



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Síntesis, caracterización y actividad citotóxica
de compuestos de platino del tipo
[Pt(dppf)(SAr—F_n)₂]**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA

GERARDO DANIEL CENTENO PLAZA

DIRECTOR DE TESIS

DAVID MORALES MORALES



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX . - 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

Presidente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

Vocal: M. en C. Jorge Luis López Zepeda

Secretario: Dr. David Morales Morales

Primer suplente: Dra. Carmela Crisóstomo Lucas

Segundo suplente: Dra. Lucero González Sebastián

Sitio donde se desarrolló el tema

Laboratorio de Inorgánica 3, Instituto de Química, UNAM

Asesor del tema: Dr. David Morales Morales

Supervisor técnico: Dra. Lucero González Sebastián

Sustentante: Gerardo Daniel Centeno Plaza

Agradecimientos

A CONACyT por el subsidio que me fue otorgado como Ayudante de Investigador (12269) para la realización del presente trabajo.

Índice

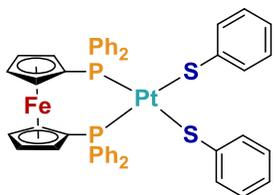
	Símbolos y abreviaturas	I
	Compuestos sintetizados	II
	Introducción	III
1	Antecedentes	1
1.1	El platino	1
1.2	Aplicaciones del platino	4
1.3	Compuestos de coordinación de platino y su actividad biológica	5
1.4	Diseño de compuestos de platino con propiedades anticancerígenas	6
1.5	Mecanismo de acción del cisplatino	8
1.6	Actividad biológica de compuestos organometálicos	11
1.7	El ligante dppf	13
1.7.1	Modos de coordinación del ligante dppf	14
1.8	Compuestos de platino coordinados a ligantes ferrocenilfosfinas y su actividad biológica	17
1.9	Actividad biológica de compuestos fluorados	18
1.10	Actividad biológica de tioles	20
1.11	Compuestos de paladio y oro con ligantes dppf y tiolatos fluorados	21
2	Hipótesis	23
3	Objetivos	24
3.1	Objetivo general	24
3.2	Objetivos particulares	24
4	Resultados	26
4.1	Síntesis de los compuestos precursores	26
4.2	Síntesis de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr—Fn) ₂]	27
4.3	Caracterización de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr—Fn) ₂]	29

4.3.1	Caracterización por resonancia magnética nuclear de protón	29
4.3.2	Caracterización por resonancia magnética nuclear de fósforo	31
4.3.3	Caracterización por resonancia magnética nuclear de flúor	33
4.3.4	Caracterización por resonancia magnética nuclear de carbono	37
4.3.5	Caracterización por espectrometría de masas	39
4.3.6	Caracterización por análisis elemental	41
4.3.7	Caracterización por espectroscopía de infrarrojo	42
4.4	Caracterización por análisis cristalográfico	43
4.4	Evaluación citotóxica de los compuestos [Pt(dppf)(SAr—Fn) ₂]	55
5	Conclusiones	57
6	Referencias	58
7	Procedimiento experimental	61
7.1	Síntesis de [PtCl ₂ (SMe ₂) ₂]	61
7.2	Síntesis de [Pt(dppf)Cl ₂]	61
7.3	Síntesis de [Pt(dppf)(SAr—Fn) ₂]	61
8	Anexos	63
8.1	Anexo 1: Caracterización	63
8.1.1	Caracterización del compuesto F0	63
8.1.2	Caracterización del compuesto F1-orto	66
8.1.3	Caracterización del compuesto F1-meta	69
8.1.4	Caracterización del compuesto F1-para	72
8.1.5	Caracterización del compuesto F2	74
8.1.6	Caracterización del compuesto F4	77
8.1.7	Caracterización del compuesto F5	80
8.2	Anexo 2: Reactivos y equipos utilizados	84

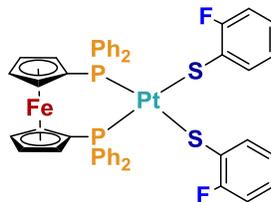
Símbolos y abreviaturas

^1H	Protón
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Carbono desacoplado a protón
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	Flúor desacoplado a protón
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	Fósforo desacoplado a protón
Å	Angstrom
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AE	Análisis elemental
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARNt	Ácido ribonucleico de transferencia
As—As	<i>orto</i> -fenilen-bis-dimetilarsina
ATPasa	Adenosina trifosfatasa
C_6H_5	Fenilo
CH_2Cl_2	Diclorometano
Da	Dalton
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
dppf	1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)
EM	Espectrometría de masas
ESI	Ionización por electrospray
eV	Electrón-volt
h	Hora
$\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$	Tetracloroplatinato de potasio(II)
$[\text{M}]^+$	Ión molecular
m/z	Razón masa-carga
MeOH	Metanol
min	Minuto
Na	Sodio
^nJ	Constante de acoplamiento a n enlaces
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
SAr—F_n	Bencenotriolato fluorado
SMe_2	Dimetilsulfuro
TPAS	<i>orto</i> -fenilen-bis- $\{(\textit{orto}$ - dimetilarsinofenil)metilarsina}
TTCN	1,4,7-tritriaciclonoano

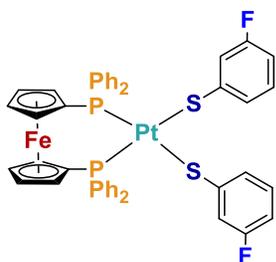
Compuestos sintetizados



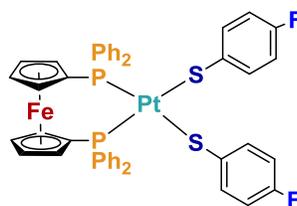
Compuesto F0
 $[Pt(dppf)(SC_6H_5)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(bencenotiolato)platino (II)



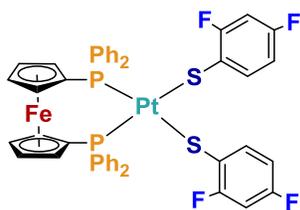
Compuesto F1-orto
 $[Pt(dppf)(SC_6H_4F)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(orto-fluorobencenotiolato)platino (II)



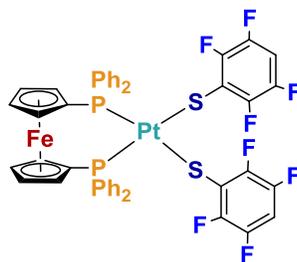
Compuesto F1-meta
 $[Pt(dppf)(SC_6H_4F)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(meta-fluorobencenotiolato)platino (II)



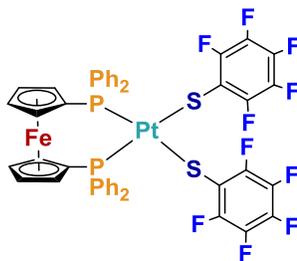
Compuesto F1-para
 $[Pt(dppf)(SC_6H_4F)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(para-fluorobencenotiolato)platino (II)



Compuesto F2
 $[Pt(dppf)(SC_6H_3F_2)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(2,4-difluorobencenotiolato)platino (II)



Compuesto F4
 $[Pt(dppf)(SC_6HF_4)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(2,3,5,6-tetrafluorobencenotiolato)platino (II)



Compuesto F5
 $[Pt(dppf)(SC_6F_5)_2]$
 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-
 bis(pentafluorobencenotiolato)platino (II)

Introducción

El platino es uno de los metales preciosos más utilizados a nivel mundial ya que su uso ha sido esencial en el desarrollo de la ciencia y la tecnología. El descubrimiento de la actividad biológica del cisplatino representa uno de los acontecimientos más importantes en el campo de la medicina y de la química inorgánica. En la actualidad, sólo tres compuestos de platino han sido aprobados clínicamente a nivel mundial (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer en humanos, aunque, a pesar del éxito logrado, estos medicamentos aún presentan efectos adversos considerables, motivo por el cual se ha impulsado el diseño de una gran variedad de compuestos con propiedades anticancerígenas, tema que continúa siendo de gran relevancia para la comunidad científica.

Entre la amplia gama de moléculas con propiedades anticancerígenas se encuentran principalmente compuestos de coordinación con metales como platino, oro, cobre, rutenio, rodio y galio con ligantes a base de nitrógeno y ligantes aniónicos lábiles. Sin embargo, hoy en día se ha diversificado el desarrollo de compuestos con propiedades antineoplásicas con el fin de que sean más efectivos y menos tóxicos. En este contexto, se han sintetizado compuestos organometálicos, lo cual ha roto con el paradigma de la incompatibilidad de este tipo de especies en sistemas biológicos, ampliando de esta manera el panorama de la química organometálica y su aplicación medicinal.

Dentro de las especies organometálicas más utilizadas en el diseño de especies anticancerígenas se encuentran los metallocenos funcionalizados con fosfinas, que han presentado una gran variedad de aplicaciones biológicas.

Por otro lado, se ha estudiado el efecto anticancerígeno de compuestos orgánicos fluorados y tiolados, los cuales han mostrado ser especies altamente bioactivas, permitiendo modular la actividad biológica mediante propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Así, el diseño racionalizado de compuestos de coordinación u organometálicos puede convertirlos en excelentes agentes con propiedades medicinales, y de manera específica, para su aplicación como compuestos anticancerígenos.

Con fundamento en las propiedades que presentan las especies mencionadas anteriormente, y dado el conocimiento que se tiene de la estrecha relación entre la actividad citotóxica de los compuestos de platino y el tipo de ligantes que se encuentran coordinados al mismo, en el presente trabajo se plantea la síntesis y caracterización de compuestos de platino constituidos por las especies dppf y tioles fluorados, con el fin de evaluar los efectos citotóxicos *in vitro* de los mismos en distintas líneas celulares.

1 Antecedentes

1.1 El platino

El platino es un metal blanco grisáceo, maleable y dúctil. Se halla en la naturaleza en distintos minerales generalmente con cobre y níquel, también se encuentra mezclado con otros metales como hierro, iridio, osmio y paladio, entre otros.^{1,2,3}

Los principales proveedores de platino son América del Norte, Rusia y Sudáfrica, siendo este último el mayor productor con aproximadamente el 70% de la producción mundial. La concentración de este metal en los distintos minerales donde se encuentra es aproximadamente de tres partes por millón, por lo que diez toneladas de roca deben ser tratadas para obtener sólo una onza de platino.⁴

El platino ya era conocido y utilizado por artesanos egipcios, griegos y romanos; también lo utilizaban los indígenas de Ecuador en joyería antes de la conquista por España. Antonio de Ulloa conoció el platino como impureza del oro al que en la región llamaban oro blanco o platina (plata pequeña) al cual describió de la siguiente manera:

" piedra de gran resistencia, difícil de romperla o desmenuzarla con la fuerza del golpe sobre el yunque de acero, ni la calcinación la vence, ni hay arbitrio para extraer el metal, sino a expensas de mucho trabajo y costo ".

En 1741 las primeras muestras de este metal fueron llevadas a Europa, donde se comenzó el estudio de sus propiedades.⁵

El platino no se oxida en condiciones ambientales, no obstante, dependiendo de las condiciones reacciona con algunas especies como

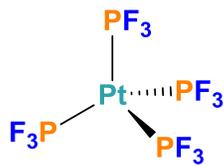
cianuros, halógenos, azufre, plomo y silicio, así como con algunos óxidos básicos fundidos y con ozono. En la Tabla 1.1 se muestran las principales propiedades químicas y físicas del platino.^{5,7}

Tabla 1.1 – Propiedades del platino.

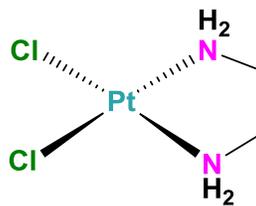
Propiedad	Valor
Configuración electrónica	[Xe]4f ¹⁴ 5d ⁹ 6s ¹
Estructura cristalina	ccc (A1)
Número atómico	78
Masa atómica (Da)	195.08
Densidad (20°C) (g/cm ³)	21.45
Punto de fusión (°C)	1769
Punto de ebullición (°C)	4170
Electronegatividad (Pauling)	2.28
Radio metálico (Å)	1.39
Radio covalente (Å)	1.31
Afinidad electrónica (eV)	2.12
Energía de sublimación (20°C) (kcal/mol)	121.6
Abundancia isotópica (%)	
¹⁹⁴ Pt	32.90
¹⁹⁵ Pt	33.80
¹⁹⁶ Pt	25.30

El platino se puede encontrar en distintos estados de oxidación que van desde Pt(0) hasta Pt(VI), siendo Pt(II) y Pt(IV) los estados de oxidación más comunes y estables. Los compuestos de Pt(II) generalmente se encuentran en geometrías cuadradas y como especies de 16e⁻. Por otro lado, la estabilidad de los compuestos de Pt(IV) se atribuye a la baja energía de ionización y a la gran fuerza de los enlaces que se da entre el platino y los ligantes; habitualmente son especies octaédricas de 18e⁻, de bajo espín y diamagnéticas.⁸

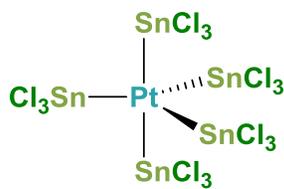
Ejemplos representativos de compuestos de platino en distintos estados de oxidación y geometrías se presentan en la Figura 1.1 y en la Tabla 1.2.^{7,4}



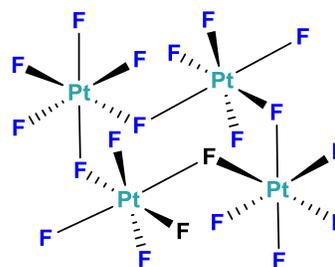
[Pt(PF₃)₄]



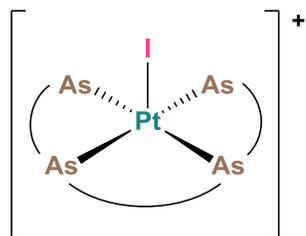
[Pt(en)Cl₂]



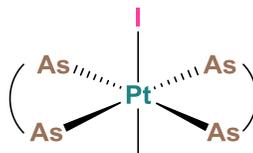
[Pt(SnCl₃)₅]³⁻



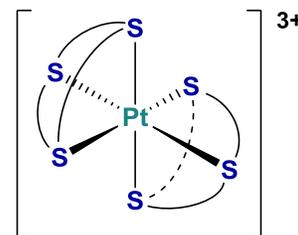
[PtF₅]_n



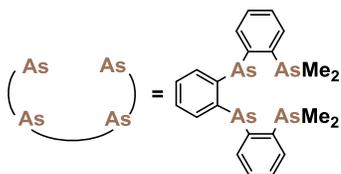
[Pt(TPAS)I]⁺



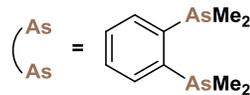
[Pt(As-As)₂I₂]



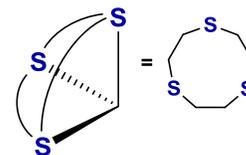
[Pt(TTCN)₂]³⁺



TPAS



As - As



TTCN

Figura 1.1 — Estructuras del platino en sus distintos estados de oxidación

Tabla 1.2 — Estados de oxidación y geometrías del platino.

Estados de oxidación	Número de coordinación	Geometría	Compuesto
Pt(0)	4	tetraedro	[Pt(PF ₃) ₄]
Pt(I)	4	cuadrado plana	[(C ₅ H ₅)Pt(CO) ₂]
Pt(II)	4	cuadrado plana	[Pt(en)Cl ₂]
	5	bipirámide trigonal	[Pt(SnCl ₃) ₅] ³⁻
	5	pirámide tetragonal	[Pt(TPAS)I]I
	6	octaedro distorsionada	[Pt(As-As) ₂ I ₂]
Pt(III)	4	octaedro	[Pt(TTCN) ₂] ³⁺
Pt(IV)	6	octaedro	[PtCl ₆] ²⁻
Pt(V)	6	octaedro	[PtF ₅] _n
Pt(VI)	6	octaedro	PtF ₆

1.2 Aplicaciones del platino

El platino ha tenido un papel crucial en el desarrollo de la ciencia. Ha sido empleado en el desarrollo del telégrafo, lámparas incandescentes, manufactura de componentes eléctricos, películas magnéticas de discos duros, aleaciones utilizadas para la fabricación de materiales de vidrio y utensilios de laboratorio, joyería, electrodos, sensores y termopares. Es empleado como aditivo de los carburantes para impulsar la combustión y reducir las emisiones del motor, y como catalizador en la producción de elementos biodegradables para los detergentes domésticos. Los compuestos de platino son casi inusuales en catálisis homogénea pero son importantes catalizadores en sistemas heterogéneos. El negro de platino, el platino soportado directamente sobre un soporte de carbono, sílica o alúmina, los óxidos de platino y los compuestos organometálicos de platino son excelentes catalizadores en reacciones de reducción y en reacciones de oxidación de amoníaco para generar ácido nítrico. Sin embargo, una de las

aplicaciones más importantes del platino es en el campo de la medicina, especialmente, en el tratamiento de cáncer debido a su alta respuesta antiproliferativa.^{3,9,12}

1.3 Compuestos de coordinación de platino y su actividad biológica

En 1844 Michele Peryone sintetizó cisplatino por primera vez al estudiar la reactividad de la sal verde de Magnus ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4][\text{PtCl}_4]$), que era descrita entonces por la fórmula $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, notando la presencia de dos productos, uno verde (sal de Magnus) y otro amarillo ($[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ cisplatino), el cual fue considerado isomérico a la sal de Magnus pero con propiedades distintas. La estructura del cisplatino fue explicada sesenta años más tarde por Alfred Werner.^{11,12} Posteriormente, Barnett Rosenberg descubrió de forma azarosa que los complejos de platino *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (*cis*-diamino dicloroplatino(II)) y *cis*- $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$ (*cis*-diaminotetracloroplatino (IV)) eran capaces de inhibir la división celular. Desde entonces, una gran variedad de compuestos derivados de platino han sido sintetizados y evaluados como potenciales agentes anticancerígenos, siendo el cisplatino el más estudiado. Hasta la fecha, sólo tres medicamentos a base de platino han sido aprobados a nivel mundial como anticancerígenos: el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino (Figura 1.2).^{12,14}

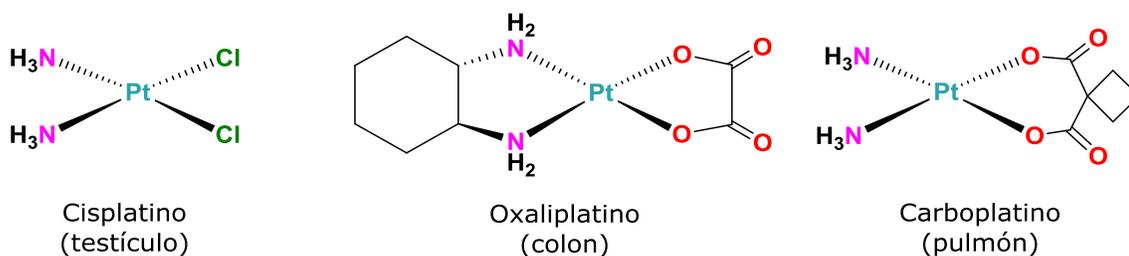


Figura 1.2 – Compuestos anticancerígenos de platino aprobados mundialmente para el tratamiento de distintos tipos de cáncer

Cabe mencionar que existen otros tres compuestos también aprobados para su uso en humanos en distintos países de Asia: el nedaplatino (Japón), el lobaplatino (China) y el heptaplatino (Corea) (Figura 1.3).^{12,14}

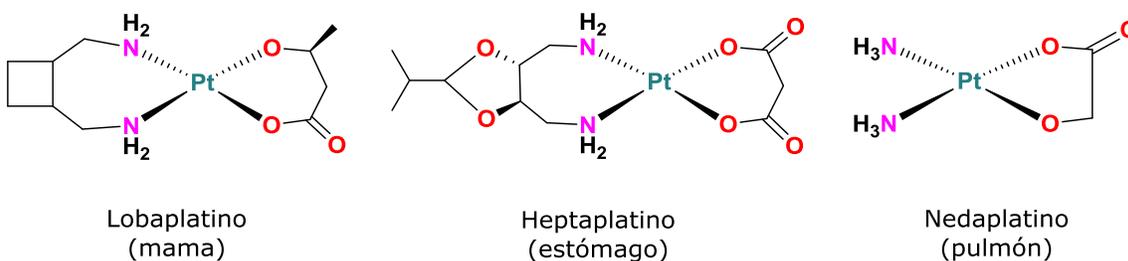


Figura 1.3 – Compuestos anticancerígenos de platino aprobados en Asia para el tratamiento de distintos tipos de cáncer

1.4 Diseño de compuestos de platino con propiedades anticancerígenas

Un agente anticancerígeno de platino está constituido principalmente por ligandos no salientes, ligandos lábiles y ligandos axiales, los cuales juegan un papel primordial en el mecanismo de acción del compuesto anticancerígeno. Además, la modulación de las propiedades químicas de

los ligantes permite modificar la lipofilidad y la solubilidad de un compuesto con actividad citotóxica (Figura 1.4).¹⁵

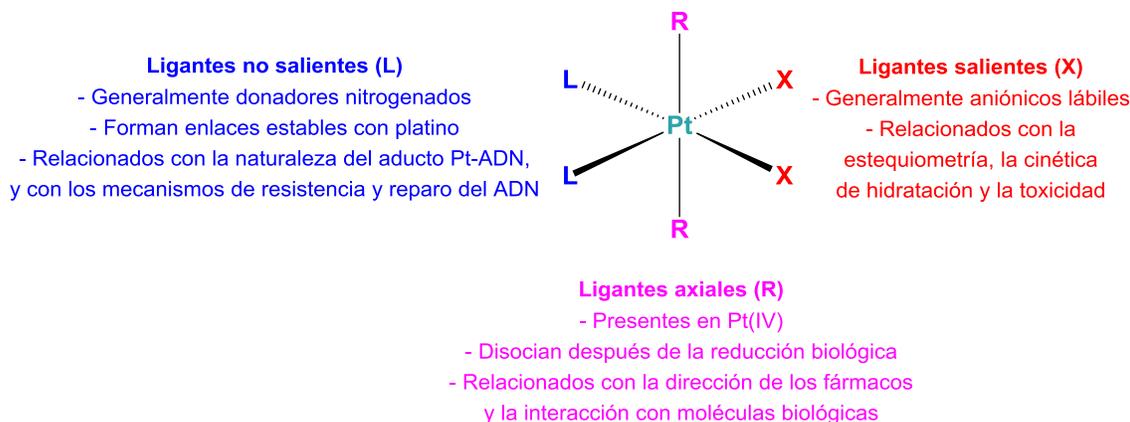


Figura 1.4 – Diseño de compuestos anticancerígenos de platino

Entre los principales factores que limitan la eficiencia de un compuesto anticancerígeno están la baja solubilidad en agua, la baja selectividad y la alta toxicidad por las reacciones no deseables entre el fármaco y las moléculas biológicas de carácter nucleofílico que se encuentran en el medio.¹² Así, el incremento de la solubilidad de los compuestos de platino se ha logrado por el reemplazo de los ligandos cloruro por ligandos carboxilato quelantes, tales como ciclobutano-1,1-dicarboxilato, oxalato y glicolato (Figura 1.5), y por la oxidación de Pt(II) a Pt(IV) para formar especies de platino(IV) dihidroxo.¹³

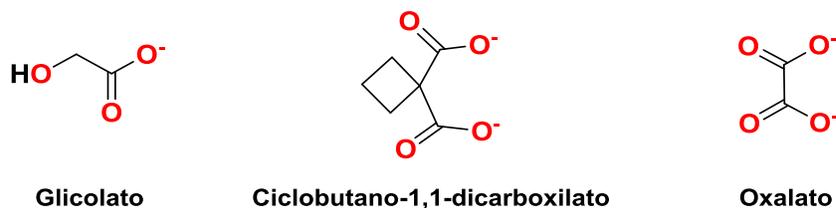


Figura 1.5 – Ligandos carboxilato.

Por otro lado, anteriormente se pensaba que los únicos compuestos activos eran aquellos con ligantes aminas orientados en posición *cis* y ligantes semilabiles en las otras posiciones. Sin embargo, hoy en día, existen compuestos con otras características que han mostrado actividad anticancerígena en tumores que son resistentes al cisplatino, como compuestos con tres aminas y un cloro (Figura 1.6.b), compuestos *trans* (Figura 1.6.a) que resultan más activos que sus análogos *cis*, complejos enlazados a unidades biológicamente activas como estrógenos, y compuestos multinucleares (Figura 1.6.c), entre otros.¹⁴

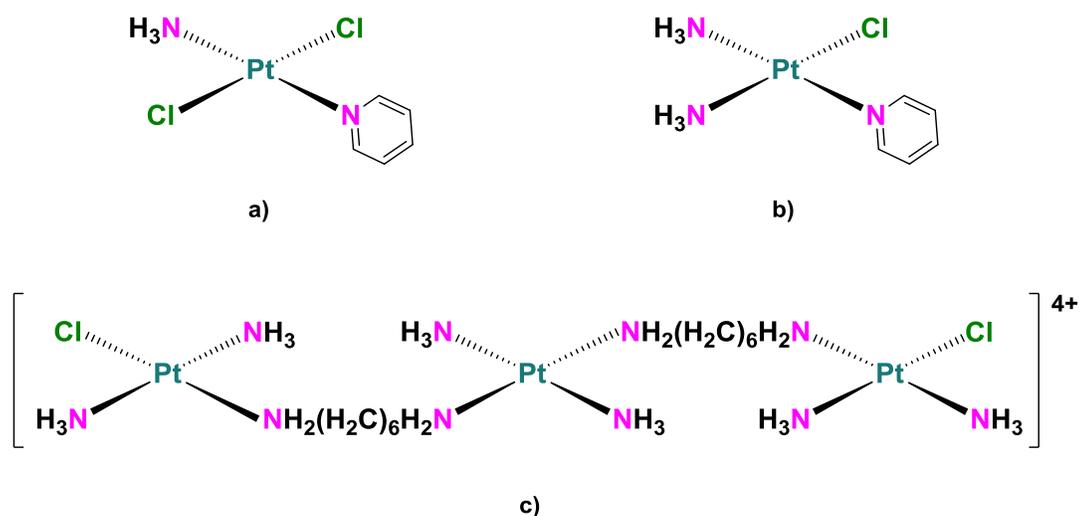


Figura 1.6 – Compuestos anticancerígenos de platino no convencionales

1.5 Mecanismo de acción del cisplatino

El mecanismo de acción general de un compuesto anticancerígeno de platino involucra cuatro pasos principalmente: absorción celular, hidratación/activación, enlazamiento al ADN y daño en el ADN que conduce a la muerte celular. La absorción celular se lleva a cabo por dos

vías, por difusión pasiva a través de la membrana y por transporte activo por medio de proteínas membranales.

