



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Compuestos
Tipo Pinza POCOP de Ni (II) *para*-Sustituidos con Fragmentos de
Ftalimida

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Damian Andrés Amaya Florez

TUTOR

Dr. David Morales Morales

Instituto de Química

Ciudad de México, Noviembre 2021



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	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Víctor Barba López	UAEM Morales
Vocal	Dr. Ernesto Rivera García	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Secretario	Dr. Manuel José Amézquita Valencia	Instituto de Química, UNAM

Sustentante

Q. Damian Andrés Amaya Florez

Tutor

Dr. David Morales Morales

AGRADECIMIENTOS

A Dios en primera instancia, ya que debido a Él he podido culminar una etapa más en mi vida. A pesar de haber escogido un área científica como profesión, a menudo la mayoría de los colegas no creen en su existencia, en lo personal, creo en su existencia ya que he sido testigo de todas las cosas buenas que Él ha hecho por mí.

A toda mi familia materna, mis abuelos Nohora y Guillermo, mi madre Patricia, mis tios Edwin y Yuli y mis primos Sofía y Matias, que han estado a mi lado brindándome su apoyo incondicional y siempre han estado ahí cuando más los he necesitado. A todos ustedes muchas gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a esta gran casa de estudios agradezco inmensamente la oportunidad que me brindó para poder realizar mis estudios de maestría. Al Instituto de Química de la UNAM donde pude desarrollar mi proyecto de investigación.

Al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada No. Becario 1032866.

Al Dr. David Morales Morales, por haberme permitido formar parte de su grupo de investigación y por la confianza que me brindó para realizar este proyecto de investigación.

Al Dr. Ernesto Rufino Felipe, por su valiosa disposición en guiarme durante el desarrollo de esta investigación al igual que los consejos y asesorías.

A los miembros del jurado: Dra. Silvia Elena Castillo Blum, Dr. Ronan Marie Le Lagadec, Dr. Victor Barba López, Dr. Ernesto Rivera García y el Dr. Manuel José Amézquita Valencia, por todas las observaciones que realizaron para mejorar el contenido de la tesis.

Y, por último, pero no menos importante, un agradecimiento especial al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, a la Dra. Adriana Romo, M. En C. María Teresa Obdulia, Quim. María De La Paz y al M. En C. Simón Hernandez.

Índice

Lista de abreviaturas.....	7
Capítulo 1	9
Introducción	9
Capítulo 2	12
Antecedentes	12
2.1. Estructura química de los compuestos tipo pinza.....	13
2.2. Estrategias sintéticas para la metalación de los ligantes pinzas	20
2.2.1. Ciclometalación directa	20
2.3. Compuestos pinza como agentes anticancerosos	24
2.4. Propiedades biológicas de compuestos pinza de níquel (Ni)	26
2.5. Compuestos pinza funcionalizados.....	29
Capítulo 3	34
Hipótesis y Objetivos.....	34
3.1. Hipótesis.....	35
3.2. Objetivo general.....	35
3.3. Objetivos específicos	35
Capítulo 4	36
Discusión de Resultados	36
4.1. Síntesis de compuestos pinza OH-POCOP-Ni (II).....	37
4.2.1. Caracterización del compuesto 1ad	38
4.2. Funcionalización de complejos 1aa, 1ab y 1ac con N-(clorometil)ftalimida	44
Capítulo 5	54
Análisis Cristalográfico.....	54
5.1. Análisis de los compuestos 2aa, 2ab y 2ac	55
5.2. Análisis supramolecular mediante superficies de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar.	63
5.2.1. Análisis de los compuestos 2aa-2ac.....	64
Capítulo 6	67
Evaluación Citotóxica	67
Capítulo 7	72

Conclusiones	72
Capítulo 8	74
Sección Experimental	74
8.1. Materiales y reactivos	75
8.2. Equipos de análisis	75
8.3. Síntesis de complejos pinzas [NiCl{C₆H₂-4-OH-2,6-(OPR₂)₂}] donde R = ⁱPr, ^tBu y Ph	76
8.4. Evaluación citotóxica	82
Bibliografía	84
Anexo I	99
Espectros FT-IR	99
Anexo I. Espectro de FT-IR	100
Anexo II	107
Espectrometría de masas	107
Anexo III	112
Espectros RMN de ¹H y ¹³C{¹H}	112
Anexo IV	121
Superficies de Hirshfeld y diagramas de huella dactilar	121
Anexo V	126
Tabla de datos cristalográficos	126

Lista de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propilo
Ph	Fenilo
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
°C	Grados Celcius
h	Horas
R	Grupo orgánico
mL	Mililitro
eq	Equivalente
FT-IR	Infrarrojo por transformada de Fourier
cm ⁻¹	Longitud de onda recíproca
g	Gramos
min	Minutos

ppm	Parte por millón
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ³¹ P	Resonancia magnética nuclear de fósforo 31

Capítulo 1

Introducción

El cáncer hasta el día de hoy es una de las principales enfermedades causantes de muerte en el mundo. A pesar que se ha identificado una gran cantidad de compuestos con efectos anticancerosos. Las opciones de tratamiento contra esta enfermedad, depende en gran medida del tipo y de la ubicación del cáncer. El conjunto de células que forman un tumor o melanomas suelen ser removidas quirúrgicamente, pero en otras ocasiones se emplean agentes quimioterapéuticos o agentes hormonales para tratar las células cancerosas seguida de tratamientos continuos como la radioterapia.^{1,2} Actualmente, se continúa con el estudio para comprender e identificar las dianas biológicas de los fármacos quimioterapéuticos, lo que conduce a una mejor comprensión del mecanismo de acción. Esto ha permitido que se desarrollen nuevos fármacos contra esta enfermedad que tengan nuevos mecanismos de acción, ya que las células desarrollan inmunidad sobre los fármacos tradicionales como el *cisplatino*, además de sus efectos secundarios como emetógeno, ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Entre estos compuestos prometedores para combatir esta enfermedad, los complejos tipo pinza han mostrado ser citotóxicos. Por ejemplo, el grupo de van Koten,³ ha preparado un compuesto pinza NCN de platino incorporado un fragmento derivado del tamoxifeno (Figura 1) en el esqueleto de la pinza. El tamoxifeno es un fármaco conocido que se emplea para el tratamiento del cáncer de mama y la idea de llevar a cabo la inserción de tal fragmento, fue potencializar la actividad citotóxica del fármaco brindándole una mayor robustez gracias a la presencia del complejo pinza y del centro metálico como el platino.

Entre los compuestos pinzas que se han reportado, los compuestos POCOP-M suelen sobresalir sobre sus congéneres, esto debido a la facilidad y bajo costo para poderlos sintetizar. Uno de los factores que más los hacen llamativos, es la sencillez con la que se pueden llevar a cabo las funcionalizaciones sin recurrir a metodologías muy complicadas. Por ejemplo, el grupo de Morales-Morales⁴ reportó una serie de compuestos pinza POCOP *para* funcionalizados, incorporando diferentes fragmentos de cloruro de ácido mediante reacciones de esterificación para obtener derivados de ésteres en el esqueleto de la pinza POCOP.

Por todo lo mencionado anteriormente, el presente proyecto de investigación tiene como finalidad realizar la síntesis y caracterización de compuestos pinzas POCOP-Ni(II), los cuales estarán funcionalizados con un fragmento de N-metilftalimida, debido a que pueden tener la capacidad de intercalarse en el ADN.^{5,6} Aprovechando esta cualidad, se podría esperar un posible aumento en la actividad citotóxica de estos complejos, por lo que serán evaluados sobre diferentes líneas celulares cancerosas.

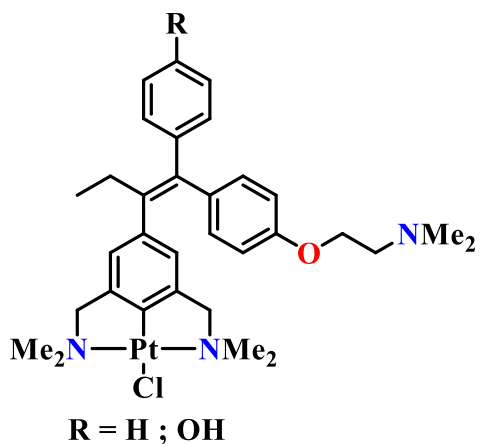


Figura 1. Compuesto pinza NCN-Pt con fragmento de tamoxifeno funcionalizado.³

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Estructura química de los compuestos tipo pinza

En 1975 Moulton y Shaw⁷ reportaron el primer compuesto tipo pinza, esto dio cabida para la síntesis de nuevos compuestos organometálicos y de coordinación basados en estas estructuras y aplicados principalmente en el área de la catálisis homogénea,^{8,9} donde han tenido hasta el día de hoy una figura importante. Sin embargo, recientemente estos compuestos se han empezado a estudiar desde el punto de vista de su actividad biológica.^{10,11}

Lo que hace tan llamativos a este tipo de compuestos es su estructura (Figura 2),¹² la cual incorpora un ligante tridentado el cual se coordina a un centro metálico (M) a través de dos grupos donadores (D, D') neutros en una conformación *trans*, de manera meridional κ^3 -DED. El átomo donador central (E), puede ser un átomo neutro como el nitrógeno (N) o iónico como un carbanión (C⁻). Esto da como resultado la formación de un compuesto estable por efecto quelato, el cual forma dos metaloclicos los cuales pueden ser de cinco, seis y hasta de siete miembros, dependiendo del tipo de conector (L, L') empleado en la estructura. Cada uno de estos grupos brinda ciertas propiedades a los compuestos tipo pinza.

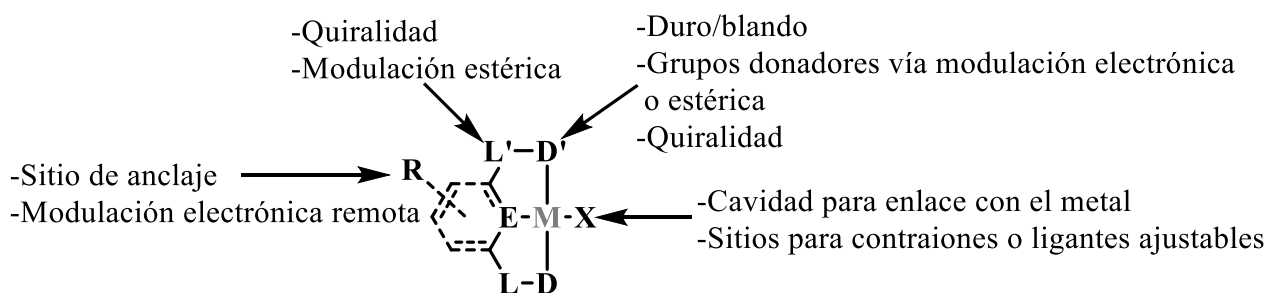


Figura 2. Representación estructural de los compuestos tipo pinzas.¹²

Una de las particularidades que poseen estos compuestos pinza, es que se pueden modelar una gran variedad de estructuras, desde unidades aromáticas o alifáticas, que traen como consecuencia un cambio en la naturaleza electrónica del átomo donador central (E) donde este puede ser un átomo de carbono (C) o de nitrógeno (N). Por ejemplo, en caso que E fuera un carbono, la hibridación de este átomo en un anillo aromático sería sp^2 , esto contribuye a que el enlace C *ipso*- sp^2 -M produzca una mejor interacción π entre el metal y el anillo

aromático. Esto también repercute en los sustituyentes que pueda tener el sistema aromático, dado que puede variar el comportamiento del compuesto de coordinación, lo cual los hacen ligantes muy atractivos.

Por otro lado, los complejos con un esqueleto alifático que posee un carbono *ipso*-sp³ tienen una mayor capacidad de donación tipo σ , lo que conlleva a un aumento en la densidad electrónica sobre el centro metálico, aumentando la reactividad y haciendo más difícil su manipulación.^{13,14} Las desventajas de estos sistemas alifáticos son dos, el primero, es la flexibilidad excesiva por parte de los fragmentos alifáticos dificultando su síntesis y la segunda, es la presencia de hidrógenos α y β (Figura 3) que son fácilmente extraíbles ocasionando que sean térmicamente menos estables.

