

Intercambio de halógeno en complejos de coordinación tipo [Pt(L)X]X' con interés biológico e industrial

Campos Amador, Jorge Jair¹, Cuéllar Sojo, Samantha¹, Hernández Bustos, Diana Ailed¹, Juárez Becerril, Omar Said², Ríos Rojas, María José³, Figueroa Gerstenmaier, Susana¹ Mendoza, María de los Ángeles¹

¹ Licenciatura en Ingeniería Química Sustentable, Departamento de Ingenierías Química, Electrónica y Biomédica; División de Ciencias e Ingenierías, Campus León, Universidad de Guanajuato | Dirección de correo electrónico: jj.campos.amador@ugto.mx; s.cuellarsojo@ugto.mx; da.hernandezbustos@ugto.mx; angeles.mendoza@ugto.mx; sfigueroa@ugto.mx

² Licenciatura en Biología Experimental, Departamento de Biología; División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato | Dirección de correo electrónico: os.juarezbecerril@ugto.mx

³ Licenciatura en Química, Departamento de Química; División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato | Dirección de correo electrónico: mj.riosrojas@ugto.mx

Resumen

El cis-diaminodicloroplatino (II) (cis-platino), un medicamento anticancerígeno más comúnmente usado en el tratamiento de cáncer testicular, ovárico, de vejiga, cabeza y cuello, ha estimulado la investigación en el área de desarrollo de nuevos complejos de platino que presenten menos efectos secundarios y mayor espectro de actividad. La aplicación de complejos de coordinación en la quimioterapia antineoplásica ha sido de gran utilidad para oncología. Sin embargo, las ventajosas propiedades citostáticas de drogas basadas en derivados de metales de transición tropiezan con aspectos negativos como su toxicidad, lo que conlleva indeseables efectos secundarios, su reducida hidrosolubilidad, así como la aparición de resistencia por parte de algunos tipos tumorales. Actualmente se desarrollan complejos análogos al cis-platino variando la naturaleza de los grupos salientes y los ligantes acarreadores (L), por lo que se propuso la modificación estructural de complejos de Pt(II) modificando el grupo saliente X = Cl por derivados de X' = I. Se desarrolló un nuevo complejo de platino (II) [PtLX]X', donde L es del tipo κ^2 NN' debido a los resultados presentados en este tipo de complejos frente a la interacción con el ADN, así como interés en procesos químicos importantes como dimerización u oligomerización de olefinas, polimerización de lactonas, entre otros procesos catalíticos a nivel industrial.

Abstract

Cis-diaminodichloroplatinum (II) (cis-platinum), an anticancer drug most commonly used in the treatment of testicular, ovarian, bladder, head, and neck cancers (80), has stimulated research in the area of developing new platinum complexes with fewer side effects and a broader spectrum of activity. The application of coordination complexes in antineoplastic chemotherapy has been of great utility in oncology. However, the advantageous cytostatic properties of drugs based on transition metal derivatives come up against negative aspects such as their toxicity, which leads to undesirable side effects, their reduced water solubility, as well as the emergence of resistance by some tumor types. Currently, cis-platinum analogous complexes are being developed by varying the nature of the leaving groups and the carrier ligands (L), the propose is the structural modification of Pt (II) complexes by modifying the leaving group X = Cl by derivatives of X' = I. New platinum (II) complexes [PtLX]X', where L is of the κ^2 NN' type, were developed due to the results presented in this type of complexes against interaction with DNA, as well as interest in important chemical processes such as dimerization or oligomerization of olefins, polymerization of lactones, among other catalytic processes at industrial level.

Palabras clave: Complejos de coordinación; Complejo de platino; Histamina; Yodo.

Introducción

Los complejos metálicos tienen un amplio rango de aplicaciones como catalizadores, radiofármacos, agentes de diagnóstico y terapéuticos, entre otros¹. La química del platino (II) es un campo ampliamente estudiado debido a sus múltiples aplicaciones, se ha encontrado que tiende a formar enlaces con moléculas orgánicas e inorgánicas y estos pueden llegar a ser muy reactivos, y con amplia aplicación en catálisis homogénea y heterogénea. Los complejos de Pt(II) tienden a formar complejos de geometría planos cuadrados, tanto con ligantes mono, bi y tridentados, con ligantes lábiles (X) como por ejemplo X= Cl⁻, Br⁻, I⁻, solo por mencionar algunos.

