



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis de compuestos pinza POCOP de Pd(II) funcionalizados con cloruro de 1-naftoilo y su evaluación citotóxica

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Ricardo Malpica Calderon



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MÉNDEZ STIVALET JOSÉ MANUEL

VOCAL: LÓPEZ ZEPEDA JORGE LUIS

SECRETARIO: MORALES MORALES DAVID

1er SUPLENTE: GERMAN ACACIO JUAN MANUEL

2do SUPLENTE: CRISÓSTOMO LUCAS CARMELA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de química inorgánica 3, Instituto de Química, circuito exterior s/n, Circuito de la investigación científica, C.U., 04510, Ciudad de México, CDMX.

ASESOR DEL TEMA: Dr. David Morales Morales

ASESOR TÉCNICO: Dr. Ernesto Rufino Felipe

SUSTENTANTE: Ricardo Malpica Calderon

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mi mamá y a mi papá, quienes me apoyaron y ayudaron en todo lo posible durante mi carrera. A ellos, que no sólo me apoyaron al estudiar mi carrera y concluir mis estudios, sino que me apoyaron en cada decisión que me llevó a estar donde estoy hoy.

A mi mejor amiga, Иви, que me apoyó y me incentivó no sólo a superarme como estudiante, sino como persona. A la primera amiga que hice durante mi estancia en la facultad, lo logramos.

A las personas que fueron mis amigos del día a día. Si en algún momento reímos juntos por alguna razón, agradezco el que hicieran alguno de mis días más ligero.

Al Dr. David Morales Morales, por permitirme trabajar en su grupo de investigación y darme la oportunidad de seguir desarrollando mis estudios.

Y por último, pero no menos importante, un agradecimiento al personal técnico-académico del Instituto de Química Dra. Adriana Romo Pérez, M. En C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, Dra. María del Carmen García Gonzales y a la Dra. Celia Bustos Brito.

Índice

| | |
|--|----|
| Abreviaturas | 6 |
| 1. Introducción | 8 |
| 2. Antecedentes | 10 |
| 2.1 Compuestos tipo pinza | 10 |
| 2.2 Síntesis de los compuestos tipo pinza..... | 11 |
| 2.2.1 Ciclometalación directa | 12 |
| 2.2.2 Adición oxidativa | 13 |
| 2.2.3 Transmetalación..... | 14 |
| 2.2.4 Transciclometalación..... | 14 |
| 2.3 Modificaciones en los compuestos tipo pinza | 15 |
| 2.4 Cáncer y metalofármacos..... | 18 |
| 2.5 El paladio y el cáncer | 20 |
| 2.6 Compuestos pinza de Pd(II) en el tratamiento contra el cáncer..... | 22 |
| 3. Objetivos e hipótesis | 25 |
| 3.1 Objetivos generales..... | 25 |
| 3.2 Objetivos particulares | 25 |
| 3.3 Hipótesis..... | 25 |
| 4. Resultados y discusión | 26 |
| 4.1 Síntesis y caracterización de los complejos pinza de Pd(II)..... | 26 |
| 4.2 Funcionalización y caracterización de los compuestos pinza de Pd(II)..... | 33 |
| 4.3 Evaluación citotóxica..... | 38 |
| 5. Conclusiones..... | 41 |
| 6. Sección experimental | 42 |
| 6.1 Materiales y reactivos | 42 |
| 6.2 Equipos analíticos..... | 42 |
| 6.3 Síntesis de los complejos pinza [PdCl{C ₆ H ₂ -4-(OH)-2,6-(OPR ₂) ₂ }]..... | 42 |
| 6.4 Síntesis de los complejos pinza [PdCl{C ₆ H ₂ -4-(1-naftoil)-2,6-(OPR ₂) ₂ }] | 43 |
| 6.5 Evaluación citotóxica..... | 47 |
| 7. Referencias..... | 49 |
| Anexo I..... | 54 |
| Anexo II..... | 61 |
| Anexo III..... | 74 |

Anexo IV 81

Abreviaturas

| | |
|------------------------|---|
| Å | Angstroms |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ATR | Reflectancia total atenuada |
| BN | Bencilo |
| °C | Grados centígrados |
| Conc. | Concentración |
| DART+ | Análisis directo en tiempo real |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DR_n | Conjunto de átomo donador y grupos orgánicos cualesquiera |
| δ | Desplazamiento químico |
| EM | Espectrometría de masas |
| eq | Equivalentes |
| FAB+ | Bombardeo con átomos rápidos |
| FT-IR | Infrarrojo por transformada de Fourier |
| h | Horas |
| Hz | Hertz |
| IC₅₀ | Concentración de inhibición del 50% |
| iPr | <i>iso</i> -Propilo |
| IR | Infrarrojo |
| mg | Miligramos |
| MHz | Mega Hertz |
| min | Minutos |
| mL | Mililitros |

| | |
|--|---|
| mM | Milimolar |
| m/z | Masa/carga |
| µg | Microgramos |
| µL | Microlitros |
| µM | Micromolar |
| N₂ | Nitrógeno molecular |
| NCI | Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América |
| Ph | Fenilo |
| ppm | Partes por millón |
| R | Grupo orgánico |
| rend. | Rendimiento |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| SPR | Resonancia de plasmón superficial |
| SRB | Sulforodamina B |
| ^tBu | <i>tert</i> -Butilo |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Trimetilsilano |
| Tol | Tolueno |
| Trx | Tiorredoxina |
| VEGF | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| ¹H RMN | Resonancia magnética nuclear de hidrógeno |
| ¹³C{¹H} RMN | Resonancia magnética nuclear de carbono desacoplada de hidrógeno |
| ³¹P{¹H} RMN | Resonancia magnética nuclear de fósforo desacoplada de hidrógeno |

1. Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas a un proceso descontrolado en la división celular. Esta enfermedad es la segunda causa de muerte a nivel mundial, por lo que el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos es de gran importancia.¹ Los tratamientos que actualmente han mostrado mejores resultados para combatir esta enfermedad han sido la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, siendo esta última la más empleada. La quimioterapia consiste en utilizar un fármaco, principalmente compuestos derivados de platino (carboplatino, *cisplatino*, oxaliplatino). Sin embargo, estos compuestos han demostrado ser nefrotóxicos, hepatotóxicos y citotóxicos contra células sanas y, en algunos casos, se ha presentado resistencia por ciertos tipos de cáncer ante estos fármacos.²⁻⁴

Debido a esto hay un gran interés en desarrollar nuevos metalofármacos que sean más efectivos. Las nuevas propuestas están dirigidas al diseño racional de fármacos que sean más específicos contra el cáncer y que disminuyan los efectos adversos.⁵ Esto ha dado lugar a una gran variedad de nuevos compuestos, utilizando novedosos ligantes con metales de transición (Ru, Ag, Au, Pd).⁶⁻⁸ Entre estos, los compuestos tipo pinza derivados de paladio han mostrado tener buena actividad anticancerígena.⁹ Al ser un metal de la familia del platino, el Pd presenta similitudes termodinámicas y estructurales. Así mismo, su forma de coordinación es semejante, lo que hace que estos compuestos sean buenos candidatos como nuevos agentes anticancerígenos.

Por otra parte, una de las estrategias para potenciar la actividad de algunos metalofármacos es la introducción de una molécula orgánica que ya presente actividad biológica, como lo son los policiclos aromáticos. Primeramente pensados como agentes cancerígenos, estos compuestos han tenido gran relevancia en el tratamiento contra el cáncer debido a su capacidad de apilamiento π con el ADN, generando entrecruzamiento de hebras semejante a los compuestos de platino.¹⁰ En este sentido los compuestos tipo pinza han mostrado ser muy robustos y

estables para favorecer la adición de fragmentos activos sin alterar la reactividad del centro metálico.¹¹

Debido a todo esto, en este trabajo se plantea la síntesis de tres nuevos compuestos POCOP de Pd(II) los cuales serán funcionalizados con cloruro de 1-naftoilo, un fragmento policíclico, a fin de mejorar su interacción con el ADN. De esta forma, se plantea aprovechar las características anticancerígenas favorables observadas en una multitud de compuestos de Pd usando la plataforma pinza.^{12, 13}

2. Antecedentes

2.1 Compuestos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza (o simplemente pinzas) son una familia de compuestos organometálicos y el primer ejemplo fue reportado en 1976 por Moulton y Shaw.¹⁴ Estos compuestos demostraron tener una alta estabilidad térmica y en disoluciones acuosas. Además, demostraron tener una alta facilidad de modulación estérica y electrónica.^{15, 16}

Los compuestos tipo pinza contienen un ligante tridentado que se coordina de manera meridional a través de tres átomos donadores: dos laterales (D) y uno central (A). Estos compuestos son muy robustos y termoestables debido a que en la estructura se observa un enlace sigma (σ) C—M. Aunado a esto, se forman dos metalociclos que principalmente pueden ser de 5 o 6 miembros de acuerdo al espaciador (E) utilizado (Figura 1).¹⁵⁻¹⁷ Dependiendo de los átomos donadores así como del átomo central de enlace, los compuestos pinza reciben su nombre, por ejemplo PCP, SCS y NCN. En algunas ocasiones, es necesario incluir a los átomos espaciadores como en el caso de los compuestos POCOP, PCOP y PONOP.

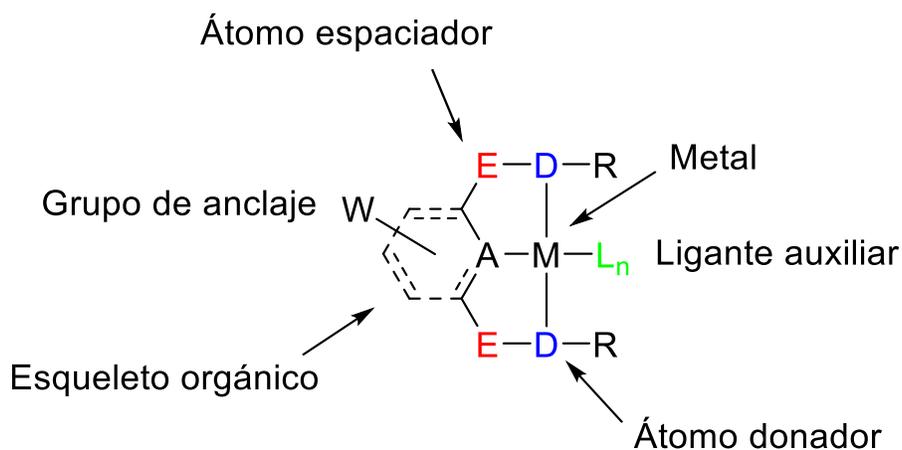


Figura 1. Estructura general de los compuestos pinza

La plataforma pinza tiene una estructura “privilegiada” debido a su amplia capacidad de variabilidad. Los ligantes pinza se pueden componer de un anillo aromático o de cadenas alifáticas. Así mismo, los esqueletos pueden presentar grupos de anclaje (W) que permitan anclarlos o inmovilizarlos en macromoléculas para fijarlos en

polímeros, enzimas o para formar dendrímeros. De igual forma, variar los átomos donadores y sus sustituyentes, así como los átomos espaciadores es relativamente sencillo debido a que su modificación se puede realizar con simples pasos sintéticos.¹⁸

Los átomos donadores más empleados son fósforo (P), nitrógeno (N) o azufre (S) en la mayoría de los casos, los cuales a su vez pueden contener grupos orgánicos (R) alquilo o arilo. La selección de átomos donadores (D) así como de sus grupos R tiene un alto impacto en la química y estabilidad de estos compuestos ya que en conjunto, los componentes DR_n son los principales moduladores del impedimento estérico y propiedades electrónicas de los compuestos resultantes (Figura 2). De igual manera, la variación de los espaciadores determina el espacio disponible para acceder al centro metálico por parte de algún sustrato u otro ligante.^{17,18}

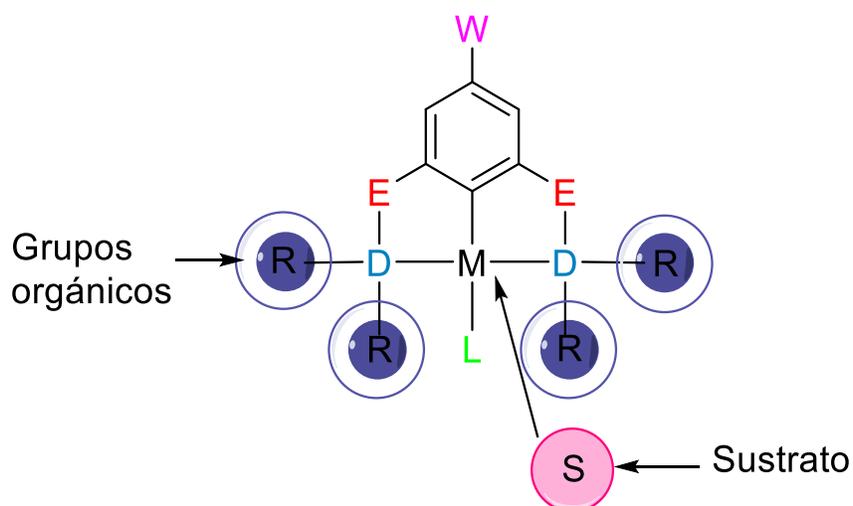


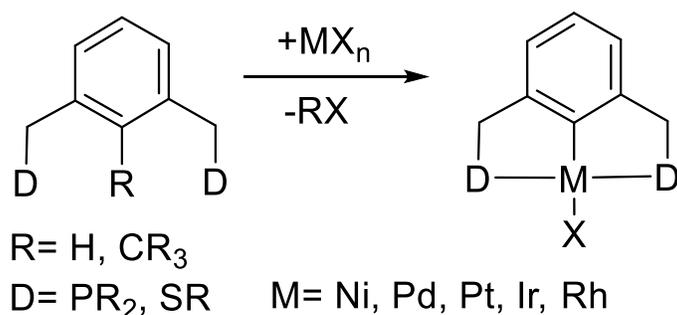
Figura 2. Impedimento espacial de los compuestos pinza

2.2 Síntesis de los compuestos tipo pinza

Existen múltiples métodos para la creación del enlace σ C—M que caracteriza a los compuestos pinza. Estas metodologías transcurren en un sólo paso o en dos cuando se requiere una prefuncionalización del ligante. La selección de la síntesis a emplear dependerá de los átomos donadores del ligante pinza así como del centro metálico al cual se coordinará.

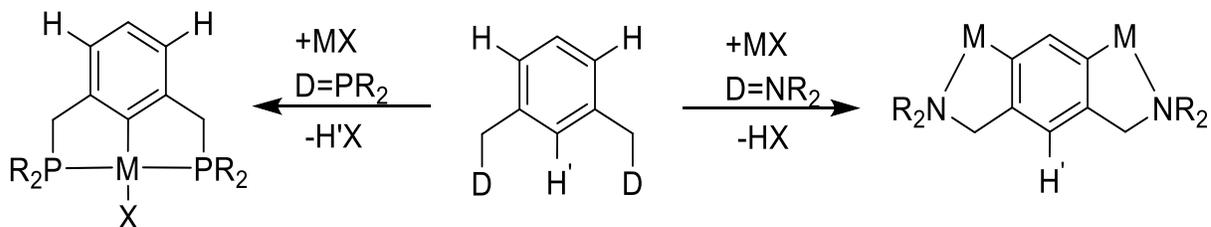
2.2.1 Ciclometalación directa

La ciclometalación directa es una síntesis de un paso que transcurre mediante la activación de un enlace C—H o C—C. Cuando se cuenta con átomos donadores blandos (D=P o S) esta síntesis permite la bisciclometalación regioselectiva sin necesidad de prefuncionalizaciones. Las condiciones de reacción para llevar a cabo esta síntesis pueden variar dependiendo de los grupos orgánicos de los átomos donadores (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de ciclometalación directa

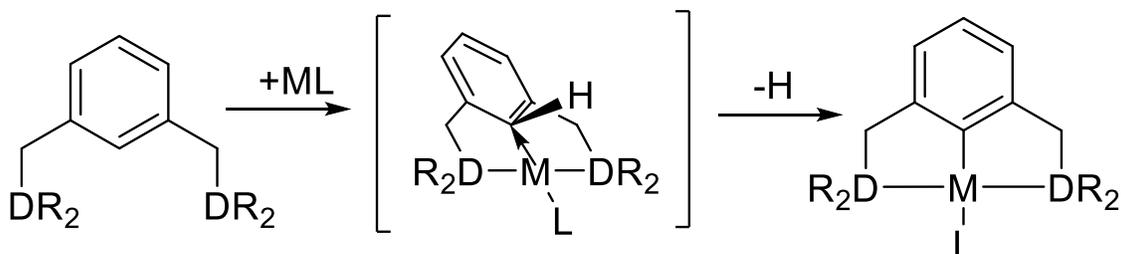
Empleando grupos orgánicos ⁱPr, ^tBu, Ph y Bn en átomos donadores P junto con metales como Pd y Pt se ha obtenido la metalación directa de ligantes pinza en condiciones de reacción suaves. Sin embargo, esta metodología ha sido poco efectiva al emplear átomos donadores N. Esto debido a la baja fuerza del enlace N—M. El uso de ligantes NCN en metalación directa favorece la formación de un compuesto bimetalado en vez del producto bisciclometalado (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de ciclometalación directa con ligantes NCN

Así mismo, algunos precursores metálicos han fallado en la activación del enlace C—H, lo cual da paso a la formación de un compuesto coordinado de manera

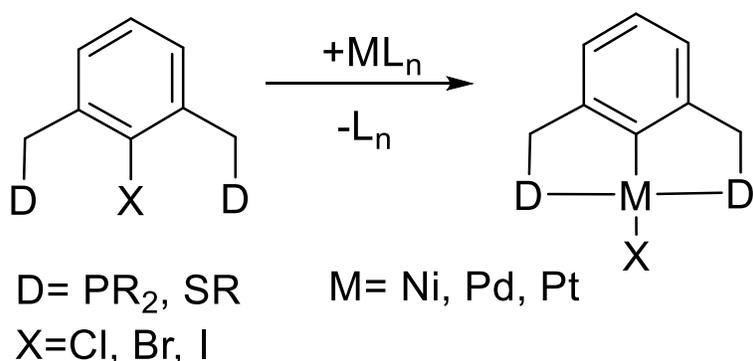
bidentada κ^2 -D,D (Esquema 3). Esta forma de coordinación se ha sugerido como intermediario previo a la ciclometalación.



Esquema 3. Formación del intermediario κ^2 -D,D

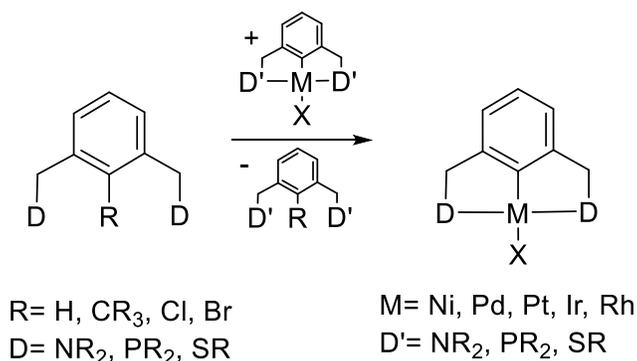
2.2.2 Adición oxidativa

La síntesis por adición oxidativa es muy semejante a la ciclometalación directa con la diferencia de que esta ocurre por la activación de un enlace C—halógeno. Como su nombre lo indica, el centro metálico se oxida al llevarse a cabo esta adición, por lo que los precursores son compuestos metálicos de valencia cero o neutros como Pt^0 o Pd^0 . Este método de síntesis ha sido efectivo en ligantes que requieren funcionalizarse posteriormente. Un subproducto común de la ciclometalación directa es un halogenuro de hidrógeno (HX, X= Cl, Br, I), el cual puede reaccionar con sustituyentes sensibles a ácidos que contenga el compuesto pinza. Además de esto, se ha observado que esta metodología incrementa el rendimiento obtenido. El Ni, Pd y Pt son centros metálicos empleados comúnmente en esta metodología de síntesis (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción de adición oxidativa

algún otro método de síntesis. Esta es empleada para realizar el intercambio entre un ligante bidentado o tridentado a otro sin observar disociación apreciable (formación de sales inorgánicas). Extendiendo esta definición a ligantes pinza, la transferencia puede ser llevada a cabo entre un ligante bidentado o tridentado a un ligante pinza o entre dos ligantes pinza. El uso de esta metodología ha demostrado mejorar el rendimiento de síntesis de compuestos previamente sintetizados por medio de ciclometalación directa. La fuerza motriz de esta reacción es la diferencia de estabilidad de dos ligantes, siendo el menos coordinante el ligante donador y el más coordinante el ligante aceptor. Un ejemplo de esto es el intercambio de un metal entre un ligante NCN y un ligante PCP. Siendo el N un donador más débil que el P, se puede llevar a cabo la transferencia gracias a las interacciones de los brazos donadores con el centro metálico. Aunque esta metodología es de un solo paso, el mecanismo con el cual se lleva a cabo la transferencia varía según los ligantes utilizados y el centro metálico a intercambiar (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción de transciclometalación (TCM)

Como se ha descrito, cada metodología de síntesis permite la obtención de una gran variedad de compuestos con el mayor rendimiento posible. Así mismo, todas las reacciones descritas transcurren en un número corto de pasos que permiten la obtención directa de compuestos pinza con una amplia variedad de metales.^{18, 19}

2.3 Modificaciones en los compuestos tipo pinza

Además de su alta estabilidad térmica y química, los compuestos pinza han sido modificados de una gran variedad de formas sin la descomposición de estos debido a la robustez del enlace C—M y de los enlaces D—M.

La modificación en catálisis se ha enfocado en los brazos donadores, modulando las propiedades estéricas para tener una mejor selectividad en los sustratos que pueden acceder al centro metálico. Así mismo, la modificación del átomo espaciador ha permitido ampliar o disminuir el espacio disponible para acceder al centro metálico. De igual forma, la adición de cadenas hidrofílicas o hidrofóbicas como grupos R de los átomos donadores ha permitido variar la solubilidad de estos compuestos.

Sin embargo, la modificación del esqueleto aromático es, sin lugar a duda, la que más ha ampliado las posibilidades de uso y diseño de estos compuestos. La funcionalización del esqueleto aromático ha permitido conferir nuevas propiedades a los compuestos pinza, como su heterogeneización de medios catalíticos, su fijación a enzimas o su reconocimiento y fijación por parte de macroestructuras biológicas. La funcionalización de pinzas ha permitido ampliar su rango de aplicaciones desde catálisis hasta desarrollo de fármacos, sensores y nuevos materiales. Para llevar a cabo estas modificaciones es necesario tener un grupo como -OR, -NR₂ o un halógeno dentro del esqueleto aromático. A este grupo funcional se le conoce como grupo de anclaje y usualmente se encuentran en las posiciones *meta* o *para* con respecto al enlace C—M. Dependiendo del grupo empleado, las posibilidades de modificación variarán según la química del grupo. De igual forma, la necesidad de la protección o desprotección de este grupo puede aumentar o disminuir el número de pasos sintéticos necesarios para obtener los compuestos deseados.^{11, 15, 16, 17}

Ejemplos de la funcionalización de compuestos pinza son compuestos NCN-Pt reportados por van Koten y colaboradores, los cuales fueron empleados como sensores de dióxido de azufre (SO₂). Además, fueron utilizados como catalizadores y recuperados para emplearlos en varios ciclos catalíticos.²⁰ Por otra parte, el grupo de Hirao reportó la síntesis de compuestos NCN-Pd los cuales fueron funcionalizados con un grupo uracilo, lo que llevó a la formación de una especie dimérica muy similar al ensamblaje presentado en el ácido ribonucleico (ARN).²¹ Recientemente, el grupo de Morales Morales reportó una serie de compuestos

POCOP-Ni funcionalizados con grupos aromáticos en un solo paso a través de una simple esterificación del grupo -OH en la posición *para*.²² Este último ejemplo presentó una metodología novedosa que sortea los problemas de síntesis presentados en plataformas tales como son NCN, SCS y PCP, las cuales presentan varios pasos de síntesis (Figura 3).

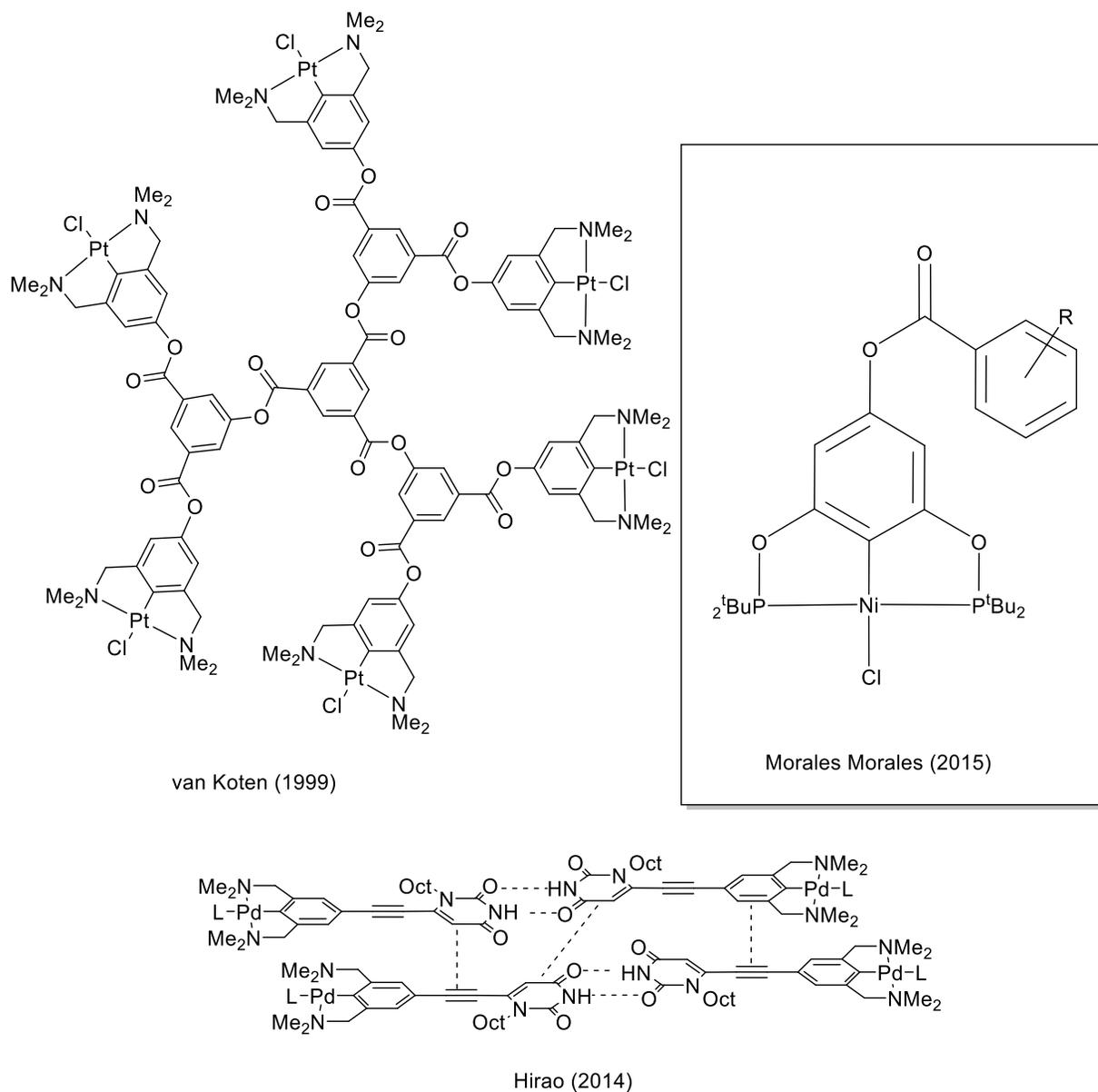


Figura 3. Ejemplos de funcionalizaciones de compuestos pinza

2.4 Cáncer y metalofármacos

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. En el año 2020 se reportaron aproximadamente 19.3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes por esta enfermedad. Se proyecta que dentro de una década, estos números se eleven a 23.8 millones de casos nuevos y 13 millones de fallecimientos.¹ Esta enfermedad se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células nuevas y la ausencia de muerte celular de células viejas. El cáncer se puede dividir en 5 categorías: carcinomas, sarcomas, linfomas, adenomas y leucemia. Así mismo, el cáncer puede afectar a órganos como los pulmones, hígado, estómago, cérvix, vejiga y esófago.²³

Desde las últimas décadas, el *cisplatino* $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ ha sido un metalofármaco de gran relevancia en el tratamiento contra el cáncer. Este es un compuesto derivado del platino que presenta dos ligantes amino y dos ligantes cloruro en configuración *cis* y puede unirse al ADN impidiendo su replicación.²⁻⁴ Al ser administrado, uno o los dos enlaces $\text{Pt}\text{—Cl}$ son hidrolizados debido a la baja concentración de Cl^- intracelular. Posteriormente, el producto de esta hidrólisis es capaz de formar aductos de ADN interactuando con grupos sulfhidrilos o con átomos de nitrógeno de ácidos nucleicos. Por último, la formación de estos aductos detiene el ciclo celular al intentar reparar el daño causado en el ADN, induciendo así la muerte celular por apoptosis (Figura 4).²⁴

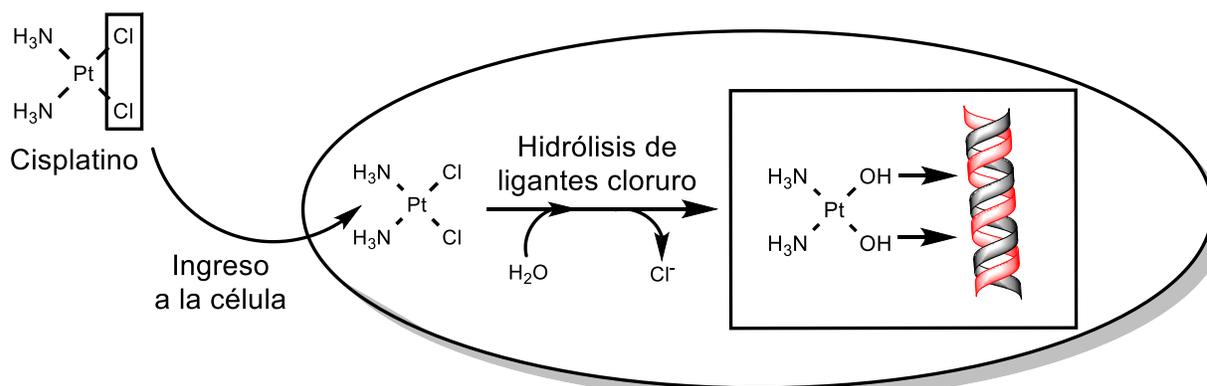


Figura 4. Interacción del $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (*cisplatino*) con el ADN

Aunque el *cisplatino* es empleado con gran efectividad en cáncer de ovario, pulmón, cabeza, cuello, testículo y de vejiga, su uso se ve limitado debido a su toxicidad. El *cisplatino* puede acumularse en los riñones, ocasionando daño reversible, y en el sistema nervioso ocasionando graves daños irreparables. También, puede ocasionar daño hepático debido al estrés oxidativo causado por su eliminación. De igual forma, el que su objetivo sea el ADN hace que su ataque sea menos específico, causando daños en células sanas. Sumado a esto, se ha observado que el uso de *cisplatino* puede generar resistencia por parte de tumores recurrentes. Esto debido al aumento de la capacidad de reparación del ADN de células cancerosas, lo cual inhibe la muerte celular.²⁴

Se han buscado distintas alternativas al *cisplatino* empleando diversos centros metálicos con una gran variedad de ligantes y geometrías. Aunque muchos compuestos se han diseñado con el objetivo de emular el mecanismo de acción del *cisplatino*, se han descubierto diversas rutas alternativas para mejorar la especificidad del ataque a células de cáncer así como para disminuir la toxicidad a células sanas.^{2, 3, 25-31} Ejemplos de estas mejoras son aquellos compuestos que emplean Ru⁵, Au⁵ y Fe^{2, 3, 25, 26, 28} como centros activos. El uso de otros metales distintos al Pt ha permitido mejorar la selectividad de los metalofármacos y disminuir su toxicidad.²⁹⁻³¹ Esta mejora de actividad se debe al descubrimiento de ataques específicos a proteínas o el aprovechamiento de rutas metabólicas del cáncer. De igual forma, el uso de ligantes con actividad biológica ha permitido aprovechar o incluso mejorar la efectividad de fármacos destinados al tratamiento del cáncer.