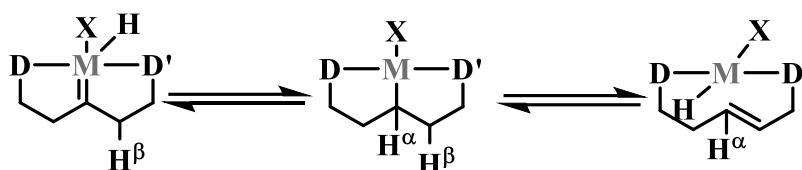
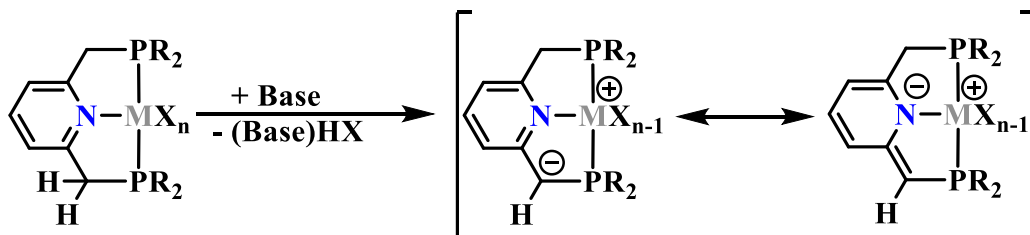


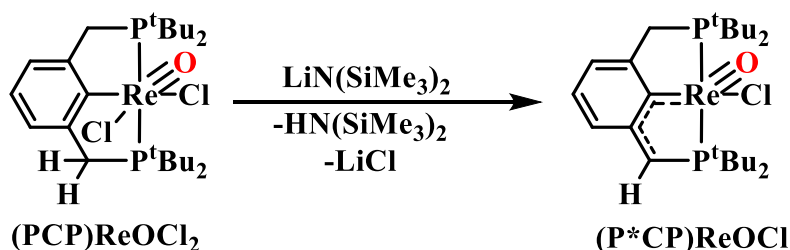
Figura 3. Reacciones en equilibrio sobre los protones H^α y H^β en sistemas pinzas alifáticos.¹³

En el esqueleto aromático de las pinzas, donde el átomo donador central (E) es el carbono, se ha podido evidenciar que suelen ser más estables que los derivados de piridina, esto es debido porque el carbono tiene una carga negativa siendo un donador σ más fuerte que el nitrógeno, dando una mayor estabilidad al metal. Por otro lado, los sistemas de piridina suelen experimentar reacciones de desaromatización (Esquema 1) a través de la desprotonación de los carbonos benéficos de la pinza.¹⁵⁻¹⁷



Esquema 1. Reacción de desaromatización de un compuesto pinza tipo PNP.¹⁵

Este comportamiento de desaromatización, no se había observado en los sistemas tipo PCP desde el primer reporte de las reacciones de desaromatización de los compuestos PNP hecha por Milstein y colaboradores,¹⁶ hasta que en el 2018 el grupo de Ozerov¹⁵ obtuvo el primer compuesto tipo PCP desaromatizado de renio (Esquema 2). Esta investigación demuestra que a pesar que los sistemas PCP poseen también carbonos bencílicos que son propensos a presentar una desprotonación, debido a que tienen una acidez más baja en comparación con los PNP. Además, la carga negativa que se genera se puede deslocalizar sobre un átomo más electronegativo como el nitrógeno favoreciendo dicha desaromatización para el caso de los ligantes PNP.



Esquema 2. Primera reacción de desaromatización (*C) sobre un sistema pinza PCP.¹⁵

Los brazos laterales (L) en la pinza pueden contener diferentes grupos, tales como el metileno (-CH₂-), aminas (-NR-) o átomos de oxígeno (-O-). Esta variación en los brazos, ha permitido que exista más diversidad en las estructuras de estos compuestos, en parte también, a la sinergia que existe entre los sustituyentes ubicados en las posiciones *orto* respecto a E en el anillo aromático y los átomos donadores. De esta manera, se encuentran reportados nuevas estructuras (Figura 4) como lo son los ligantes de fosfino amidas (PNP), bisfosfinitos (POCOP), bisfosfinidinas (PNCNP), bisamino amidas (NNN) y los biscarbenos (CCC), así como las pinzas asimétricas del tipo PCN y SCN.¹⁸

Estos brazos laterales son de suma importancia en la estructura, ya que pueden controlar propiedades de quiralidad y efectos estéricos, además de poder variar el número de miembros involucrados en la formación de los metalaciclos de la pinza, los cuales pueden favorecer y desfavorecer ciertas propiedades catalíticas. Los compuestos pinzas más comunes son

aquellos que poseen anillos de cinco miembros, pero también se pueden encontrar anillos de seis y un factor importante de estos anillos son los ángulos de tensión¹⁹ entre los átomos donadores con el centro metálico, además de los heteroátomos de los brazos laterales,²⁰ todo esto define las propiedades catalíticas de estos compuestos pinza.

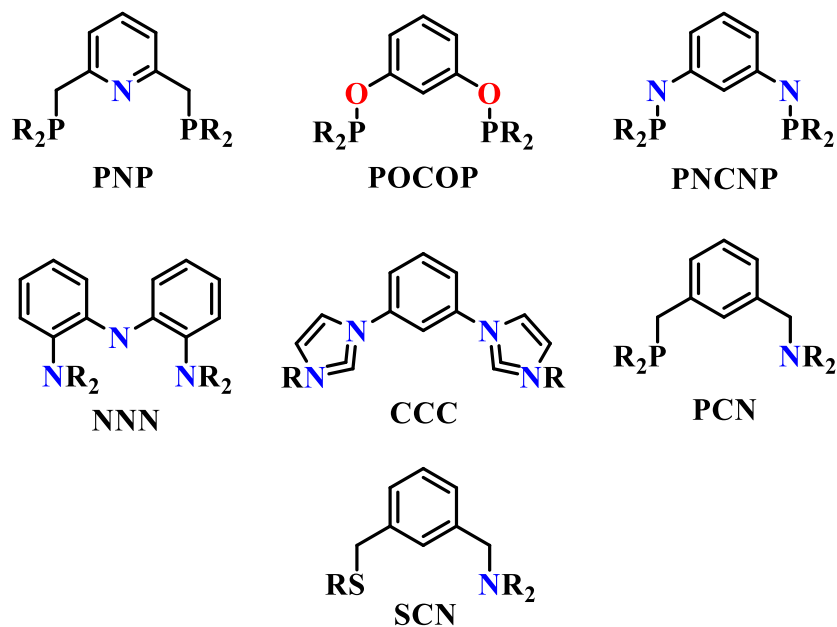


Figura 4. Tipos de estructuras de ligantes pinza.

Por ejemplo, el grupo de Ahn²¹ comparó un metalaciclo pinza de seis miembros (Figura 5) tipo NOCON con un análogo de cinco miembros²² tipo NCN en reacciones catalíticas tipo Heck, en los cuales el TON (Turn Over Number) y TOF (Turn Over Frequency) fueron superiores que el metalaciclo de cinco miembros.

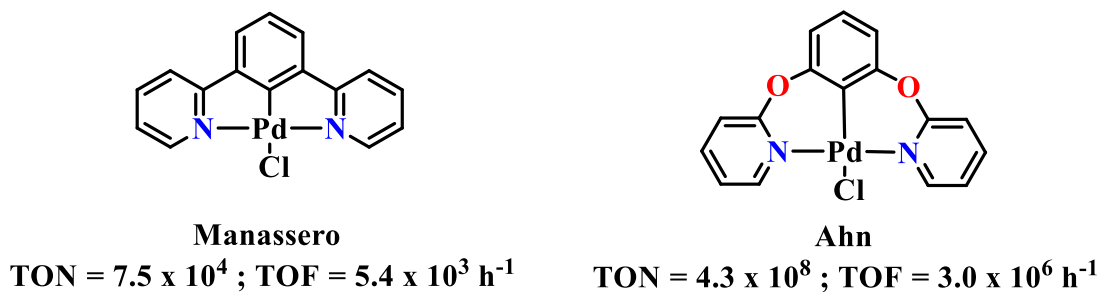


Figura 5. Comparación de la actividad catalítica de metalociclos de pinza tipo NCN y NOCON de cinco y seis miembros en reacciones tipo Heck.^{21,22}

Los estudios cristalográficos realizados en ambos compuestos, mostraron que la tensión en los ángulos de enlace alrededor del centro metálico varía considerablemente (Figura 6), donde el metalaciclo de cinco miembros muestra valores más desviados a los de 90°, cuya deformación estaría afectando las propiedades catalíticas de dicho compuesto. Por otro lado, su congénere muestra ángulos cercanos a una geometría plana cuadrada, brindando así, un enlace menos tensionado lo que estaría brindando propiedades catalíticas más sobresalientes.

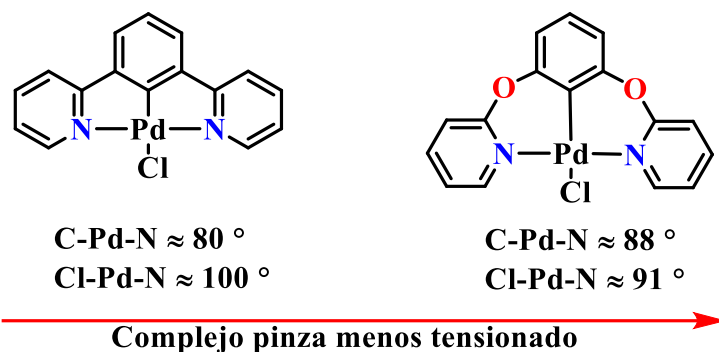


Figura 6. Comparación de enlaces tensionados por el incremento en el tamaño del anillo de los metalaciclos.

El tamaño en los anillos no es el único factor importante en la estructura de los compuestos pinza, sino también la naturaleza del átomo involucrado en el brazo lateral, el cual juega un papel importante. Por ejemplo, al comparar las propiedades catalíticas en acoplamientos cruzados tipo Heck, de los complejos pinza tipo PCP-Pd sintetizados por Milstein²³ y POCOP-Pd sintetizado por Morales-Morales²⁴ (Figura 7), se observó que este último mostraba actividades catalíticas más sobresalientes que el pinza PCP, ya que se obtenían mejores porcentajes de rendimiento y conversión a menores temperaturas y tiempos de reacción más cortos. Esto se puede deber a la flexibilidad existente por parte del átomo de carbono en el brazo de la pinza, en comparación con el átomo de oxígeno que le estaría otorgando una rigidez mayor al compuesto POCOP, lo que los hace llamativos para que sean implementados en este tipo de reacciones catalíticas en comparación con su homólogo PCP.

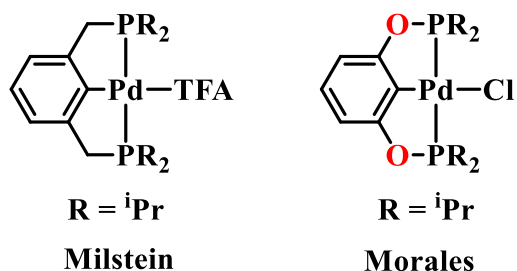


Figura 7. Compuestos pinza de paladio tipo PCP y POCOP empleados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck.

En cuanto a los átomos donadores (D), estos son grupos neutros con pares de electrones libres tales como aminas (NR_2), fosfinas (PR_2), fosfitos [$\text{P}(\text{OR})_2$], éteres (OR), tioéteres (SR) e incluso carbenos N-heterocíclicos (NHCs), arsinas (AsR_2) y selenoéteres (SeR). Entre estos grupos, los átomos de fósforo tienen una característica importante ya que actúan como fuertes donadores sigma (σ) a partir de sus pares de electrones libres, pero también poseen orbitales sigma de antienlace (σ^*), lo que les permite ser aceptores pi (π) por retrodonación en los orbitales d del centro metálico (Figura 8). A través de los grupos R que están enlazados al átomo de fósforo, se puede modular sus propiedades electrónicas y estéricas, lo que permite poder controlar las propiedades de estos ligantes y a su vez la influencia sobre el centro metálico.