Durante las últimas décadas se han sintetizado centenas de nuevos compuestos de platino con gran variedad de ligandos y propiedades², el interés al desarrollo de nuevas propuestas de este tipo de complejos es debido a la aplicación del metalofármaco *cisplatin* en el tratamiento de diversos tipos de cáncer³, siendo este uno de los principales problemas de salud a nivel mundial⁴ donde se estima que cerca de la mitad de los pacientes que reciben quimioterapia son tratados con fármacos derivados de platino⁵.

Hoy en día los metalofármacos de platino aprobados para su uso en quimioterapias, son: *cisplatin*, *carboplatin* y *oxaliplatin*, mientras que otros complejos a base de platino solo han sido aprobados para su uso en países específicos como *nedaplatin* en Japón, *heptaplatin* en Corea del Sur y el *lobaplatin* en China⁶. Históricamente los complejos de platino con yodo no han sido de interés para el desarrollo de metalofármacos ya que en comparación con sus análogos con cloro demostraron ser más estables y menos útiles para formar dentro de la célula aquacomplejos catiónicos formadores de aductos con la molécula del ADN inhibiendo su transcripción y llevando a la célula a la muerte⁷.

No obstante, en los últimos años se han sintetizado novedosos complejos de platino con yodo que han demostrado tener más efectividad que sus complejos análogos de cloro, encontrando que hay diferencias en los mecanismos de reacción entre los complejos de yodo en comparación con los de cloro⁸. De igual manera se han desarrollado nuevos que los complejos de platino con histamina, los cuales, poseen importantes efectos citotóxicos y citostáticos. En condiciones normales, la histamina, producida por mastocitos, basófilos, neuronas histaminérgicas, entre otras células, encuentra su camino hacia distintos tipos de receptores de histamina llamados H1 (implicada en el sueño, apetito y temperatura corporal), H2 (regulación del sistema inmune), H3 (neurotransmisor en el sistema nervioso central, regulación digestiva), y H4 (su función es regulada por citosinas inflamatorias [9-16]).

Por lo tanto, esta investigación está encaminada a incrementar la diversidad de los complejos bidentados a base de nuevos ligandos quelato κ^2 NN-dadores con Pt(II), así como estudiar sus características estructurales, reactividad química frente a procesos catalíticos de interés industrial, ya que se ha encontrado que este tipo de complejos metálicos con ligandos relativamente lábiles y fácilmente desplazables son de interés en procesos de hidratación de nitrilo para la obtención de amidas, las cuales son utilizadas en la industria de lubricantes, aditivos para detergentes, estabilizantes químicos y como monómeros en la industria de polímeros como por ejemplo el monómero de acrilamida¹⁷, en la producción de organosilicones funcionales¹⁸, así como generación de H₂¹⁹.

Desarrollo experimental

Síntesis del complejo [Pt(MIAQ)Cl₂]

Ligante derivado de 2-etil-4-metilimidazol (MIAQ)

A 1 mmol de K₂PtCl₄ en solución acuosa, adicionar lentamente 1 mmol del ligante MIAQ, disuelto en la mínima cantidad de H₂O. Dejar en agitación vigorosa a la temperatura de 50°C durante 72 hrs (pH = 7). Tiempo durante el cual se obtiene un sólido color café claro, lavar el precipitado con agua, filtrar al vacío y secar a 70°C. El sólido es soluble en DMSO, CH₃CN, parcialmente es soluble en DMF. Rendimiento: 63%