La geometría que presenta el cisplatino (plano cuadrado) facilita la sustitución de ligantes para que éste pueda coordinarse al ADN y dañar a la célula. Así, en el cisplatino el intercambio de iones cloruro por moléculas de agua debe llevarse a cabo antes de que éste se coordine al ADN. Diferentes estudios sobre el mecanismo de acción indican que en el torrente sanguíneo el intercambio de iones cloruro por moléculas de agua no se lleva a cabo, debido a que hay una alta concentración de iones cloruro en el medio ($\sim 100\text{mM}$), por lo que el cisplatino se mantiene en su forma original hasta entrar al citoplasma donde la concentración de iones cloruro es baja ($4\text{--}10\text{ mM}$) y se puede llevar a cabo la hidratación formando *cis*- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$.

Una vez formado el complejo hidratado *cis*- $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$, éste puede entrar al núcleo e interactuar con una base heterocíclica del ADN. El efecto citotóxico es mediado por aductos que se forman entre el platino y los sitios más nucleofílicos en el ADN (purina, guanina y adenina). La sustitución sucede de manera secuencial, formando monoadductos primeramente por la sustitución de la molécula de agua por una base nitrogenada púrica; posteriormente el cloruro remanente es sustituido por otra base nitrogenada formando enlaces cruzados con el ADN. De esta manera, el platino se une al ADN distorsionando su estructura y ocasionando la inhibición de réplica y de transcripción, conduciendo finalmente a la muerte celular.^{12,16,17} En la Figura 1.7 se muestra el mecanismo de acción del cisplatino.¹⁵ Uno de los problemas más frecuentes que presentan los fármacos a base de platino es que este metal es una especie blanda y tiende a formar enlaces estables con compuestos que contienen azufre como tioéteres y tioles (metioninas y cisteínas), por lo que gran cantidad del medicamento suministrado en el torrente sanguíneo no llega al tumor y produce efectos secundarios.¹⁴

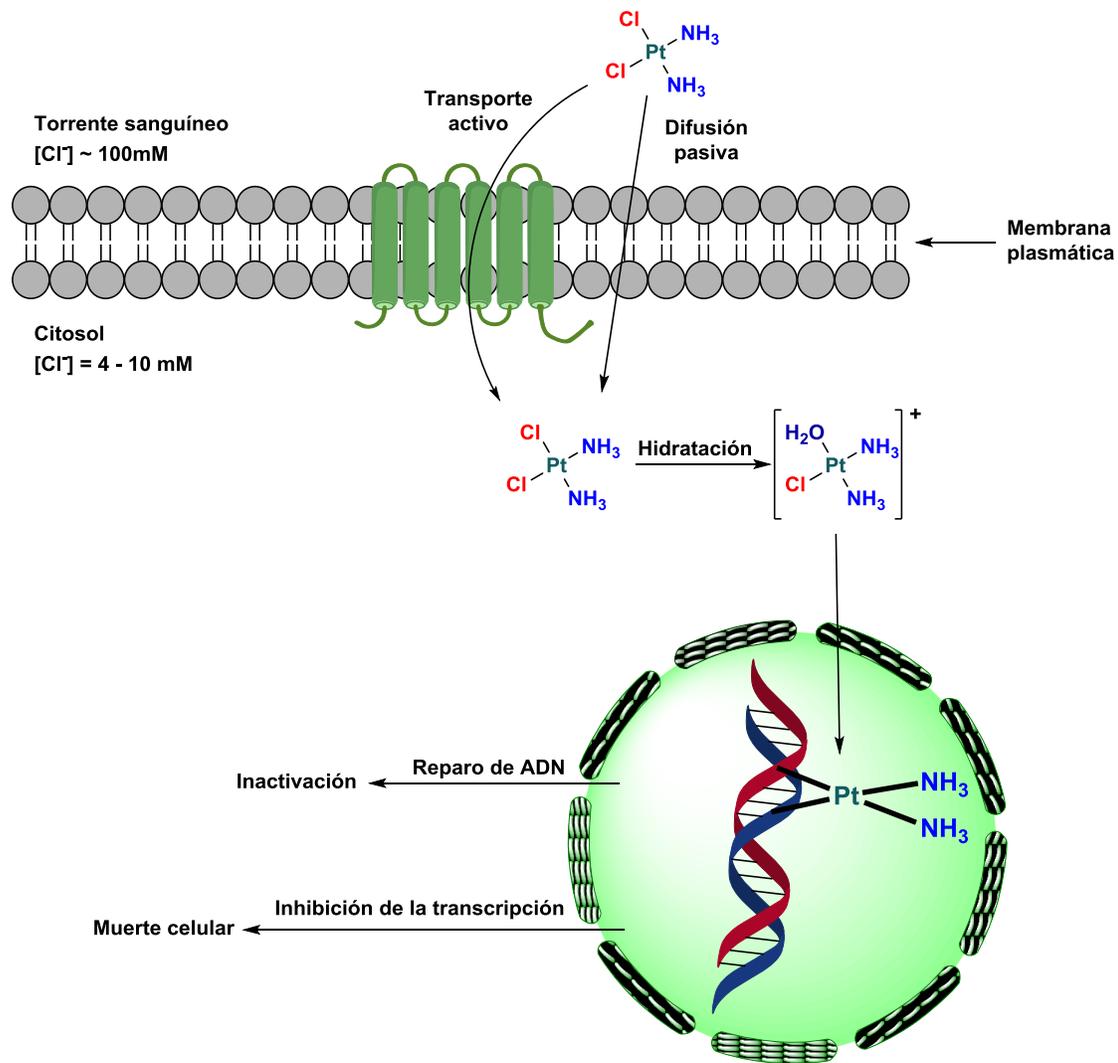


Figura 1.7 – Mecanismo de acción del cisplatino

Finalmente, cabe mencionar que el ADN nuclear no es el único blanco del cisplatino, también lo son componentes celulares tales como el ARNt y el ARNm, y otras enzimas clave. Otros mecanismos de citotoxicidad del cisplatino incluyen daño mitocondrial, disminución de la actividad ATPasa y alteración de los mecanismos de transporte celular.^{12,14}

Por lo mencionado anteriormente, se han sintetizado y estudiado otros agentes anticancerígenos con distintos centros metálicos como oro, cobre, cobalto, galio, cromo, entre otros, con el objetivo de que presenten un

grado similar o mejor de efectividad antiproliferativa y menores efectos nocivos que los compuestos anticancerígenos de platino. Así, tomando en cuenta la semejanza de carga-radio entre las especies de Ga(III) y Fe(III), se han diseñado compuestos de galio capaces de llevar a cabo importantes procesos biológicos similares a los efectuados por compuestos de hierro. Un ejemplo de una especie con propiedades antibacteriales, antimicóticas y anticancerígenas (cáncer de hueso, de ovario y de mama), es el compuesto de galio(III) $[GaL_2]Y$ ($Y = PF_6^-, NO_3^-$; $HL = N,N$ -dimetiltiosemicarbazona) (Figura 1.8).^{18,19}

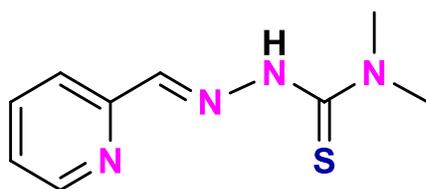


Figura 1.8 – *N,N*-dimetiltiosemicarbazona

1.6 Actividad biológica de compuestos organometálicos

Los compuestos organometálicos tienen propiedades fisicoquímicas únicas que han dado lugar a diversas aplicaciones en catálisis, síntesis, materiales y óptica, principalmente.^{20,21} Anteriormente se pensaba que este tipo de compuestos eran incompatibles con sistemas biológicos, sin embargo, algunas de sus propiedades como diversidad estructural, intercambio de ligantes, actividad catalítica y redox, han permitido extender sus aplicaciones al área de la medicina.²¹ Dos ejemplos de compuestos organometálicos con actividad biológica se muestran en la Figura 1.9.^{19,22}

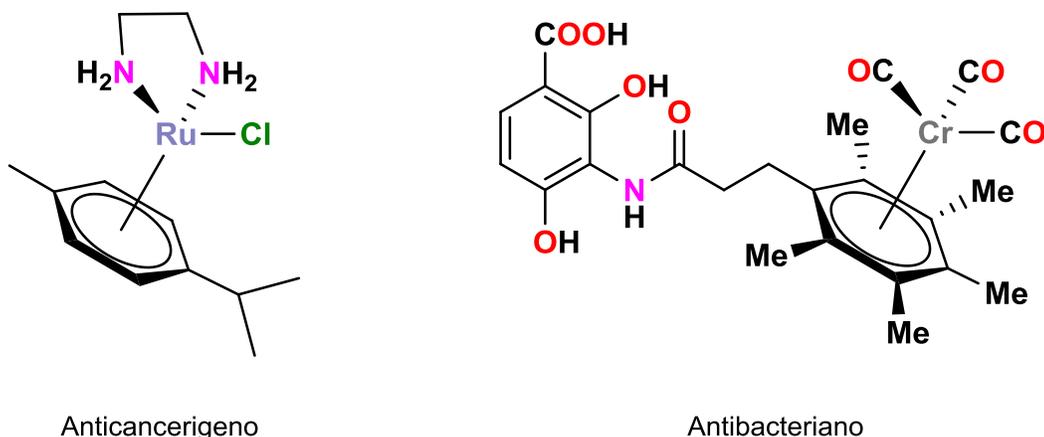


Figura 1.9 – Compuestos organometálicos con actividad biológica

Dentro de los ligantes más empleados en el área de organometálica están los metallocenos, los cuales poseen propiedades fisicoquímicas únicas por lo que pueden ser utilizados como ferromagnetos, sensores moleculares y como agentes electroquímicos. También presentan actividad biológica siendo empleados en la química medicinal como anticancerígenos, antimicóticos y en medicamentos para el tratamiento de úlceras, artritis, entre otras enfermedades.²¹

Maeir y Köpf fueron los primeros en establecer la potencial aplicación de los metallocenos como anticancerígenos, quienes descubrieron que los haluros de metalloceno eran activos en una amplia variedad de tumores cancerígenos tanto en roedores como en humanos. Dichas investigaciones mostraron que estos haluros presentaban una menor citotoxicidad comparada a la del cisplatino. Así se revolucionó la idea de fármacos a base de metales distintos al platino, y el concepto de incompatibilidad de compuestos organometálicos con medios fisiológicos y su imposibilidad de tener aplicaciones medicinales y biológicas. Metales como titanio, estaño, rutenio, paladio, germanio, entre otros, se han estudiado con el fin de evaluar su actividad citotóxica, mecanismos de acción y efectos secundarios. Los metallocenos del tipo Cp_2MX_2 ($M = Ti, V, Nb, Zr$ y Mo)

(Figura 1.10), han mostrado actividad citotóxica contra una gran variedad de células tumorales presentando una menor toxicidad que la del cisplatino.^{23,24}

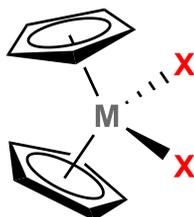


Figura 1.10 – Estructura general de un halogenuro metallocénico

Algunos metallocenos tienen actividad biológica formando aductos o productos de condensación con moléculas biogénicas como carbohidratos, péptidos y nucleobases.²⁵

Los metallocenos también han sido modificados para lograr una mejor actividad biológica siguiendo principalmente dos estrategias:

- a) Por el reemplazo de haluros con ligantes auxiliares que puedan modular la solubilidad, la actividad y la estabilidad biológica en medio acuoso.
- b) Por la funcionalización del ciclopentadienilo.²¹

1.7 El ligante dppf

Una de las aplicaciones del ferroceno es su funcionalización con ligantes tipo fosfina. Las fosfinas y sus derivados son ampliamente utilizados como ligantes en muchos compuestos organometálicos debido a su abundancia y gran reactividad.²⁶ Cuando se lleva a cabo la funcionalización del ferroceno con fosfinas para formar compuestos del tipo 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) (dppf), se puede utilizar como ligante para

sintetizar compuestos organometálicos con una amplia gama de metales; la incorporación de la entidad ferrocénica en dichos complejos metálicos incrementa de forma sustancial la reactividad, debido a que el ligante dppf posee un gran impedimento estérico, ángulo de mordida grande y una alta estabilidad.²⁷ Además, los ligantes ferrocenilfosfinas pueden ser quirales y no quirales; el mejor ejemplo conocido de una fosfina no quiral es el ligante dppf.

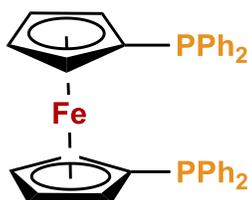


Figura 1.11 – Estructura del ligante dppf

La versatilidad de coordinación del dppf es una de las ventajas que ofrece este ligante, con lo cual se puede modular la demanda estérica de los compuestos metálicos. Las propiedades electrónicas, basicidad y acidez del ligante dppf puede ser modificada por los grupos funcionales unidos directamente a la fosfina.²⁸ Las características del ligante dppf han permitido obtener compuestos organometálicos con numerosas aplicaciones en transformaciones orgánicas, catálisis homogénea, como reacciones de acoplamiento C—C, acoplamiento cruzado, hidrogenación asimétrica, transferencia de hidrógeno, hidrosilación y alquilación alílica.²⁷

1.7.1 Modos de coordinación del ligante dppf

El dppf actúa principalmente como un ligante difosfina η^2 en compuestos mononucleares y polinucleares. Sin embargo, también se ha encontrado

coordinado η^1 como en los compuestos del tipo $M(\eta^1\text{-dppf})(\text{CO})_5$ ($M = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$) (Figura 1.12.a). Normalmente no ocurre interacción directa del tipo centro metálico—hierro ferrocénico enlazado a la fosfina, sin embargo se ha observado este tipo de interacción en el compuesto mononuclear $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{PPh}_3)][\text{BF}_4]_2$ (Figura 1.12.b).²⁸

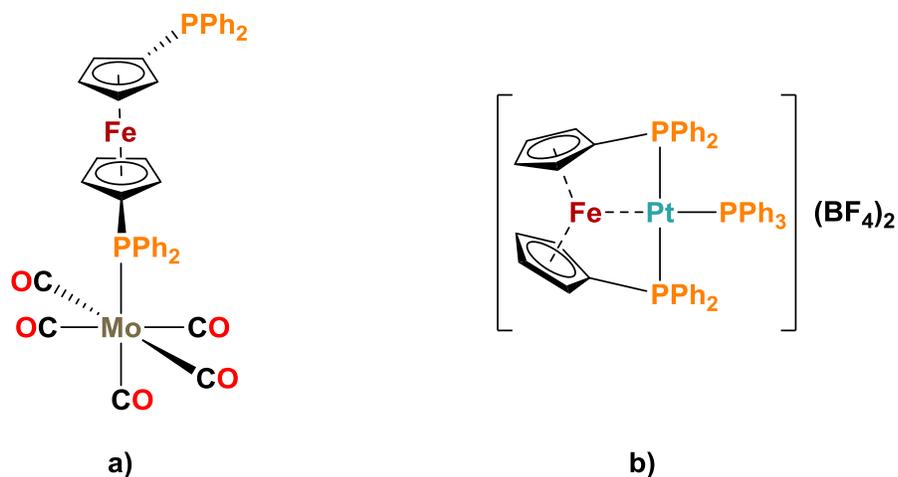


Figura 1.12 – Interacciones no convencionales del ligante dppf

El ligante dppf también tiene la habilidad de formar compuestos multinucleares por medio de enlaces tipo puente (Figura 1.13).

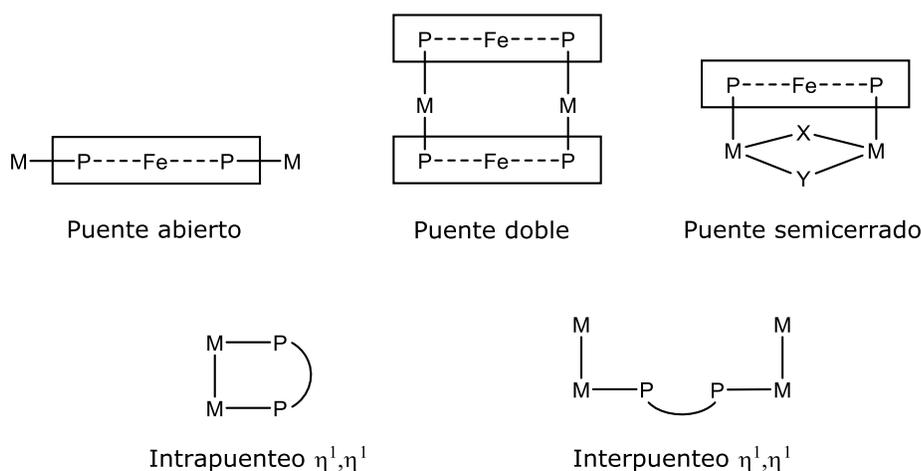


Figura 1.13 – Modos de puenteo del ligante dppf

Las ferrocenilfosfinas poseen una importante característica que es la movilidad de los anillos ciclopentadienilo; ésta permite modificar la tensión de los ángulos (Figura 1.14) entre los enlaces resultantes al coordinarse las ferrocenilfosfinas a los metales.²⁸

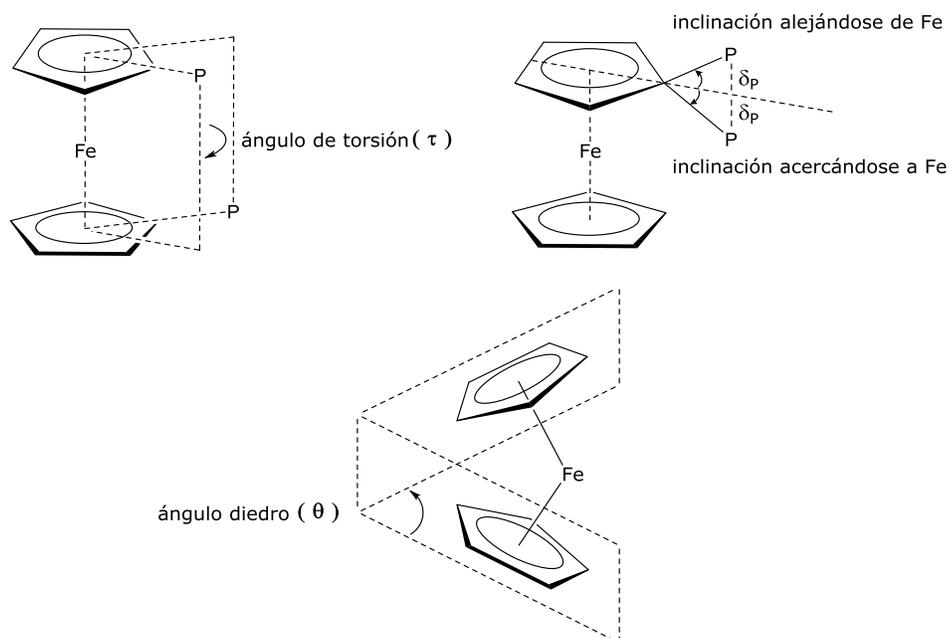


Figura 1.14 – Movilidad de los anillos en el ligante dppf

Algunas conformaciones geométricamente regulares en términos del ángulo de torsión se muestran en la Figura 1.15.

eclipsado sinperiplanar	alternado sinclinal	eclipsado sinclinal	alternado anticlinal	eclipsado anticlinal	alternado antiperiplanar
0°	36°	72°	108°	144°	180°

Figura 1.15 – Modos conformacionales de los anillos del ligante dppf

1.8 Compuestos de platino coordinados a ligantes ferrocenilfosfinas y su actividad biológica

La mayor parte de los compuestos de platino coordinados al dppf han sido aplicados en las áreas de electroquímica, luminiscencia y medicina.^{29,30,31} Generalmente, los compuestos de platino con el ligante dppf han sido diseñados con el objetivo principal de estudiar sus propiedades biológicas.³² Un ejemplo de ello es el compuesto $[\text{Pt}_2(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppf})]$, el cual presentó actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer de ovario, pulmón y colon (Figura 1.16). El compuesto $[\text{Pt}_2(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppf})]$ contiene al ligante dppf como espaciador de dos centros de platino, la esfera de coordinación se completa con ligantes ciclometalados ($\text{C}^{\wedge}\text{N}$), en donde el carbono se encuentra *trans* al ligante cloruro, lo que incrementa el carácter disociativo de este último, factor comúnmente utilizado en agentes antitumorales.²⁰

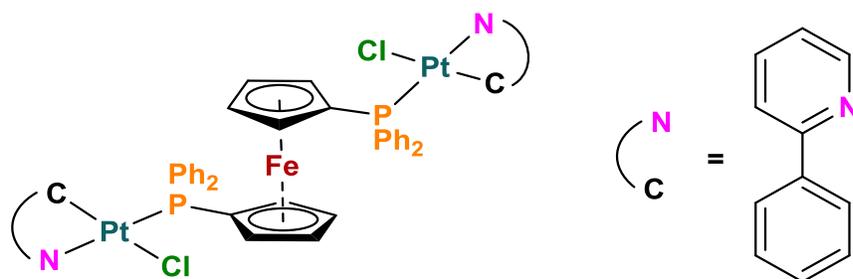


Figura 1.16 – Estructura del compuesto $[\text{Pt}_2(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2\text{Cl}_2(\mu\text{-dppf})]$

Otros ejemplos de compuestos de platino con ligantes tipo difosfinoferroceno quirales (Walphos y Josiphos) que han mostraron actividad citotóxica con selectividad moderada son ilustrados en la Figura 1.17.²⁶

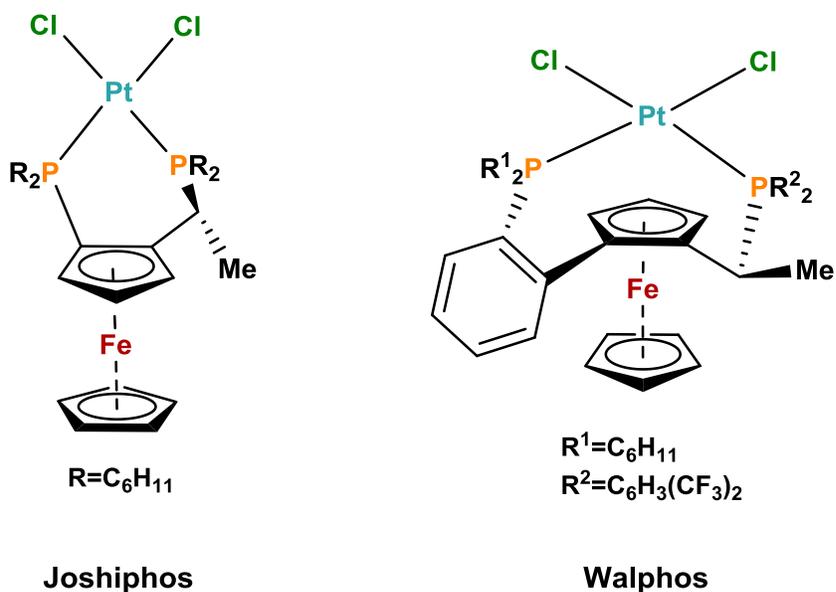


Figura 1.17 – Compuestos anticancerígenos de platino con ligantes ferrocenilfosfinas quirales

1.9 Actividad biológica de compuestos fluorados

Josef Fried y Emily Sabo fueron los primeros en demostrar que la introducción de átomos de flúor en moléculas biológicamente activas, les confería propiedades benéficas. La alta electronegatividad del flúor y la baja polarizabilidad del enlace C—F, considerablemente repercuten en el comportamiento de una molécula en un ambiente biológico. En 1954, por primera vez se introdujo flúor en la posición 9α del cortisol, ocasionando un aumento en el índice terapéutico como antiinflamatorio (Figura 1.18).^{33,34,35}

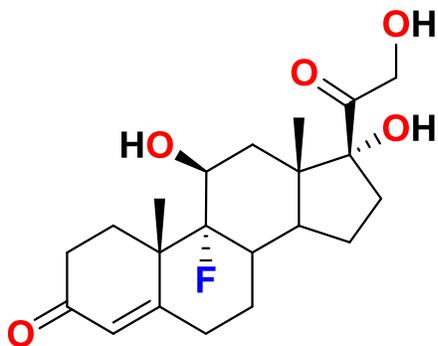


Figura 1.18 – Fludrocortisona

La incorporación de flúor en moléculas biológicamente activas está fundamentada en las siguientes características:

- La fuerza del enlace C—F excede la del enlace C—H aumentando la estabilidad.^{36,37}
- La gran electronegatividad del flúor conduce a interacciones fuertes tipo dipolo-dipolo entre el ligante y objetivo en un centro activo de una molécula proteica, además le permite comportarse como un simulador isopolar e isoestérico de un grupo hidroxilo, pues las longitudes del enlace C—F (1.35 Å) y C—O (1.43 Å) son muy cercanas.³⁷
- El flúor e hidrógeno son especies isolobales, su intercambio es base de muchos procesos químicos, tiene consecuencias tanto topológicas (producto del cambio de dimensiones entre H y F) como electrónicas (diferencia en carácter electroattractor). Una molécula fluorada es morfológicamente similar a su análoga hidrogenada, pero puede llegar a ser muy distinta electrónicamente.³⁸

La alta electronegatividad del flúor ha sido empleada de muchas maneras para diseñar inhibidores enzimáticos, o para conferir resistencia molecular a la degradación química. El flúor es un modulador tanto positivo como

negativo, inhibiendo o mejorando la actividad biológica del compuesto que lo contiene.³⁹ La incorporación de flúor en moléculas bio-orgánicas ha sido usada como estrategia para la modulación simultánea de parámetros estéricos, lipofílicos, electrónicos y ácido-base, lo cual influye en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, como la absorción oral y la biodisponibilidad, etc.^{40,41,42}

La mejora en la actividad biológica de los compuestos fluorados se debe a la mayor lipofilidad e hidrofobicidad que presentan los compuestos, permitiendo un aumento en la tasa de penetración membranal y el transporte de medicamento a un sitio activo.^{33,43}

En la Figura 1.19 se muestran ejemplos de compuestos fluorados con actividad biológica y algunas de sus aplicaciones clínicas.^{35,42}

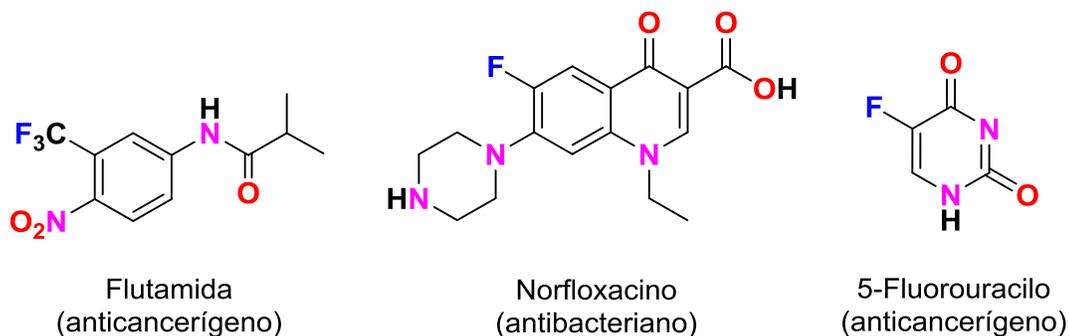


Figura 1.19 – Compuestos fluorados con distintas actividades biológicas

1.10 Actividad biológica de los tioles

Los tioles (-SH) son compuestos nucleofílicos que tienden a oxidarse, fácilmente formando enlaces fuertes azufre—oxígeno. Las propiedades de los tioles permiten la formación del enlace disulfuro S—S, el cual es muy importante en la estructura, plegamiento y función de las proteínas.^{44,45}

De esta forma, los tioles desempeñan importantes funciones celulares como síntesis de ADN y de proteínas, secreción de proteínas, arquitectura celular, defensa antioxidante, apoptosis, entre otras.^{45,46}

El tiol más abundante en la naturaleza es el aminoácido cisteína, el cual contiene un grupo tiol (-SH) en su cadena lateral que hace que este aminoácido, en su totalidad, sea considerado como polar e hidrófilo. La parte tiol de la cadena suele participar en reacciones enzimáticas, actuando como nucleófilo. También se encuentra en la acetil coenzima A y el glutatión, los cuales son esenciales para el metabolismo celular.^{45,47}

Los tioles son centros reactivos y muchos de ellos interactúan con los fármacos de efecto citotóxico, un ejemplo de ello es el glutatión, el cual está involucrado en el crecimiento de tumores y participa en algunos mecanismos de acción de compuestos anticancerígenos contribuyendo a la resistencia de éstos.⁴⁵

Otra de las funciones de los tioles es la de proteger al organismo de especies oxidantes, procesos en los que los tioles son oxidados para generar especies disulfuro.^{45,46} Además, la naturaleza blanda del azufre hace que los tioles sean altamente afines a los metales, formando una gran variedad de compuestos de coordinación y organometálicos.