De todos los metales empleados para el desarrollo de nuevos metalofármacos, el Pd es el más destacable. El Pd es un metal de la misma familia del Pt, por lo que se espera que su actividad anticancerígena sea comparable o incluso mejor. Al sintetizar compuestos de Pd y poner a prueba sus propiedades anticancerígenas se ha encontrado actividad citotóxica prometedora e incluso niveles de toxicidad menores que el *cisplatino*. Aunque los compuestos de Pd son más lábiles que los compuestos de Pt (hasta 10⁵ veces más reactivos) se ha encontrado que, con la

selección correcta de ligantes, se les puede otorgar la estabilidad necesaria para ser empleados en medios biológicos.⁹

2.5 El paladio y el cáncer

Los compuestos de paladio han tenido una gran presencia en el desarrollo de metalofármacos contra el cáncer. Estudiando más de 800 compuestos, se ha encontrado que su efectividad es comparable al *cisplatino* o incluso mejor, con una toxicidad menor en la mayoría de los casos.^{12, 13, 32, 33} La actividad anticancerígena de compuestos de paladio superó al *cisplatino* en líneas humanas de cáncer de mama³⁴, leucemia³⁵, cérvix³⁶, ovario³⁷, vejiga³⁸, pulmón³⁹, colon⁴⁰ e hígado⁴¹. Sumado a esto, compuestos de paladio presentaron actividad anticancerígena en líneas de cáncer resistentes a *cisplatino* como lo son cáncer de ovario^{42, 43} y cérvix⁴³ (Figura 5).

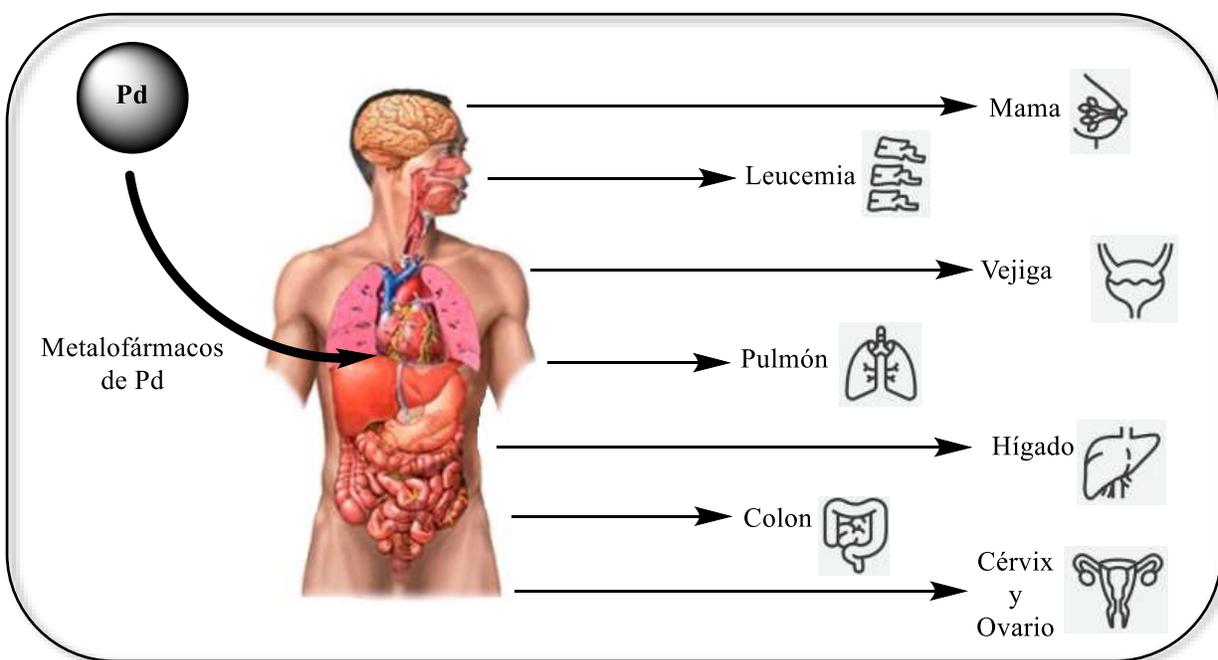


Figura 5. Efectividad del Pd en distintos órganos

Al desarrollar nuevos metalofármacos de Pd, se han establecido relaciones estructura-actividad de las cuales se puede beneficiar el diseño de nuevos compuestos. El uso de ligantes voluminosos puede favorecer la estabilidad de compuestos de Pd así como aumentar la interacción con el ADN. Así mismo, se puede modular la lipofilidad de estos compuestos para favorecer su entrada por la membrana celular. Igualmente, la presencia de un ligante cloruro puede favorecer

la actividad citotóxica. Además, el uso de átomos fuertemente coordinantes (N, S o P) dentro de un ligante quelante puede ayudar a disminuir la labilidad de compuestos de Pd y, particularmente, el uso de ligantes con átomos donadores blandos como el fósforo mejoran la estabilidad de compuestos de Pd (Figura 6).^{12,}

13

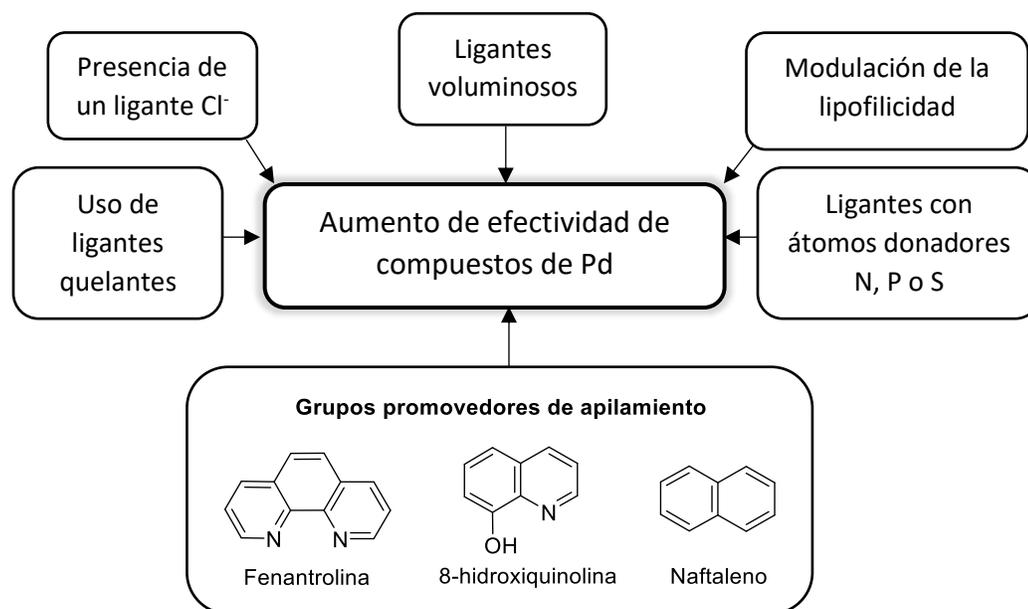


Figura 6. Características favorables en compuestos anticancerígenos de Pd

Por otro lado, se ha observado que la presencia de grupos poliaromáticos como fenantrolina, 8-hidroxiquinolina y naftaleno mejoran la interacción con el ADN de compuestos de Pd al permitir interacciones de apilamiento π generando entrecruzamientos.¹² Ramachandran y colaboradores⁴⁴ reportó el apilamiento con el ADN de compuestos tiosemicarbazonas de Pd(II) con un fragmento semejante a la hidroxiquinolina. La presencia del fragmento policíclico favoreció el desplazamiento del bromuro de etidio, un marcador fluorescente del ADN el cual se une por medio de apilamiento π . Gao⁴⁵, por otra parte, reportó una serie de compuestos empleando fenantrolina como ligante bidentado. El apilamiento del ligante policíclico se estudió de igual forma por medio del desplazamiento de bromuro de etidio, el cual mostró resultados positivos del apilamiento con bases del ADN. Así mismo, la interacción de compuestos tiosemicarbazonas de Pd(II) con el ADN por medio de apilamientos π fue reportada por el grupo de Hernández.⁴⁶ Estos

intercalamientos se dieron al introducir un fragmento nitronaftaleno a los ligandos. Finalmente, se observó que la actividad citotóxica de estos compuestos fue superior al *cisplatino* en líneas de cáncer de pulmón, próstata, mama, colon, melanoma y leucemia (Figura 7).

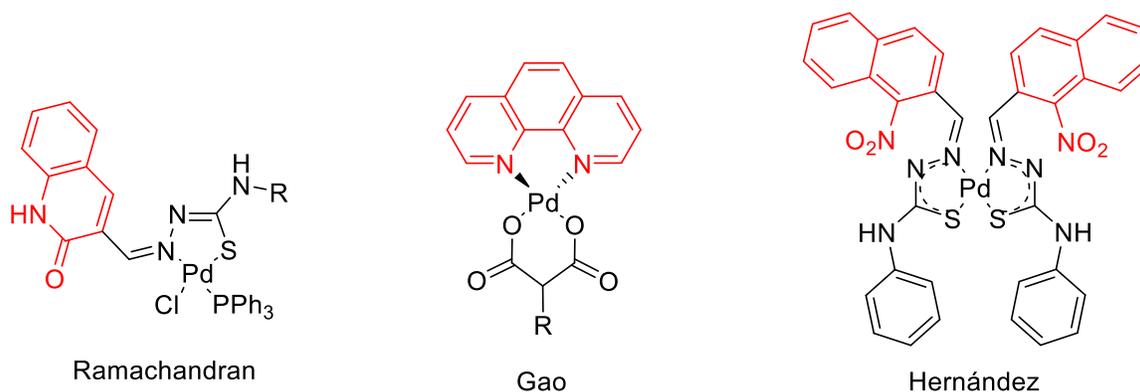


Figura 7. Complejos poli aromáticos anticancerígenos de Pd

2.6 Compuestos pinza de Pd(II) en el tratamiento contra el cáncer

Los compuestos tipo pinza presentan una plétora de aplicaciones, particularmente en el área de catálisis donde han sido muy exitosos. Sin embargo, recientemente se ha empezado a explorar su actividad biológica.⁸ Entre estos compuestos, los derivados del grupo 10^{7,8, 47-50} y de metales como el Rh⁶ son los que han presentado una notable actividad anticancerígena. El paladio se ha beneficiado de su uso en conjunto a los ligandos pinza en el desarrollo de nuevos metalofármacos. Existen múltiples ejemplos de compuestos pinza de Pd(II), los cuales han presentado actividad comparable o superior al *cisplatino* en la inhibición de células cancerosas.⁸ Muchos de estos compuestos son pinzas no convencionales, ya que no presentan el típico enlace C—M o sus brazos donadores no son iguales.

Ejemplos de compuestos pinza efectivos en la inhibición del cáncer son aquellos como los compuestos clásicos SCS-Pd(II), que tuvieron actividad anticancerígena contra células de cáncer de mama susceptibles al *cisplatino* y líneas resistentes triple negativo, así como una remarcable baja toxicidad frente a células sanas.⁵¹ Igualmente, compuestos SNN-Pd(II) demostraron tener actividad anticancerígena destacable frente a dos líneas de cáncer de mama, la cual fue comparable al

cisplatino sin presentar toxicidad significativa en células sanas.⁵² El efecto anticancerígeno de estos compuestos se atribuyó a la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) induciendo así la apoptosis de células cancerosas. También, compuestos PNN-Pd(II) demostraron tener mejor actividad que el *cisplatino* en líneas de cáncer de ovario y colon. Así mismo, se encontró evidencia de la interacción con el ADN distinta a la interacción del *cisplatino* (Figura 8).⁵³

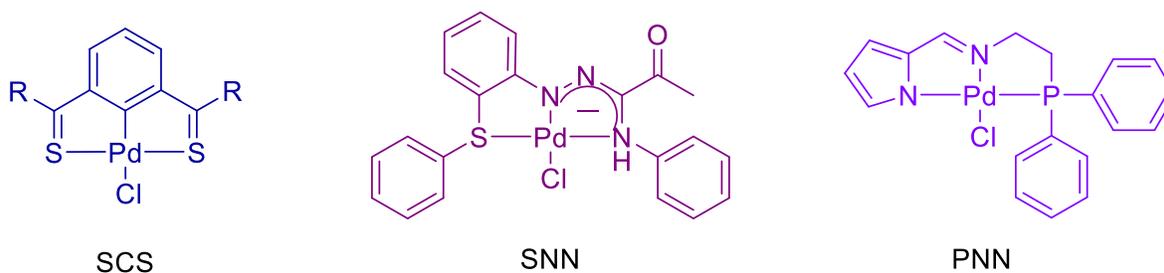


Figura 8. Compuestos pinza clásicos (SCS) y no clásicos (SNN y PNN) anticancerígenos

De igual forma, la presencia de grupos poliaromáticos en complejos pinza de Pd(II) ha permitido obtener nuevos compuestos con actividad anticancerígena destacable. Guo y colaboradores sintetizaron un compuesto SNN-Pd(II) que contiene un grupo semejante a la 8-hidroxiquinolina, el cual demostró tener actividad anticancerígena igual al *cisplatino* en líneas de cáncer cervical, de pulmón y de mama.⁵⁴ El fragmento 8-aminoquinolina de este compuesto generó interacciones con albúmina de suero humano, planteando otro mecanismo de acción distinto al entrecruzamiento del ADN. Higgins III reportó la síntesis de un compuesto NNC-Pd(II) que contenía un fragmento fenantrolina que formaba uno de los dos ciclos del compuesto pinza y que presentó actividad anticancerígena notable frente a líneas de cáncer de colon, vejiga y mama.⁵⁵ La efectividad de este compuesto fue comparada con análogos que no contenían fragmentos poliaromáticos, siendo mucho menor en la ausencia del grupo fenantrolina. Igualmente, el compuesto ONS-Pd(II) reportado por el grupo de Ramachandran presentó mejoras notables en la citotoxicidad ante líneas de cáncer de cervix e hígado al contener un grupo semejante a la hidroxiquinolina.⁴⁴ Por medio de un ensayo de desplazamiento de bromuro de etidio, se confirmó que

la interacción predominante de este compuesto es con el ADN por medio de apilamientos π (Figura 9).

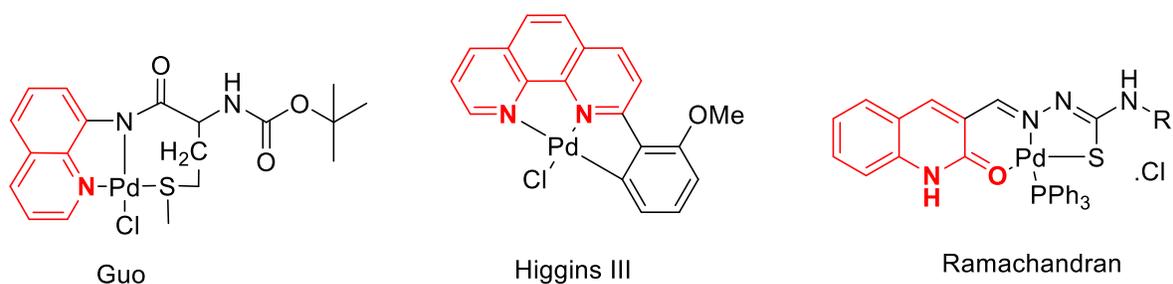


Figura 9. Compuestos pinza anticancerígenos con grupos poliaromáticos

Así como lo han evidenciado los ejemplos mencionados, existe una amplia presencia de compuestos pinza de paladio enfocados al tratamiento contra el cáncer, los cuales pueden beneficiarse de su uso en conjunto de fragmentos poliaromáticos incrementando su interacción con el ADN.^{32,33,47,48,51-60} Debido a esto, en este trabajo se plantea la síntesis de seis compuestos pinza POCOP de Pd(II), de los cuales tres serán compuestos precursores de fórmula $[\text{PdCl}\{\text{C}_6\text{H}_2\text{-4-(OH)-2,6-(OPR}_2)_2\}]$ ($\text{R}=\text{iPr}$ (**1**), tBu (**2**) y Ph (**3**)) que posteriormente serán funcionalizados con cloruro de 1-naftoilo ($\mathbf{1}^{\text{Naf}}$, $\mathbf{2}^{\text{Naf}}$ y $\mathbf{3}^{\text{Naf}}$) y serán evaluados en la inhibición de seis líneas de cáncer relevantes en el país (Figura 10).

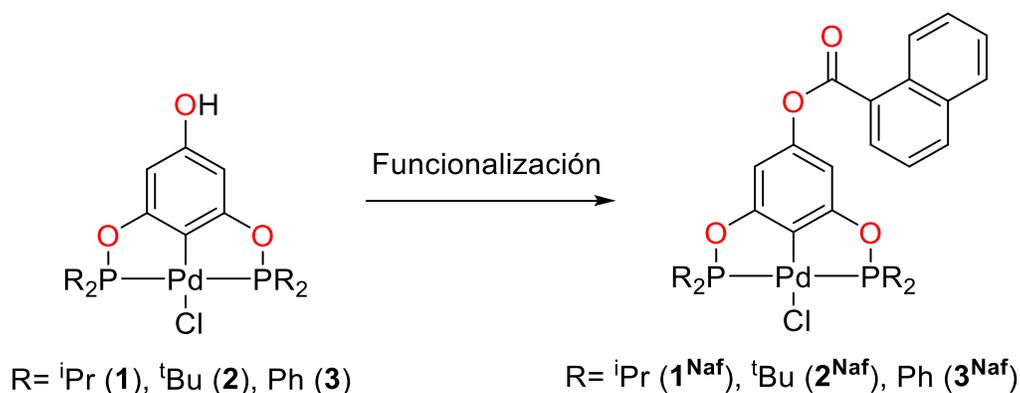


Figura 10. Compuestos POCOP de Pd(II) y sus análogos funcionalizados

3. Objetivos e hipótesis

3.1 Objetivos generales

Sintetizar y caracterizar tres compuestos pinza POCOP de Pd(II) para posteriormente funcionalizarlos en posición *para* con un derivado de naftaleno para estudiar su actividad citotóxica.

3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar tres compuestos POCOP de Pd(II) de fórmula $[\text{PdCl}\{\text{C}_6\text{H}_2\text{-4-(OH)-2,6-(\text{OPR}_2)_2\}]$ (R=ⁱPr (**1**), ^tBu (**2**) y Ph (**3**)).
- A partir de los compuestos **1-3**, sintetizar sus derivados funcionalizados en posición *para* con cloruro de 1-naftoilo (**1^{Naf}**-**3^{Naf}**).
- Caracterizar cada compuesto por medio de técnicas de espectroscopía de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masa y, existiendo la posibilidad, determinación de estructura por difracción de rayos X de monocristal.
- Evaluar los seis complejos en seis líneas de cáncer a fin de comparar la actividad anticancerígena presentada en presencia o ausencia del grupo naftoilo.

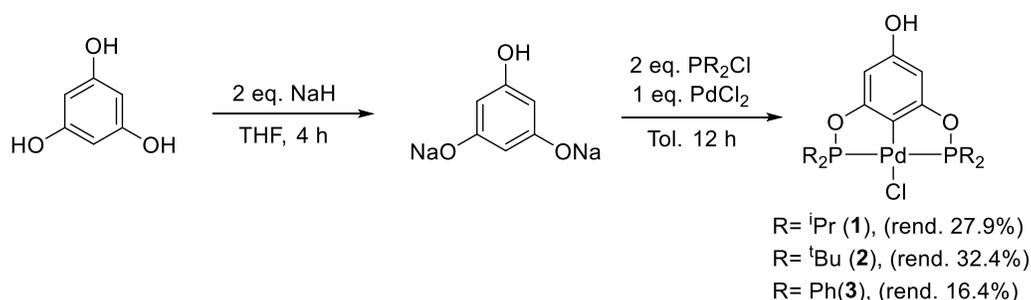
3.3 Hipótesis

Empleando un grupo naftoilo, se mejorará la actividad anticancerígena de los compuestos POCOP de Pd(II) en comparación a sus análogos no funcionalizados que poseen un grupo hidroxilo.

4. Resultados y discusión

4.1 Síntesis y caracterización de los complejos pinza de Pd(II)

La síntesis de los precursores metálicos (**1-3**) se comenzó con la preparación de la sal disódica del triol mediante la reacción de floroglucinol y dos equivalentes de hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF) a 25°C por 4 h (Esquema 8). Una vez preparada la sal disódica, se hizo reaccionar con PdCl₂ y la clorofosfina correspondiente en tolueno a 110°C por 12 h. Finalmente, los productos [PdCl{C₆H₂-4-(OH)-2,6-(OPR₂)₂}] (R=ⁱPr (**1**), R=^tBu (**2**) y R=Ph (**3**)) fueron purificados por columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂ como eluyente. Los rendimientos fueron de 28 % para **1**, 32 % para **2** y 16 % para **3**. El compuesto **2** fue el que presentó el mejor rendimiento debido a que los grupos ^tBu actúan como grupos donadores de densidad electrónica mejorando la coordinación de los brazos fosfinito (OPR₂) al átomo de Pd. Por el contrario, el compuesto análogo de fenilos (**3**) presentó menor interacción con el Pd reduciendo el rendimiento. Los compuestos **1-3** son sólidos de color blanco y estables al aire. Finalmente, los tres compuestos fueron caracterizados por medio de IR, RMN y espectrometría de masas.



Esquema 8. Reacción de síntesis de los compuestos **1-3**

En los espectros IR de los compuestos **1-3** se observa la presencia de la banda O-H entre 3300-3100 cm⁻¹ esperada para el estiramiento del enlace. De igual forma, se observa la presencia de las bandas C—H alrededor de 3000-2800 cm⁻¹ correspondientes a los estiramientos de C—H alifático y aromático. También se observa la banda esperada para el estiramiento C=C de carbonos aromáticos

cercana a 1500 cm^{-1} . Por último, se observa la presencia de la banda a 1100 cm^{-1} para estiramientos C-O esperados para los brazos así como la presencia de la banda de estiramiento O-P de los brazos en 1000 cm^{-1} . Debido a la similitud de los compuestos, únicamente se muestra el espectro del compuesto **1** (Figura 11). Los espectros de IR de **2** y **3** pueden ser consultados en el Anexo I de este trabajo.