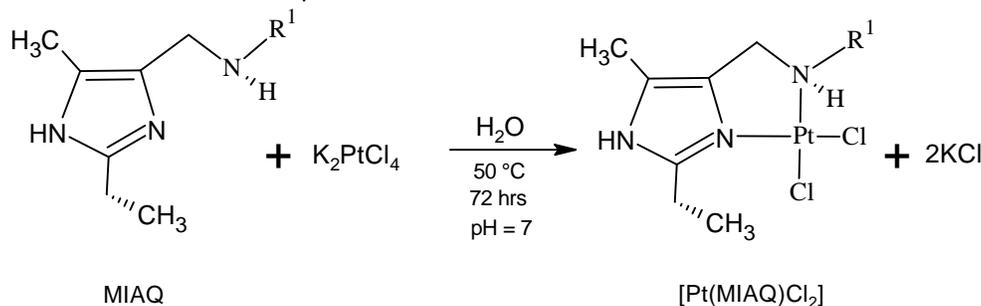


Figura 1. Esquema de síntesis del complejo [Pt(MIAQ)Cl₂].

Síntesis del complejo [Pt(MIAQ)I₂]

Disolver 1 mmol de [Pt(MIAQ)Cl₂] en 1 mol de CH₃CN y adicionar 2 mmol de NaI disueltos en la mínima cantidad de H₂O, mantener en agitación durante 2 hrs a temperatura ambiente y dejar evaporar a temperatura ambiente, se obtiene un precipitado color rojo. Lavar el producto con H₂O y dejar secar a temperatura ambiente. El sólido es soluble en DMSO, CH₃CN, CHCl₃. Rendimiento: 25%

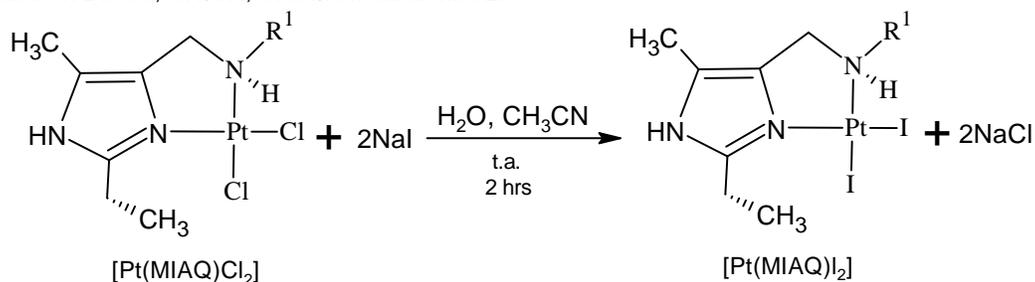


Figura 2. Esquema de síntesis del complejo [Pt(MIAQ)I₂].

Síntesis del complejo [Pt(MIAQ)(Histamina)I]

Disolver 1 mmol de complejo [Pt(MIAQ)I₂] en 3.3 mol de CH₃CN, adicionar 1 mmol de diclorhidrato de histamina disuelto en la mínima cantidad de H₂O, mantener en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, dejar evaporar a temperatura ambiente. Se obtiene un precipitado color naranja. Este es soluble en DMSO, CH₃CN y CHCl₃. Rendimiento: 52%

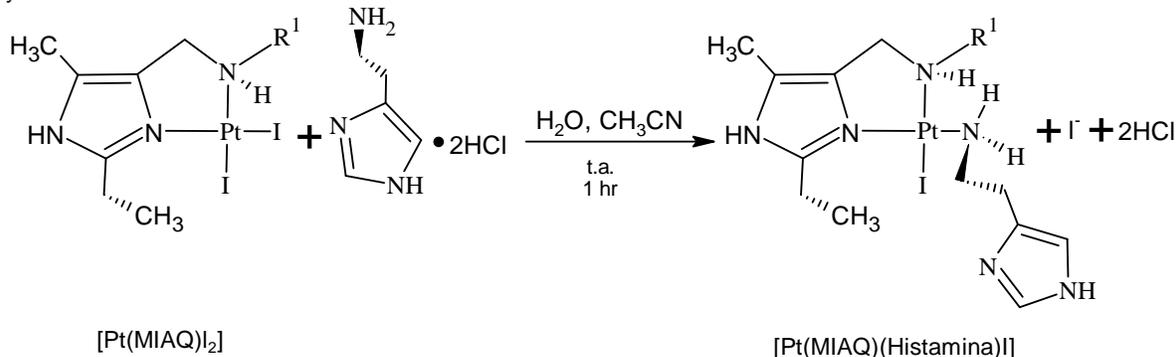


Figura 3. Esquema de síntesis del complejo [Pt(MIAQ)(Histamina)I].