Generalmente el estudio de la química de coordinación de los tioles es complicada, debido a la formación de oligómeros a través de fuertes puentes disulfuro y debido a la fácil oxidación del grupo tiol por metales altamente oxidados.^{48,49}

1.11 Compuestos de paladio y oro con ligantes dppf y tiolatos fluorados

En nuestro grupo de trabajo se ha adquirido experiencia en la preparación de compuestos con ligantes dppf y tioles fluorados, los cuales han

mostrado actividad catalítica en reacciones de acoplamiento cruzado C-C y actividad citotóxica en diferentes líneas celulares. De forma particular, se han sintetizado y estudiado las propiedades catalíticas y citotóxicas de compuestos de paladio y oro con los ligantes dppf y tioles fluorados, los cuales han mostrado propiedades interesantes (Figura 1.20).^{49,50}

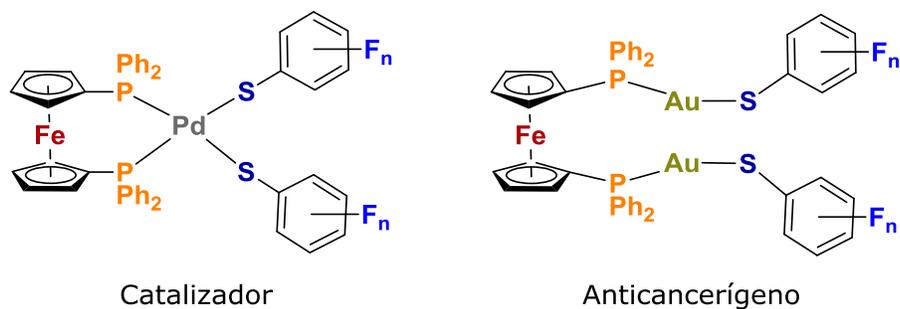


Figura 1.20 — Compuestos con ligantes dppf y tioles fluorados

De esta forma, la expansión de este tipo de sistemas con otros metales como el platino resulta permitente e interesante.

2 Hipótesis

En este trabajo se desarrollará la síntesis y caracterización de compuestos de platino con ligantes dppf y tiolatos fluorados del tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$, los cuales se espera que presenten actividad citotóxica debido a que están constituidos por distintas especies que confieren propiedades biológicas a compuestos en las que están contenidas.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar los compuestos de platino con el ligante dppf y diferentes tioles n-flúor sustituidos de fórmula general $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ (Figura 3.1), y evaluar su actividad citotóxica en diferentes líneas celulares.

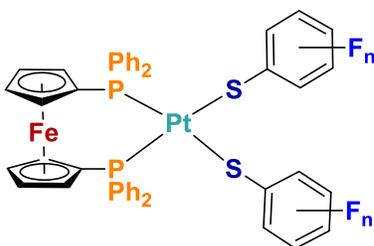
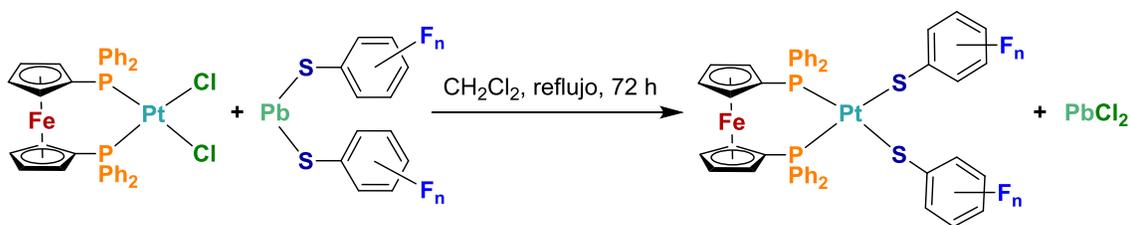


Figura 3.1 – Estructura general de los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$

3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar los precursores $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$ y $[\text{Pt}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$.
- Sintetizar los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ (Esquema 3.1) y caracterizarlos por las técnicas de análisis de RMN (^1H , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo y análisis elemental.



Esquema 3.1 – Síntesis de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr-Fn)₂]

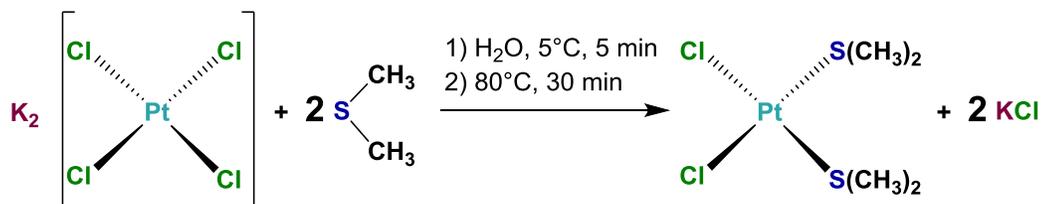
- Estudiar la actividad citotóxica de los diferentes compuestos obtenidos frente a líneas celulares cancerosas humanas del sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1).

4 Resultados

4.1 Síntesis de los compuestos precursores

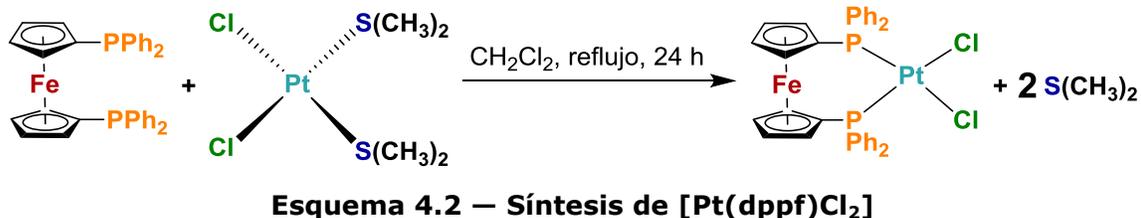
Para la obtención de los compuestos objetivo fue necesaria la síntesis de los precursores $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$ y $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$, llevada a cabo empleando metodologías reportados previamente reportados.^{51,52}

La síntesis del precursor $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$ se llevó a cabo añadiendo sulfuro de dimetilo (SMe_2) a la sal de tetracloroplatinato(II) de potasio ($\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$) previamente disuelta en agua fría; la disolución se agitó por 5 minutos a 5°C y posteriormente se calentó a 80°C por 30 minutos (Esquema 4.1). Después del tiempo de reacción el compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$ fue extraído con CH_2Cl_2 obteniéndose como un sólido de color amarillo cristalino con un rendimiento del 80%.



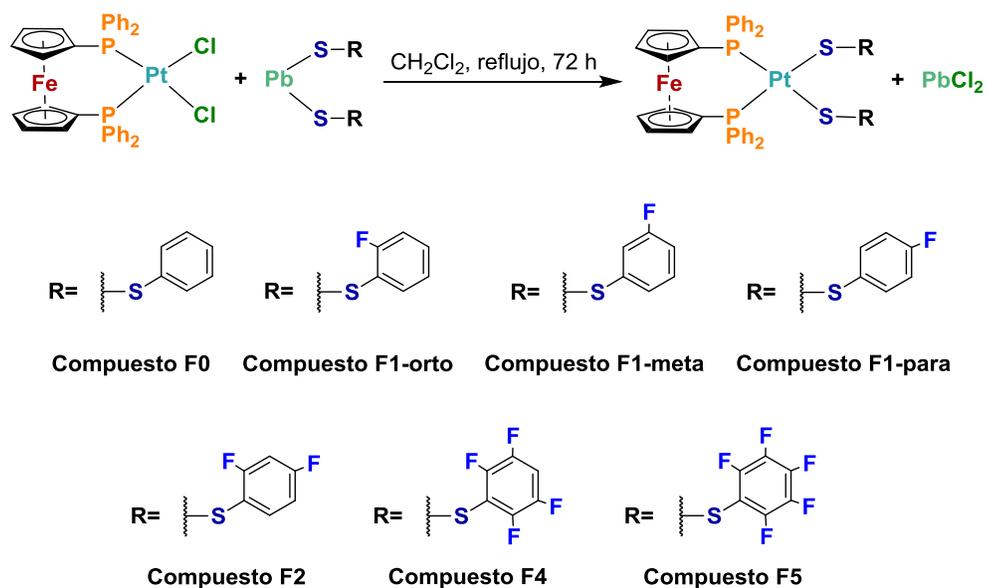
Esquema 4.1 – Síntesis de $[\text{Pt}(\text{SMe}_2)_2\text{Cl}_2]$

Habiendo obtenido el compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$, éste se hizo reaccionar con el ligante dppf en CH_2Cl_2 a reflujo por 24 horas, generándose así el compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$, obteniendo un sólido amarillo con un rendimiento del 65% (Esquema 4.2). El compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$ fue caracterizado por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ observándose la señal de fósforo acoplado a platino con desplazamiento químico en 13.01 ppm con $J_{\text{P-Pt}} = 4635 \text{ Hz}$.



4.2 Síntesis de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr-F_n)₂]

Una vez sintetizado el precursor [PtCl₂(dppf)] se llevó a cabo la síntesis de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr-F_n)₂], para lo cual el complejo [PtCl₂(dppf)] se hizo reaccionar con las diferentes sales tioladas de plomo n-flúor sustituidas, siguiendo el esquema general de reacción mostrado a continuación (Esquema 4.3).⁴⁹



Esquema 4.3 – Síntesis de compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr-F_n)₂]

La reacción general se realizó calentando a refluxo por 72 horas una disolución de [PtCl₂(dppf)] y la sal de plomo correspondiente [Pb(SAr-F_n)₂] en CH₂Cl₂. Es importante mencionar que un indicativo de que la

reacción se está llevando a cabo, es la generación de un precipitado de color blanco debido a la formación del cloruro de plomo(II). Así, después de 72 horas de reacción, la mezcla se filtra y se purifica por columna cromatográfica. Todos los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ fueron sintetizados y purificados siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. Los 7 compuestos sintetizados fueron obtenidos como sólidos amarillos con rendimientos de moderados a buenos, que van del 46% al 71%; el rendimiento obtenido para cada compuesto sintetizado se muestra en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1 – Rendimientos de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Rendimiento (%)
F0	58.9
F1o	46.2
F1m	46.4
F1p	48.3
F2	63.0
F4	51.1
F5	70.8

Habiendo concluido la síntesis y purificación de los compuestos de interés, se llevó a cabo la caracterización de los mismos por las principales técnicas de análisis resonancia magnética multinuclear (^1H , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), espectrometría de masas (ESI), espectroscopía de infrarrojo y análisis elemental.

4.3 Caracterización de los compuestos tipo [Pt(dppf)(SAr–Fn)₂]

En esta sección se presentan y se discuten los resultados de la caracterización de los compuestos por resonancia magnética multinuclear RMN de ¹H, ¹⁹F{¹H}, ³¹P{¹H}, ¹³C{¹H}.

4.3.1 Caracterización por resonancia magnética nuclear de protón

La resonancia magnética nuclear de protón es una de las técnicas más utilizadas para la caracterización estructural de un compuesto, por lo que cada uno de los complejos obtenidos fue primeramente identificado por esta técnica. De forma general y debido a la similitud estructural que presentan los compuestos obtenidos, sus espectros de RMN de protón muestran un patrón similar. Así, se pueden observar señales hacia campo bajo en la zona de hidrógenos aromáticos como multipletes (7.83 - 7.26 ppm), correspondientes a los hidrógenos de los fenilos de las fosfinas y de los ligantes fenil tiolato; por otro lado, hacia campo alto se observan dos singuletes en el intervalo (4.60 - 4.11 ppm) asignados a los hidrógenos de los anillos ciclopentadienilos del ligante dppf.

A manera de ejemplo se muestra el espectro de protón del compuesto **F1-meta** (Figura 4.1), en el cual se puede observar a campo bajo las señales correspondientes a los protones aromáticos de los fenilos de las fosfinas como multipletes en 7.78 - 7.38 ppm. Los protones aromáticos del grupo tiolato H_d y H_f aparecen como un multiplete en 6.85 - 6.51 ppm; el protón H_c se observa como un doblete en 6.68 ppm con ³J_{H–F} = 10.6 Hz debido al acoplamiento de éste con el flúor y finalmente, se observa el protón H_e como un triplete en 6.545 ppm con ³J_{H–H} = 7.8 Hz. A campo más alto se

pueden observar los singuletes correspondientes a los hidrógenos de los ciclopentadienilos H_a y H_b con desplazamientos en 4.24 ppm y 4.59 ppm respectivamente (Tabla 4.2).

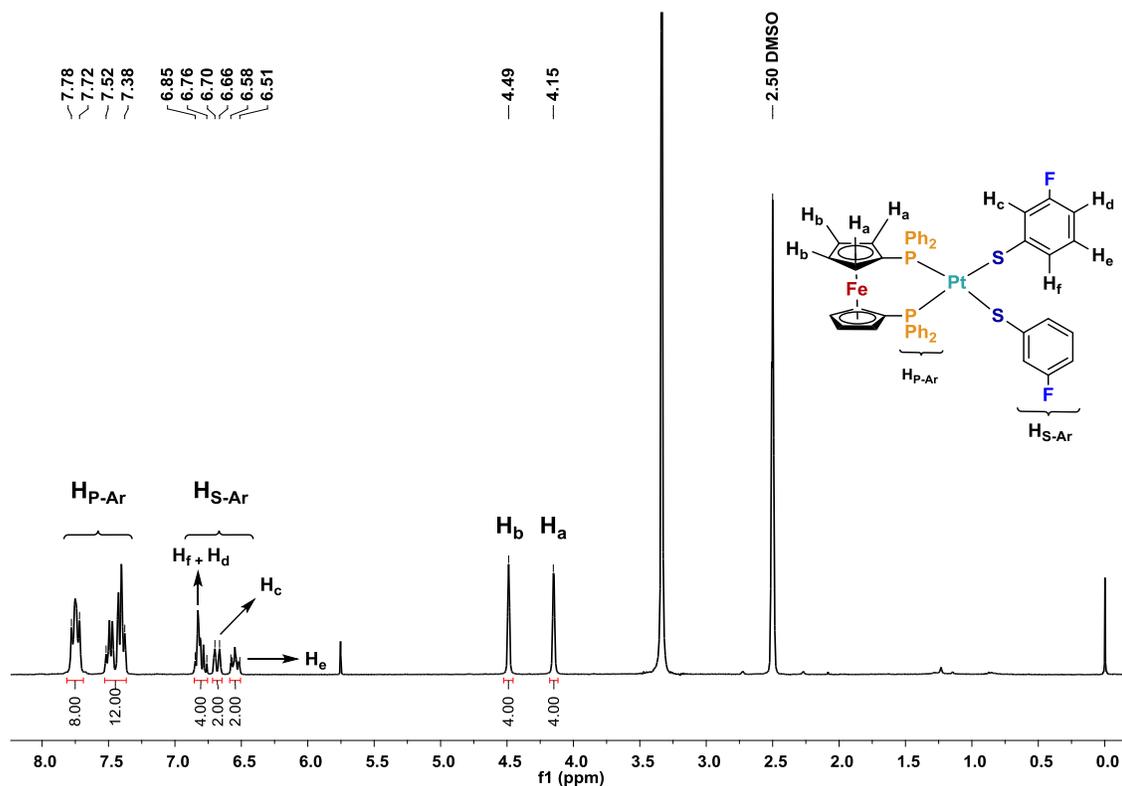


Figura 4.1 — Espectro de RMN de ^1H del compuesto F1-meta en DMSO-d_6

Los desplazamientos químicos encontrados en cada uno de los espectros de protón para los compuestos obtenidos se presentan en la Tabla 2.2. Todos los espectros de los compuestos obtenidos se presentan en el Anexo 1.

Tabla 4.2 – Desplazamientos químicos en RMN de ^1H .

Compuesto	Desplazamientos $\delta(\text{ppm})$			
	Intervalo de $\text{H}_{\text{P-Ar}}$	Intervalo de $\text{H}_{\text{S-Ar}}$	H_b	H_a
F0	7.77 – 7.34	7.04 – 6.74	4.46	4.11
F1-orto	7.80 – 7.29	7.50 – 6.55	4.49	4.16
F1-meta	7.78 – 7.38	6.85 – 6.51	4.49	4.15
F1-para	7.79 – 7.38	6.96 – 6.56	4.47	4.14
F2	7.81 – 7.38	7.24 – 6.49	4.50	4.18
F4	7.83 – 7.41	7.26 – 7.14	4.59	4.24
F5	7.82 – 7.43	-	4.60	4.26

4.3.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear de fósforo

Continuando con la caracterización, aquí se muestran los resultados del análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Como se mencionó anteriormente, los compuestos presentados en este trabajo de investigación muestran similitud estructural, por lo que todos los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtenidos para cada uno de estos compuestos, presentan una sola señal de fósforo acoplada a platino debido a la equivalencia química de los átomos de fósforo en un intervalo de desplazamiento químico de 16.71 - 18.04 ppm, con constantes de acoplamiento $J_{\text{P-Pt}}$ de 1517.4 - 1607.8 Hz, las cuales se encuentran en el rango de valores encontrados en la literatura para compuestos similares.

El espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **F1-meta** se ilustra en la Figura 4.2, en el cual se puede observar la señal de fósforo acoplada a platino con un desplazamiento químico en 18.1 ppm y una constante $J_{\text{P-Pt}} = 1537.7$ Hz.

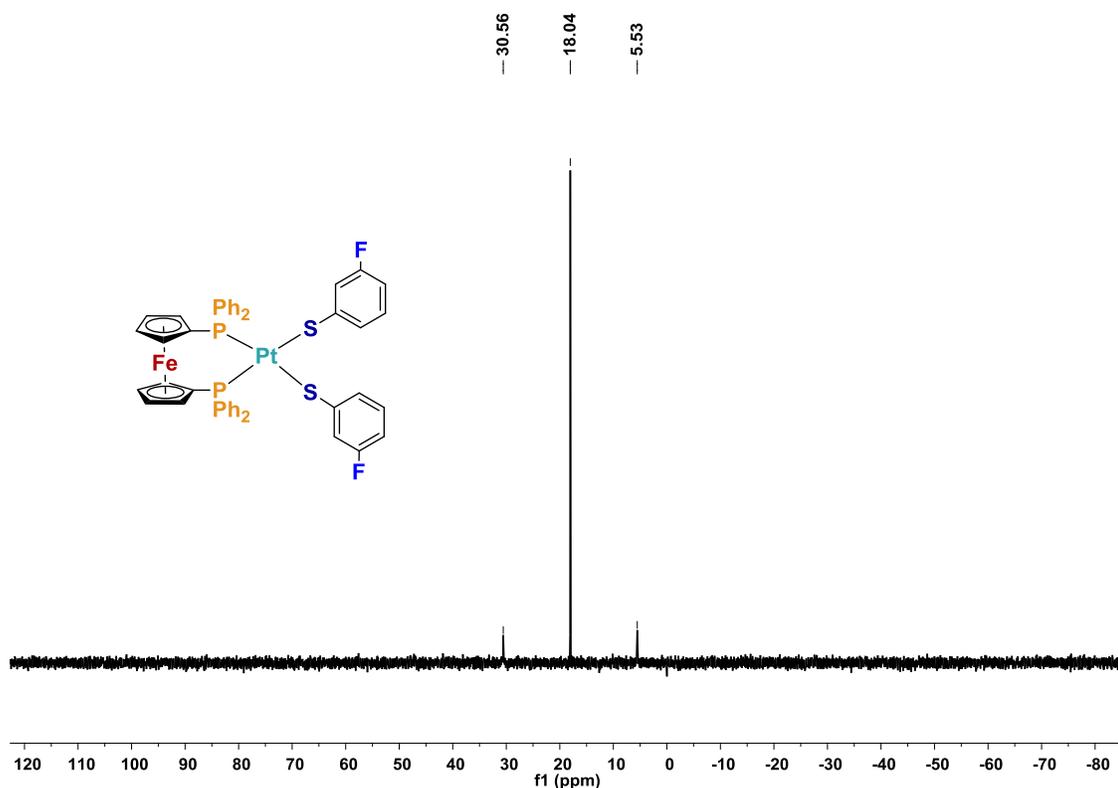


Figura 4.2 — Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1-meta en DMSO-d_6

En la Tabla 4.3 se muestran los valores de desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento fósforo-platino para cada uno de los compuestos sintetizados. Los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de todos los compuestos se presentan en el Anexo 1.

Tabla 4.3 — Desplazamientos y constantes de acoplamiento en RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Compuesto	δ (ppm)	$J_{\text{P-Pt}}$ (Hz)
F0	18.4	1517.4
F1-orto	18.1	1537.7
F1-meta	18.0	1527.5
F1-para	18.6	1522.8
F2	18.1	1542.0
F4	16.7	1602.2
F5	16.7	1607.8

4.3.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de flúor

En esta sección se iniciará con la discusión de los espectros de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos monosustituídos en las distintas posiciones: *orto*, *meta* y *para*. En los espectros de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos monosustituídos (Figura 4.3), se observa una señal correspondiente al átomo de flúor acoplado a platino localizado en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del grupo bencenotolato, en los desplazamientos -107.5 ppm ($^4J_{\text{F-Pt}} = 16.4$ Hz), -115.9 ($^5J_{\text{F-Pt}} = 4.4$ Hz) ppm y -122.1 ppm ($^6J_{\text{F-Pt}} = 4.0$ Hz) respectivamente. Es importante mencionar que los átomos de flúor que se encuentran más alejados del centro de platino presentan un acoplamiento muy débil, lo cual se refleja en los valores de sus constantes.

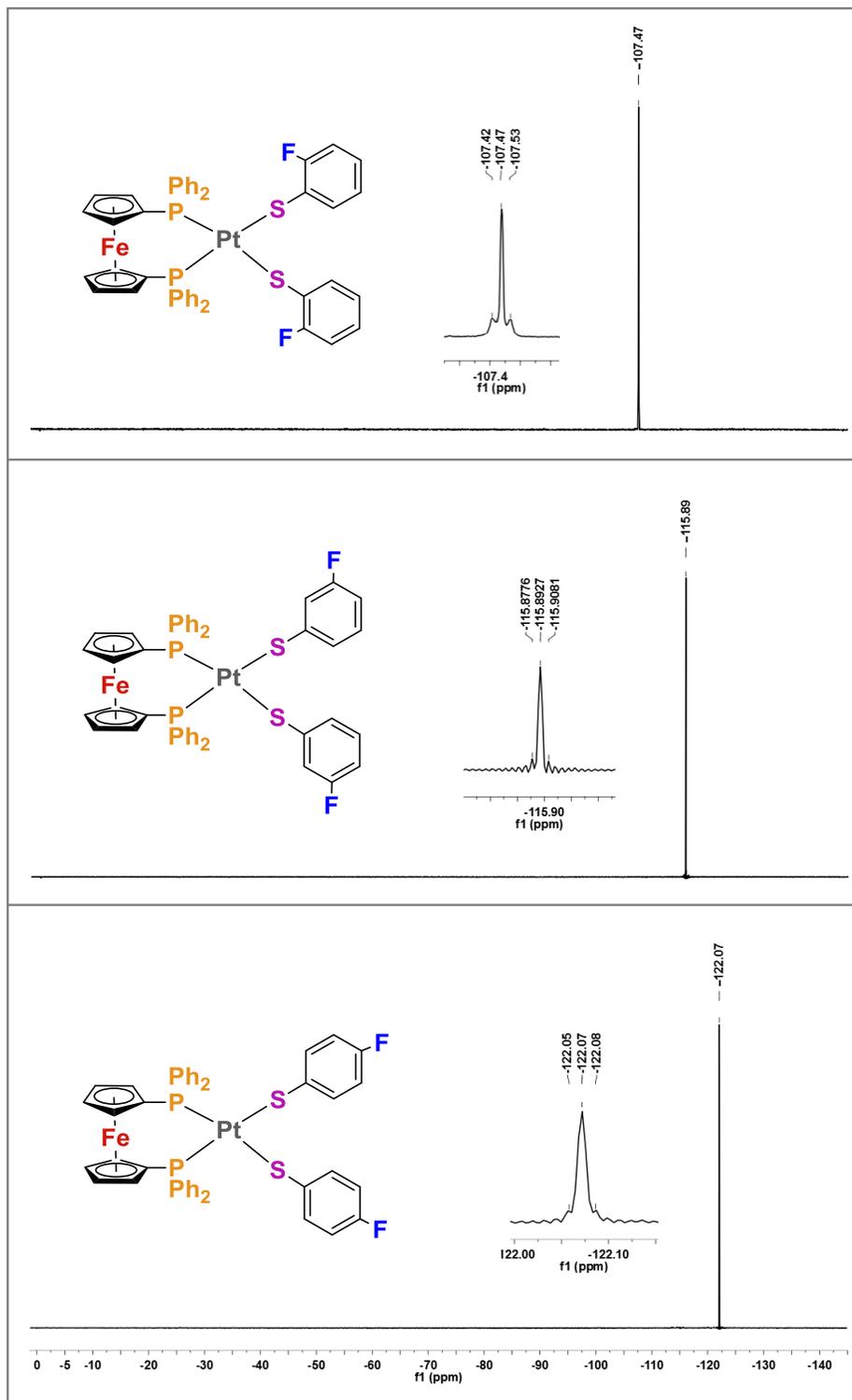


Figura 4.3 — Espectros de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos monosustituidos en DMSO-d_6

El espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **F2**, disustituido con flúor en las posiciones *orto* y *para*, presenta dos señales: un doblete en -118.0 ppm asignado al átomo de flúor de la posición *para* (F_p) con una constante $^4J_{F-F} = 6.9$ Hz, y un aparente cuadruplete en -102.6 ppm asignado al átomo F_o , el cual está acoplado a los átomos de flúor ($^4J_{F-F} = 7.8$ Hz) y platino ($^4J_{F-Pt} = 14.6$ Hz) (Figura 4.4).

