



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE LIGANTES TIPO PINZA  
BIS(IMINOFOSFORANO) Y COORDINACIÓN  
AL RUTENIO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA**

PRESENTA

**AIDÉ ALICIA REYES MENDOZA**



MÉXICO, CDMX - 2022



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.

## **JURADO ASIGNADO**

Presidente: Mtro. José Manuel Méndez Stivalet

Vocal: Dra. Silvia Elena Castillo Blum

Secretario: Dr. Ronan Marie Le Lagadec

Primer Suplente: Dr. José Federico Del Río Portilla

Segundo Suplente: Dr. David Morales Morales

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio IN2 del departamento de Química Inorgánica en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

## **ASESOR DEL TEMA:**

Dr. Ronan Marie Le Lagadec

---

## **SUSTENTANTE:**

Aidé Alicia Reyes Mendoza

---

“La mejor vida no es la más duradera,  
sino más bien aquella que está repleta de buenas acciones.”

Marie Curie

## **AGRADECIMIENTOS**

A la DGAPA por el financiamiento a la investigación y la beca otorgada a través de los proyectos PAPIIT IN207419 y IN211522, y al CONACyT por el proyecto CB15068.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, por haber sido una segunda casa para mi desde la preparatoria hasta culminar mi vida universitaria.

A la Facultad de Química por haberme brindado tantos conocimientos y las herramientas para poder afrontar la vida, y al Instituto de Química por el préstamo de sus instalaciones y equipos, ya que sin todo ello este proyecto no se hubiera podido realizar de manera satisfactoria.

Al Dr. Ronan, por su infinita paciencia y perseverancia conmigo para terminar este proyecto aún a pesar de la pandemia y mis largas ausencias. Gracias por sus conocimientos y su confianza en mí.

A los miembros del jurado, por su interés y comentarios constructivos a este trabajo.

A la Dra. Paola Gómez-Tagle por ser mi mentora desde primer semestre y haber sentado las bases de mi amor por la química inorgánica.

Al M. en C. Alan Mendieta por compartirme su amor a la química de coordinación y su pasión por la docencia.

A mi grupo de investigación; Carito, Miros, Juan Carlos, Olga, Mau, Andrés, Isa, Camilo, Elkin, Alejandro y Nico. Por compartir sus conocimientos y porque sin ustedes, mi estadía en el IN2 no hubiera sido la misma.

Por último, a mis amigos por ser parte de mi transformación profesional y personal:

Leo, por ser mi mejor amigo, por siempre estar por y para mí en las buenas y en las malas desde tercer semestre. Por ser mi voz de la cordura.

Alondra, por ser mi mejor amiga desde la preparatoria, por los ánimos y por siempre motivarme para no dejarme vencer ante ningún obstáculo.

Alejandro, "Conse", por ser parte fundamental para que este trabajo se concretara y por convertirse en una persona importante en mi vida.

Omar y Leslie, por ser una intermitencia en mi vida, pero que siempre ha estado allí para leerme, hacerme reír y animarme en momentos complicados.

Carlos, por haberme apoyado y por siempre haberme motivado cuando quería renunciar a la carrera.

Naye Itzel, porque aunque no nos conocemos desde hace mucho, no quiero olvidar que fuiste una gran motivación para concluir con este escrito.

También a todas las personas que han sido estrellas fugaces en mi vida, pero que me han iluminado para poder crecer como persona.

## DEDICATORIAS

Sin duda, este trabajo nunca hubiera sido posible sin los pilares de mi vida, así que, deseo dedicarle algunas palabras a:

Mis padres, Ahide y Felipe, por su apoyo incondicional durante mi vida académica, por los sacrificios hechos para brindarme la mejor educación, por las palabras de aliento y siempre darme la mano para lograr mis objetivos. Sin ustedes, esto no sería posible.

Mis hermanos, Felipe y Daniel, porque sin su apoyo, motivación y sus tonteras mi vida sería aburrida.

Mis sobrinas, Naomi y Melissa, por ser esa lucecita que ilumina mi vida todos los días.

Mi cuñada, Janeth, por escucharme, contarnos nuestras penas y motivarnos mutuamente para terminar nuestros escritos.

Mi familia paterna, por demostrar que todo es posible con el apoyo incondicional de una gran familia.

Mis abuelitas, por ser una motivación muy especial para mí.

A Victoria, por acogerme en su hogar como a una hija y por apoyarme incondicionalmente.

Por último, a el amor de mi alma, Emilio. Por tu apoyo incondicional durante la carrera como amigo y ahora por este amor infinito que me das como pareja, el cual me impulsa a superarme y me inspira a ser mejor persona día con día.



## ABREVIATURAS

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

IR: Infrarrojo

FAB: Bombardeo de átomos rápidos

THF: Tetrahidrofurano

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

Ligante NNN: bis(metiliminofosforanil)piridina

$\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})(\text{PF}_6)_2$ :  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{P}_2)](\text{PF}_6)_2$

Complejo con ligante tridentado:  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$

Complejo con ligante bidentado:  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NN})(\text{Cl})](\text{PF}_6)$

$J$ : Constante de acoplamiento

s: singulete

d: doblete

q: cuadruplete

dd: doble de dobles

m: multiplete

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	11
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES .....	12
1.1 Generalidades de rutenio.....	12
1.2 Propiedades químicas del rutenio y sus aplicaciones como agente anticanceroso .....	12
1.2.1 Complejos de rutenio con ligantes tipo areno.....	15
1.2.2 Complejos de rutenio que han participado en fases clínicas ..	15
1.3 Generalidades de los ligantes tipo pinza .....	19
1.3.1 Estabilidad de los ligantes tipo pinza.....	19
1.4 Generalidades de los ligantes iminofosforanos.....	20
1.4.1 Ligantes tipo pinza iminofosforanos .....	22
1.5 Importancia de la investigación de nuevos agentes quimioterapéuticos.....	23
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS .....	25
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS .....	25
3.1 Objetivo general.....	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
CAPÍTULO 4. SECCICÓN EXPERIMENTAL.....	26
4.1 Reactivos y disolventes .....	26
4.2 Equipos.....	27
4.3 Síntesis del precursor $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ .....	27
4.4 Ruta sintética para la obtención del precursor 6-bis(azometil)piridina.....	28
4.4.1 Síntesis de piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo .....	28

4.4.2 Síntesis de 2,6-hidroximetilpiridina.....	28
4.4.3 Síntesis de 2,6-bis(bromometil)piridina.....	29
4.4.4 Síntesis de 2,6-bis(azometil)piridina .....	30
4.5 Síntesis del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina .....	30
4.6 Síntesis del complejo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$ .....	31
CAPÍTULO 5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	32
5.1 Precursor: $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ .....	35
5.2 Compuesto 1: piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo.....	37
5.3 Compuesto 2: 2,6-hidroximetilpiridina .....	41
5.4 Compuesto 3: 2,6-bis(bromometil)piridina .....	44
5.5 Compuesto 4: bis(azometil)piridina .....	47
5.6 Ligante tipo pinza NNN: bis(metiliminofosforanil)piridina .....	50
5.7 Compuesto de coordinación de rutenio con ligante bis(iminofosforano): determinación de la estructura química del compuesto .....	55
CONCLUSIONES .....	64
PERSPECTIVAS.....	65
BIBLIOGRAFÍA .....	66

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la química inorgánica en las últimas décadas ha permitido grandes avances en la síntesis de compuestos con los metales de transición para posteriormente aplicarlos en diversas áreas de la química, medicina y biología. Por ejemplo, han sido empleados como catalizadores, fármacos anticancerosos, sensores, etc.

Nuestro grupo de investigación trabaja en el desarrollo de la química de los metales del grupo 8 de la tabla periódica, (hierro, rutenio y osmio). En particular, hemos estudiado las propiedades de ligantes y complejos tipo pinza, ya que la relativa facilidad para modificar la estructura de dichos compuestos permite tener un control preciso sobre las propiedades electrónicas y estéricas, así como la estabilidad de los derivados metálicos.

El presente trabajo tiene como objetivo general sintetizar complejos de rutenio(II) con un ligante tipo pinza bis(iminofosforano), y así mismo, realizar su caracterización a través de distintas técnicas espectroscópicas como espectrometría de masas, espectroscopía infrarroja y, resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$ .

La reacción entre el precursor  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y el ligante bis(iminofosforano) sintetizado a partir del ácido 2,6-piridildicarboxílico, permitió la obtención en buen rendimiento del complejo deseado. Se espera que, debido a las propiedades intrínsecas mostradas por el rutenio en derivados con aplicación anticancerosa, la estabilidad que puede proporcionar un ligante tipo pinza y los efectos electrónicos de los iminofosforanos, este complejo pueda presentar actividad citotóxica en diferentes líneas de células cancerosas y así permitir estudios biológicos sobre los mecanismos de acción.

## **CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES**

### **1.1 Generalidades de rutenio**

El rutenio fue descubierto por el científico Karl Ernst Claus en el año 1884; es un metal que se encuentra en el bloque d, específicamente en el grupo 8 en la posición número 44 de la tabla periódica y es un elemento poco abundante en la corteza terrestre. A su vez, el rutenio presenta ciertas características físicas y químicas favorables en el área de la medicina, las cuales permiten clasificarlo dentro del denominado grupo del platino, el cual incluye a otros elementos químicos como, osmio, rodio, iridio y paladio [1].

Adentrándonos un poco más en la química del metal, éste presenta la siguiente configuración de Kernel  $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$ , y una de las características más importantes es la gran variedad de estados de oxidación que este metal puede presentar, ya que, puede tener un estado de oxidación desde -2 hasta +8 [2]. No obstante, los estados de oxidación 0, +2, +3 y +4 son los más frecuentes y esta diversidad en estados oxidación, el rutenio tiene una gran variedad de aplicaciones [2].

Los complejos de rutenio son usados actualmente como catalizadores, fotosensibilizadores en celdas solares y, en las últimas décadas diversos complejos han mostrado ser prometedores en terapias contra el cáncer [3].

### **1.2 Propiedades químicas del rutenio y sus aplicaciones como agente anticanceroso**

A pesar del gran éxito que ha presentado el cisplatino y sus análogos en quimioterapia, su eficiencia es limitada y los efectos secundarios son muchos, es por lo que, en las últimas décadas la investigación de nuevos metalofármacos ha tomado relevancia. Siendo éste el caso del rutenio, ya

que varios de sus compuestos han sobresalido por sus propiedades citotóxicas y así mismo, por tener un menor número de efectos secundarios, lo cual proporciona una mejor calidad de vida para quienes padecen esta enfermedad [4].

De todos los centros metálicos que se han usado en la química de coordinación y organometálica como agentes anticancerosos, tales como: oro, paladio, plata, osmio, rodio, iridio, entre otros; el rutenio parece ser el metal más prometedor [5], debido a que posee algunas propiedades las cuales lo convierten en un buen candidato para su aplicación médica, las cuales son: cinética de intercambio de ligantes lenta [6], diversos estados de oxidación estables [7] y capacidad para imitar al hierro en su enlace con moléculas biológicas específicas [8]. A continuación, se explicará brevemente cada una de estas propiedades.

**Cinética lenta de intercambio de ligantes:** Esta propiedad ha sido empleada para explicar por qué el platino funciona como fármaco anticanceroso, y eso se debe a que, posee cinética de intercambio de minutos a días, lo cual produce un compuesto estable así evitando otras reacciones las cuales pueden dar lugar a la desactivación del complejo antes de que éste pueda llegar a cumplir su objetivo.

Ahora bien, el Ru(II) y Ru(III) tienen cinéticas de intercambio de ligantes similares al platino [9]. Es decir, estas cinéticas se encuentran en la escala de tiempos del proceso de división celular, lo cual implica que, si el rutenio se une a algún componente celular, permanecerá unido a la célula mientras ésta se encuentre viva. A su vez, el rutenio al presentar una estructura octaédrica puede coordinarse con un par de ligandos extra a diferencia del Pt(II), por lo tanto, se asume que los complejos de rutenio tienen la posibilidad

de unirse no sólo al ADN, sino también a otras biomoléculas, lo cual implica un mecanismo de acción diferente a los compuestos ya conocidos por el cisplatino y sus análogos [10].

**Múltiples estados de oxidación:** Como ya se mencionó anteriormente, el rutenio puede presentar varios estados de oxidación. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas se puede encontrar como rutenio +2, +3 y +4. Estos estados de oxidación son importantes, debido a que las alteraciones en el metabolismo de las células cancerosas provocan concentraciones de oxígeno más bajas en los tejidos tumorales que, en los tejidos sanos, por lo tanto, se favorece un ambiente reductor. A su vez, las células tumorales presentan elevadas concentraciones de glutatión y un nivel bajo de pH que las células normales, produciendo aún más la capacidad reductora [11].

De esta manera, se aprovecha este medio para aumentar la selectividad de los complejos de rutenio hasta las células cancerosas y así mismo, minimizar el daño a las células sanas del organismo.

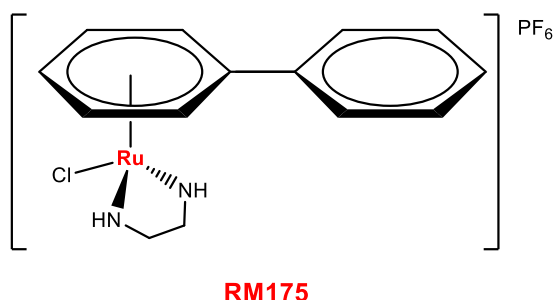
**Capacidad para imitar al hierro:** El hierro es transportado en el plasma sanguíneo por medio de una proteína llamada transferrina, entonces, se ha encontrado que el rutenio tiene esta capacidad de imitación, es decir, es capaz de unirse a la transferrina. Esto se debe a que, las células al dividirse rápidamente tienen un mayor requerimiento de hierro provocando que varios receptores de transferrina se encuentren sobre expresados en la superficie celular. Por esta razón, estudios *in vivo* han mostrado un aumento en la concentración de rutenio en células tumorales comparada con las células sanas [12], lo cual implicaría una citotoxicidad menor en el organismo y mayor en células cancerosas.

### 1.2.1 Complejos de rutenio con ligantes tipo areno

En las últimas décadas, la búsqueda de nuevos complejos de rutenio se ha focalizado con especial interés en los complejos areno semisandwich de rutenio(II). Esto se debe a que el ligante areno puede ser sustituido en su anillo, para así poder cambiar sus propiedades cinéticas y termodinámicas una vez coordinado al centro metálico, así favoreciendo la estabilidad del compuesto.

Así mismo, este tipo de compuestos de rutenio(II) ha mostrado actividad *in vitro* e *in vivo* muy prometedora. También se ha estudiado que este tipo de compuestos se coordinan al N7 de la guanina en el ADN, y forman puentes de hidrógeno entre el ligante con el C6 de la guanina en el ADN [13].

Con base en lo anterior, se cree que algunos compuestos de rutenio con ligantes de tipo areno, como el RM175 **figura 1**, que además de su afinidad por las guaninas del ADN, también se puede intercalar entre las dos hebras del ADN por interacciones hidrofóbicas, para así generar un mayor daño en la célula anormal [14].



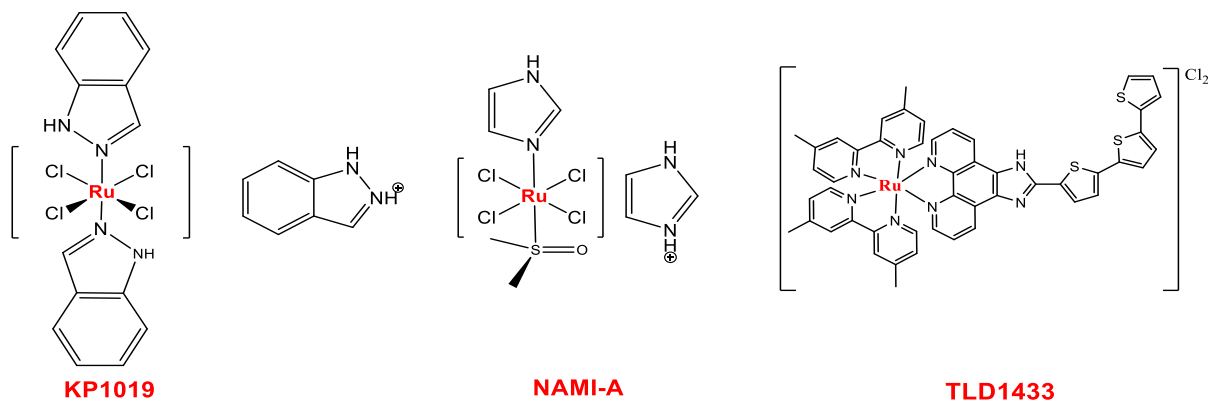
**Figura 1.** Estructura del compuesto RM175.

### 1.2.2 Complejos de rutenio que han participado en fases clínicas

Con base en los estudios que se han realizado en los últimos treinta años, se ha podido evaluar las diferentes características y propiedades que presenta el rutenio como centro metálico, y así poder realizar la síntesis



de más y mejores versiones de estos complejos [15]. En este sentido, algunos de estos compuestos se han encontrado en diferentes pruebas clínicas, hasta llegar a fases avanzadas y si bien, aún no han sido aprobados para uso clínico, cada uno de ellos han sido los precursores para seguir con la investigación de algunos derivados o compuestos nuevos **figura 2**.



**Figura 2.** Complejos de rutenio que se han encontrado en fases clínicas; KP1019, NAMI-A y TLD1433.

A continuación, se discute un poco más acerca de los compuestos que aparecen en la figura anterior para visualizar por qué su investigación ha sido muy importante para la química del rutenio como agente anticanceroso.

