



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Compuestos Quelato P-NAr
de Pt(II) y Ru(II) con Tiolatos Fluorados

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ASHLY ABIGAIL HUIDOBRO ZAVALETA

Dr. DAVID MORALES MORALES
INSTITUTO DE QUÍMICA

CDMX, agosto, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Compuestos Quelato P-NAr
de Pt(II) y Ru(II) con Tiolatos Fluorados

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ASHLY ABIGAIL HUIDOBRO ZAVALITA

DR. DAVID MORALES MORALES
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, ...agosto 2021...

Agradecimientos

A mi madre Fabiola Zavaleta y a mi padre Alejandro Huidobro, porque en estos tiempos difíciles no dejaron de apoyarme, además, de toda la confianza que me brindan. Quiero que sepan que, aunque muchas veces no expreso lo que siento, quiero darles las gracias, porque sin ustedes simplemente, no estaría aquí, los amo.

A mi abuela Alejandra, a mis hermanos Ayeshua y Eydan, por su compañía, por su amor, su infinita paciencia, por escucharme y ser siempre el soporte que necesito en mis días.

A Sebastián Oviedo, te agradezco por toda la ayuda, confianza y aportaciones, porque hasta en los momentos donde no estoy feliz, llegas tú para robarme una sonrisa.

A todos mis compañeros y amigos que en algún momento me ayudaron a continuar dando mi mayor esfuerzo.

De manera especial al Dr. David Morales-Morales quien con su conocimiento, enseñanza y colaboración me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto.

Finalmente quiero agradecer a los integrantes del jurado de este trabajo: Dra. Noráh Barba, Dra. Larissa Alexandrova, Dr. Noé Zuñiga, , Dr. Jean Grévy y Dra. Daniela Olivera; así como a todos los técnicos del Instituto de Química de la UNAM por su apoyo técnico y el apoyo financiero de este proyecto realizado por PAPIIT-DGAPA-UNAM (PAPIIT IN210520)y CONACyT A1-S-33933. Finalmente se agradece a CONACyT por el estímulo otorgado con número CVU:862505

Índice General

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
2.1 Bases de Schiff	1
2.2 Complejos metálicos con ligantes bases de Schiff	3
2.3 Ligantes iminofosfina	4
2.4 Tioles fluorados	6
3. Hipótesis	7
4. Objetivos	7
5. Resultados	8
5.1 Síntesis y caracterización de compuestos de Pt(II)	8
5.2 Síntesis y caracterización de los complejos de Ru.....	11
6. Evaluación citotóxica	15
7. Conclusiones	17
8. Referencias	17

Índice de Figuras

Figura 1. Síntesis general de la formación de Bases de Schiff	1
Figura 2. Mecanismo de formación de iminas	2
Figura 3. Densidades electrónicas de las iminas	2
Figura 4. Características generales de ligantes bidentados P-N	4
Figura 5. Hemilabilidad de complejos metálicos	5
Figura 6. El efecto <i>trans</i> y su influencia en sustituciones nucleofílicas	5
Figura 7. Ejemplos de catalizadores iminofosfina	6
Figura 8. Comparación de espectros de RMN ¹ H del compuesto 2Pt y sus derivados	11
Figura 9. Comparación de espectros de RMN ¹ H de 3Pt y sus derivados tiolatos fluorados	11
Figura 10. Comparación de espectros de RMN ¹ H de compuestos de rutenio.....	12
Figura 11. Comparación de espectros de RMN ¹ H de compuestos de rutenio con tioles fluorados 13	
Figura 12. Espectro de RMN de ¹⁹ F de 2RuF4	14
Figura 13. Porcentajes de inhibición de los complejos de Pt en siete líneas celulares.....	16
Figura 14. Porcentaje de inhibición de los complejos de Ru en siete líneas celulares	16

1. Introducción

En los últimos años, las fosfinas se han empleado en diversas áreas de la química como uno de los grupos de ligantes de mayor importancia, particularmente en química de coordinación y química organometálica. Debido a su relevancia en múltiples aplicaciones se han diseñado una gran cantidad de ligantes con diferencias topológicas y morfológicas. Sin embargo, la síntesis de estos ligantes a menudo implica múltiples pasos de reacción, haciendo la síntesis de muchos de estos compuestos tediosa y con frecuencia esto se refleja como bajos rendimientos. Por este motivo, en la última década diversos grupos de investigación, incluyendo el grupo de Morales-Morales, se han dedicado a la síntesis de nuevos ligantes bidentados del tipo fósforo-nitrógeno derivados de fosfinas no simétricas, los cuales pueden tener una repercusión considerable cuando sus complejos metálicos son empleados como catalizadores en un proceso determinado. Dada la buena estabilidad exhibida, algunos de estos complejos también han sido empleados como metalofármacos, particularmente los derivados de Pt(II), han sido utilizados como agentes anticancerígenos en diversas líneas celulares cancerosas de alto índice en el país.

2. Antecedentes

2.1 Bases de Schiff

Las bases de Schiff son compuestos orgánicos, también llamadas iminas o azometinos.^{1,2} Estas fueron sintetizadas por primera vez en 1864 por Hugo Schiff.³ Este tipo de compuestos son ampliamente utilizados como ligantes en química de coordinación debido a su preparación simple, además de la extensa disponibilidad de las materias primas y su bajo costo.

La síntesis de estos compuestos habitualmente se lleva a cabo mediante la condensación de aminas primarias con aldehídos o cetonas^{4,5,6} (**Figura 1**). Generalmente las aminas y los compuestos carbonilo reaccionan en una solución de alcoholes a temperatura ambiente o a temperatura de ebullición.⁷ Estructuralmente en una base de Schiff el nitrógeno es análogo al oxígeno de un aldehído o cetona en donde el grupo carbonilo ha sido reemplazado por el grupo azometino.⁸



Figura 1. Síntesis general de la formación de Bases de Schiff

La síntesis clásica reportada por Schiff involucra una condensación de un grupo carbonilo con una amina bajo destilación azeotrópica, utilizando tamices

moleculares para remover el agua formada en el sistema. En 1990 fue descubierto un método *in-situ* para la eliminación de agua, utilizando disolventes anhídridos como es el tetrametilortosilicato (TMOS) o el tetrametilortoformiato (TMOF). En 2004, Chakraborti⁹ demostró que la eficiencia de este método depende del uso de compuestos carbonilo altamente electrofílicos y aminas fuertemente nucleofílicas, proponiendo una alternativa en donde se utilizan sustancias que funcionan como ácidos de Brønsted-Lowry o Lewis para activar el grupo carbonilo del aldehído, las cuales catalizan el ataque nucleofílico de las aminas, y deshidratan el sistema, eliminando el agua como último paso (**Figura 2**), los ácidos más utilizados son el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y el ácido acético.

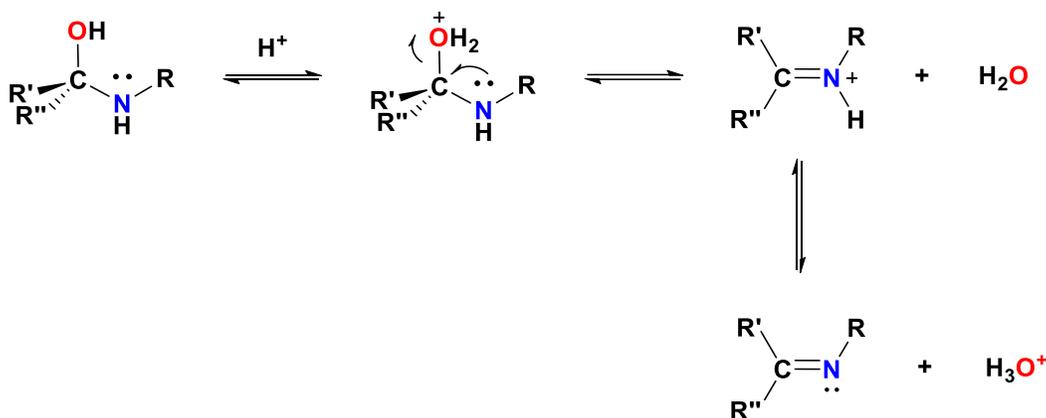


Figura 2. Mecanismo de formación de iminas

Una de las principales ventajas de este tipo de ligantes es que pueden ser modificados fácilmente al escoger apropiadamente las aminas y aldehídos precursores.¹⁰ Especialmente la síntesis de bases de Schiff derivadas de aminas aromáticas primarias tienen altos rendimientos en condiciones simples.¹¹ Por su parte, los aldehídos aromáticos tienen un efecto de conjugación que los hace más estables mientras que los alifáticos son relativamente inestables y fácilmente polimerizables.¹²