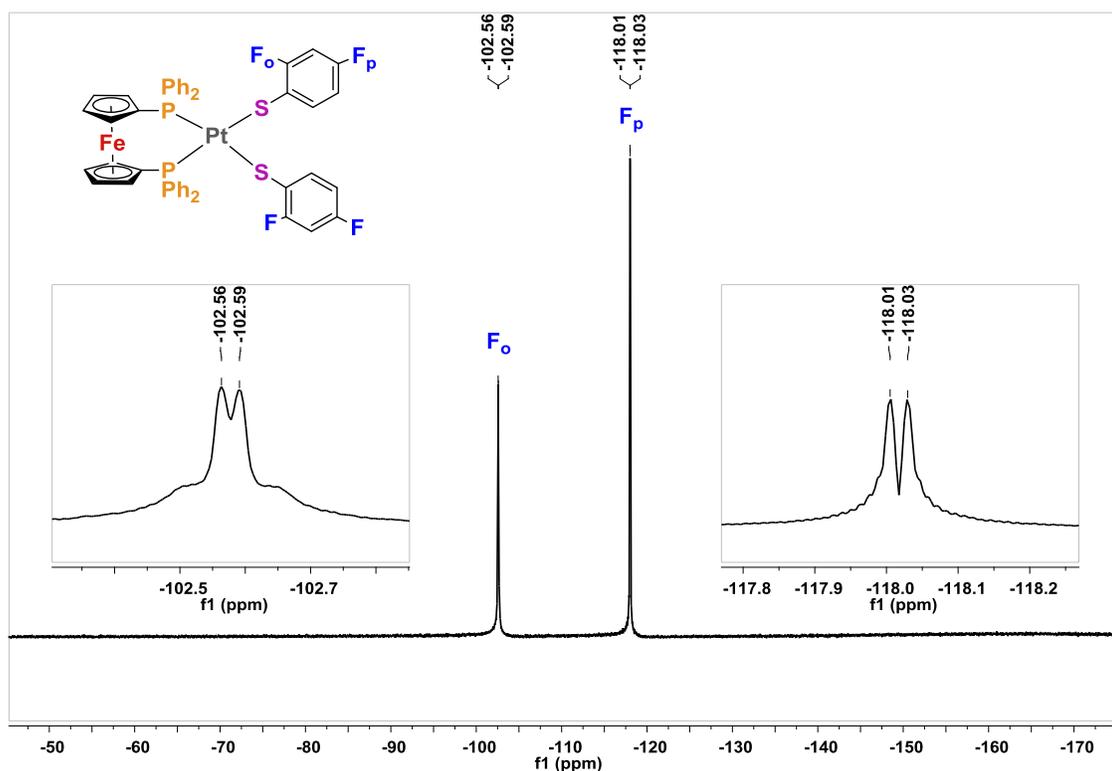


Figura 4.4 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **F2** en DMSO-d_6

Continuando con el análisis por resonancia de flúor, el compuesto tetrasustituido **F4** (Figura 4.5) muestra dos dobletes dobleteados, la señal observada a campo más bajo en -134.5 ppm es asignada a F_o que se acopla a tres enlaces con F_m ($^3J_{F-F} = 27.8$ Hz) y a cuatro enlaces con el platino ($^4J_{F-Pt} = 12.8$ Hz). A mayor campo, en -142.2 ppm se observa el

doblete dobleteado asignado al flúor en posición *meta*, F_m , con constantes de ${}^3J_{F-F} = 27.3$ Hz y ${}^5J_{F-Pt} = 11.5$ Hz.

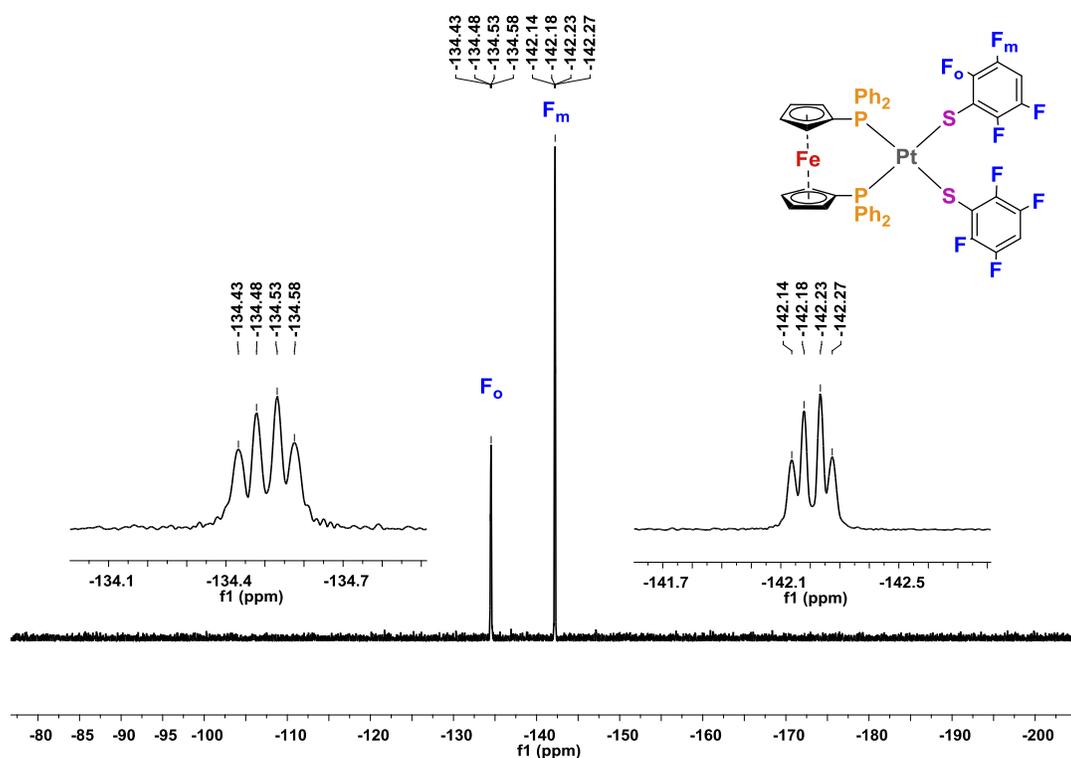


Figura 4.5 — Espectro de RMN de ${}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **F4** en DMSO-d_6

Finalmente, el espectro de ${}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ para el compuesto **F5** se muestra en la Figura 4.6. El espectro muestra tres grupos de señales, una para cada átomo de flúor de acuerdo a su posición en el anillo. De esta forma se observa un doblete dobleteado en -134.1 ppm asignado a F_0 con acoplamiento a tres y cuatro enlaces de distancia con F_m y F_p , con constantes $J_{F-F} = 28.3$ Hz y ${}^4J_{F-F} = 7$ Hz, respectivamente; un triplete en -163.9 ppm para el flúor en posición *meta*, F_m , el cual está acoplado con los dos átomos de flúor adyacentes con ${}^3J_{F-F} = 22.6$ Hz; y por último, una señal múltiple centrada en -165.6 ppm para el átomo de flúor en posición *para*.

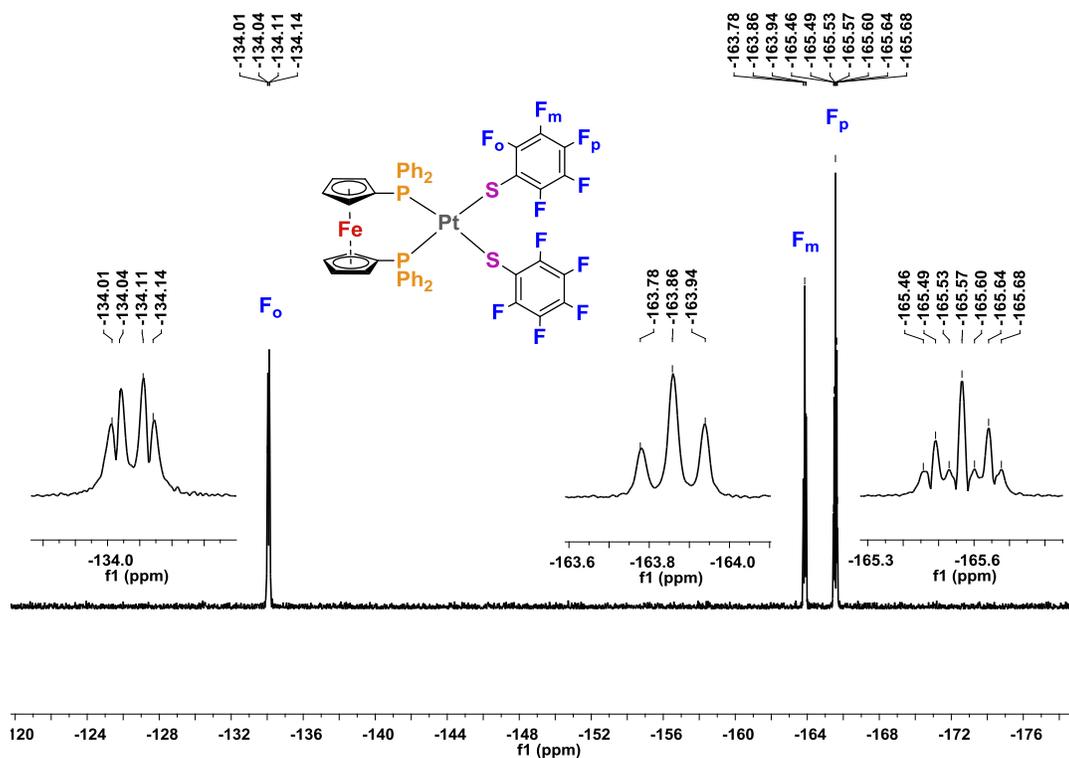


Figura 4.6 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F5 en DMSO-d_6

4.3.4 Caracterización por resonancia magnética de carbono

Adicional a la caracterización por RMN de ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, todos los compuestos fueron analizados por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Sin embargo, cabe mencionar que los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ presentan baja solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos, por lo que el análisis por esta técnica fue un poco complicado y sólo se hizo una asignación general de los átomos de carbono. Así, todos los espectros de carbono para los compuestos sintetizados presentan señales en el área aromática en el intervalo de 165 - 100 ppm para los carbonos de la fenilfosfina y del bencentiolato, y a campo más alto en 80 - 70 ppm se observan los carbonos del grupo ciclopentadienilo. De forma particular, en la Figura 4.7, se presenta el espectro de carbono del compuesto **F1-meta**

en el cual se pueden observar tres señales intensas en 134.8, 131.4 y 128.3 ppm aproximadamente, y una cuarta señal como un doblete en 128.1 ppm con $J_{C-P} = 8.7$ Hz, asignadas a los cuatro tipos de carbono del grupo fenilfosfina. Los carbonos del grupo bencentiolato aparecen en 162.2, 160.3, 148.2 (dobleto, 7.7 Hz), 118.5 (dobleto, 21.2 Hz), 109.1 ppm (dobleto, 21.1 Hz), y a campo más alto aparecen los carbonos del ciclopentadienilo en 75.7, 74.6, 74.1 ppm. Cabe notar que los carbonos del grupo bencentiolatos con sustituyentes fluorados aparecen como señales múltiples debido al acoplamiento con el flúor.

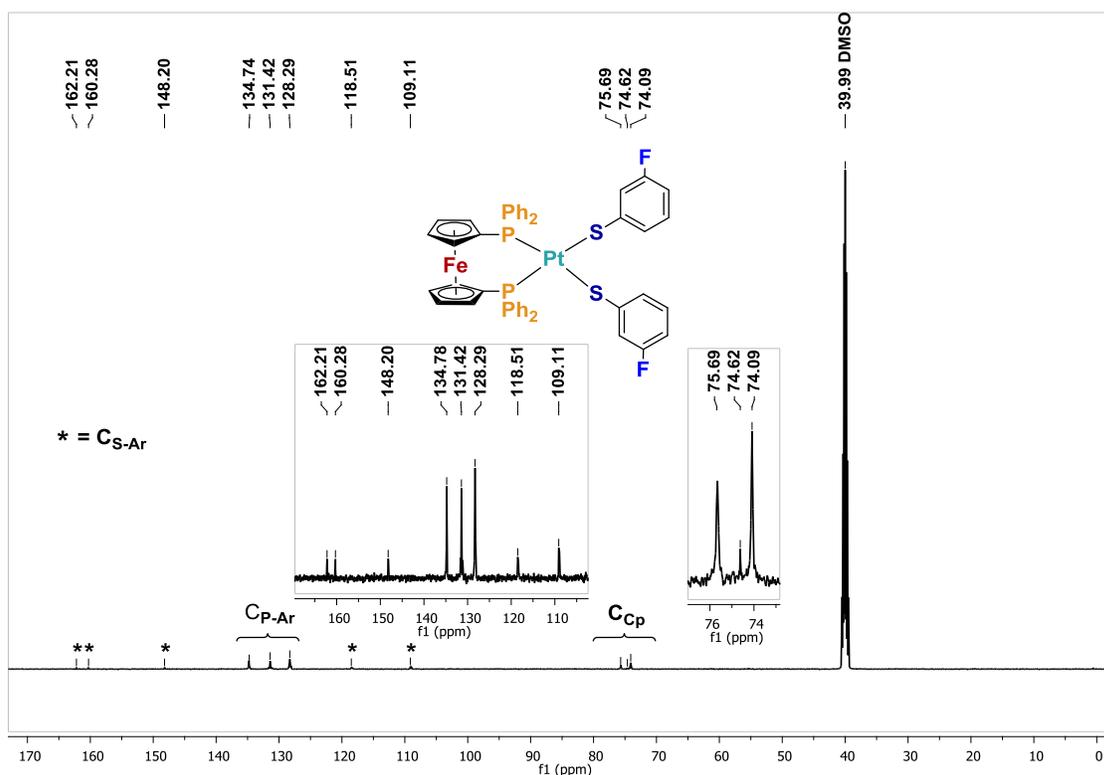


Figura 4.7 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1meta en DMSO-d_6

Los desplazamientos químicos correspondientes de cada compuesto se presentan en la Tabla 2.4. Todos los espectros de los compuestos obtenidos se presentan en el Anexo 1.

Tabla 4.4 – Desplazamientos químicos enRMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

Compuesto	Desplazamientos δ (ppm)	
	Intervalo de C_{Ar}	Intervalo de C_{Cp}
F0	145.69 – 122.16	75.64 – 73.90
F1-orto	163.00 – 122.62	75.73 – 74.03
F1-meta	162.21 – 109.11	75.62 – 73.96
F2	162.48 – 126.40	75.73 – 74.09
F4	147.80 – 100.86	76.19 – 74.53
F5	148.09 – 117.36	76.24 – 71.82

4.3.5 Caracterización por espectrometría de masas

Otro de los análisis empleados para el estudio estructural de los compuestos $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$, fue por espectrometría de masas usando la técnica de ionización por electrospray (ESI). Los espectros de los compuestos presentan picos correspondientes al ion molecular $[\text{M}]^+$ o al ion molecular más un átomo de sodio $[\text{M} + \text{Na}]^+$, y al fragmento del ion molecular menos un grupo tiolato $[\text{M} - (\text{SAr}-\text{F})]^+$.

A manera de ejemplo, en la Figura 4.8 se muestra el espectro de masas obtenido para el compuesto **F1-meta**, en el cual puede apreciarse el pico correspondiente al ion molecular $[\text{M}]^+$ en el valor $m/z = 1003.3$, y el pico base $[\text{M} - (\text{SAr}-\text{F})]^+$ asignado al ion molecular menos un grupo bencentiolato en $m/z = 877.0$.

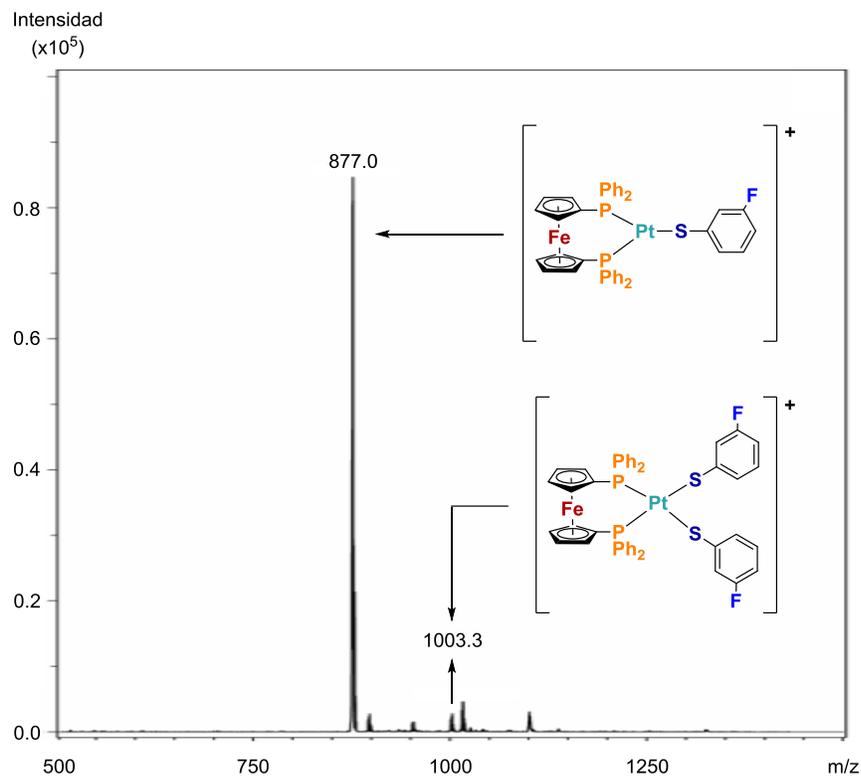


Figura 4.8 – Espectro de masas (ESI) del compuesto F1-meta

En la Tabla 4.5 se muestran los valores de m/z correspondientes a los iones moleculares para los siete compuestos sintetizados, sus espectros se pueden encontrar en el Anexo 1.

Tabla 4.5 – Fragmentos detectados en EM (ESI).

Compuesto	Fragmento	m/z
F0	$[M - C_6H_5]^+$	932.1
F1–orto	$[M + Na]^+$	1026.3
F1–meta	$[M]^+$	1003.3
F1–para	$[M]^+$	1003.3
F2	$[M + Na]^+$	1063.2
F4	$[M + Na]^+$	1134.5
F5	$[M + Na]^+$	1171.1

4.3.6 Caracterización por análisis elemental

Otra técnica de caracterización empleada fue análisis elemental, la cual permite conocer la composición porcentual de los átomos de C, H, N y S en una molécula. En el caso de los compuestos obtenidos en este trabajo, sólo se obtuvieron los porcentajes de los átomos de C, H y S. Los resultados de análisis elemental para cada compuesto se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6 – Resultados de análisis elemental de los compuestos [Pt(dppf)(SAr-F_n)₂]

Compuesto	Elemento	Teórico	Experimental
F0	C	57.08	57.67
	H	3.97	3.95
	S	6.63	6.25
F1-orto	C	55.03	55.05
	H	3.62	3.66
	S	6.39	6.14
F1-meta	C	55.03	53.91
	H	3.62	3.62
	S	6.39	6.14
F1-para	C	55.03	53.48
	H	3.62	3.65
	S	6.39	6.06
F2	C	53.13	52.88
	H	3.30	3.26
	S	6.17	6.10
F4	C	49.69	49.06
	H	2.73	2.99
	S	5.77	5.35
F5	C	45.80	45.42
	H	2.45	3.18
	S	5.20	4.47

Los porcentajes de los átomos de C, H y S en cada uno de los compuestos analizados, coinciden con los valores calculados para cada compuesto con errores que se encuentran dentro de los intervalos aceptados. Con estos

resultados se evidencia la composición y la pureza de todos los compuestos [Pt(dppf)(SAr—F_n)₂].

4.3.7 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo

El análisis de espectroscopía de infrarrojo para cada uno de los compuestos sintetizados se llevó a cabo en una pastilla de KBr. En todos los espectros de IR se pueden observar señales correspondientes a las vibraciones de los enlaces C—F, P—Ph, Fe—Cp y C—H presentes en las moléculas. En la Figura 4.9 se ilustra el espectro de infrarrojo obtenido para el Compuesto **F1-meta**. Todos los espectros de IR se encuentran en el Anexo 1.

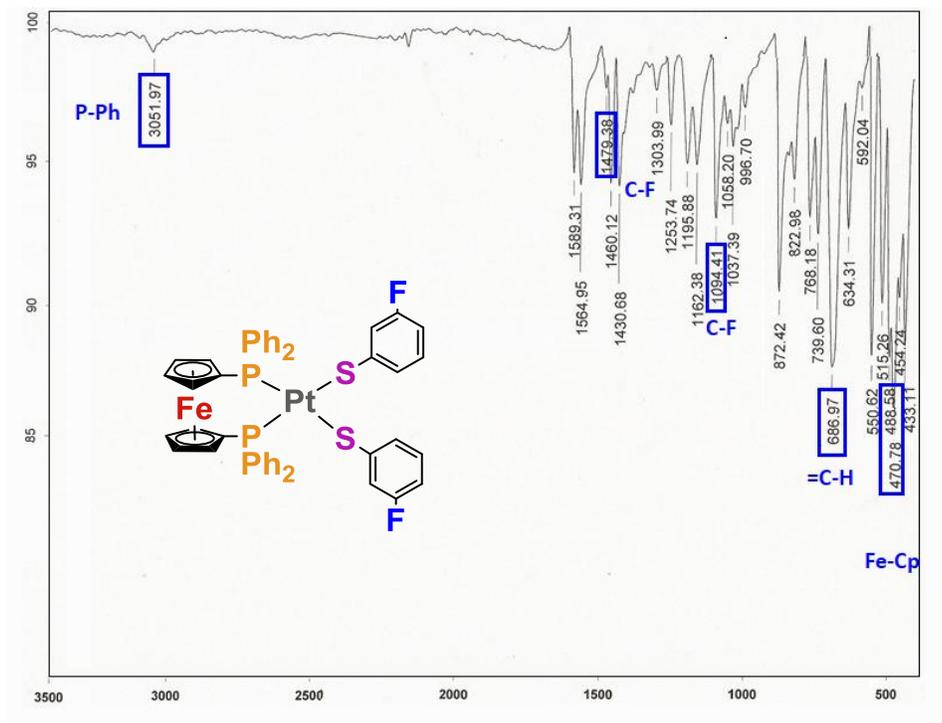


Figura 4.9 — Espectro de infrarrojo del compuesto F1-meta

4.4 Caracterización por análisis cristalográfico

Aunado al previo análisis, se presenta la identificación inequívoca de cinco de los compuestos sintetizados, los cuales fueron analizados por difracción de rayos X de cristal único.

Los cinco compuestos cristalizaron como sistemas monoclinicos (P21/n), los compuestos **F1-orto**, **F1-meta**, **F1-para** y **F5** presentan parámetros de celda muy parecidos por lo es posible considerarlos como isoestructurales según se comprueba en la Tabla 4.8. Es de esperarse que los arreglos supramoleculares sean similares. La unidad asimétrica de los cinco compuestos se encuentra integrada por una molécula del complejo respectivo, mientras que la celda unitaria presenta cuatro moléculas del mismo.

En la Figura 4.10 se representa la estructura molecular del compuesto **F2** en la cual se observan los dos grupos 2,4-difluorobencentiolato.

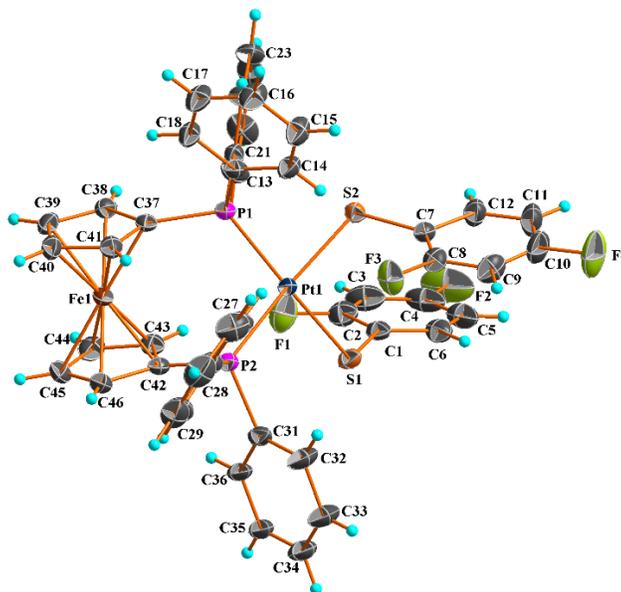


Figura 4.10 - Estructura molecular del compuesto F2. Las elipsoides son representadas al 40% de probabilidad.

Tabla 4.8 - Datos cristalográficos de los compuestos caracterizados por difracción de rayos X.