**NAMI-A:** Este compuesto es el primer complejo de rutenio en entrar a estudios clínicos y que actualmente ya no se encuentra en estudios clínicos, ha sido de gran ayuda para intentar dilucidar el mecanismo de acción de estos complejos. El complejo NAMI-A, demostró poseer actividad anti metastásica independiente del tipo de tumor primario y de la etapa de crecimiento de la metástasis. A su vez, se logró saber que el mecanismo de acción podía implicar diversos factores como: interacción con la regulación del ciclo celular; inhibición de metaloproteínas; aumento de la matriz

extracelular alrededor de la vascularización del tumor, evitando que éste invada algún tejido cercano y los vasos sanguíneos; y finalmente, unión en las bases nitrogenadas, provocando un daño en el ADN de la célula cancerosa [16].

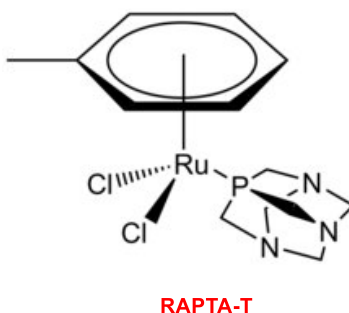
**KP1019:** Este compuesto, fue el segundo complejo de rutenio en entrar a estudios clínicos. A diferencia del NAMI-A, el KP1019 posee actividad citotóxica directa, la cual promueve la apoptosis en líneas celulares cancerosas. Con base en los estudios, se ha podido saber que puede estar implicado lo siguiente: unión a la transferrina, activación por reducción a Ru(II) e inducción de apoptosis por vía mitocondrial. Este último mecanismo parece ser el responsable principal de su citotoxicidad, ya que, al menos en los estudios realizados *in vitro* se pueden observar la despolarización de la membrana celular y así conducir a la muerte celular por apoptosis [17].

**TLD1433:** Este complejo está basado en el rutenio como centro metálico con estado de oxidación +2, el cual ha sido de los primeros compuestos en ingresar a ensayos clínicos humanos como fotosensibilizador para terapia fotodinámica en el tratamiento contra el cáncer de vejiga muscular no invasivo, y aún se encuentra en fase clínica 2, ya que, de igual manera ha presentado resultados prometedores en líneas de cáncer como melanoma conjuntival (CM), melanoma uveal (OMM1, OMM2.5, MEL270), carcinoma epidermoide (A431) y melanoma cutáneo (A375) [18]. Dichos estudios han demostrado que, este compuesto puede actuar por PDT o independiente de la generación de ROS para tener actividad antitumoral. Se ha demostrado que, usando 15 min de irradiación de luz verde, el índice fototerapéutico (PI) más alto se alcanzó en

las células CM, y la muerte celular se produce a través de apoptosis y necrosis [19].

Entonces, dicho mecanismo consiste en la pérdida de un ligante, fotoinducido con luz visible en agua, el cual hace que se active el complejo y así se formen uniones covalentes con Guanosina monofosfato, a través de la sustitución de los enlaces lábiles Ru-OH<sub>2</sub>.

**RAPTA-T:** Este complejo, al igual que el compuesto anterior se encuentra con un estado de oxidación +2. Algunas de las características más importantes de este compuesto son las siguientes; el enlace del rutenio con el ligante y que éste tenga un fósforo, hace que el complejo sea más soluble en agua; a su vez, este tipo de complejos se activan selectivamente en un medio ligeramente hipóxico de ciertos tumores sólidos, provocando una mayor citotoxicidad en las células tumorales [20].



**Figura 3.** Estructura química del complejo de rutenio RAPTA-T.

Entonces, como se puede analizar, los efectos citotóxicos de estos complejos no se deben a una interacción directa con el ADN, tal como sucede con los complejos de platino, sin embargo, al no tener una ruta de acción dilucidada para este tipo de compuestos, resulta importante continuar con esta línea de investigación [10,21].

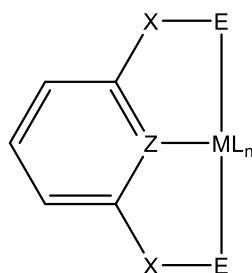
### 1.3 Generalidades de los ligantes tipo pinza

Los ligantes tipo pinza son aquellos que presentan tres sitios de coordinación llamándose así ligantes tridentados, los cuales se coordinan a un centro metálico de forma meridional. También, es importante mencionar que los ligantes tipo pinza más comunes son aquellos que en su estructura química tienen un anillo central de tipo arilo con dos sustituyentes iguales en la posición orto respecto al carbono que forma el enlace con el metal y que así mismo, el que estos sean simétricos implica una síntesis más sencilla [22].

Este tipo de ligantes han sido de gran interés, ya que como se mencionó, la simetría facilita la síntesis del ligante y permite tener una gran variedad de ligantes con diferentes propiedades electrónicas y estéricas. Sin embargo, en los últimos años se ha tenido un gran interés por ligantes tipo pinza con sustituyentes asimétricos. [23]

#### 1.3.1 Estabilidad de los ligantes tipo pinza

Tal como se ha mencionado y como se puede visualizar en la **figura 4**, para que un ligante se denomine "tipo pinza" debe presentar tres sitios de coordinación, lo cual va a dar como resultado un compuesto más estable y rígido. Dicha estabilidad puede explicarse por la formación de los ciclos que se forman al realizarse la coordinación, al cual se le conoce como efecto quelato [24].



X:  $CR_2$ , O

Z: C, N, P, S.

E:  $NR_2$ , SR, SeR

**Figura 4.** Estructura básica de un ligante tipo pinza coordinado a un metal.

Cabe resaltar que, aunque los ligantes tipo pinza son de gran interés por su estabilidad, también lo son debido a que resulta ser eficiente la modificación sobre su estructura lo cual permite un mayor control sobre las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico.

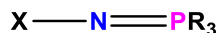
### 1.3.2 Reactividad de los compuestos con ligantes tipo pinza

Una vez que se ha llevado a cabo la coordinación de un ligante de este tipo con algún centro metálico, los caracteriza la alta densidad electrónica que presenta el metal lo cual va a permitir que éste funcione como una base de Lewis.

Así mismo, si se toma en cuenta que un ligante tipo pinza presenta tres sitios de coordinación, entonces éste se va a coordinar al centro metálico de manera coplanar lo cual va a provocar un aumento de la selectividad en las reacciones químicas.

### 1.4 Generalidades de los ligantes iminofosforanos

De manera general, los iminofosforanos son compuestos orgánicos con la siguiente fórmula general  $R_3P=NR$  como se muestra en la **figura 5**.

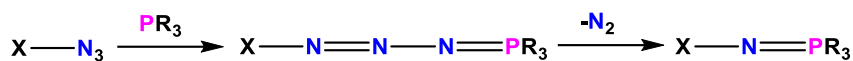


**Figura 5.** Estructura del grupo iminofosforano.

Este tipo de compuestos suelen obtenerse mediante reacciones de Staudinger y Kirsanov, las cuales consisten en los siguientes mecanismos [25].

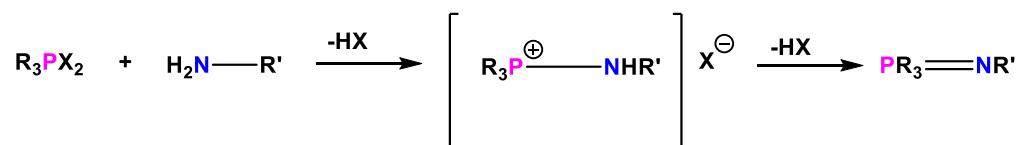
**Reacción de Staudinger:** Esta reacción **figura 6** implica el ataque nucleofílico de la fosfina al nitrógeno terminal de una azida, dando lugar

a un intermediario fosfazida para posteriormente tener un reordenamiento intramolecular para que se genere la fosforanimina.



**Figura 6.** Reacción de Staudinger.

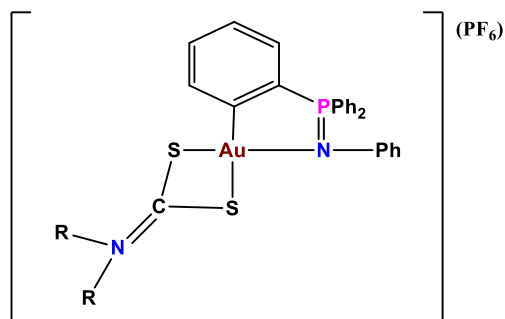
**Reacción de Kirsanov:** Esta reacción **figura 7** se lleva a cabo a través del ataque nucleofílico de la amina primaria al enlace P-X donde X puede ser un halógeno, para tener como resultado el intermediario aminofosfonio y perdiendo dos moléculas de HX, para que se pueda obtener la fosforanimina.



**Figura 7.** Reacción de Kirsanov.

Estos compuestos tienen diversas aplicaciones, ya que pueden ser utilizados como intermediarios en reacciones como la de Aza-Wittig [26], agente protector de aminas o como ligantes en compuestos de coordinación [27].

Así mismo, se han estudiado los ligantes iminofosforanos en aplicaciones anticancerosas con algunos complejos ciclometalados de oro(III) y platino(II) [28]. La mayoría de ellos presentaron mayor citotoxicidad para varias líneas celulares de cáncer humano comparado con cisplatino. Es por esta razón que, se sugiere continuar con la investigación de ligantes iminofosforanos coordinados a diferentes centros metálicos, ya que, como se muestra en el compuesto de la **figura 8**, éste presentó propiedades anticancerígenas relevantes.



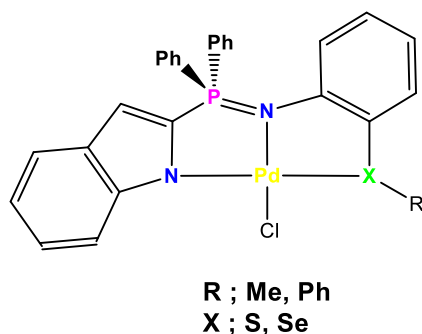
**Figura 8.** Compuesto ciclometalado de oro(III) con ligante iminofosforano.

#### 1.4.1 Ligantes tipo pinza iminofosforanos

Como se describió en el apartado anterior, este tipo de compuestos se pueden utilizar para formar complejos, esto se debe a que el enlace P=N se encuentra muy polarizado, por lo que el nitrógeno presenta una carga negativa parcial obteniendo como resultado del enlace entre fósforo y nitrógeno se comporte como donador  $\sigma$ , donde usualmente esta propiedad es de gran utilidad, ya que puede ser desplazado por otros ligantes [29].

Actualmente se han sintetizado algunos complejos con ligantes tipo pinza iminofosforanos, sin embargo, la investigación y aplicación de estos sigue siendo limitada. Actualmente, se han estudiado algunos compuestos de este tipo [30] aprovechando la fuerte capacidad donadora  $\sigma$  que presenta el grupo iminofosforanos en aplicaciones catalíticas **figura 9**.

Así mismo, en este tipo de estudios se ha demostrado que la coordinación del ligante al metal se lleva a cabo de manera tridentada, por lo cual se confirma la formación de la pinza y, por lo tanto, está presente el efecto quelato el cual proporciona mayor estabilidad al compuesto.



**Figura 9.** Compuesto de paladio(II) con ligante tipo pinza asimétrico de tipo NNX.

Como se puede observar, la presencia de un par electrónico libre en el átomo de nitrógeno permite que estas especies se comporten como buenos ligantes ante la presencia de los metales de transición **[24]**.

### **1.5 Importancia de la investigación de nuevos agentes quimioterapéuticos**

De acuerdo con la página oficial de Organización Mundial de la Salud, para el año 2020 se posicionó al cáncer como la principal causa de muerte en el mundo, ya que, en ese año se reportaron casi 10 millones de defunciones por los diferentes tipos de cáncer reportados hasta el momento como, cáncer de mama, próstata, estómago, colón, etc. Así mismo, tomando en consideración dichas estadísticas, en el año 2017 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la *resolución WHA70.12* la cual indica su compromiso de trabajar sobre la prevención y control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado, para que con base en la agenda de 2030 de las Naciones Unidas se pueda reducir la mortalidad prematura por cáncer **[31,32]**.

En México, de acuerdo con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es la tercera causa de muerte y así mismo, se estima



que cada año se detectan 128 mil casos nuevos en el país **[33]**. También se ha identificado que, los tumores malignos que presentan la personas en la edad adulta dependen del sexo, es decir, en el año 2016 se encontró que, los hombres presentan una mayor probabilidad de contraer neoplasias en órganos digestivos (22.4%), a diferencia de las mujeres la cuales tienen una mayor probabilidad de contraer cáncer de mama (26.3%) **[34]**. A su vez, si bien es cierto que actualmente existen varias líneas de investigación en México y en el mundo enfocadas a los tipos de cáncer más comunes en hombres y mujeres, cáncer de mama y próstata, hay otros tipos de cáncer más agresivos y que desafortunadamente se detectan en fases avanzadas como el cáncer de estómago, cerebro y piel, es por ello que, resulta de vital importancia continuar con la investigación de nuevos compuestos para encontrar un fármaco eficiente para los tipos de cáncer menos estudiados.

## **CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS**

Se espera que, debido a la labilidad que presenta el enlace  $\mu\text{-Cl-Ru}$  del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , la reacción entre este precursor y los ligantes tipo pinza bis(metiliminofosforanil)piridina se lleven a cabo de manera exitosa, dando como resultado la obtención de complejos de rutenio(II).

## **CAPÍTULO 3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo general**

Sintetizar y caracterizar los complejos de rutenio(II) con ligantes tipo pinza bis(iminofosforano).

### **3.2 Objetivos específicos**

1. Sintetizar y caracterizar los precursores para la obtención del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina por medio de espectroscopia IR, RMN  $^1\text{H}$  y espectrometría de masas.
2. Sintetizar y caracterizar los ligantes bis(iminofosforano) por medio de las técnicas espectroscópicas de IR y RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$ .
3. Coordinar los ligantes obtenidos al rutenio(II) y caracterizar los complejos sintetizados por medio de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$ , espectrometría de masas FAB<sup>+</sup> e IR.

## CAPÍTULO 4. SECCICÓN EXPERIMENTAL

En esta sección se presenta el procedimiento experimental que se llevó a cabo para la obtención del ligante bis(iminofosforano) y así mismo, la síntesis que se empleó para la obtención del precursor de rutenio para finalmente llevar a cabo la coordinación y así lograr la obtención del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$ .

### 4.1 Reactivos y disolventes

Los reactivos: *a-terpeno*, ácido 2,6-piridilcarboxílico, cloruro de tionilo, bicarbonato de sodio, borohidruro de sodio, ácido clorhídrico, tribromuro de fósforo, azida de sodio, trifenilfosfina y hexafluorofosfato de potasio fueron comprados en Sigma Aldrich. El tricloruro de rutenio se compró en Pressure Chemical.

Los siguientes disolventes fueron destilados y secados con su respectivo procedimiento y agente desecante:

**Diclorometano:** En un matraz bola de 2 L se agregaron 1500 mL de diclorometano y 5 g de  $\text{P}_2\text{O}_5$  para posteriormente poner a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y así obtener el disolvente seco en un colector.

**Hexano:** En un matraz bola de 2 L se agregaron 1500 mL de hexano y sodio metálico previamente dividido en pedazos, finalmente se puso en reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y así poder colectar el disolvente seco.

**Éter dietílico:** En un matraz bola de 250 mL se agregaron 180 mL de éter dietílico, sodio metálico y 0.5 g de benzofenona. Se deja destilando y en agitación, en una atmósfera inerte de nitrógeno para finalmente colectar el disolvente seco.

Etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido fueron comprados en Sigma Aldrich.

## 4.2 Equipos

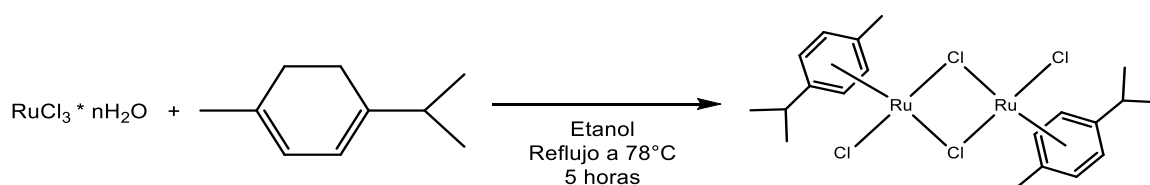
Todas las reacciones se llevaron bajo atmosfera inerte utilizando una línea de vacío-nitrógeno.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se llevó a cabo en un equipo Bruker de 300 MHz para  $^1\text{H}$ , 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  y 121 MHz para  $^{31}\text{P}$ .

La espectrometría de masas se realizó en un equipo JEOL modelo JMS – SX102A mediante el método de FAB $^+$ .

La espectroscopía de infrarrojo se llevó a cabo en un equipo Bruker-Alpha ATR.

## 4.3 Síntesis del precursor $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$



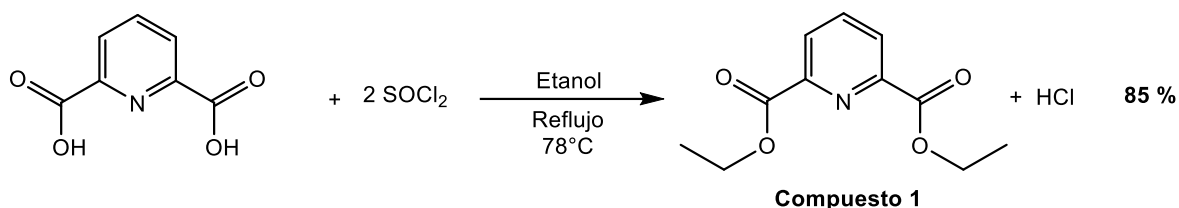
Se agregaron 5.0 g (19.1 mmol) de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  en un matraz bola de 250 mL, posteriormente se añadieron 30 mL de etanol y se adicionaron 27 mL (167 mmol) de  $\alpha$ -terpeno. Se dejó la reacción a reflujo durante 5 horas y una vez terminado el tiempo de reacción, se dejó a enfriar a temperatura ambiente y se almacenó a  $0^\circ\text{C}$  durante 14 horas.