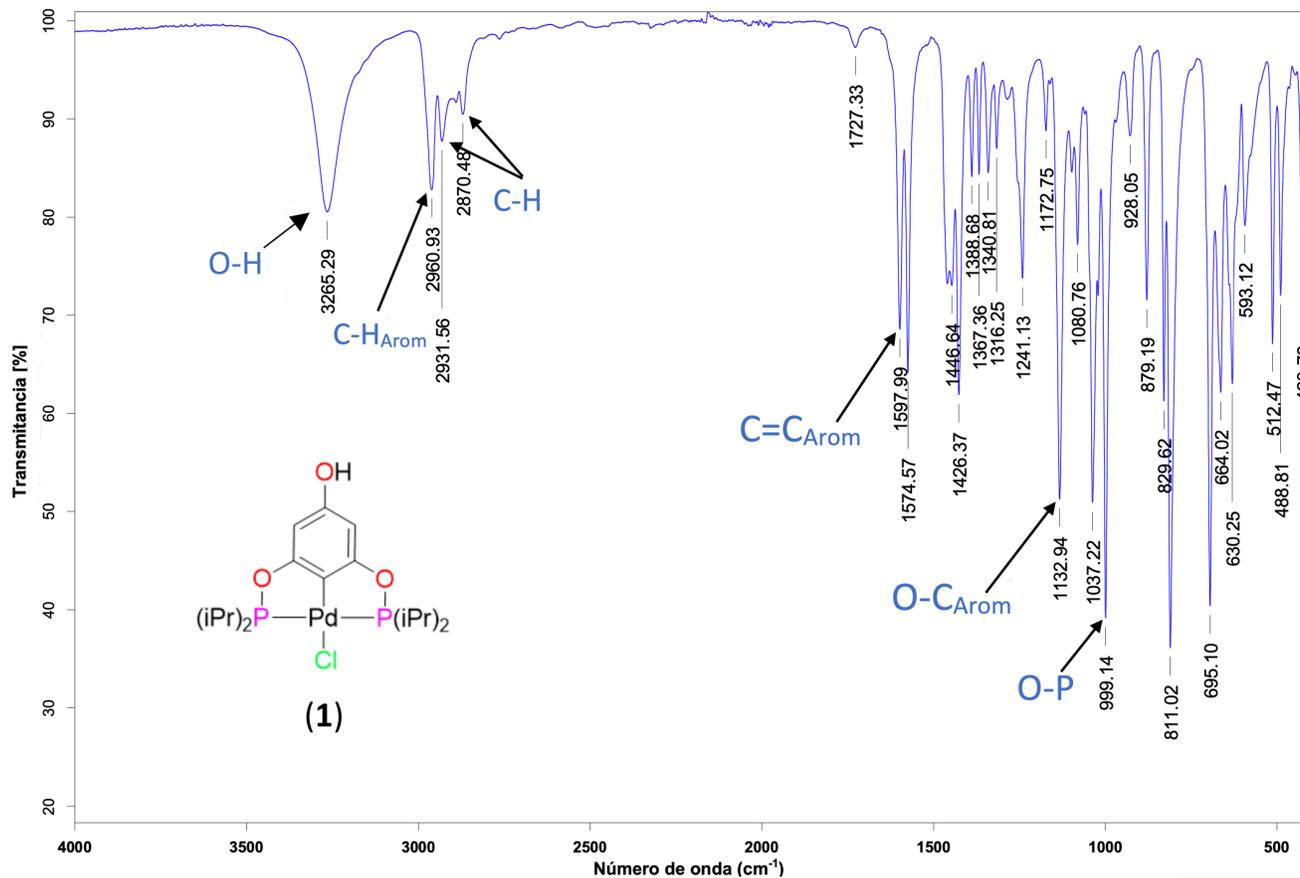


Figura 11. Espectro IR del compuesto **1**

Los espectros ^1H RMN de los compuestos **1-3** evidencian la simetría C_{2v} esperada al obtener una sola señal singulete a $6.0\text{-}6.5\text{ ppm}$ para el protón H3 presente en el anillo aromático del ligante (Figura 12). Además de esto, en los compuestos **1** y **2** se observan señales a campo alto para los sustituyentes alifáticos (δ $2.41\text{-}2.31$ (Ha), δ $1.31\text{-}1.18$ (Hb), **1**; δ $1.44\text{-}1.41$ (Ha), **2**). Estas señales muestran una multiplicidad más alta de lo usual debido a la presencia de los átomos de fósforo. En el caso del complejo **3** se observaron las señales para los protones aromáticos (δ $7.90\text{-}7.87$ (Ha), δ $7.67\text{-}7.61$ (Hb, Hc)) (Figura 12).

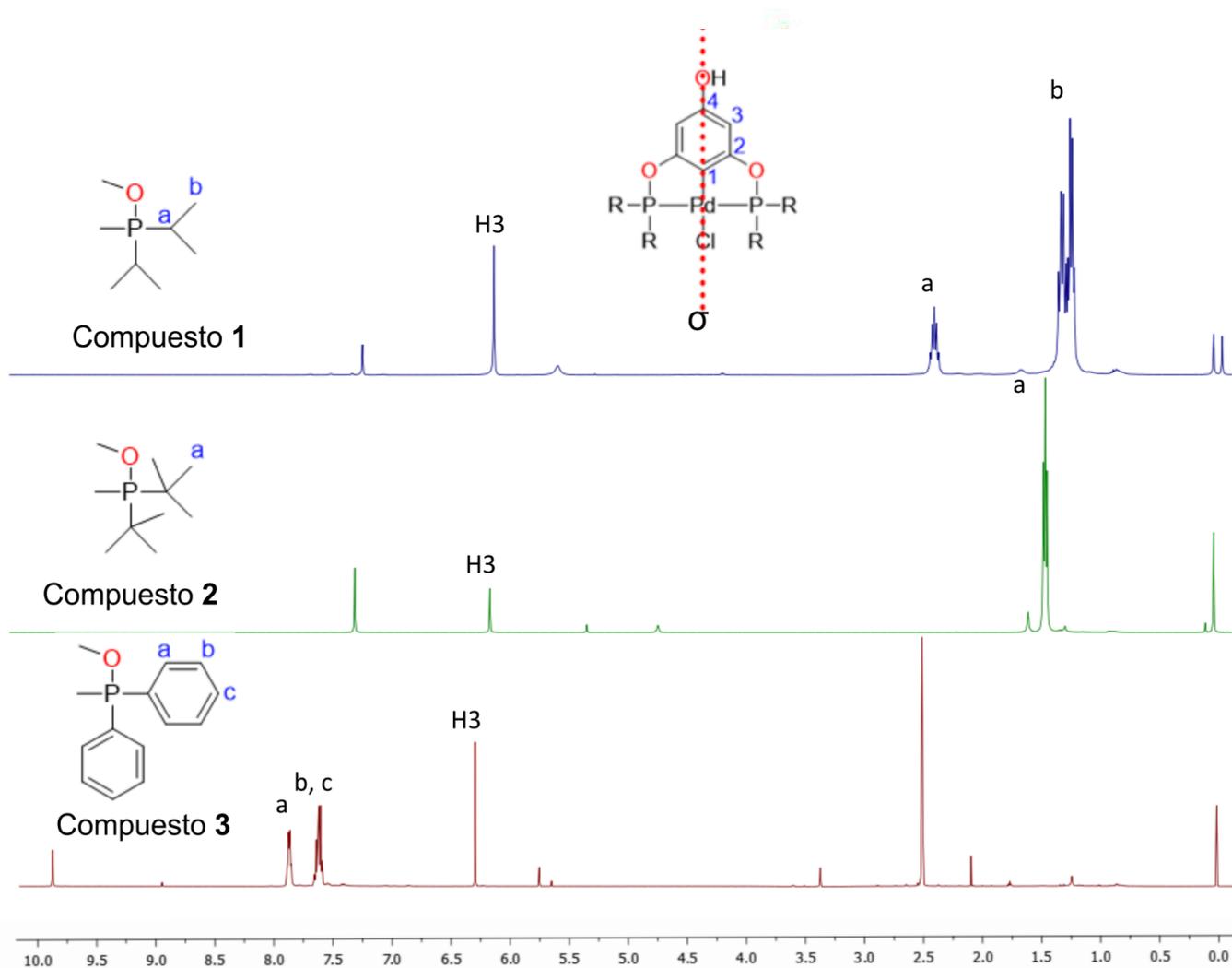


Figura 12. Comparativa de los espectros ^1H RMN de los compuestos **1** (CDCl_3), **2** (CDCl_3) y **3** (DMSO)

En los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de los tres complejos, se observaron las cuatro señales esperadas para el anillo aromático del esqueleto pinza. La señal más desplazada a campo bajo corresponde al C2 (C-O-P), debido a ser el más afectado por efecto de desprotección debido a todos los heteroátomos en el metalociclo. Las señales correspondientes para el carbono C-Pd fueron observadas entre 120.73-119.63 ppm, las cuales se encuentran en el rango de lo reportado para este tipo de compuestos.^{61, 62} Los carbonos C1, C2 y C3 son señales tripletes debido al acoplamiento con el átomo de fósforo. Así mismo, en los compuestos **1** y **2** se observan señales en la región de los carbonos alifáticos (28.89-16.68 ppm, **1**; 39.62-27.66 ppm, **2**). Estas señales también mostraron multiplicidad al estar acopladas

con los átomos de fósforo. Para el compuesto **3** se observan señales en la región de carbonos aromáticos para los grupos fenilos (133.32-129.88 ppm) (Figura 13).

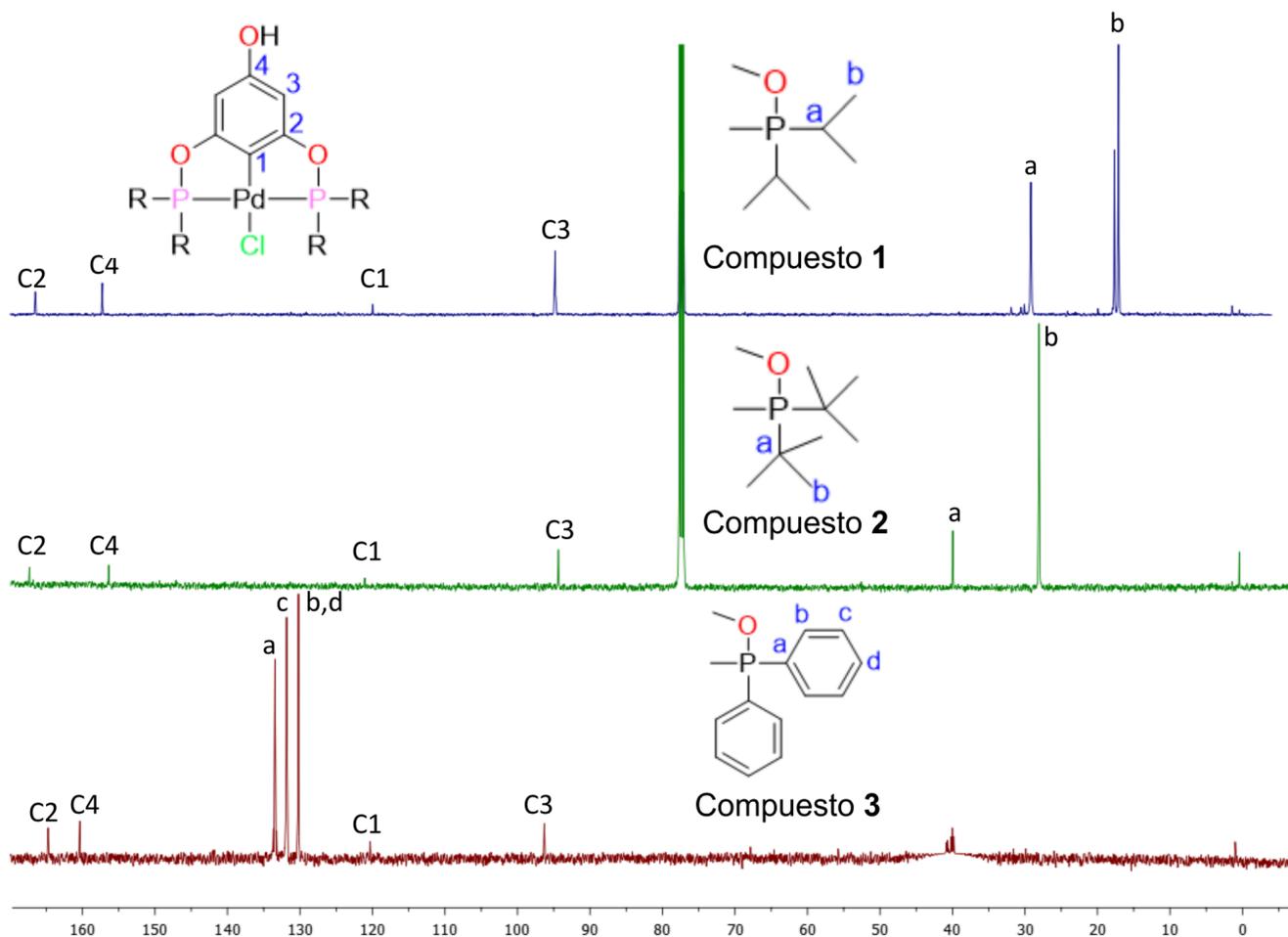


Figura 13. Espectro comparativo $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos (**1-3**)

En el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos **1-3** se observó una sola señal singulete entre 190-140 ppm, congruente con la simetría esperada para estos compuestos. El compuesto **3** es el que presentó la señal más desplazada a campo alto debido al efecto de protección que ejercen los grupos fenilos (Figura 14).

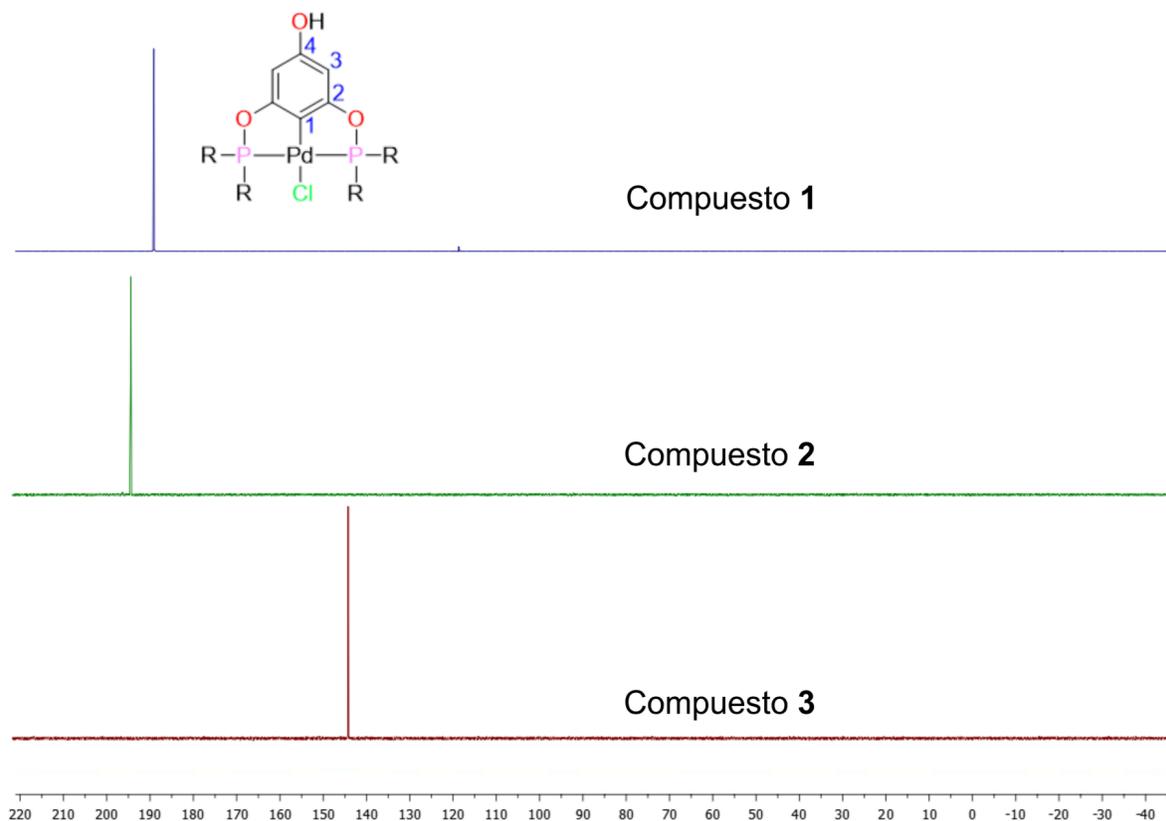


Figura 14. Comparativa de los espectros $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos **1-3**

También se obtuvieron los espectros de masas de los tres compuestos en los cuales se observó el ion molecular con una relación masa-carga de 498 m/z para **1** y 554 m/z para **2**, los cuales concuerdan con la masa calculada. Para **3** se encontró el pico 599 m/z correspondiente a la pérdida de los fragmentos Cl e H, el cual es considerado el pico más estable al ser aquel registrado y no el ion molecular (Figura 15). La espectrometría de masas de **2** y **3** puede consultarse en el Anexo III de este trabajo.

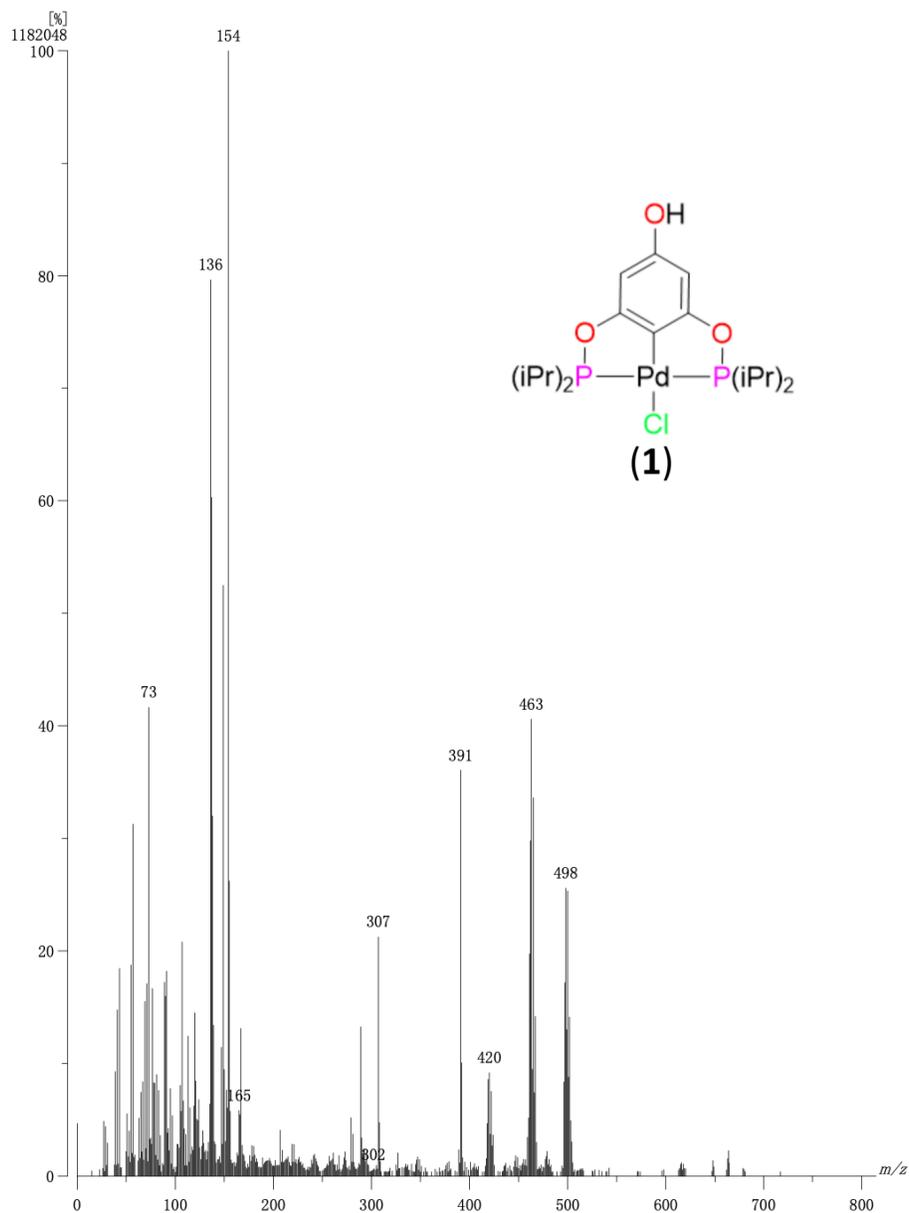


Figura 15. Espectrometría de masas del compuesto **1**

Por último, cristales del compuesto **2** fueron analizados por medio de difracción de rayos X. La estructura del compuesto **2** cristalizó en un sistema triclinico del grupo espacial P-1 (Figura 16).

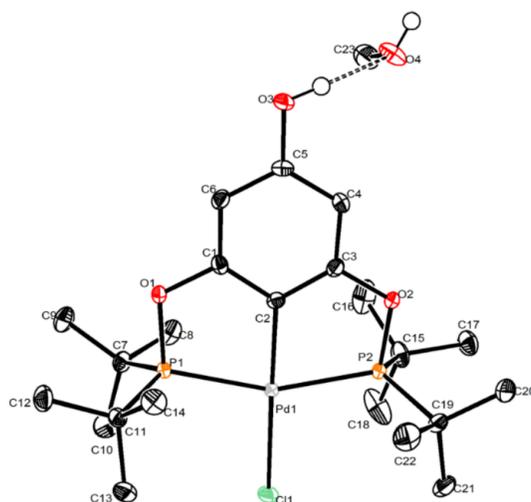


Figura 16. Estructura del compuesto **2**

El compuesto **2** presenta un átomo de paladio, el cual se encuentra tetracoordinado a un átomo de Cl, un átomo de C y dos átomos de P. El ligante pinza se coordina de manera tridentada al átomo de Pd, donde los átomos P(1) y P(2) se encuentran posicionados en una configuración *trans*. Así mismo, el átomo de Pd se encuentra coordinado al C(2) en posición *orto, orto*, completando el modo de coordinación meridional [κ^3 -PCP], formando así dos metalociclos de cinco miembros dados por los átomos PdCCOP. La información numérica de las distancias y ángulos de enlace se puede consultar en la Tabla 1.

Tabla 1. Longitudes de enlace y ángulos de enlace selectos del compuesto **2**

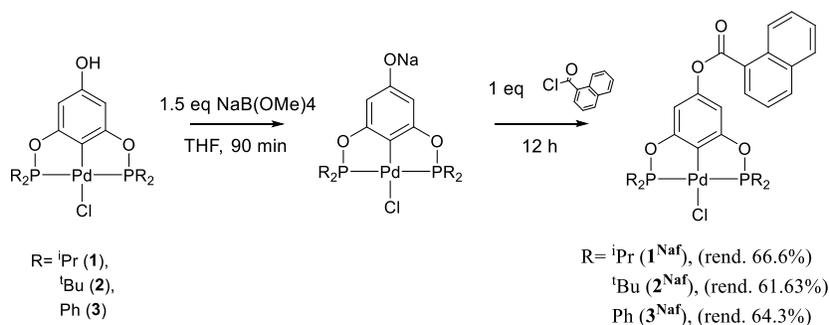
| Longitud de enlace [Å] | | Ángulo de enlace [°] | |
|------------------------|------------|----------------------|-------------|
| Pd(1)—C(2) | 1.9864(17) | C(2)—Pd(1)—Cl(1) | 178.99(5) |
| Pd(1)—P(1) | 2.2912(4) | P(1)—Pd(1)—P(2) | 159.384(16) |
| Pd(1)—P(2) | 2.2972(4) | C(2)—Pd(1)—P(1) | 79.99(5) |
| Pd(1)—Cl(1) | 2.3907(4) | C(2)—Pd(1)—P(2) | 79.86(5) |

La longitud de enlace Pd(1)—C(2) se encuentra dentro del rango reportado para este tipo de compuestos (1.995-1.986 Å).^{61, 63} Sin embargo, el enlace Pd(1)—Cl(1) es ligeramente más largo que el rango reportado (2.372-2.363 Å) en 0.0187 Å, lo cual evidencia un mayor efecto *trans* entre el enlace Pd—C y el enlace Pd—Cl para

este compuesto, atribuido a la influencia *para* del grupo —OH. Los enlaces Pd—P se encuentran cercanos al rango reportado para compuestos similares con sustituyentes ^tBu (2.286-2.267 Å) con una ligera diferencia de 0.01 Å. Los ángulos de enlace difieren de los valores de una geometría cuadrada plana regular. Los ángulos C—Pd—P se encuentran 10° por debajo del ángulo recto característico de esta geometría. De igual forma, el ángulo P—Pd—P se encuentra 20° por debajo del ángulo llano. Por el contrario, el ángulo C—Pd—Cl es el más cercano al ángulo llano presente en la geometría cuadrada plana. Debido a esto, la geometría cuadrada plana de este compuesto se encuentra distorsionada. Los datos cristalográficos completos se encuentran en el Anexo IV de este escrito.

4.2 Funcionalización y caracterización de los compuestos pinza de Pd(II)

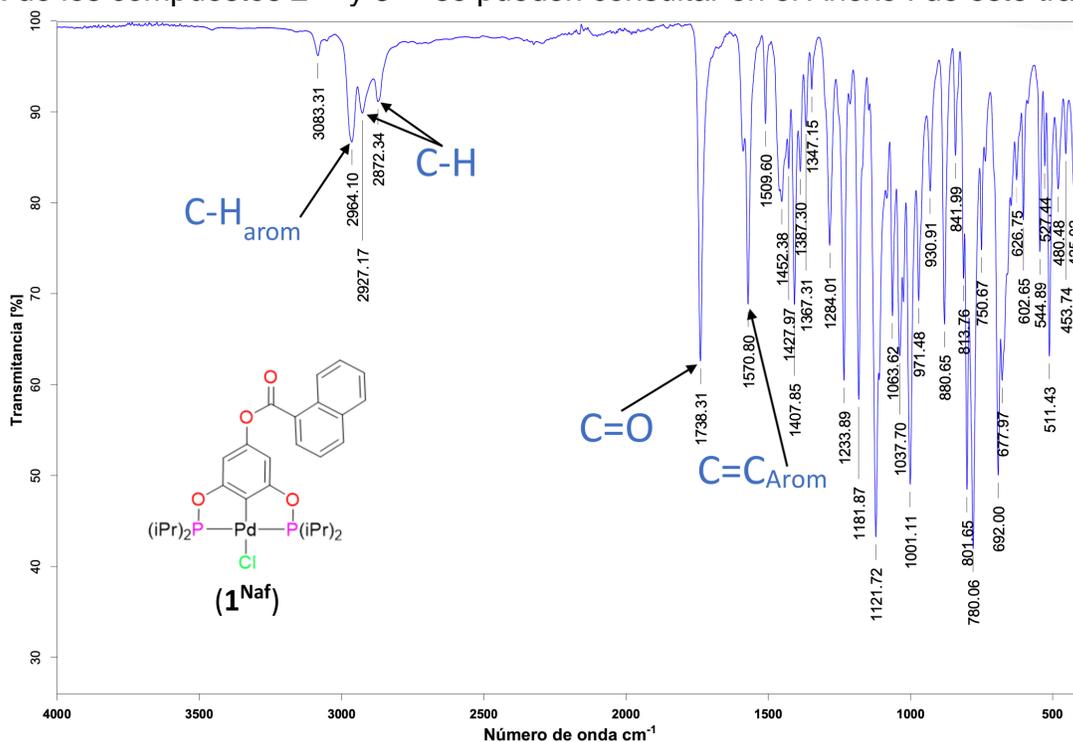
Los compuestos **1-3** se utilizaron como materia prima para obtener los compuestos *para* sustituidos en el grupo hidroxilo restante del esqueleto aromático. La síntesis de los compuestos *para* sustituidos (**1^{Naf}**, **2^{Naf}** y **3^{Naf}**) comenzó con la reacción de un equivalente del compuesto pinza correspondiente y 1.5 equivalentes de NaB(OMe)₄ en THF a 25°C por 90 min. Transcurrido este tiempo, se adicionó un equivalente de cloruro de 1-naftoil y se dejó reaccionar a 25°C por 12 h. Posteriormente, los compuestos [PdCl{C₆H₂-4-(1-naftoil)-2,6-(OPR₂)₂}] (R=ⁱPr (**1^{Naf}**), R=^tBu (**2^{Naf}**) y R=Ph (**3^{Naf}**)) fueron purificados por columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂ como eluyente con rendimientos en el rango de 61.63%-66.6% (Esquema 9). Los tres compuestos son sólidos blancos los cuales se solubilizan en CH₂Cl₂ siguiendo la tendencia de afinidad al disolvente **1^{Naf}** > **2^{Naf}** > **3^{Naf}**.



Esquema 9. Reacciones para la obtención de los compuestos *para* sustituidos **1^{Naf}**, **2^{Naf}** y **3^{Naf}**

Los compuestos **1^{Naf}**-**3^{Naf}** fueron caracterizados de igual forma por medio de IR, RMN y espectrometría de masas.

En los espectros IR de los compuestos **1^{Naf}**-**3^{Naf}** se observó la ausencia de la banda de estiramiento cercana a 3000 cm⁻¹ del grupo OH del anillo aromático. Además, se observó la presencia de una señal cercana a los 1700 cm⁻¹ esperada para el carbonilo del derivado de ácido evidenciando la esterificación con el cloruro de 1-naftoilo, ejemplificado con el espectro del compuesto **1^{Naf}** (Figura 17). Los espectros IR de los compuestos **2^{Naf}** y **3^{Naf}** se pueden consultar en el Anexo I de este trabajo.



En el espectro ¹H RMN de los compuestos **1^{Naf}**-**3^{Naf}** se observa la señal singulete del protón H3 del anillo aromático recorrido en 0.4 ppm en comparación a sus contrapartes no funcionalizadas. El desplazamiento de la señal de H3 se debe al cambio de un grupo hidroxilo protector por un grupo éster atractor, lo cual desplaza las señales a campo bajo. Además de esto, que la señal de H3 sea una sola concuerda con la conservación de la simetría C_{2v} (Figura 18). De igual forma, en los tres espectros se observa la presencia de seis nuevas señales en la zona de protones aromáticos (7.0-9.0 ppm). Estas señales corresponden al fragmento

naftaleno añadido, lo cual evidencia la funcionalización exitosa de los compuestos 1-3.