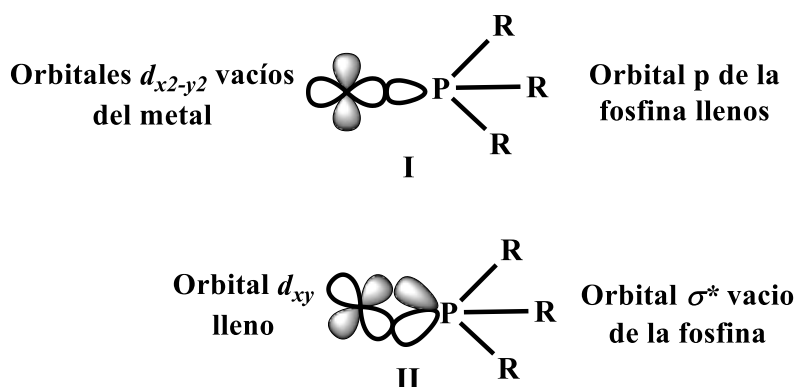
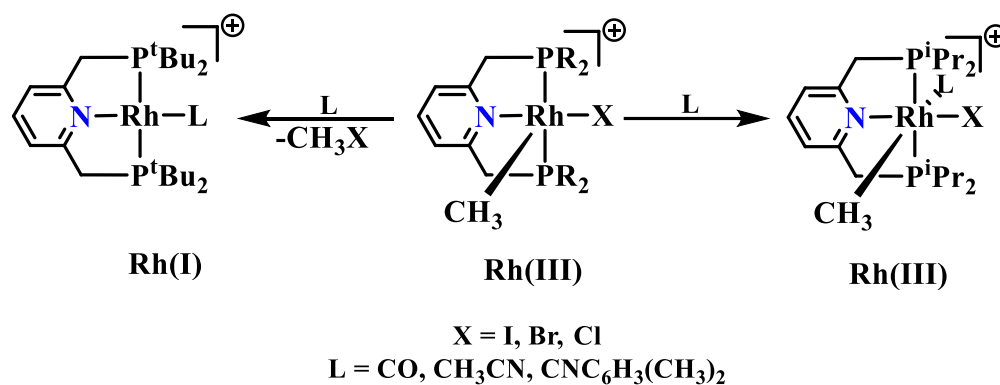


Figura 8. Ejemplo de la donación σ (I) y retrodonación π (II) de los ligantes fosfina.

Esta particularidad ha llamado la atención para emplearlos como donadores comunes en las estructuras de las pinzas, ya que permiten controlar la cinética y termodinámica de reacciones

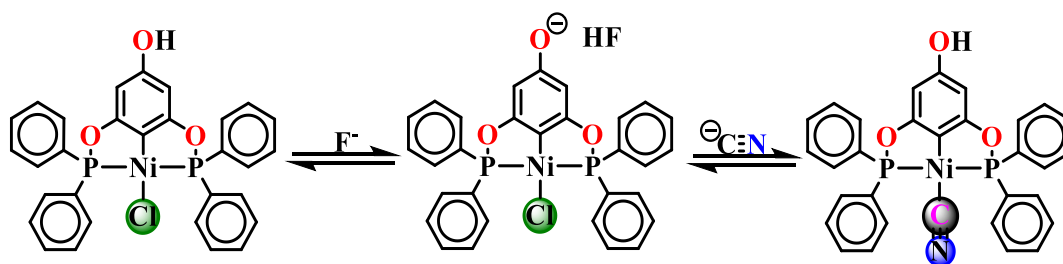
catalíticas^{25,26}, así como realizar estudios de la influencia estérica y electrónica de estos compuestos. El grupo de Milstein,²⁷ realizó una investigación para determinar diferentes factores sobre reacciones de eliminación reductora (ER) empleando complejos pinzas de Rh(III) tipo PNP, entre ellos, se encuentran analizar los efectos electrónicos y estéricos de las fosfinas sobre este tipo de reacciones, en la cual se evidenció que el compuesto de coordinación ^tBuPNP es más propenso a sufrir ER de haluros de metilo que su análogo de ⁱPrPNP (Esquema 3), el cual reacciona para dar compuestos de Rh(III) totalmente saturados. Esto, a pesar de la menor densidad electrónica sobre el metal en los compuestos de coordinación ⁱPrPNP en relación con ^tBuPNP lo cual debería de promocionar mejor la ER, dando mejores resultados con el compuesto con mayor impedimento estérico, comprobando que dicho efecto predominó más sobre el electrónico para este tipo de complejos.



Esquema 3. Reacciones de eliminación reductora (ER) de los complejos de Rh(III) tipo ^tBuPNP y ⁱPrPNP.²⁷

Por otro lado, los ligantes auxiliares (X) suelen ser mayoritariamente halógenos, esto debido que la materia prima de las sales metálicas que se suelen emplear para la síntesis de estos compuestos es halogenada. Pero esta posición en los compuestos pinzas es muy aprovechada ya que se pueden acceder a bloques de construcción más complejos, como por ejemplo la unión de ligantes puentes para la formación de compuestos binucleares tipo pinza lo cual podría tener aplicaciones en la transferencia de electrones^{28,29}, en propiedades de luminiscencia³⁰ y en estudios de ciclos catalíticos, puesto que en los compuestos con configuración d^8 que suelen adoptar geometrías plano cuadradas. Los ligantes auxiliares suelen dejar este sitio vacante para que se pueden llevar a cabo la formación de posibles

intermediarios durante las reacciones catalíticas.^{31,32} Una de las aplicaciones más llamativas y poco exploradas, es emplear estos compuestos como quimiosensores, algo que el grupo del doctor Morales-Morales³³ hizo, empleando complejos de pinza tipo POCOP de Ni(II) (Esquema 4) evaluando su actividad como sensores moleculares bifuncionales para aniones inorgánicos, en la cual el compuesto POCOP de fenilos mostró ser un sensor colorimétrico y luminiscente para la detección de iones fluoruro y cianuro en disoluciones de CH₃CN y en disoluciones acuosas que contenían el 80% en volumen de CH₃CN.



Esquema 4. Complejo pinza POCOP usado como quimiosensor para iones inorgánicos.³³

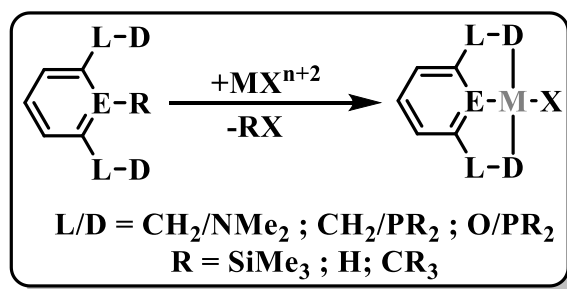
2.2. Estrategias sintéticas para la metalación de los ligantes pinzas

Hasta la fecha, existen cuatro rutas sintéticas que han sido implementadas para la obtención de los compuestos tipo pinza. Estas rutas son: ciclometalación directa, adición oxidativa, transmetalación y transciclometalación.^{12,34} A continuación, se dará paso a discutir brevemente, cada una de estas vías de síntesis.

2.2.1. Ciclometalación directa

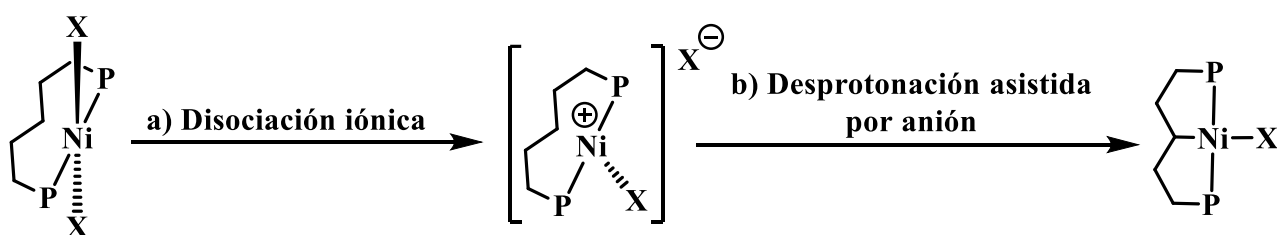
Esta vía sintética consiste, en la activación del enlace C-R para la posterior formación de los metalaciclos con el metal coordinado, y con los grupos donadores (Esquema 5). Una de las ventajas de esta metodología, es que el ligante no requiere de un tratamiento especial para poderlo coordinar al metal, lo cual abarata costos en la reacción. Por otro lado, el estado de oxidación del centro metálico se conserva en el compuesto final. Esta ruta ha sido muy empleada especialmente para la síntesis de compuestos tipo POCOP, PCP y SCS.³⁵⁻³⁷ Por el contrario, con los ligantes NCN, debido a que el enlace M-N es más débil en comparación con los enlaces M-P y M-S debido a la naturaleza blanda por parte de estos átomos, el cual

es un requisito importante previo a la ciclometalación. No obstante, existen reportes donde se ha empleado esta ruta de síntesis para la formación de complejos tipo NCN.³⁸⁻⁴⁰



Esquema 5. Ruta de síntesis de compuestos pinza mediante ciclometalación directa.

Además, se han realizado estudios teóricos, para entender cuál es la ruta más adecuada que se lleva a cabo para esta metodología, y se ha concluido que una posible ruta es una disociación iónica (a) seguida de una desprotonación asistida por anión (b) (Esquema 6), tal cual como lo reveló un estudio de teoría de funcional de la densidad (DFT) para un compuesto pinza $\text{sp}^3\text{-C}$.⁴¹

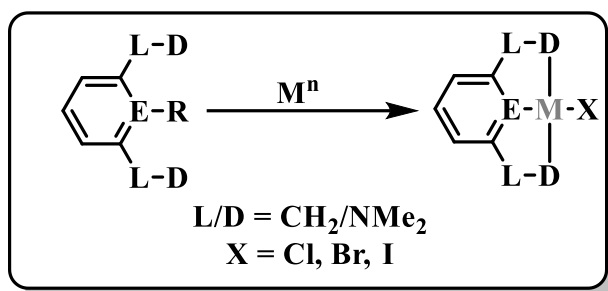


Esquema 6. Mecanismo de metalación $(\text{PC}_{\text{sp}^3}\text{HP})\text{NiX}_2$ realizado por DFT para el cálculo de menor energía: a) disociación iónica; b) desprotonación asistida por anión.⁴¹

2.2.2. Adición oxidativa

Esta reacción se lleva a cabo, mediante la activación del enlace E-X (C-H o C-R) con ayuda de un metal rico en electrones, como por ejemplo Ir(I), Rh(II) y en algunos casos Os(II) (Esquema 7). Estas adiciones oxidantes en el enlace C-H ocurren por la población directa del orbital σ^* e induce una transferencia de dos electrones por parte del metal a los ligantes.⁴² Ésta ha sido una ruta alternativa para la síntesis de complejos tipo NCN en reemplazo de la ciclometalación directa. Pero también se ha implementado este tipo de síntesis con ligantes

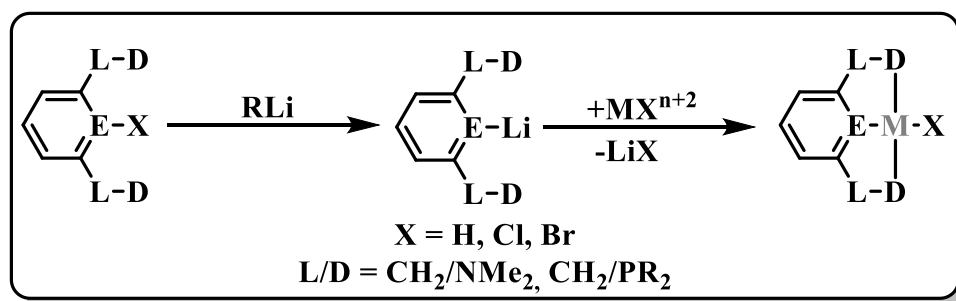
asimétricos tipo SCN^{43} y CCN^{44} empleando $\text{Pd}(0)$ para la formación de los paladaciclos correspondientes.