Finalmente, al sólido de color rojo que se obtuvo, se le realizaron 5 lavados de 50 mL de hexano para eliminar impurezas y se secó al vacío.

Se obtuvieron 4.74 g (7.74 mmol) de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  con un rendimiento de 81%.

## 4.4 Ruta sintética para la obtención del precursor 6-bis(azometil)piridina

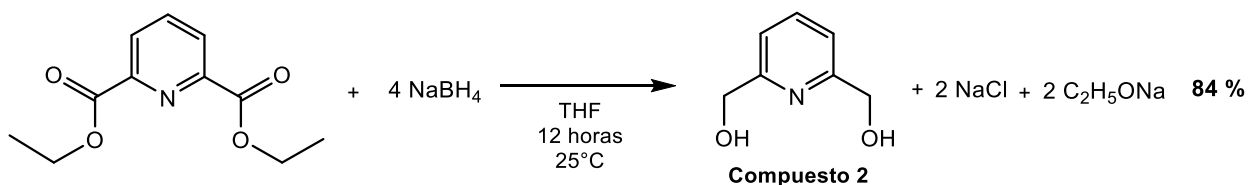
### 4.4.1 Síntesis de piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo



Se pesaron 5.0 g (29.92 mmol) de ácido 2,6-piridildicarboxílico y se agregaron 60 mL de etanol. Posteriormente, se añadieron 5 mL (68.84 mmol) de  $\text{SOCl}_2$  lentamente en agitación a  $0^\circ\text{C}$ . Después, la mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 5 horas.

Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó a sequedad y se añadieron 25 mL de éter dietílico. Adicionalmente, se añadieron 20 mL de una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Finalmente, se realizaron extracciones con éter dietílico (5 x 25 mL) para posteriormente secar la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y así evaporar el disolvente hasta obtener un líquido amarillo. Se obtuvieron 5.70 g (25.58 mmol) de piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo con un rendimiento de 85%.

### 4.4.2 Síntesis de 2,6-hidroximetilpiridina

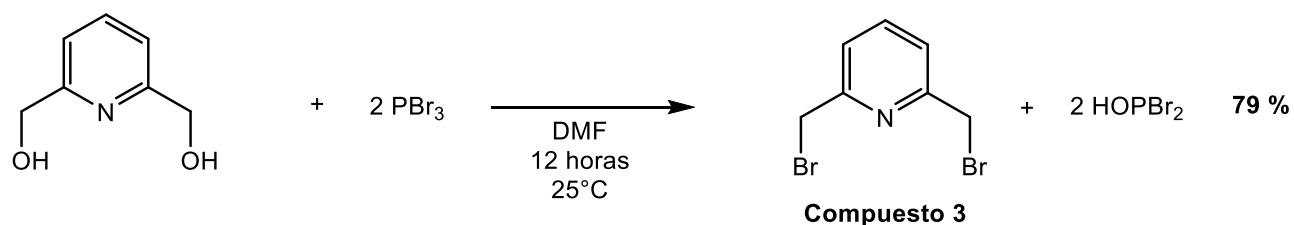


Se pesaron 5.70 g (25.58 mmol) de piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo en un matraz de Schlenk y se agregaron 25 mL de THF. Posteriormente, se añadieron 4.8739 g (128.81 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  y se dejó la reacción en agitación durante 12 horas. Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente a sequedad y se agregaron 10 mL de agua para

posteriormente añadir en un baño de hielo HCl 2M hasta llegar a pH=3. Una vez llegado a ese pH, se agregaron gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta llegar a un pH = 9. Finalmente, se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 x 30 mL), secando adicionalmente la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y después el disolvente se evaporó hasta obtener un sólido de color blanco.

Se obtuvieron 3.02 g (21.72 mmol) de 2,6-hidroximetilpiridina con un rendimiento de 84%.

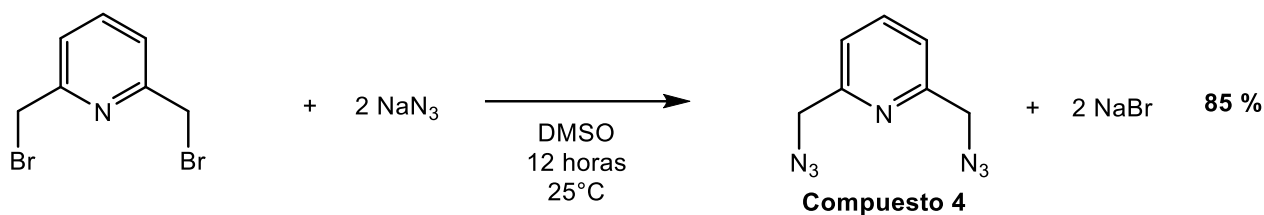
#### 4.4.3 Síntesis de 2,6-bis(bromometil)piridina



Se pesaron 3.02 g (21.72 mmol) de 2,6-hidroximetilpiridina en un tubo de Schlenk y se adicionaron 60 mL de DMF. El matraz de Schlenk se enfrió a 0°C para posteriormente añadir gota a gota 5.5 mL de PBr<sub>3</sub> dejándose en agitación vigorosa por 12 horas. Al terminar el tiempo de reacción, se añadieron 30 mL de agua y se realizaron 6 x 30 mL extracciones con éter dietílico, adicionalmente la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad hasta obtener un sólido blanco.

Se obtuvieron 5.57 g (21.72 mmol) de 2,6-bis(bromometil)piridina con un rendimiento de 79%.

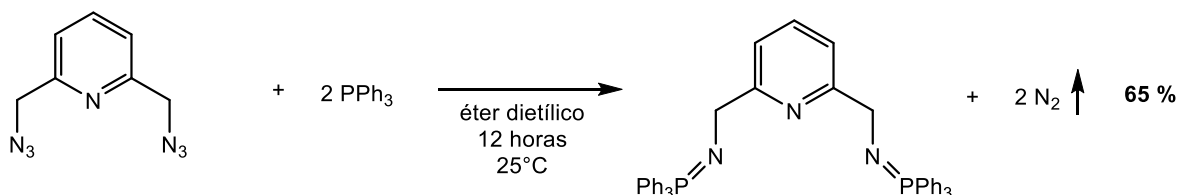
#### 4.4.4 Síntesis de 2,6-bis(azometil)piridina



Primeramente, se pesaron 5.57 g (21.72 mmol) de 2,6-bis(bromometil)piridina en un matraz de Schlenk y se disolvieron en 50 mL de DMSO. Posteriormente, se añadieron 9.11 g (140.28 mmol) de NaN<sub>3</sub>, para dejar en agitación la mezcla de reacción durante 12 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, se añadieron 25 mL de agua y después se realizaron extracciones (5 x 40 mL) de éter dietílico. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con (2 x 100 mL) de agua y con 100 mL de una disolución saturada de NaCl, para finalmente secar la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y así evaporar el disolvente hasta obtener un líquido de color amarillo.

Se obtuvieron 2.78 g (14.69 mmol) de 2,6-bis(azometil)piridina con un rendimiento del 85%.

#### 4.5 Síntesis del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina

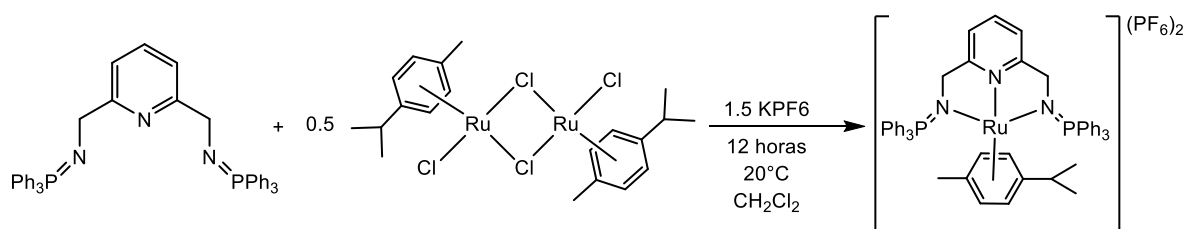


Se pesaron 2.78 g (14.69 mmol) de 2,6-bis(azometil)piridina en un matraz de Schlenk y se añadieron 25 mL de éter dietílico seco. Después, se desgasificó el tubo de Schlenk y se adicionaron 7.70 g (29.39 mmol) de PPh<sub>3</sub> para dejar la mezcla en agitación durante 15 horas.

Al terminar el tiempo de reacción, se evaporó aproximadamente la mitad del disolvente para favorecer la precipitación del compuesto. Después, bajo atmósfera de nitrógeno, se filtró el sólido blanco. Se obtuvieron 9.6778 g (14.71 mmol) del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina con un rendimiento de 65%.

Para fines prácticos de esta tesis, a partir de ahora, el ligante **bis(metiliminofosforanil)piridina** lo llamaré **ligante NNN**.

#### 4.6 Síntesis del complejo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$



Se pesaron 0.1803 g (0.2741 mmol) del ligante bis(iminofosforano), 83.84 mg (0.1370 mmol) de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y 75.84 mg (0.4108 mmol) de hexafluorofosfato de potasio. Se añadieron en sólido a un matraz Schlenk para después realizar 5 ciclos de vacío nitrógeno, así eliminar la presencia de oxígeno el cual podría oxidar el complejo. Posteriormente, se añadieron 25 mL de diclorometano y se dejó agitando la mezcla de reacción durante 12 horas a 20°C. Al terminar el tiempo de reacción, se observa un precipitado, por lo tanto, se filtró bajo atmósfera de nitrógeno y se evaporó el disolvente hasta obtener un sólido de color café.

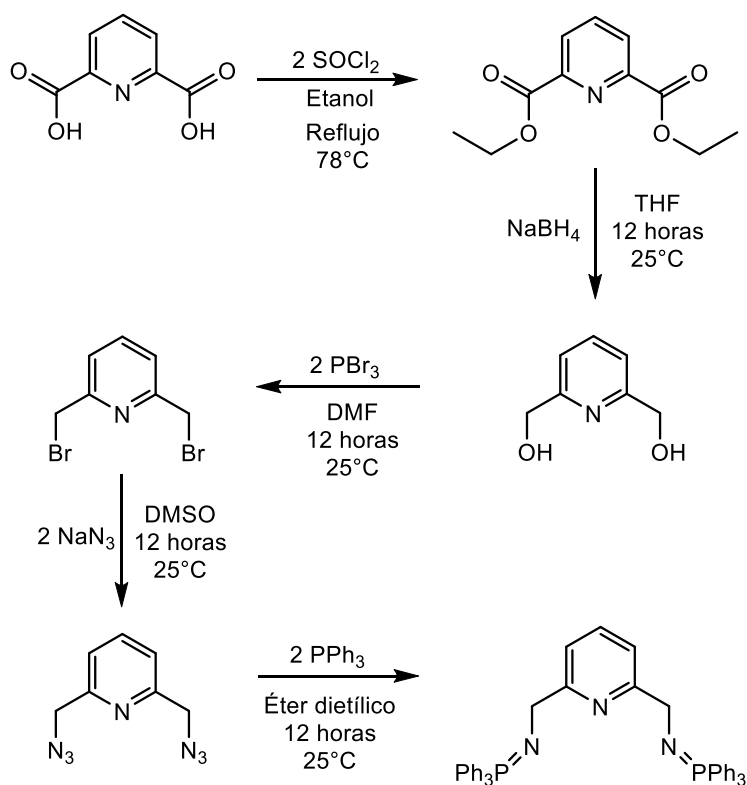
Por último, para eliminar las impurezas que se generaron al concluir la reacción y los reactivos que no hayan reaccionado, se realizaron 5 lavados de 5 mL de éter dietílico y 5 lavados de 5 mL de hexano para eliminar el óxido de trifenilfosfina que se haya formado y 5 lavados de 5 mL con diclorometano para eliminar el resto de trifenilfosfina que no haya reaccionado.



Finalmente, se obtuvieron 113.6 mg (0.09610 mmol) del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$  con un 70% de rendimiento.

## CAPÍTULO 5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo, se analizan cada uno de los compuestos obtenidos en la ruta sintética que se encuentra simplificada en la **figura 10** para la obtención del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina y se va a analizar el complejo que se obtuvo para finalmente determinar si se obtuvo la estructura química esperada.

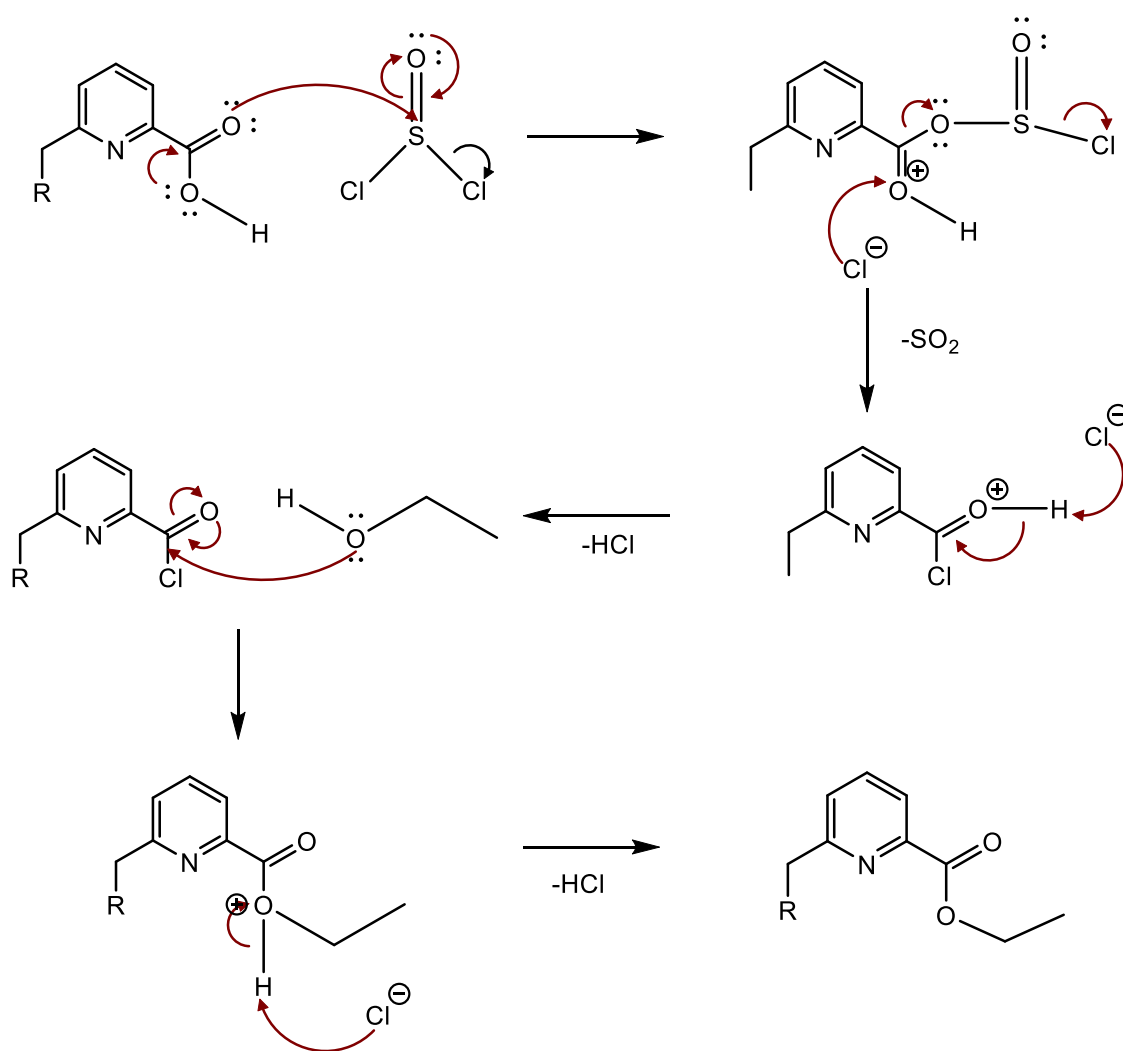


**Figura 10.** Esquema de la ruta sintética para la obtención del ligante tipo pinza bis(metiliminofosforanil)piridina.

Al analizar cada paso de la ruta sintética que se empleó para la obtención del ligante bis(iminofosforano), se llevaron a cabo por medio de diferentes

