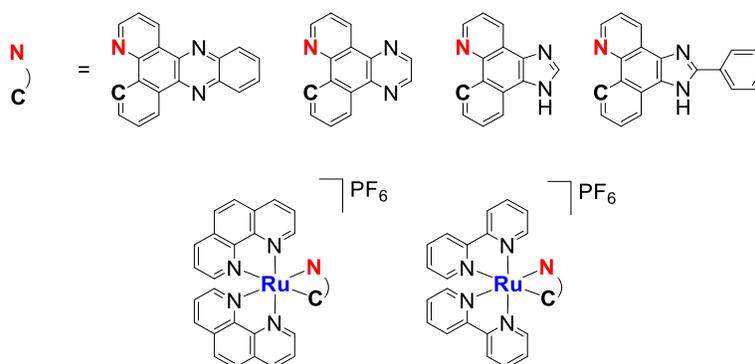


Figura 8. Complejos de rutenio(II) ciclometalados con propiedades anti proliferativas aumentadas al ser irradiados con luz. [65]

Los complejos de rutenio han sido ampliamente estudiados para ser empleados como fármacos en el tratamiento del cáncer. Se ha reportado una gran variedad de complejos de Ru(II) y Ru(III) con versatilidad de ligantes, entre los cuales, complejos como NKP-1339 y TLD-1433 se encuentran actualmente en estudios de fases clínicas. [53,54]

Se ha comprobado que los complejos de rutenio pueden ejercer su actividad citotóxica selectivamente hacia células cancerosas, con menos afectaciones hacia las células sanas. [66] Los complejos de rutenio pueden generar la muerte de células cancerosas por medio de diferentes rutas, como por ejemplo, la interacción con el ADN, el estrés mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud los diferentes mecanismos de acción a nivel biológico de estos complejos, siendo este el mayor inconveniente que han presentado los complejos de rutenio. [14]

Por otro lado, es de gran interés estudiar diferentes rutas biológicas que conlleven a la formación de tumores, para así entender mejor esta anomalía y obtener fármacos eficientes y con mínimos efectos secundarios. Una ruta de gran interés en la formación del cáncer es la ruta Hippo, la cual por medio de múltiples señalizaciones bioquímicas conlleva a la inhibición de cofactores transcripcionales (YAP / TAZ) que se han identificado como responsables en la formación de células madre cancerosas. Esta ruta se ve interferida por mutaciones en el tumor. Sin embargo, el estudio de la ruta Hippo sigue siendo un reto tanto para biólogos, como para químicos. [67]

La verteporfina (VP), un fotosensibilizador inicialmente diseñado para la terapia contra el cáncer ha sido identificado como inhibidor efectivo de YAP / TAZ. Sin embargo, VP ha presentado inconvenientes como generar la oligomerización de más de 250 proteínas. Así mismo, se ha reportado dipirrinás análogas a la VP, y se evaluaron como inhibidores de YAP / TAZ, presentando resultados prometedores. Por lo tanto, se espera que al coordinar la dipirrina a complejos ciclotmetalados de rutenio, se obtenga complejos que presenten una actividad selectiva sobre células cancerosas y puedan inhibir los cofactores YAP / TAZ para así detener el crecimiento de células anormales. [48]

Para la síntesis de complejos ciclotmetalados de rutenio se espera no tener inconvenientes ya que este tipo de síntesis es bien conocido en nuestro laboratorio. La síntesis de las dipirrinás propuestas se llevará a cabo siguiendo la síntesis reportada para dipirrinás análogas.

HIPÓTESIS

Las dipirrinas derivadas de la verteporfina han presentado actividad en la intervención de la ruta Hippo, inhibiendo los correguladores transcripcionales YAP / TAZ. Por lo tanto, se espera que al coordinar las dipirrinas a complejos ciclometalados de rutenio se presente un impacto sobre la ruta Hippo, inhibiendo así el desarrollo de tumores e incrementando la selectividad hacia células cancerosas.