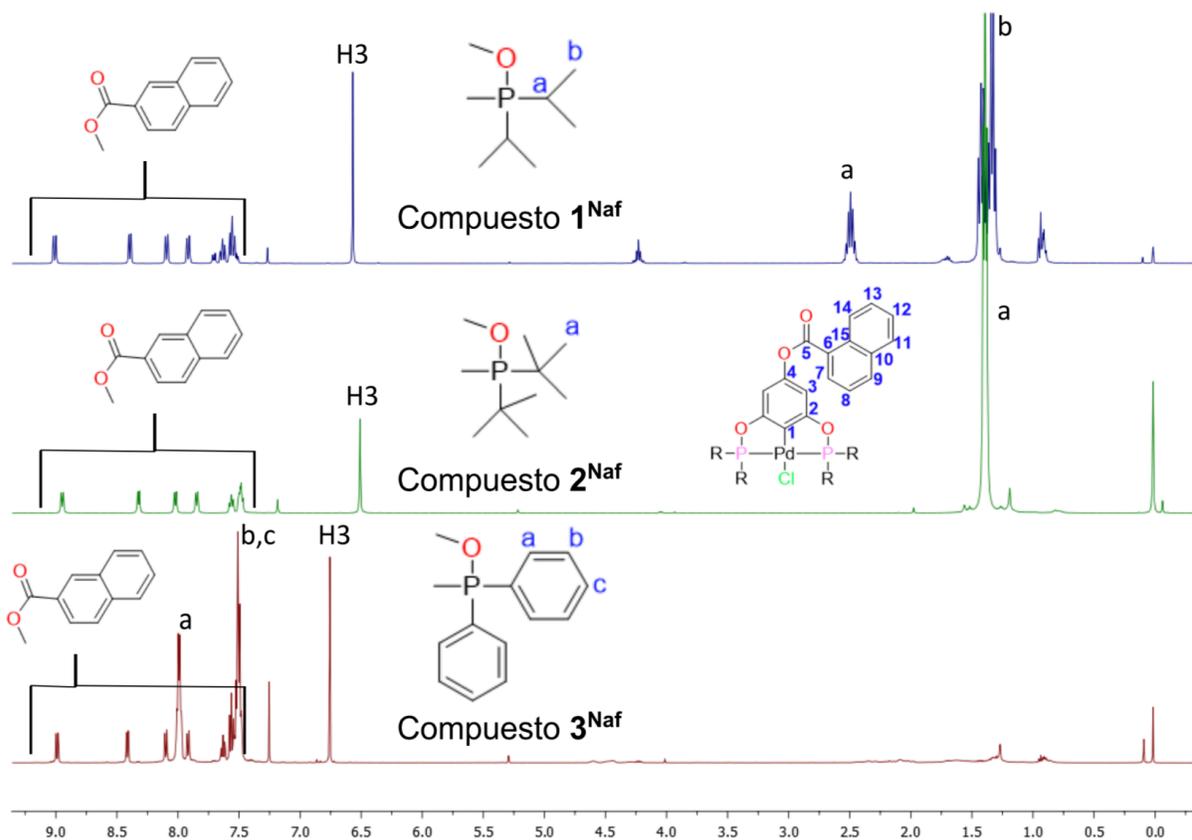


Figura 18. Comparación de los espectros ^1H RMN de los compuestos 1^{Naf} - 3^{Naf}

En el espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos 1^{Naf} - 3^{Naf} se encuentra la señal correspondiente al C3 la cual se encuentra desplazada cerca de 7 ppm de sus contrapartes no funcionalizadas. El desplazamiento de esta señal se atribuye a la esterificación del grupo naftoilo, el cual es un grupo electroattractor. De igual forma, el que C3 tenga una sola señal confirma la conservación de la simetría de estos compuestos. Así mismo, el C1 que está unido al paladio fue desplazado 4.5 ppm a campo bajo debido a la influencia *para* del grupo naftoilo. Además, se encuentra la presencia de once nuevas señales correspondientes a los carbonos del grupo naftoilo en la zona esperada para carbonos aromáticos. Por último, se observa un desplazamiento en 5 ppm para 1^{Naf} y 2^{Naf} y de 10 ppm para 3^{Naf} de la señal correspondiente al C4 a campo alto debido al cambio de ambiente químico causado

por la funcionalización. En los tres compuestos se observa la presencia de una señal simple entre 164.0-167.0 ppm correspondiente al C5 del carbonilo. Así mismo, se observa la presencia de una señal simple cercana a 134 ppm correspondiente al C6 del anillo de naftaleno el cual se encuentra enlazado al carbonilo. De igual manera, en los compuestos **1^{Naf}** y **2^{Naf}** se observan señales en la región de los carbonos alifáticos (29-16 ppm, **1^{Naf}**; 40-27 ppm, **2^{Naf}**). Estas señales también mostraron multiplicidad al estar acopladas con los átomos de fósforo. Para el compuesto **3^{Naf}** se observan señales en la región de carbonos aromáticos para los grupos fenilos (133-128 ppm) (Figura 19)

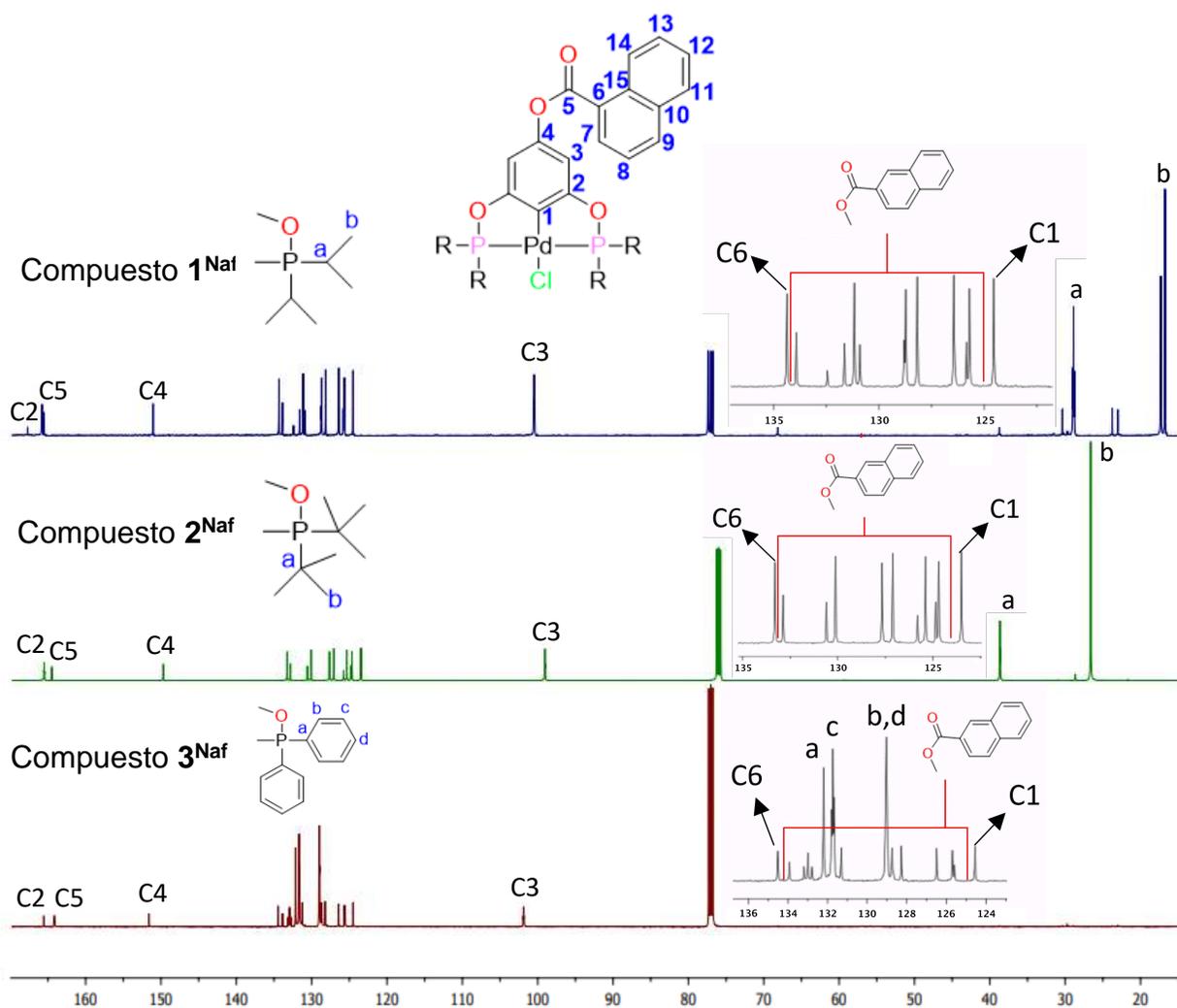


Figura 19. Comparación de los espectros $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos **1^{Naf}**-

3^{Naf}

Los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos 1^{Naf} - 3^{Naf} mostraron una sola señal singulete entre 190-150 ppm esperada para los brazos fosfina. La presencia de una sola señal es congruente con la conservación de simetría de estos compuestos. La diferencia en sus desplazamientos es evidencia del efecto donador o atractor de densidad electrónica de cada uno de los sustituyentes usados para los compuestos sintetizados (Figura 20).

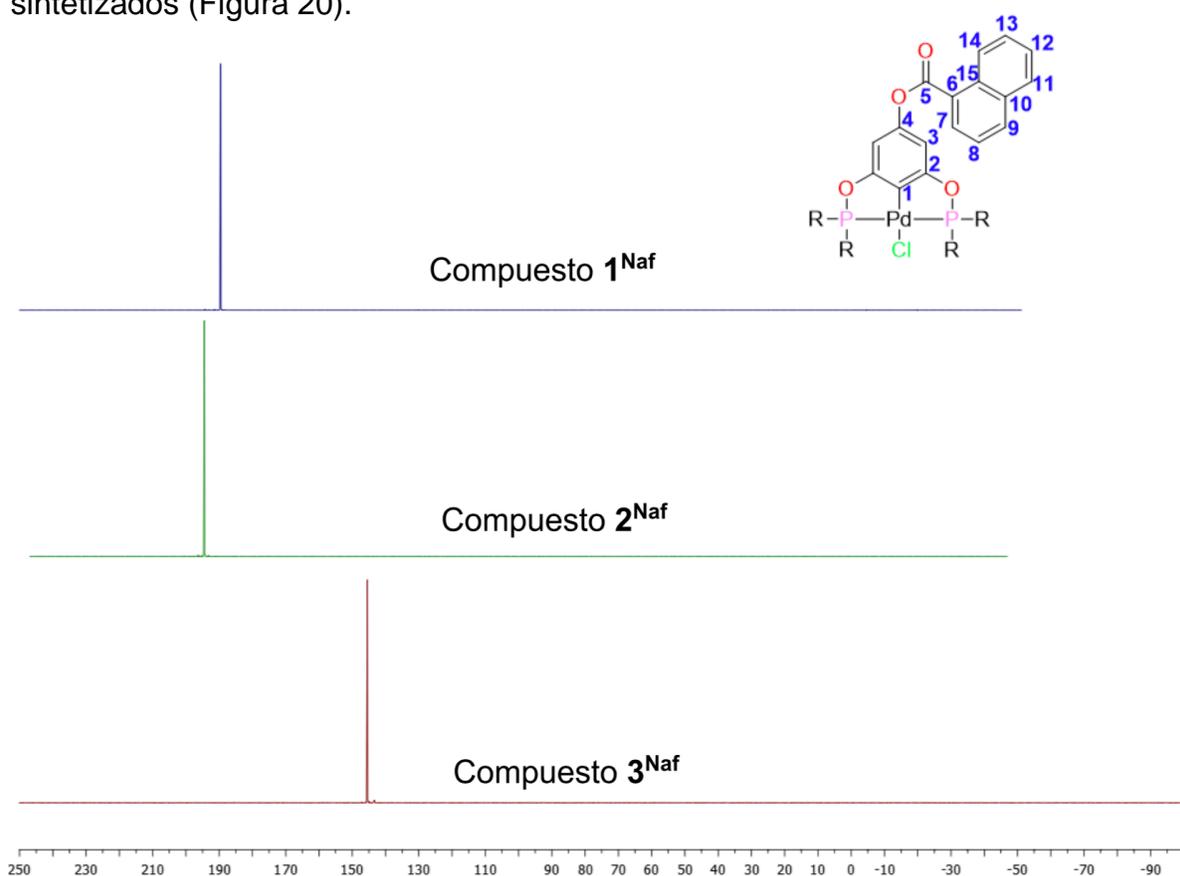


Figura 20. Comparación de los espectros $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de los compuestos 1^{Naf} - 3^{Naf}

Por último, se obtuvieron los espectros de masas de los tres compuestos en donde se encontraron los fragmentos 652 m/z para 1^{Naf} , 709 m/z para 2^{Naf} y 788 m/z para 3^{Naf} los cuales concuerdan con el ion molecular (Figura 21). Las espectrometrías de masas de los compuestos 2^{Naf} y 3^{Naf} se pueden consultar en el Anexo III de este trabajo.

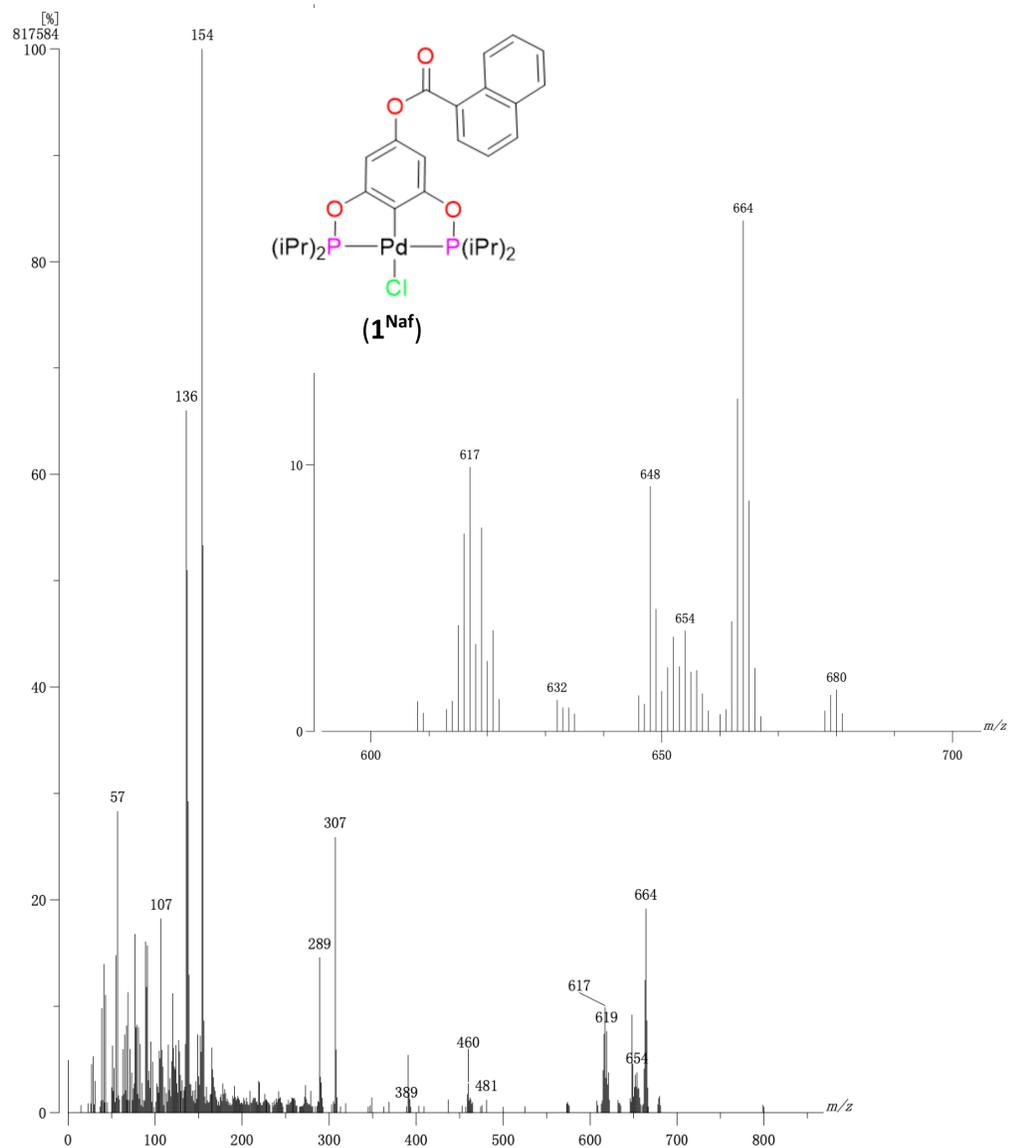
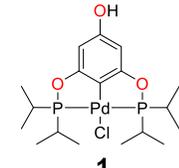
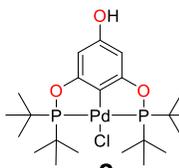
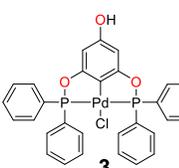
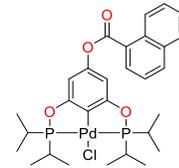
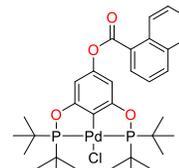
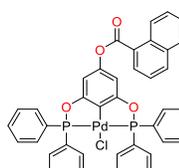


Figura 21. Espectrometría de masas del compuesto **1Naf**

4.3 Evaluación citotóxica

La evaluación citotóxica de los compuestos **1-3** así como de los compuestos funcionalizados **1Naf-3Naf** se llevó a cabo mediante un cribado primario en seis líneas cancerosas: glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1). Igualmente se utilizó una línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS7) con fines comparativos. El vehículo utilizado fue dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de 25 μM aunque en ocasiones fue necesario diluir esta concentración a 2.5 μM . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Inhibición de crecimiento (%) de líneas celulares por parte de los compuestos 1-3 y 1^{Naf}-3^{Naf}

| Entrada | Compuesto | Conc. | Líneas celulares | | | | | | |
|---------|---|------------|------------------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | | (μ M) | U251 | PC-3 | K562 | HCT-15 | MCF-7 | SKLU-1 | COS7 |
| 1 |  1 | 25 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 87.12 | 36.3 |
| | | 2.5 | 100 | 100 | 90.7 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 2 |  2 | 25 | 100 | 100 | 31.56 | 100 | NC | 29.73 | 13.8 |
| | | 2.5 | 37.01 | 59.36 | 45.98 | 65.49 | 77.88 | 65.75 | 61.47 |
| 3 |  3 | 25 | 49.67 | 75.0 | 100 | 1.14 | 26.15 | 44.98 | 38.3 |
| 4 |  1^{Naf} | 25 | 100 | 100 | 88.54 | 100 | 5.05 | 5.71 | 39.7 |
| 5 |  2^{Naf} | 25 | NC | NC | 0.301 | 9.69 | NC | 43.81 | 59.9 |
| 6 |  3^{Naf} | 25 | 13.71 | NC | 19.55 | NC | 3.1 | 3.55 | 20.1 |

*NC= No citotóxico

Todos los compuestos reportados en la Tabla 2 fueron poco solubles en DMSO excepto por el compuesto **1**. Este problema de solubilidad puede ser clave en la interpretación de los resultados debido a que la baja solubilidad en medio fisiológico disminuye su transporte dentro de la célula. El compuesto que presentó la mejor actividad anticancerígena de los tres compuestos no funcionalizados fue el compuesto **1** (entrada 1). Este compuesto demostró una alta selectividad a todas las líneas de cáncer (arriba del 80%) y una baja afinidad a células sanas COS7 (36.3%). Sin embargo, al disminuir la concentración del compuesto **1** esta selectividad se ve anulada al presentar porcentajes de inhibición arriba del 90% para todas las líneas celulares. Este mismo efecto puede observarse en el compuesto **2** (entrada 2) el cual muestra porcentajes de inhibición del 100% para las líneas U251, PC-3 y HCT-15 y un 13.8% para la línea COS7. Posterior en su dilución por un factor de 10, se observa que todos los porcentajes de inhibición se igualan anulando la selectividad del compuesto **2**.

En cuanto a los compuestos funcionalizados, el compuesto que presentó mayor actividad citotóxica fue el compuesto **1^{Naf}** (entrada 4). Este presentó porcentajes de inhibición muy buenos en las líneas U251 (100%), PC-3 (100%), K562 (88.54%) y HCT-15 (100%) y medianamente bajo en células COS7 (39.7%). Este compuesto no fue diluido, pero al igual que su contraparte no funcionalizada (entrada 1) se requeriría un estudio comparativo de una concentración más baja para apreciar si esta selectividad se conserva o se pierde por efecto de la dilución. Los compuestos **2^{Naf}** (entrada 5) y **3^{Naf}** (entrada 6) fueron los que menor actividad citotóxica presentaron de todos los compuestos, esto atribuido a la baja solubilidad en DMSO.

5. Conclusiones

Se sintetizaron tres compuestos (**1-3**) por medio de una metodología simple y directa. Posteriormente, estos compuestos dieron lugar a tres productos funcionalizados (**1^{Naf}-3^{Naf}**) por medio de una esterificación entre un fenol y un cloruro de acilo aromático. La obtención de los seis compuestos fue corroborada por medio de técnicas espectroscópicas de IR, RMN, espectrometría de masas y difracción de rayos X, donde también se evidenció la simetría C_{2v} característica de estos compuestos y la influencia electrónica de los sustituyentes.

De los seis compuestos sintetizados, los compuestos precursores (**1-3**) presentaron la mayor actividad antiproliferativa. Esto fue atribuido a la diferencia de solubilidad en DMSO de los dos grupos de compuestos ya que el segundo grupo contaba con un fragmento naftoilo, el cual es hidrofóbico. De los precursores, el compuesto **1** fue aquel que presentó la mayor actividad, disminuyendo la proliferación de todas las líneas de cáncer estudiadas e incluso de la línea celular sana. Esto debido a que los sustituyentes ⁱPr son menos voluminosos que ^tBu o Ph, lo cual permite la correcta disolución en el medio y su posterior entrada a la célula. De los tres compuestos funcionalizados (**1^{Naf}-3^{Naf}**), el compuesto **1^{Naf}** fue aquel que presentó la mayor actividad antiproliferativa en cuatro líneas de cáncer (U251, PC-3, K562 y HCT-15) sin afectar de manera notable a la línea de células sanas (COS7). Comparativamente, **1** presentó mayor actividad que **1^{Naf}**, esto atribuido a la presencia del grupo naftoilo en **1^{Naf}**.

El uso de un ligante auxiliar que mejore la solubilidad de estos compuestos en DMSO permitiría estudiar a profundidad su selectividad y el impacto en el efecto anticancerígeno de contar con un grupo policíclico aromático en su estructura.

6. Sección experimental

6.1 Materiales y reactivos

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y fueron usados sin previa purificación a excepción de los disolventes THF y tolueno. Estos fueron secados empleando tamiz molecular de 4 Å y destilados bajo atmósfera de N₂.

Todos los procedimientos sintéticos se realizaron en atmósfera inerte en una línea doble vacío/gas inerte (N₂) con material de vidrio tipo Schlenk. Todo el material de vidrio y barras de agitación fueron secados en un horno previo a su uso.

6.2 Equipos analíticos

Los experimentos de IR fueron realizados en un equipo FT-IR NICOLET IS-50 (Thermo Fisher Scientific) empleando la técnica de reflectancia total atenuada (ATR). Los experimentos de resonancia magnética nuclear ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P{¹H} se llevaron a cabo en un equipo Bruker Avance III de 400 MHz y Bruker Avance III de 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) para los experimentos ¹H y ¹³C{¹H} están reportados en ppm referenciados con trimetilsilano (TMS). Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo con la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB⁺) en un espectrómetro JMS-700 MStation (JEOL) y por la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺) en un espectrómetro The AccuTOF JMS-T100LC (JEOL).

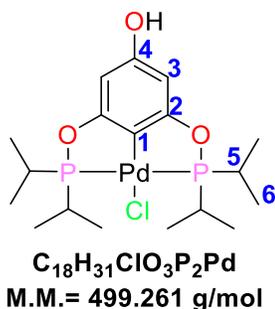
6.3 Síntesis de los complejos pinza [PdCl{C₆H₂-4-(OH)-2,6-(OPR₂)₂}]

Procedimiento general: En un matraz Schlenk con una barra de agitación se agregaron 1 g de floroglucinol (1 eq) y 410 mg de NaH (2.2 eq) y se purgó el matraz con vacío por 20 min. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 30 mL de THF en atmósfera de N₂ y se agitó la mezcla a 25°C por 4 h. Posteriormente, el disolvente fue retirado por medio de evaporación a vacío en un rotavapor. Finalmente el sólido obtenido se almacenó en atmósfera de N₂. Obtenida la sal disódica del floroglucinol, en otro matraz Schlenk con una barra de agitación se adicionó 100 mg de la sal (1 eq) y 104.2 mg PdCl₂ (1 eq) y se purgó en vacío por 20 min. Posteriormente, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron 20 mL de tolueno y 1 eq

de la clorofosfina correspondiente. La reacción transcurrió a 110°C por 12 h. Finalizado este tiempo, se evaporó el disolvente en un rotavapor y el producto se purificó a través de una columna de sílice empleando CH₂Cl₂ como fase móvil.

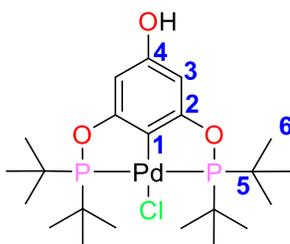
6.4 Síntesis de los complejos pinza [PdCl{C₆H₂-4-(1-naftoil)-2,6-(OPR₂)₂}]

Procedimiento general: En un matraz Schlenk con barra de agitación se adicionaron 100 mg del compuesto pinza a funcionalizar (1 eq) y NaB(OMe)₄ (1.5 eq) y se purgó con vacío por 20 min. Posteriormente, en atmósfera de N₂, se adicionaron 20 mL de THF y se agitó por 90 min a 25°C. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionó cloruro de 1-naftoil (1 eq) y se dejó por un tiempo de 12 h a la misma temperatura. Finalizado este tiempo, se evaporó el disolvente a vacío en un rotavapor y el producto se purificó por medio de una columna de sílice empleando CH₂Cl₂ como fase móvil.



Compuesto 1

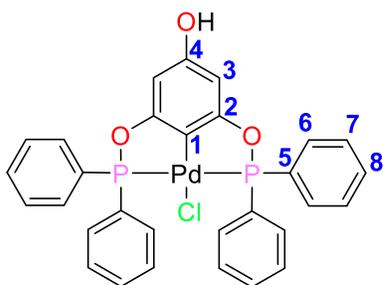
Sólido blanco. Rendimiento 27.9%. **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):** δ 6.08 (s, 2H, H3), 2.41-2.31 (m, 4H, J_{H-H} = 8 Hz, H5), 1.31-1.25 (dc, 12H, ³J_{P-H} = 32 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz, H6), 1.23-1.18 (dc, 12H, ³J_{P-H} = 32 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz, H6). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz):** δ 166.27-166.14 (t, 2C, ²J_{P-C} = 26 Hz, C2), 156.95 (s, 1C, C4), 119.63 (s, 1C, C1), 94.51-94.36 (t, 2C, ³J_{P-C} = 30 Hz, C3), 28.89-28.66 (t, 4C, J_{P-C} = 46 Hz, C5), 17.25 (s, 4C, C6), 16.68 (s, 4C, C6). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 162.1 MHz):** δ 188.54 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 3265 (OH), 1574 (C=C_{Arom}). **EM (FAB⁺; m/z):** 498 [M⁺-H].



C₂₂H₃₉ClO₃P₂Pd
M.M.= 555.369 g/mol

Compuesto 2

Sólido blanco. Rendimiento 32.4%. **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.12 (s, 2H, H3), 1.44-1.41 (t, 36H, ³J_{P-H} = 7.5 Hz, H6). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.75 MHz):** δ 167.05-166.96 (t, 2C, ²J_{P-C} = 22.5 Hz, C2), 156.08 (s, 1C, C4), 120.73 (s, 1C, C1), 94.07-93.95 (t, 2C, ³J_{P-C} = 30 Hz, C3), 39.62-39.50 (t, 4C, J_{P-C} = 30 Hz, C5), 27.66 (s, 12C, C6). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 202.54 MHz):** δ 193.86 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 3363 (OH), 1577 (C=C_{Arom}). **EM (FAB⁺; m/z):** 554 [M⁺-H].