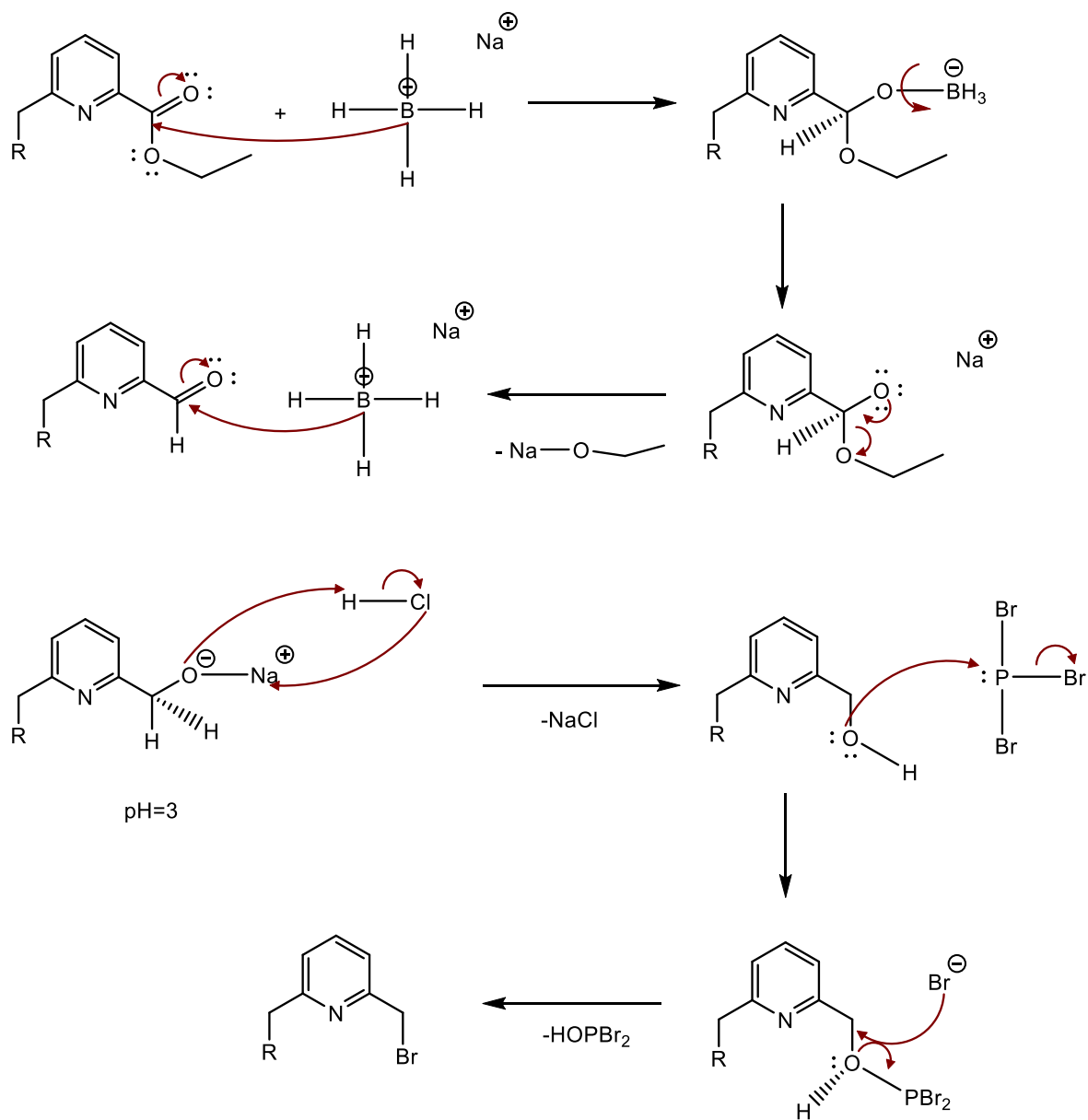
mecanismos de reacción. Cabe mencionar que, cada mecanismo de reacción se va a repetir cuantas veces sea necesario para la obtención de los compuestos según los equivalentes de cada reactivo.

En la **figura 11**, se observa que la primera reacción se lleva a cabo en dos partes, es decir, primero hay un ataque del ácido carboxílico al cloruro de tionilo, para que posteriormente se realice una adición nucleofílica y así concluir con una eliminación. Donde la última parte se lleva a cabo por medio de una reacción de adición y eliminación.



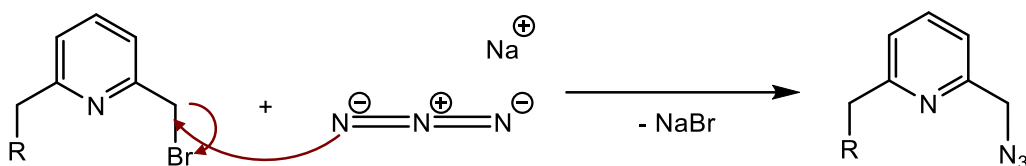
**Figura 11.** Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 1.

En la **figura 12**, se analiza el mecanismo de reacción para las dos reacciones siguientes, donde, se redujeron los carbonilos para obtener el alcohol y posteriormente, con el bromuro de fósforo como reactante, se realizó la halogenación por un mecanismo  $S_N2$ .



**Figura 12.** Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 2 y compuesto 3.

Finalmente, en la **figura 13**, se representa la sustitución nucleofílica con azida de sodio que se llevó a cabo, ya que se comporta como nucleófilo fuerte y así se pudo llevar a cabo la reacción para obtener el ligante bis(iminofosforano).

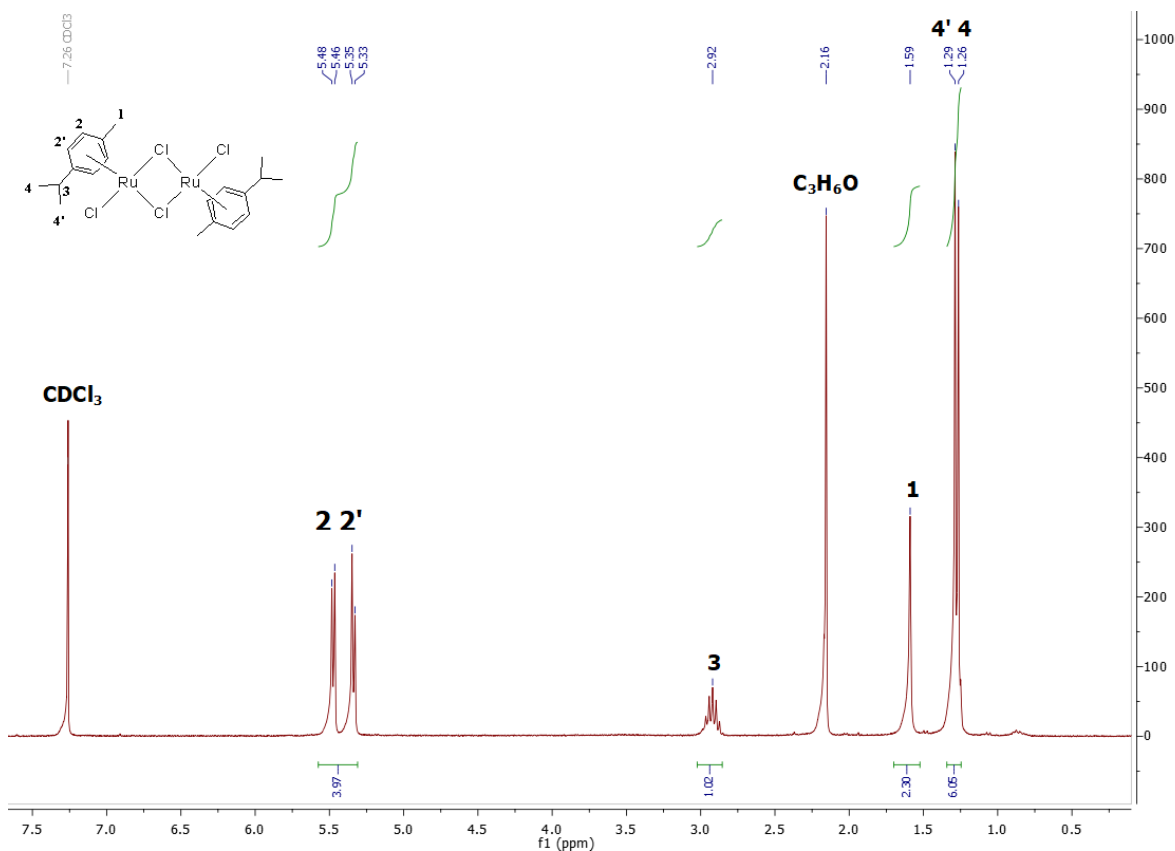


**Figura 13.** Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 4.

El mecanismo que se utilizó para la obtención de este ligante a partir del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina fue por medio de la reacción de Staudinger, la cual implica el ataque nucleofílico de la fosfina al nitrógeno terminal del azida, dando lugar a un intermediario fosfazida para posteriormente tener un reordenamiento intramolecular a través de un estado de transición de 4 ciclos y así poder generar la fosforanimina.

### 5.1 Precursor: $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$

En la **figura 14** se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  que corresponde al compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ . En el se pueden identificar las señales que permiten caracterizar e identificar que se obtuvo el precursor de rutenio.



**Figura 14.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  en  $\text{CDCl}_3$ .

Por lo tanto, con base en la asignación de señales en la **tabla 1**, el singulete corresponde al metilo en posición 1, el doble de dobles corresponde a los metinos del anillo aromático del  $p$ -cimeno, el multiplete pertenece al metino de la posición número 3 y finalmente, el doble de dobles que corresponde a los metilos en posiciones 4 y 4'.

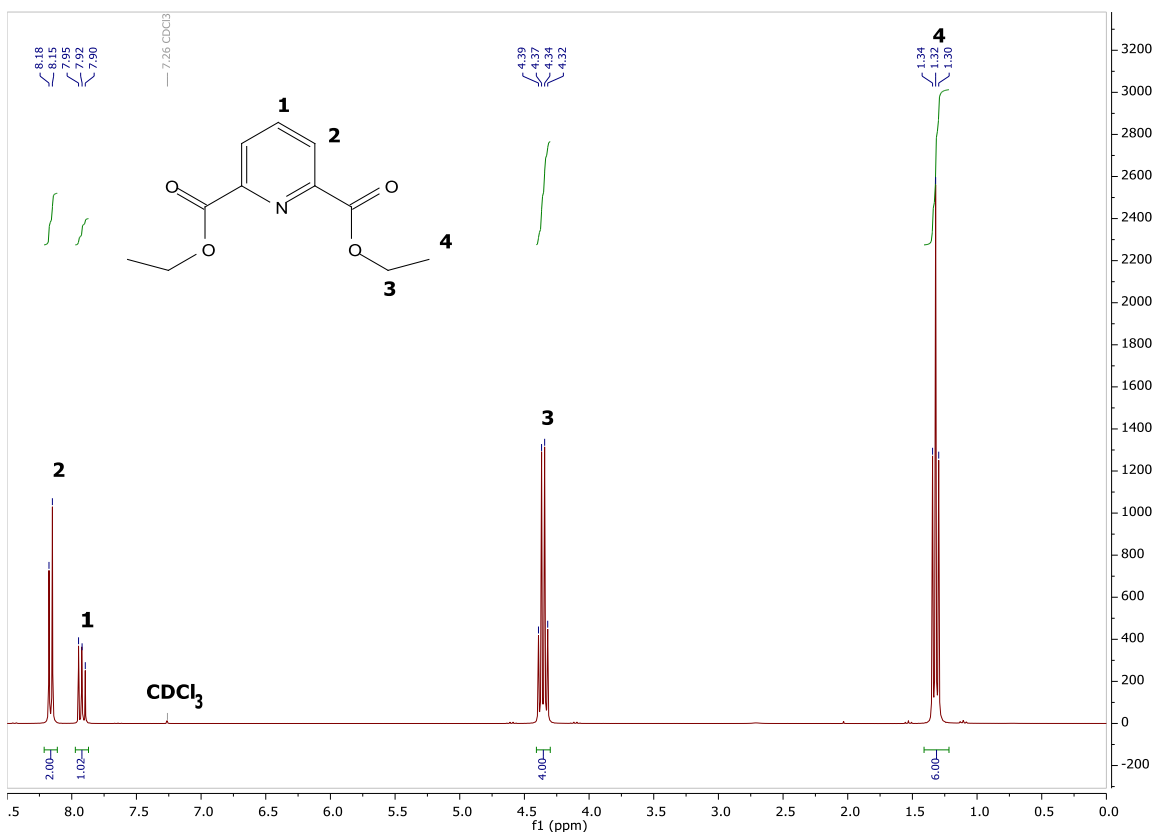
La señal que aparece a 2.16 ppm, corresponde al disolvente acetona el cual se emplea para lavar el tubo de resonancia magnética nuclear.

**Tabla 1.** Señales correspondientes al espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

<b>Señales asignadas</b>	<b>δ (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b>J<sub>H-H</sub> (Hz)</b>
<b>4' y 4</b>	1.29	d	6H	-
<b>1</b>	1.59	S	3H	-
<b>3</b>	2.92	m	1H	-
<b>2' y 2</b>	5.33 – 5.48	dd	4H	2

## 5.2 Compuesto 1: piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo

En la **figura 15**, aparecen las señales correspondientes al compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo por medio de la RMN-<sup>1</sup>H. Con base en la estructura y la multiplicidad de las señales, se confirma la obtención del compuesto sin impurezas que más adelante pudieran participar en la ruta sintética.



**Figura 15.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo en CDCl<sub>3</sub>.

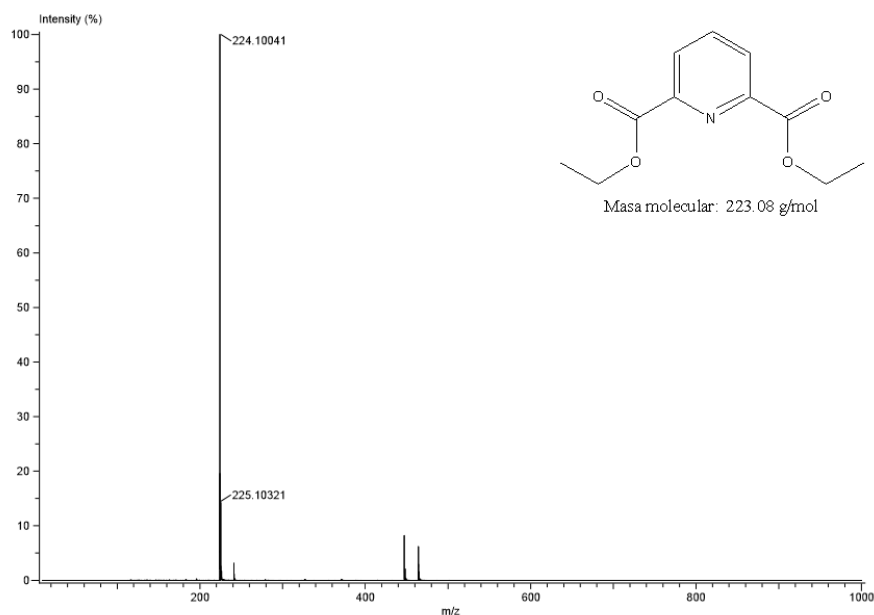
En la **tabla 2** se presenta el análisis de cada señal asignada para la estructura del compuesto 1, donde el triplete corresponde a la señal asignada número 1, el doblete que aparece a 8.15 ppm pertenece a la posición 2 respecto a la piridina, el metileno corresponde al cuadruplete en posición 3 y finalmente, el triplete que se encuentra a 1.32 ppm pertenece a la señal asignada número 4.

**Tabla 2.** Señales correspondientes al espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo.

<b>Señales asignadas</b>	<b>δ (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b>J<sub>H-H</sub> (Hz)</b>
<b>4</b>	1.32	t	6H	6

<b>3</b>	4.34	q	4H	6
<b>1</b>	7.92	t	1H	6
<b>2</b>	8.15	d	2H	-

En la **figura 16**, aparecen los picos los cuáles permiten identificar claramente el compuesto sintetizado. El ion molecular correspondiente al esperado para el compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo, el cual se encuentra a 224.1 en relación (m/z) y al comparar con la masa esperada de 223.08 g/mol.

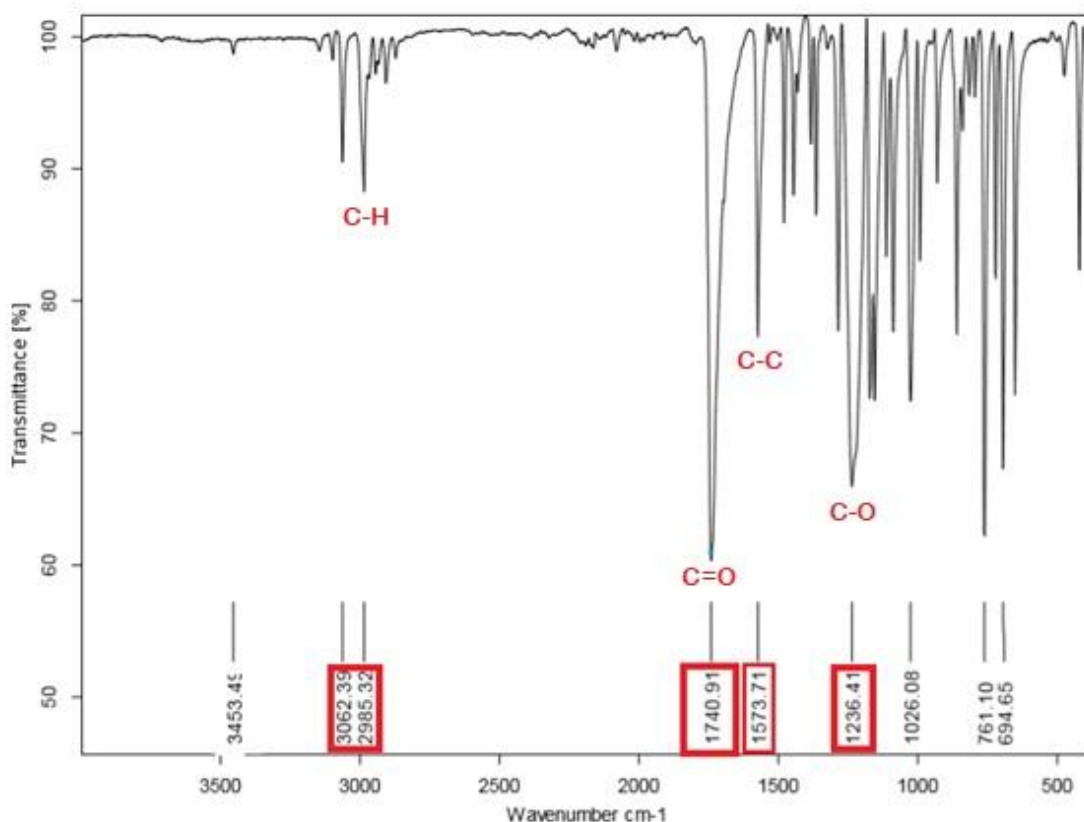


**Figura 16.** Espectro de masas del compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo por la técnica FAB<sup>+</sup>.