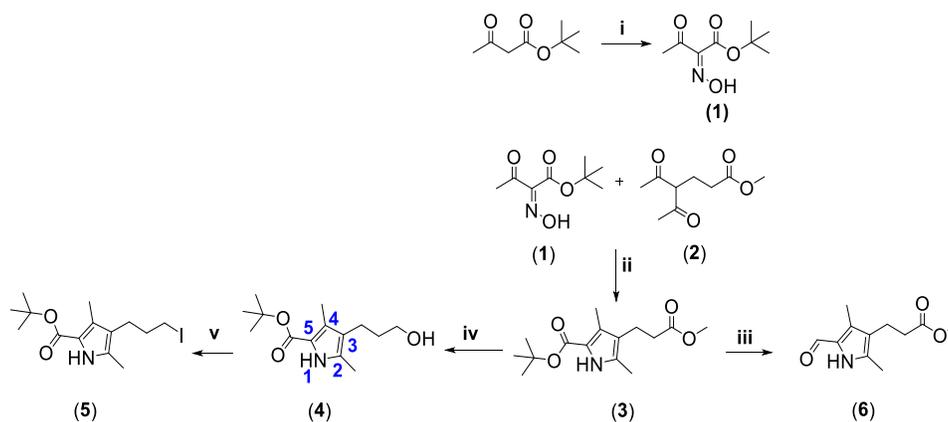
OBJETIVOS

1. Sintetizar ligantes bidentados de tipo dipirrinas derivados de la verteporfina.
2. Sintetizar complejos ciclometalados de rutenio con ligantes preparados.
3. Estudiar las propiedades fisicoquímicas de las nuevas moléculas, tales como, lipofilicidad y estabilidad en diferentes medios, así como sus potenciales de oxidorreducción.
4. Evaluar la citotoxicidad de los nuevos complejos de rutenio en líneas de células de diferentes cánceres humanos.
5. Evaluar el impacto de los complejos de rutenio en la ruta Hippo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Propuesta de síntesis

Para realizar la síntesis del ligante, se inició con una reacción de Knorr, como se ilustra en el **Esquema 2**, mediante la preparación de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (**3**), por reacción de una oxima (**1**), ^[68] derivada de un 3-oxobutanoato de *tert*-butilo, con metil-4-acetil-5-oxohexanoato, dicha reacción presenta la generación de un intermediario aminoacetona, para dar la lugar a la formación del pirrol **3** mediante condensación ^[69]. Dada la reactividad de intermediarios es necesario llevar a cabo la reacción bajo atmosfera inerte.



Esquema 2. Propuesta de ruta sintética de los precursores **5** y **6**. **i)** NaNO₂, AcOH; **ii)** AcONa, Zn, 60-90 °C; **iii)** CF₃COOH, CH₂Cl₂, 0°C, CH(OEt)₃; **iv)** BH₃.THF, THF, < 10°C; **v)** Imidazol, PPh₃, CH₂Cl₂, I₂, 0 °C.

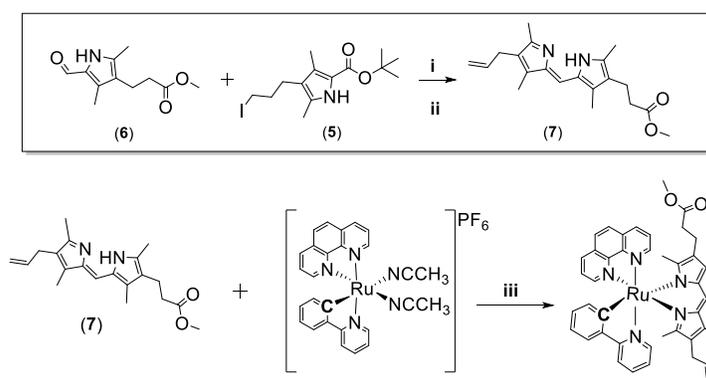
El pirrol **3** se empleó como reactivo para obtener los pirroles **5** y **6**, a partir de los cuales se forma la dipirrina. El pirrol **6** se encuentra reportado por la literatura, pero el pirrol **5** no. En la literatura se reporta un pirrol análogo al pirrol **5**, el 4-(2-yodoetil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo, ^[70] con la diferencia que el reportado tiene un sustituyente yodoetil en la posición tres del núcleo del pirrol (ver numeración del compuesto **4** en el **Esquema 2**), y el pirrol que nosotros proponemos contiene un sustituyente yodopropil en la posición tres. Además, la síntesis del nuevo pirrol **5** tiene como precursor el pirrol **3**, mientras que el pirrol con sustituyente yodoetil reportado, se sintetiza a partir de la oxima **1** y metil-4-acetil-5-oxopentanoato.

La formación del pirrol **5**, se llevó a cabo a partir del precursor **3**, siguiendo las condiciones de síntesis del pirrol reportado. ^[70] El pirrol **3** se sometió a la reducción de un grupo éster con BH₃.THF, y una posterior yodación del alcohol primario formado, para obtener el nuevo pirrol **5**. A partir del precursor **3** también se propone la formación de un aldehído a partir del

éster de *tert*-butilo en medio ácido para obtener el pirrol **6**.^[71] La condensación de los pirroles **5** y **6** en presencia de ácido da lugar a la formación del dipirrometeno protonado, el cual al ser tratado con diazabicycloundeceno (DBU) forma la especie neutra **7**.

En este proyecto proponemos la síntesis de un nuevo ligante bidentado tipo dipirrina, el cual se forma a partir de un precursor de pirrol (**3**) mediante una nueva ruta de síntesis más eficiente que la reportada en la formación de dipirrininas análogas^[48], ya que a partir del precursor **3** se obtienen los dos precursores para la formación del nuevo ligante **7**.