Compuesto	F1-orto	F1-meta	F1-para	F2	F5
Fórmula	C ₄₆ H ₃₆ F ₂ FeP ₂ PtS ₂	C ₄₆ H ₃₆ F ₂ FeP ₂ PtS ₂	C ₄₆ H ₃₆ F ₂ FeP ₂ PtS ₂	C ₄₆ H ₃₄ F ₄ FeP ₂ PtS ₂	C ₄₆ H ₂₈ F ₁₀ FeP ₂ PtS ₂
M (g/mol)	1003.74	1003.75	1003.75	1039.73	1147.68
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n	P21/n	P21/n	P21/n	P21/n
a (Å)	10.6017(10)	10.7500(2)	10.7042(5)	10.7388(9)	11.1584(3)
b (Å)	20.3255(19)	20.5146(3)	20.4255(9)	20.4973(16)	20.7658(4)
c (Å)	18.4660(16)	18.4016(3)	18.4047(8)	18.5340(14)	18.5686(5)
α (°)	90	90	90	90	90
β (°)	96.060(3)	96.187(1)	95.691(1)	95.980(1)	95.057(1)
γ (°)	90	90	90	90	90
V (Å³)	3956.9(6)	4034.50(12)	4004.2(3)	4057.4(6)	4285.84(18)
Z	4	4	4	4	4
δ(g/cm³)	1.685	1.653	1.665	1.702	1.779
μ(MoKα) (mm⁻¹)	4.127	4.048	4.079	4.035	3.84
F(000)	1984	1984	1984	2048	2240
T (K)	150	298	298	298	298
Radiación (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
θ (min, max, °)	2.2, 25.4	2.1, 27.5	1.5, 27.5	2.2, 27.4	2.1, 25.
Datos totales, únicos, Rint	40315, 7279, 0.054	39352, 9225, 0.064	27178, 9158, 0.053	27336, 9224, 0.031	23168, 7824, 0.042
Reflexiones observadas [I>2σ]	6836	7054	6931	7569	6373
Nref, Npar	7279, 561	9225, 607	9158, 487	9224, 680	7824, 5
R, wR2, S	0.0186, 0.0471, 1.09	0.0347, 0.0837, 1.03	0.0347, 0.0759, 0.99	0.0244, 0.0531, 1.02	0.0287, 0.0653, 0.99
Δmax, Δmin (e /Å³)	0.00, 0.00	-0.69, 1.33	-0.81, 1.01	-0.45, 0.55	0.00, 0.00

La Figura 4.11 muestra las estructuras moleculares de los compuestos **F1-orto**, **F1-meta** y **F1-para**, para los que se observa el grupo bencentiolato monosustituido con el átomo de flúor en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, respectivamente.

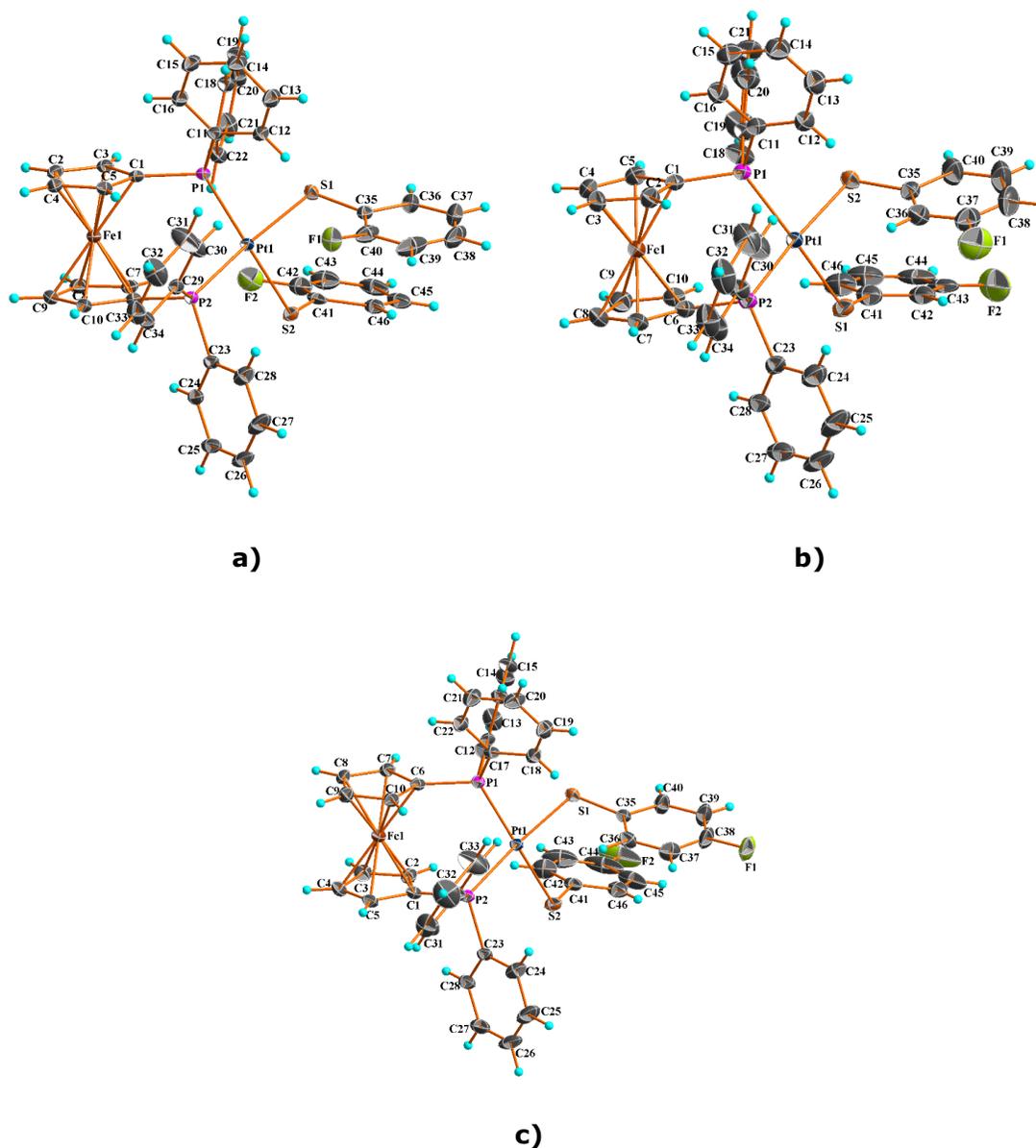


Figura 4.11 - Estructura molecular de los compuestos F1-orto (a), F1-meta (b) y F1-para (c). Las elipsoides para los compuestos F1-o y F1-m son representadas al 40% de probabilidad mientras que para el compuesto F1-p son representadas al 30% de probabilidad.

La estructura molecular del compuesto F5 se ilustra en la Figura 4.12, en la cual se pueden observar los dos ligantes pentafluorobencentiolato que lo conforman.

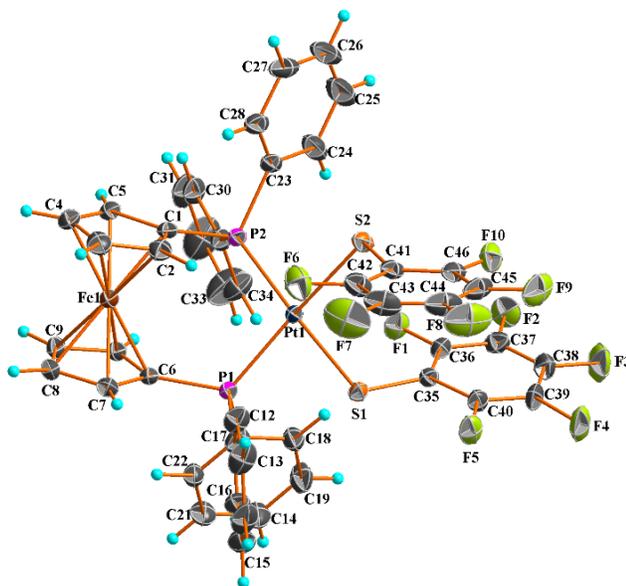


Figura 4.12 - Estructura molecular del compuesto F5. Las elipsoides son representados al 40% de probabilidad.

Los átomos de platino en los compuestos se encuentran tetracoordinados con una geometría de coordinación cuadrada distorsionada como lo muestran los ángulos alrededor del centro metálico. El ligante dppf coordina de forma bidentada formando anillos quelatos de seis miembros [Pt—P—C—F—C—P] con ángulos P—Pt—P de (98.36 - 98.52 °) y distancias de enlace Pt—P de (2.2930 a 2.2726 Å). La esfera de coordinación es complementada por dos ligantes n-fluorobencentiolato con distancias de enlace Pt—S de (2.3381(13) a 2.3621(12) Å), los datos de distancias y ángulos de enlaces alrededor de la esfera de coordinación se muestran en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9 – Valores de distancias y ángulos de enlace alrededor del centro metálico.

Compuesto F1-m			
Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Pt1-S1	2.3381(13)	S1-Pt1-S2	91.21(5)
Pt1-S2	2.3650(12)	S1-Pt1-P2	86.61(5)
Pt1-P1	2.2795(11)	S2-Pt1-P1	84.85(4)
Pt1-P2	2.2918(12)	P2-Pt1-P1	98.51(4)
Compuesto F1-o			
Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Pt1-S1	2.3616(7)	S1-Pt1-S2	90.55(3)
Pt1-S2	2.3465(8)	S1-Pt1-P1	84.84(2)
Pt1-P1	2.2726(8)	S2-Pt1-P2	87.38(3)
Pt1-P2	2.2829(7)	P2-Pt1-P1	98.52(3)
Compuesto F1-p			
Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Pt1-S1	2.3621(12)	S1-Pt1-S2	90.65(4)
Pt1-S2	2.3480(11)	S1-Pt1-P1	84.86(4)
Pt1-P1	2.2815(11)	S2-Pt1-P2	87.04(4)
Pt1-P2	2.2930(12)	P2-Pt1-P1	98.49(4)
Compuesto F2			
Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Pt1-S1	2.3486(9)	S1-Pt1-S2	90.60(3)
Pt1-S2	2.3614(8)	S1-Pt1-P2	87.55(3)
Pt1-P1	2.2796(8)	S2-Pt1-P1	84.40(3)
Pt1-P2	2.2894(8)	P2-Pt1-P1	98.36(3)
Compuesto F5			
Distancias (Å)		Ángulos (°)	
Pt1-S1	2.3646(10)	S1-Pt1-S2	90.58(4)
Pt1-S2	2.3642(11)	S1-Pt1-P1	83.77(4)
Pt1-P1	2.2867(11)	S2-Pt1-P2	87.73(4)
Pt1-P2	2.2882(12)	P2-Pt1-P1	98.45(4)

Los ligantes n-fluorobencentiolato se encuentran separados de forma que no se observan interacciones π - π intramoleculares, las distancias entre centroides superan los valores a 4.5 Å.

El compuesto **F2** presenta interacciones C—H···S y C—H···F, de las cuales, la interacción C9—H9···F2 se extiende a lo largo del eje **a** generando arreglos lineales con distancias de enlace de 2.53 Å [2.53, 3,422(5) Å, 161.7°] (Figura 4.13). Además se observa la interacción C35—H35···S1 formando arreglos diméricos con una distancia de 2.98 Å, y una segunda interacción C6—H16···S1 [3.0 Å] entre los dímeros, formando de esta manera arreglos laminares.

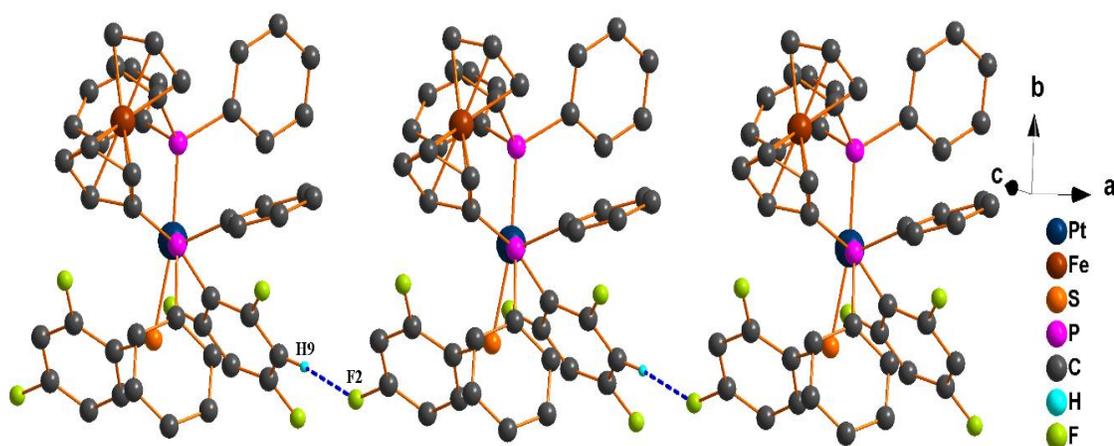


Figura 4.13 - Arreglo lineal del compuesto F2.

En el compuesto **F1-m** se observa un arreglo similar a través de la interacción C44—H44···F1 como se muestra en la Figura 4.14, la interacción muestra una distancia de 2.55 Å [2,55 Å, 3.31 Å, 138.3°]. También se observan interacciones C—H···S, la interacción C27—H27···S1 forma dímeros con distancia 2.96 Å, éstos a su vez forman arreglos laminares mediante la interacción C15—H15···S1 [2.92 Å].

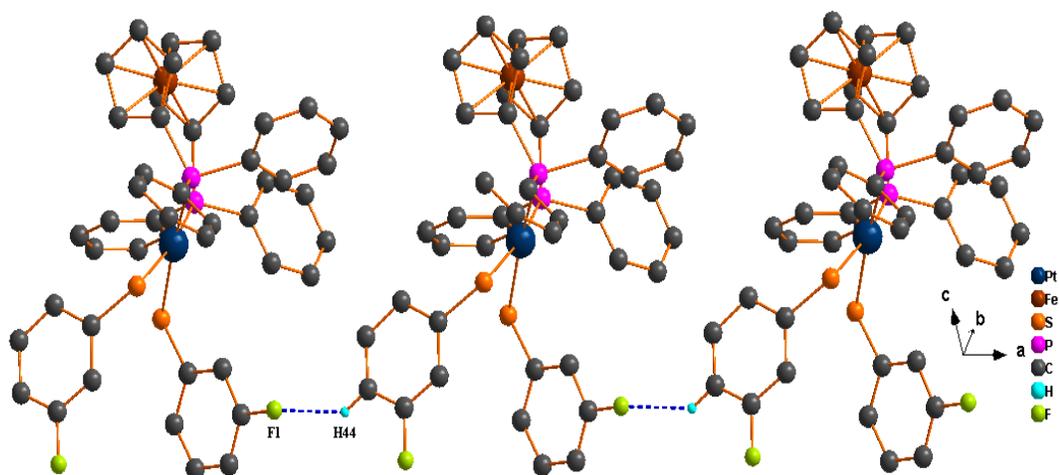


Figura 4.14 - Arreglo lineal del compuesto F1-m.

El compuesto **F1-o** también presenta un arreglo dimérico formado por la interacción C25—H25···S2 con una distancia H···S de 2.95 Å [2.95 Å, 3.89 Å, 174°] dando lugar a un macrociclo de 14 miembros (Figura 4.15). Los macrociclos se unen a través de la interacción C15—H15···S2 [2.90 Å, 3.56 Å, 127.6°] generando un arreglo laminar (Figura 4.16).

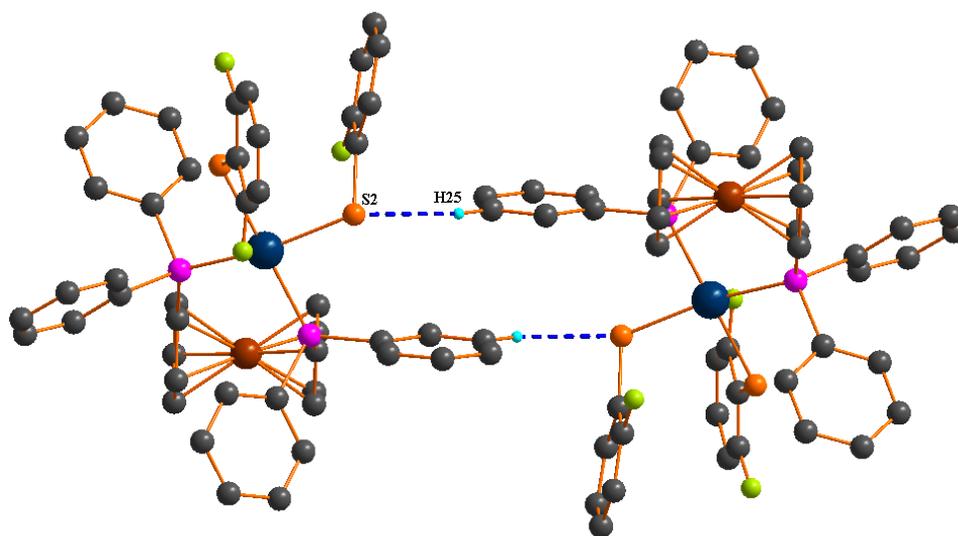


Figura 4.15 - Arreglo dimérico del compuesto F1-orto.

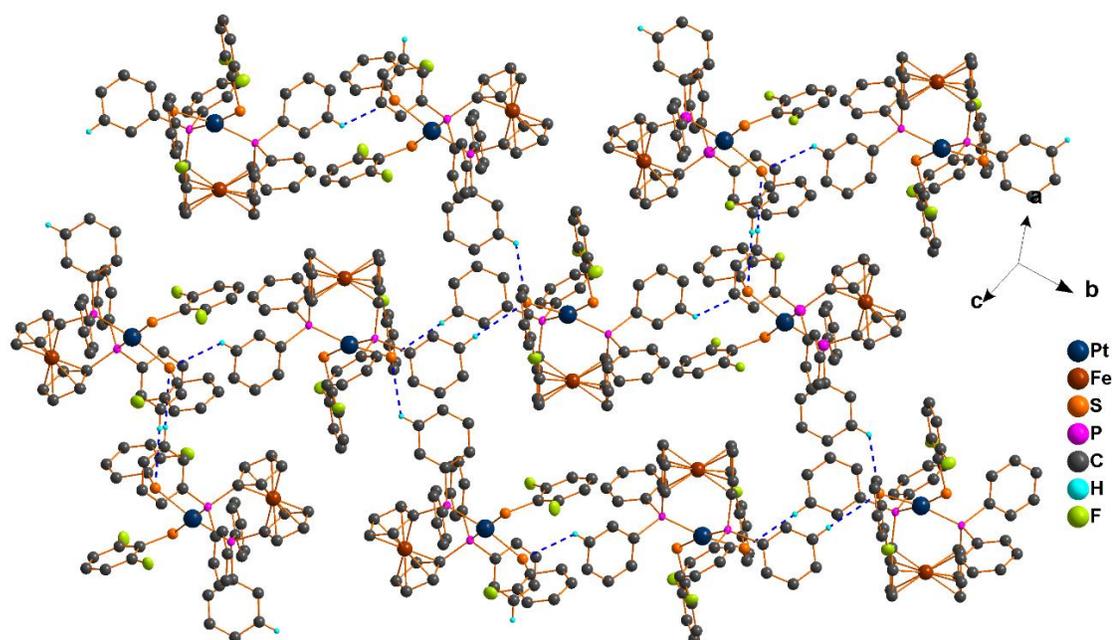


Figura 4.16 - Arreglo laminar formado por las interacciones C—H···S.

El arreglo cristalino del compuesto F5 presenta interacciones C—H···S, C—H···F y F···F. Las interacciones C7—H7···F9, C8—H8···F2 y F3···F9 dan lugar a arreglos laminares, las distancias de los enlaces de hidrógeno tienen valores de 2.53 y 2.50 Å, mientras que la distancia entre los átomos de flúor es de 2.83 Å, menor a la suma de radios de van der Waals (2.94 Å). Al igual que los cuatro compuestos anteriores, se observa la formación del dímero mediante la interacción C—H···S.

El análisis cristalográfico de las estructuras muestra la ausencia de interacciones aromáticas del tipo π - π tanto intramolecular como intermolecular. Los arreglos supramoleculares están estabilizados principalmente por enlaces de hidrógeno C—H···S y C—H···F.

4.5 Evaluación citotóxica de los compuestos [Pt(dppf)(SAr–Fn)₂]

La evaluación de la actividad citotóxica *in vitro* de todos los compuestos [Pt(dppf)(SAr–Fn)₂], se llevó a cabo frente a líneas celulares de cáncer humano del sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1).

Los resultados de actividad citotóxica de los siete compuestos sintetizados en este trabajo se muestran en la Tabla 4.9, y se comparan con la actividad anticancerígena del cisplatino usando las mismas condiciones.

Tabla 4.9 – Porcentaje de inhibición de crecimiento en líneas celulares de cáncer humano.

Compuesto	Línea celular					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
F0	29.8	41.6	63.5	nc	20.0	43.1
F1-orto	22.0	43.5	nc	14.5	29.4	31.4
F1-meta	7.7	4.2	26.6	2.4	12.5	9.6
F1-para	13.8	11.7	4.4	25.3	2.0	14.4
F2	6.4	44.9	8.3	10.8	20.3	30.5
F4	17.9	29.2	28.1	4.4	15.7	29.8
F5	16.9	7.3	nc	17.7	nc	nc
Cisplatino	87.5	42.6	79.2	32.4	52.6	81.4

nc = no citotóxico

Se puede observar que los compuestos **F1-orto** y **F2** presentan mayor actividad citotóxica a la del cisplatino (42.60 %) contra células cancerígenas de próstata (PC-3), con porcentajes de inhibición del 43.47 y 44.90 %, respectivamente. Por otro lado, el compuesto F0 presenta una buena actividad (63.51 %) contra células cancerígenas

de leucemia, sólo menor a la del cisplatino (79.15 %). Adicionalmente, el compuesto **F1-para** presenta una actividad citotóxica considerable contra cáncer de colon (HCT-15).

De forma general se puede concluir que casi todos los nuevos compuestos presentan actividad anticancerígena en las seis líneas celulares estudiadas, en menor o mayor grado, comparándolos con el cisplatino.

Por otro lado, la baja actividad de estos compuestos, pese a que están constituidos por diferentes grupos biológicamente activos, puede deberse en principio a la baja solubilidad que presentan en los medios de estudio, así como a la alta estabilidad de los enlaces Pt-PR₂ y Pt-SR, ocasionando que sean sistemas robustos y que no se pueda llevar a cabo de forma adecuada la interacción entre el centro metálico y el ADN celular.

5 Conclusiones

- La síntesis y purificación de los siete compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ fue realizada de manera exitosa.
- La caracterización e identificación estructural de todos los compuestos sintetizados $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ fue realizada por las técnicas de análisis convencionales (RMN, EM, AE, IR).
- La evaluación citotóxica *in vitro* de los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ se llevó a cabo en seis líneas celulares de cáncer humano de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1). Los compuestos **F1-orto** y **F2** presentaron una mejor actividad citotóxica que la del cisplatino en células cancerosas de próstata. Por otro lado, los compuestos **F0** y **F1-para** mostraron actividad anticancerígena comparable a la del cisplatino contra leucemia y contra cáncer de colon respectivamente.

Es sabido que una de las técnicas utilizadas para aumentar la actividad biológica de compuestos bioactivos es la fluoración de anillos bencénicos en las posiciones 2 y 4, esto se pudo comprobar en el caso del compuesto sintetizado **F2** en cáncer de próstata, el cual presentó la mayor actividad.

6 Referencias

- 1 Pellant C. *Rocas y minerales*. Omega: Barcelona, **2004**. p 47.
- 2 Schumann W. *Rocas y minerales*. Omega: Barcelona, **1988**. p 162.
- 3 Housecroft C., Sharpe A. *Inorganic chemistry*. Pearson: Edimburgh, **2005**; 2nd ed., pp 647, 684-686.
- 4 Matthey J. *Platinum Metals Rev.*, **1981** (25) 4, 156-159.
- 5 Bruce R. *Encyclopedia of inorganic chemistry*. Wiley, **2005**; 2nd ed., pp. 3316, 3895.
- 6 Livingstone S. *The chemistry of ruthenium, rhodium, palladium, osmium, iridium and platinum*. Pergamon Press, Oxford, **1973**; pp. 274, 275, 341.
- 7 Dean J. *Lange's handbook of chemistry*. McGrawHill: USA, **1976**; 15th ed.
- 8 Gerloch M., Constable E. *Transition metal chemistry*. VCH: New York, **1994**; p 171.
- 9 Vértés A., Nagy S., Klencsár Z., Lovas R., Rösch F. *Handbook of nuclear chemistry*. Springer: New York, 2011; 2nd ed., pp 2295, 2977.
- 10 Trzaska S., *Chem. Eng. News*. **2005**, 83 (25), 3.
- 11 Kauffman G. *Platinum Metals Rev.* **2010**, 54 (4), 250-256.
- 12 Bjelosevic H., Spéjel C., Snygg A., Gorton L., Elmroth S., Persson T. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 4519-4527.
- 13 Wong E., Giandomenico C. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2451-2466.
- 14 Wexselblatt E., Yavin E., Gibson D. *Inorg. Chim. Acta*. **2012**, 393, 75-83.
- 15 Johnstone T., Suntharalingam K., Lippard S. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3436-3486.
- 16 Wilson J., Lippard S. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4470-4495.

- 17 Szymkowski D., Yarema K., Essigmann J., Lippard S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, 89, 10772-10776.
- 18 Lessa J., Parrilha G., Beraldo H. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, 393, 53-63.
- 19 Gómez S. *An. Quím.* **2010**, 106(1), 13-21.
- 20 Samouei H., Rashidi M., Heinemann F. W. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3764-3771.
- 21 Melendez E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 706-707, 4-12.
- 22 Gasser G., Metzler N. *Curr. Opin. Med. Chem.* **2012**, 16, 84-91.
- 23 Melendez E. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, 393, 36-52.
- 24 Gleeson B., Claffey J., Hogan M., Müller H., Wallis D., Tacke M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1369-1374.
- 25 Erker G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 1187-1197.
- 26 Segapelo T., Lillywhite S., Nordlander E., Haukka M., Darkwa J. *Polyhedron.* **2012**, 36, 97-103.
- 27 Colacot T. *Platinum Metals Rev.* **2001**, 45 (1), 22-30.
- 28 Bandoli G., Dolmella A. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 161-196.
- 29 Kim W., Kim Y., Lee S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23 (8), 1177-1180.
- 30 Lee. S., Noh D. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 13, 183-186.
- 31 Han W., Kim Y., Lee S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24 (1), 60-64.
- 32 Segapelo T., Guzei I., Darkwa J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 701-708.
- 33 Ismail F. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 27-33.
- 34 O'Hagan D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071-1081.
- 35 Kirk K. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013-1029.
- 36 Wójtowicz H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 143, 11-48.

- 37 Liu P., Sharon A., Chu C. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 743-766.
- 38 Bautista G., Bertran A., Bernès S., Duran U., Torrens H. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2003**, 47 (1), 44-52.
- 39 Gakh A., Burnett M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 88-93.
- 40 Luzina E., Popov A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 148, 41-48.
- 41 Dolbier W. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157-163.
- 42 Yang X., Guan A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 161, 1-10.
- 43 Prassana B., Mohana K., Mallesha L. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 156, 15-20.
- 44 Wade L. *Química orgánica*. Pearson: Estado de México, **2012**; 7ª ed. pp 455, 456.
- 45 Moran L., Gutteridge J., Quinlan G. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 763-772.
- 46 Eroglu S., Haskul İ., Aziz V. *Obstet. Gynecol.* **2017**, 216, 24-26.
- 47 Dickinson D., Jay H. *Biochem. Pharm.* **2002**, 64, 1019-1026.
- 48 Poole L. *Free Radical Biol. Med.* **2014**, 1-28.
- 49 Herrera C., Gómez V., Redón R., García J., Hernández S., Toscano R., Morales D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2464-2472.
- 50 García A. Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de compuestos del tipo [dppf-(AuSR^F)₂]. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, México, **2012**.
- 51 Otto S., Roodt A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4626-4632.
- 52 Nataro C., Fosbenner S. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86, 1412-1415.