Donde para fines de esta tesis, es importante mencionar que la diferencia es de 1 (m/z) del ion molecular respecto a la masa teórica es correcta, ya que, esta técnica tiene justamente una diferencia de 1 unidad. En este sentido, este supuesto aplica para los siguientes espectros de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup>.



La **figura 17** corresponde al espectro infrarrojo, donde se identifican las señales en un cuadro rojo especificando a qué enlace pertenece y que son características del compuesto de estudio.

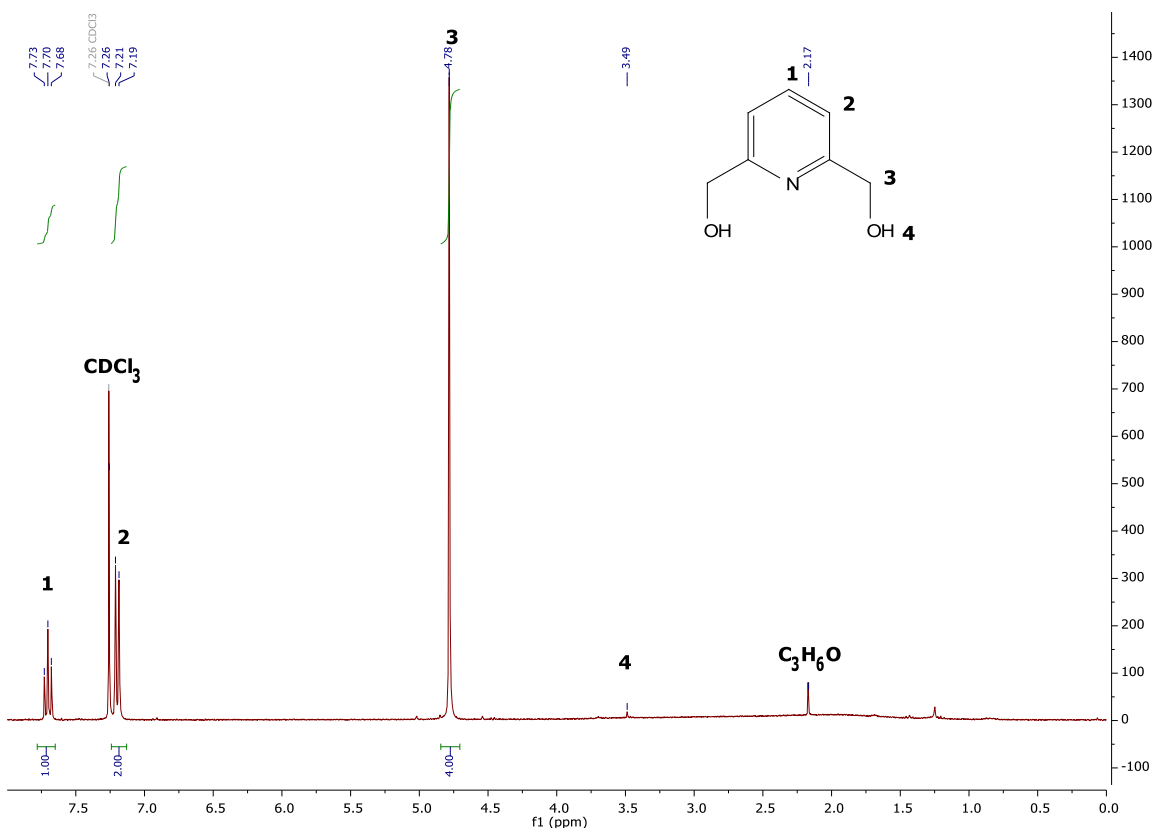


**Figura 17.** Espectro IR del compuesto piridin-2,6-dicarboxilato de dietilo.

Es decir, la banda que aparece en  $1740\text{ cm}^{-1}$  pertenece al enlace  $\text{C}=\text{O}$ , la banda a  $1236\text{ cm}^{-1}$  corresponde al enlace  $\text{C}-\text{O}$ , a  $1573\text{ cm}^{-1}$  se identifica al enlace  $\text{C}-\text{C}$  y finalmente, a  $2985\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las vibraciones características del enlace  $\text{C}-\text{H}$ .

### 5.3 Compuesto 2: 2,6-hidroximetilpiridina

En la **figura 18**, aparecen las señales de espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , donde se identifica a 3.49 ppm un singulete el cual corresponde al protón del grupo funcional alcohol. Por otra parte, a 4.78 ppm se observa otro singulete el cual corresponde al metileno en posición 2 y 6 con respecto a la piridina. Finalmente, a 7.21 ppm y 7.70 ppm se encuentra un doblete y triplete, respectivamente, los cuales corresponden a los protones presentes a la piridina.



**Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 2,6-hidroximetilpiridina en  $\text{CDCl}_3$ .

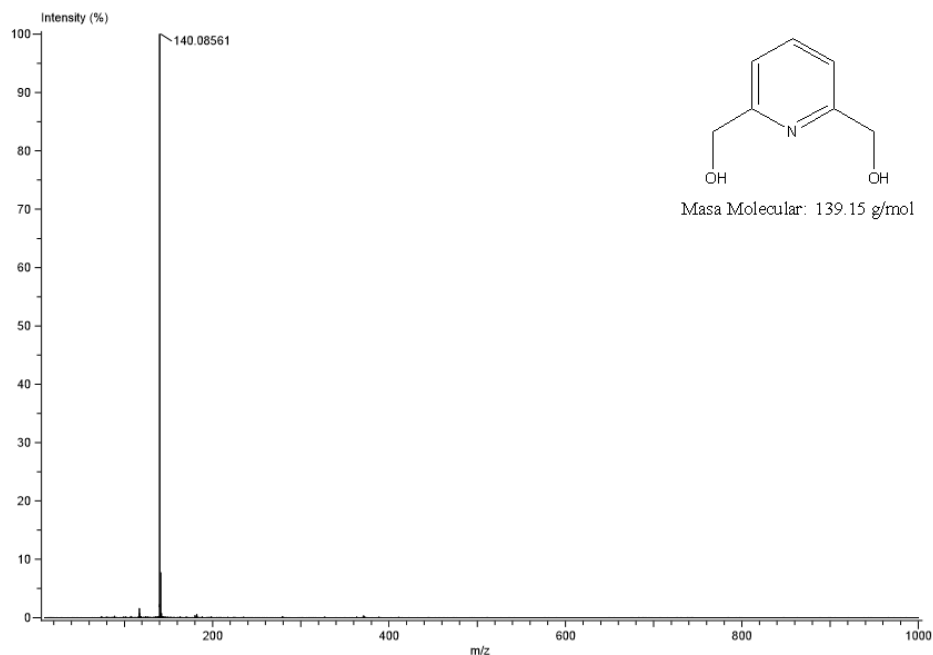
Con base en las señales que se asignaron, en la **tabla 3** se concluye el análisis químico para el compuesto 3.

**Tabla 3.** Señales correspondientes al espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 2,6-hidroximetilpiridina.

<b>Señales asignadas</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b><math>J_{H-H}</math> (Hz)</b>
<b>4</b>	3.49	s	2H	-
<b>3</b>	4.78	s	4H	-
<b>2</b>	7.21	d	2H	-
<b>1</b>	7.70	t	1H	9

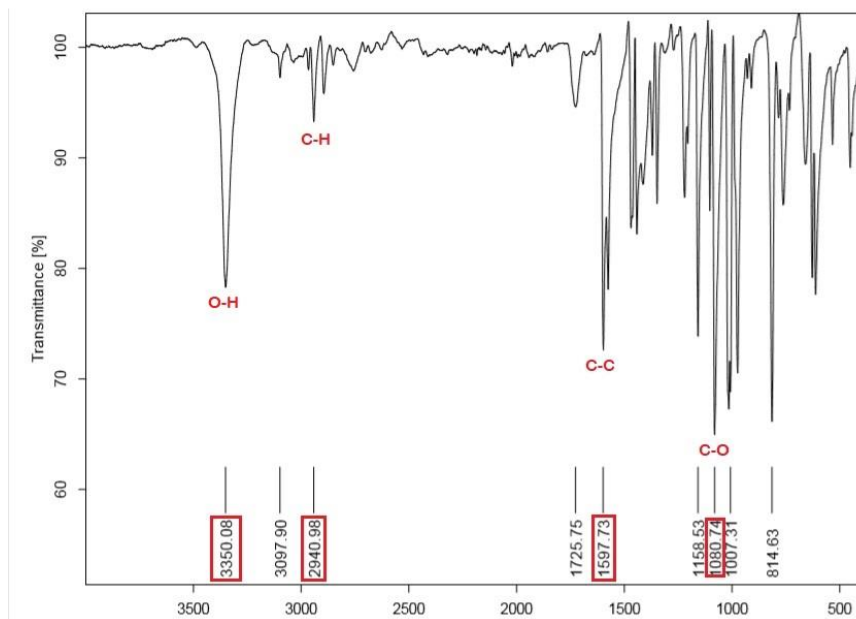
Finalmente, la señal que se encuentra en 2.17 ppm y la cual no aparece en la tabla, corresponde al disolvente acetona, el cual es empleado para lavar los tubos de resonancia que se utilizan antes de usarse para la resonancia.

En la **figura 19** se observa el espectro de masas por medio de la técnica FAB<sup>+</sup>, y donde se observa que a 140.05 (m/z) aparece el ion molecular del compuesto y al ser la masa molecular teórica de 139.15 g/mol, se concluye que el espectro obtenido es consistente con la estructura química.



**Figura 19.** Espectro de masas del compuesto 2,6-hidroximetilpiridina por la técnica FAB<sup>+</sup>.

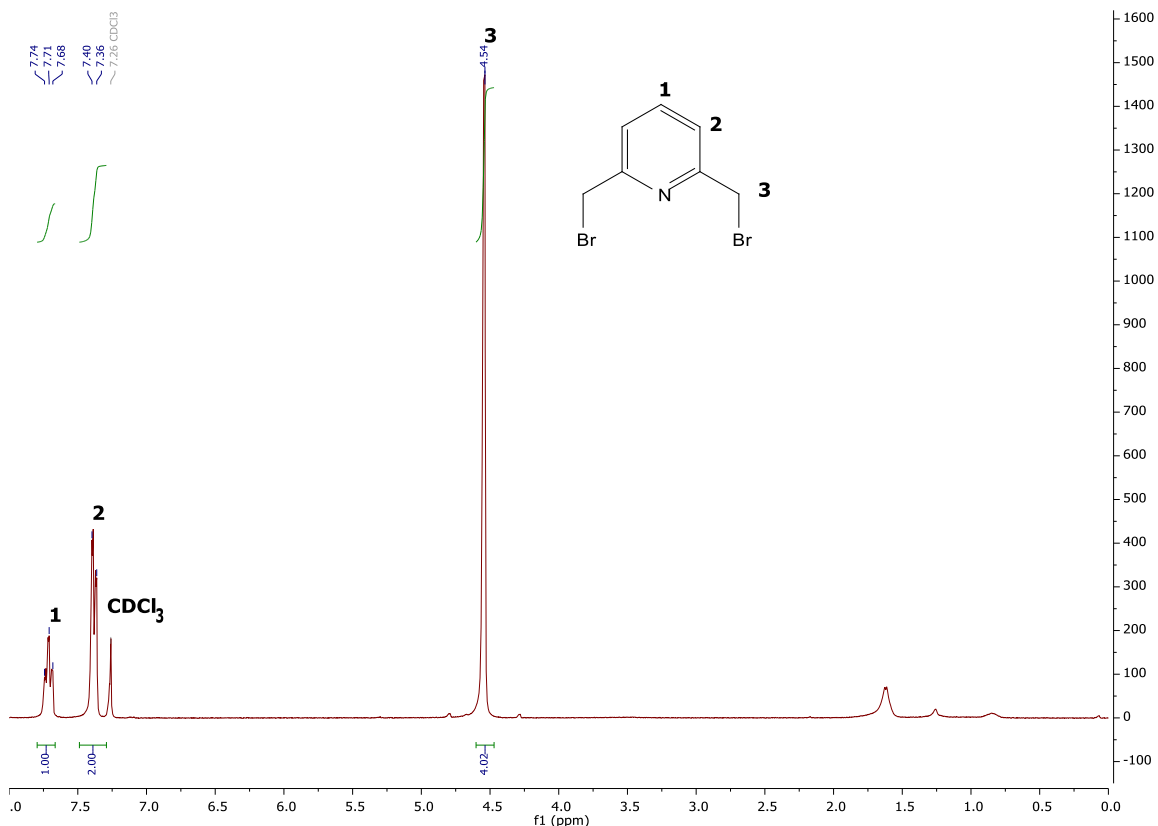
Finalmente, en la **figura 20** se presentan las señales características correspondientes a la vibración de los enlaces presentes en la estructura química del compuesto 2. Es decir, a  $1080\text{ cm}^{-1}$  se puede observar la banda del enlace C-O, a  $2940\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas correspondientes a los enlaces C-H y la banda que aparece a  $1597\text{ cm}^{-1}$  pertenece al enlace C-C. Finalmente, la banda que aparece a  $3350\text{ cm}^{-1}$  es consistente con la vibración del enlace O-H del alcohol.



**Figura 20.** Espectro de IR del compuesto 2,6-hidroximetilpiridina.

#### 5.4 Compuesto 3: 2,6-bis(bromometil)piridina

En la **figura 21**, se observan las señales del espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  que permiten corroborar las señales correspondientes al compuesto 3.



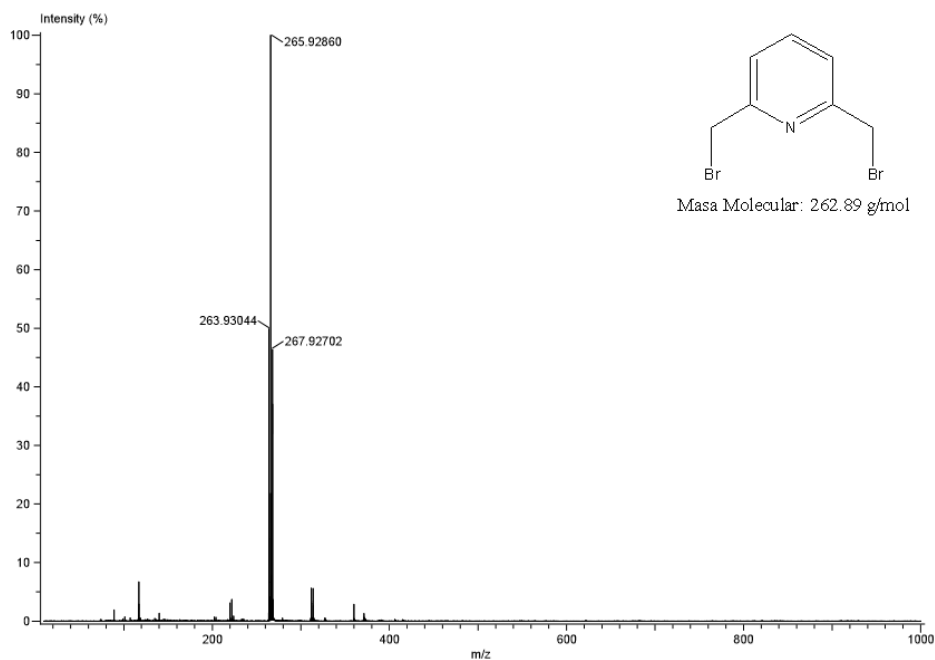
**Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 2,6-bis(bromometil)piridina en  $\text{CDCl}_3$ .

En la **tabla 4**, se presenta el análisis químico del compuesto 2,6-bis(bromometil)piridina. Entonces, el singulete que se encuentra a 4.54 ppm corresponde al metileno enlazado al bromuro, el doblete a 7.34 ppm pertenece al protón en posición 2 de la piridina y finalmente, el triplete que se observa a 7.71 ppm se refiere al protón 1 de la piridina.

**Tabla 4.** Señales correspondientes al espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 2,6-bis(bromometil)piridina.

<b>Señales asignadas</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b><math>J_{\text{H-H}}</math> (Hz)</b>
<b>3</b>	4.54	s	4H	-
<b>2</b>	7.34	d	2H	-

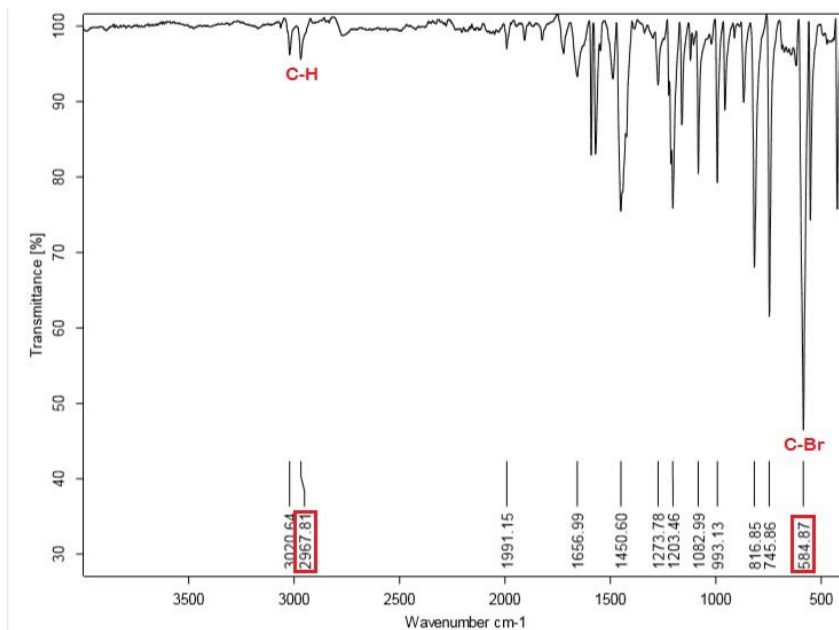
La estructura del compuesto 3 tiene una masa molecular de 262.89 g/mol y al analizar el espectro de masas que se muestra en la **figura 22**, se observa el ion molecular a 263.9 (m/z), entonces, la estructura es consistente con la masa molecular obtenida. Por otra parte, se observan dos señales a 265.92 y 267.92 (m/z), sin embargo, estas señales corresponden a la isotopía que presenta el bromo en los compuestos. Sin embargo, siempre el ion molecular corresponde al pico de mayor intensidad.