Una vez obtenida la nueva dipirrina **7**, se realizaría la síntesis del rutenociclo *trans*-[Ru(phen)(phpy)(MeCN)₂]PF₆ empleado como precursor para la formación de complejos con el ligante dipirrina, el cual se ha trabajado en nuestro laboratorio, donde el átomo de carbono del fenilo *orto*-metalado a rutenio se encuentra *trans* a un ligante de acetonitrilo,^[72]. Finalmente, se realizará la desprotonación del hidrógeno N-H de la dipirrina en medio básico, para así llevar a cabo la coordinación de la dipirrina como ligante bidentado al rutenociclo (ver **Esquema 3**).^[73]



Esquema 3. Síntesis del ligante tipo dipirrina **7** y su coordinación al rutenociclo. **i)** CF₃COOH, MeOH, HBr en AcOH; **ii)** DBU, CH₂Cl₂; **iii)** K₂CO₃, CH₃CN.

Parte experimental

Reactivos y disolventes

Los reactivos usados fueron comprados a Aldrich Chem. Co.

Para la síntesis de los precursores, los reactivos utilizados fueron: 3-oxobutanoato de *tert*-butilo, NaNO₂, AcONa, metil-4-acetil-5-oxohexanoato, BH₃.THF 1M, ácido acético, THF.

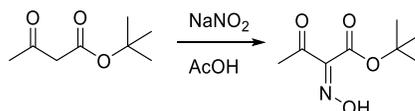
Caracterización e instrumentación

Los precursores fueron caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H ¹³C{¹H} y espectroscopia de infrarrojo (IR). Para obtener los espectros de IR se empleó un espectrómetro Bruker Alpha-p ATR. Se empleó un equipo Bruker Avance de 300

MHz para obtener los espectros de RMN. Los resultados obtenidos se compararon con los datos espectroscópicos de los compuestos reportados en la literatura.

Síntesis de materias primas

Síntesis de tert-butil (Z)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoato (1)



Esquema 4. Síntesis del precursor **1**.

La síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo siguiendo la metodología reportada. [68] Se obtuvo el compuesto **1** con un 88% de rendimiento (1.04 g, 5.56 mmol) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos del precursor **1** corresponden con los reportados en la literatura.

IR-ATR (cm^{-1}): ν_{OH} 3307.64, ν_{asCH_3} 2981, ν_{sCH_3} 2936, ν_{sCO} ester 1686, ν_{sCO} cetona 1682; δ_{CH_3} 1369, $\nu_{\text{CH}_3\text{C}}$ cetona 1251, 1073. ^1H RMN (300 MHz, ppm, CDCl_3): δ 1.54 (9H, s, H-6), 2.36 (3H, s, H-1), 8.83 (1H, s, H-7).

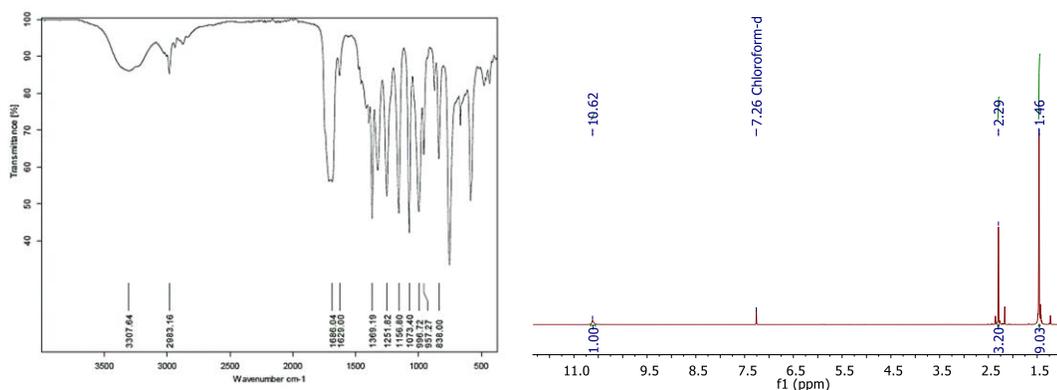
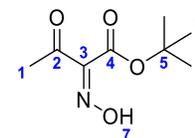
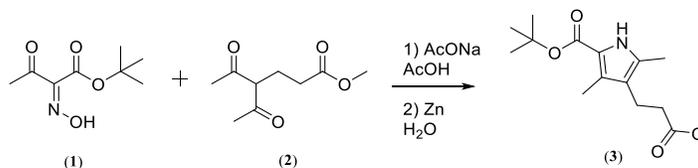


Figura 9. Espectros IR (izquierda) y ^1H RMN en CDCl_3 (derecha) del compuesto **1**

Síntesis de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (3)



Esquema 5. Síntesis del precursor **3**

El compuesto **3** ya reportado por Smith y Pandey, ^[69] se sintetizó a partir de la oxima **1** y metil-4-acetil-5-oxohexanoato **2**. Sin embargo, la síntesis del compuesto **3** en este trabajo se llevó a cabo siguiendo la metodología reportada, ^[74] donde se realizó la síntesis de un pirrol 4-(2-metoxi-2-oxometil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo a partir de la oxima **1** y metil-4-acetil-5-oxopentanoato, donde reportan un porcentaje de rendimiento mayor que el obtenido en la síntesis por Smith y Pandey.