Esquema 7. Adición oxidante para la síntesis de compuestos tipo pinza, donde R es X.

2.2.3. Transmetalación

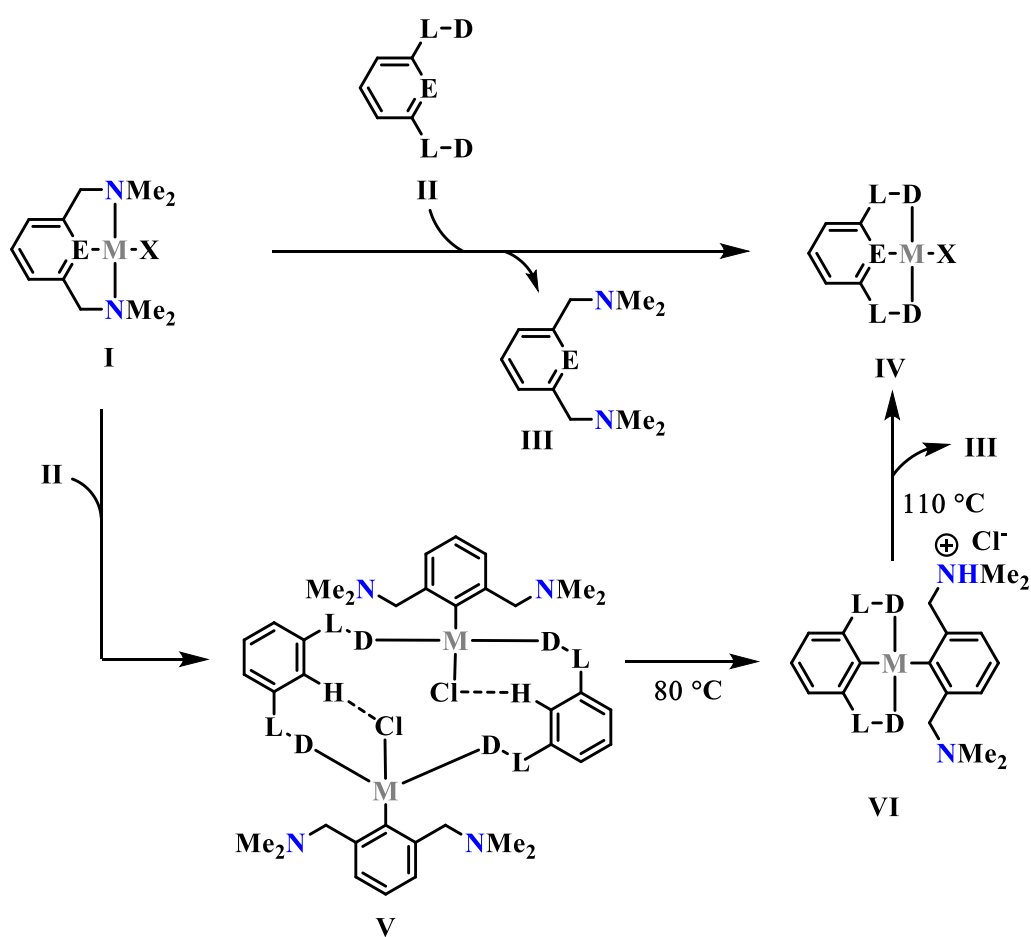
Este tipo de reacción, se suele realizar a partir de la transferencia de grupos orgánicos o ligantes de un metal a otro, lo cual hace que este tipo de reacción sea de vital importancia en la química organometálica, en especial para la síntesis de los compuestos tipo pinza (Esquema 8). Una de las estrategias empleadas para la síntesis de complejos pinza a través de esta vía, es el uso de compuestos organolitio, donde se lleva a cabo una litiación sobre el átomo E (C) del ligante pinza para posteriormente liberarlo con la sal metálica correspondiente para la obtención del producto deseado. Esta metodología es muy empleada para los compuestos tipo NCN, como ya se mencionó con anterioridad, el enlace M-N suele ser muy débil para que se pueden sintetizar por una ciclometalación directa, así que esta ha sido una de las vías predilectas para este tipo de sistemas.



Esquema 8. Reacción de transmetalación para la síntesis de compuestos pinza

2.2.4. Transciclometalación

Esta reacción es la más novedosa de todas, la metodología consiste en que un ligante ciclometalado (**I**), realiza una sustitución por otro (**II**) sin la formación de cantidades muy significativas de las sales metálicas disociadas (Esquema 9). Esto implica la formación y ruptura de enlaces M-C (**V**) y, dependiendo de cuál sea la secuencia de estos dos sucesos, puede proceder a través de un intermedio inorgánico (ruptura de M-C ante la formación de M-C'), o a través de la formación de un complejo diorganometálico (**VI**) (formación de M-C' antes de la ruptura M-C).⁴²



Esquema 9. Transciclometalación empleada para la síntesis de compuestos pinzas.⁴²

Como se acaba de notar, existe un amplio repertorio en cuanto a metodologías sintéticas se refiere para la síntesis de compuestos tipo pinza, lo que facilita así la obtención de nuevas estructuras. Sin lugar a duda, se puede resaltar que, entre todas estas metodologías, la

ciclometalación directa suele ser la más eficiente en comparación con las demás, esto debido a que solo requiere de un paso para poder obtener los complejos, sin la necesidad de emplear metales con estado de oxidación cero, ya que algunos suelen ser inertes para ser usados en la adición oxidativa, se evita el uso de compuestos organolítio u organozirconio como en el caso de la transmetalación e inclusive evitar la preparación de otro precursor pinza para la obtención del complejo deseado como sucede en la transciclometalación. Esto hace que la ciclometalación directa sea la ruta idónea para la preparación de compuestos pinza, en especial del tipo POCOP.

2.3. Compuestos pinza como agentes anticancerosos

El cáncer es una de las enfermedades más graves que amenaza a la salud, por ejemplo, en el año 2018 se notificaron aproximadamente 18.1 millones de casos de cáncer y 9.6 millones de muertes por cáncer en todo el mundo.⁴⁵ Uno de los medicamentos más empleados en quimioterapia ha sido el *cisplatino*, el cual fue el primer compuesto de coordinación autorizado por la FDA en 1970. Uno de los mayores inconvenientes que posee este medicamento han sido sus efectos secundarios, así como la resistencia que han empezado a tener las células cancerosas sobre este medicamento, por lo que la búsqueda de nuevos medicamentos que sean más potentes y a la vez menos tóxicos y más selectivos es el centro de atención de numerosos grupos de investigación. Y por ello, los complejos tipo pinza han despertado un gran interés en esta área, ya que la estructura en especial posee gran estabilidad frente a la reducción biológica y a la resistencia de un intercambio de ligantes. Puede también, combinar las características de los centro metálicos y los andamios orgánicos, lo que lleva a la fácil regulación de las propiedades estéricas y electrónicas de este tipo de compuestos, y como consecuencia la modulación de las propiedades de los centros metálicos, sin contar con la posibilidad de realizar funcionalizaciones en el esqueleto de estos compuestos con ligantes auxiliares de interés biológico, lo que podría aumentar las propiedades biológicas.⁴⁶

Debido a estas propiedades, Che⁴⁷ y colaboradores, sintetizaron una serie de compuestos pinza tipo NCN de platino (Figura 9a) empleándolos en múltiples aplicaciones, por ejemplo, la realización de estudios para examinar las propiedades anticancerígenas *in vitro* de dichos

complejos en las células HeLa (carcinoma de cuello uterino), debido a que fue sobre esta línea celular donde con compuestos similares mostraron mejores resultados.

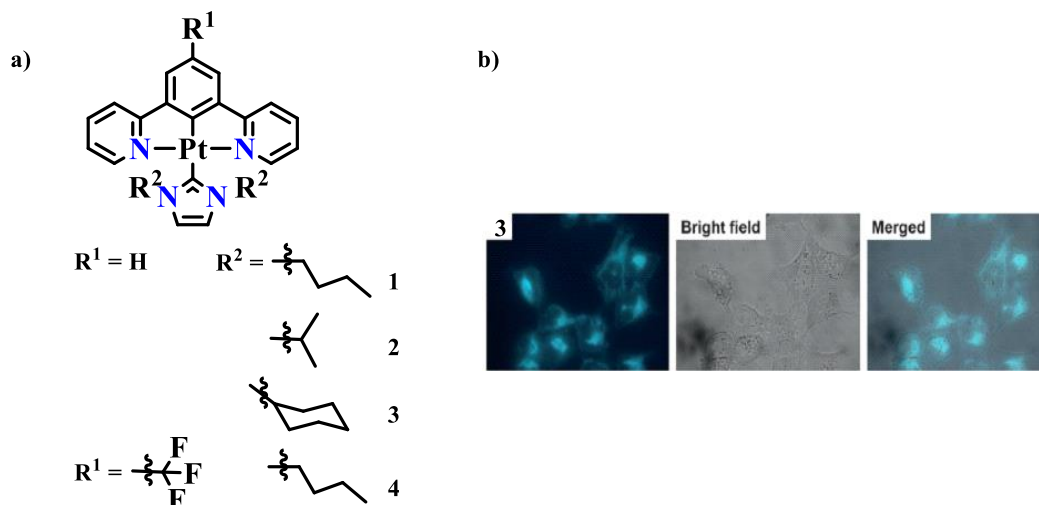


Figura 9. a) estructuras de complejos pinzas NCN-Pt usados como agentes anticancerosos en células HeLa y b) análisis de fluorescencia sobre las células HeLa.⁴⁷

Los valores de IC₅₀ mostraron que los compuestos **1-4** tenían mejor actividad que el medicamento tradicional cisplatino, ya que mostraron ser 22 veces más potentes (IC₅₀ = 0.46-2.45 μM). La tendencia en la citotoxicidad que mostraron los compuestos fue **3 > 4 > 1 > 2**, la cual podría estar relacionada con la lipofilicidad causada por los sustituyentes presentes en el fragmento NHC. Además, el compuesto **3** mostró una captación celular más eficiente mediante microscopía de fluorescencia (Figura 9b) a una concentración de 2 μM por un periodo de diez minutos, donde se puede observar que hubo una emisión verde brillante en el citoplasma, lo que indicó que la captación celular fue eficiente. Esta acumulación reveló que provoca una disfunción mitocondrial lo que conlleva a la muerte celular a través de un mecanismo de apoptosis de las células cancerosas.

Por otro lado, el grupo de Morales-Morales⁴⁸ también ha reportado estudios citotóxicos de compuestos pinzas asimétricos CNS de platino(II) a partir de grupos iminofosforanos (Figura 10) los cuales fueron puestos a prueba en diferentes líneas celulares tumorales humanas, donde el complejo **5** mostró una mejor actividad citotóxica que el cisplatino contra las líneas celulares de carcinoma de cuello uterino (HeLa, 1.1 ± 0.1 μM, compuesto **5**; 16.8 ± 1.5 μM,

cisplatino) y leucemia humana (K562, $0.62 \pm 0.09 \mu\text{M}$, compuesto **5**; $1.2 \pm 0.08 \mu\text{M}$, *cisplatino*).