Resultados y discusión

Espectroscopía FTIR Fundamental Complejos [Pt(MIAQ)Cl₂] y [Pt(MIAQ)I₂]

En el espectro de FTIR (KBr, cm⁻¹), figura 4, se observan las vibraciones de alargamiento $\nu(\text{C-N})_{\text{alifático}}$ en 1447 correspondientes al complejo [Pt(MIAQ)Cl₂], mientras que en el complejo [Pt(MIAQ)I₂] se observa $\nu(\text{C-N})_{\text{alifático}}$ en 1454.

Para el complejo [Pt(MIAQ)Cl₂] se observa la vibración de la frecuencia de vibración de alargamiento $\nu(\text{C=N})_{\text{aromático}}$ en 1621 cm⁻¹, mientras que para el complejo [Pt(MIAQ)I₂] se observa la presencia en 1639 cm⁻¹. Con estos resultados obtenidos en espectroscopía infrarroja fundamental es evidente el cambio de ambiente químico del centro metálico del Pt(II), en donde se sustituyeron los átomos de cloro por yodos.

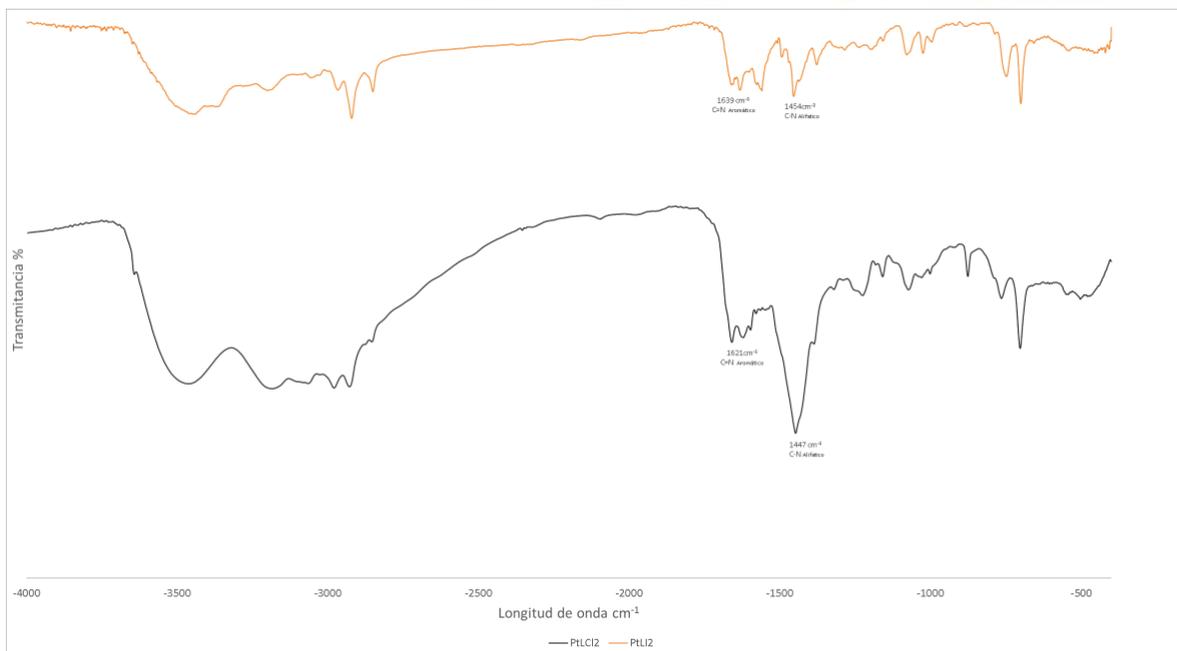


Figura 4. Espectro FTIR de los complejos $[Pt(MIAQ)Cl_2]$ y $[Pt(MIAQ)I_2]$

Complejos $[Pt(MIAQ)I_2]$, $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ e Histamina

En el espectro de FTIR (KBr, cm^{-1}), figura 5, se observan las vibraciones de alargamiento $\nu(C=N)_{aromático}$ en 1639 correspondientes al complejo $[Pt(MIAQ)I_2]$, mientras que en el complejo $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ se observa $\nu(C=N)_{aromático}$ en 1623.

