

ESTUDIO SOBRE LA SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE PD Y PT DE TIPO ROLLOVER Y CLÁSICOS DERIVADOS DE PIRIDINA

Méndez Machuca Rocío del Carmen (1), Serrano Oracio (1)

¹[Licenciatura en Biología Experimental y ¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | Email: rmendezmachuca@gmail.com; oraciosinh@ugto.mx

Resumen

Una nueva familia de compuestos rolover y clásicos de paladio (Pd) y platino (Pt) con ligandos derivados de piridina han sido sintetizados. Dichos complejos fueron caracterizados parcialmente mediante estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) en 1 y 2D; masas de alta resolución. El mecanismo de reacción depende de la naturaleza del solvente, donde la dimetilformamida (DMF) juega un papel de vital importancia en la obtención de los productos deseados. Estudios sobre la potencial actividad antiproliferativa se encuentran desarrollo

Palabras Clave

Paladio; Platino; Ligandos Piridina; Complejos Rollover; Activación de enlace C-H.

INTRODUCCIÓN

En 1965, Rosenberg et al., descubrieron vía serendipia la actividad citotóxica del *cis*-platino con la concomitante aprobación por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA-USA, por sus siglas en inglés)^[1]. El *cis*-platino es usado en la quimioterapia para tratar varios tipos de cánceres, con diversos efectos secundarios.^[2] Estudios recientes han demostrado que algunos de los complejos de platino con ligandos de biperidina, presenta ventajas como: mejor lipófila lo cual ayuda a su captación celular y la intercalación del complejo con el ADN celular, aumentando así la letalidad celular en varios tipos de cánceres (próstata y melanoma).^[3]

Por otro lado, la reacción de activación de enlaces C-H y la formación de compuestos rollover de Pd y Pt (Figura 1), conteniendo ligandos diferentes a la biperidina, es un tema de interés debido a sus potenciales aplicaciones en diferentes áreas: Ciencia de Materiales, Catálisis y Medicina.

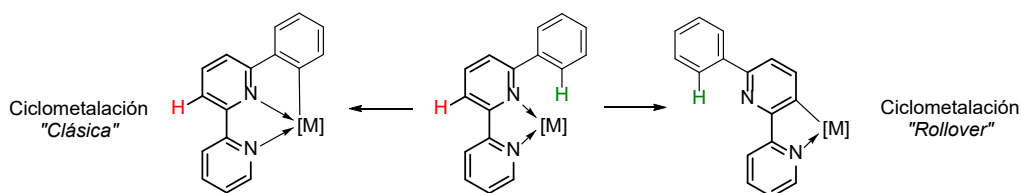


Figura 1. Complejos de biperidina clásicos y rollover.

La peculiaridad de los complejos rollover ciclometalados está dada por la presencia de un átomo donador descoordinado "libre", generalmente un átomo de nitrógeno, capaz de proporcionar propiedades adicionales a sus complejos.^[4] De manera análoga, algunos compuestos de Pd(II) han presentado actividad anticancerígena, frente a líneas tumorales resistentes al *cis*-platino. Parte de nuestros estudios, han sido dirigidos a la síntesis de complejos rollover derivados del ligando tipo piridin-benzotiazol (Figura 2).^[5]

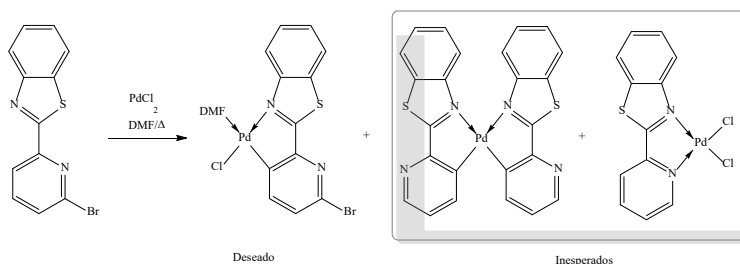


Figura 2. Complejos rollover de paladio derivados de piridin-benzotiazol.

MATERIALES Y MÉTODOS

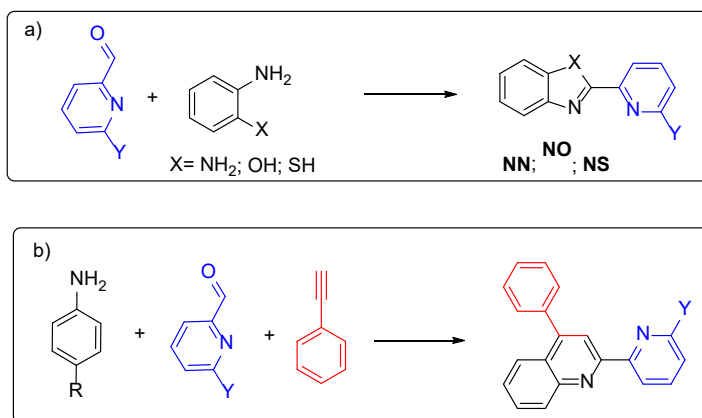
La síntesis los ligandos derivados de piridina se llevó a cabo mediante la metodología depurada por nuestro grupo de investigación.^[6] Los nuevos complejos fueron caracterizados parcialmente mediante estudios de RMN y masas de alta resolución, con la infraestructura disponible en el Laboratorio Nacional UG-Conacyt. Todos los reactivos y suplementos químicos fueron comprados a Sigma-Aldrich, Karal o Chemical Pressure Co. Las reacciones se llevaron bajo atmósfera del laboratorio.