Se disolvió la oxima **1** (0.28 g, 1.49 mmol), el metil-4-acetil-5-oxohexanoato **2** (0.38 g, 2.04 mmol) y acetato de sodio (0.3 g, 3.65 mol) en ácido acético a temperatura ambiente; la solución se agitó y calentó a 60°C. Posteriormente se adicionó zinc poco a poco (0.240 g, 3.67 mmol) y se calentó a 90°C bajo atmosfera inerte por 3 h. A la disolución obtenida se le adicionó agua (25 mL) para precipitar el producto y se dejó en refrigerador por 12 h. El sólido obtenido se separó por filtración a vacío, se disolvió nuevamente con 5ml de metanol caliente para separar el producto de las sales formadas, como el acetato de zinc, mediante filtración al vacío. Finalmente, se precipitó de nuevo con agua fría y se filtró, obteniendo un sólido amarillo con 25% de rendimiento (0.105 g, 0.37 mmol). Los datos espectroscópicos del pirrol **3** corresponden con los reportados en la literatura.

IR-ATR (cm⁻¹): ν_{NH} 3323, ν_{as}CH₃ 2973, ν_{CO} (CH₃COR)1731, ν_{CO} (tBuCOR) 1659, δ_{as}CH₃ (CH₃COR) 1435, 1280, 1162. ¹H RMN (300 MHz, ppm, CDCl₃) δ: 1.55 (9H,s, H-14), 2.20 (s, 3H, H-7), 2.24 (s,3H, H-6), 2.47 (t, 2H, H-8), 2.70 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H, H-9), 3.66 (s, 3H, H-11), 8.50 (s, 1H, H-1). ¹³C RMN (75 MHz, ppm, CDCl₃) δ: 10.68 (C-6), 11.54 (C-7), 19.77 (C-8), 28.69 (C-14), 35.12 (C-9), 51.70 (C-11), 80.35 (C-13),118.38 (C-3), 119.95 (C-4), 126.2 (C-2), 129.13 (C-5), 161.38 (C-12), 173.74 (C-10).

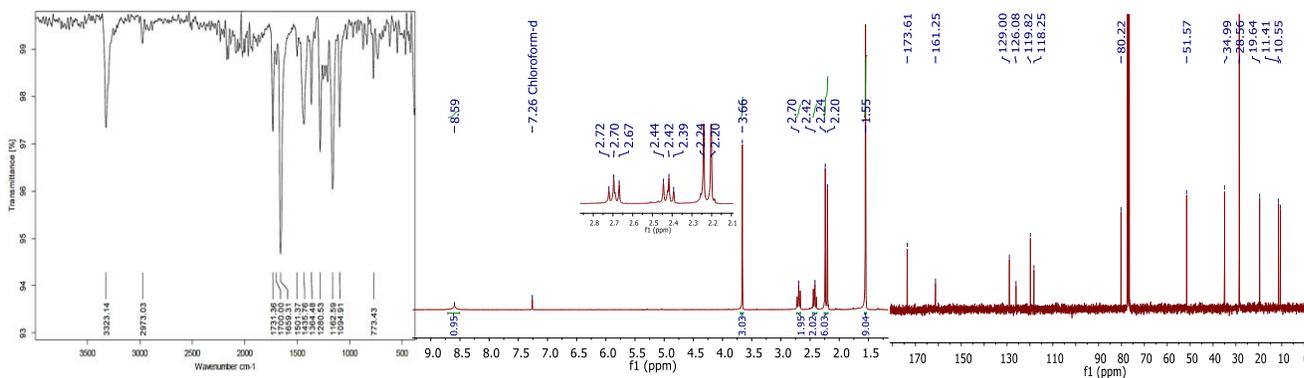
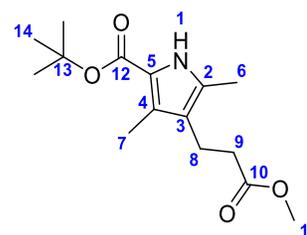


Figura 10. Espectros IR (izquierda), ¹H (medio) y ¹³C{¹H} RMN en CDCl₃ (derecha) del compuesto **3**.

CONCLUSIONES

Se realizó el diseño de una nueva ruta de síntesis para la obtención del ligante tipo dipirrina, en la cual a partir de un precursor de pirrol se obtienen los dos precursores para la formación de la nueva dipirrina.

Para llevar a cabo el estudio de compuestos de rutenio ciclometalados con ligantes tipo dipirrina, realizamos la síntesis de un nuevo pirrol, el cual es precursor para la formación del ligante. La síntesis se interrumpió con el confinamiento que provocó la pandemia del COVID-19. Se llevarán a cabo estudios posteriores en los cuales esperamos realizar la síntesis de los complejos de rutenio, y el estudio de su influencia sobre la ruta Hippo, así como su evaluación de citotoxicidad en células cancerosas.