El átomo de nitrógeno perteneciente a las iminas tiene un par de electrones libres (**Figura 3**). La presencia de dicho par libre en un orbital sp^2 hibridizado es de gran importancia en la química de coordinación debido a que estos son los electrones que participan en el enlace metal-ligante, convirtiendo a las iminas en bases de Lewis.¹³

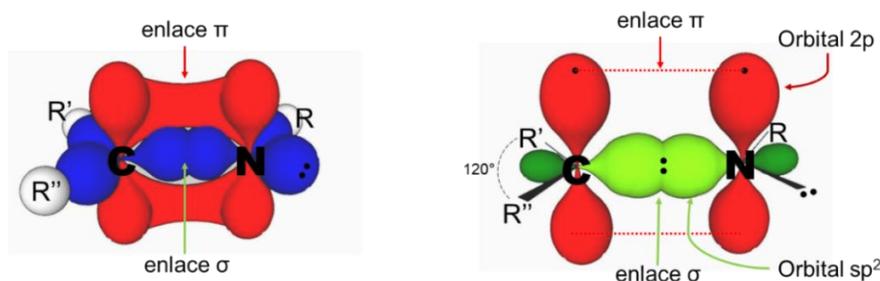


Figura 3. Densidades electrónicas de las iminas

Las iminas son ligantes donadores de electrones, sin embargo, el formar complejos metálicos son más estables cuando el ion metálico se encuentra enlazado a otro grupo electrodonador, como lo son N, O, S, P.¹⁴ Típicamente en la misma molécula, lo que generaría un anillo quelante de cinco o seis miembros. Por lo tanto, el enlace azometino provee mucha flexibilidad en el diseño de ligantes bases de Schiff además de una selectividad a las propiedades coordinantes del ion metálico.

2.2 Complejos metálicos con ligantes bases de Schiff

Los complejos de metales de transición con bases de Schiff son de gran interés en la química de coordinación debido a que sus características estructurales permiten su enlace con iones metálicos en diversas geometrías de coordinación¹⁵ y diferentes estados de oxidación,^{16,17} además de que permiten su aplicación en varias ramas.^{18,19} Entre los metales de transición más utilizados se encuentran los pertenecientes al grupo del platino. Estos complejos suelen ocuparse sistemas biológicos, así como en catálisis principalmente en reacciones de deshidratación y reacciones de acoplamiento.^{20,21}

En el ámbito de la química catalítica, una ventaja de los ligantes imina es que poseen una alta afinidad a soportes como lo son la sílica, polímeros, óxido de grafeno, etc.²² Que posteriormente se utilizan para la síntesis de catalizadores o de superficies modificadas.²³ Cabe destacar que la coordinación del nitrógeno del azometino a iones metálicos impiden significativamente la ruptura hidrolítica.²⁴

Los complejos formados entre bases de Schiff y iones de metales de transición son catalizadores eficientes en reacciones homogéneas y heterogéneas, en donde su actividad varía dependiendo del tipo de ligantes, los sitios de coordinación y el metal utilizado.²⁵ Dicha actividad catalítica ha sido analizada en reacciones de polimerización, reacciones de oxidación, reducción de cetonas, reacciones de Heck, reacciones de Diels–Alder y condensación aldólica, entre otras.

Por otra parte, se ha reportado la actividad biológica de estos compuestos,^{26,27} se encuentran propiedades antitumorales, antibacteriales,²⁸ antifúngicas y antivirales,^{29,30} además, de que el enlace imina proporciona una excelente versatilidad de enlace con diferentes nucleófilos y electrófilos, lo que le permite inhibir la actividad enzimática o incluso la replicación de ADN, con lo que se impide el desarrollo de enfermedades específicas.³¹

Los complejos metálicos con bases de Schiff, que se conocen son utilizados como fármacos en quimioterapias para el tratamiento de cáncer. Usualmente inhiben el crecimiento de células de tumores *in vivo* y pueden impedir la función natural de diversas proteínas y ácidos nucleicos, por lo que catalizan la formación de especies reactivas de oxígeno (ROSs) y son capaces de interaccionar con el ADN, en consecuencia, pueden producir la detención del ciclo celular de una célula cancerosa y su posterior apoptosis.^{32,33}

2.3 Ligantes iminofosfina

Los ligantes heteroditópicos multidentados derivados de fósforo y nitrógeno P-N³⁴ han mostrado una diferente forma de enlace entre los átomos de P y N (**Figura 4**), sus complejos, han sido empleados de manera exitosa en una gran variedad de procesos catalíticos homogéneos,^{35,36} incluso algunos también han demostrado una alta actividad anticancerígena.³⁷

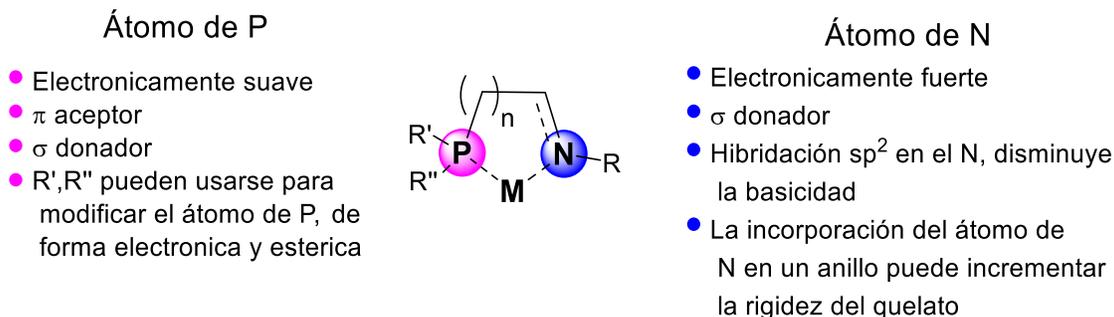


Figura 4. Características generales de ligantes bidentados P-N

El carácter π aceptor del fósforo en este tipo de compuestos puede estabilizar al centro metálico en un estado de oxidación bajo, mientras que la habilidad σ donadora del nitrógeno hacen al metal más susceptible a reacciones de adición oxidante.³⁸ Sin embargo, la disparidad electrónica que existe entre los átomos donadores de P y N pueden ser mejorados cuidadosamente escogiendo la naturaleza exacta del átomo donador y los átomos directamente enlazados a él. Un ejemplo sería el cambio de hibridación del nitrógeno de un grupo amino (sp^3) a un grupo imina (sp^2) en donde este último decrecería la capacidad sigma donadora. Adicionalmente, las propiedades estéricas y electrónicas de ambos grupos pueden ser variados de forma separada, haciendo que el enfoque de construcción sea atractivo.³⁹

Estos ligantes se dice que son sistemas hemilabiles^{40,41} (**Figura 5**) ya que tienen el potencial de enlazarse a un centro metálico fuertemente mediante el fósforo y débilmente vía el nitrógeno, lo que ofrece una protección única reversible del sitio de coordinación al permitir el fácil desplazamiento del fragmento quelante por el átomo de nitrógeno.⁴² Al mismo tiempo, permiten estabilizar eficientemente especies de metales catalíticamente activas, como lo es el Pd(0), y previenen la formación de partículas inactivas.⁴³

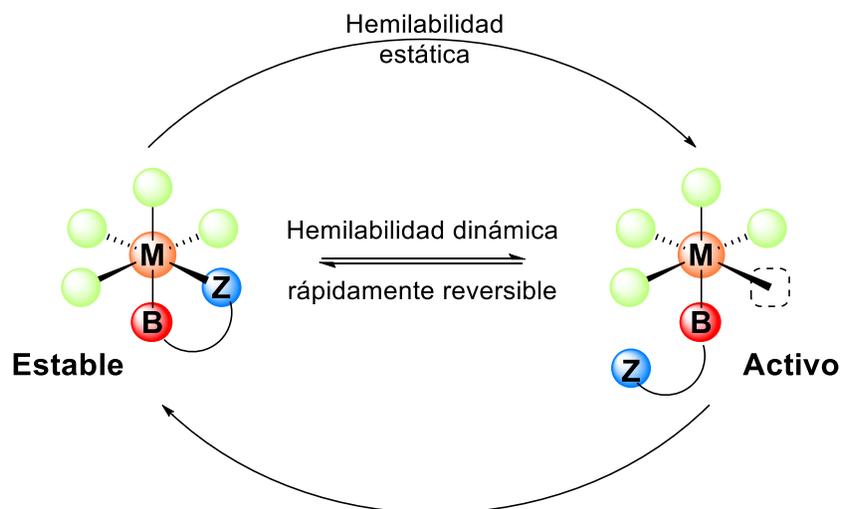


Figura 5. Hemilabilidad de complejos metálicos

Además, los ligantes P-N pueden ejercer un grado de control regioselectivo mediante el efecto *trans* al fósforo, ya que esta posición es más electrofílica debido al carácter π aceptor del fósforo en contraste con el efecto σ donador del nitrógeno (Figura 6).⁴⁴