**Figura 22.** Espectro de masas del compuesto 2,6-bis(bromometil)piridina.

En la **figura 23** se encuentra el espectro de infrarrojo el cual tiene seleccionadas dos bandas, las cuales son características del compuesto 3. La señal a  $2967\text{ cm}^{-1}$  pertenece a la vibración del enlace C-H, sin embargo,

para este compuesto existe el enlace enlace C-Br, el cual se encuentra a  $584\text{ cm}^{-1}$ .

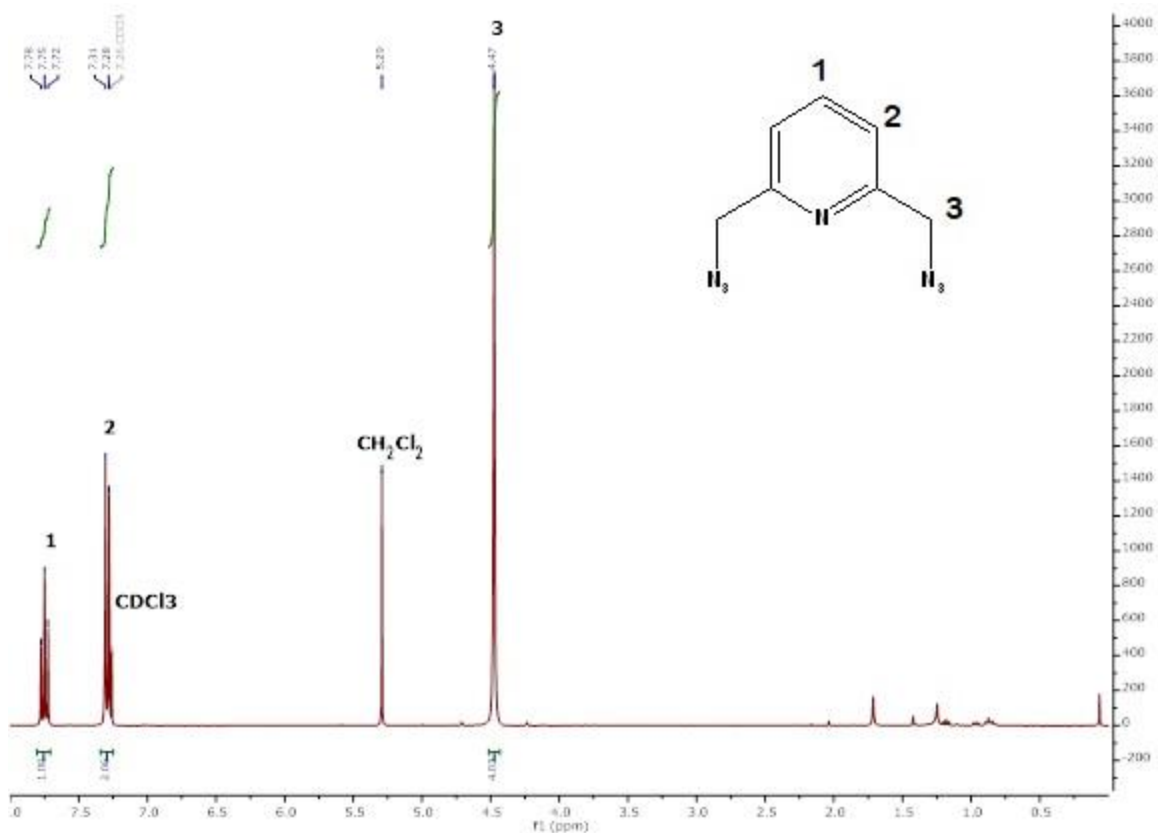


**Figura 23.** Espectro de Infrarrojo del compuesto 2,6-bis(bromometil)piridina.

### 5.5 Compuesto 4: bis(azometil)piridina

En la **figura 24** se presenta el espectro de resonancia correspondiente al compuesto 4. En el cual, se observan las señales que permiten confirmar las señales correspondientes del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina.





**Figura 24.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina en CDCl<sub>3</sub>.

Entonces, se presentan tres desplazamientos químicos; a 4.47 ppm se observa un singulete el cual corresponde a los protones del metileno, a 7.31 ppm hace referencia al protón en posición 2 el cual presenta un doblete y finalmente, a 7.75 ppm está la señal del protón en posición 1 del azabenceno. En la **tabla 5** se presenta el análisis químico completo del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina.

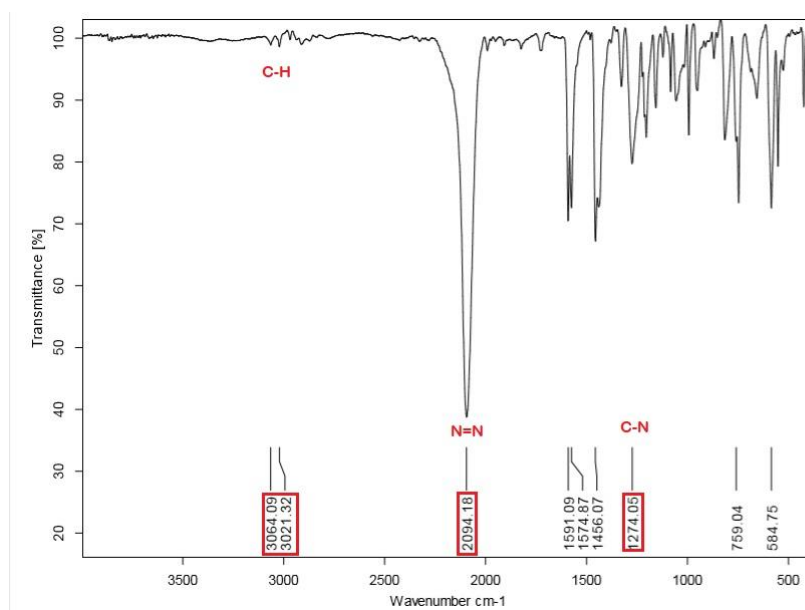
Finalmente, la señal que aparece a 5.20 ppm corresponde al disolvente diclorometano, el cual fue empleado como disolvente en el método de purificación del compuesto.

**Tabla 5.** Señales correspondientes al espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 2,6-bis(azometil)piridina.

**Señales asignadas**       **$\delta$  (ppm)**      **Multiplicidad**      **Integración**       **$J_{H-H}$  (Hz)**

<b>3</b>	4.47	s	4H	-
<b>2</b>	7.31	d	2H	-
<b>1</b>	7.75	t	1H	9

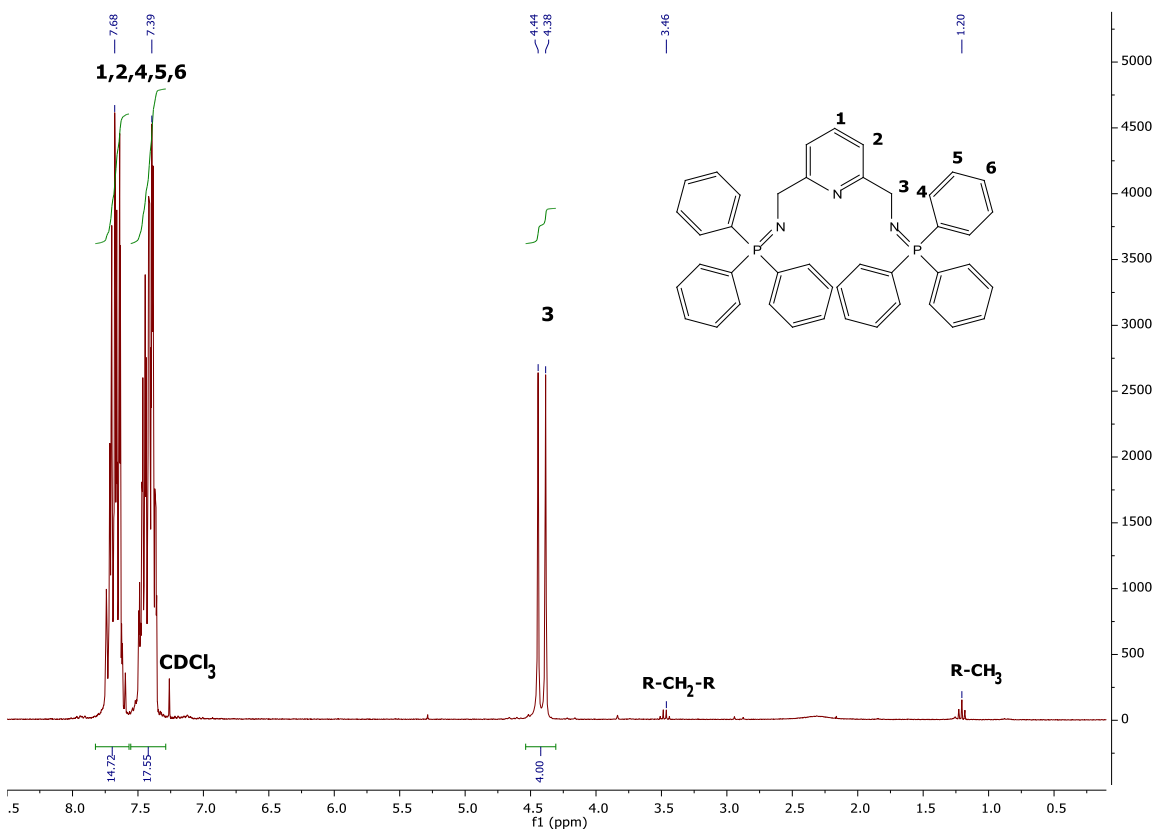
Finalmente, con base en la estructura química del compuesto 4, en la **figura 25** se observan las señales características correspondientes a la vibración de los enlaces de dicho compuesto. Es decir, a  $2094\text{ cm}^{-1}$  se encuentra el enlace N=N, a  $1274\text{ cm}^{-1}$  aparece el enlace C-N y tal como se han observado en los espectros de IR hasta el momento, a  $3021 - 3064\text{ cm}^{-1}$  corresponden a los enlaces C-H.



**Figura 25.** Espectro de Infrarrojo correspondiente al compuesto 2,6-bis(azometil)piridina.

## 5.6 Ligante tipo pinza NNN: bis(metiliminofosforanil)piridina

En el espectro de la **figura 26** aparecen las señales que corresponden al ligante bis(iminofosforano), es decir, se presentan 3 desplazamientos químicos característicos del ligante sintetizado.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente al ligante NNN en  $\text{CDCl}_3$ .

A 4.38 ppm hay un doblete, el cual pertenece a los protones del metileno, a 7.39 ppm se observa un multiplete que integra para 18H, los cuales corresponden a 15H de los fenilos aromáticos y 3 protones del azabenceno, sumando así 18 protones. Finalmente, a 7.68 ppm se aprecia otro multiplete el cual integra para 15H, los cuales pertenecen al resto de protones de los anillos aromáticos.

Así mismo, hay un cuadruplete (q) a 3.46 ppm y un triplete (t) a 1.20 ppm, las cuales corresponden al disolvente éter dietílico remanente de la reacción química.

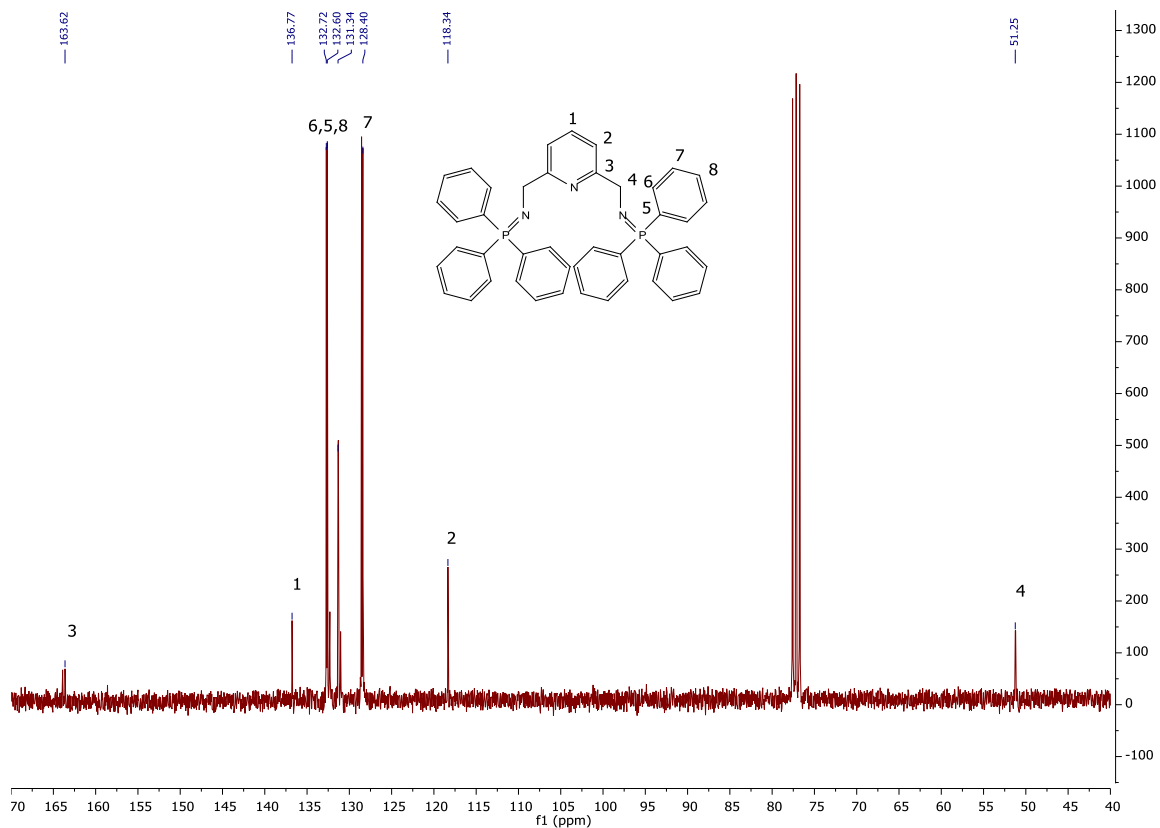
En la **tabla 6**, aparece el análisis químico completo del ligante NNN.

**Tabla 6.** Señales correspondientes al espectro de RMN  $^1\text{H}$  del ligante NNN.

<b>Señales asignadas</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b><math>J_{\text{H-H}}</math> (Hz)</b>
<b>3</b>	4.38	d	4H	-
<b>1,2,4,5,6</b>	7.39	m	18H	-
	7.68	m	15H	-

Para complementar el análisis y verificar que se obtuvo el ligante deseado, se realizó el análisis de RMN- $^{13}\text{C}$ .

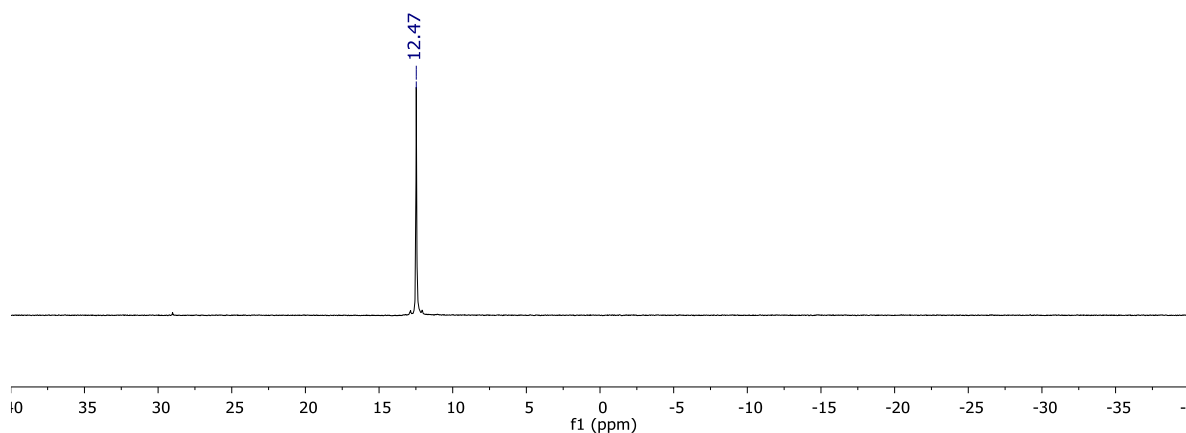
La **figura 27** corresponde al espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina y con base en la numeración de carbonos que presenta la molécula en dicha figura, se presenta el análisis de cada señal; en 163.62 ppm pertenece al carbono número 3, encontrándose a campo alto debido a que se encuentra más protegido. A 133.77 ppm se aprecia la señal del carbono número 1 del azabenceno, los carbonos que se encuentran entre (128.40 – 132.72) ppm pertenecen a los carbonos de los anillos aromáticos. A 118.34 ppm se encuentra la señal del carbono número 2 del azabenceno y finalmente, a 51.25 ppm se encuentra la señal correspondiente al metileno, carbono en posición 4.