REFEERENCIAS

1. R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 6645-6653
2. S. Piccolo, S. Dupont, M. Cordenonsi, The Biology Of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond, *Physiol Rev.* **2014**, 94, 1287–1312
3. F. Gibault, F. Bailly, M. Corvaisier, M. Coevoet, G. Huet, P. Melnyk, P. Cotelle, Molecular features of the yap inhibitor verteporfin: synthesis of hexasubstituted dipyrins as potential inhibitors of YAP/TAZ, the downstream effectors of the Hippo pathway, *ChemMedChem.* **2017**, 12, 954-961.
4. N. E. Aksakal, E. T Eçik, H. H. Kazan, G. Y. Çiftçia, F. Yuksel, Novel ruthenium(II) and iridium(III) BODIPY dyes: insights into their application in photodynamic therapy *in vitro*, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, 18, 2012-2022.
5. E. A. Seddon K. R. Seddon, *The chemistry of ruthenium*, Elsevier Science, 1984.
6. A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, H. Estevez, R. A. Toscano, S. Hernandez, L. Alexandrova, V. S. Kuruva, A. Fischer, C. Sirlin, M. Pfeffer, Synthesis, characterization, and electrochemistry of biorelevant photosensitive low-potential orthometalated ruthenium complexes, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 222-230.
7. A. D. Ryabov, V. S. Kurova, E. V. Ivanova, R. Le Lagadec, L. Alexandrova, Redox mediation and photomechanical oscillations involving photosensitive cyclometalated Ru(II) complexes, glucose oxidase, and peroxidase, *Anal. Chem.* **2005**, 77, 1132-1139.
8. R. Le Lagadec, L. Alexandrova, H. Estevez, M. Pfeffer, V. Laurinavičius, J. Razumiene, A. D. Ryabov, Bis-ruthena(III)cycles [Ru(C \cap N)₂(N \cap N)]PF₆ as low-potential mediators for PQQ alcohol dehydrogenase (C \cap N = 2-phenylpyridinato or 4-(2-tolyl)-pyridinato, N \cap N = bpy or phen), *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2, 2735-2738.
9. R. Le Lagadec, L. Rubio, L. Alexandrova, R. A. Toscano, E. V. Ivanova, R. Meškys, V. Laurinavičius, M. Pfeffer, A. D. Ryabov, Cyclometalated *N,N*-dimethylbenzylamine ruthenium(II) complexes [Ru(C₆HR₁R₂R₃-O-CH₂NMe₂)(bpy)(RCN)₂]PF₆ for bioapplications: synthesis, characterization, crystal structures, redox properties, and reactivity toward PQQ-dependent glucose dehydrogenase, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4820-4832.
10. J. P. Kleinman, M. Dubeck, The preparation of cyclopentadienyl [o-(phenylazo)phenyl]nickel, *J. Am. Chem.Soc.* **1963**, 85, 1544-1545.
11. Omae, Iwao. *Cyclometalation reactions*, Springer, Japan. **2014**.
12. (a) C. Anderson, M. Crespo, M. Font-Bardí, A. Klein, X. Solans, Cyclometallated platinum complexes with thienyl imines. X-raycrystal structure of [PtMe{3-(PhCH₂NCH)C₄H₂S}PPh₃], *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 22–33. (b) J.-P. Djukic, C. Michon, D. Heiser, N. Kyritsakas-Gruber, A. de Cian, K. H. Dötz, M. Pfeffer, New

- manganese-scaffolded organic triple-deckers based on quinoxaline, pyrazine and pyrimidine cores, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 10, 2107–2122., (c) L.-Y. Huang, U. R. Aulwurm, F. W. Heinemann, F. Knoch, H. Kisch, Weak M–H···H–C and M–Cl···H–C Interactions in Orthometalated Iridium and Rhodium Complexes, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1641–1646. (d) G. P. Connor, N. Lease, A. Casuras, A. S. Goldman, P. L. Holland, J. M. Mayer, Protonation and electrochemical reduction of rhodium and iridium–dinitrogen complexes in organic solution, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 14325–14330. (e) N. V. Alfredo, N. E. Jalapa, S. L. Morales, A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, L. Alexandrova, light-driven living/controlled radical polymerization of hydrophobic monomers catalyzed by ruthenium(II) metalacycles, *Macromolecules.* **2012**, 45, 8135–8146.
13. M. Albrecht, Cyclometalation using d-block transition metals: fundamental aspects and recent trends, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 576–623.
 14. C. Gaiddon, M. Pfeffer, The fate of cycloruthenated compounds: from C-H activation to innovative anticancer therapy, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2017, 1639–1654.
 15. G. M. Cooper, *The cell: a molecular approach. 2nd edition*, Sinauer Associates, Sunderland, **2000**.
 16. A. Zehir, R. Benayed, R. H. Shah, A. Syed, S. Middha, H. R. Kim, P. Srinivasan, J. Gao, D. Chakravarty, S.M. Devlin, M. D. Hellmann, Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients, *Nat. Med.* **2017**, 23, 703–713.
 17. L. Venkataramana, S. G. Jacob, S. Saraswathia, D. V. Prasad, Identification of common and dissimilar biomarkers for different cancer types from gene expressions of RNA-sequencing data, *Gene Rep.* **2020**, 19, 100654.
 18. M. Arruebo, N. Vilaboa, B. -S. Gutierrez, J. Lambea, A. Tres, M. Valladares, A. G. Fernández, Assessment of the evolution of cancer treatment therapies, *Cancers (Basel)*. **2011**, 3, 3279–3330.
 19. P.-A. Laurent, E. Martin, J. Thariat, J. Doyen, Radiotherapy for primary tumor in lung cancer with synchronous metastases: Overview from the past and proposal for the future radiotherapy for primary tumor in lung cancer with synchronous metastases: Overview from the past and proposal for the future, *Cancer Radiother.* **2020**, 554–558.
 20. F. G. Marques, E. Poli, J. Malaquias, T. Carvalho, A. Portêlo, A. Ramires, F. Aldeia, R. M. Ribeiro, E. V. Diegues, L. Costa, J. Coutinho, F. Pina, M. Mareel, S. C. Santos, Low doses of ionizing radiation activate endothelial cells and induce angiogenesis in peritumoral tissues, *Radiother Oncol.* **2019**, 141, 256–261.
 21. T. G. Moustafa, F. C. Pigge, Platinum(II) complexes with sterically expansive tetraarylethylene ligands as probes for mismatched DNA, *Inorg. Chem.* **2018**, 20, 12641–12649.