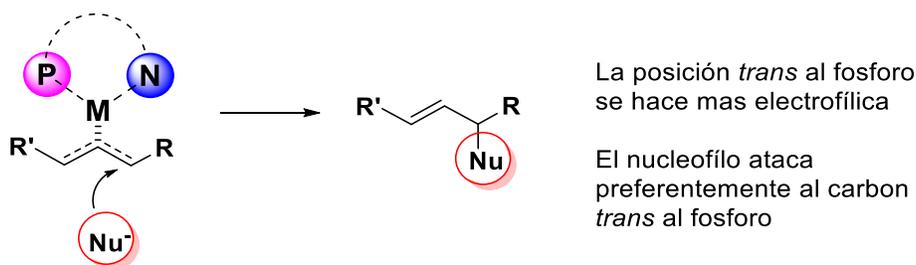


Figura 6. El efecto *trans* y su influencia en sustituciones nucleofílicas

Una de las principales razones del uso de catalizadores derivados de ligantes P-N es debido a que al tener dos diferentes átomos donadores cada uno puede poseer un propósito específico en un ciclo catalítico debido a la formación de los intermediarios de la reacción, pues al no tener los átomos donadores idénticos, permite interactuar de diferente forma al centro metálico,⁴⁵ lo cual no sucede cuando se emplean ligantes con simetría C_2 .

Actualmente, existe un gran número de catálisis mediada por complejos metálicos con ligantes iminofosfina,⁴⁶ en los que se demuestra que con el uso de estos ligantes ocurre una enantioselectividad en sustratos lineales y cíclicos (Figura 7a),⁴⁷ bajo condiciones suaves (Figura 7b)⁴⁸ e inducen enantioselectividad en carbonos nucleófilos (Figura 7c).⁴⁹ Además, se ha encontrado que la velocidad de reacción es dependientes de los sustituyentes en el nitrógeno imínico (Figura 7d).⁵⁰

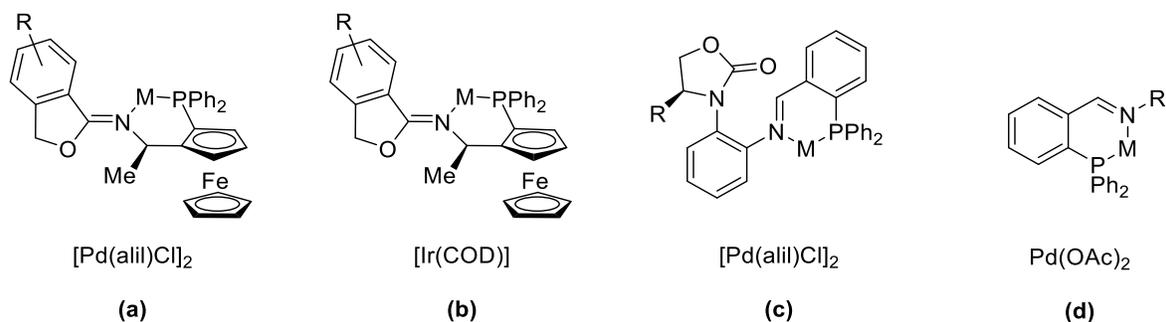


Figura 7. Ejemplos de catalizadores iminofosfina

2.4 Tioles fluorados

Un tiol es un compuesto organosulfurado de la forma R-SH. Estos grupos funcionales son análogos a los alcoholes, en donde el átomo de azufre toma el lugar del oxígeno del grupo hidroxilo, por lo cual ambos grupos tienen una conectividad similar. Al referirse a los tioles como ligantes (RS⁻) estos se clasifican como bases de Lewis suaves.⁵¹ Por lo tanto, suelen coordinarse más fuertemente con metales que son ácidos de Lewis suaves. Teniendo los orbitales *p* llenos, los tiolatos son ligantes donadores π , por lo cual suelen ser clasificados como pseudohalogenuros.⁵²

Entre las principales áreas en las que se han utilizado los tioles son en la bioquímica, biología y estudios clínicos.⁵³ Dentro del organismo, los tioles rápidamente entran al sistema vascular, donde son arrastrados por el flujo sanguíneo y son atrapados por algunas de las membranas, que son estructuras lipoidales que aíslan los órganos y células del torrente sanguíneo. En este punto los tioles son distribuidos equitativamente en el sistema vascular de todos los órganos. Los tioles son relativamente solubles en lípidos y son capaces de penetrar las membranas lipoidales, pasando libremente entre las estructuras celulares.

Un grupo de compuestos que han demostrado ser particularmente efectivos en la interferencia con la síntesis de ADN de células tumorales son las mercaptopurinas y sus derivados alquílicos. El uso clínico efectivo de estos tioles depende de dos fenómenos; por una parte que el tiol puede acumularse selectivamente en el tumor celular, mientras que el remanente del fármaco es rápidamente expulsado del cuerpo o que el tiol sea selectivamente metabolizado por el tumor celular en sustancias más tóxicas.

Los tiolatos con metales de transición⁵⁴ son de gran importancia en la biología debido a que existen dominios en proteínas de biomoléculas en donde se encuentra como ligante el aminoácido cisteína, el cual tiene un grupo funcional tiol. Una de las dificultades que presentan el uso de estos ligantes es que tienden a formar polímeros insolubles mediante el puenteo entre los tiolatos. Sin embargo, lo anterior solo es cierto para complejos de metales de transición con bajo número de coordinación⁵⁵ y donde el metal es coordinativo y electrónicamente insaturado. Pese a esto, en años recientes, el uso de ligantes tiolatos impedidos estéricamente han

dado complejos neutros de tioles con metales de transición con bajos números de coordinación, los cuales son de gran relevancia en fármacos, química supramolecular, y nanopartículas.⁵⁶

Entre las diferentes formas de impedir estéricamente estos compuestos se encuentra la introducción de átomos de flúor en la molécula, esta estrategia ha permitido optimizar las propiedades de los compuestos, particularmente esto ha sido empleado para el diseño de drogas y agentes terapéuticos, así como en el uso en sitios activos de metaloproteínas.⁵⁷

La incorporación del flúor en moléculas biológicamente activas ha permitido aumentar su estabilidad en medios fisiológicos debido a que la fuerza del enlace C-F es mayor que los enlaces C-O y C-H, permitiendo cambiar las propiedades electrónicas del compuesto.⁵⁸ Además, es conocido que debido a su gran electronegatividad los átomos de flúor favorecen las interacciones fuertes del tipo dipolo-dipolo entre el ligante y el centro activo de una molécula proteica.⁵⁹

Al analizar el uso de ligantes tiolato fluorados y no fluorados en compuestos de coordinación se ha encontrado por análisis de difracción de rayos X, que aún cuando las distancias M-S son prácticamente iguales en los diferentes sistemas, la distancia M-L del ligante *trans* al tiol se incrementa levemente conforme decrece el grado de fluoración.⁶⁰ En cuanto a la actividad biológica, se observa una mejora que se puede deber a una mayor lipofilidad e hidrofobicidad, permitiendo un aumento en la tasa de penetración membranal y mejorando el transporte de medicamentos al sitio activo.^{61,62}

3. Hipótesis

De acuerdo con las estrategias sintéticas informadas en la literatura, se realizará la síntesis de compuestos de coordinación que tengan un ligante quelante del tipo iminofosfina y metales de transición; así como su posterior funcionalización con grupos tiolatos fluorados. Conforme a los antecedentes, se espera que los compuestos de coordinación sintetizados presenten una buena actividad citotóxica debido a la presencia del fragmento imina, así como los ligantes tiolato.