Ruta de síntesis de los ligandos derivados de piridina.

a) Ligando piridin-benzoimidazol (**NN**), oxazol (**NO**) y tiazol (**NS**) (ver esquema 1a): A una solución de la amina (0.6 g) en etanol (10 mL) se adiciona un equivalente de la Br-piridina sustituida. La mezcla de reacción se agita durante una semana a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría, conduciendo a la formación

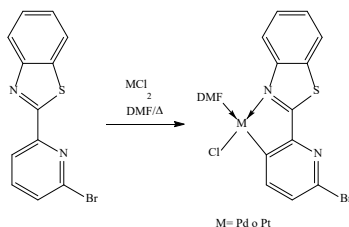
de un precipitado. El sólido se filtra y se lleva a sequedad, obteniendo el producto como sólidos con rendimientos moderados.

b) Ligando piridin-quinolina: En una ampolla Schlenk, se colocaron 500 mg del aldehído de piridina correspondiente, con un ligero exceso del fenilacetileno y la anilina deseada (sustituida con F, NO₂, NH₂); con una gota de ácido trifluoroacético.[7] La mezcla se calienta inmediatamente a 140 °C durante 4h. Una vez terminada la reacción, se realizó un intento de purificación mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de hexanos/acetato de etilo o con acetona.



Esquema 1. Ruta de síntesis general de: a) ligandos NN, NO, NS; y b) piridin-quinolina.

Ruta de síntesis de complejos de Pd(II) y Pt(II). Se hicieron reaccionar 200 mg del ligando correspondiente (NO, NN o NS) con un equivalente del compuesto metalado (PdCl₂; K₂[PtCl₄]) (Esquema 2). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 1 semana, en 10 ml de DMF. Una vez terminado el tiempo de reacción, la mezcla se lleva a temperatura ambiente, observando la formación de microcristales. El sólido se filtra y se lleva a sequedad.



Esquema 2. Ruta de síntesis general de los complejos rollover de ligandos NN, NO, NS; y b) piridin-quinolina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de ligandos (NN, NO, NS) se llevó a cabo siguiendo la metodología depurada por nuestro grupo de investigación (Esquema 1a). Los ligandos fueron obtenidos con rendimientos de moderados a buenos. La pureza se determinó de manera espectroscópica mediante experimentos de RMN de ¹H.

En tanto, los ligandos piridin-quinolina se obtuvieron a través de la reacción del fenil-acetileno, la anilina y el aldehído deseado (Esquema 1b) obteniéndolos con rendimientos de bajos a moderados. La estructura propuesta se basa en el análisis comparativo de los datos reportado por Larsen et al.[7]

Una vez teniendo en mano los ligandos, se procedió a llevar a cabo la síntesis de los compuestos rollover de Pd(II) y Pt(II), a través de la activación del enlace C-H en posición remota de los ligandos correspondientes, siguiendo una ruta descrita por nuestro grupo de investigación (Esquema 2).[5]

Los nuevos complejos rollover han sido caracterizados parcialmente por medio de RMN de 1 y 2D; aunado a masas de alta resolución. La mayoría de los compuestos se obtienen como sólidos microcristalinos. Conviene mencionar que estudios sobre la completa caracterización (Análisis elemental, IR y UV-Vis; así como difracción de rayos X) y potencial actividad anti-proliferativa se están llevando a cabo.

CONCLUSIÓN

Se obtuvo una nueva familia de compuestos rollover y clásicos de Pd(II) y Pt(II) conteniendo ligandos derivados de piridina, con rendimientos moderados, respectivamente. La estructura propuesta para dichos complejos se basa en el análisis de sus estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) en 1 y 2D. Además, los experimentos de masas de alta resolución están en buen acuerdo con las mismas. El mecanismo de reacción depende de la naturaleza del disolvente, donde la dimetilformamida (DMF) juega un papel de vital importancia en la obtención de los productos deseados. Estudios sobre la potencial actividad antiproliferativa se encuentran desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la UG y la DAIP por el apoyo brindado por las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto de investigación; así como al Laboratorio Nacional UG-Conacyt

REFERENCIAS

- [1] Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T. *Nature*. **1965**, *205*, 698–699.
- [2] Oun, R.; Moussa, Y.E.; Nial J. Wheate, N.J. *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 6645–6653.
- [3] A. Jakupec Michael, Hanif Muhammad, Hejl Michaela, Gaidon Christian, G. Hartinger Christian, K. Keppler Bernhard, Licon Cynthia, M. MeierMenches Samuel, Orvain Christophe, S. Legina Maria, Theiner Sarah, V. Babak Maria, Pfaffeneder-Kmen Martin (2018). Rollover Cyclometalated Bipyridine Platinum Complexes as Potent Anticancer Agents: Impact of the Ancillary Ligands on the Mode of Action. *Inorganic chemistry*. 2821-2864
- [4] Cinellu Maria Agostina, Cocco Fabio, Maidich Luca, Galli Simona, Mondina Sedda, Stoccoro Sergio, Zucca Antonio (2016). Platinum(II), palladium(II) and gold(III) adducts and cyclometalated derivatives of 6-methoxy-2,20 -bipyridine: A comparative study. *Journal of organometallic chemistry*. (819) 76-86.
- [5] Alvarado Rodríguez José G, Nicasio-Collazo Juan, Ramírez-Zúñiga Rosario, Serrano Oracio, Wrobel Katarzyna, Wrobel Kazimierz (2018) Rollover Cyclopalladation via Remote C-H Bond Activation of Br-Pyridinbenzothiazole: An experimental Study. *Chemistry select* (3)15, 4133-4139.
- [6] Nicasio-Collazo, J. Tesis Doctoral. UG-2015.
- [7] Laguna, Edward M.; Olsen, Pauline M.; Sterling, Michael D.; Eichler, Jack F.; Rheingold, Arnold L.; Larsen, Catharine H. *Inorganic Chemistry* (2014), *53*(23), 12231-12233