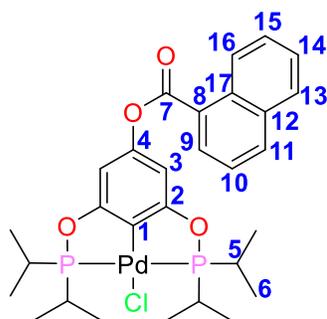
C₃₀H₂₃ClO₃P₂Pd
M.M.= 635.329 g/mol

Compuesto 3

Sólido blanco. Rendimiento 16.4%. **¹H RMN (DMSO, 500 MHz):** δ 7.90-7.87 (dt, 8H, ³J_{H-H} = 5 Hz, H7), 7.67-7.61 (m, 12H, H6,8), 6.31 (s, 2H, H3). **¹³C{¹H} RMN (DMSO, 125.75 MHz):** δ 164.49-164.37 (t, 2C, ²J_{P-C} = 30 Hz, C2), 160.05 (s, 1C, C4), 133.32-132.92 (t, 4C, J_{P-C} = 105 Hz, C5), 131.59-131.46 (t, 8C, ³J_{P-C} = 37.5 Hz, C7), 129.88 (s, 12C, C6,8), 120.00 (s, 1C, C1), 96.00-95.88 (t, 2C, ³J_{P-C} = 30 Hz, C3). **³¹P{¹H} RMN (DMSO, 202.54 MHz):** δ 143.88 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 3264 (OH), 1571 (C=C_{Arom}). **EM (DART⁺; m/z):** 599 [M⁺-H, Cl].

Compuesto 1^{Naf}

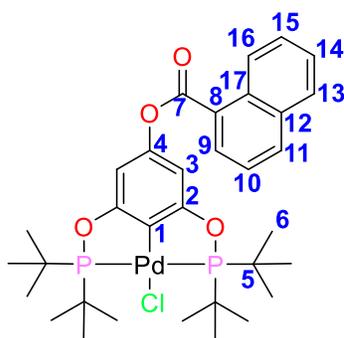
Sólido blanco. Rendimiento 66.6%. **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):** δ 9.02-9.00 (d, 1H, ³J_{H-H}= 8 Hz, H16), 8.41-8.39 (d, 1H, ³J_{H-H}= 8 Hz, H9), 8.10-8.08 (d, 1H, ³J_{H-H}= 8 Hz, H11), 7.93-7.91 (d, 1H, ³J_{H-H}= 8 Hz, H13), 7.66-7.62 (t, 1H, ³J_{H-H}= 8 Hz, H15), 7.57-7.54 (t, 2H, ³J_{H-H}= 6 Hz, H10,14), 6.57 (s, 2H, H3), 2.53-2.43 (m, 4H, J= 8 Hz, H5), 1.43-1.37 (dc, 12H, ³J_{P-H}= 32 Hz, ³J_{H-H}= 8 Hz, H6), 1.35-1.29 (dc, 12H, ³J_{P-H}= 32 Hz, ³J_{H-H}= 8 Hz, H6). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz):** δ 165.92-165.79 (t, 2C, ²J_{P-C}= 26 Hz, C2), 165.58 (s, 1C, C7), 151.11 (s, 1C, C4), 134.38 (s, 1C, C11), 133.93 (s, 1C, C9), 131.64 (s, 1C, C12), 131.18 (s, 1C, C17), 130.91 (s, 1C, C15), 128.81 (s, 1C, C8), 128.74 (s, 1C, C13), 128.19 (s, 1C, C14), 126.45 (s, 1C, C16), 125.71 (s, 1C, C10), 124.55 (s, 1C, C1), 100.57-100.42 (t, 2C, ³J_{P-C}= 30 Hz, C3), 29.00-28.77 (t, 4C, J_{P-C}= 46 Hz, C5), 17.29 (s, 4C, C6), 16.74 (s, 4C, C6). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 162.1 MHz):** δ 189.57 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 1738 (C=O), 1570 (C=C_{Arom}). **EM (FAB⁺; m/z):** 652 [M⁺-H].



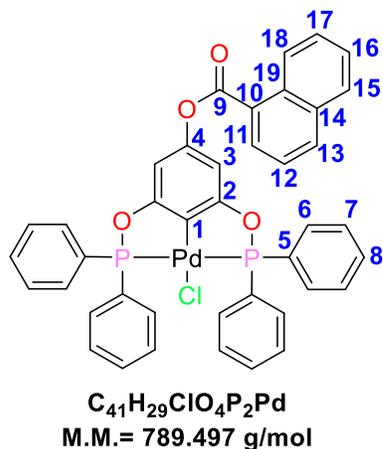
C₂₉H₃₇ClO₄P₂Pd
M.M.= 653.429 g/mol

Compuesto 2^{Naf}

Sólido blanco. Rendimiento 61.63%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.96-8.94 (d, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H16), 8.33-8.32 (d, 1H, J_{H-H}= 5 Hz, H9), 8.03-8.01 (d, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H11), 7.86-7.84 (d, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H13), 7.58-7.55 (t, 1H, ³J_{H-H}= 7.5, H15), 7.51-7.47 (m, 2H, H10,14), 6.51 (s, 2H, H3), 1.39-1.36 (t, 36H, ³J_{P-H}= 7.5 Hz, H6). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.75 MHz): δ 165.61-165.52 (t, 2C, ²J_{P-C}= 22.5 Hz, C2), 164.55 (s, 1C, C7), 149.74 (s, 1C, C4), 133.30 (s, 1C, C11), 132.87 (s, 1C, C9), 130.60 (s, 1C, C12), 130.12 (s, 1C, C17), 127.67 (s, 1C, C15), 127.11 (s, 1C, C8), 125.81 (s, 1C, C13), 125.39 (s, 1C, C14), 124.86 (s, 1C, C16), 124.69 (s, 1C, C10), 123.50 (s, 1C, C1), 99.14-99.03 (t, 2C, ³J_{P-C}= 27.5 Hz, C3), 38.72-38.60 (t, 4C, J_{P-C}= 30 Hz, C5), 26.62 (s, 12C, C6). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 202.54 MHz): δ 194.45 (s). IR (ATR, ν_{cm⁻¹}): 1740 (C=O), 1570 (C=C). EM (FAB⁺; m/z): 709 [M⁺].



C₃₃H₄₅ClO₄P₂Pd
M.M.= 709.537 g/mol



Compuesto 3^{Naf}

Sólido blanco. Rendimiento 64.3%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 9.00-8.99 (d, 1H, ³J_{H-H}= 5 Hz, H18), 8.42-8.41 (d, 1H, ³J_{H-H}= 5 Hz, H11), 8.11-8.09 (d, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H13), 8.01-7.97 (dt, 8H, ³J_{H-H}= 5 Hz, H7), 7.93-7.91 (d, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H15), 7.65-7.62 (t, 1H, ³J_{H-H}= 10 Hz, H17), 7.58-7.55 (t, 2H, ³J_{H-H}= 7.5 Hz, H12,16), 7.52-7.48 (m, 12H, H6,8), 6.76 (s, 2H, H3). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.75 MHz): δ 165.61 (s, 1C, C9), 164.29-164.16 (t, 2C, ²J_{P-C}= 32.5 Hz, C2), 151.67 (s, 1C, C4), 134.51 (s, 1C, C13), 133.93 (s, 1C, C11), 133.19-132.78 (t, 4C, J_{P-C}= 102.5 Hz, C5), 132.20 (s, 2C, C14,19), 131.80-131.67 (t, 8C, ³J_{P-C}= 32.5 Hz, C7), 131.31 (s, 1C, C17), 129.07-128.99 (t, 12C, ²J_{P-C}= 20 Hz, ⁴J_{P-C}= 20 Hz, C6,8), 128.75 (s, 1C, C10), 128.27 (s, 1C, C15), 126.49 (s, 1C, C16), 125.70 (s, 1C, C18), 125.59 (s, 1C, C12), 124.55 (s, 1C, C1), 101.97-101.84 (t, 2C, ³J_{P-C}= 32.5 Hz, C3). ³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 202.54 MHz): δ 145.45 (s). IR (ATR, ν_{cm⁻¹}): 1732 (C=O), 1573 (C=C). EM (FAB⁺; m/z): 788 [M⁺-H].

6.5 Evaluación citotóxica

La evaluación citotóxica de los compuestos fue realizada en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM. Los compuestos **1**, **2**, **3**, **1^{Naf}**, **2^{Naf}** y **3^{Naf}** se cultivaron *in vitro* contra líneas celulares de cáncer glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) y una línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS7). Las líneas celulares fueron suministradas por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América (NCI). La citotoxicidad se

determinó utilizando el colorante de unión a la proteína sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como se describe en la literatura.⁶⁴ Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 10,000 unidades/mL de penicilina G de sodio, 10,000 µg/mL de estreptomicina sulfato, 25 µg/mL de anfotericina B (Gibco) y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco). Se mantuvieron a 37°C en atmósfera humidificada con 5% de CO₂. La viabilidad de las células utilizadas en los experimentos supera el 95% según se determinó con azul tripán.

La citotoxicidad después del tratamiento de las líneas celulares con los compuestos de prueba se determinó usando el colorante sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular. Las células fueron retiradas del matraz de cultivo tisular mediante tratamiento con tripsina y se diluyeron con el medio reciente. De dicha suspensión de células se tomaron 100 µL que contenían entre 5,000-10,000 células las cuales se pipetearon en una microplaca de 96 pocillos y el material se incubó a 37°C durante 24 h en una atmósfera de CO₂ al 5%. Posteriormente, se añadieron a cada pocillo 100 µL de una solución de los compuestos a analizar diluyendo las cepas. Los cultivos se expusieron durante un periodo de 48 h con concentración de 2.5 y 25 µM. Después del periodo de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético acuoso al 50% frío. Las placas se incubaron a 4°C durante 1 h, se lavaron con agua del grifo y se secaron al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de 0.4% de SRB. La solución de SRB libre se eliminó mediante lavados con ácido acético acuoso al 1%. Las placas se secaron al aire y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de 100 µL de una base no tamponada de tris. Las placas se agitaron durante 10 min y la absorción se determinó a 515 nm usando un detector de placas ELISA (Bio-Tex Instruments).

7. Referencias

- 1.- Piña-Sánchez P.; Chávez-González A.; Ruiz-Tachiquín M.; Vadillo E.; Monroy-García A.; Montesinos J.J.; Grajales R.; Gutiérrez de la Barrera M.; Mayani H. *Cancer control*, **2021**, 28, 10732748211038735.
- 2.- Metzler-Nolte N. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Elsevier, **2007**, 883-920.
- 3.- Allardyce C.S.; Dyson P.J. *Bioorg. Chem.*, **2006**, 17, 177-210.
- 4.- Dasari S.; Tchounwou P.B. *Eur. J. Pharmacol.*, **2014**, 740, 364-378.
- 5.- Parveen S.; Arjmand F.; Tabassum S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 175, 269-286.
- 6.- Panzner J.M.; Tessier C.; Youngs J.W. *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, **2007**, 139-150.
- 7.- van Koten G. *Advances in Bioorganometallic Chemistry*, Elsevier, **2019**, 113-136.
- 8.- Wu S.; Wu, Z.; Ge Q.; Zheng X.; Yang Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 5254-5273.
- 9.- Bangde P.; Prajapati D.; Dandekar P.; Ian J.S.F.; Anant R.K. *Palladacycles*, Elsevier, **2019**, 343-370.
- 10.- Banik K.B.; Becker F.F. *Curr. Med. Chem.*, **2001**, 8, 1513-1533.
- 11.- Valdés H.; González-Sebastián L.; Morales-Morales D. *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 845, 229-257.
- 12.- Fanelli M.; Formica M.; Fusi V.; Giorgi L.; Micheloni M.; Paoli P. *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 310, 41-79.
- 13.- Alam M.N., Huq F.. *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 316, 36-67.
- 14.- Moulton J.C.; Shaw L.B. *J. Chem. Soc.*, **1976**, 1020-1024.
- 15.- Morales-Morales D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2004**, 48, 338-346.
- 16.- van Koten G., *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 730, 156-164.
- 17.- Lawrence M.A.W.; Green K.-A.; Nelson P.N.; Lorraine S.C. *Polyhedron*, **2018**, 143, 11-27.

- 18.- van Koten G. Organometallic Pincer Chemistry, *Springer*, **2013**, 40, 1-20.
- 19.- Albrecht M.; van Koten G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2001**, 40, 3750-3781.
- 20.- Albrecht M.; van Koten G. *Adv. Mater.*, **1999**, 11, 171-174.
- 21.- Moriuchi T.; Ohata R.; Sakamoto Y.; Hirao T. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 4626-4631.
- 22.- García-Eleno M.A.; Padilla-Mata E.; Estudiante-Negrete F.; Pichal-Cerda F.; Hernández-Ortega S.; Toscano R.A.; Morales-Morales D. *New J. Chem.*, **2015**, 39, 3361-3365.
- 23.- Mathur G. *Acad. J. Cancer Res.*, **2015**, 8, 01-09.
- 24.- Aldossary S. A. *Biomed. Pharmacol. J.* **2019**, 12.
- 25.- Gasser G.; Ott I.; Metzler-Nolte N. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3-25. Publication Date: November 15, 2010
- 26.- Noffke A.L.; Habtemariam A.; Pizarro A.M.; Sadler P.J. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5219-5246.
- 27.- Richard H.F., *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 782, 3-16.
- 28.- Zhang P.; Sadler P.J. *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 839, 5-14.
- 29.- Murray B.S.; Dyson P.J. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2020**, 56, 28-34.
- 30.- Dinda J.; Adhikary S.D.; Roymahapatra G.; Nakka K.; Santra M.K. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, 413, 23-31.
- 31.- Demir B.S.; Mahmoudi G.; Sezan A.; Derinöz E.; Nas E.; Saygideger Y.; Zubkov F.I.; Zangrando E.; Safin D.A. *J. Inorg. Biochem.*, **2021**, 223, 111525.
- 32.- Scattolin T.; Voloshkin V.A.; Visentin F.; Nolan S.P. *Cell Reports Physical Science*, **2021**, 2, 100446.
- 33.- Garoufis A.; Hadjikakou S.K.; Hadjiliadis N. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1384-1397.
- 34.- Navarro-Ranninger C.; Zamora F.; Masaguer J.R.; Pérez J.M.; González V.M.; Alonso C. *J. Inorg. Biochem.*, **1993**, 52, 37-49.

- 35.- Quiroga A.G.; Pérez J.M.; Montero E.I.; Masaguer J.R.; Alonso C.; Navarro-Ranninger C. *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 70, 117-123.
- 36.- Abu-Surrah A.S.; Al-Allaf T.A.K.; Rashan L.J.; Klinga M.; Leskelä M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 919-922.
- 37.- Huq F.; Daghiri H.; Yu J.Q.; Tayyem H.; Beale P.; Zhang M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 947-958.
- 38.- Kuduk-Jaworska J.; Puszko A.; Kubiak M.; Pelczynska M. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1447-1456.
- 39.- Daghiri H.; Huq F.; Beale P. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1722-1733.
- 40.- Ray S.; Mohan R.; Singh J.K.; Samantaray M.K.; Shaikh M.M.; Panda D.; Ghosh P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 15042-15053.
- 41.- Aryanpour N.; Mansouri-Torshizi H.; Nakhjavan M.; Shirazi F.H. *Iranian J. Pharm. Res.*, **2012**, 11, 689-695.
- 42.- Alverdi V.; Giovagnini L.; Marzano C.; Seraglia R.; Bettio F.; Sitran S.; Graziani R.; Fregona D. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1117-1128.
- 43.- Giovagnini L.; Marzano C.; Bettio F.; Fregona D. *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 2139-2150.
- 44.- Ramachandran, E.; Senthil D.R.; Nigam. P.; Natarajan K. *Inorg. Chem.*, **2013**, 1504-1514.
- 45.- Gao E.; Fu H.; Zhu M.; Ma C.; Liang S.K.; Zhang J.; Li L.F.; Wang L.; Li Y.Y.; Jiao W. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 82, 172-180.
- 46.- Hernández W.; Paz J.; Carrasco F.; Vaisberg A.; Spodine E.; Manzur J.; Hennig L.; Sieler J.; Blaurock S.; Beyer L. *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2013**, 524701.
- 47.- Cutillas N.; Yellol G.S.; de Haro C.; Vicente C.; Rodríguez C.; Ruiz J. *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, 2784-2797.
- 48.- Quirante J.; Ruiz D.; Gonzalez A.; López C.; Cascante M.; Cortés R.; Messeguer R.; Calvis C.; Baldomà L.; Pascual A.; Guérardel Y.; Pradines B.; Font-Bardía M.; Calvet T.; Biot C. *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, 105, 1720-1728.
- 49.- Wieczorek B.; Dijkstra H.P.; Egmond M.R.; Klein-Gebbink R.J.M., van Koten G. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 812-822.

- 50.- Tabrizi L.; Chiniforoshan H. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 818, 98-105.
- 51.- Hosseini-Kharat M.; Rahimi R.; Alizadeh A.M.; Zargarian D.; Khalighfard S.; Mangin L.P.; Mahigir N.; Ayati S.H.; Momtazi-Borojeni A.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2021**, 43, 128107.
- 52.- Al-Noaimi M.; Awwadi F.F.; Talib W.H.; Atia S.; Hammud H.H. *J. Mol. Struct.*, **2019**, 1197, 282-291.
- 53.- Kim Y.; Lee J.; Son Y.-H.; Choi S.U.; Alam M.; Park S. *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, 205, 111015.
- 54.- Yan L.; Wang X.; Wang Y.; Zhang Y.; Li Y.; Guo Z. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 106, 46-51.
- 55.- Higgins J.D.; Neely L.; Fricker S.; Matthey J. *J. Inorg. Biochem.*, **1993**, 49, 149-156.
- 56.- Churusova S.G.; Aleksanyan D.V.; Rybalkina E.Y.; Nelyubina Y.V.; Peregudov A.S.; Klemenkova Z.S.; Kozlov V.A. *Polyhedron*, **2017**, 143, 70-82.
- 57.- Aleksanyan D.V.; Churusova S.G.; Klemenkova Z.S.; Aysin R.R.; Rybalkina E.Y.; Nelyubina Y.V.; Artyushin O.I.; Peregudov A.S.; Kozlov V.A. *Organometallics*, **2019**, 38, 1062-1080.
- 58.- Ayyannan G.; Mohanraj M.; Gopiraman M.; Uthayamalar R.; Raja G.; Bhuvanesh N.; Nandhakumar R.; Jayabalakrishnan C. *Inorg. Chim. Acta*, **2020**, 512, 119868.
- 59.- Lasri J.; Al-Rasheed H.H.; El-Faham A.; Haukka M.; Abutaha N.; Soliman S.M. *Polyhedron*, **2020**, 187, 114665.
- 60.- Lazarević T.; Rilak A.; Bugarčić Ž.D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 142, 8-31.
- 61.- Morales-Espinoza E.G.; Coronel-García R.; Valdés H.; Reyes-Martínez R.; German-Acacio J.M.; Aguilar-Castillo B.A.; Toscano R.A.; Ortiz-Pastrana N.; Morales-Morales D. *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 867, 155-160.
- 62.- Solano-Prado M.; Estudiante-Negrete F.; Morales-Morales D. *Polyhedron*, **2010**, 29, 592-600.
- 63.- Aragón-Muriel A.; Aguilar-Castillo B.A.; Rufino-Felipe E.; Valdés H.; González-Sebastián L.; Osorio-Yáñez R.N.; Liscano Y.; Gómez-Benítez V.; Polo-Cerón D.; Morales-Morales D. *Polyhedron*, **2022**, 227, 116115.

64.- Monks A.; Scudiero D.; Skehan P.; Shoemaker R.; Paul K.; Vistica D.; Hose D.; Langley J.; Cronise P.; Vaigro-Wolff A.; Gray-Goodrich M.; Campbell H.; Mayo J.; Boyd M. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, 83, 757-766.