22. R. Raveendran, J. P. Braude, E. Wexselblatt, V. Novohradsky, O. Stuchlikova, V. Brabec, V. Gandin, D. Gibson, Pt(IV) derivatives of cisplatin and oxaliplatin with phenylbutyrate axial ligands are potent cytotoxic agents that act by several mechanisms of action, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2381-2391.
23. X. Wang, Z. Guo, Targeting and delivery of platinum-based anticancer drugs, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 202-224.
24. J. Tang, L. Wang, A. Loreda, C. Cole, H. Xiao, Single-atom replacement as a general approach towards visible-light/near-infrared heavy-atom-free photosensitizers for photodynamic therapy, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 6701-6708.
25. P. Liu, W. Yang, L. Shi, H. Zhang, Y. Xu, P. Wang, G. Zhang, W. R. Chen, B. Zhang, X. Wang, Concurrent photothermal therapy and photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma by gold nanoclusters under a single NIR laser irradiation, *J. Mater. Chem. B.* **2019**, 7, 6924-6933.
26. B. C. Wilson, R. A. Weersink, The Yin and Yang of PDT and PTT, *J. Photochem. Photobiol. A.*, **2020**, 96, 219-231.
27. M. Cihova, V. A. Cestmir, Stem cell based cancer gene therapy, *Mol. Pharmaceutics.* **2011**, 8, 1480-1487.
28. C. H. Xu, P. J. Ye, Y. C. Zhou, D. H. He, H. Wei, C. Y. Yu, Cell membrane-camouflaged nanoparticles as drug carriers for cancer therapy, *Acta Biomater.* **2020**, 105, 1-14.
29. R. B. Mokhtari, T. S. Homayouni, N. Baluch, E. Morgatskaya, S. Kumar, B. Das, H. Yeger, Combination therapy in combating cancer, *Oncotarget.* **2017**, 8, 38022- 38043.
30. Y. A. Chen, C. Y. Lu, T. Y. Cheng, S. H. Pan, H. F. Chen, N. S. Chang, WW Domain-containing proteins YAP and TAZ in the Hippo pathway as key regulators in stemness maintenance, tissue homeostasis, and tumorigenesis, *Front. Oncol.* **2019**, 9, 60.
31. Y. Han, Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer, *J. Transl. Med.* **2019**, 17, 116.
32. M. Maugeri-Saccà, M. Barba, L. Pizzuti, P. Vici, L. Di Lauro, R. Dattilo, I. Vitale, M. Bartucci, M. Mottolese, R. De Maria, The Hippo transducers TAZ and YAP in breast cancer: oncogenic activities and clinical implications, *Expert Rev. Mol. Med.* **2015**, 17, 14.
33. I. Dasgupta, D. McCollum, Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation, *J Biol Chem.* **2019**, 294, 17693-17706.
34. A. Pocaterra, P. Romani, S. Dupont, YAP/TAZ functions and their regulation at a glance, *J Cell Sci.* **2020**, 133, 230425.
35. Y. Liu-Chittenden, B. Huang, J. S. Shim, Q. Chen, S. J. Lee, R. A. Anders, J. O. Liu, D. Pan, Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP, *Genes Dev.* **2012**, 26, 1300-1305.