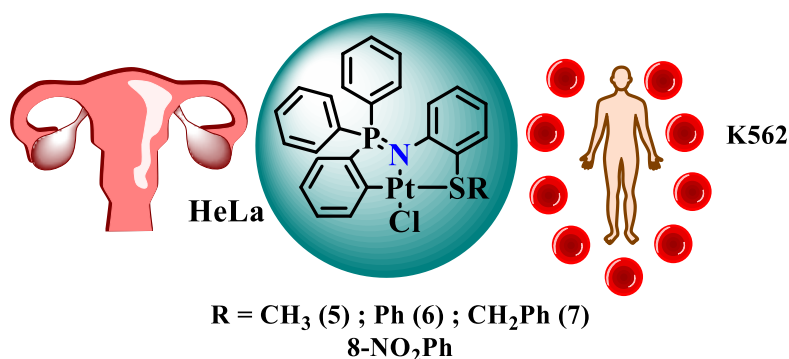


Figura 10. Complejo pinza asimétrica CNS-Pt(II) empleado en ensayos citotóxicos en células humanas de cáncer de cuello uterino (HeLa) y leucemia (K562).

2.4. Propiedades biológicas de compuestos pinza de níquel

La familia del grupo 10 de la tabla periódica de la cual forma parte el níquel, paladio y platino, han sido empleados en diversas aplicaciones. Por ejemplo, un campo donde se han destacado, ha sido como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo, en especial los compuestos de paladio y níquel³¹. Por otro lado, los compuestos de platino, se usan como agentes anticancerosos, por las propiedades bien conocidas que posee el *cisplatino*.⁵¹⁻⁵³ Sin embargo, los compuestos de níquel se han venido estudiando en aplicaciones biológicas, ya que los ligantes que se coordinan a dicho metal, pueden mejorar esta propiedad, lo cual los establecen como posibles candidatos para el tratamientos de diferentes enfermedades.⁵⁴⁻⁵⁶

A nivel biológico, el níquel forma parte de varios sitios activos de diferentes metaloproteínas donde ocurren importantes reacciones bioquímicas, ejemplo de esto se puede mencionar a la ureasa⁵⁷, la hidrogenasa de Ni/Fe,⁵⁸ CO-hidrogenasas,⁵⁹ acetil-CoA sintasas,⁵⁹ Ni-superóxido dismutasa,⁶⁰ entre muchas otras. Estas enzimas de níquel, donde el metal sirve como cofactor, se encuentra principalmente en Archaea, bacterias, plantas y eucariotas primitivas, pero hasta la fecha no se han detectado enzimas que contengan Ni en mamíferos.

A pesar de la aparente ausencia de dicho metal en el cuerpo, el Ni tiene un impacto bioquímico importante en la salud humana.⁶¹⁻⁶³

Otro motivo por el cual el Ni ha sido objeto de estudio en este campo, es su ubicación en la tabla periódica. Al estar posicionado en el mismo grupo del platino, posee una configuración d^8 , pudiendo adoptar geometrías plano cuadradas al igual que el *cisplatino*, lo que lo hace aún más atractivo para ser empelado en estudios de propiedades anticancerosas, además, que es un metal con una mayor abundancia y bajo costo en comparación con sus congéneres del cuarto y quinto periodo. Así mismo, los ligantes pinzas coordinados a Ni no han sido la excepción para ponerlos a prueba en el estudio de sus actividades biológicas, debido a que gracias a la fácil modulación de sus propiedades electrónicas y estéricas, así como de su robustez al coordinarse de forma tridentada al Ni, le brindan una mejor estabilidad para poder estudiar su comportamiento en ensayos biológicos.^{64,65}

Andelkovic y colaboradores⁶⁶ sintetizaron una serie de compuestos pinzas de Ni(II) tipo PNO (Figura 11) con el ligante (2E)-2-[2-(difenilfosfino)enciliden]hidrazinacarboxilato, haciendo variaciones en los ligante auxiliares de la estructura usando iones cianatos (OCN^-), isocianato (SCN^-) y azida (N_3^-). Los compuestos fueron sometidos a diferentes pruebas biológicas como antifúngicos, antibacteriano y pruebas de citotoxicidad. Este último ensayo fue donde los compuestos presentaron una mejor actividad biológica. Los ensayos los realizaron sobre seis líneas celulares tumorales donde los IC_{50} revelaron que el complejo de azida fue el que mostró una mayor actividad en comparación con los otros complejos, pero especialmente sobre las células de leucemia (K562, 14.4 ± 3.7) cuyo resultado fue similar al del *cisplatino*. Sobre estas células K562 se realizaron estudios de ciclo celular y división del ADN para comprender la actividad del complejo de azida.

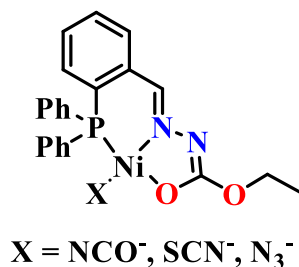


Figura 11. Complejo pinza PNO-Ni(II) usado en ensayos de citotoxicidad con diferentes ligantes auxiliares (X).

El grupo de Castillo,⁶⁷ sintetizó una serie de complejos pinzas NNN-Ni(II) empleando ligantes de bis-tio(bencimidazol) y selenoéteres (Figura 12), los cuales fueron sometidos a ensayos de citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares, tales como adenocarcinoma de pulmón humano (SK-LU-1), carcinoma cervical humano (HeLa) y riñón embrionario humano no tumoral (HEK-293), cuyos resultados fueron comparados con el cisplatino empleado como control positivo. Los compuestos **1** y **4** fueron inactivos contra las líneas celulares mostrando un valor de $IC_{50} > 100 \mu M$. Pero, los análogos **2** y **3**, mostraron una citotoxicidad moderada (entre $37 \pm 0.1 \mu M$ y $48 \pm 0.1 \mu M$). El efecto citotóxico de estos análogos comparados con el *cisplatino*, fue menor ($10 \pm 0.7 \mu M$). También, se percataron que los sustituyentes en el grupo de la amina de los complejos **1-4**, con la presencia de un anillo aromático, principalmente en los compuestos **2** y **3**, aumenta la citotoxicidad contra las líneas celulares, mientras que el compuesto **1** que tenía un grupo metilo y el compuesto **4** que posee un átomo de selenio, fueron los que presentaron una menor inhibición.

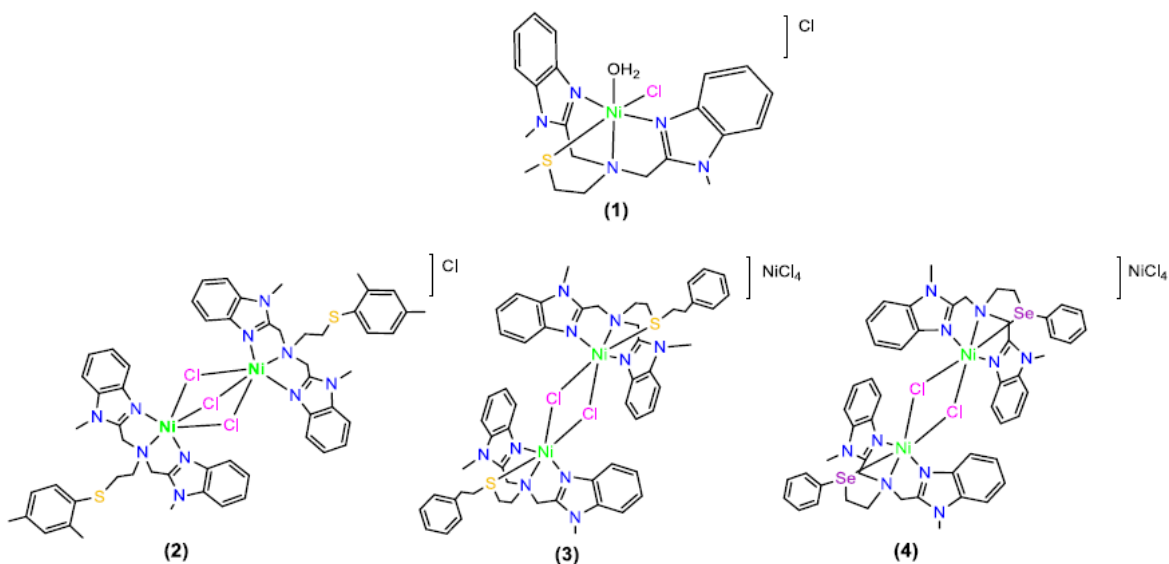


Figura 12. Estructura de los complejos pinzas **1-4** NNN-Ni(II).⁶⁷

Un caso especial se presentó en el año 2015, donde el grupo de Hausinger⁶⁸ publicó el hallazgo de un nuevo cofactor organometálico de níquel, el cual, está unido al

mononucleótido del ácido piridino-3,5-ditiocarboxílico donde se identificó, en la lactosa racemasa de *Lactobacillus plantarum* mediante espectrometría de masas y cristalografía de rayos X, cuya estructura refinada fue la del primer compuesto pinza presente a nivel biológico (Figura 13 b). La estructura del cofactor está formada por un mononucleótido de ácido piridinio-3-tioamida-5-tiocarboxílico unido a Lys184 de la proteína, con dos átomos de azufre y el átomo de carbono de piridinio C4 enlazado al níquel como un complejo pinza tipo SCS con la coordinación del metal por la His200 (Figura 13 a). La lactato racemasa tiene como función interconvertir los isómeros D y L del ácido láctico presente en los microbios pero hasta la fecha no se ha dilucidado por completo la función del mecanismo enzimático del cofactor de esta enzima pero se han estado realizando estudios sobre el posible mecanismo por parte de esta metaloenzima.⁶⁹⁻⁷¹

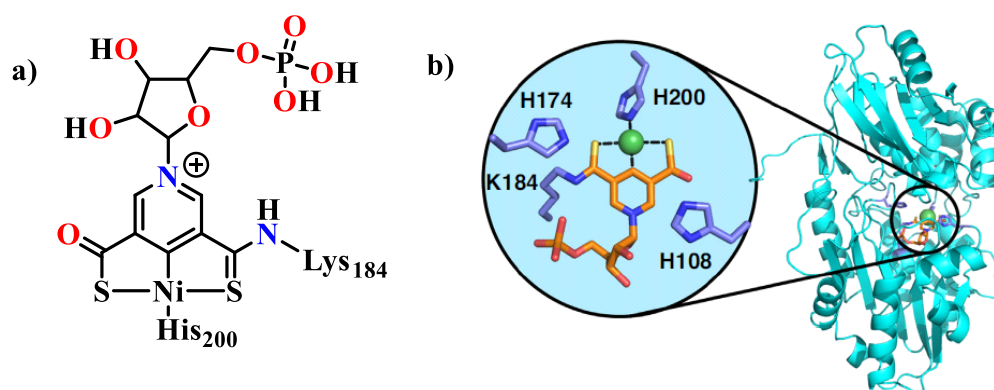


Figura 13. a) estructura del cofactor pinza de níquel presente en la enzima lactato racemasa y b) estructura de difracción rayos X del cofactor pinza de níquel.^{68,69}

2.5. Compuestos pinza funcionalizados

Como ya se ha mencionado, los compuestos pinzas aromáticos son muy versátiles al poder modificar sus propiedades tanto electrónicas como estéricas empleando los sustituyentes adecuados. Las pinzas aromáticas poseen dos posiciones *meta* (Y) y una *para* (Z) (Figura 14) respecto al centro metálico, las cuales se pueden aprovechar para acceder a una gran variedad de estructuras al igual que a la mejora de propiedades que de por sí ya poseen las pinzas sin funcionalización.