**Figura 27.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al ligante bis(metiliminofosforanil)piridina a 75 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

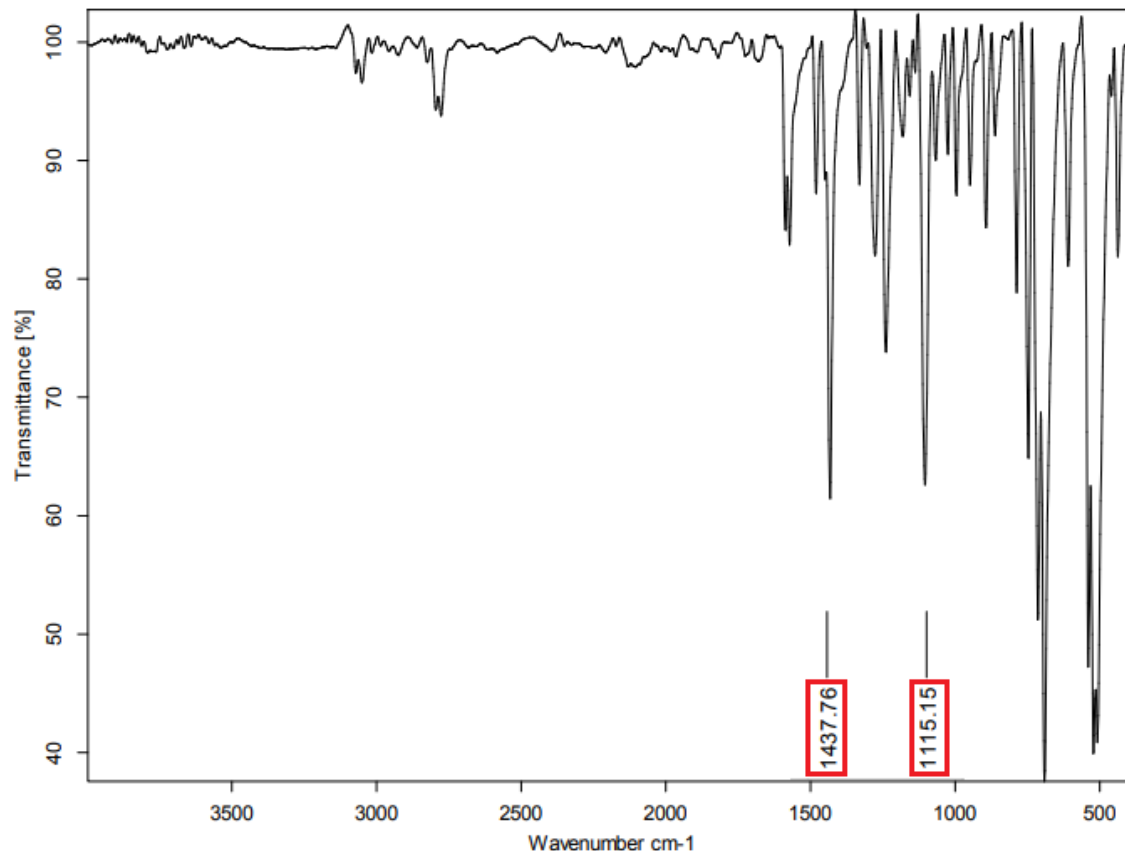
De manera adicional, se realizó la resonancia magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$ , para poder confirmar la presencia del enlace nitrógeno-fósforo perteneciente al iminofosforano y así poder verificar que se obtuvo el ligante de manera satisfactoria.

En la **figura 28** se aprecia una señal a 12.47 ppm, la cual corresponde al fósforo del enlace iminofosforano y eso implica que, se obtuvo el ligante esperado [35].



**Figura 28.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{}^1\text{H}\}$  del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina en  $\text{CDCl}_3$ .

Finalmente, se empleó la espectroscopía infrarroja para identificar las bandas que permiten visualizar las vibraciones de los enlaces más relevantes. Las cuales son el enlace fósforo – nitrógeno, el cual aparece a  $1470\text{ cm}^{-1}$  y el enlace fósforo = carbono, el cual aparece a  $1190\text{ cm}^{-1}$ , tal cual se muestra en la **figura 29**.



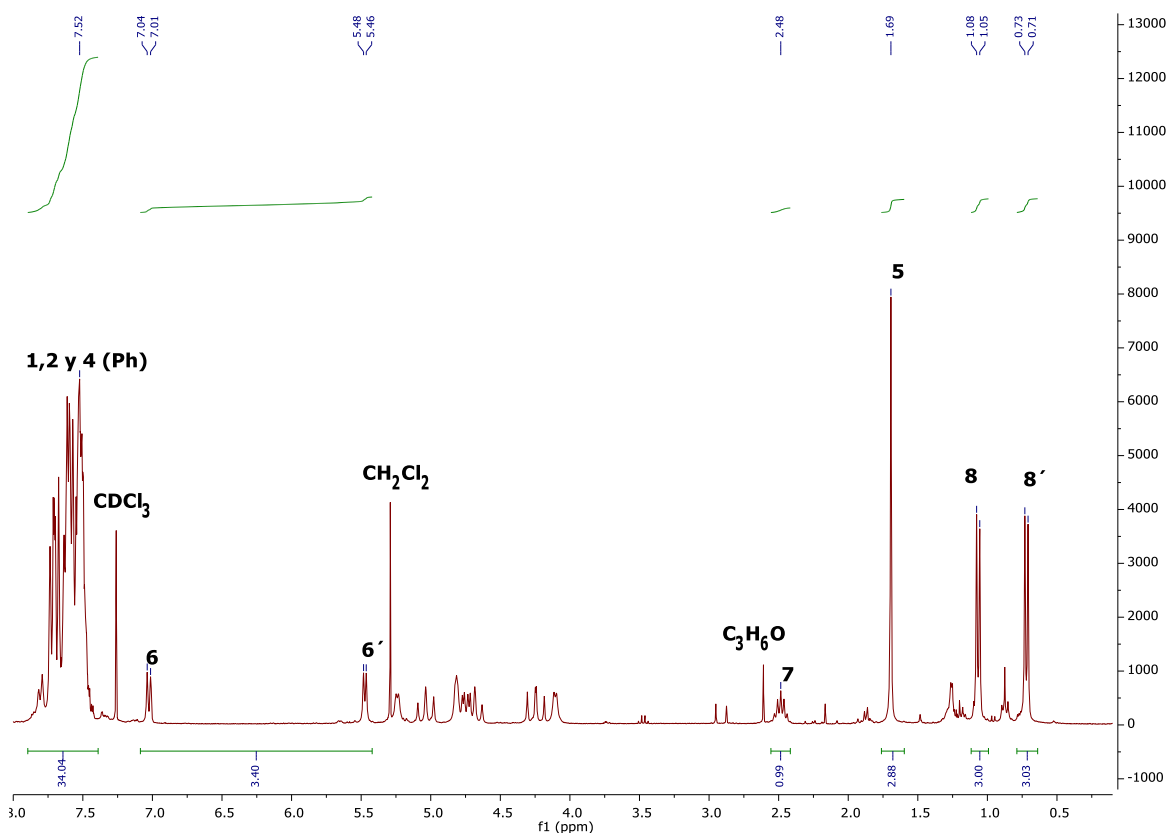
**Figura 29.** Espectro de Infrarrojo del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina.

Finalmente, con base en la caracterización de cada uno de los compuestos de la ruta sintética para la obtención del precursor 2,6-bis(azometil)piridina y su posterior reacción para la síntesis del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina, se verificó que no hay presencia de impurezas previo a la coordinación con el precursor de rutenio. Por lo tanto, las impurezas que se visualicen en los espectros correspondientes al complejo deben provenir de la reacción o descomposición del compuesto final.

## 5.7 Compuesto de coordinación de rutenio con ligante bis(iminofosforano): determinación de la estructura química del compuesto

Al realizar la coordinación del ligante con el precursor de rutenio, se caracterizó el compuesto por diferentes técnicas espectroscópicas como RMN  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$ , espectrometría de masas e IR. Para que, con base en ello, se pueda verificar si hubo coordinación al metal, la estructura química del compuesto y el modo de coordinación del ligante al rutenio.

En la **figura 30**, se observa el espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente a la coordinación del ligante bis(iminofosforano) con el precursor de rutenio.

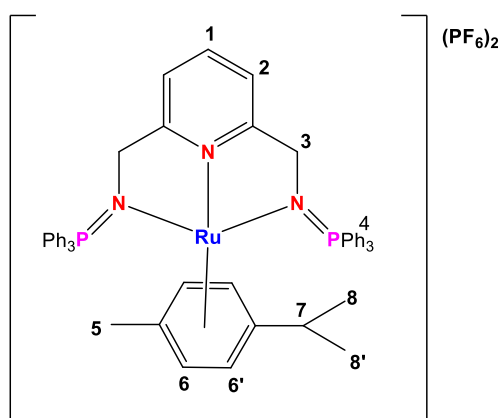


**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente al complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$  en  $\text{CDCl}_3$ .



Primeramente, es importante mencionar que, aparecen varias señales que no corresponden al compuesto esperado, sino a los disolventes que se emplearon para la purificación de éste. Es decir, el singulete (s) que aparece a 2.61 ppm corresponde a acetona. El cuadruplete (q) que se visualiza a 3.45 ppm y el triplete (t) que está a 1.20 ppm corresponde a éter dietílico empleado en el método de purificación del complejo. La señal que se encuentra en 1.36 ppm corresponde a la presencia de moléculas de agua y así mismo, con base en ello se infiere a que se formó el óxido de trifenilfosfina el cual se podrá verificar en la RMN-<sup>31</sup>P y finalmente, a 5.29 ppm aparece la señal singulete (s) perteneciente a diclorometano empleado en la reacción del compuesto.

Ahora bien, con base en la estructura esperada como se visualiza en la **figura 31**, se espera la presencia de 6 señales las cuales permitan dilucidar si se obtuvo la coordinación del ligante bis(iminofosforano) al rutenio(II) y es por esta razón que, en la **tabla 7** se analiza cada una de las señales presentes en espectro de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H.



**Figura 31.** Asignación de señales de la estructura  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(NNN)](PF_6)_2$  para el espectro de RMN <sup>1</sup>H.

Primeramente, se identifican las señales que corresponden al ligante *p*-cimeno; el multiplete que aparece a 2.48 ppm corresponde a un metino,

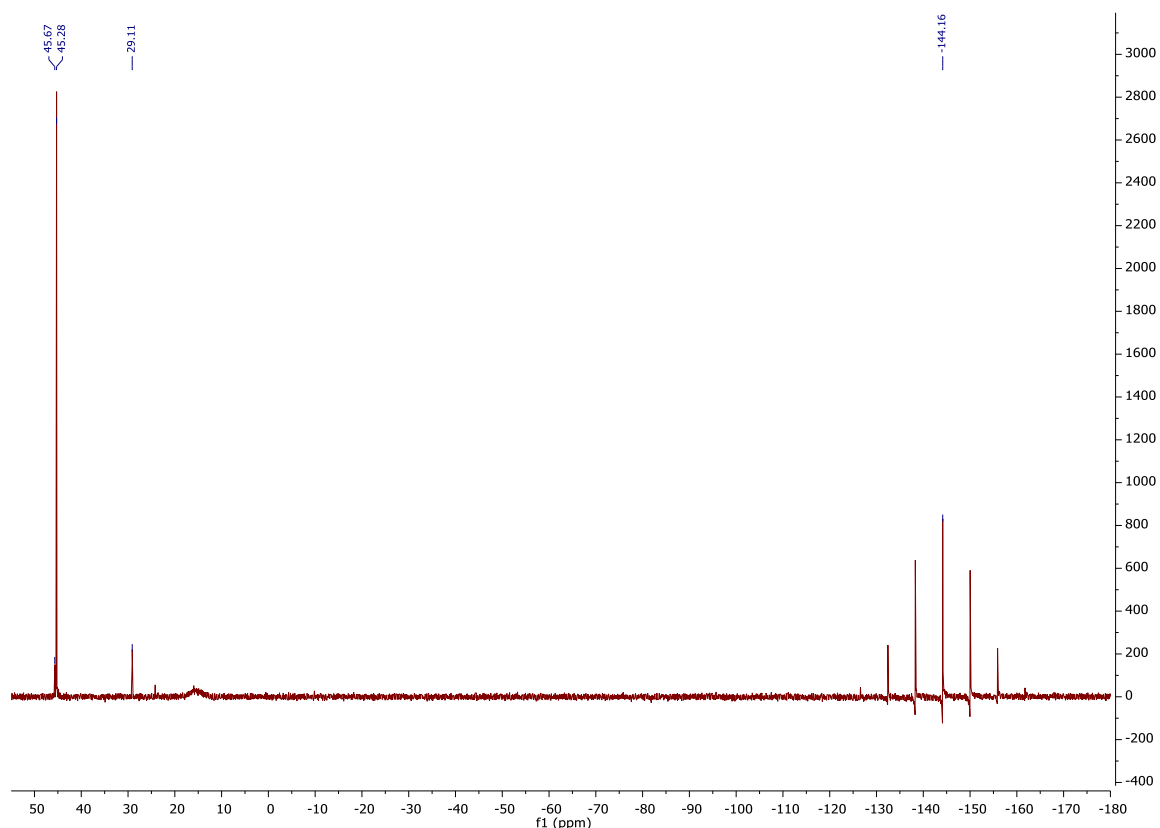
el singulete que se encuentra a 1.69 ppm pertenece al metilo, el doble de dobles que se observa en 4.72 a 7.01 ppm son señales asignadas al anillo aromático. A diferencia del compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  previo a su coordinación con el ligante, en este aparece un doblete a 0.71 ppm y otro doblete a 1.08 ppm, los cuales corresponden a los metilos de grupo isopropil. Esto se debe a que, el compuesto al perder la simetría los protones tienen un ambiente químico distinto y por esta razón, al estar coordinado ya no aparece un doblete, sino dos dobletes.

Finalmente, a diferencia del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del ligante bis(metiliminofosforanil)piridina donde aparecía un doblete correspondiente a los hidrógenos del metileno, en el espectro del complejo no se puede asignar de forma específica la misma señal característica, ya que, no se pudo obtener un espectro sin la presencia de impurezas.

**Tabla 7.** Señales correspondientes al espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$ .

<b>Asignación de señales</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Multiplicidad</b>	<b>Integración</b>	<b><math>J_{\text{H-H}}</math> (Hz)</b>
<b>8</b>	0.71	d	3H	6
<b>8'</b>	1.08	d	3H	6
<b>5</b>	1.69	s	3H	-
<b>7</b>	2.48	m	1H	-
<b>6 y 6'</b>	4.72- 7.01	dd	4H	9
<b>1, 2 y 4(Ph)</b>	7.52	m	33H	-

Sin embargo, al no ser suficiente el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para poder confirmar la estructura del complejo sintetizado, se empleó la resonancia magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$ , el cual se visualiza en la **figura 32**.



**Figura 32.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  correspondiente al complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$  en  $\text{CDCl}_3$ .

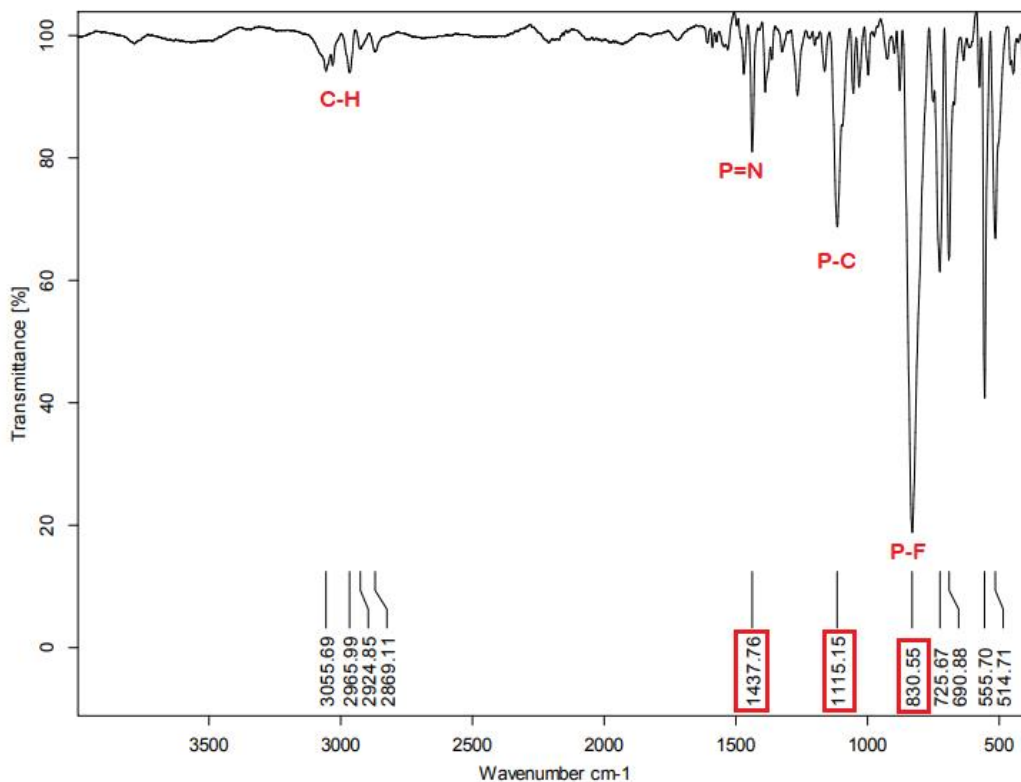
La señal que se encuentra a  $-144.16$  ppm corresponde al anión hexafluorofosfato, la señal que aparece en  $29.11$  ppm corresponde a la presencia de óxido de trifenilfosfina, sin embargo, esta señal es una impureza del compuesto que no se pudo eliminar completamente.