Anexo I

Espectros IR

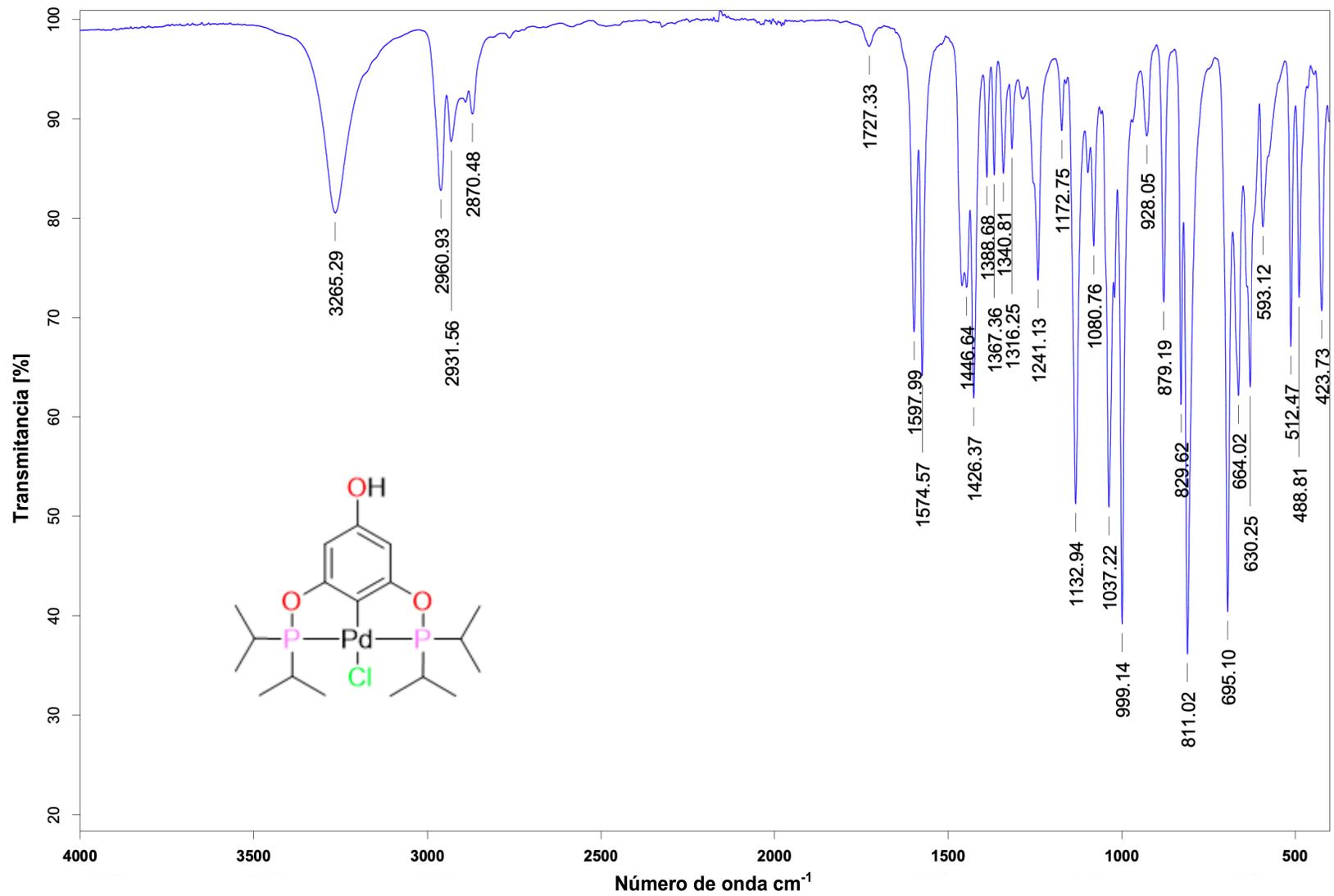


Figura 22. Espectro IR del compuesto 1

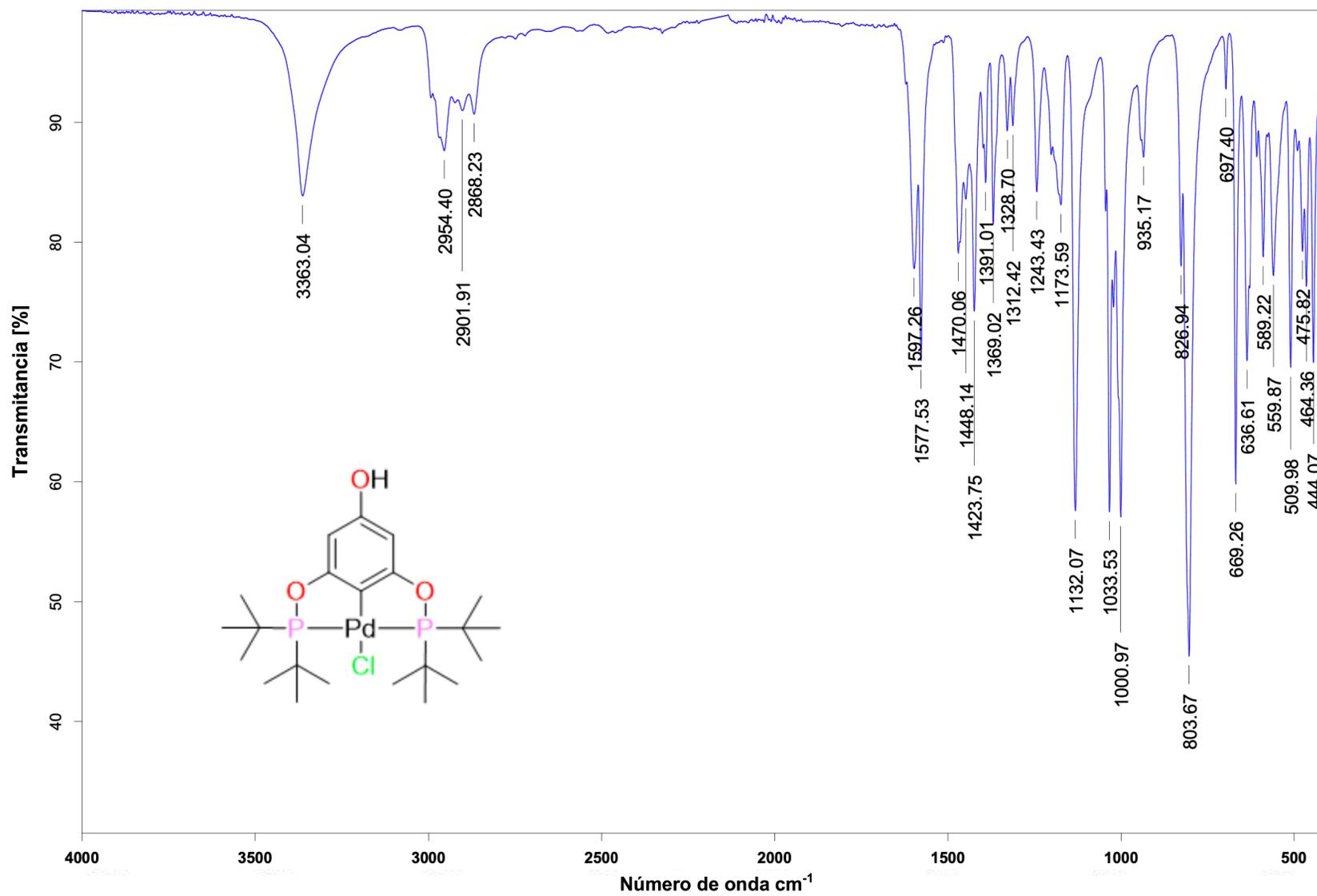


Figura 23. Espectro IR del compuesto 2

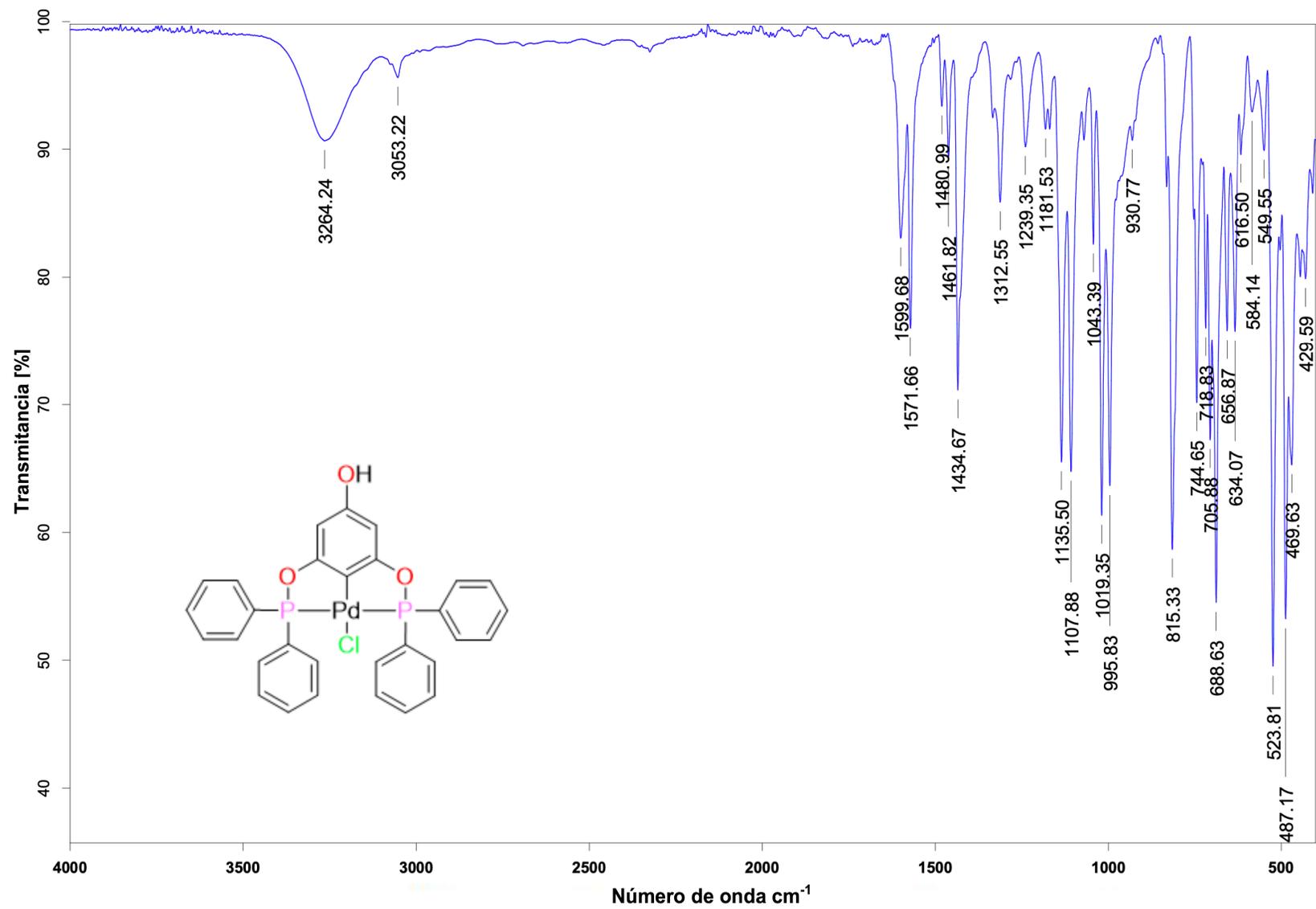


Figura 24. Espectro IR del compuesto 3

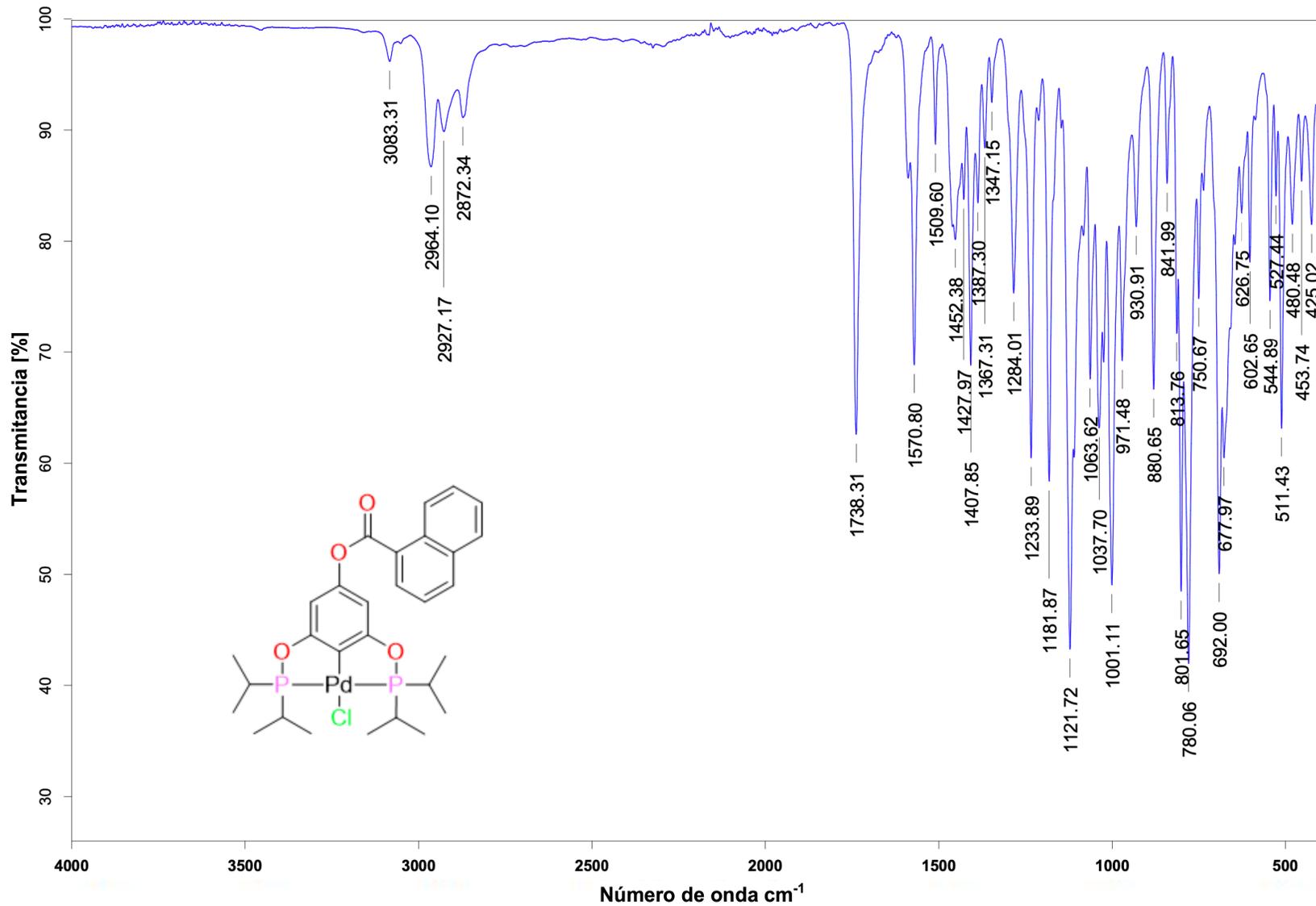


Figura 25. Espectro IR del compuesto **1^{Naf}**

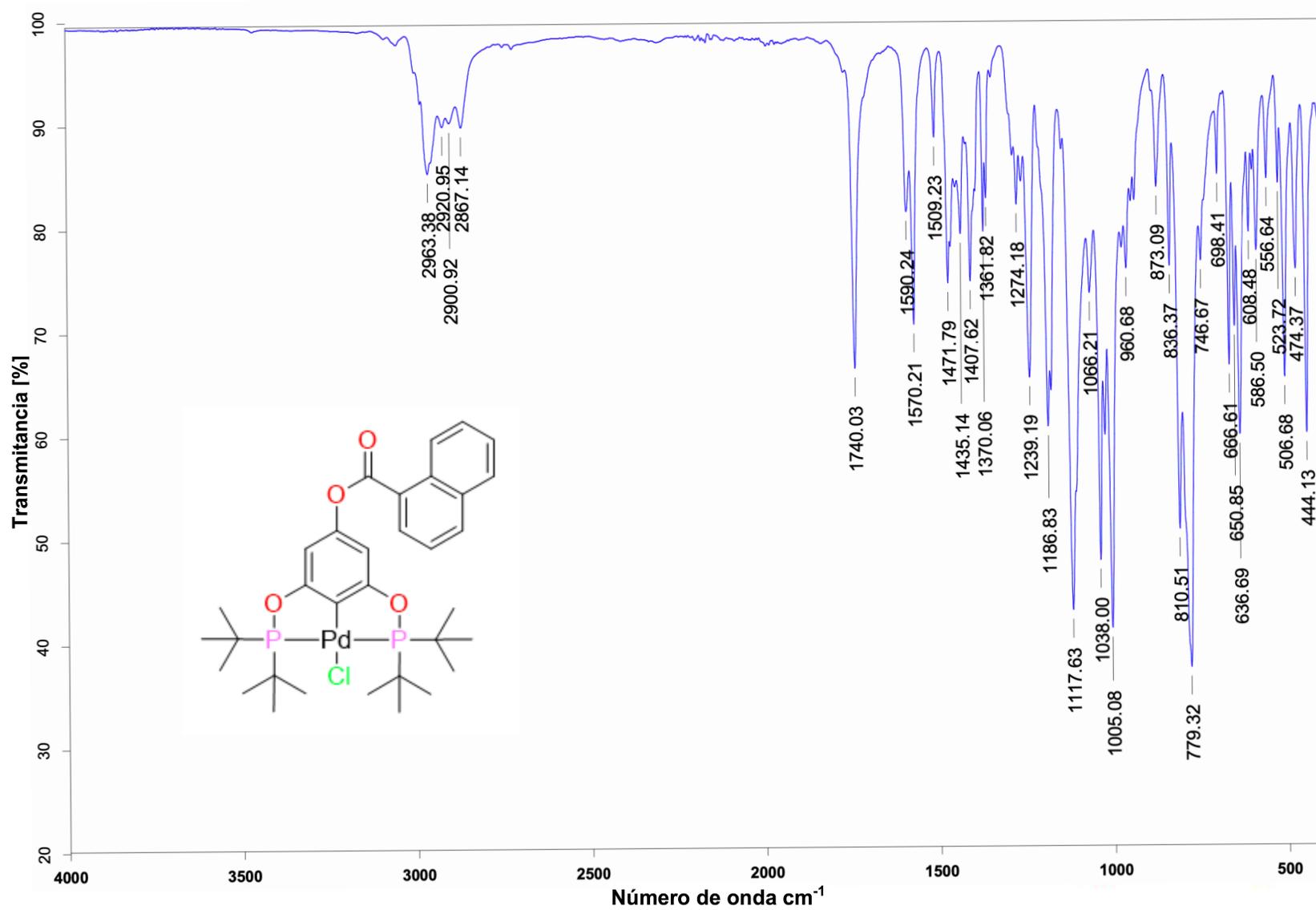


Figura 26. Espectro IR del compuesto **2^{Naf}**

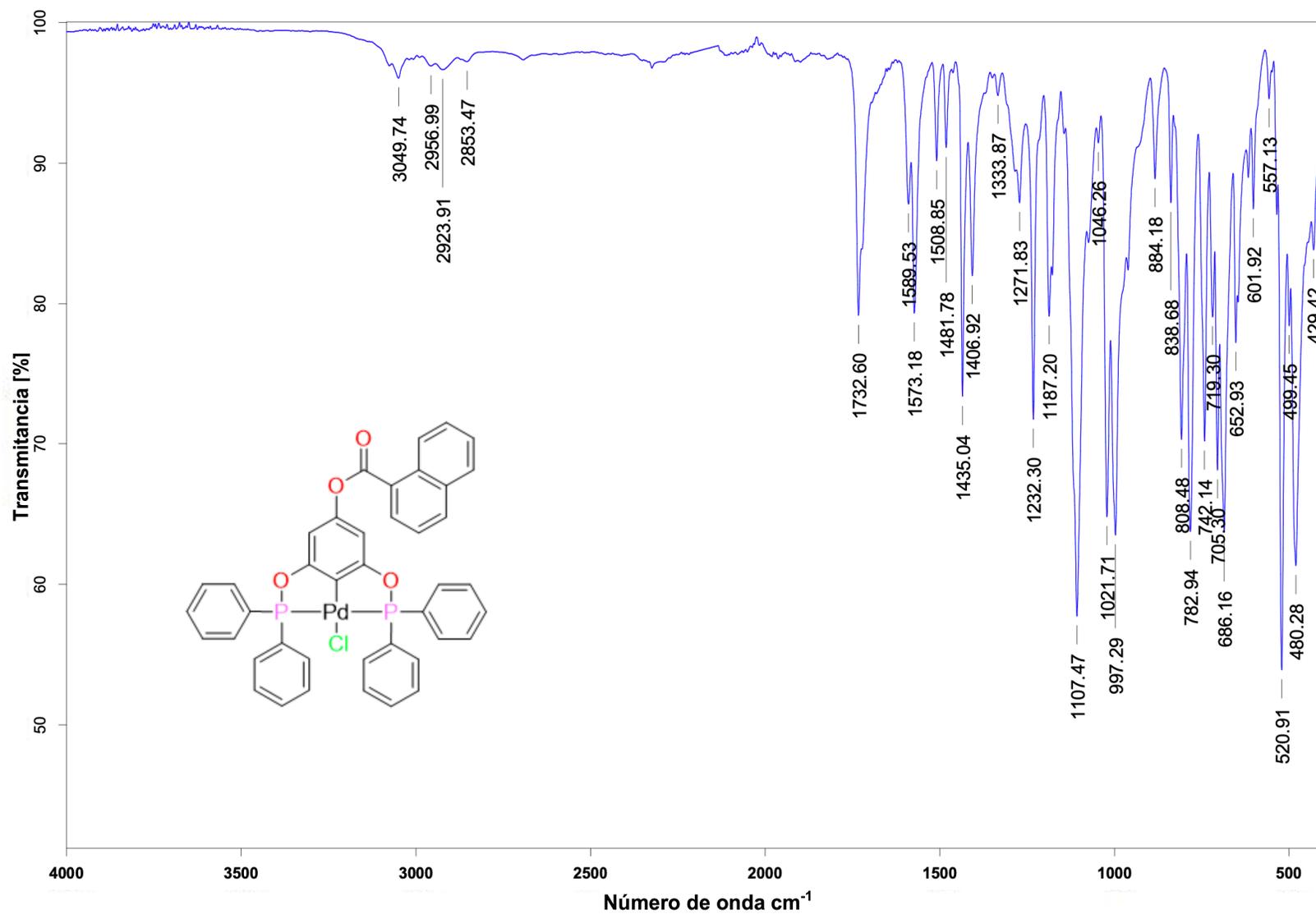


Figura 27. Espectro IR del compuesto **3^{Naf}**

Anexo II

Espectros de RMN

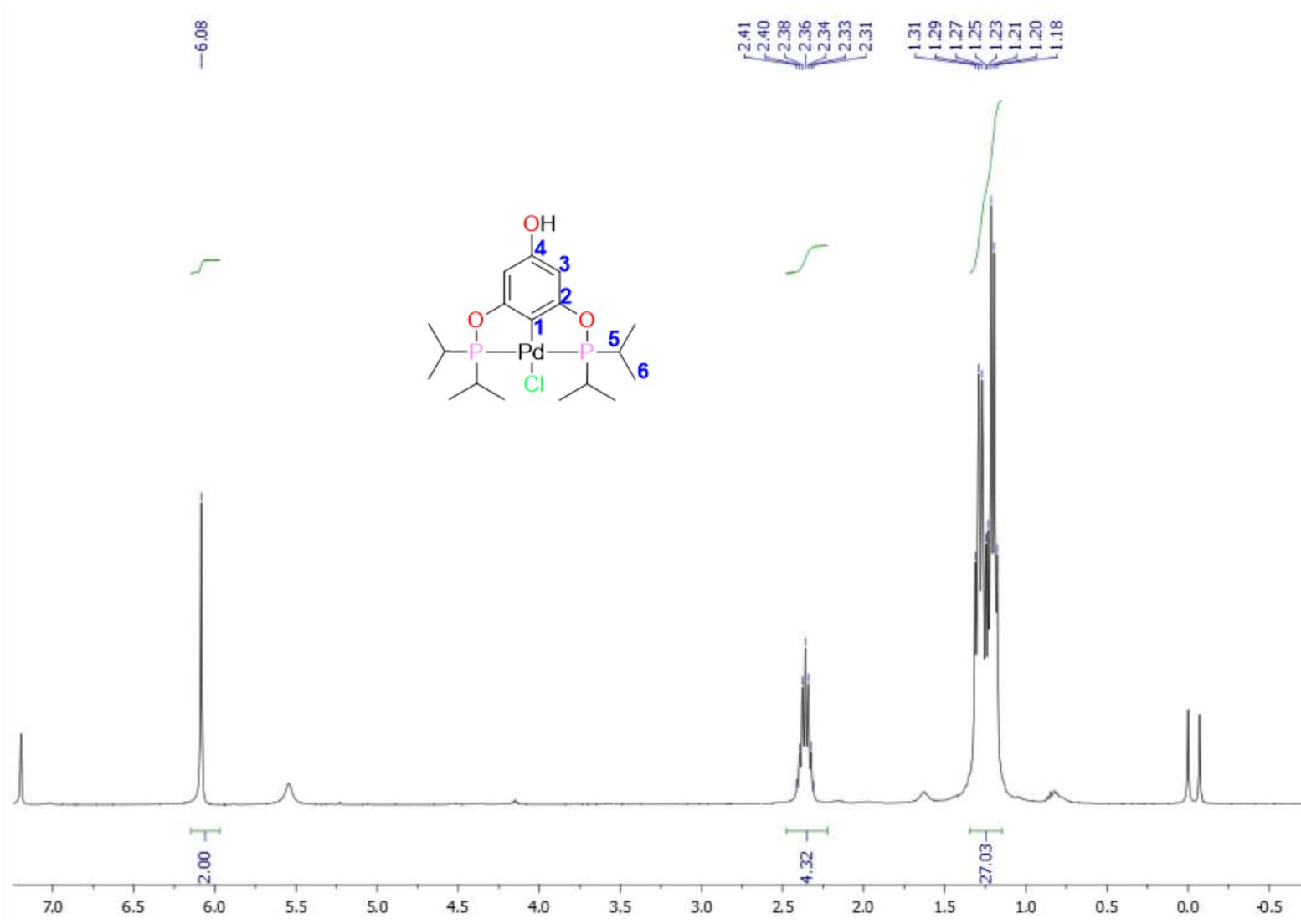


Figura 28. Espectro ¹H RMN del compuesto 1

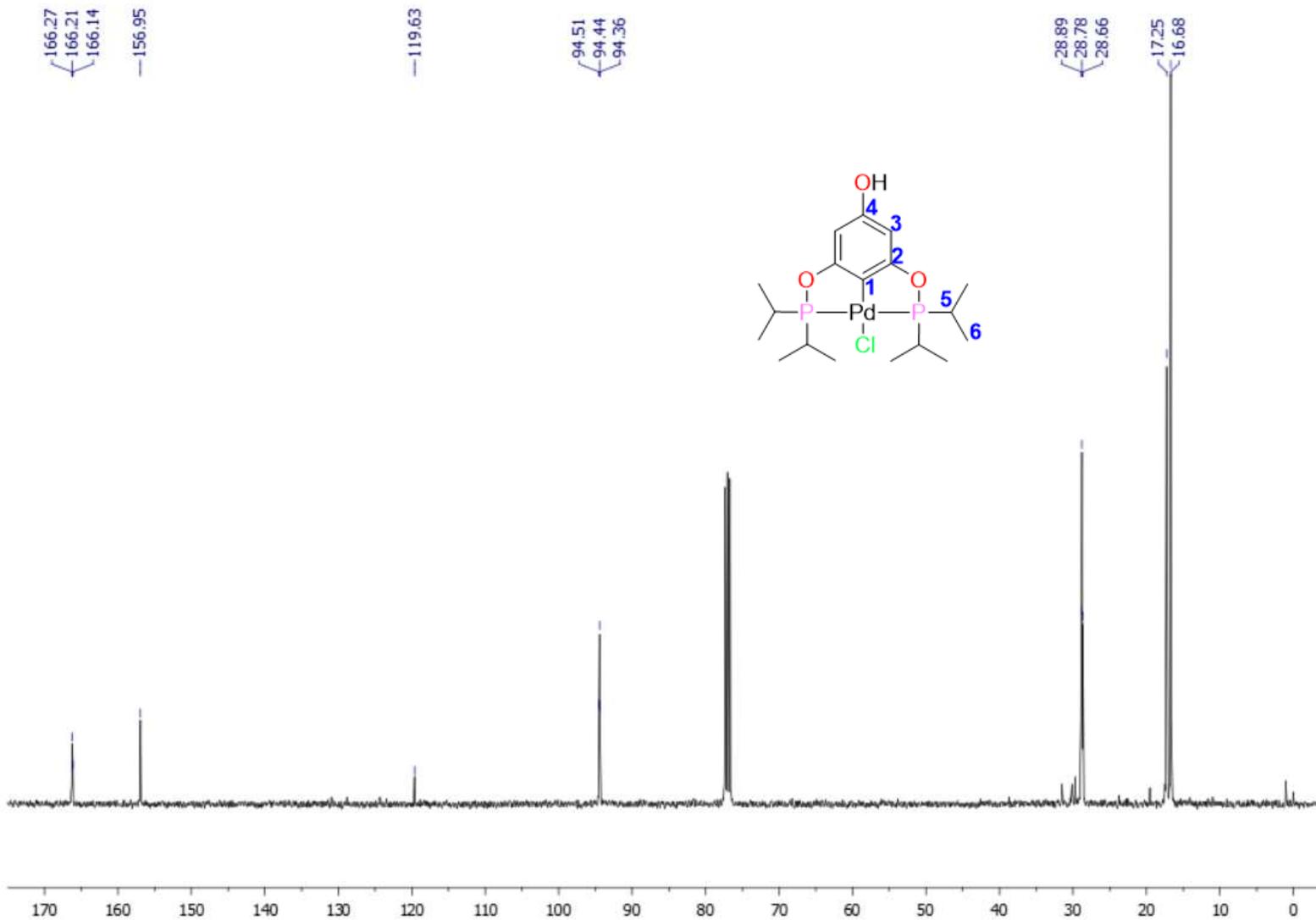


Figura 29. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto 1

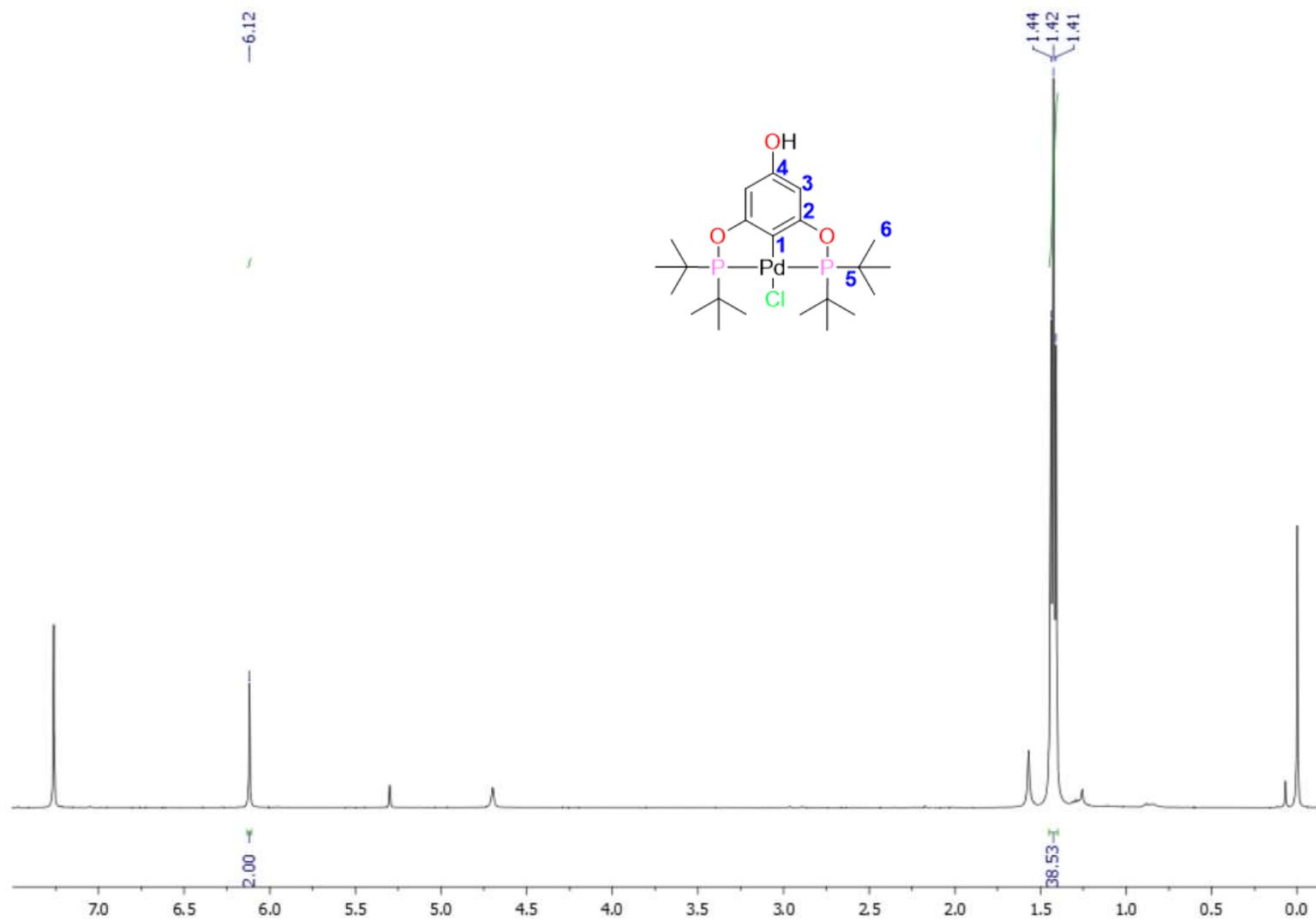


Figura 30. Espectro ¹H RMN del compuesto 2

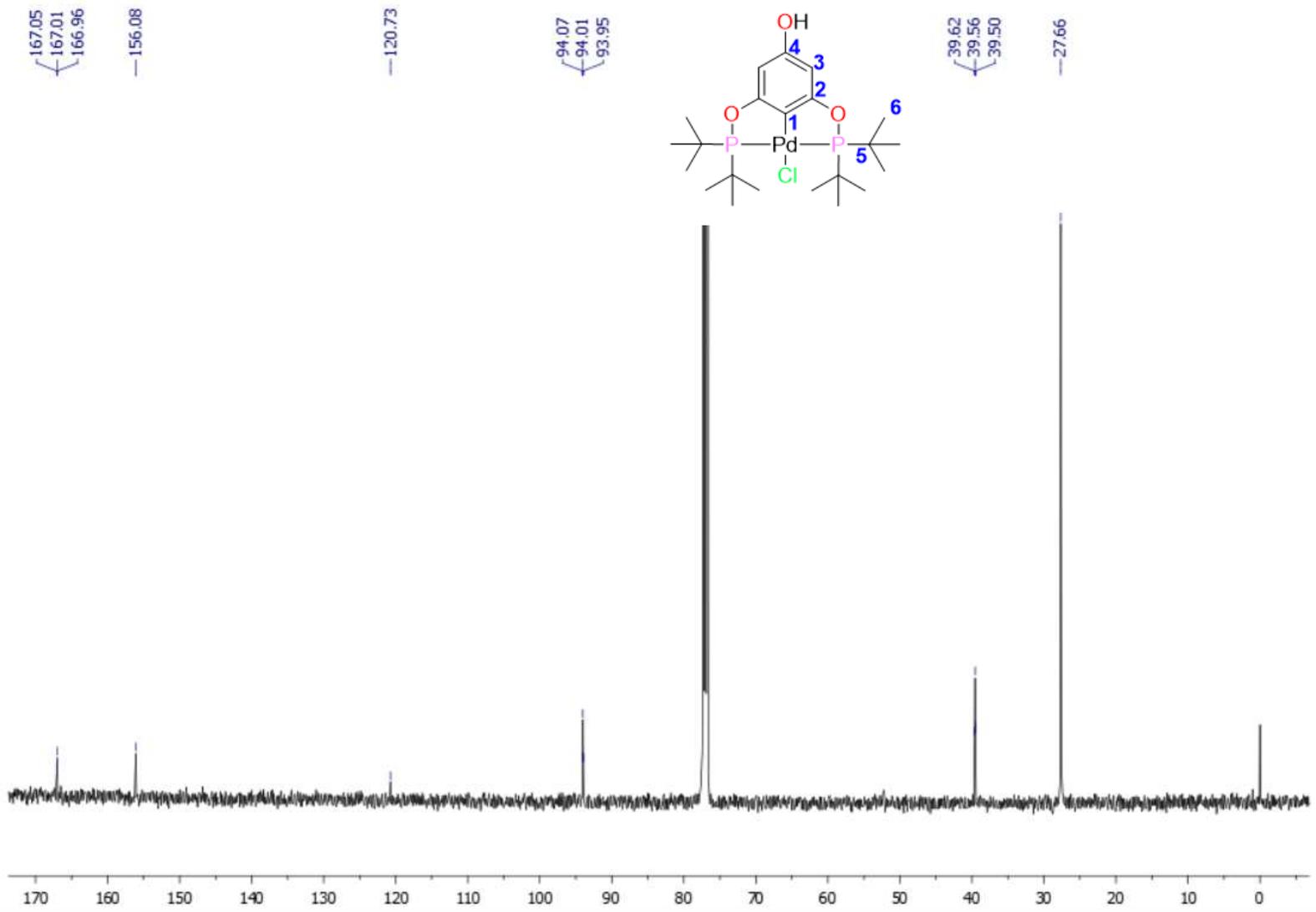