4. Objetivos

Objetivo general

Sintetizar y caracterizar complejos de Pt(II) y Ru(II) con ligantes quelante iminofosfina P-N_{Ar}, así como evaluar su actividad citotóxica

Objetivos particulares

Obtener una serie de ligantes iminofosfina a partir de 2-(difenilfosfina)-benzaldehído y diversos aminoalcoholes

Sintetizar los complejos de Pt(II) **1Pt-3Pt** y Ru(II) **1Ru-3Ru** a partir de los ligantes antes mencionados

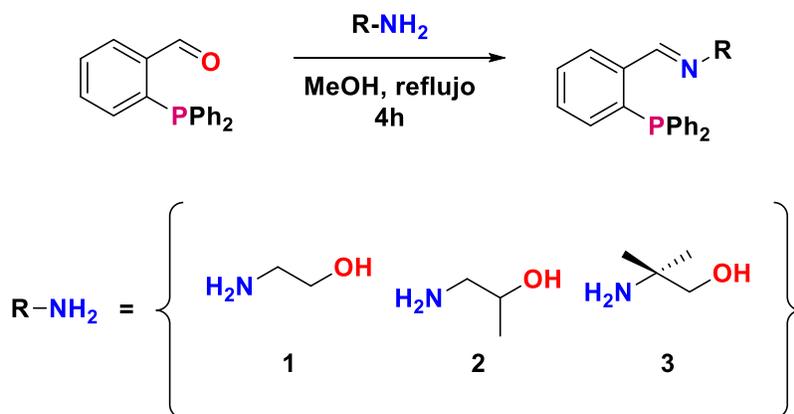
Realizar un intercambio de ligantes cloruros por tiolatos fluorados

Caracterizar los compuestos mediante técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{19}F , y espectrometría de masas.

Evaluar la actividad citotóxica de los complejos de iminofosfina con diferentes metales frente a diversas líneas celulares cancerígenas.

5. Resultados

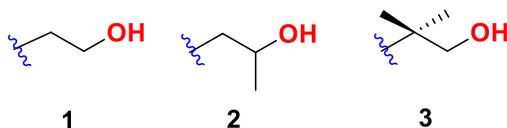
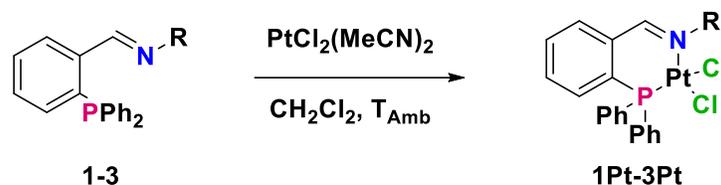
Con base en los antecedentes presentados en este trabajo, el objetivo principal fue obtener ligantes quelante P-N_{Ar}, mediante la condensación de la 2-(difenilfosfina)-benzaldehído y diversos aminoalcoholes (**Reacción 1**),⁶³ para su posterior coordinación con los metales Pt(II) y Ru(II).



Reacción 1. Síntesis general de los ligantes

5.1 Síntesis y caracterización de compuestos de Pt(II)

El procedimiento general para la síntesis de los complejos **1Pt**, **2Pt**, **3Pt** fue mediante la reacción de las iminas correspondientes **1**, **2** y **3** con un equivalente de $\text{PtCl}_2(\text{MeCN})_2$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por 24 h (**Reacción 2**). Una vez pasado este tiempo la mezcla de reacción fue secada y el sólido fue lavado con AcOEt .



Reacción 2. Síntesis de los complejos de Pt(II)

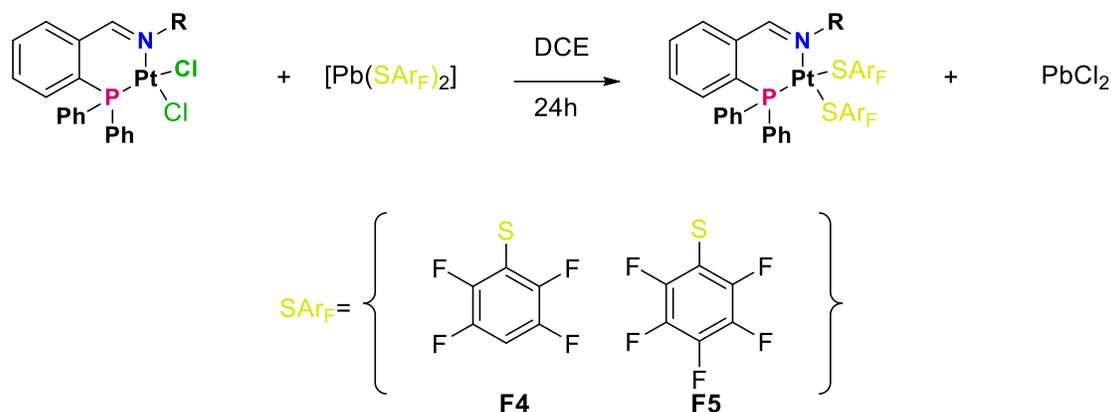
Estos compuestos fueron caracterizados por espectrometría de masas FAB⁺ y RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P. Todas las señales fueron observadas en las regiones y con la multiplicidad esperada. Debido a la similitud entre estos compuestos, se decidió comparar las señales que se veían modificadas como lo son el fósforo, hidrógeno y carbono de la imina.

En la **Tabla 1** se muestra estos datos de caracterización obtenidos. Observamos que, de los tres complejos, el carbono de la imina de **3Pt** es el que se encuentra a menores ppm, lo que indicaría que se encuentra menos protegido, lo que coincide con la señal del hidrógeno imínico. Al analizar las RMN de ³¹P observamos una señal principal acompañada por unos satélites debido al acoplamiento con el isótopo ¹⁹⁵Pt el cual es activo en RMN.

Tabla 1. Resultados generales de los compuestos **1Pt-3Pt**

Compuesto	Rendimiento (%)	$\delta(\text{ppm})$ ¹ H H-C=NR	$\delta(\text{ppm})$ ¹³ C{ ¹ H} H-C=NR	$\delta(\text{ppm})$ ³¹ P{ ¹ H}	FAB+ [M-Cl] ⁺ m/z
1Pt	65.2	8.96	164.9	4.5 <i>J</i> = 1501.7 Hz	528
2Pt	64.9	8.83	164.4	3.7 <i>J</i> = 1514.7 Hz	578
3Pt	72.3	8.57	160.1	4.2 <i>J</i> = 1628.1 Hz	592

El siguiente paso fue la funcionalización de los compuestos **2Pt** y **3Pt**, para esto se llevó a cabo una reacción de metátesis, haciendo reaccionar los complejos de Pt, antes mencionados, con un equivalente de la sal de plomo correspondiente en 1,2-dicloroetano a 25°C por 24 h (**Reacción 3**). En la **Tabla 2** se muestran algunos datos de su caracterización.



Reacción 3. Síntesis general de los compuestos $\text{Pt}(\text{P-NAr})(\text{SAr}_F)_2$

Tabla 2. Resultados generales de compuestos $\text{Pt}(\text{P-NAr})(\text{SAr}_F)_2$

Compuesto	Rendimiento (%)	$\delta(\text{ppm})$ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ H-C=NR	$\delta(\text{ppm})$ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	m/z FAB+ [M-F] ⁺
2PtF4	58.4	165.7	14.7 $J = 1209.6$ Hz	723
2PtF5	52.9	165.9	14.8 $J = 2585.1$ Hz	741
3PtF4	69.5	161.2	14.6 $J = 1182.6$ Hz	737
3PtF5	61.3	161.3	14.8 $J = 2538.1$ Hz	755

Al cambiar los sustituyentes cloruro por tiolato encontramos que las señales de fósforo y carbono se ven desplazados a mayores ppm, este desplazamiento es causado por un efecto de desprotección producido por los átomos de flúor debido a su alta electronegatividad, de igual forma al analizar el desplazamiento de estas señales por el número de átomos de flúor observamos que a pesar de tener un cambio tan significativo entre ellos, si lo podemos apreciar gracias a esta técnica.

En la **Figura 8** y **Figura 9** se muestran los espectros de RMN de ^1H y se comparan los compuestos **2Pt** y **3Pt** con sus derivados tiolato fluorados, respectivamente. En ambos observamos una tendencia similar, encontramos que, al cambiar el ligante cloruro por los tiolatos fluorados, la señal correspondiente al hidrógeno de la imina se mueve a campo alto, lo que significa que este hidrógeno se ve protegido debido a la presencia de los átomos de flúor sobre el ligante tiolato.