7 Procedimiento experimental

7.1 Síntesis de $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$

En un matraz se colocan cantidades estequiométricas (1:5.6) de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ (100 mg, 0.24 mmol) y $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (0.1 mL, 84.6 mg, 1.36 mmol); se añade agua como disolvente y la mezcla se agita por 5 minutos en frío. Debe utilizarse un baño de hielo para evitar la volatilización del dimetilsulfuro. Posteriormente la mezcla se calienta a 80 °C por 30 minutos. Se extrae con CH_2Cl_2 , se seca añadiendo sulfato de sodio anhidro y se filtra. Finalmente se evapora. Se obtienen un sólido amarillo cristalino con un rendimiento del 85%.

7.2 Síntesis de $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$

En un matraz bola se colocan en cantidades estequiométricas (1:1) de $[\text{PtCl}_2(\text{SMe}_2)_2]$ (100 mg, 0.26 mmol) y dppf (142.01 mg, 0.26 mmol). Se agrega CH_2Cl_2 como disolvente y la mezcla se somete a reflujo por 24 horas. La mezcla filtrada en celita, finalmente se evapora. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 65 %.

7.3 Síntesis de los compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$

En un matraz bola se colocan cantidades estequiométricas (1:1) de $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$ y $\text{Pb}(\text{SAr}-\text{F}_n)_2$ (Tabla 5.1), se agrega CH_2Cl_2 como disolvente, la mezcla se somete a reflujo por 72 horas. Por medio de columna cromatográfica se purifica el compuesto deseado. Es posible obtener cristales en un sistema bifásico $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$. Todos los

compuestos tipo $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ fueron sintetizados por el procedimiento antes descrito.

Tabla 7.1 – Cantidades de las sales de plomo empleadas para la síntesis de los compuestos $[\text{Pt}(\text{dppf})(\text{SAr}-\text{F}_n)_2]$ en base a 100 mg (0.12 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{dppf})]$.

Sal de plomo	m (mg)	n (mmol)	Compuesto sintetizado	Rendimiento
Pb(SAr)₂	51.87	0.12	F0	58.9
Pb(SAr-F_o)₂	56.26	0.12	F1-orto	46.2
Pb(SAr-F_m)₂	56.26	0.12	F1-meta	46.4
Pb(SAr-F_p)₂	56.26	0.12	F1-para	48.3
Pb(SAr-F₂)₂	60.64	0.12	F2	63.0
Pb(SAr-F₄)₂	69.41	0.12	F4	51.1
Pb(SAr-F₅)₂	73.80	0.12	F5	70.8

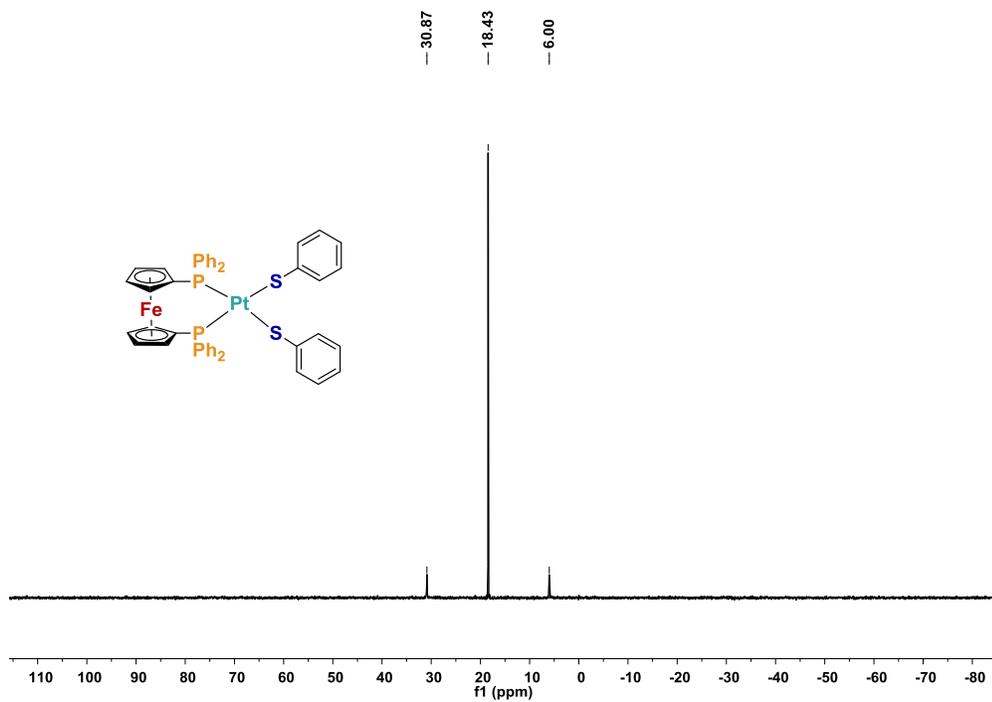


Figura 8.2 — Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F0 en DMSO- d_6

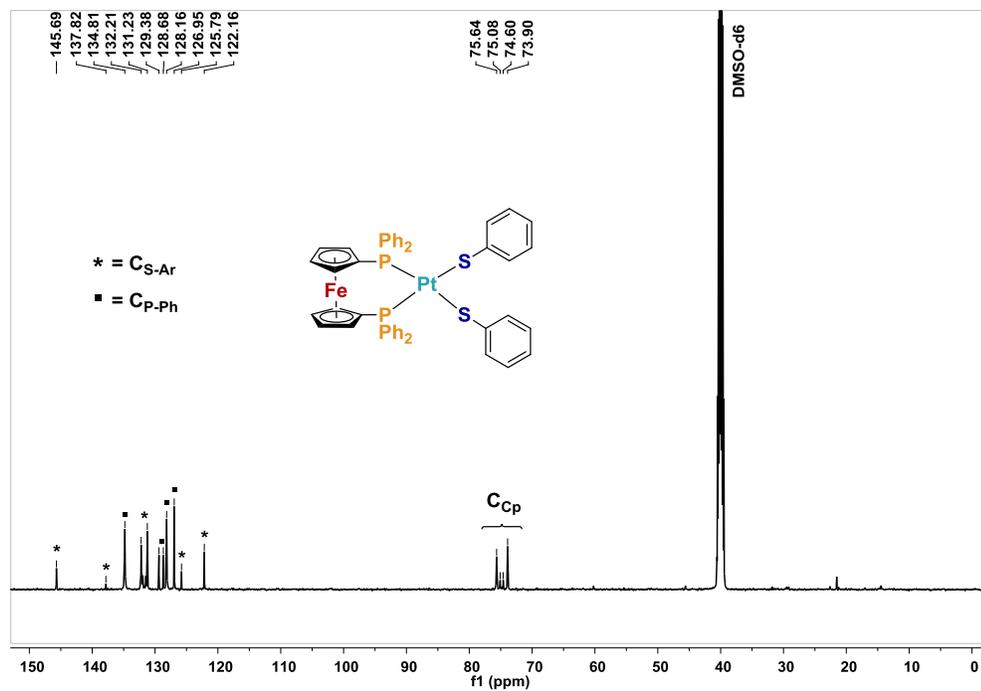


Figura 8.3 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F0 en DMSO- d_6

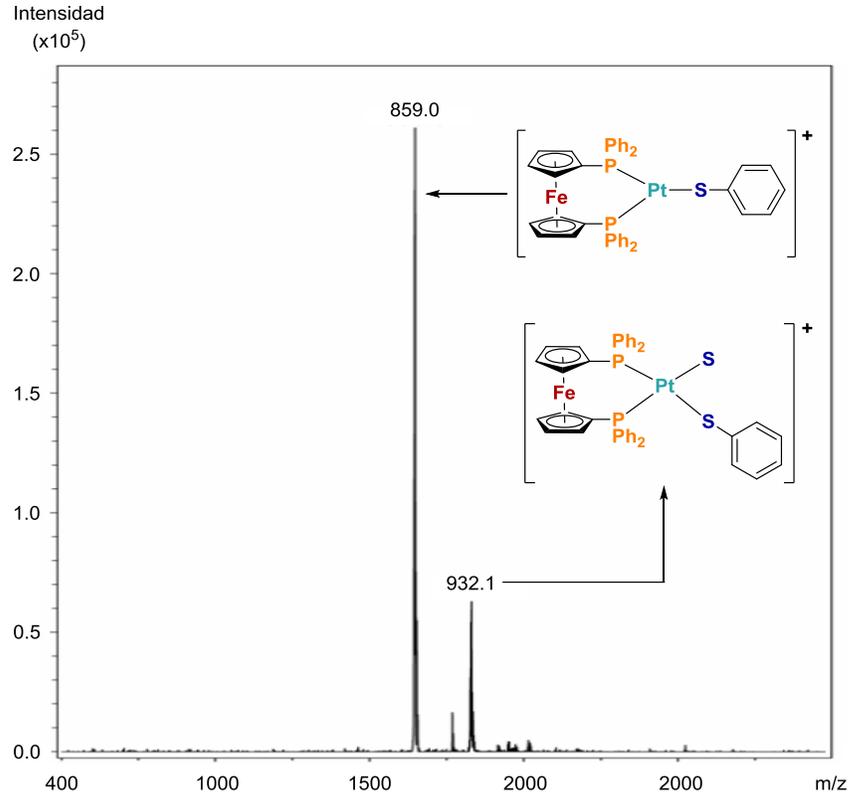


Figura 8.4 – Espectro de masas (ESI) del compuesto F0

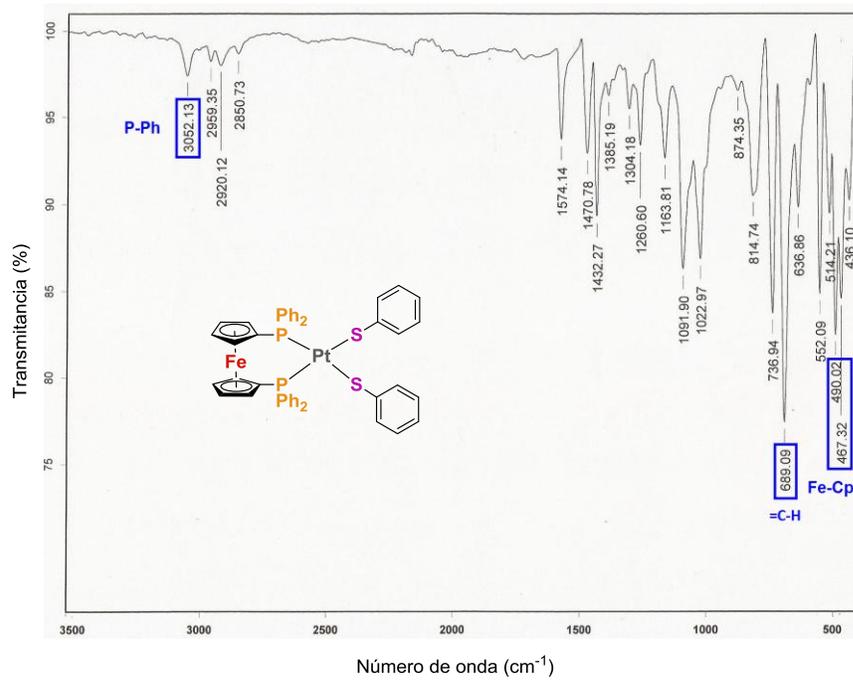


Figura 8.5 – Espectro de infrarrojo del compuesto F0

8.1.2 Caracterización del compuesto F1-orto

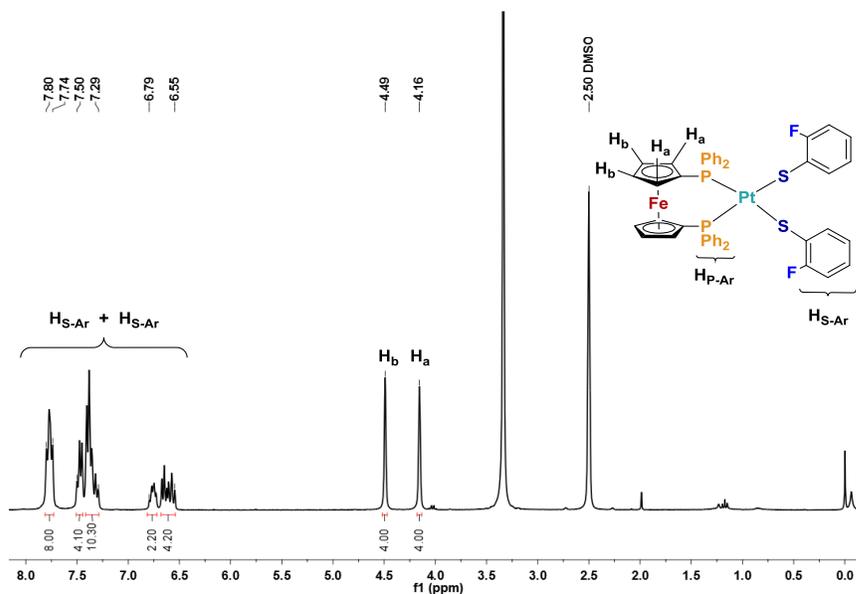


Figura 8.6 — Espectro de RMN de ¹H del compuesto F1-orto en DMSO-d₆

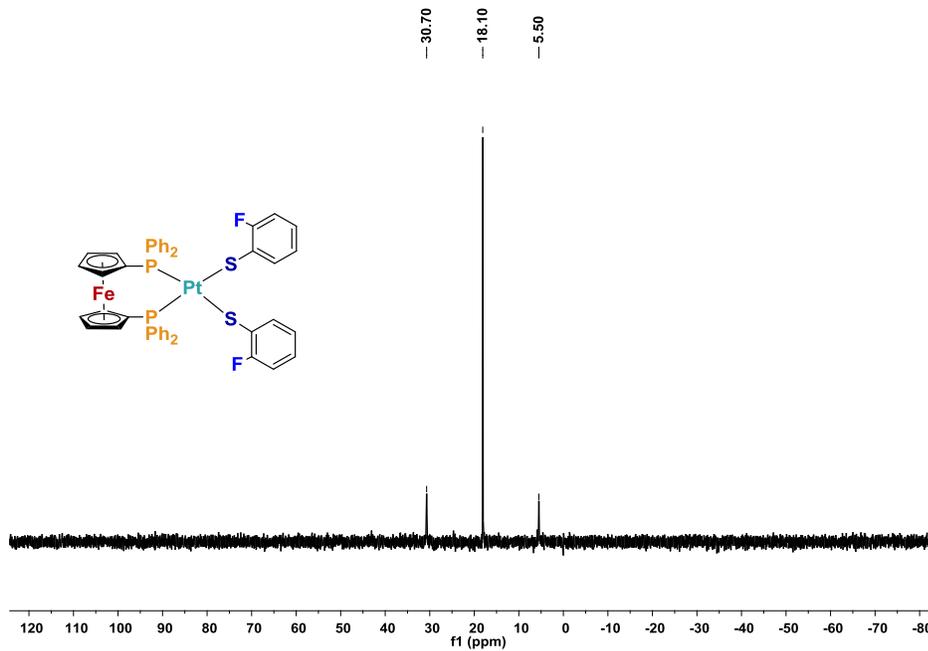


Figura 8.7 — Espectro de RMN de ³¹P{¹H} del compuesto F1-orto en DMSO-d₆

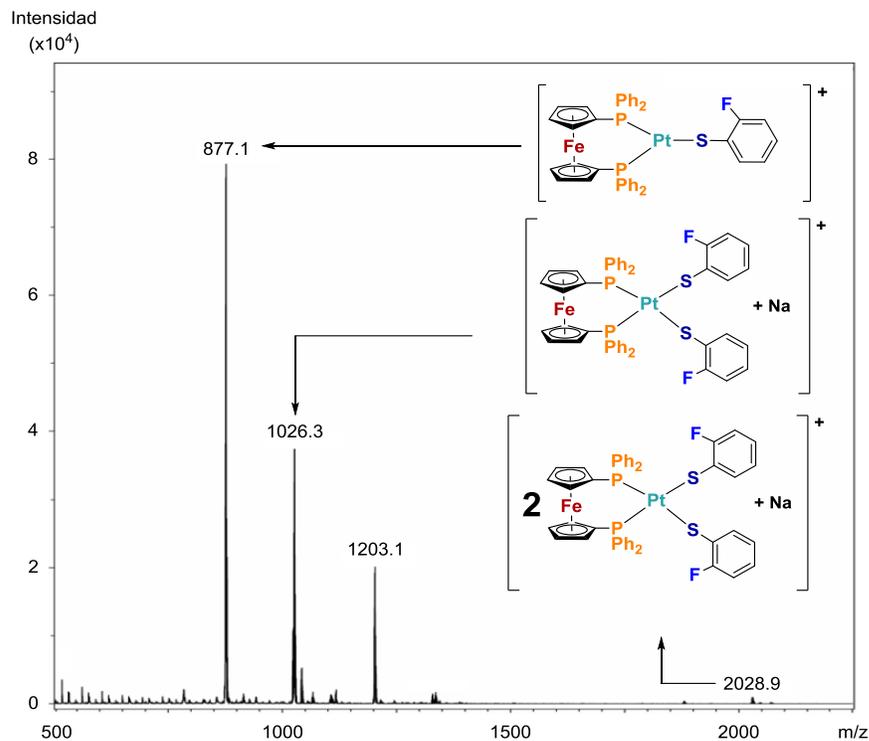


Figura 8.10 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F1-orto

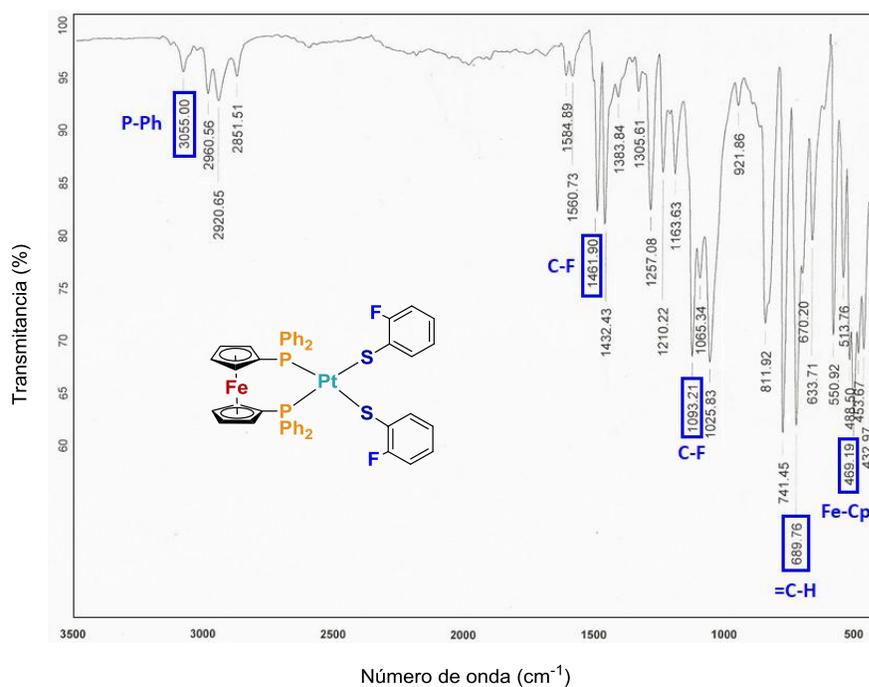


Figura 8.11 — Espectro de infrarrojo del compuesto F1-orto

8.1.3 Caracterización del compuesto F1-meta

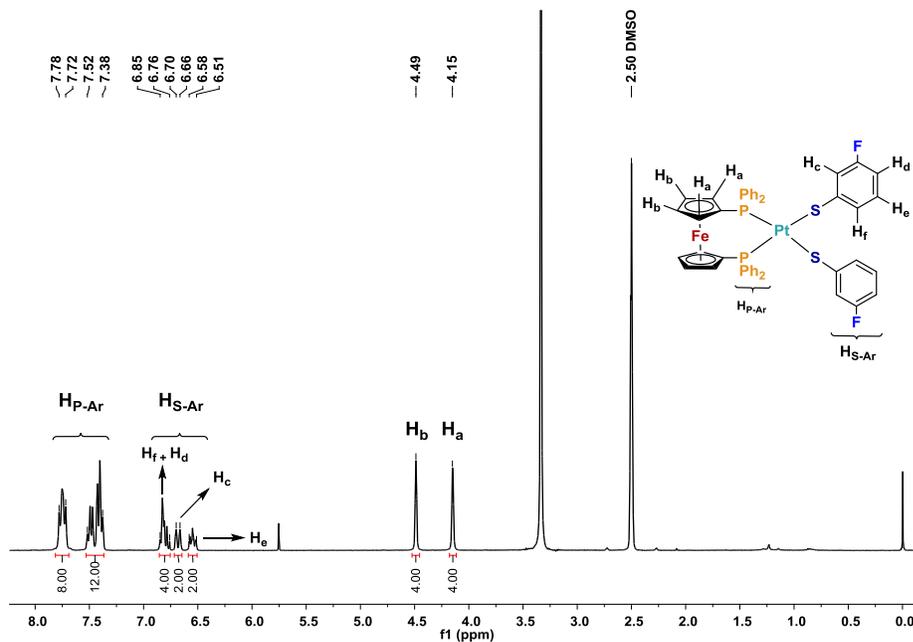


Figura 8.12 — Espectro de RMN de ^1H del compuesto F1-meta en DMSO- d_6

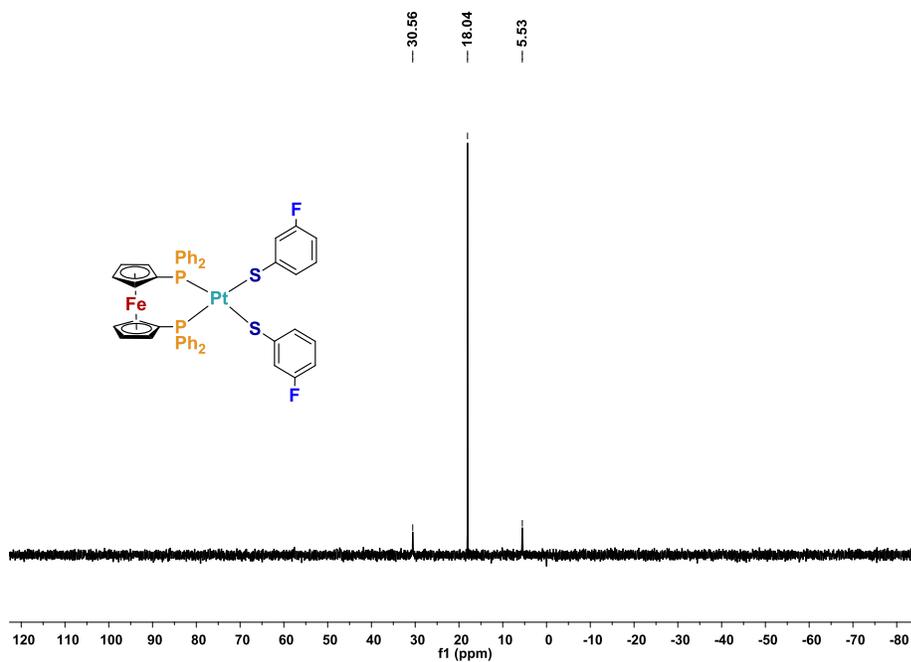


Figura 8.13 — Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1-meta en DMSO- d_6

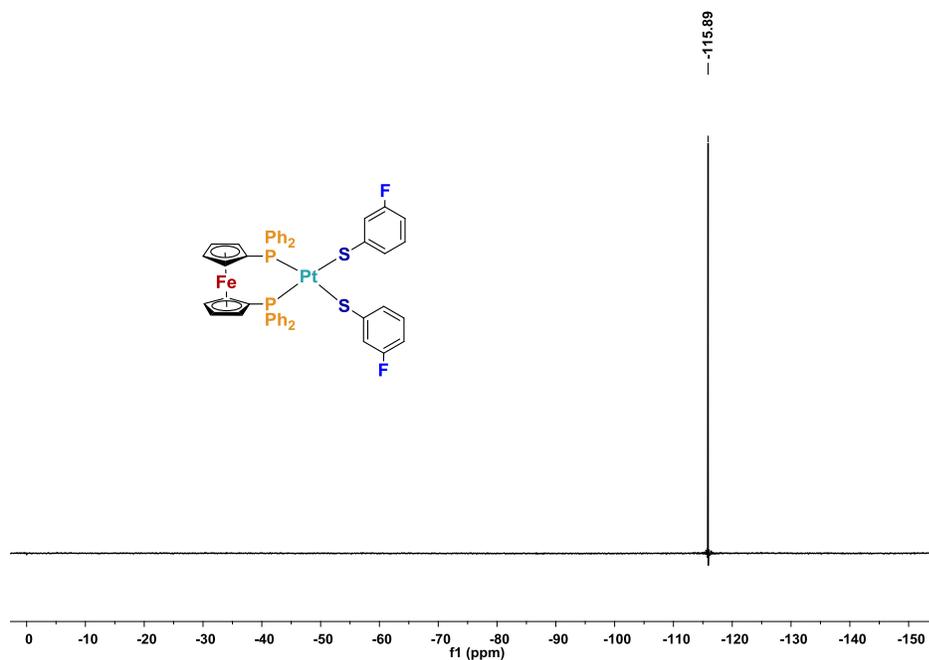


Figura 8.14 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1-meta en DMSO-d_6

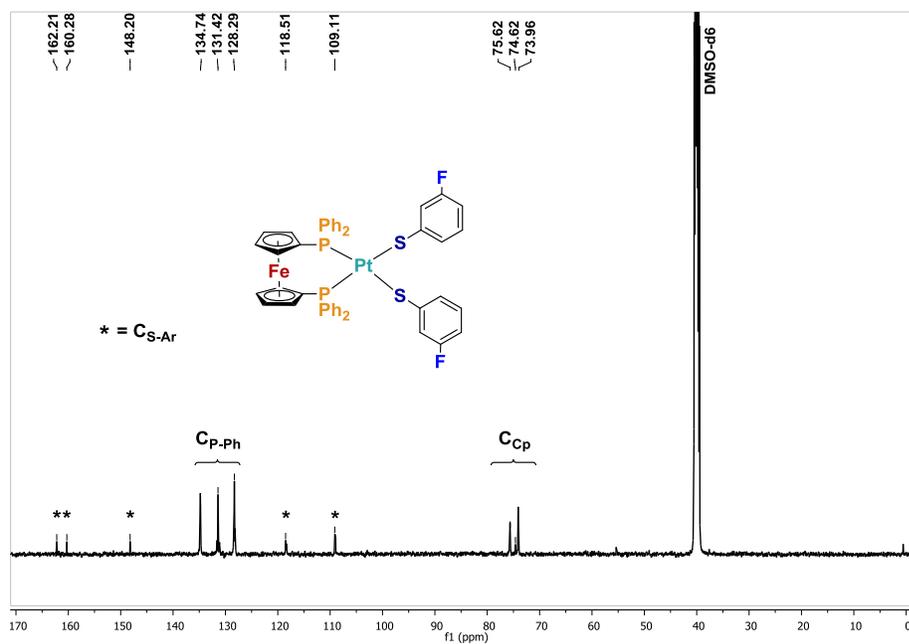


Figura 8.15 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1-meta en DMSO-d_6