Figura 31. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto 2

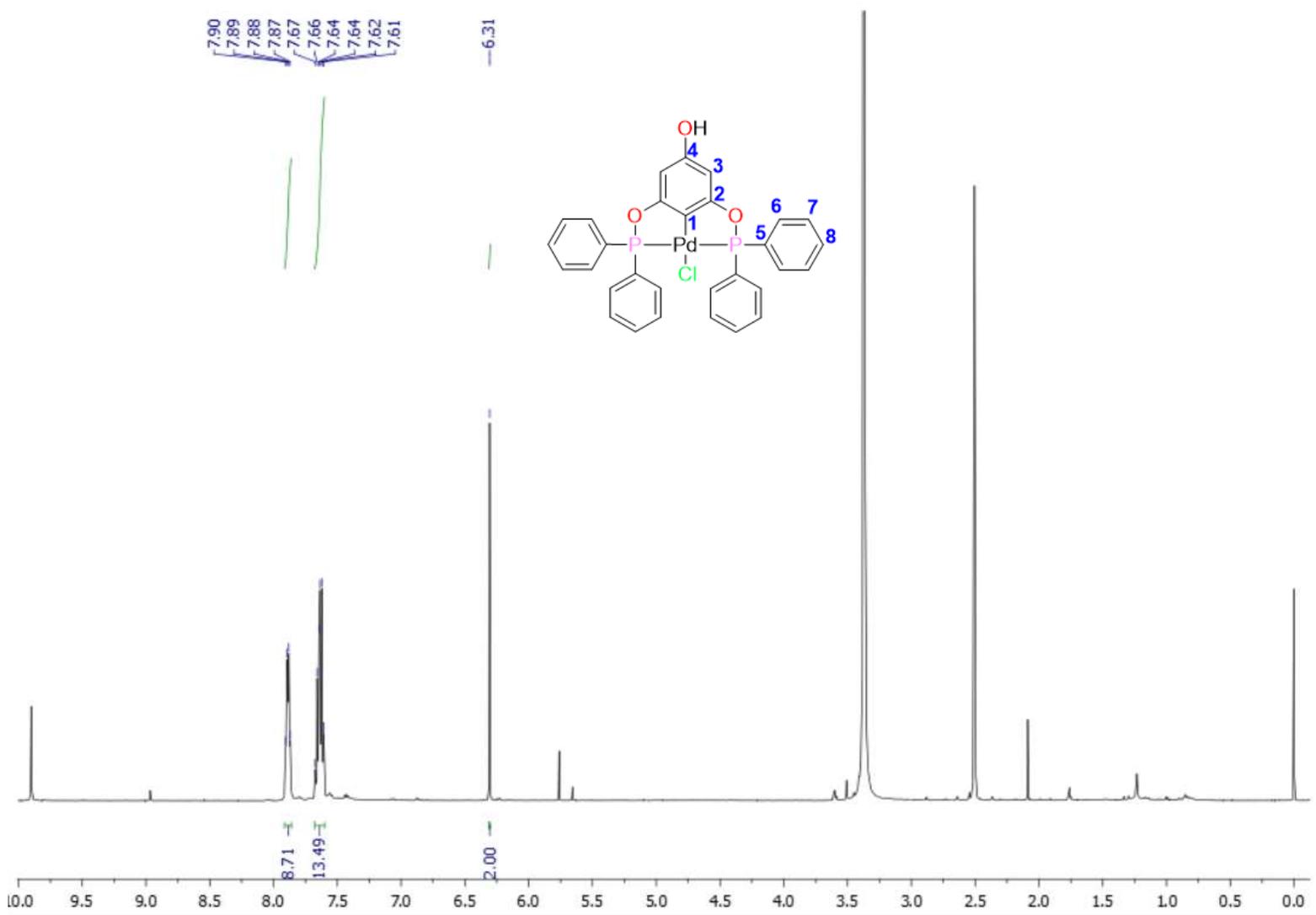


Figura 32. Espectro ¹H RMN del compuesto **3**

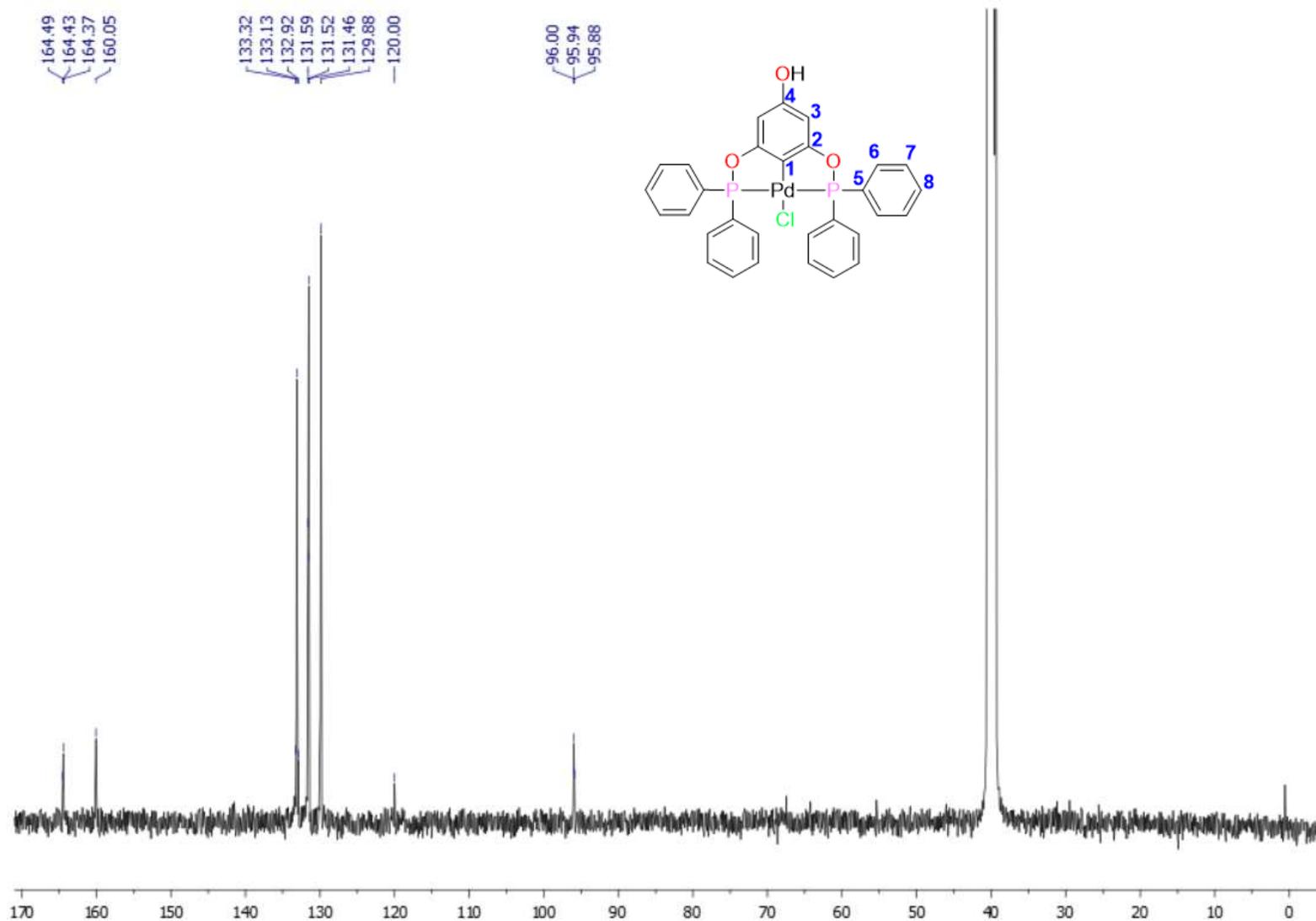


Figura 33. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto **3**

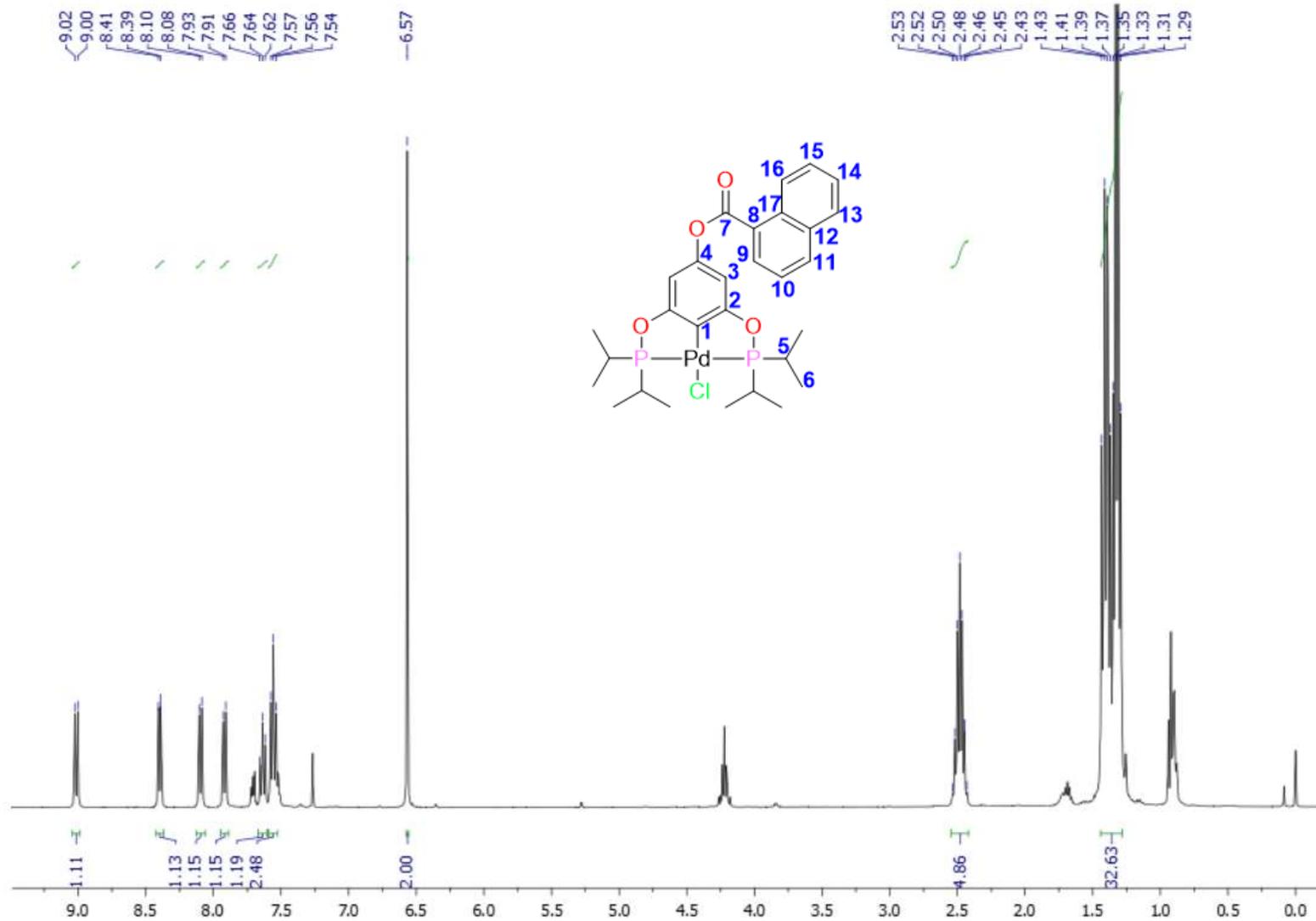


Figura 34. Espectro ¹H RMN del compuesto **1^{Naf}**

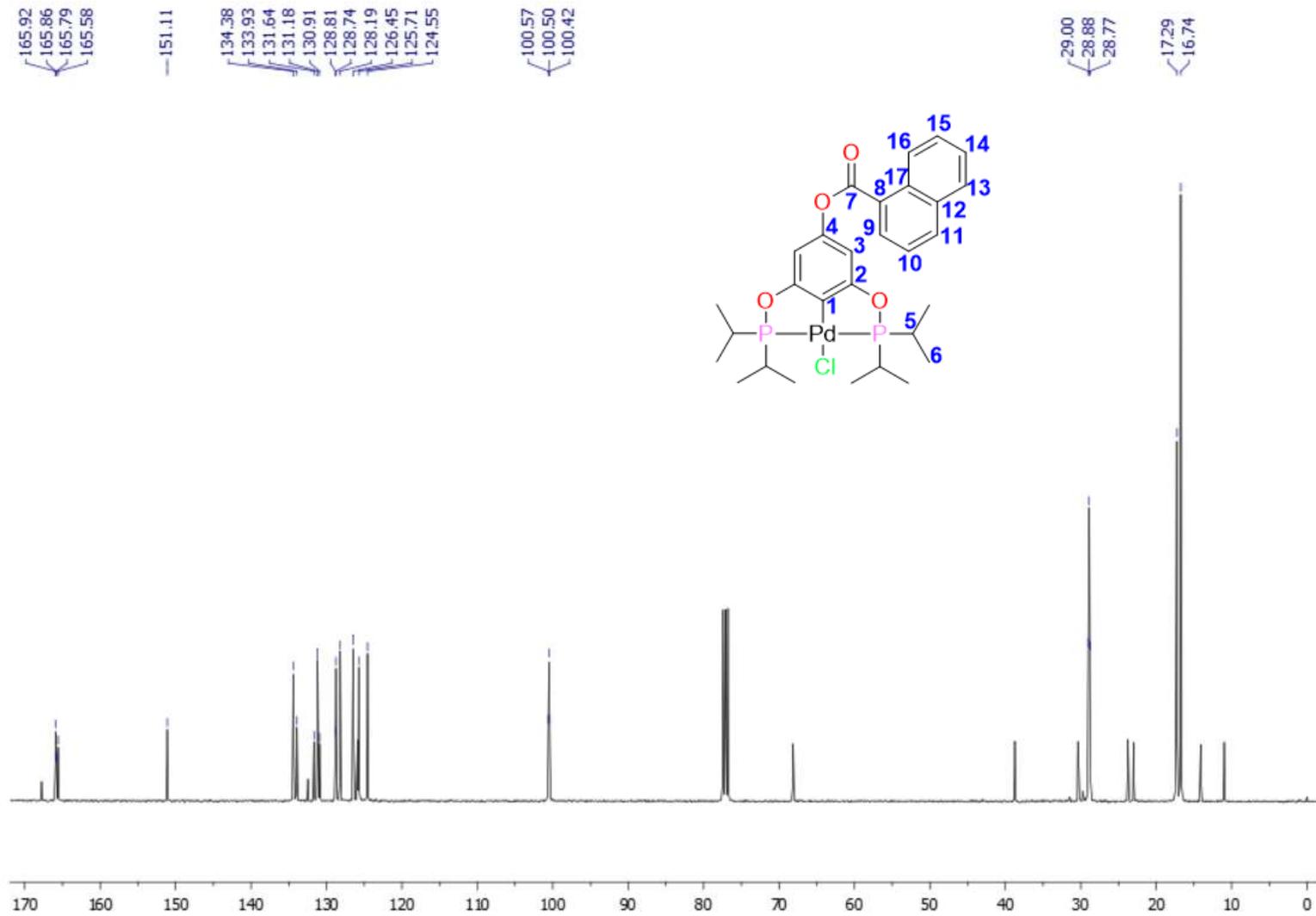


Figura 35. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto **1^{NaF}**

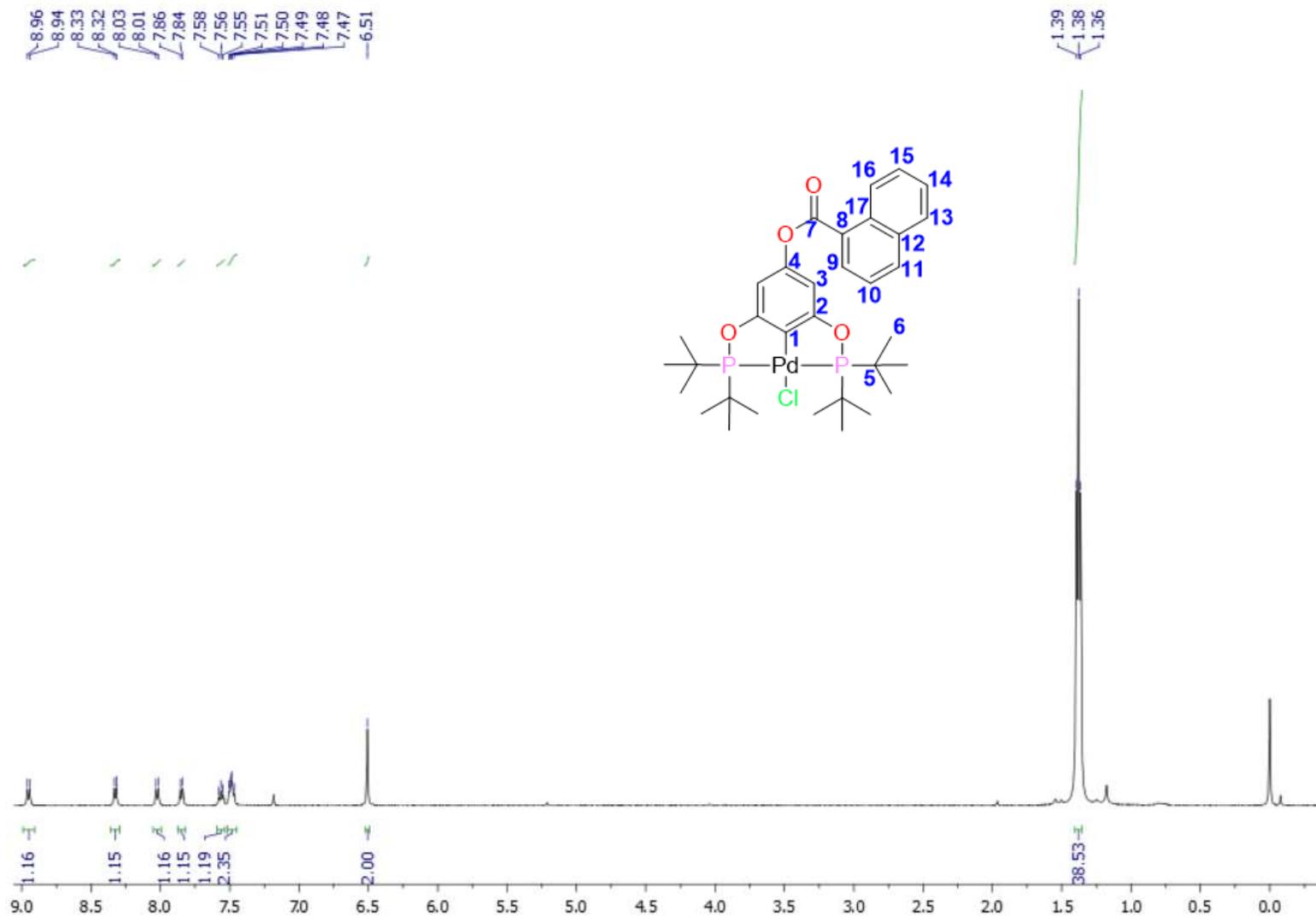


Figura 36. Espectro ^1H RMN del compuesto 2^{Naf}

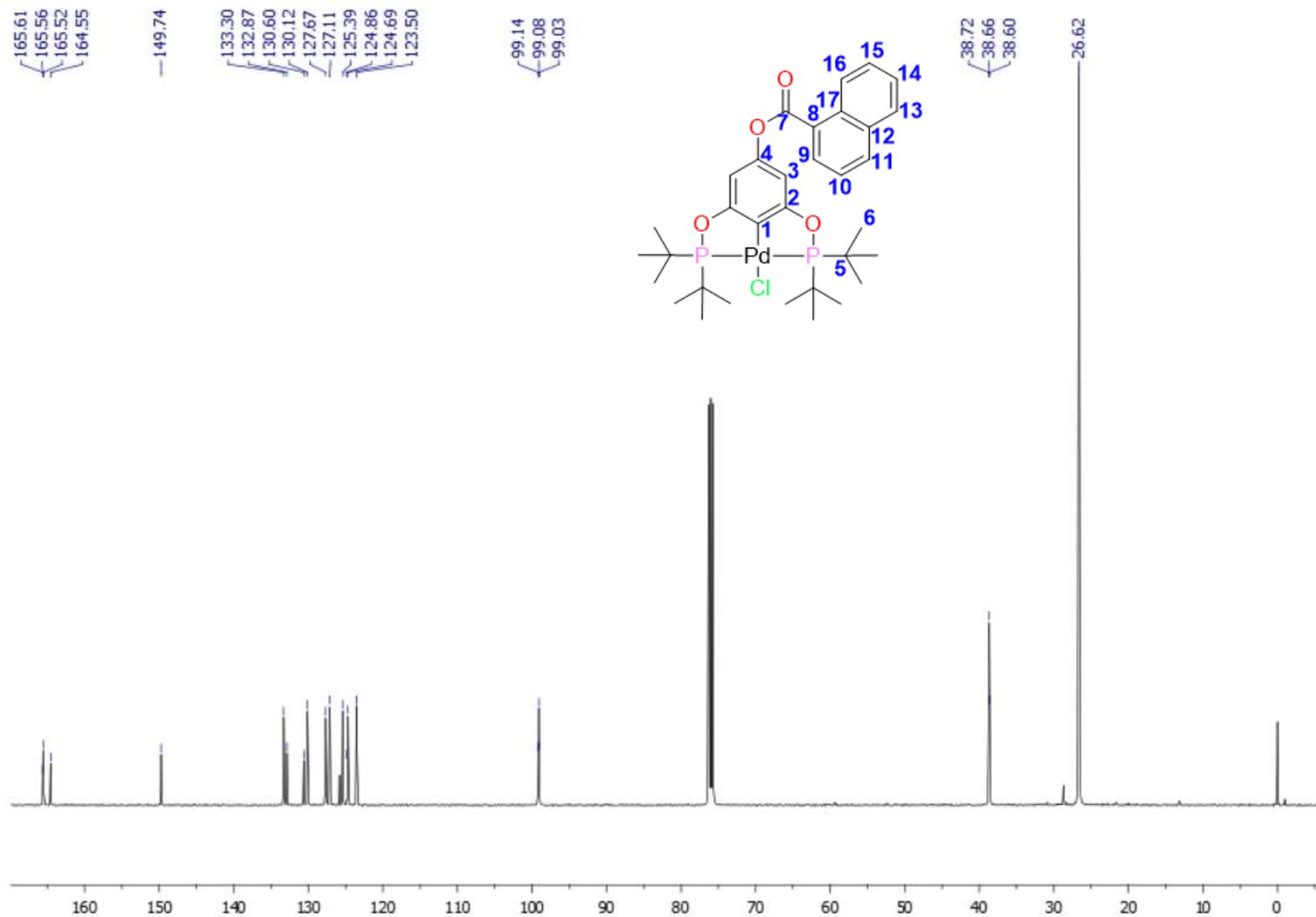


Figura 37. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto 2^{NaF}

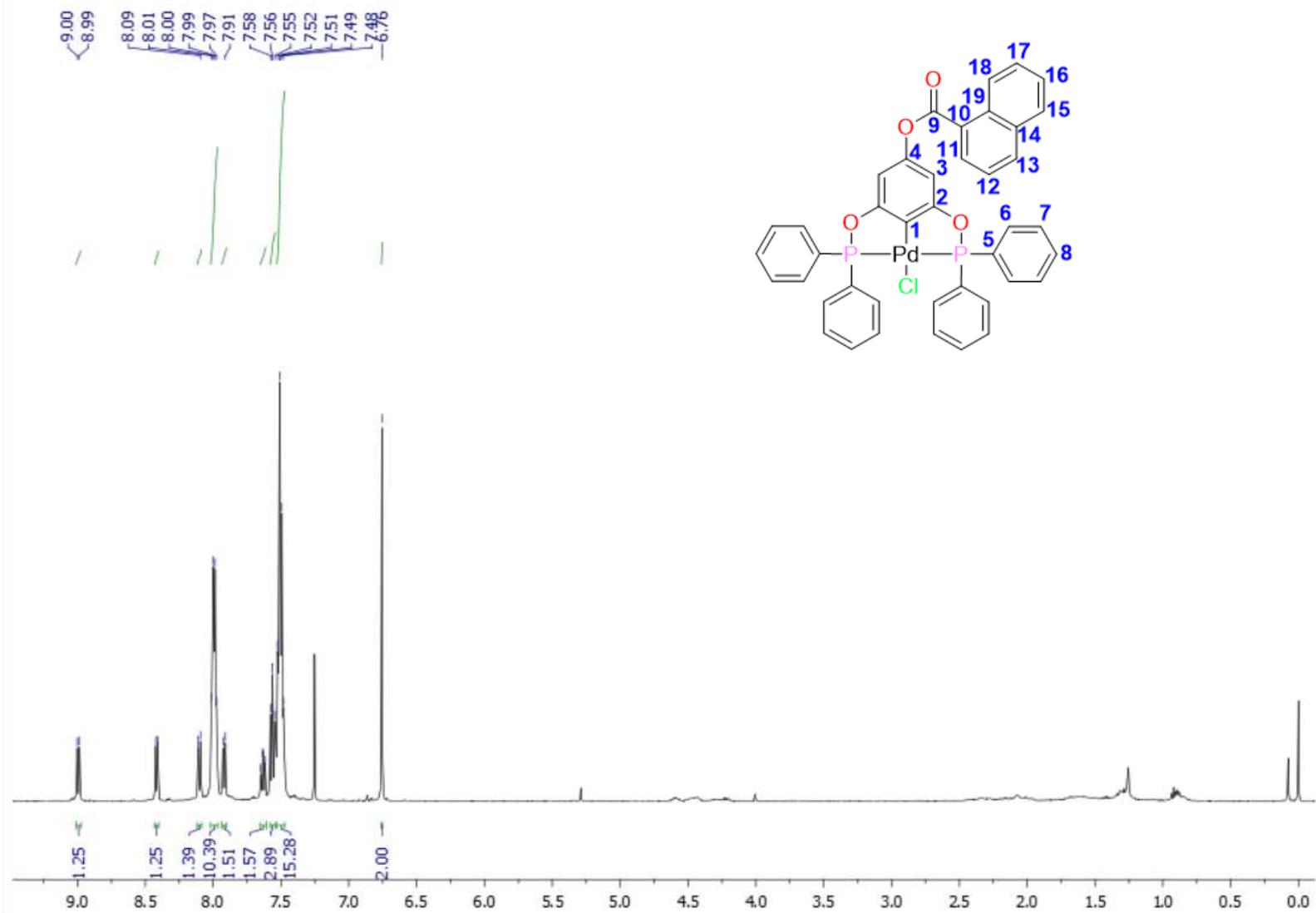


Figura 38. ¹H RMN del compuesto **3^{Naf}**

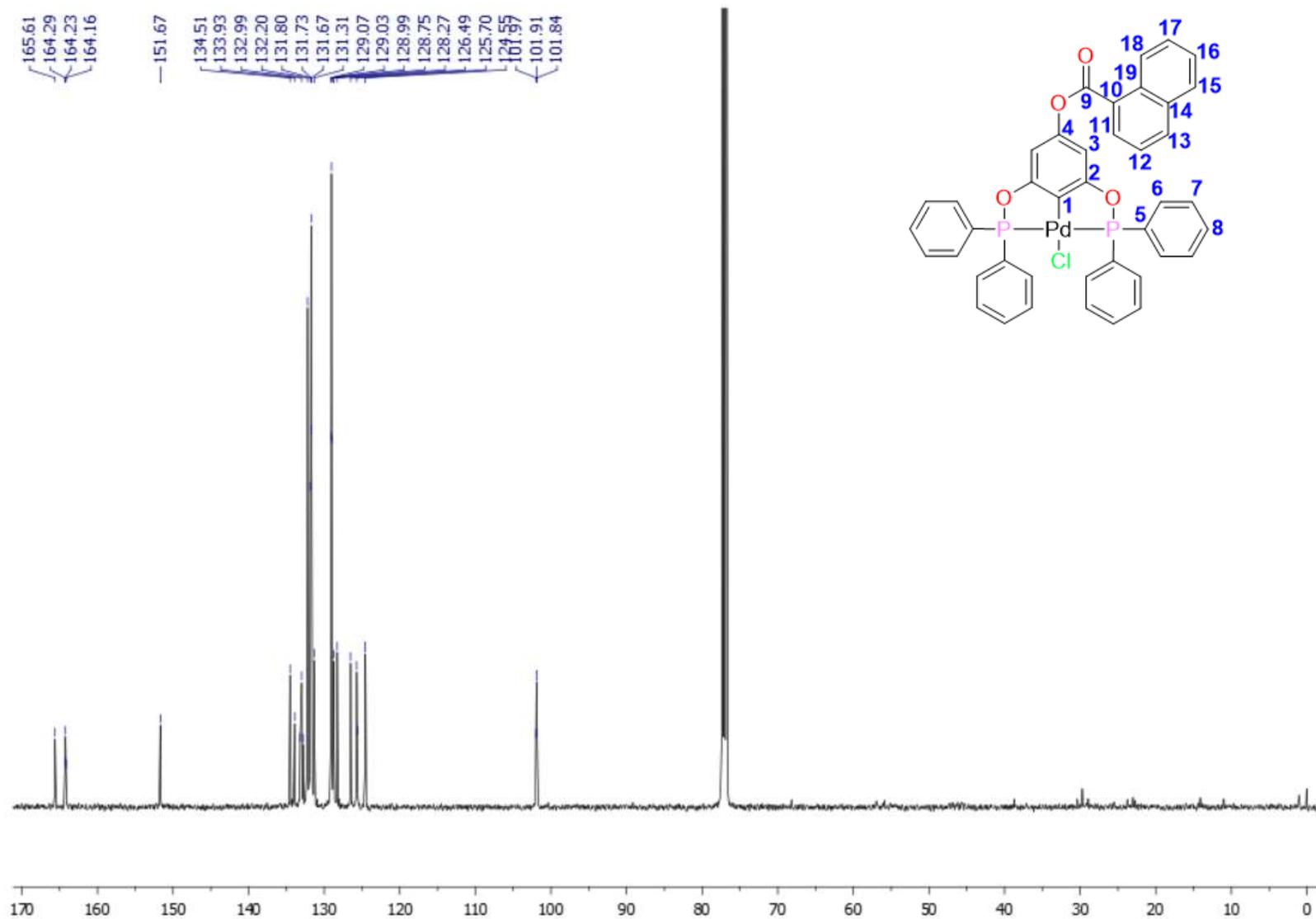


Figura 39. Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN del compuesto **3NaF**