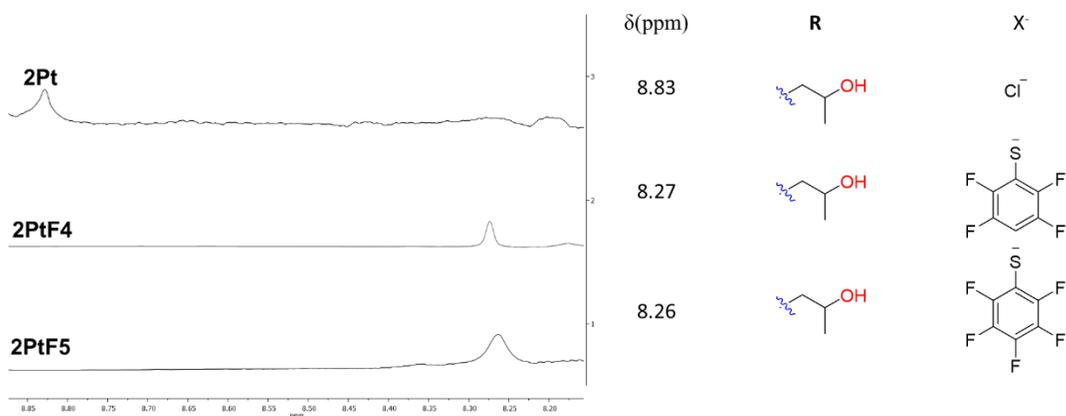


Figura 8. Comparación de espectros de RMN ^1H del compuesto **2Pt** y sus derivados

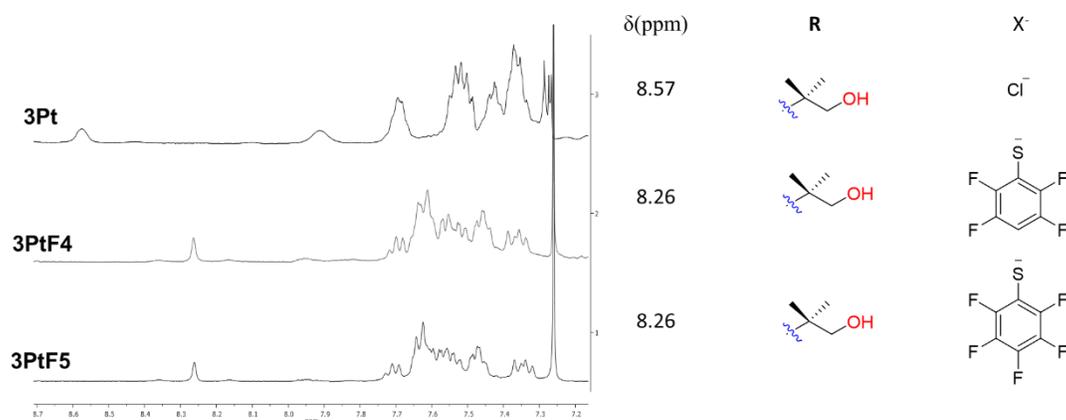
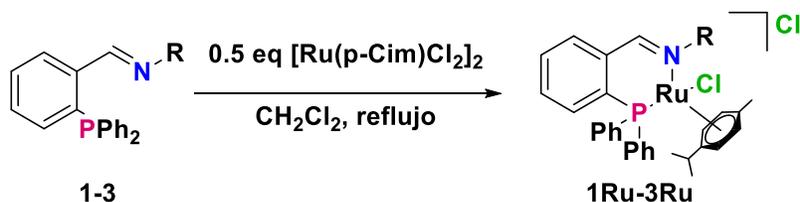


Figura 9. Comparación de espectros de RMN ^1H de **3Pt** y sus derivados tiolatos fluorados

5.2 Síntesis y caracterización de los complejos de Ru

La síntesis de los complejos de rutenio **1Ru**, **2Ru** y **3Ru** se realizó mediante la reacción de coordinación de las iminas correspondientes con medio equivalente del dimero de $[\text{Ru}(p\text{-Cim})\text{Cl}_2]_2$ en CH_2Cl_2 a reflujo por 24 h (**Reacción 4**). Una vez pasado este tiempo la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. Algunos de los resultados de la caracterización de estos complejos se muestran en la **Tabla 3**



Reacción 4. Síntesis de los complejos de Ru(II)

Tabla 3. Resultados de caracterización de los complejos **1Ru-3Ru**

Compuesto	Rendimiento (%)	δ (ppm) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	FAB+ [M-Cl] ⁺ m/z
1Ru	73.3	30.8	604
2Ru	67.7	32.1	618
3Ru	82.3	34.7	632

En la **Figura 10** se muestra la comparación de RMN de ^1H de los complejos de Ru en la región de 8.5 a 8.0 ppm. En donde podemos observar que los compuestos **2Ru** y **3Ru** presentan una mayor protección debido a los grupos alquilo que donan densidad electrónica.

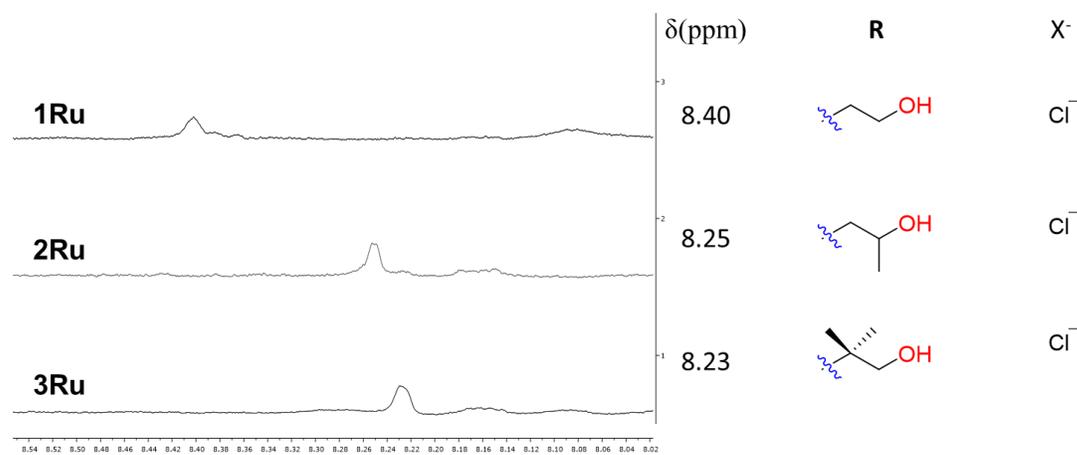
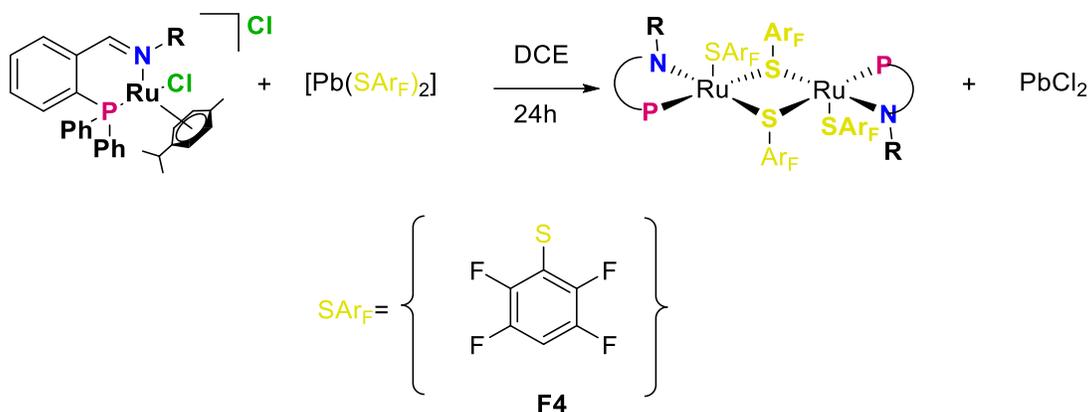


Figura 10. Comparación de espectros de RMN ^1H de compuestos de rutenio

Posteriormente, se realizó la sustitución de los ligantes cloruro por ligantes tiolatos fluorados, que fueron preparados de manera semejante a los compuestos de platino. Esta se llevó a cabo con el compuesto de rutenio correspondiente y 1.2 equivalentes de la sal $\text{Pb}(\text{SC}_6\text{HF}_4)_2$ en 1,2-dicloroetano durante 24 h. a temperatura ambiente. (**Reacción 5**) Posteriormente, se removió el cloruro de plomo precipitado, y la disolución fue llevada hasta casi sequedad para posteriormente precipitar con hexano frío. En la **Tabla 4** se muestra algunos de los datos de caracterización obtenidos.



Reacción 5. Síntesis general de los compuestos $[\text{Ru}(\text{P-NAr})(\text{SAr}_F)_2]$

Tabla 4. Resultados generales de los compuestos $[\text{Ru}(\text{P-NAr})(\text{SAr}_F)_2]$

Compuesto	Rendimiento (%)	$\delta(\text{ppm})$ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ H-C=NR	$\delta(\text{ppm})$ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	FAB+ m/z [Ru+L+F4+MeOH] ⁺
1RuF4	75.8	165.0	29.2	648
2RuF4	71.0	165.0	28.9	662
3RuF4	84.7	160.1	29.0	676

Al analizar la **Figura 11** que muestra la comparación en la región de los hidrógenos aromáticos en los compuestos **1RuF4**, **2RuF4** y **3RuF4**, vemos que la tendencia es similar a sus análogos con cloruro, sin embargo, todas estas señales se ven desplazados a menores ppm.