Sitios de funcionalización

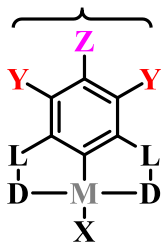
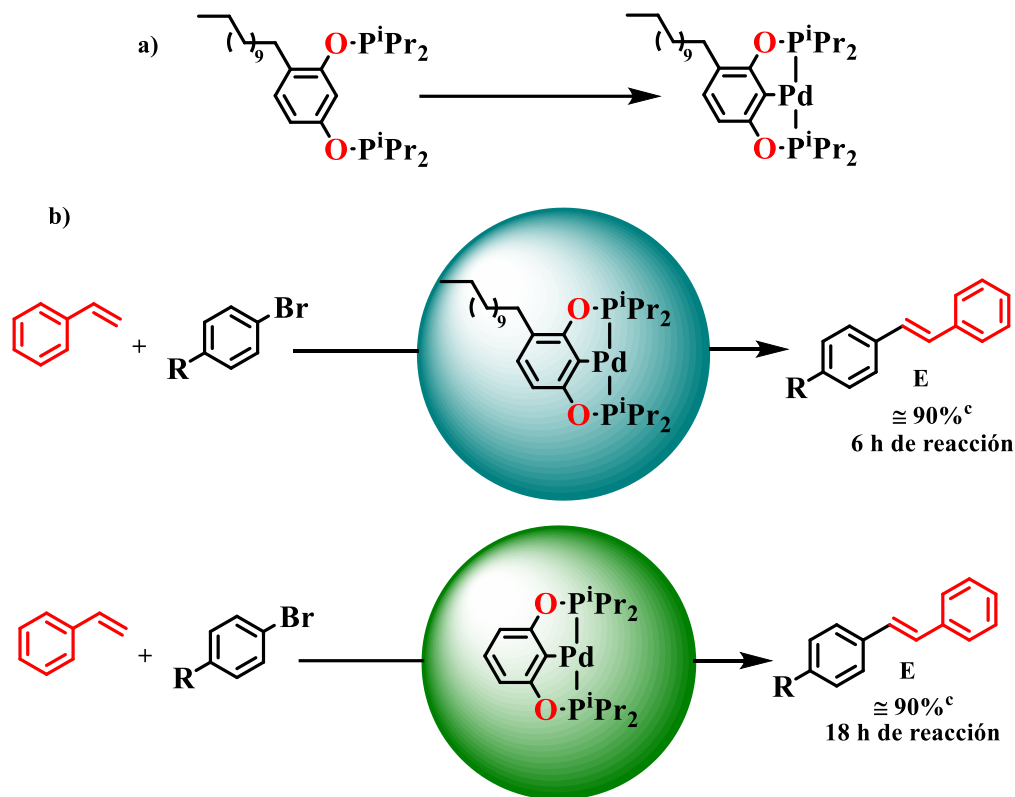


Figura 14. Posiciones *meta* (Y) y *para* (Z) de pinzas aromáticas como sitios de funcionalización.

Estas posiciones pueden ser aprovechadas para modular las propiedades electrónicas a partir del esqueleto de la pinza, pero no solo la modulación electrónica es un factor importante, sino que otro rasgo característico es la posibilidad de poder introducir sitios de reconocimiento molecular o puntos de anclaje sobre superficies. Esto ha permitido la formación de materiales híbridos como son los metalodendrimeros,^{72,73} inmovilizar los complejos pinza metálicos sobre sílice^{74,75} y como materiales catalíticos tanto en fase homogénea⁷⁶ como heterogénea.^{77,78}

El grupo de Morales-Morales⁷⁹ llevó a cabo la síntesis de un compuesto pinza de paladio no centrosimétricos tipo POCOP (esquema 10 a) en posición *meta*, empleando como materia prima el 4-*n*-dodecilresorcinol, este compuesto fue empleado para probar su actividad catalítica en fase homogénea sobre reacciones de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura donde compararon la actividad catalítica con el compuesto pinza simétrico, en el cual, para ambos precursores catalíticos tuvieron porcentajes de conversión similares y una regioselectividad hacia los isómeros *E* (esquema 10 b), con la diferencia que el compuesto no simétrico requería menores tiempo para la catálisis. Se cree que la actividad mejorada del precursor catalítico se deba a su mayor solubilidad, además, la longitud de la cadena hidrocarbonada en el anillo aromático podría dar paso a la formación de micelas como agregados, el cual podría funcionar como un proceso de estabilización para dicha especie en disolución, mejorando la actividad catalítica del compuesto.



Esquema 10. a) estructura del compuesto pinza de paladio con funcionalización en posición *meta*. b) comparación en tiempo de reacción de los catalizadores no simétrico y simétricos en la reacción de Mizoroki-Heck.

Las aplicaciones biológicas que se han llevado a cabo con estos complejos funcionalizados, sin duda alguna, han mostrado muy buenos resultados, ya que se pueden funcionalizar con moléculas que sean biológicamente activas y de esta forma potencializar aún más sus propiedades. Por ejemplo, se sabe hasta la fecha que las células cancerosas sobreexpresan ciertos tipos de receptores, incluidos los receptores de integrina, folato, biotina, hormonas y factores de crecimiento epidérmico, lo que hace que la focalización del receptor sea un enfoque atractivo para la administración de fármacos a las células cancerosas.⁸⁰ Esto motivó al grupo de investigación de Sarli⁸¹ para el desarrollo de un compuesto pinza NCN de platino(II), empleado como un posible medicamento en la terapia fotodinámica (TFD), mediante la cual, fotosensibilizadores (PS) generan especies citotóxicas de especies reactivas de oxígeno (ROS) para la destrucción eficaz de células cancerosas mediante daño oxidativo usando luz visible.⁸² Este complejo pinza (Figura 15), fue funcionalizado con un péptido

c(RGDyK) que fuera dirigido específicamente sobre los receptores de integrina con TFD. El complejo mostró un efecto citostático leve sobre seis líneas celulares cancerosas las cuales expresan diferentes niveles de integrina. El complejo también exhibió una rápida captación celular, lo cual se atribuyó a la endocitosis mediada por receptores, lo cual generó niveles eficientes de $^1\text{O}_2$ tras la irradiación.

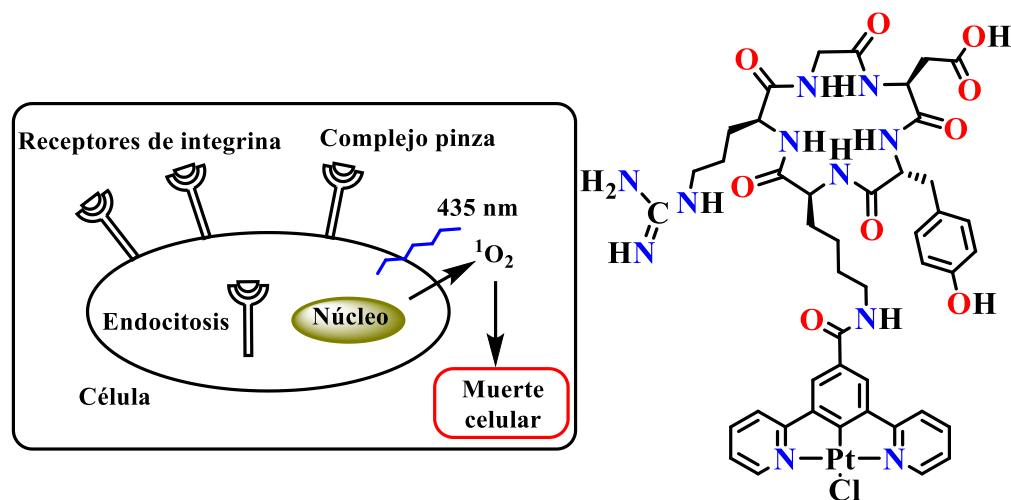


Figura 15. Compuesto pinza de platino tipo NCN funcionalizado c(RGDyK) para la TFD dirigida a integrinas.⁸¹

Los complejos pinza funcionalizados, no solo han servido para el estudio de actividades citotóxicas, sino que también se han realizado estudios como posibles biosensores artificiales en la modificación de proteínas.⁸³ El grupo de van Koten,^{84,85} realizó un anclaje sobre la proteína de serina hidrolasa para hacer una modificación estructural sobre dicha enzima, la cual, es un inhibidor covalente e irreversible de los inhibidores de fosfonato, debido a la formación de un enlace covalente entre el residuo de la serina catalíticamente activa y el átomo de fósforo del fosfonato.⁸⁶ Con esto en mente, funcionalizaron complejos pinzas de Pd(II) y Pt(II) en posición *para*, con grupos fosfonatos reactivos (Figura 16 a). Una vez hecha la unión de estos fragmentos de los complejos pinzas al sitio activo de la serina hidrolasa (Figura 16 b), éste fue totalmente bloqueado y no se observó ningún tipo de actividad hidrolítica residual por parte de dicha enzima, mostrando que este tipo de compuestos pinza se pueden emplear para verificar y cuantificar la inhibición, analizando la actividad

hidrolítica restante de una serina hidrolasa después de la inhibición (parcial) con un sustrato de prueba.

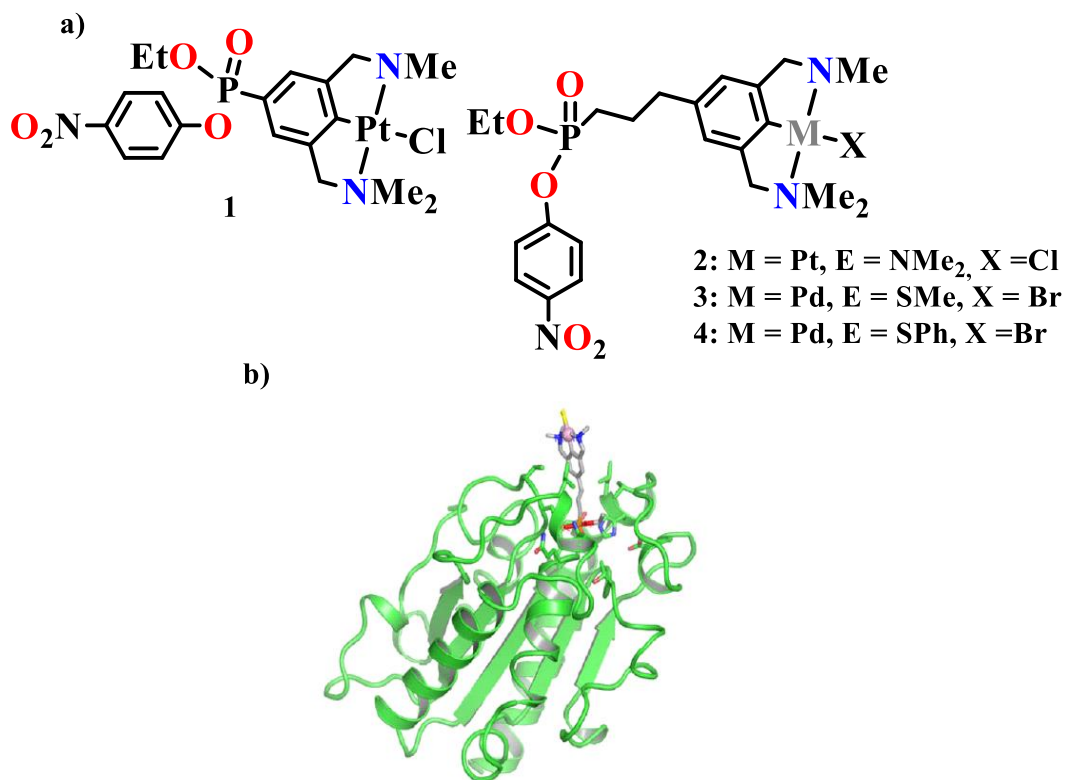


Figura 16. a) Diferentes inhibidores fosfonatos de complejos pinzas y b) estructura cristalina de la serina hidrolasa inhibida por el complejo pinza de platino(II) fosfonato⁸⁷.

Es por esto, que el interés de este trabajo, es poder llevar a cabo la síntesis de complejos pinza tipo POCOP simétricos, empleando como centro metálico al níquel y como fragmento de funcionalización, una molécula con actividad biológica reportada como lo es la ftalimida,⁸⁸⁻⁹⁰ para realizar estudios de citotoxicidad sobre diferentes líneas celulares cancerosas humanas.

Capítulo 3

Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

La incorporación de un fragmento biológicamente activo como la ftalimida en el esqueleto de los compuestos pinza tipo POCOP-Ni(II)Cl, mejorará la actividad citotóxica sobre diferentes líneas celulares tumorales, en comparación con los compuestos POCOP-Ni(II)Cl que poseen un fragmento hidroxilo y el metalofármaco *cisplatino*.

3.2. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar una serie de complejos tipo pinza POCOP-Ni(II) funcionalizados en posición *para*, con un fragmento de N-metilftalimida para evaluar su actividad citotóxica.