Anexo III

Espectrometría de masas

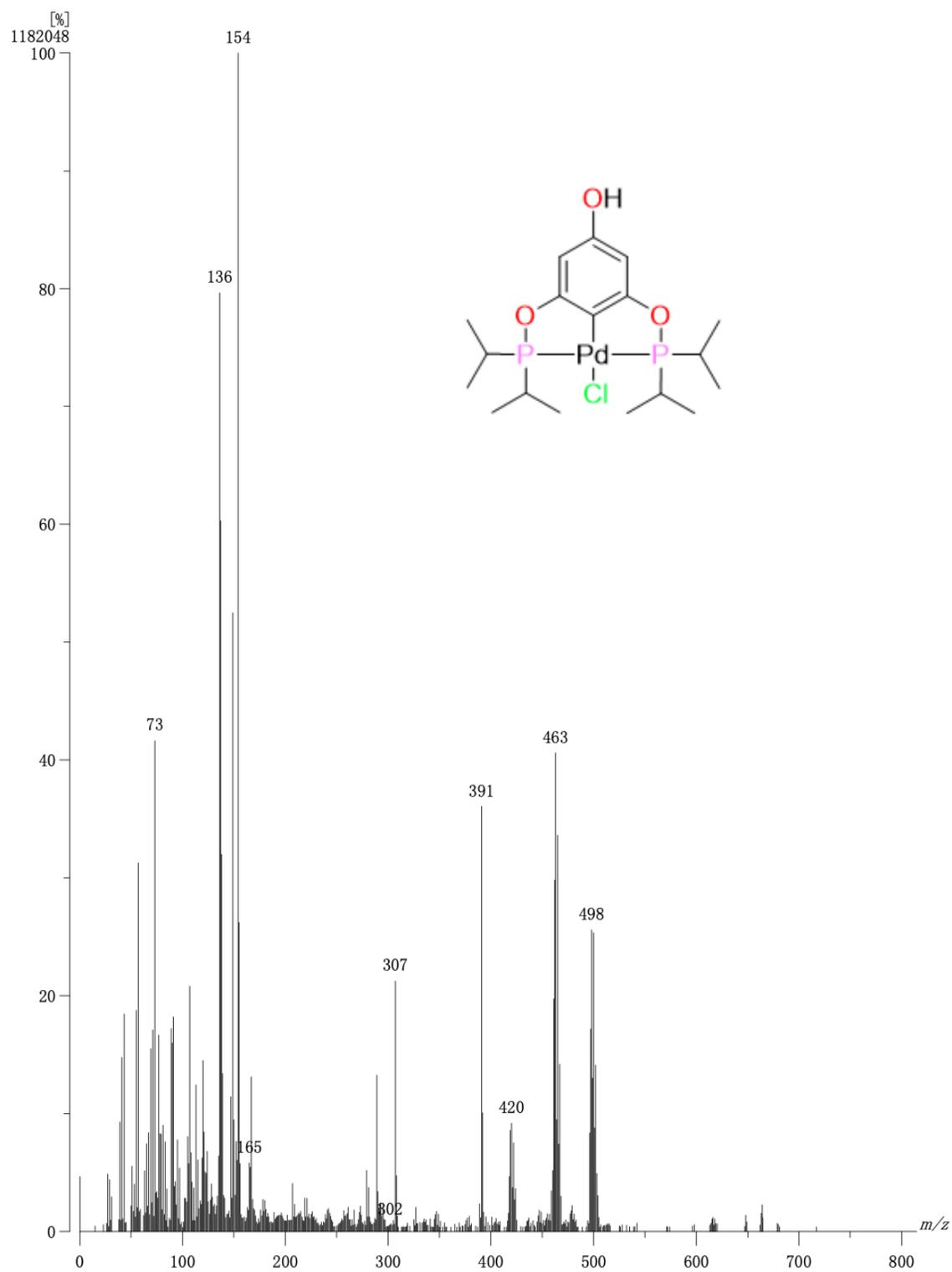


Figura 40. Espectrometría de masas del compuesto 1

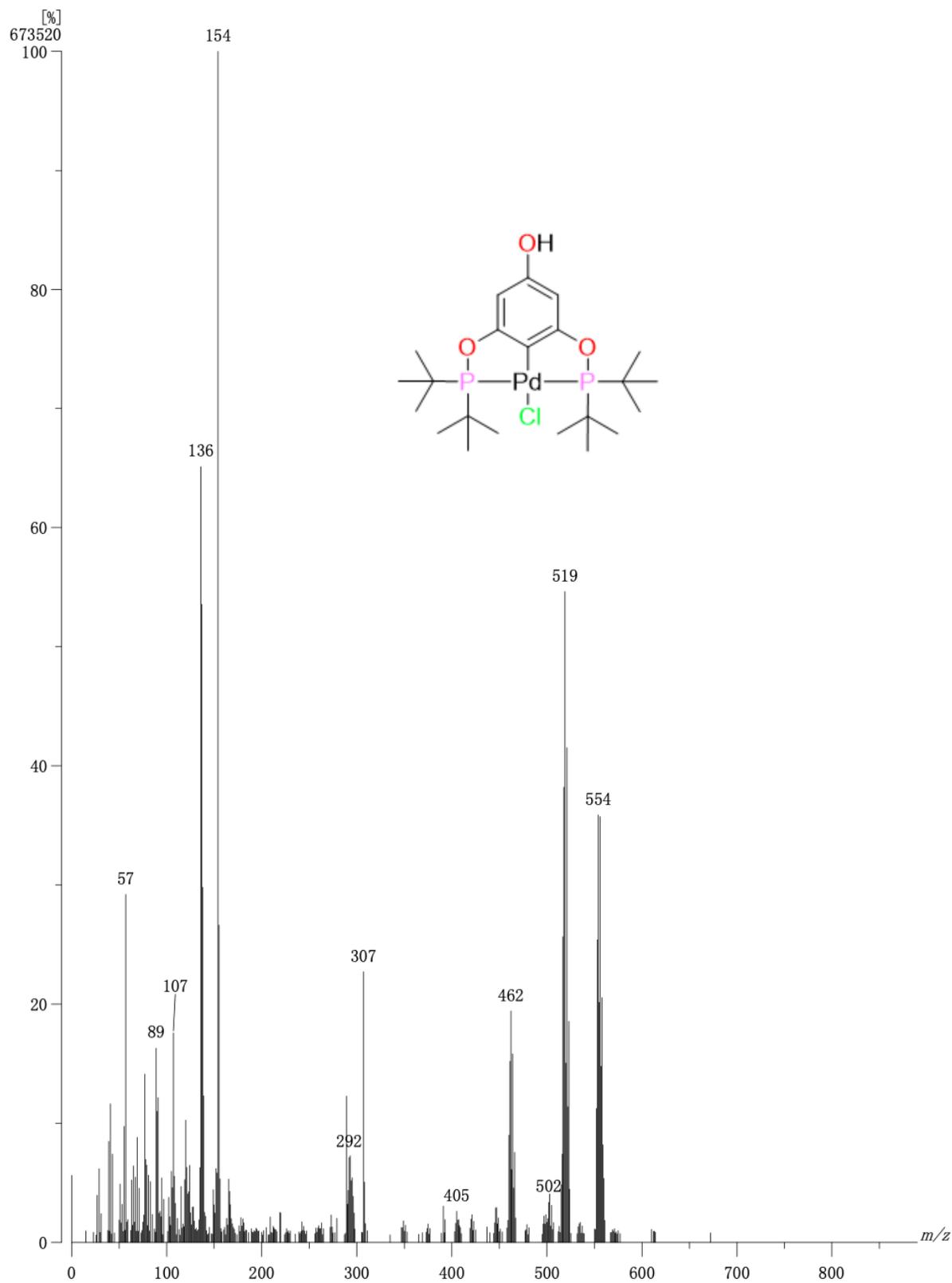


Figura 41. Espectrometría de masas del compuesto 2

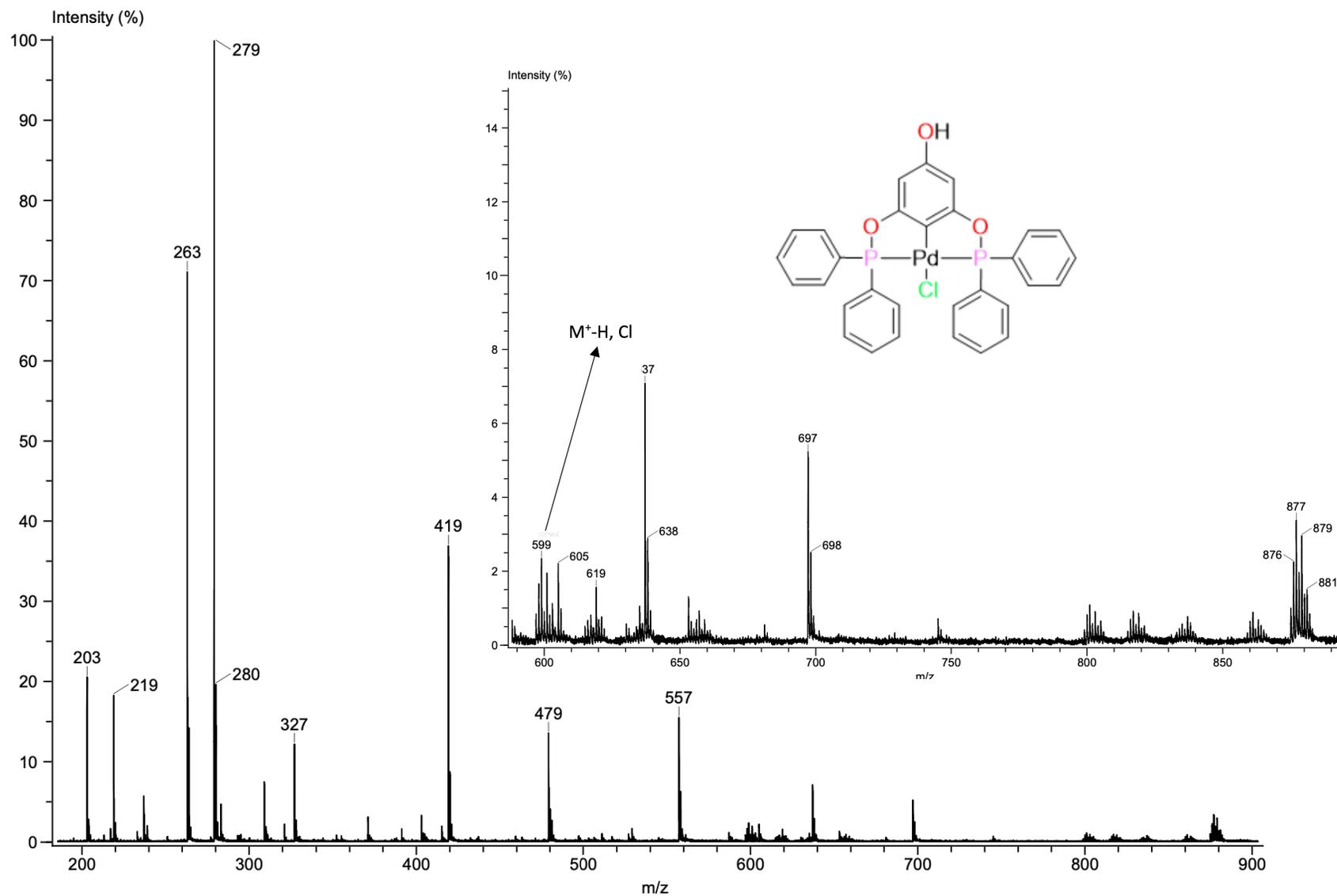


Figura 42. Espectrometría de masas del compuesto 3

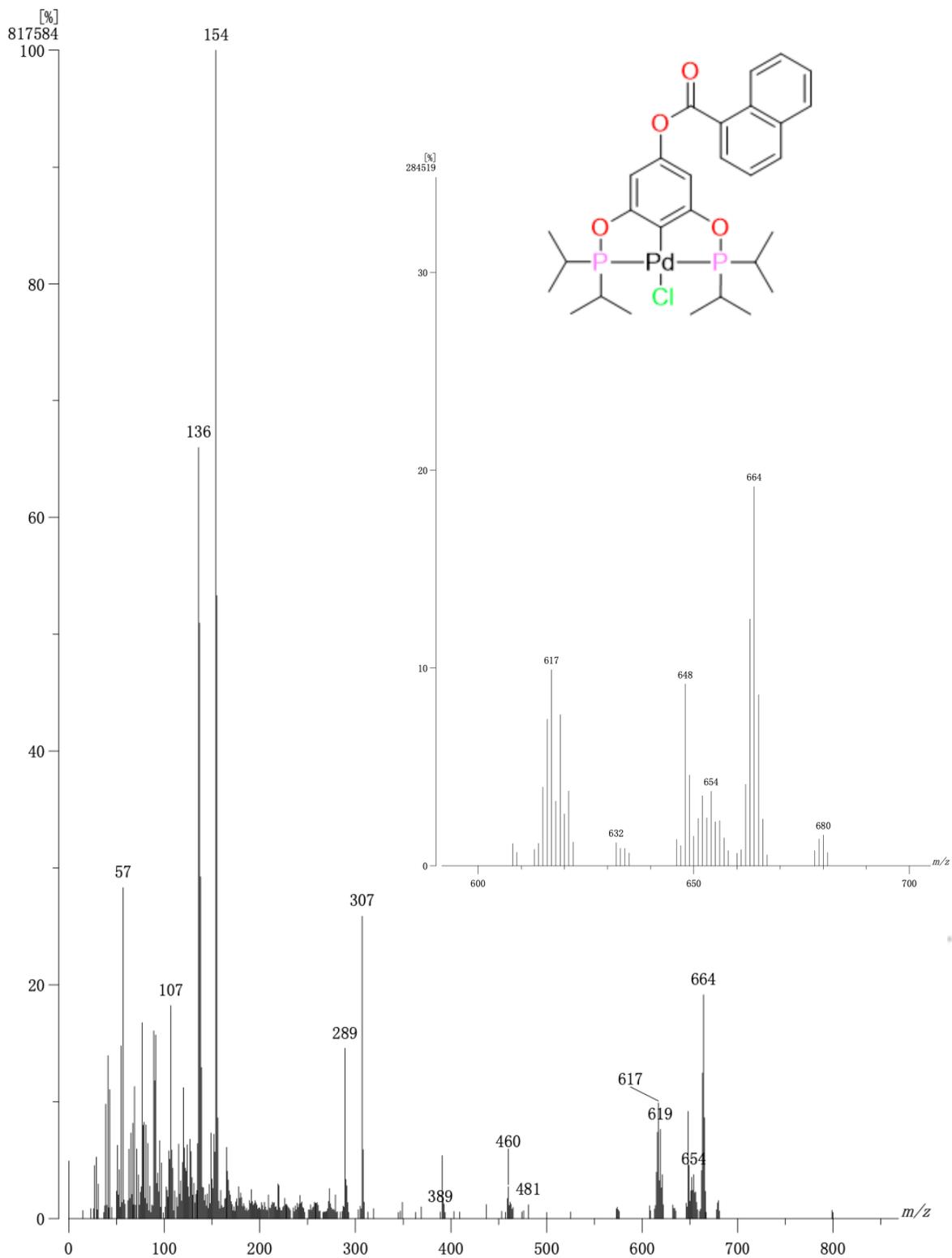


Figura 43. Espectrometría de masas y su ampliación del compuesto **1Naf**

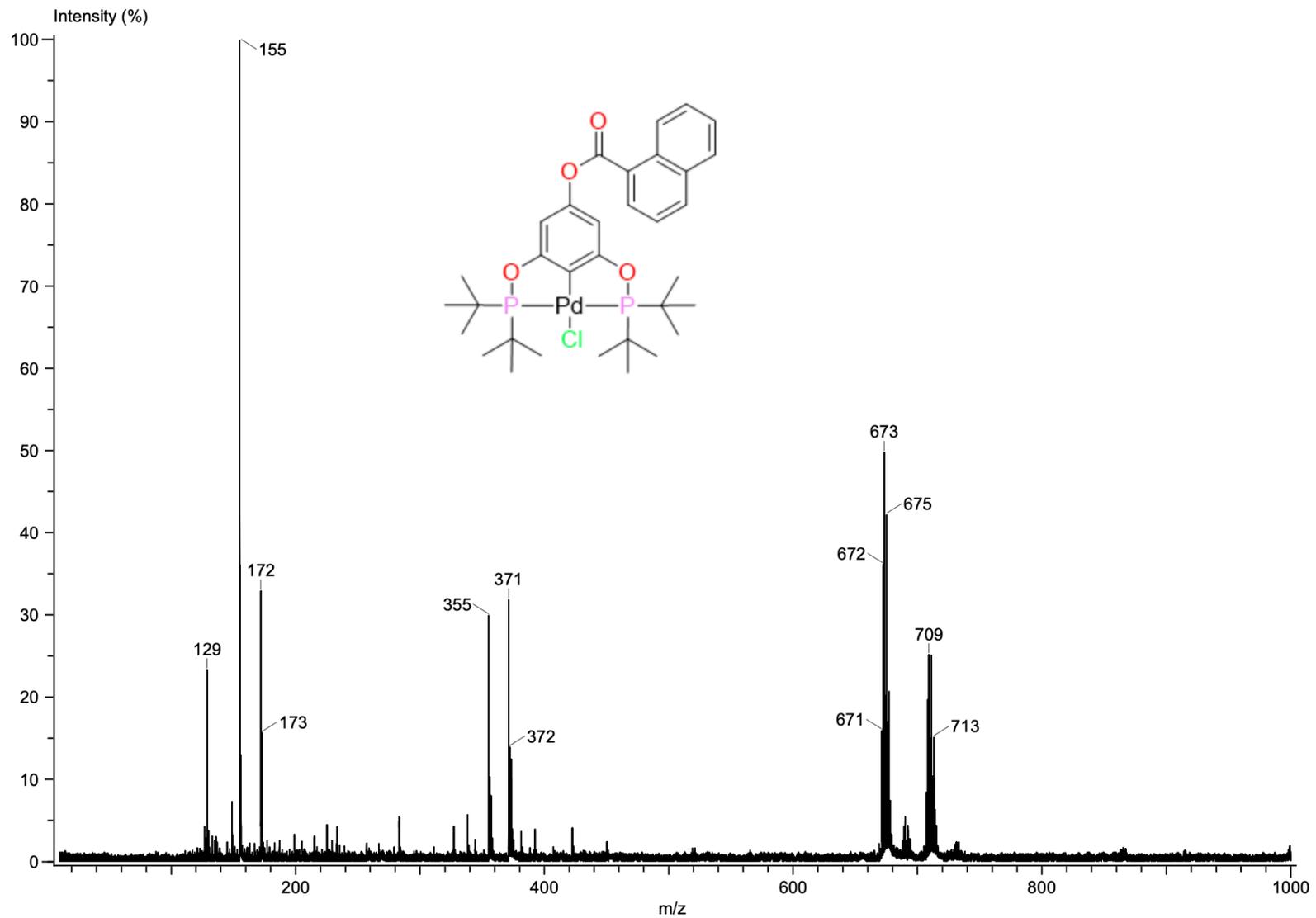


Figura 44. Espectrometría de masas del compuesto 2^{Naf}

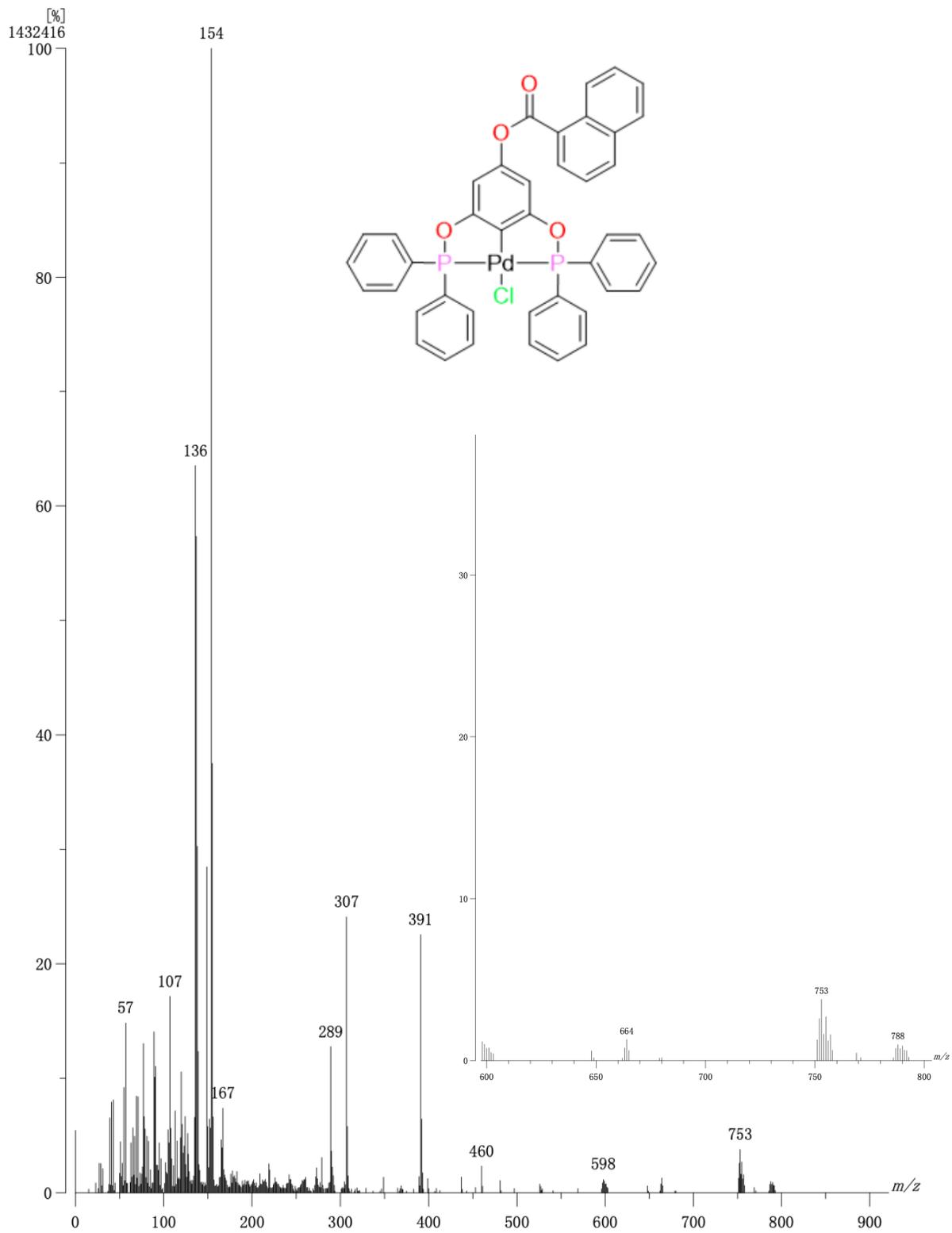


Figura 45. Espectrometría de masas y su ampliación del compuesto 3^{Naf}

Anexo IV

Análisis

cristalográfico

Tabla 3. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **2**

| 2 | |
|---|--|
| Fórmula empírica | C ₂₃ H ₄₃ ClO ₄ P ₂ Pd |
| Peso molecular (uma) | 587.36 |
| Temperatura | 100(2)K |
| Longitud de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Triclínico |
| Grupo espacial | P-1 |
| Dimensiones de la celda unitaria | a=7.8811(2) Å α=105.6750(10)° |
| | b=12.5793(4) Å β=93.2300(10)° |
| | c=14.6962(4) Å γ=103.7140(10)° |
| Volumen | 1351.45(7) Å ³ |
| Z | 2 |
| Densidad (calculada) | 1.443 mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 0.929 mm ⁻¹ |
| F(000) | 612 |
| Tamaño de cristal | 0.202 x 0.182 x 0.141 mm ⁻¹ |
| Rango θ para la colección de datos | 1.914 a 25.397° |
| Rango de los índices | -9<=h<=9, -15<=k<=15, -17<=l<=17 |
| Reflexiones recolectadas | 25014 |
| Reflexiones independientes | 4972 [R(int)=0.0332] |
| Complejitud para θ=25.242° | 99.9% |
| Corrección de absorción | Semiempírica de equivalentes |
| Máx. y min. de transmisión | 0.7452 y 0.6949 |
| Método de refinamiento | Mínimos cuadrados de matriz completa en F ² |
| Datos/restricciones/parámetros | 4972/1/299 |
| Calidad de ajuste a F² | 1.060 |
| Índices R finales [I>2σ(I)] | R1=0.0188, wR2=0.0466 |
| Índices R (todos los datos) | R1=0.0199, wR2=0.0472 |
| Diferencia mayor pico/hueco | 0.378 y -0.256 e. Å ⁻³ |