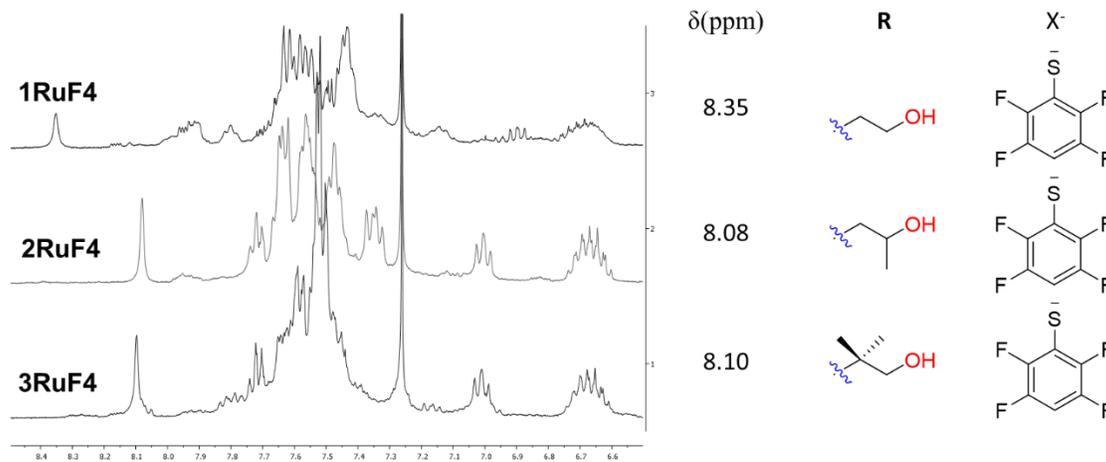


Figura 11. Comparación de espectros de RMN ^1H de compuestos de rutenio con tioles fluorados

Analizando los espectros de ^{19}F encontramos que las señales no se ven modificadas entre los compuestos (**Tabla 5**), sin embargo, se observan cuatro señales, cada una como un doble de dobles, lo que confirmaría que se tienen dos diferentes tioatos enlazados al metal y que hay dos átomos de flúor enlazado a cada uno de ellos. En

la **Figura 12** se muestra el espectro de RMN de ^{19}F del compuesto **1RuF4** para demostrar lo antes dicho.

Tabla 5. Comparación de $\delta(\text{ppm})$ en RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos de Ru

Compuesto	$\delta(\text{ppm}) \beta'$ $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	$\delta(\text{ppm}) \beta$ $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	$\delta(\text{ppm}) \delta'$ $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	$\delta(\text{ppm}) \delta$ $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$
1RuF4	-132.77 $J = 25.7, 10.9 \text{ Hz}$	-133.70 $J = 26.8, 10.4 \text{ Hz}$	-142.18 $J = 25.9, 11.1 \text{ Hz}$	-142.33 $J = 24.5, 9.6 \text{ Hz}$
2RuF4	-132.75 $J = 26.4, 10.2 \text{ Hz}$	-133.67 $J = 27.1, 10.9 \text{ Hz}$	-141.98 $J = 27.3, 11.3 \text{ Hz}$	-142.30 $J = 26.3, 9.6 \text{ Hz}$
3RuF4	-132.70 $J = 25.7, 10.9 \text{ Hz}$	-133.60 $J = 25.8, 10.8 \text{ Hz}$	-142.01 $J = 26.1, 11.1 \text{ Hz}$	-142.28 $J = 25.1, 10.2 \text{ Hz}$

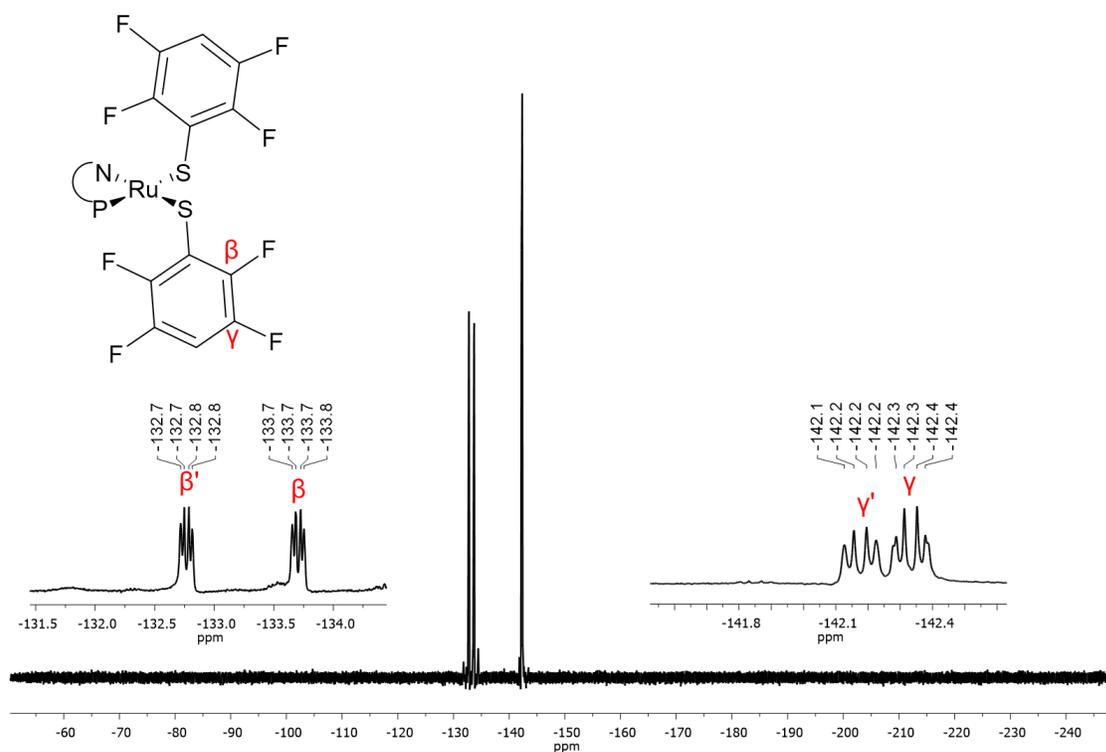


Figura 12. Espectro de RMN de ^{19}F de **2RuF4**

6. Evaluación citotóxica

Los compuestos fueron evaluados siguiendo el procedimiento de sulforodamina B (SRB), empleando una concentración de 50 mM. Las líneas celulares en las que se evaluaron fueron seis; U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano), K562 (leucemia mielógena crónica humana), HTC-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), así como también en una línea celular sana COS-7 (línea celular de riñón de mono no cancerosa). Los resultados de la evaluación citotóxica se presentan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Screening primario de inhibición del crecimiento de los compuestos obtenidos

Muestra 25 μ M	% de inhibición del crecimiento por línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Cisplatino	100	82.8	64.5	66.6	72.7	100	100
1Ru	80.6	68.9	77.7	61	60.6	52.9	47.2
2Ru	83.8	75.4	81.3	74.8	71.6	64.2	53.1
3Ru	81.39	88.4	74.4	82.5	85.4	86.5	72.4
1RuF4	100	90.9	93.8	88.5	75.5	100	100
2RuF4	100	100	96.5	100	100	100	100
3RuF4	100	100	90.1	100	97.4	100	100
1Pt	91.4	78.6	94.1	52.3	80	96.9	67.5
2Pt	81.4	100	98.4	100	100	100	100
3Pt	100	99.9	93.7	82.1	100	100	100
3PtF4	NC	NC	9.4	NC	NC	8.7	NC
3PtF5	NC	1.8	4.4	NC	NC	5.4	NC

Para un mejor análisis de los resultados se estudiaron los tres compuestos de platino y los derivados tiolato de **3Pt** comparándolos con el Cisplatino (**Figura 13**), así como los tres complejos de rutenio, sus derivados tioles y de igual forma se compararon con el Cisplatino (**Figura 14**).

Al comparar los complejos de Pt podemos observar una buena actividad citotóxica, siendo todos más activos frente a células K562 que el Cisplatino. Sin embargo, el complejo **1Pt** fue el que presentó un menor porcentaje de inhibición frente a células HCT-15 y MCF-7. En el caso de los complejos **3PtF4** y **3PtF5** se encontró que la actividad citotóxica se ve reducida tanto que pasa a tener actividad nula en cuatro de las siete líneas.