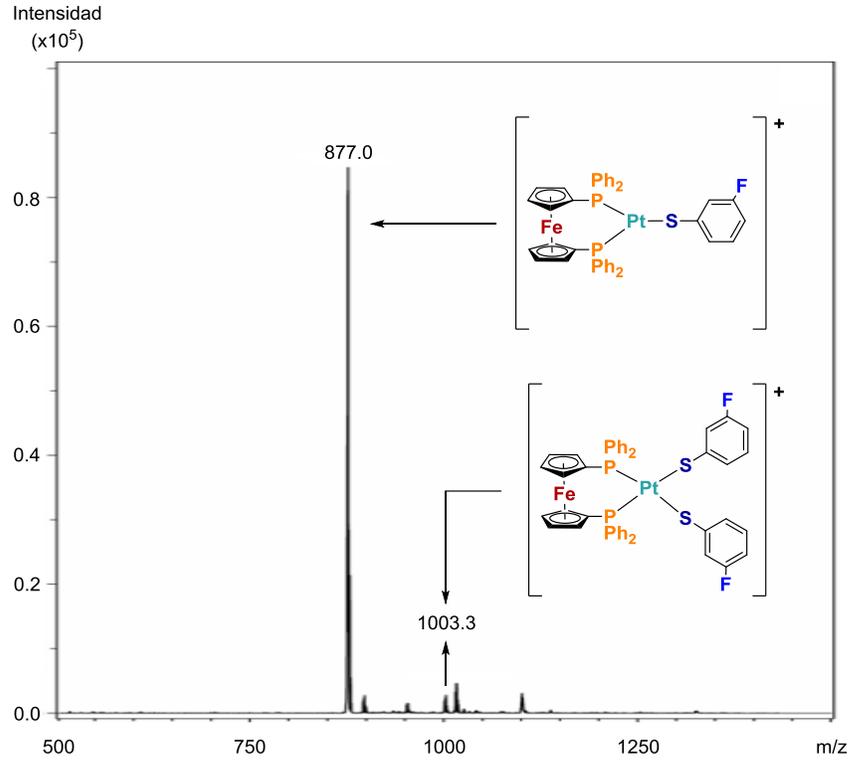


Figura 8.16 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F1-meta

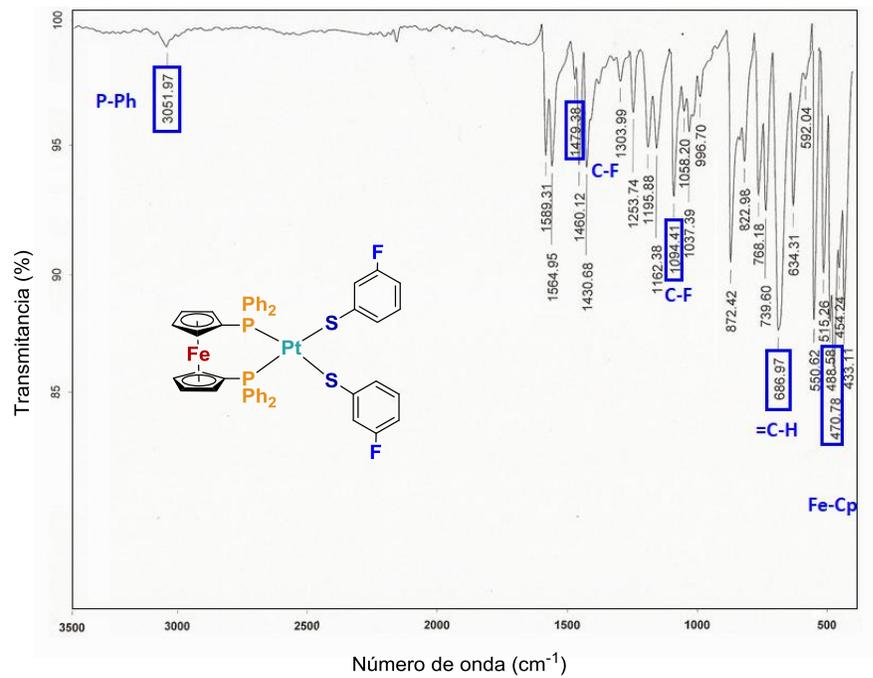


Figura 8.17 — Espectro de infrarrojo del compuesto F1-meta

8.1.4 Caracterización del compuesto F1-para

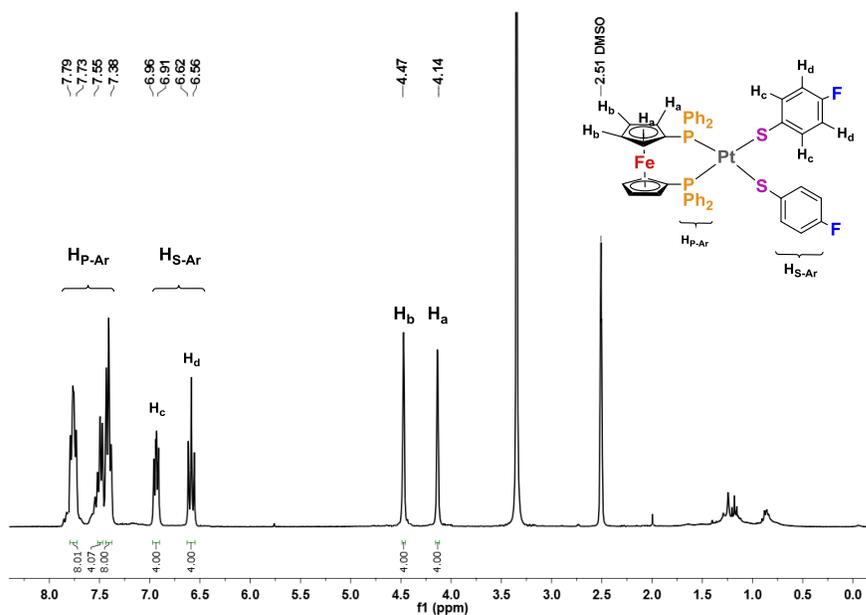


Figura 8.18 — Espectro de RMN de ¹H del compuesto F1-para en DMSO-d₆

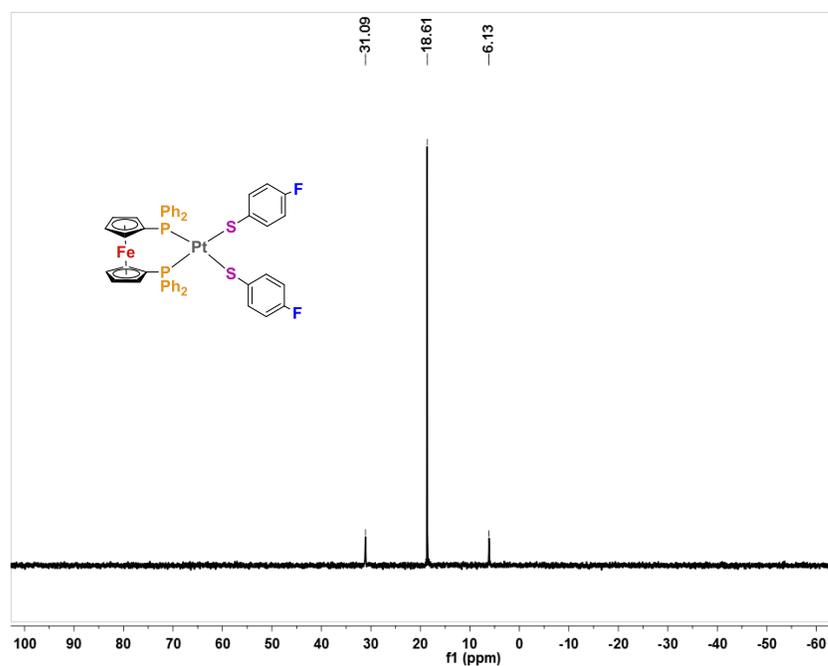


Figura 8.19 — Espectro de RMN de ³¹P{¹H} del compuesto F1-para en DMSO-d₆

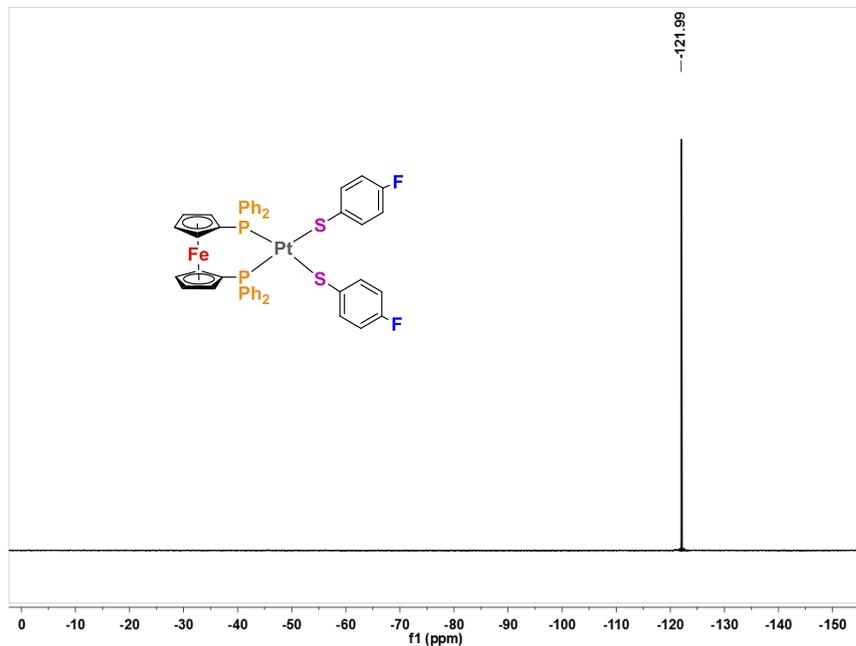


Figura 8.20 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F1-para en DMSO-d_6

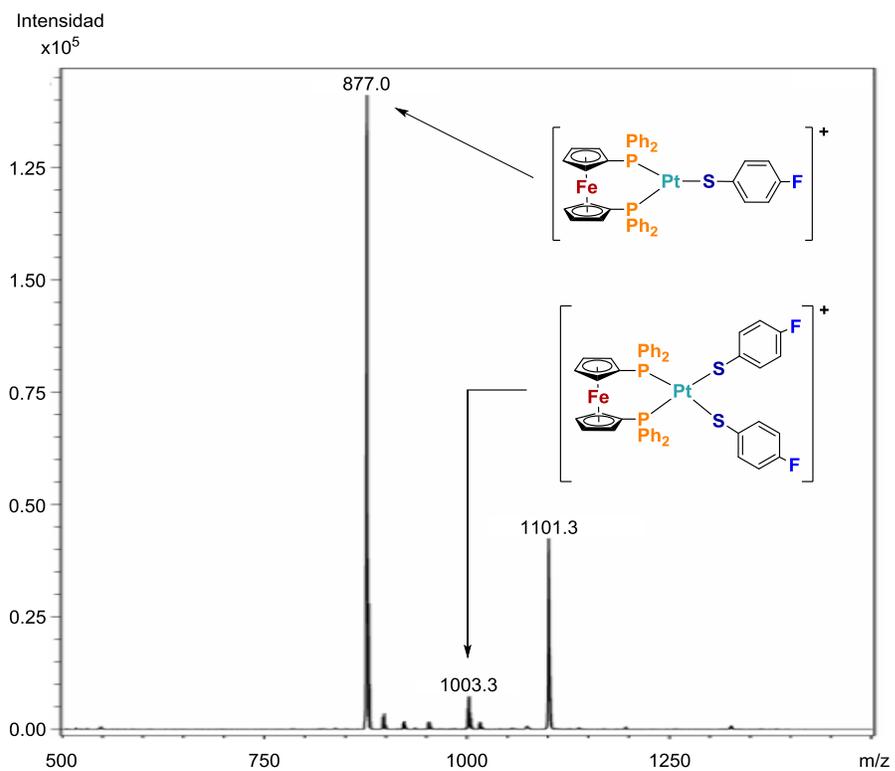


Figura 8.21 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F1-para

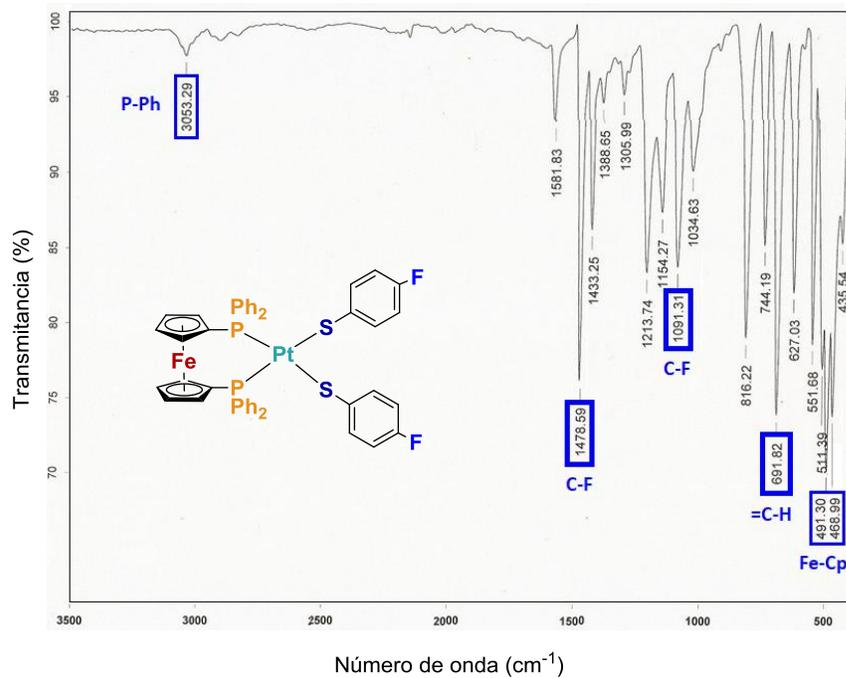


Figura 8.22 — Espectro de infrarrojo del compuesto F1-para

8.1.5 Caracterización del compuesto F2

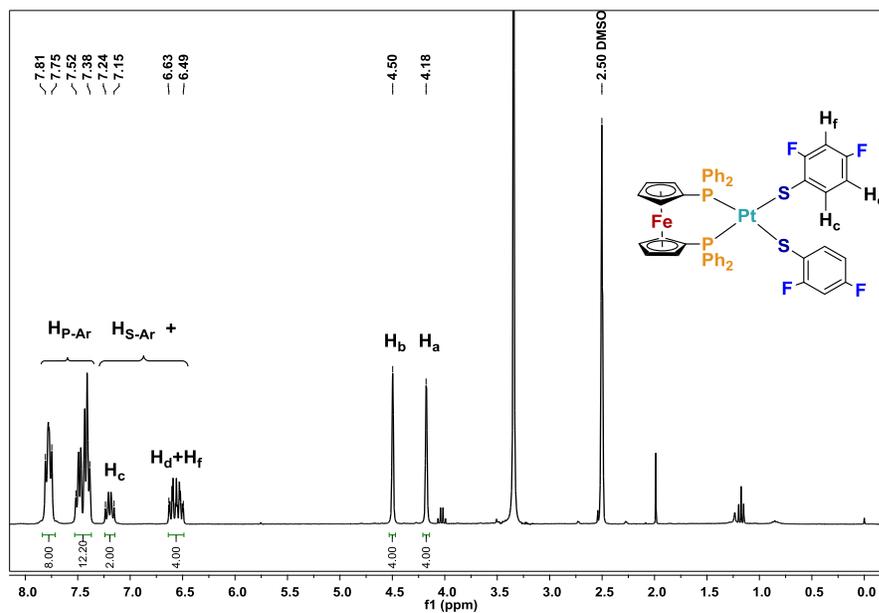


Figura 8.23 — Espectro de RMN de ^1H del compuesto F2 en DMSO-d_6

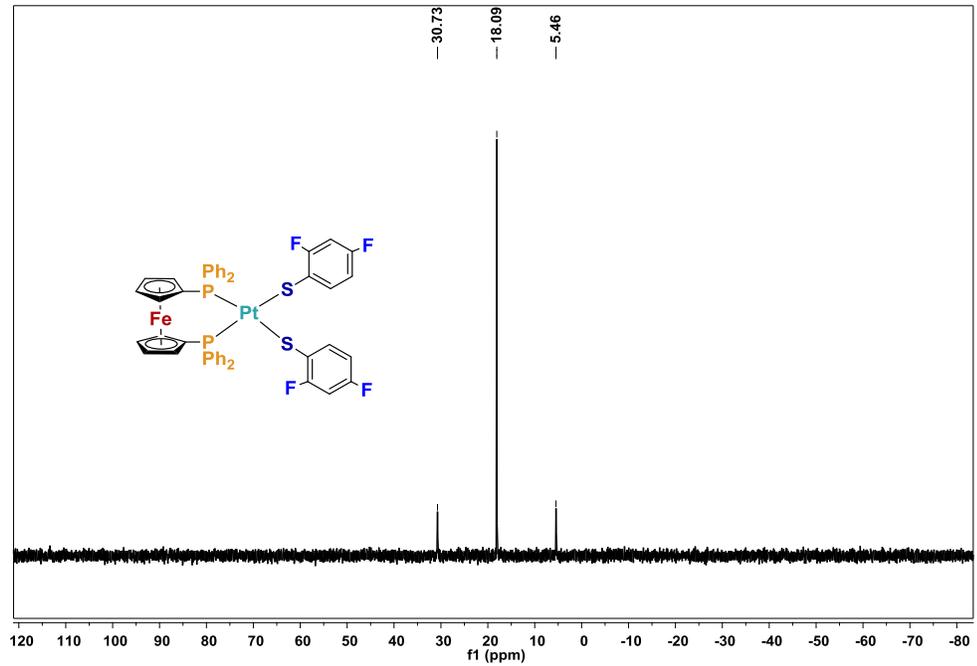


Figura 8.24 – Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F2 en DMSO-d_6

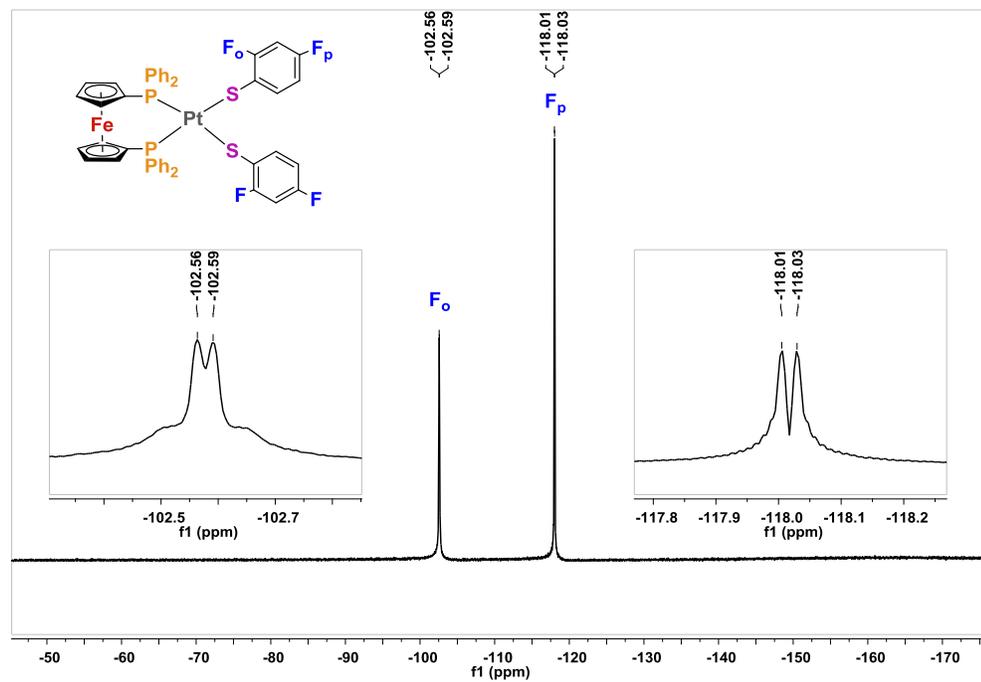


Figura 8.25 – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del Compuesto F2 en DMSO-d_6