Para el complejo $[Pt(MIAQ)I_2]$ la frecuencia de vibración de alargamiento $\nu(C-N)$ alifático observa en 1454 cm^{-1} , mientras que para el complejo $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ se observa la frecuencia de vibración de alargamiento $\nu(C-N)_{alifático}$ en 1457 cm^{-1} .

Para el espectro FTIR de la Histamina se observa la frecuencia de vibración de alargamiento $\nu(N-H)$ del nitrógeno alifático a 3089 cm^{-1} y 3101 cm^{-1} , mientras que en el complejo $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ solo se observa la presencia de la frecuencia de vibración de 3101 cm^{-1} de alargamiento $\nu(N-H)$ del nitrógeno alifático lo que indica que se llevó a cabo la coordinación de la histamina al centro metálico mediante el nitrógeno alifático, y que se realizó la sustitución del yodo por la molécula de histamina.

Para el complejo $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ el espectro presenta la frecuencia de vibración $\nu(CH_2)$ correspondientes a la molécula de la histamina en 620 cm^{-1} , mientras que en el complejo $[Pt(MIAQ)I_2]$ no se observa la señal, lo cual es otra evidencia de la sustitución de un átomo de yodo por la molécula de histamina.

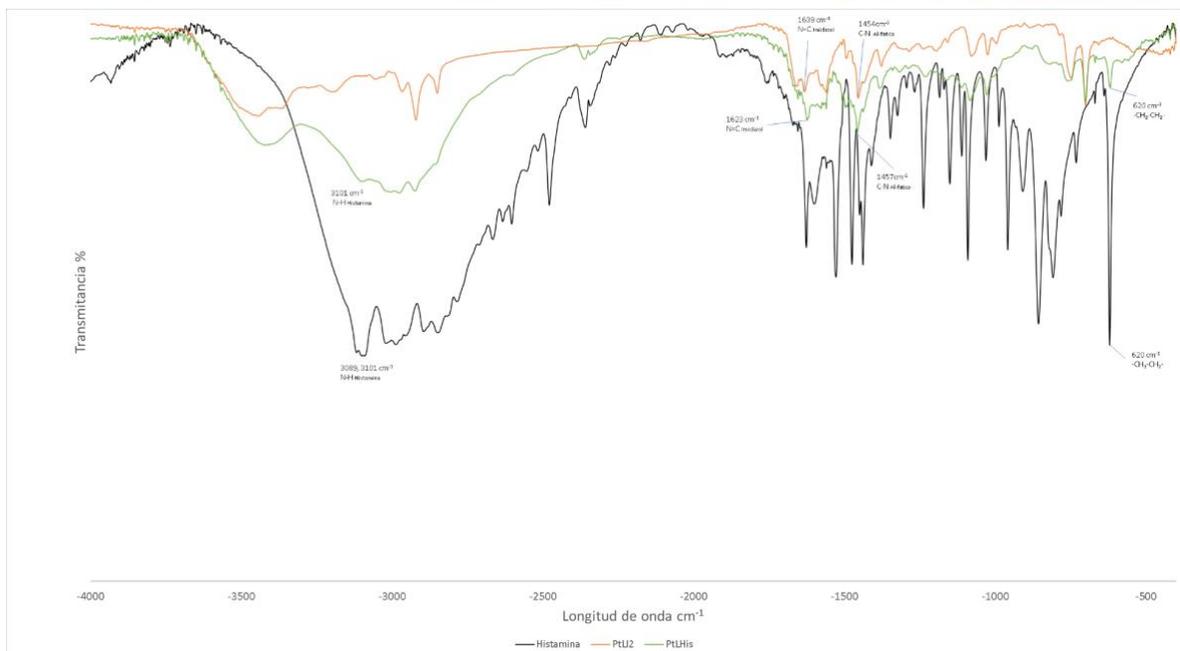


Figura 5. Espectro FTIR de los complejos $[Pt(MIAQ)I_2]$, $[Pt(MIAQ)(Histamina)I]$ e Histamina.