En cuanto a los complejos de Ru observamos que todos presentan una actividad de moderada a buena. Al compararse con sus derivados tiolatos podemos encontrar que la actividad aumenta entre un 20 hasta un 50%, lo cual puede deberse a la formación del dímero del compuesto.

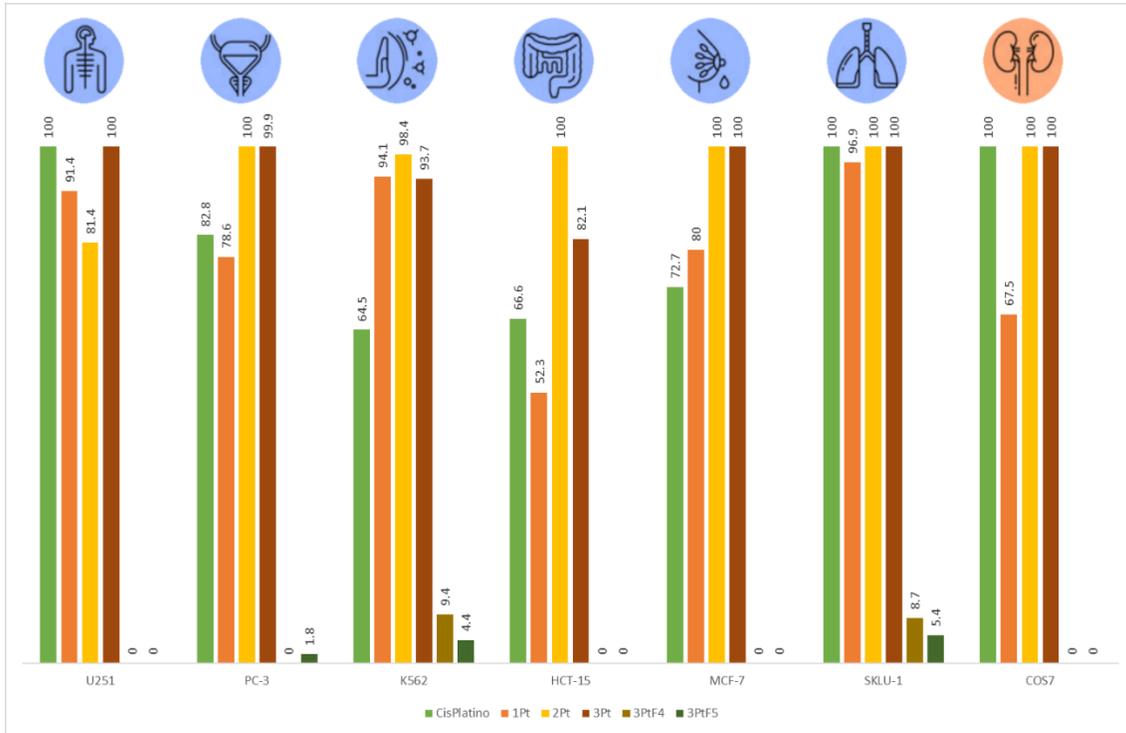


Figura 13. Porcentajes de inhibición de los complejos de Pt en siete líneas celulares

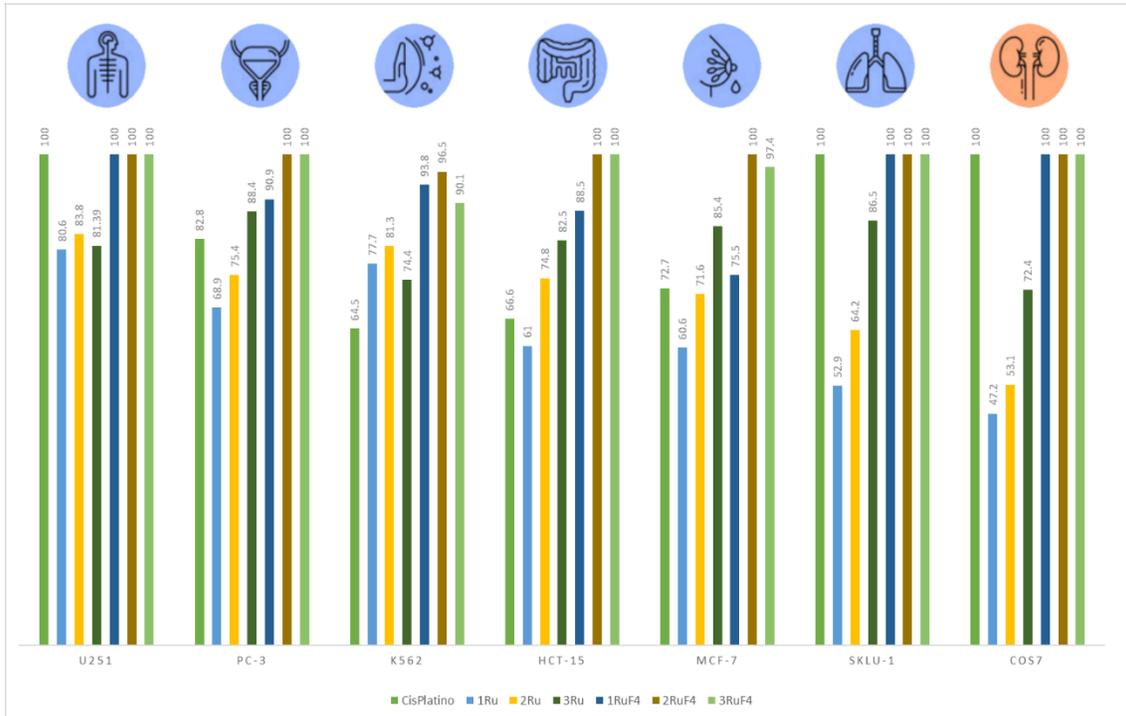


Figura 14. Porcentajes de inhibición de los complejos de Ru en siete líneas celulares

7. Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron una serie de compuestos de coordinación con un ligante quelante en su estructura del tipo iminofosfina y metales de transición; así como se sintetizaron y se caracterizaron sus análogos funcionalizados con grupos tiolatos fluorados.

- Se desarrollo una metodología simple para la síntesis de una familia de ligantes iminofosfina, los cuales se obtienen en un solo paso de reacción, evitando el uso de catálisis ácida para su preparación. Además, la posterior complejación de estos ligantes utilizando los precursores $[\text{PtCl}_2(\text{MeCN})_2]$ y $[\text{Ru}(p\text{-Cim})\text{Cl}_2]_2$ en las condiciones de reacción propuestas permite obtener rendimientos de moderados a buenos.
- En los espectros de ^1H de los complejos, se observa que la cadena alifática confiere un impedimento estérico al fragmento imina, lo cual hace que las señales se vean desplazadas a menores ppm o campo alto, conforme la cadena presenta un mayor número de metilos.
- Al realizar el cambio de ligantes cloruro por tiolatos fluorados, se logró percibir la influencia trans que puede generar dicho cambio. Esta influencia se observa en el desplazamiento en RMN de ^{31}P , Además, en el caso de los compuestos de Pt, también en la variación entre las constantes de acoplamiento $J_{\text{Pt-P}}$ ya que esto permite hacer una analogía con la fuerza de enlace sigma entre los átomos de Pt y P; y por su lado los compuestos de Ru, observamos un cambio en el numero de coordinación, lo cual hace que se formen dímeros.
- En cuanto a la actividad citotóxica para las serie de platino analizada, se observa que cuando los compuestos de platino tienen ligantes cloruro, estos presentan un porcentaje de inhibición similar al cisplatino. Al cambiar los cloruro por tiolatos se ve una disminución que podría atribuirse a que inhiben la hidrofobicidad, haciendo que estos no lleguen a los sitios de acción necesarios. Por el contrario, en los compuestos de rutenio cuando estos tienen ligantes cloruro, se observa una mejora en la inhibición de las diferentes líneas analizadas que puede atribuirse al número de coordinación.

8. Referencias

¹ Kundu, S.; Pramanik, A. K.; Mondal, A. S.; Mondal, T. K. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1116*, 1–8.

² Demehin, A. I.; Oladipo, M. A.; Semire, B. *Eclat. Quim. J.* **2020**, *45* (1), 18.

³ Schiff, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131* (1), 118–119.

⁴ Rao, P. V.; Rao, C. P.; Wegelius, E. K.; Rissanen, K. *J. Chem. Crystallogr.* **2003**, *33* (2).