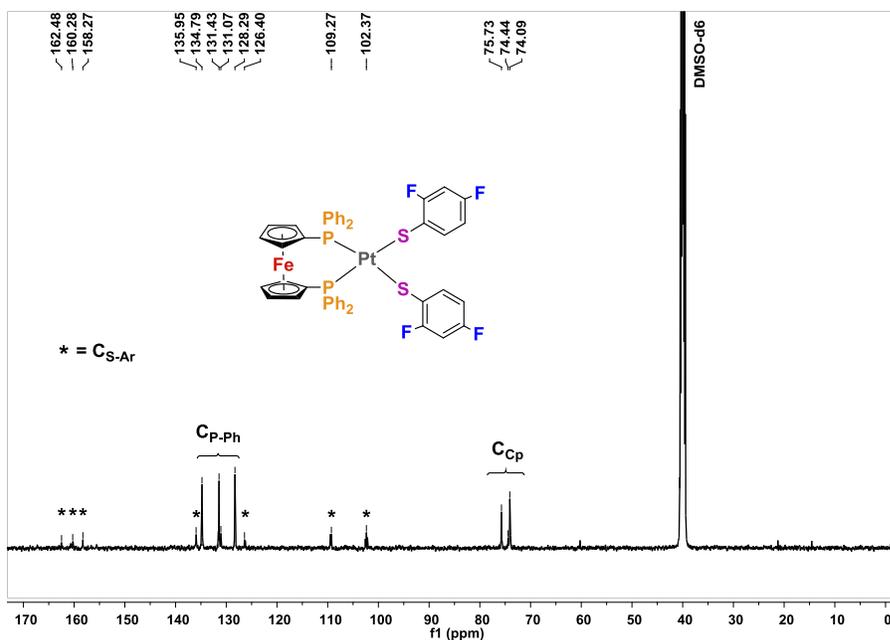


Figura 8.26 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F2 en DMSO- d_6

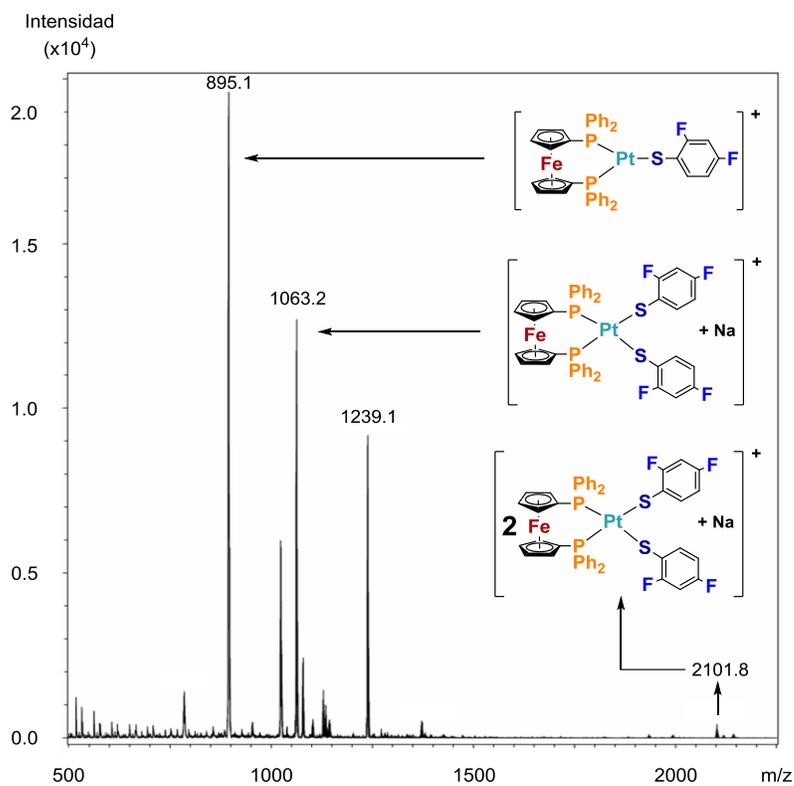


Figura 8.27 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F2

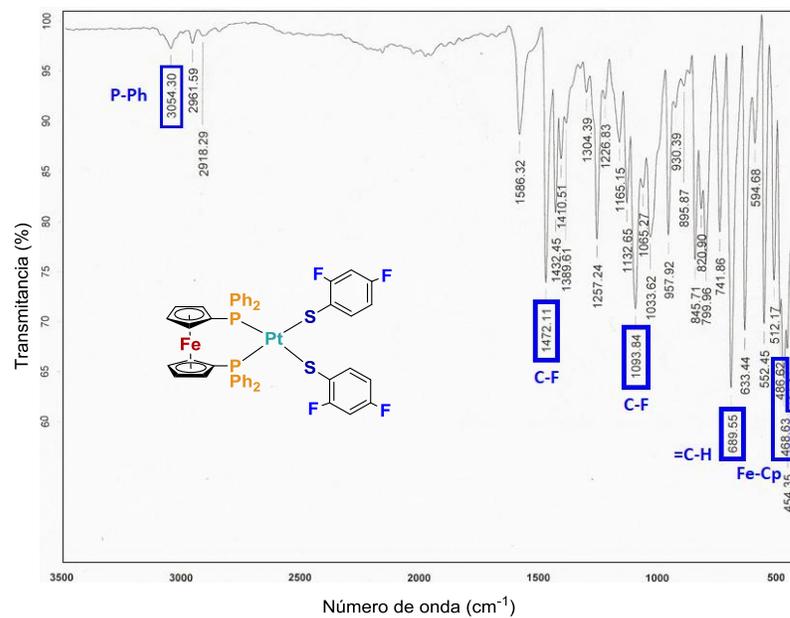


Figura 8.28 — Espectro de infrarrojo del compuesto F2

8.1.6 Caracterización del compuesto F4

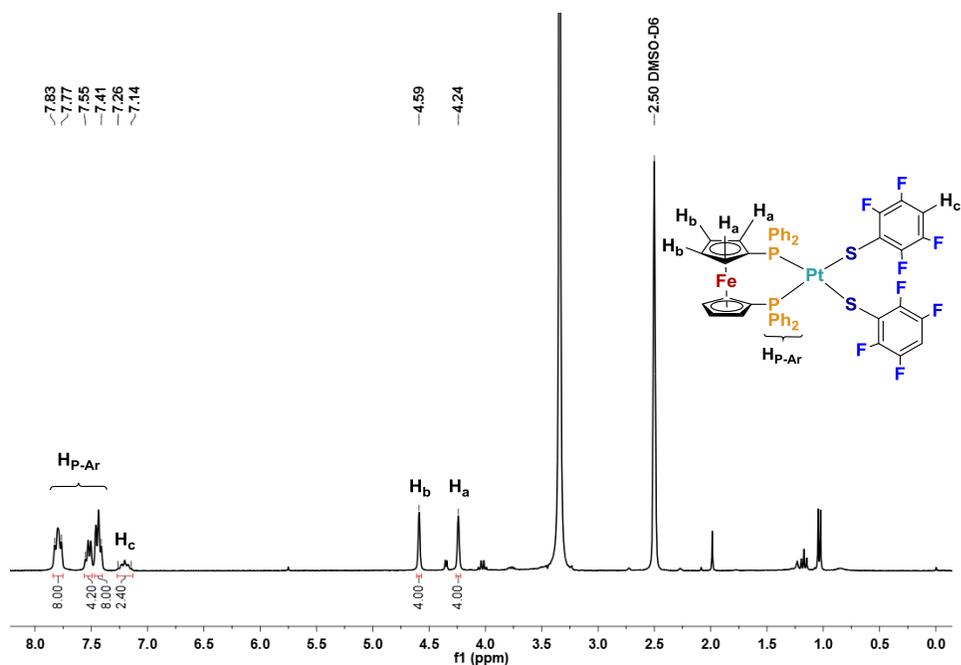


Figura 8.29 — Espectro de RMN de ¹H del compuesto F4 en DMSO-d₆

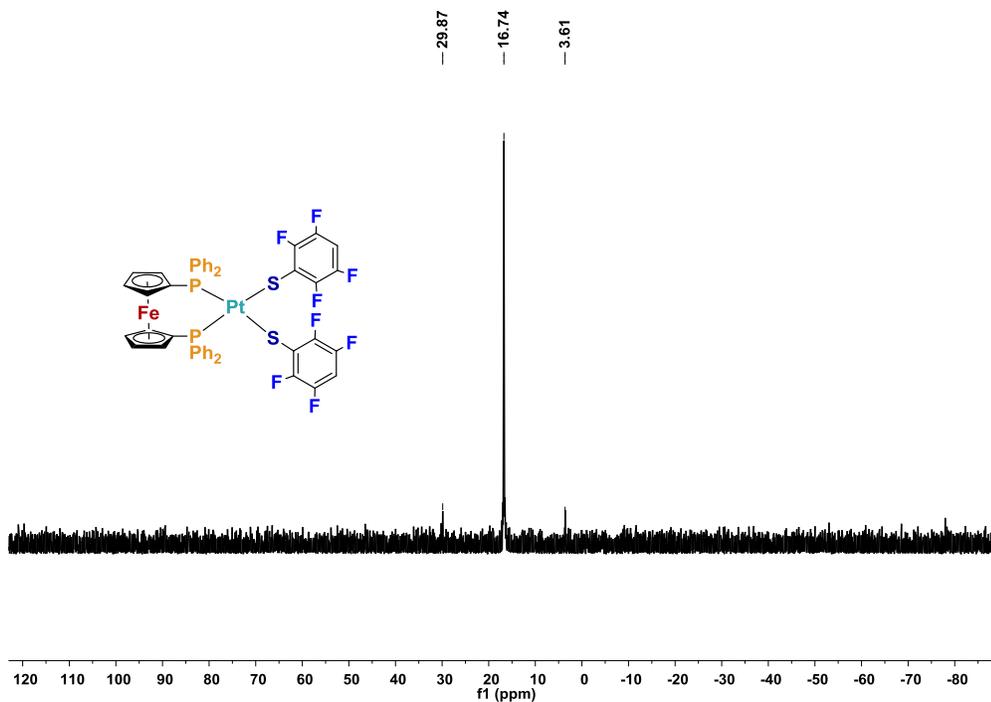


Figura 8.30 — Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F4 en DMSO- d_6

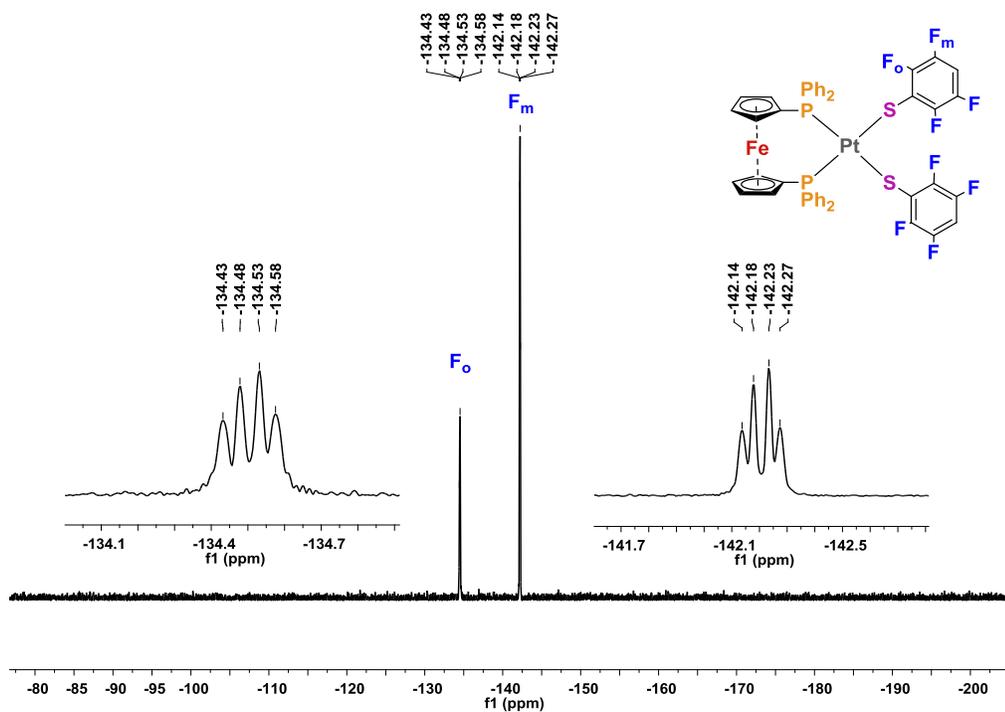


Figura 8.31 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F4 en DMSO- d_6

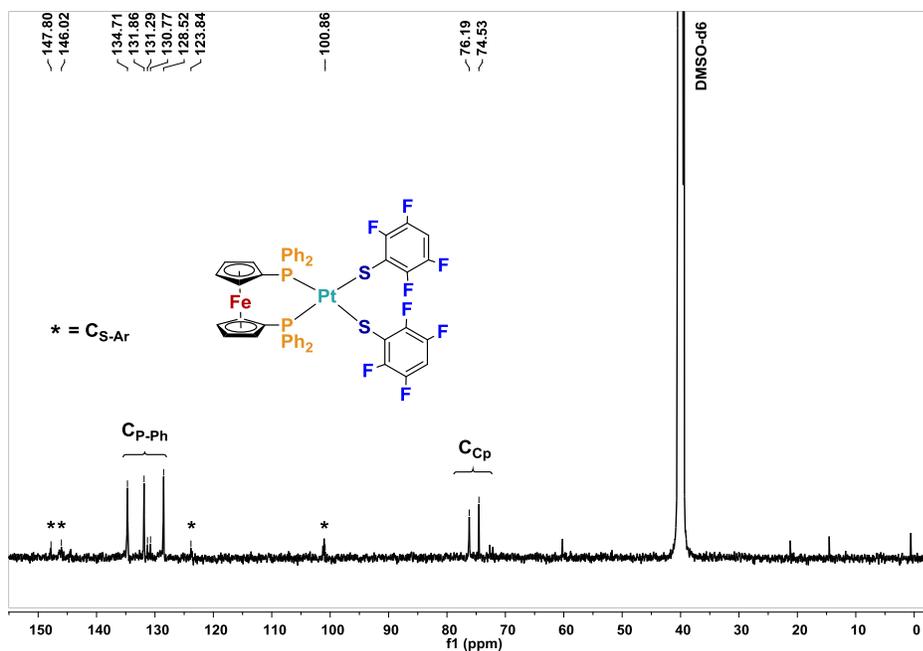


Figura 8.32 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F4 en DMSO-d_6

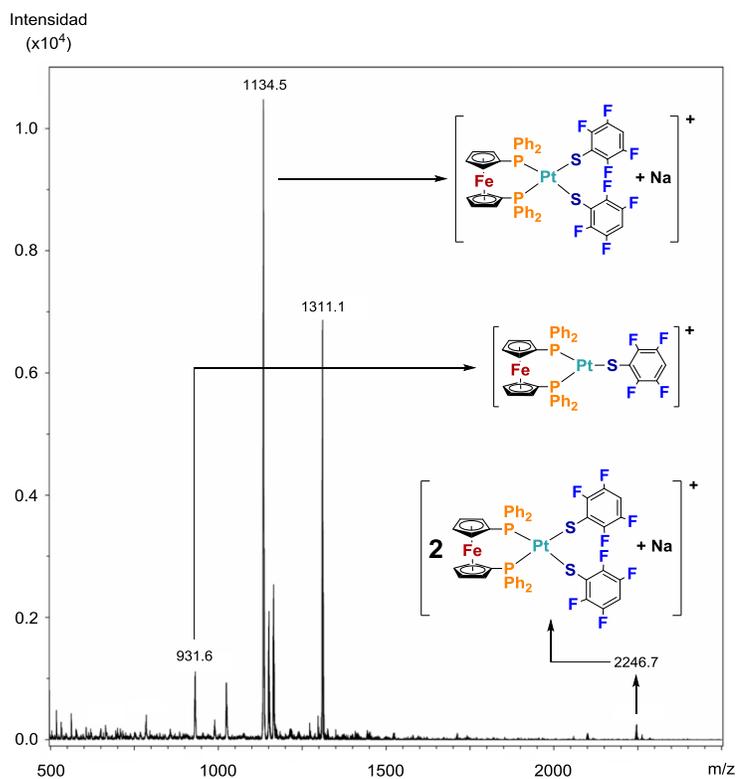


Figura 8.33 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F4

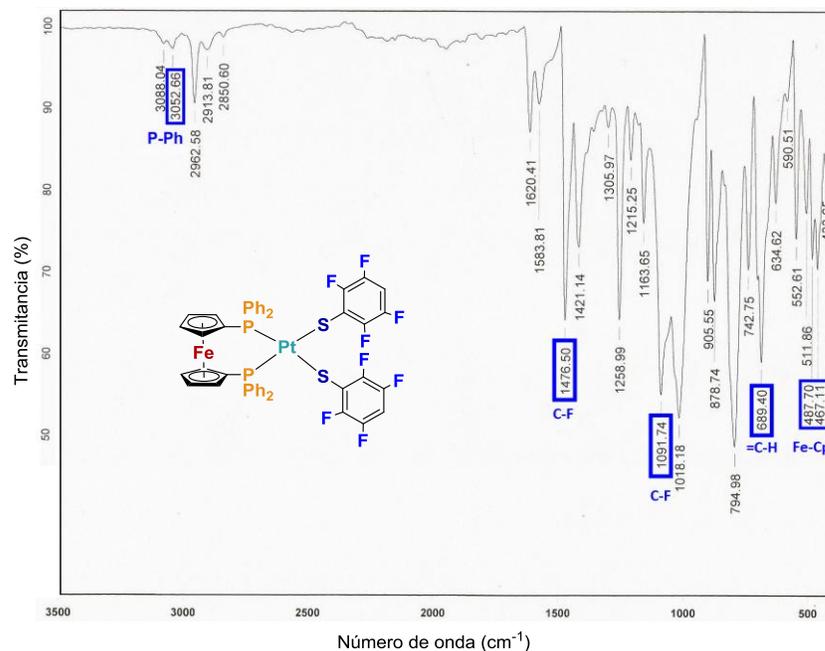


Figura 8.34 — Espectro de infrarrojo del compuesto F4

8.1.7 Caracterización del compuesto F5

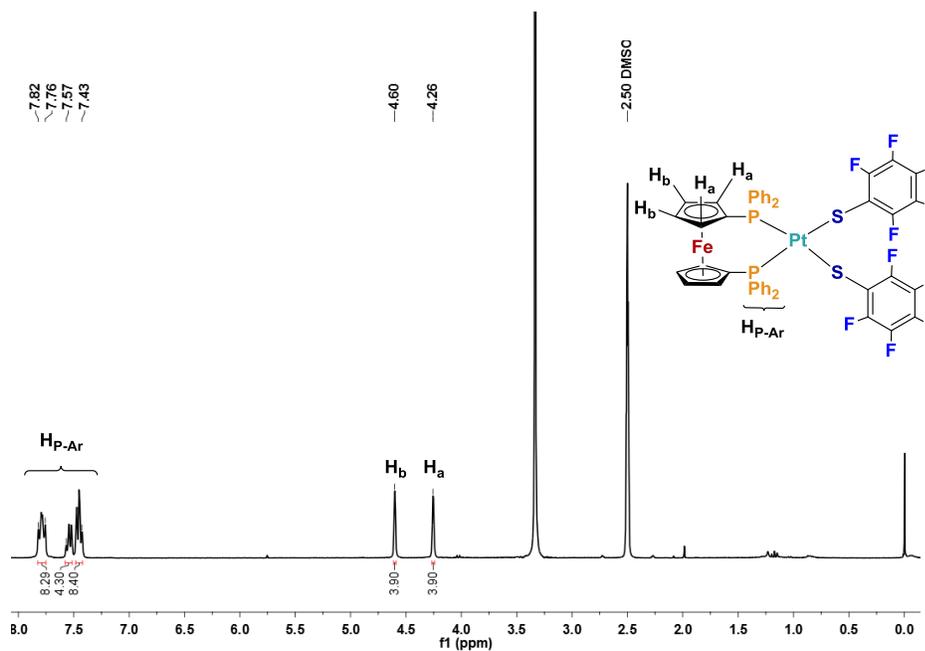


Figura 8.35 — Espectro de RMN de ^1H del compuesto F5 en DMSO-d_6

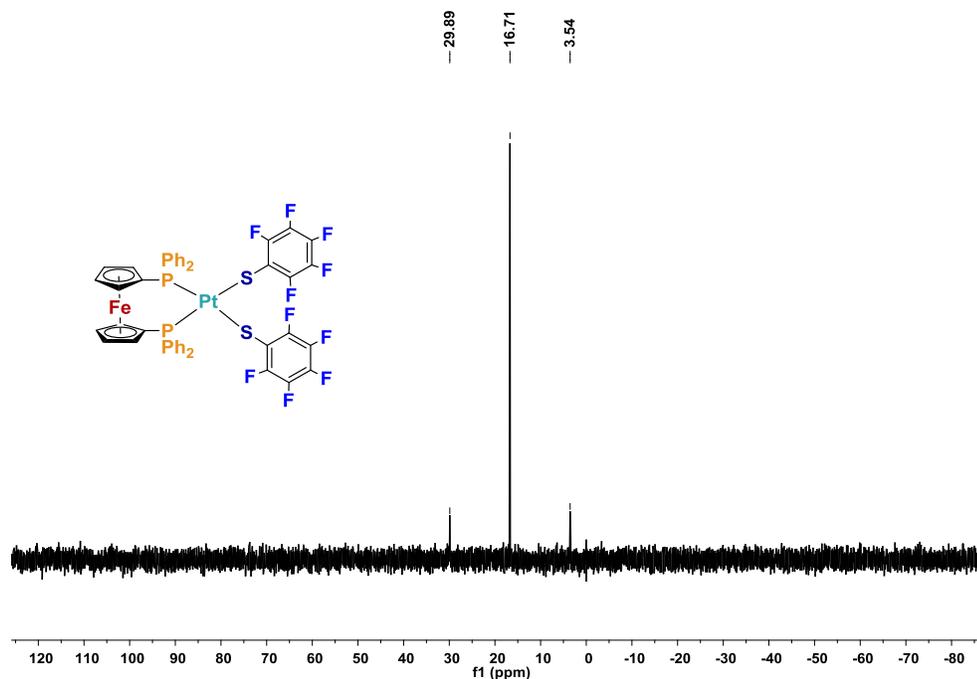


Figura 8.36 — Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F5 en DMSO-d_6

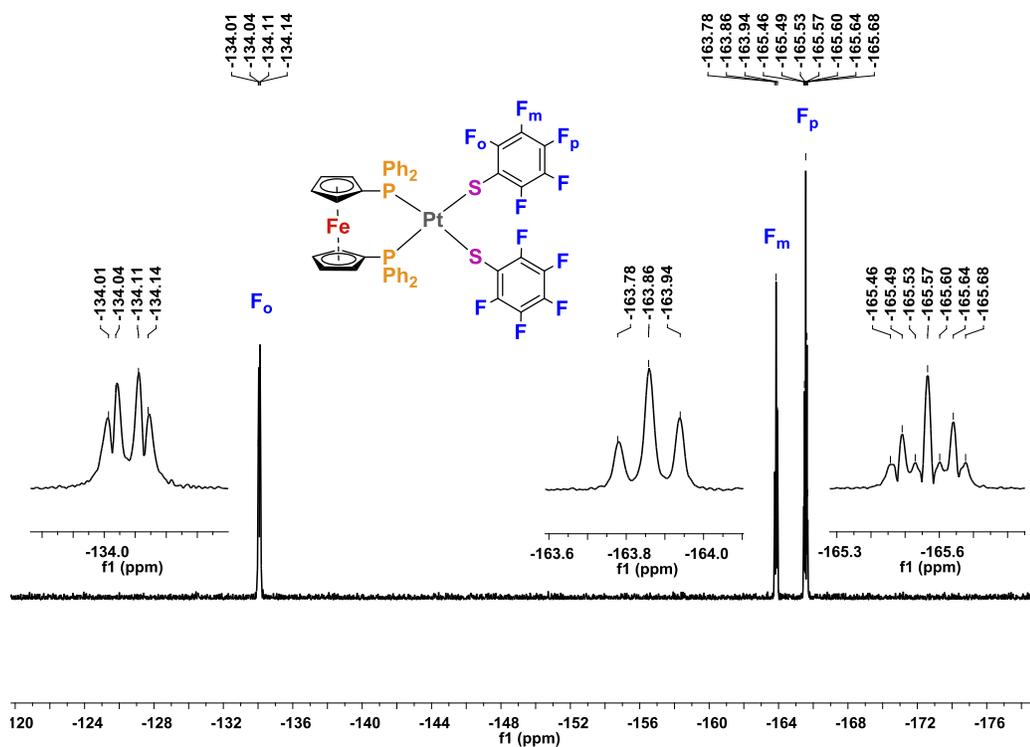


Figura 8.37 — Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F5 en DMSO-d_6

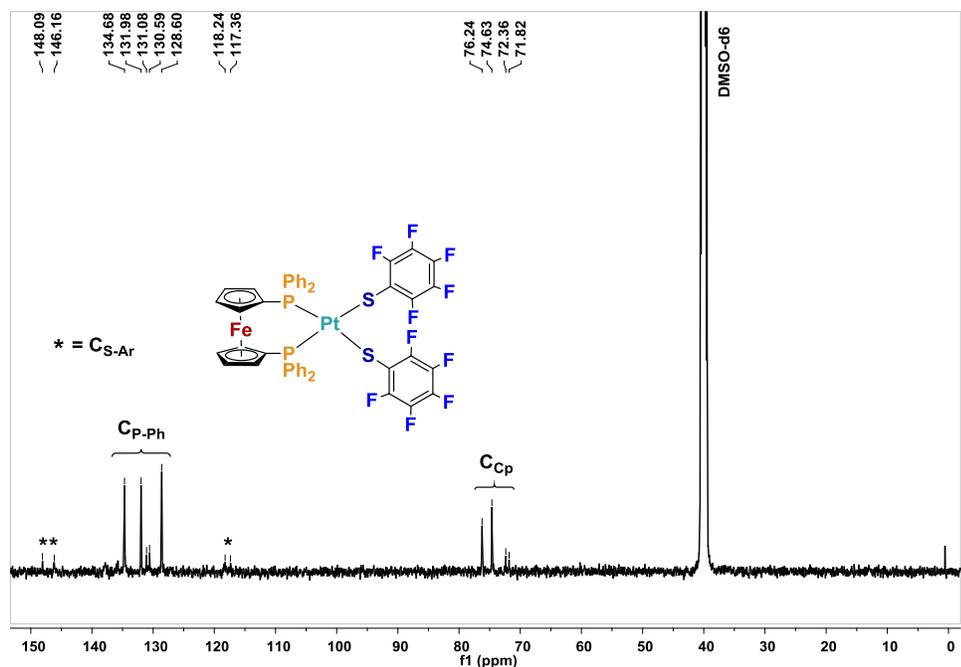


Figura 8.38 — Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto F5 en DMSO-d_6

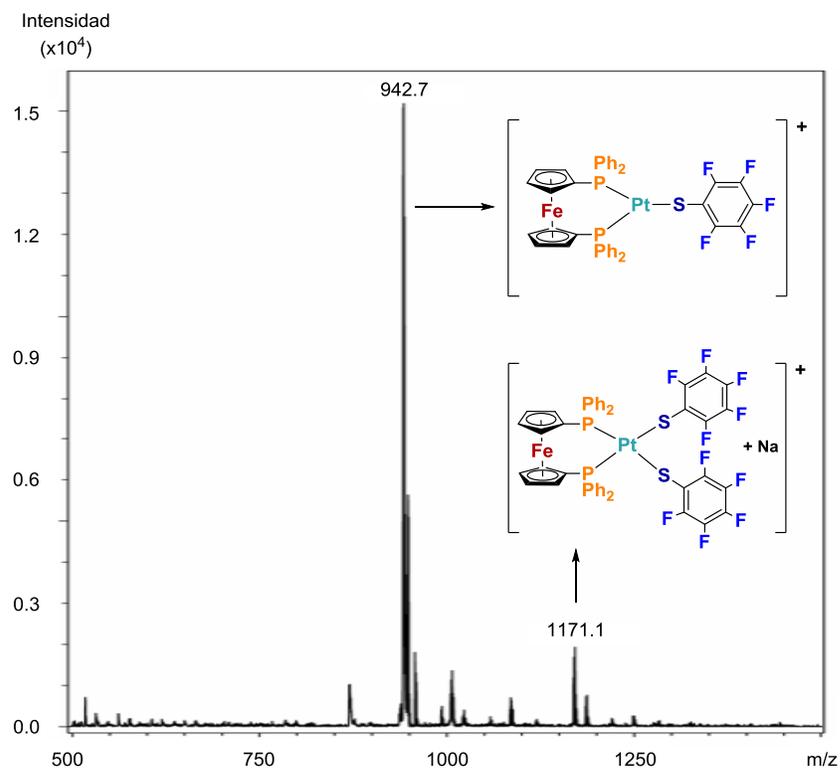


Figura 8.39 — Espectro de masas (ESI) del compuesto F5

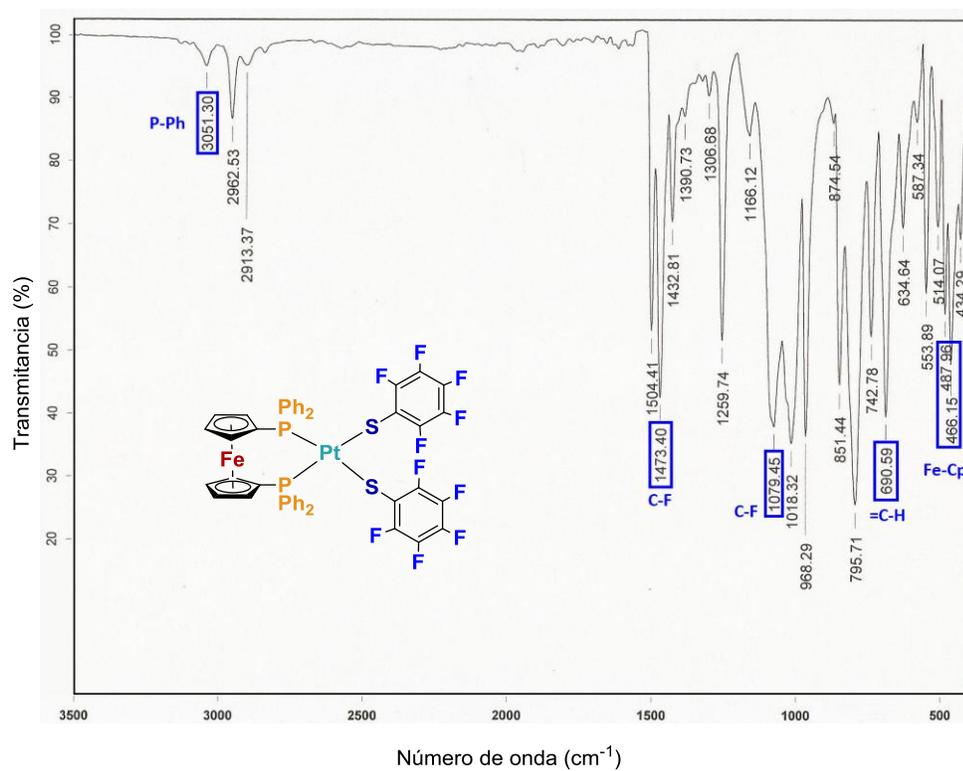


Figura 8.40 — Espectro de infrarrojo del compuesto F5

8.2 Anexo 2: Reactivos y equipos utilizados

Los disolventes requeridos (CH_2Cl_2 , MeOH) para la realización del presente trabajo fueron de grado R.A. de la marca J. T. Baker.

Los reactivos utilizados (SMe_2 , $\text{K}[\text{PtCl}_4]$, dppf) fueron adquiridos de SIGMA-ALDRICH. Las sales fluoradas de plomo son sintetizadas por el equipo de trabajo de Laboratorio III de Inorgánica del Instituto de Química.

Para la caracterización de los compuestos, los análisis fueron realizados en los equipos que se mencionan a continuación:

- Resonancia magnética nuclear: Espectrómetro Bruker AVANCE III HD 500 MHz.
- Espectrometría de masas (ESI): Espectrómetro de masas Bruker Esquire.
- Análisis elemental: Analizador elemental Thermo Specific Flash 2000.
- Espectroscopía de infrarrojo: Espectrómetro IR Bruker Tensor 27
- Evaluación citotóxica: BioTex Lector de placas SYNERGY HT.

El análisis cristalográfico se realizó mediante los softwares siguientes:

- Platon (análisis de las interacciones)
- Mercury 2.3 (análisis estructural)
- Diamond 3.1c (representación de las estructuras y arreglos moleculares)