Espectroscopía UV-Vis

En el espectro electrónico del complejo $[Pt(MIAQ)I_2]$ en CH_3CN que se muestra en la figura 6, se puede observar una banda intensa en 445 nm la cual es asignada a la transición de transferencia de carga metal-ligante.

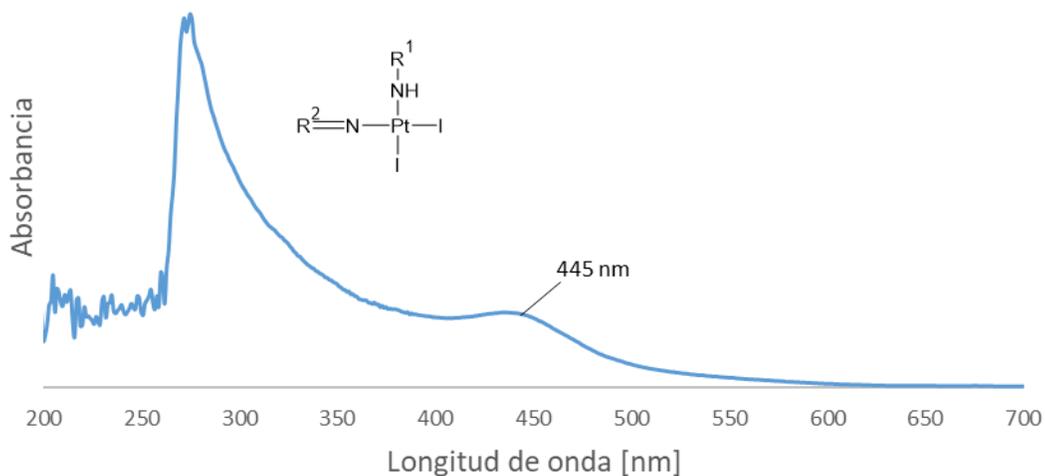


Figura 6. Espectro de UV-Vis del complejo metálico $[Pt(MIAQ)I_2]$ en CH_3CN .

Conclusiones

La reacción de ligante MIAQ con Pt(II) da lugar a la formación de complejos donde el ligante actúa de manera bidentada mediante N_{imidazol}-N_{alifático}, formando así un anillo de cinco miembros. Con la finalidad de obtener diferentes entornos del centro metálico Pt(II) se llevó a cabo la reacción del complejo [Pt(MIAQ)Cl₂] con KI logrando la sustitución de los Cl⁻ por I⁻, obteniendo así el complejo [Pt(MIAQ)I₂], del cual a su vez se realizó la sustitución de por lo menos un I⁻ por una molécula de Histamina, sin embargo, es importante mencionar que falta realizar un estudio de espectroscopia de FTIR lejano, esto para determinar si se llevó a cabo la sustitución de dos I⁻ o simplemente uno de ellos. Con la modificación de ambiente químico del centro metálico se ve favorecida la solubilidad de los complejos en disolventes polares, lo cual puede llegar a ser de gran importancia para realizar pruebas biológicas con este tipo de complejos metálicos. Con estos resultados de sustitución de halógeno obteniendo complejos de Pt(II) con ligantes lábiles de yodo estables, puede llegar a ser importante para la aplicación de estos en sistemas catalíticos de interés industrial.