36. K. J. Mellish, S. B. Brown, Verteporfin: a milestone in ophthalmology and photodynamic therapy, *Exp. Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 351–361.
37. H. Zhang, S. K. Ramakrishnan, D. Triner, B. Centofanti, D. Maitra, B. Gyorffy, J. S. Leopold, M. K. Dame, J. Varani, D. E. Brenner, E. R. Fearon, M. B. Omary, Y. M. Shah, Tumor-selective proteotoxicity of verteporfin inhibits colon cancer progression independently of YAP1, *Science Signaling.* **2015**, *8*, 98.
38. a) E. Donohue, A.D. Balgi, M. Komatsu, M. Roberge, induction of covalently crosslinked p62 oligomers with reduced binding to polyubiquitinated proteins by the autophagy inhibitor verteporfin, *PLoS One.* **2014**, *9*, 114964. b) C. Wang, X. Zhu, W. Feng, Y. Yu, K. Jeong, W. Guo, Y. Lu, G.B. Mills, Verteporfin inhibits YAP function through up-regulating 14-3-3 σ sequestering YAP in the cytoplasm, *Am. J. Cancer Res.* **2016**, *6*, 27-37.
39. S. G. Awuah, Y. You, Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy, *Rsc Adv.* **2012**, *2*, 11169-11183.
40. A. Bessette, G. S. Hanan, Design, synthesis and photophysical studies of dipyrromethene-based materials: insights into their applications in organic photovoltaic devices, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3342-3405.
41. J. Zhao, K. Xu, W. Yang, Z. Wang, F. Zhong, The triplet excited state of bodipy: formation, modulation and application, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8904-8939.
42. M. Yadav, A. K. Singh, D. S. Pandey, Heteroleptic half-sandwich Ru(II), Rh(III) and Ir(III) complexes based on 5-ferrocenyl-dipyrromethene, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 758-763.
43. (a) D. Prasannan, D. Raghav, S. Sujatha, H. H. kumar, K. Rathinasamy, C. Arunkumar, Synthesis, structure, photophysical, electrochemical properties and antibacterial activity of brominated BODIPYs, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 80808-80824. (b) G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, The Chemistry of Fluorescent BODIPY Dyes: Versatility Unsurpassed, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201.
44. S. A. Baudron, Dipyrin based metal complexes: reactivity and catalysis, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 6161-6171.
45. R. K. Gupta, R. Pandey, G. Sharma, R. Prasad, B. Koch, S. Srikrishna, P-Z Li, Q. Xu, D. S. Pandey, DNA binding and anti-cancer activity of redox-active heteroleptic piano-stool Ru(II), Rh(III), and Ir(III) complexes containing 4-(2-methoxypyridyl)phenyldipyrromethene, *Inorg. Chem.* **2013**, *7*, 3687–3698.
46. P. Subhadeep, K. Paramita, B. Utso, G. Aditya, M. C. Ram, K. Paturu, R. C. Akhil, Ruthenium(II) conjugates of boron-dipyrromethene and biotin for targeted photodynamic therapy in red light, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 913–924.
47. T. C. Johnstone, J. J. Wilson, S. J. Lippard, Monofunctional and higher-valent platinum anticancer agents, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12234-12249.

48. F. Gibault, F. Bailly, M. Corvaisier, M. Coevoet, G. Huet, P. Melnyk, P. Cotelle, Molecular features of the YAP inhibitor verteporfin: synthesis of hexasubstituted dipyrrens as potential inhibitors of YAP/TAZ, the downstream effectors of the Hippo pathway, *ChemMedChem*. **2017**, *12*, 954-961.
49. W. H. Ang, A. Casini, G. Sava, P. J. Dyson, Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 989-998.
50. S. M. Guichard, R. Else, E. Reid, B. Zeitlin, R. Aird, M. Muir, M. Dodds, H. Fiebig, P. J. Sadler, Anti-tumour activity in non-small cell lung cancer models and toxicity profiles for novel ruthenium(II) based organo-metallic compounds, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 408-415.
51. T. Gianferrara, I. Bratsos, E. Alessio, A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action, *Dalton Trans.* **2009**, *194*, 7588-7598.
52. E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, Ruthenium antimetastatic agents, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 1525-1535.
53. D. Wernitznig, K. Kialos, G. Del Favero, N. Harrar, H. Machat, A. Osswald, M. A. Jakupec, A. Wernitznig, W. Sommergruber, B. K. Keppler, First-in-class ruthenium anticancer drug (KP1339/IT-139) induces an immunogenic cell death signature in colorectal spheroids in vitro, *Metallomics*. **2019**, *11*, 1044-1048.
54. D. A. Smithen, H. Yin, M. H. R. Beh, M. Hetu, T. S. Cameron, S. A. McFarland, A. Thompson, Synthesis and photobiological activity of Ru(II) dyads derived from pyrrole-2-carboxylate thionoesters, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 4121-4132.
55. S. A. McFarland, A. Mandel, R. D. -White, G. Gasser, Metal-based photosensitizers for photodynamic therapy: the future of multimodal oncology, *Curr. Opin. Chem. Bio.l.* **2020**, *56*, 23-27.
56. C. Licona, M.-E. Spaety, A. Capuozzo, M. Ali, R. Santamaria, O. Armant, F. Delalande, A. V. Dorsselaer, S. Cianferani, J. Spencer, M. Pfeffer, G. Mellitzer, C. Gaiddon, A ruthenium anticancer compound interacts with histones and impacts differently on epigenetic and death pathways compared to cisplatin, *Oncotarget*. **2017**, *8*, 2568-2584.
57. M. Klajner, P. Hebraud, C. Sirlin, C. Gaiddon, S. Harlepp, DNA binding to an anticancer organo-ruthenium complex, *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 14041-14047.
58. X. Meng, M.L. Leyva, M. Jenny, I. Gross, S. Benosman, B. Fricker, S. Harlepp, P. Hébraud, A. Boos, P. Wlosik, P. Bischoff, C. Sirlin, M. Pfeffer, J.-P. Loeffler, C. Gaiddon, A ruthenium-containing organometallic compound reduces tumor growth through induction of the endoplasmic reticulum stress gene CHOP, *Cancer Res.* **2009**, *69*, 5458-5466.
59. V. Vidimar, X. Meng, M. Klajner, C. Licona, L. Fetzer, S. Harlepp, P. Hébraud, M. Sidhoum, C. Sirlin, J. P. Loeffler, G. Mellitzer, G. Sava, M. Pfeffer, C. Gaiddon, Induction of caspase 8 and reactive oxygen species by ruthenium-derived anticancer