3.3. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos pinza $R_2\text{POCOPR}_2\text{-Ni(II)}$ ($R = \text{}^i\text{Pr}$, $\text{}^t\text{Bu}$, Ph) conteniendo un grupo OH en la posición *para*.
- Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos pinza POCOP-Ni(II) empleando N-metilftalimida, como fragmento de funcionalización a través de una reacción de eterificación.
- Realizar el análisis en estado sólido a partir de resultados de difracción de rayos-X de monocristal de los compuestos modificados.
- Estudiar los efectos citotóxicos de los complejos POCOP-Ni(II) funcionalizados en diferentes líneas celulares cancerígenas.

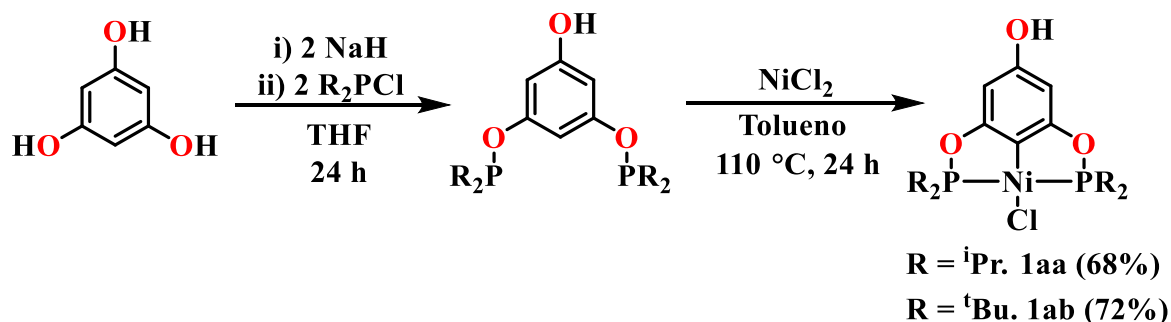
Capítulo 4

Discusión de Resultados

En este capítulo, se analizará la síntesis y caracterización de los complejos pinza funcionalizados de tipo POCOP-Ni (II), a partir de los complejos pinza de hidroxilo (**1aa**, **1ab**, **1ac** y **1ad**), cuya caracterización será omitida, debido a que ya se encuentran reportadas en la literatura,^{4,35} a excepción del compuesto **1ad**. Los complejos funcionalizados (**2aa**, **2ab** y **2ac**) se caracterizaron mediante las técnicas analíticas comunes de laboratorio y se hará el estudio supramolecular de las estructuras difractadas por rayos-X de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac**. Se compararán las actividades citotóxicas de cada uno de los compuestos sobre diferentes líneas celulares cancerosas.

4.1. Síntesis de compuestos pinza OH-POCOP-Ni(II).

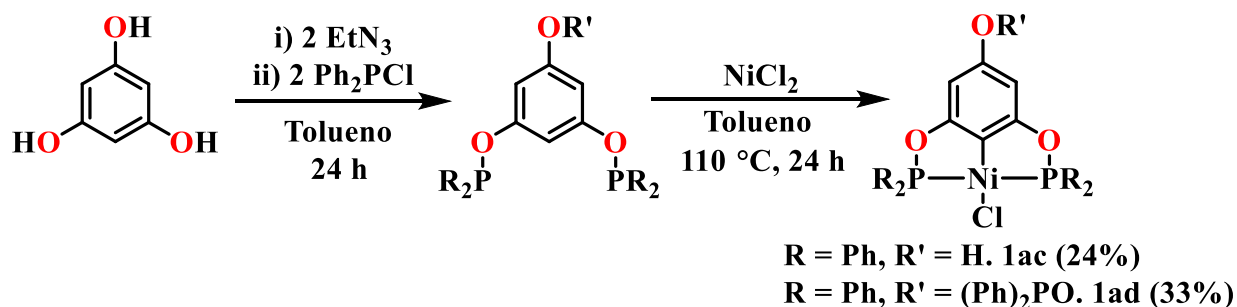
La síntesis de los precursores pinza **1aa** y **1ab**, se realizó de acuerdo a la metodología reportada con anterioridad dentro del grupo de investigación (Esquema 11).^{4,35} La metodología consiste en emplear un equivalente de floroglucinol el cual se hace reaccionar con 2 equivalentes (eq) de hidruro de sodio (NaH) y 2 eq de la correspondiente clorofosfina (R_2P-Cl donde $R = iPr, tBu$ y Ph), disuelto en THF anhidro a temperatura ambiente por un periodo de 24 h. Posteriormente, se adiciona $NiCl_2$ anhidro en tolueno a reflujo por 24 h, para obtener los compuestos **1aa** y **1ab** con rendimientos de 68 y 72%, respectivamente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en columna obteniendo para cada uno de los casos, un sólido de color amarillo. Los datos de RMN de 1H , $^{13}C\{^1H\}$ y $^{31}P\{^1H\}$, al igual que la espectrometría de masas $DART^+$, fueron similares a los reportados en la bibliografía.^{4,35}



Esquema 11. Síntesis general de los complejos pinza OH-POCOP-Ni (II) (**1aa** y **1ab**).

La síntesis de los ligantes **1ac** y **1ad** se llevó a cabo de la misma manera que para los compuestos **1aa** y **1ab**, pero empleando como base trietilamina (Et_3N) y como disolvente

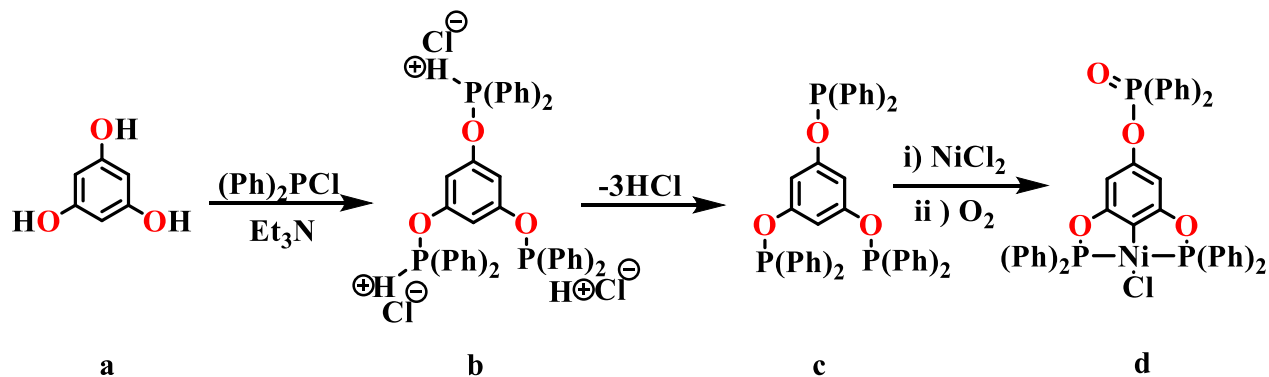
tolueno anhidro (Esquema 12). De esta manera se obtuvieron los compuestos **1ac** y **1ad** con rendimientos de 24 y 33%, respectivamente. Los compuestos fueron purificados por cromatografía en columna obteniendo para cada uno, un sólido de color amarillo. Los compuestos fueron caracterizados por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, y espectrometría de masas DART⁺ (Análisis Directo en Tiempo Real).



Esquema 12. Síntesis general de los complejos pinza OR'-POCOP-Ni (II) (**1ac** y **1ad**).

4.2.1. Caracterización del compuesto **1ad**.

El compuesto **1ad** fue obtenido como un subproducto al sintetizar el compuesto **1ac**. La mezcla de los compuestos fue separada por columna de sílice, empleando diclorometano como fase móvil. Para la síntesis de los compuestos **1ac** y **1ad**, se emplea como base trietilamina NEt_3 . Una posible explicación de la formación del compuesto **1ad**, es debido a la desprotonación de los tres grupos hidroxilos, para dar paso a la generación de la especie **b** (Esquema 13) y su correspondiente forma diprótica $\text{POC}(\text{H})\text{OP}\cdot 2\text{HCl}$ (**b**), para luego dar paso a la niquelación. Al ser los fosfinitos inestables al medio ambiente, este se oxida para obtener la formación del compuesto **1ad**.



Esquema 13. Propuesta de la formación del compuesto **1ad**.

El compuesto **1ad** fue caracterizado por FT-IR, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^{31}P y espectrometría de masas por el método de DART⁺. A continuación, se realizará un análisis de cada uno de los espectros para este compuesto.

En el espectro de FT-IR del compuesto **1ac** (Figura 17), se puede apreciar una banda ancha característica para el grupo hidroxilo a 3291 cm^{-1} . Sin embargo, esta banda del grupo $-\text{OH}$ no está presente en el caso de **1ad**, lo que indica la desprotonación por parte del grupo hidroxilo en el esqueleto de la pinza, lo que daría indicio de la funcionalización de ese grupo hidroxilo. Con esta evidencia que brinda el espectro de FT-IR, se podría asumir la sustitución del protón del grupo hidroxilo por un fragmento de $-\text{OPO}(\text{Ph})_2$.

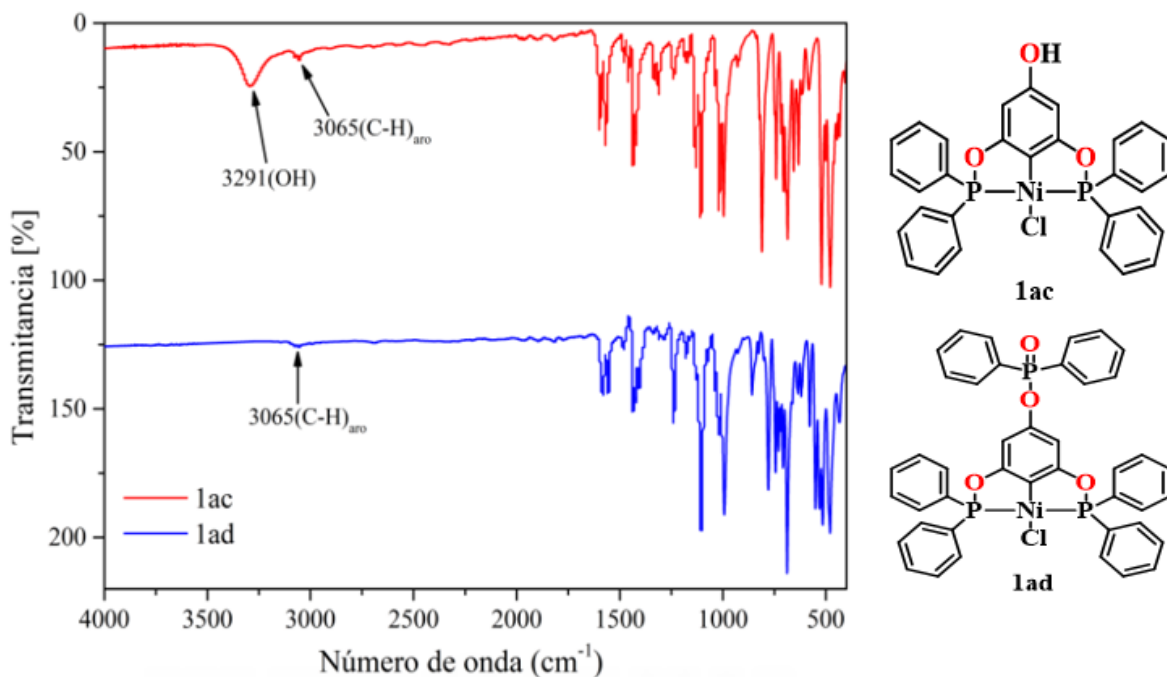


Figura 17. Espectros FT-IR de los compuestos **1ac** y **1ad**.

Los compuestos **1ac** y **1ad** presentaron diferente solubilidad por que los espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1ac** se obtuvieron en DMSO-d_6 y para el compuesto **1ad** se obtuvieron en CDCl_3 . La numeración utilizada para etiquetar los átomos de hidrógeno y carbono se muestran en la Figura 18.