Referencias

- [1] Savić, A., Filipović, L., Arandžević, S., Dojčinović, B., Radulović, S., Sabo, T. J., & Grgurić-Šipka, S. (2014). *Synthesis, characterization and cytotoxic activity of novel platinum(II) iodido complexes*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 82, 372–384. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.060>
- [2] Wilson, J. J., & Lippard, S. J. (2014). *Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes*. *Chemical Reviews*, 114(8), 4470–4495. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
- [3] Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364–378. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- [4] Siegel, R., Miller, K. y Jemal, A. (2018). *Cancer statistics, 2018, CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [5] Ghosh, S. (2019). *Cisplatin: The first metal based anticancer drug*. *Bioorganic Chemistry*, 88(102925), 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
- [6] Liu, Y.-C., y Miller, J. J. (2020). *Platinum-based anticancer drugs*. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*. 1–19. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0178.pub2>
- [7] Štarha, P., Vančo, J., y Trávníček, Z. (2019). *Platinum iodido complexes: A comprehensive overview of anticancer activity and mechanisms of action*. *Coordination Chemistry Reviews*, 380, 103–135. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.09.017>
- [8] Scoditti, S., Vigna, V., Dabbish, E., y Sicilia, E. (2021). *Iodido equatorial ligands influence on the mechanism of action of Pt(IV) and Pt(II) anti-cancer complexes: A DFT computational study*. *Journal of Computational Chemistry*, 42(9), 608–619. <https://doi.org/10.1002/jcc.26483>
- [9] Thomas Eiwegger, F. Estelle R. Simons and Cezmi A. Akdis. (1998) *Histamine and Antihistamines, Principles and Practice, Middleton's Allergy: U.S. A*, 92, 1487-1517. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2018-0016>
- [10] Arranc JM, Garbarg M, Schwartz JC. (1982) *Auto-inhibition of brainhistamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor*, *Nature*, 302, 832-837.
- [11] Arranc JM, Garbarg M, Schwartz JC. (1987). *Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H3-receptors*. *Neuroscience*. 23, 149-157.
- [12] Liu, C., Ma, X., Jiang, X., et al. (2001) *Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor [H(4)] expressed in bone marrow*. *Mol Pharmacol*, 59, 420-426.
- [13] Bedarida, G., Bushell, E., Blaschke, TF., et al. (1995) *H1-and H2-histamine receptor-mediated vasodilation varies with aging in humans*, *Clin Pharmacol Ther*, 58, 73-80.
- [14] Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H et al. (1997) *International Union of Pharmacology. Classification of histamine receptors*. *Pharmacol Rev*. 49, 253-278.
- [15] Nakamijura T, Itadani H, Kidaka Y et al. (2000) *Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R*. *Biochem Biophys Res Commun*. 279, 615-620.
- [16] Ling P, Ngo K, Nguyen S et al. (2004) *Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation*. *Br J Pharmacol*. 142, 161-171.

- [17] a) J. Zabicky. (1970). The Chemistry of Amides. Israel: John Wiley & Sons. b) A.W. Parkins, y T. Ghaffar. (1996). Catalyst and process for preparing amides. PCT Int. Appl. WO96/30379. c) A. Greenberg, C.M. Breneman, y J.F. Liebman. (2000). The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science. John Wiley & Sons. d) I. Johansson. (2004). Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons. 2, 442-463. e) B.L. Deopura, B. Gupta, M. Joshi, y R. Alagirusami. (2008). Polyesters and Polyamides. CRC Press, Boca Raton. f) T.J. Ahmed, S. M. M. Knapp, y D. R. Tyler. (2011). Frontiers in catalytic nitrile hydration: Nitrile and cyanohydrin hydration catalyzed by homogeneous organometallic complexes. *Coord. Chem. Rev.* 255, 949–974. g) R.M Lanigan, y T.D. Sheppard. (2013). Recent developments in amidesynthesis: Direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions. *Eur. J.Org. Chem.* 33, 7453–7465.
- [18] de Almeida, L. D., Wang, H., Junge, K., Cui, X., & Beller, M. (2021). *Recent advances in catalytic hydrosilylations: developments beyond traditional platinum catalysts. Angewandte Chemie International Edition*, 60(2), 550-565.
- [19] Du, P., Schneider, J., Li, F., Zhao, W., Patel, U., Castellano, F. N., & Eisenberg, R. (2008). *Bi-and terpyridyl platinum (II) chloro complexes: molecular catalysts for the photogeneration of hydrogen from water or simply precursors for colloidal platinum. Journal of the American Chemical Society*, 130(15), 5056-5058.