- compounds with improved water solubility and cytotoxicity, *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 1428-1436
60. H. Rico Bautista, R. O. Saavedra Díaz, L. Q. Shen, C. Orvain, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, A. D. Ryabov, Impact of cyclometalated ruthenium(II) complexes on lactate dehydrogenase activity and cytotoxicity in gastric and colon cancer cells, *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *163*, 28-38.
 61. L. Wang, H. Yin, M. A. Javed, M. Hetu, C. Wang, S. Monro, X. Zhu, S. Kilina, S. A. McFarland, W. Sun, π -expansive heteroleptic ruthenium(II) complexes as reverse saturable absorbers and photosensitizers for photodynamic therapy, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 3245-3259.
 62. A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, H. Estevez, R. A. Toscano, S. Hernandez, L. Alexandrova, V. S. Kuruva, A. Fischer, C. Sirlin, M. Pfeffer, Synthesis, characterization, and electrochemistry of biorelevant photosensitive low-potential orthometalated ruthenium complexes, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 222-230.
 63. A. D. Ryabov, V. S. Kurova, E. V. Ivanova, R. Le Lagadec, L. Alexandrova, Redox mediation and photomechanical oscillations involving photosensitive cyclometalated Ru(II) complexes, glucose oxidase, and peroxidase, *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 1132-1139.
 64. R. Le Lagadec, L. Alexandrova, H. Estevez, M. Pfeffer, V. Laurinavičius, J. Razumiene, A. D. Ryabov, Bis-ruthena(III)cycles $[\text{Ru}(\text{C}\text{N})_2(\text{N}\text{N})]\text{PF}_6$ as low-potential mediators for PQQ alcohol dehydrogenase ($\text{C}\text{N} = 2\text{-phenylpyridinato or } 4\text{-(2-tolyl)-pyridinato}$, $\text{N}\text{N} = \text{bpy or phen}$), *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2*, 2735-2738
 65. J. A. Solís-Ruiz, A. Barthe, G. Riegel, R. O. Saavedra-Díaz, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, Light activation of cyclometalated ruthenium complexes drives towards caspase 3 dependent apoptosis in gastric cancer cells, *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *208*, 111080.
 66. C-H. Wu, D-H. Wu, X. Liu, G. Guoyiqibayi, D-D. Guo, G. Lv, X-M. Wang, H. Yan, H. Jiang, Z-H. Lu, Ligand-based neutral ruthenium(II) arene complex: selective anticancer action, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2352-23.
 67. F. Zanconato, M. Cordenosi, S. Piccolo, YAP/TAZ at the roots of cancer, *Cancer Cell.* **2016**, *29*, 783-803.
 68. M. Moir, S. W. Chua, T. Reekie, A. D. Martin, A. Ittner, L. M. Ittner, M. Kassiou, Ring-opened aminothienopyridazines as novel tau aggregation inhibitors, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1275-1282.
 69. K. M. Smith, R. K. Pandey, New efficient total syntheses of derivatives of protoporphyrin-IX, *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1383-1388.
 70. P. J. Clewlow, A. H. Jackso, Synthesis and characterisation of the C30-ethylaetioporphyrin present in petroleum, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 1925-1936.

71. A. Jong, K. G. Schuurman, B. Rodenko, H. Ovaa, C. R. Berkers, Fluorescence-Based Proteasome Activity Profiling, vol 803, Humana Press, Totowa NJ, **2012**.
72. A. D. Ryabov, V. S. Sukharev, L. Alexandrova, R. Le Lagadec, M. Pfeffer, New synthesis and new bio-application of cyclometalated ruthenium(II) complexes for fast mediated electron transfer with peroxidase and glucose oxidase, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 6529-6532.
73. M. O. Vaquera, R. Le Lagadec, Síntesis de complejos ciclometalados de rutenio con derivados de la staurosporina (Tesis de maestría), **2020**, Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM.
74. M. T. Fenske, W. M. -Zaika, H. -G. Korth, H. Vieker, A. Turchanin, C. Schmuck, cooperative self-assembly of discoid dimers: hierarchical formation of nanostructures with a ph switch, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8342-8349.