Finalmente, las señales que aparecen a  $45.67$  y  $45.28$  ppm corresponden a la presencia del enlace  $\text{P}=\text{N}$ , las cuales indican la presencia del enlace iminofosforano. Ahora bien, la diferencia de los desplazamientos químicos no es lo suficientemente considerable para determinar que son dos tipos de enlaces distintos, entonces, se confirma la coordinación al centro

metálico por parte de los dos nitrógenos del ligante NNN demostrando cierta simetría en el compuesto.

Hasta el momento con los dos espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$ , se ha confirmado la presencia del ligante *p*-cimeno y la presencia del enlace P=N, del ligante bis(iminofosforano). Entonces, considerando que el precursor rutenio,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , tiene un estado de oxidación +2, debe haber un contra ion y para ello, se añadió  $\text{KPF}_6$  en la reacción; donde eventualmente este compuesto favorece la precipitación del compuesto de coordinación.

Entonces, en la **figura 33** se analiza el espectro de IR donde se identifica la presencia de la vibración correspondiente al enlace P-F el cual aparece a  $830.55\text{ cm}^{-1}$ . Por lo tanto, se confirma que la adición de hexafluorofosfato de potasio cumplió con el objetivo y se encuentra como contra ion de la esfera de coordinación del rutenio(II). También, se identifican las señales que ya se habían observado en el espectro de IR del ligante libre correspondientes a los enlaces de P=N y P-C.

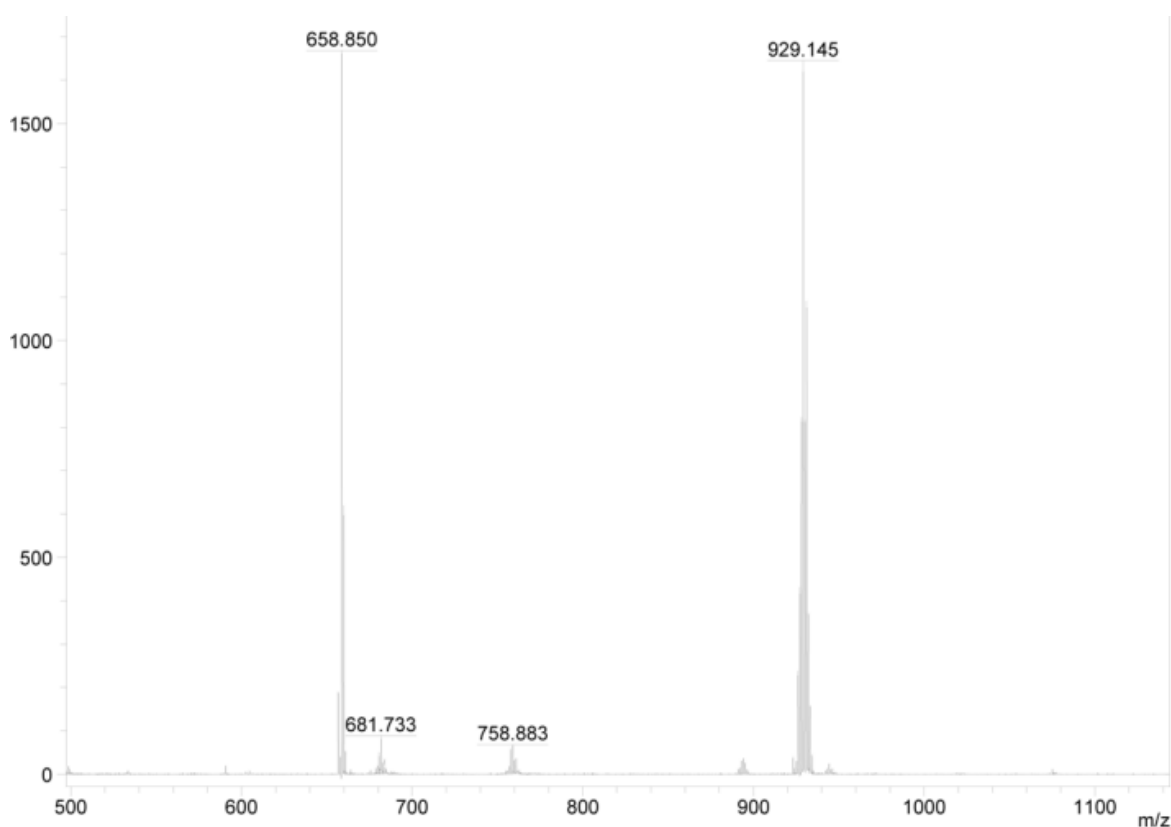


**Figura 33.** Espectro de Infrarrojo correspondiente al complejo de rutenio con el ligante bis(metiliminofosforanil)piridina.

Finalmente, haciendo uso de la espectrometría de masas por medio de la técnica FAB<sup>+</sup> se encontró el ion molecular del compuesto en 929.145 (m/z) el cual se visualiza en la **figura 34**. Sin embargo, dicho ion molecular no coincide con la masa molecular de la estructura esperada, la cual es igual a 1261.81 g/mol.

Entonces, al analizar los patrones de fragmentación se ha identificado un pico a 658.85 (m/z) el cual corresponde al ligante bis(iminofosforano) sin coordinar, el siguiente fragmento a 758.88 (m/z) pertenece al ligante bis(iminofosforano) enlazado a rutenio(II); el pico que aparece a 929.145 (m/z) que se puede interpretar como el ion molecular tiene una diferencia con su el pico anterior igual a 170.262 (m/z), por lo tanto, la diferencia entre ambos picos pertenece a la coordinación del ligante *p*-cimeno y el cloruro al metal rutenio(II).

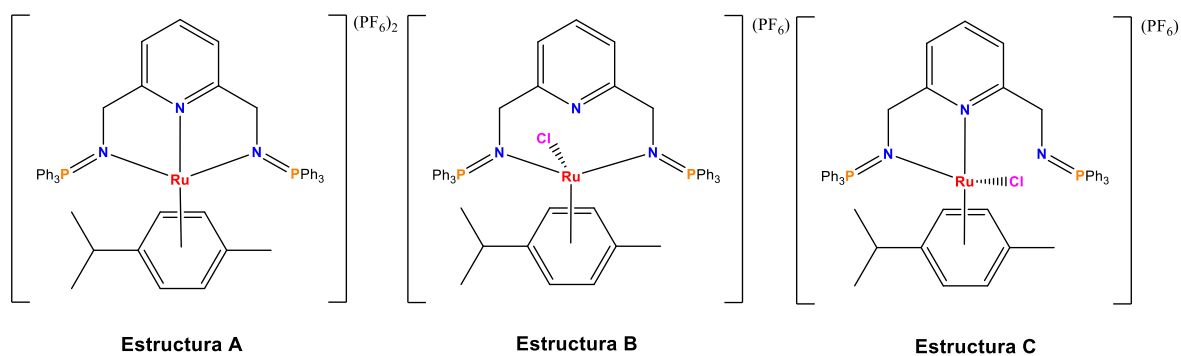
Donde, dicho cloruro proviene del precursor  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , por lo tanto, no es inusual que aparezca en la esfera de coordinación en algún momento de la reacción. Sin embargo, esta técnica no permite identificar si el complejo tiene este ion cloro enlazado o simplemente es el último fragmento que se puede identificar antes de formarse el compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})](\text{PF}_6)_2$ .



**Figura 34.** Espectro de masas correspondiente al compuesto  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{NNN})(x)](\text{PF}_6)_x$  por la técnica de  $\text{FAB}^+$ .

Entonces, con base en el análisis que se ha realizado con todas las técnicas espectroscópicas se deben considerar las estructuras químicas que se muestran en la **figura 35**.

Donde es importante mencionar que, para todas las estructuras propuestas se cumple con la regla de los 18 electrones; donde, dicha regla permite predecir la estabilidad de los complejos, entonces es posible que cada propuesta sea viable.



**Figura 35.** Estructuras posibles del complejo de rutenio con el ligante bis(iminofosforano) sintetizado.

La **estructura A**, cumple con la estructura deseada, donde el ligante se encuentra coordinado de forma tridentada al rutenio, por lo tanto, el ligante bis(iminofosforano) se encuentra formando la pinza de tipo NNN. Esta estructura es consistente con los espectros de IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$ , sin embargo, el ion molecular de la espectrometría de masas no es consistente con esta estructura. No obstante, la técnica por  $\text{FAB}^+$  funciona para calcular pesos moleculares grandes de especies catiónicas entonces, es posible que el ion molecular que aparece en el espectro empleado no corresponde al peso molecular real del compuesto y la masa faltante corresponda al ion hexafluorofosfato el cual no se va a poder visualizar con esta técnica.

La **estructura B**, a diferencia de la estructura anterior, es consistente con todas las técnicas espectroscópicas y, aunque se sustituye el enlace nitrógeno de la piridina al rutenio por un enlace cloro-rutenio, la esfera de coordinación es consistente con el ion molecular a 929.14 (m/z). Sin embargo, al ser esta estructura viable para los resultados obtenidos el

ligante bis(iminofosforano) ya no estaría actuando como un ligante tipo pinza, sino como un ligante bidentado.

Finalmente, la **estructura C** en cuanto a fórmula química es la misma que la estructura B, por lo tanto, es consistente con toda la caracterización del compuesto y la diferencia se basa en, los enlaces de coordinación al metal. Sin embargo, esta estructura es posible descartarla debido a que, al estar un nitrógeno del iminofosforano enlazado al metal y el otro nitrógeno del enlace iminofosforano no estarlo, implicaría que ambos enlaces N=P tienen diferentes entornos químicos y de ser así, deberían aparecer dos señales en el espectro de RMN-<sup>31</sup>P de la **figura 32** con desplazamientos químicos mayores a 1 ppm, sin embargo, esto no se observa, lo que indica que el compuesto sintetizado si bien no se puede determinar la formación de la pinza, sí se puede verificar que el complejo es simétrico respecto a los enlaces iminofosforanos.



## CONCLUSIONES

Con base en los objetivos planteados al inicio al inicio de este proyecto, se concluyen lo siguiente:

Se obtuvo de manera eficiente y con buen rendimiento el precursor 2,6-bis(azometil)piridina el cual posteriormente se empleó para sintetizar el ligante bis(iminofosforano), el cual también se obtuvo de manera satisfactoria.

Se sintetizó y caracterizó el complejo obtenido a través de la reacción entre el ligante de tipo NNN y el precursor  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , donde así mismo se confirmó que se llevó a cabo la coordinación de manera exitosa.

Se determinaron las posibles estructuras químicas que puede presentar el complejo sintetizado, sin embargo, las técnicas espectroscópicas empleadas no permiten corroborar de manera certera la coordinación del ligante bis(iminofosforano) se comporte como un ligante tipo pinza.

## **PERSPECTIVAS**

Para poder confirmar si el ligante bis(metiliminofosforanil)piridina está coordinado al rutenio(II) como ligante tipo pinza o ligante bidentado, se sugiere emplear más técnicas para determinarlo, como: difracción de rayos x y análisis elemental.

Así mismo, debe continuar el proceso de purificación del complejo para su posterior estudio en diferentes líneas cancerosas y así poder determinar si presenta actividad antitumoral, y así permitir estudios biológicos sobre los posibles mecanismos de acción.

Finalmente, también se puede comenzar la coordinación de otros ligantes como el grupo ciano o carbonilo, los cuales han demostrado proporcionar mayor estabilidad a los compuestos de coordinación. Así mismo, para tener una mayor variedad de complejos y aprovechar los efectos electrónicos de los enlaces iminofosforanos, se sugiere sustituir los anillos aromáticos por ciclohexanos y de igual manera verificar si hay alguna influencia de los enlaces  $\pi$  al anillo aromático en el enlace P=N.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Spreckelmeye, S., Orvig, C., Casini, A. Cellular transport mechanisms of cytotoxic metallodrugs: An overview beyond cisplatin. *Molecules*, **2014**, 19, 15584 – 15610.
2. Griffith, W.P. *Chem Soc. Rev.*, 1992, 179.
3. Antonarakis, E., Emadi, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer Chemother Pharmacol*, **2010**, 66, 1- 9.
4. G. C. Hartinger, P., Dyson. *J. Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 391 – 401
5. Antonarakis, E. S., Emadi, A, *Cancer Chemother Pharmacol.*, **2010**, 66, 1 – 9.
6. Galanski, M., Jakupcek, M. A., Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem*, **2005**, 12, 2075 – 2094.
7. Galanski, M., *Recent Pat. Anticancer Drug Discov*, **2006**, 1, 285 – 295.
8. Brabez, V., Kasparkova, J. *Drug Resist. Updat*, **2005**, 8, 131 – 146.
9. Reedijk, J. New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA, *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100, 3611.
10. Bergamo, A., Sava, G. *Dalton Trans*, **2011**, 40, 7817 -7823.
11. Schluga, P., Hartinger, C. G., Egger, A., Reisner, E., Galanski, M. Redox behavior of tumor-inhibiting (III) complexes and effects of physiological reductants on their binding to GMP, *Dalton Trans*, **2006**, 14, 1796.
12. Sava, G., Bergamo, A. Ruthenium-based compound and tumour growth control (review), *Int J Oncol*, **2000**, 17, 353.

13. Chen, H., Parkinson, J. A., Parsons, S., Coxall, R. A., Gould, R. O., Sadler, P. J., Organometallic Ruthenium (II) diamine anticancer complexes: arene-nucleobase stacking and stereospecific hydrogen-bonding in guanine adducts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3064.
14. Scolaro, C., Bergamo, A., Berscacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurency, G., Geldbach, T. J., Sava, G., Dyson, P. J., In vitro and in vivo evaluation of Ruthenium (II)-arene PTA complexes, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4161.
15. Kipling, K. J., Cammack, S. M., Clavel, C. M., Dyson, P. J. *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 989 – 998.
16. Antonarakis, S. E., Emadi, A., Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time?, *Cancer Chemother Pharmacol.*, **2010**, 66,1.
17. Hartinger, C. G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M. A., Kynast, B., Zorbas, H., Keppler, From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A), *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 891.
18. Chen, Q., Ramu, V., Aydar, Yasmin., Groenewoud, A., Zhou, X., Jager, M., Cole, H., Cameron, C., McFarland, Sherri., Bonnet, S., Snaar-Jagalska, B. Melanoma Cells in Zebrafish Ectopic and Orthotopic Tumour Models, *Cancers*, **2020**, 12, 587.
19. Monro, Susa., Colón, K., Yin, Huimin., Roque III, J., Konda, P., Gujar, S., Thummel, R., Lilge, L., Cameron, C., McFarland, S. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433, *Chemical Reviews*, **2019**, 119, 797 – 828.

20. Scolaro, C., Bergamo, A., Berscacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurenczy, G., Geldbach, T. J., Sava, G., Dyson, P, J. In vitro and in vivo evaluation of Ruthenium(II)-arene PTA complexes, *Eur. J. Inorg. Chem*, **2008**, 1661.
21. Ang, W. H., Casini, A., Sava, G., Dyson, P.J. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 989-998.
22. Morales, D., Jensen, C. The chemistry of pincer compounds. Elsevier. Netherlands, **2007**.
23. Asay, M., Morales, D. Non-symmetric pincer ligands: complexes and applications in catalysis, *Dalton Trans*, **2015**, 44, 17432 – 17447.
24. Huheey, J., Keiter, E., Keiter, R. Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad. Oxford. México. **2003**.
25. Bielsa, R., Navarro, R., Soler, T., Urriolabeitia, E. Orthopalladation of iminophosphoranes: synthesis, structure and study of stability, *Dalton Trans*, **2008**, 1203 – 1214.
26. Palacios, F., Alons, C., Aparicio, d., Rubiales, G., de los Santos, J. Synthesis of iminophosphoranes as ligands for organometallic compounds, *Tetrahedron*, **2006**, 63, 523 – 575.
27. Wei, P., Chan, K., Stephan, D. Metallated triphenylphosphinimine complexes, *Dalton Trans*, **2003**, 3804 – 3810.
28. Frik, M., Fernández, J., Gonzalos, O., Mangas, V., González, M., Serrano, A., González, I., Bermejo, M., Marzo, I., Conte, M. Cyclometalated Iminophosphorane Gold (III) and Platinum (II) Complexes. A Highly Permeable Cationic Platinum (II) Compound with Promising Anticancer Properties, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 58, 5825 - 5841.

29. Fukui, M., Itoh, K., Ishii, Y. Iminophosphorane Complexes of Palladium (II), *Chem. Soc. Jpn*, **1975**, 48, 2044 – 2046.
30. Martínez, C., Rodríguez, A., Flores, A., Grévy, J. Palladium (II) complexes of hemilabile NNS and NNSe iminophosphorane ligands: Synthesis, characterization and reactivity, *Elsevier*, **2019**, 118945.
31. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; **2020**.
32. De Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., Clifford, G. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis, *Lancet Glob Health*, **2020**, 8, 180-190.
33. Prevención y diagnóstico oportuno en cáncer. 2016. Consultado el 09 de mayo de 2022 a las 20:00 hrs en el sitio web: [https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC\\_GUIA.pdf](https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf)
34. Rizo, P., González, R., Sánchez, F., Murgía, P. Tendencia de la mortalidad por cáncer en México: 1990 – 2012, *Evidencia Médica e Investigación en Salud*, **2015**, 8, 5 – 15.
35. Cheisson, T., Auffrant, A. Versatile coordination chemistry of a bis(methyliminophosphoranyl)pyridine ligand on copper centers, *Dalton trans*, **2014**, 43, 13399.