- ⁵ Shettima, Y. M.; Kyari, M. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *44* (3), 426–431.
- ⁶ Puchtler H, Meloan SN. *Histochemistry.* **1981**, *72* (3), 321-332.
- ⁷ Sabah, H. H. *Der Pharma Chem.* **2014**, *6*, 38–41.
- ⁸ Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, A. *J. Adv. Res.* **2011**, *2* (1), 1–8.
- ⁹ Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641–7644.
- ¹⁰ Xavier, D. A.; Srividhya, N. *J. Appl. Chem.* **2014**, *7* (11), 06–15.
- ¹¹ Bhagat, S.; Sharma, N.; Chundawat, T. S. *J. Chem.* **2013**, *45*, 7641-7644.
- ¹² Ndahi, N. P.; Wakil, I. M. *Bull. Pure Appl. Sci. Chem.* **2015**, *34* (1), 1.
- ¹³ S. K. Tobriya. *Int. J. Sci. Res.* **2012**, *3* (9), 1254–1256.
- ¹⁴ Gonul, I.; Kose, M.; Ceyhan, G.; Serin, S. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *453*, 522–530.
- ¹⁵ Pogány, L.; Brachňaková, B.; Masárová, P.; Moncol, J.; Pavlik, J.; Gál, M.; Mazúr, M.; Herchel, R.; Nemeč, I.; Šalitroš, I. *New J. Chem.* **2019**, *43* (35), 13916–13928.
- ¹⁶ Abu-dief, A. M.; Mohamed, I. M. A. *J. Basic Appl. Sci.* **2015**, *4* (2), 119–133.
- ¹⁷ Chang, F.-F.; Zhang, K.; Huang, W. *Dalt. Trans.* **2019**, *48* (2), 363–369.
- ¹⁸ Saha, S.; Brahman, D.; Sinha, J. *Serbian Chem. Soc.* **2015**, *80* (1), 35–43.
- ¹⁹ Barwiolek, M.; Szlyk, E.; Kozakiewicz, A.; Muziol, T.; Bienko, A.; Jezierska, J. *Dalt. Trans.* **2018**, *47*, 13902–13912.
- ²⁰ Mirosław, B. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*(10), 3493.
- ²¹ Kumar, A., Agarwal, M., Singh, A. K., Butcher, R. J. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362*(9), 3208-3218.
- ²² Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (7), 410–421.
- ²³ Shokrollahi, S.; Amiri, A.; Fadaei-Tirani, F.; Schenk-Joß, K. *J. Mol. Liq.* **2020**, *300*, 112262.
- ²⁴ Bernardo, P. Di; Zanonato, P. L.; Tamburini, S.; Tomasin, P.; Vigato, P. A. *Dalt. Trans.* **2006**, *39*, 4711–4721.
- ²⁵ Gupta, K. C.; Sutar, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252* (12–14), 1420–1450.
- ²⁶ Ocağ, M.; Ak, T.; Aktaş, A.; Özbek, N.; Çağılıç, O. C.; Gümrükçüoğlu, A.; Kantekin, H.; Ocağ, Ü.; Alp, H. *J. Fluoresc.* **2017**, *27* (1), 59–68.
- ²⁷ Chaudhary, N. K.; Mishra, P. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2017**, *2017*, 6927675.
- ²⁸ Jarrahpour, A.; Khalili, D.; De Clercq, E.; Salmi, C.; Brunel, J.M. *Molecules* **2007**, *12*, 1720-1730.
- ²⁹ Priya, N. P.; Arunachalam, S.; Manimaran, A.; Muthupriya, D.; Jayabalakrishnan, C. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2009**, *72* (3), 670–676.
- ³⁰ Garoufis, A.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiiladis, N. *Coordin. Chem. Rev.* **2009**, 1384–1397.
- ³¹ Hameed, A.; al-Rashida, M.; Uroos, M.; Abid Ali, S.; Khan, K. M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27* (1), 63–79.
- ³² Raman, N.; Jeyamurugan, R.; Senthilkumar, R.; Rajkapoor, B.; Franzblau, S. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (11), 5438–5451.
- ³³ Shiju, C.; Arish, D.; Bhuvanesh, N.; Kumaresan, S. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *145*, 213–222.
- ³⁴ Traut-Johnstone, T.; Kotze, P. D. R.; Viljoen, T.; Meyer, M.; Kriel, F. H.; Williams, D. B. G.; Coates, J.; Kanyanda, S.; van Zyl, W. E.; Rees, D. J. G. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *145*, 108–120.
- ³⁵ Williams, D. B. G.; Pretorius, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *284* (1–2), 77–84.
- ³⁶ Andrieu, J.; Camus, J. M.; Richard, P.; Poli, R.; Gonsalvi, L.; Vizza, F.; Peruzzini, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *1*, 51–61.
- ³⁷ Habtemariam, A.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **1996**, *15*, 1785–1786.
- ³⁸ Guiry, P. J.; Saunders, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (5), 497–537.
- ³⁹ Vasilenko, V.; Roth, T.; Blasius, C. K.; Intorp, S. N.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 846–853.
- ⁴⁰ Williams, D. B. G.; Traut, T.; Kriel, F. H.; van Zyl, W. E. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10* (5), 538–542.
- ⁴¹ Sánchez, G.; García, J.; Serrano, J. L.; García, L.; Pérez, J.; López, G. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (6), 1084–1091.
- ⁴² Motswainyana, W. M.; Onani, M. O.; Lalancette, R. A.; Tarus, P. K. *Chem. Pap.* **2014**, *68* (7), 932–939.
- ⁴³ Yilmaz, M. K.; Ince, S.; Keles, M.; Güzel, B. *J. CO2 Util.* **2020**, *42*, 101309.

-
- ⁴⁴ Pfaltz, A.; Drury, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (16), 5723–5726.
- ⁴⁵ Aakermark, B.; Krakenberger, B.; Hansson, S.; Vitagliano, A. *Organometallics* **1987**, *6* (3), 620–628.
- ⁴⁶ Carroll, M. P.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (3), 819–833.
- ⁴⁷ Noël, T.; Bert, K.; Van Der Eycken, E.; Van Der Eycken, J. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 21, 4056–4061.
- ⁴⁸ Bert, K.; Noël, T.; Kimpe, W.; Goeman, J. L.; Van der Eycken, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*(42), 8539–8550.
- ⁴⁹ Li, Y.; Liang, F.; Wu, R.; Li, Q.; Wang, Q. R.; Xu, Y. C.; Jiang, L. *Synlett* **2012**, *23* (12), 1805–1808.
- ⁵⁰ Scrivanti, A.; Matteoli, U.; Beghetto, V.; Antonaroli, S.; Crociani, B. *Tetrahedron* **2002**, *58* (34), 6881–6886.
- ⁵¹ Crouthers, D. J.; Ding, S.; Denny, J. A.; Bethel, R. D.; Hsieh, C.-H.; Hall, M. B.; Darensbourg, M. Y. *Angew. Chemie* **2015**, *127* (38), 11254–11258.
- ⁵² Dance, I. G. *Polyhedron* **1986**, *5* (5), 1037–1104.
- ⁵³ Lapidot, A.; Irving, C. S. *The synthesis and uses of isotopically labelled thiols*. En Patai, S. *The chemistry of the thiol group Part 2.* **1974**, 858–865.
- ⁵⁴ Nguyen, T.; Panda, A.; Olmstead, M. M.; Richards, A. F.; Stender, M.; Brynda, M.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8545–8552.
- ⁵⁵ Cummins, C. C. *Prog. Inorg. Chem.* **1998**, 685–836.
- ⁵⁶ Onaka, S.; Katsukawa, Y.; Shiotsuka, M.; Kanegawa, O.; Yamashita, M. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *312* (1–2), 100–110.
- ⁵⁷ Morales-Morales, D.; Zheng, Y.; Dilworth, J. R.; Redón, R.; Torrens, H. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *314* (1–2), 37–41.
- ⁵⁸ Wójtowicz-Rajchel, H. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *143*, 11–48.
- ⁵⁹ Liu, P.; Sharon, A.; Chu, C. K. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (9), 743–766.
- ⁶⁰ Romo-Islas, G.; Moreno-Alcántar, G.; Flores-Álamo, M.; Torrens, H. *J. Fluor. Chem.* **2020**, *236*, 109578.
- ⁶¹ Ismail, F. M. D. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118* (1), 27–33.
- ⁶² Prasanna Kumar, B. N.; Mohana, K. N.; Mallesha, L. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *156*, 15–20.
- ⁶³ Isai Ortega-Gaxiola, J.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *504*, 119460.