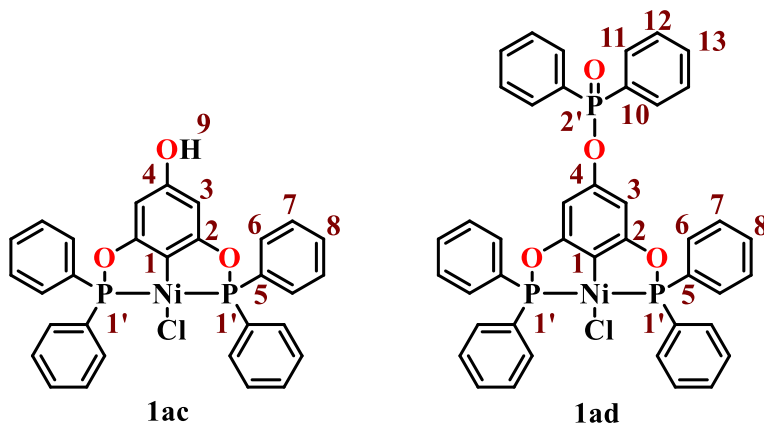


Figura 18. Numeración empleada para etiquetar los átomos de hidrógeno y carbono, como guía en la asignación de las señales en los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1ac** y **1ad**.

Los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los complejos **1ac** y **1ad** fueron consistentes para complejos que poseen simetría C_{2v} , observándose sólo la mitad de la molécula debido al plano de simetría σ que atraviesa a los complejos (Figura 19), donde se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos de los grupos fenilos (7.4-8 ppm) y el protón H3 (6.16-6.56 ppm) del anillo aromático del esqueleto de la pinza.

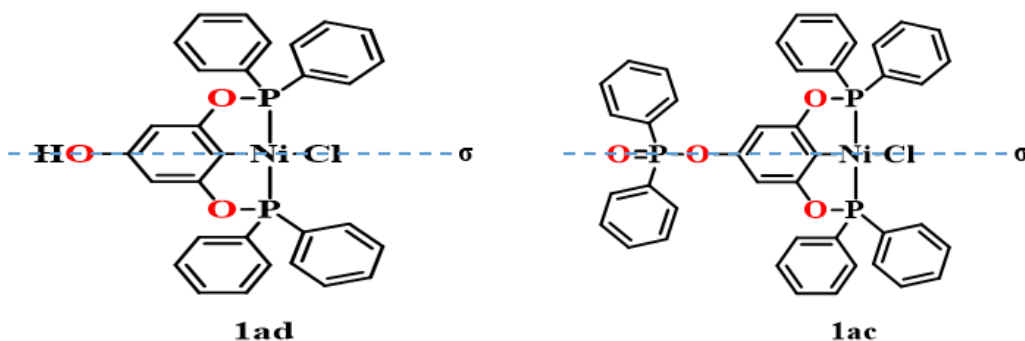


Figura 19. Plano de simetría σ presente en los compuestos **1ac** y **1ad**.

Comparando estos espectros (Figura 20), se puede apreciar la diferencia de desplazamiento químico del protón H3, la cual es atribuida a efectos electrónicos por parte de los sustituyentes ubicados en posición *para* [$-\text{OH}$ vs $-\text{OPO}(\text{Ph})_2$]. En el caso del grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), este es un grupo electrodonador, el cual dona densidad electrónica al anillo aromático por efectos resonantes, posicionando un par de electrones en las posiciones *orto* donde se

ubican los protones H3, provocando que haya un mayor efecto de apantallamiento sobre estos dos protones, lo cual induce que este protón se desplace a un campo más alto. Por otro lado, el grupo $-\text{OPO}(\text{Ph})_2$, actúa como un grupo electroattractor causando un desapantallamiento en los protones H3, generando de esta manera que dicho protón se desplace a campo más bajo.

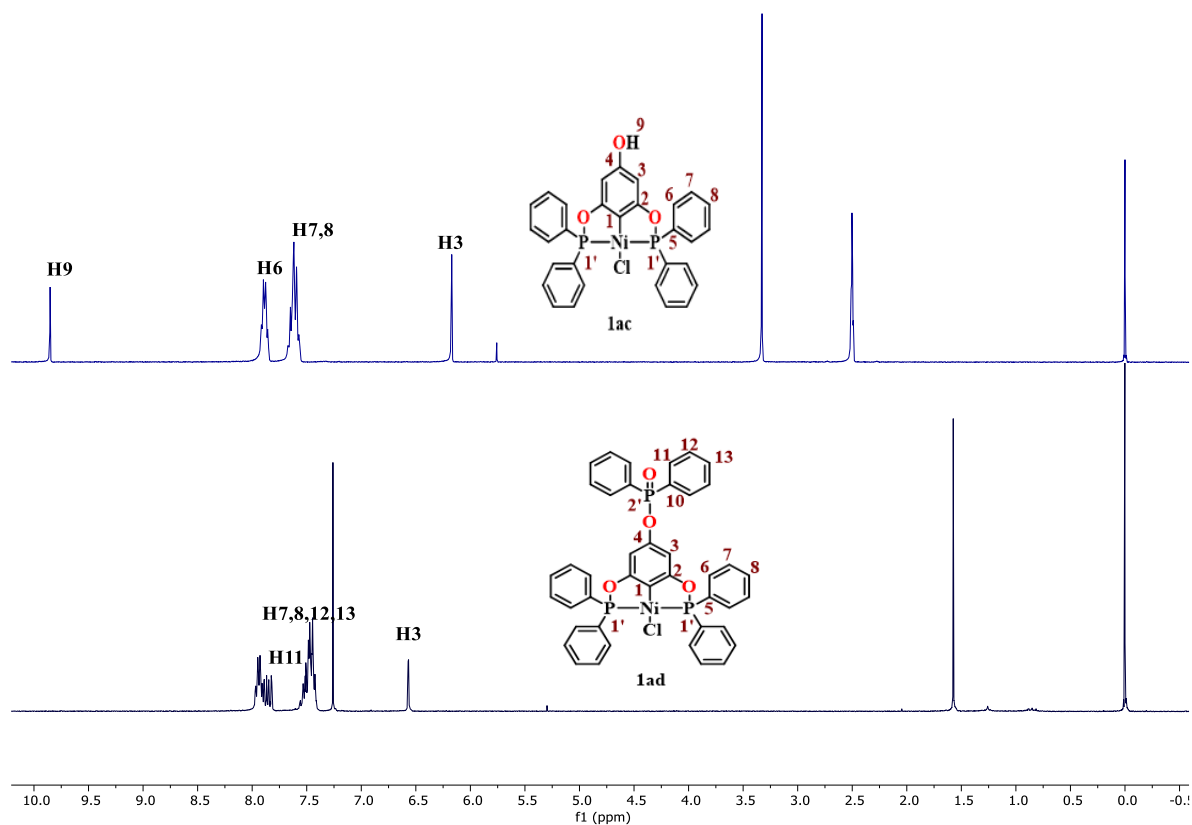


Figura 20. Comparación de los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **1ac** y **1ad**.

DMSO- d_6 , t.a (**1ac**) y CDCl_3 , t.a. (**1ad**), 300 MHz, (δ) en ppm.

Por otro lado, en los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 21) de los compuestos **1ac** y **1ad**, se observaron todas las señales esperadas para todos los carbonos aromáticos. Se puede notar que las señales de C1 y C3 en el compuesto **1ad**, se encuentran desplazadas a campo bajo respecto a las del compuesto **1ac** [100.10 ppm (C3) y 121.22 ppm (C1) **1ad**. 95.51 ppm (C3) y 113.03 ppm (C1) **1ac**], lo cual confirma que el grupo $-\text{OPO}(\text{Ph})_2$ es un electroattractor que desprotege a C1 y C3 por efectos resonantes. También se puede notar que estos átomos de carbono, presentan acoplamiento con los átomos de fósforo, pero en el compuesto **1ad**, C3

se acopla a tres átomos de fósforo, dando como resultado un cuarteto virtual ($^v c$), con una $^3J=7.03$ Hz. En la Tabla 1, se muestran los valores de las constantes de acoplamiento P-C de los compuestos **1ac** y **1ad**.

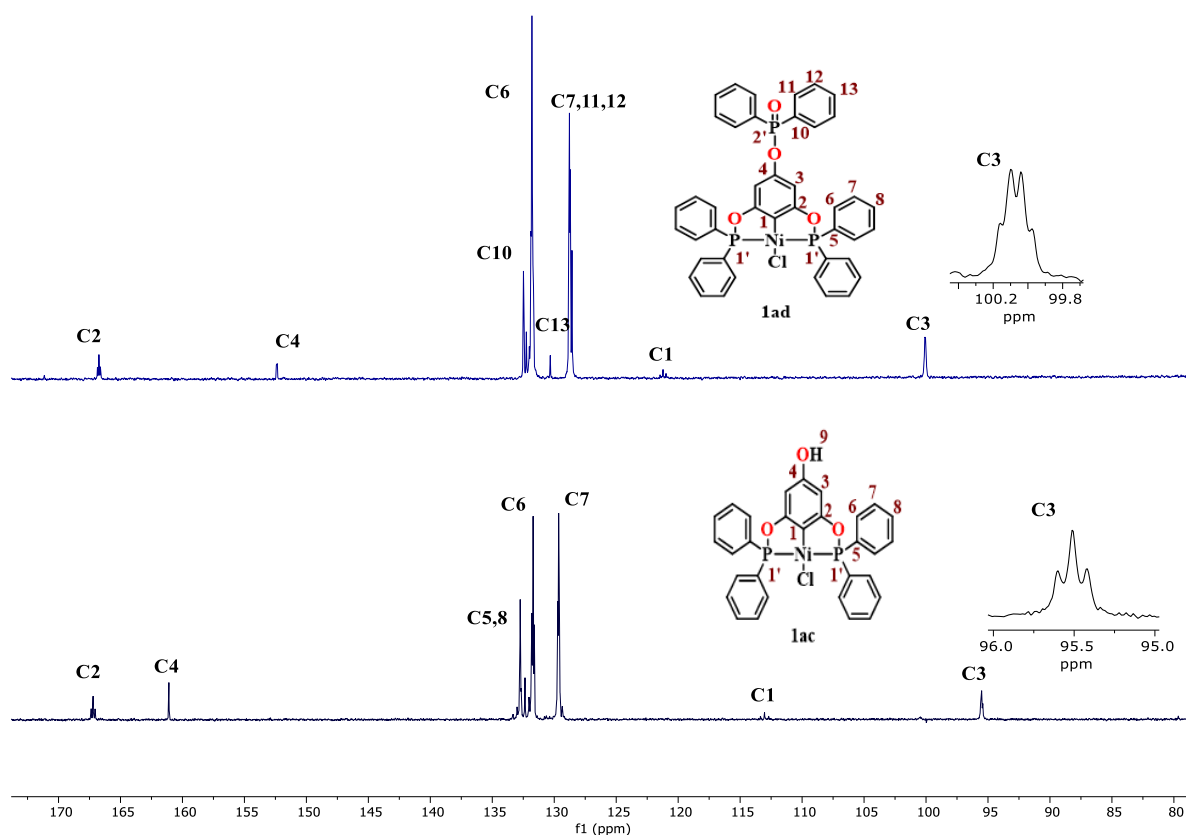


Figura 21. Espectro de RMN- $^{13}C\{^1H\}$ de los compuestos **1ac** y **1ad**. DMSO- d_6 , 25 °C., 75.4 MHz (**1ac**) y $CDCl_3$, 25 °C. (**1ad**), 100.5 MHz, (δ) en ppm.

Tabla 1. Comparación de datos de RMN- $^{13}C\{^1H\}$ entre los compuestos **1ac** y **1ad** en DMSO- d_6 , t.a., 75.4 MHz (**1ac**) y $CDCl_3$, t.a. (**1ad**), 100.5 MHz, (δ) en ppm.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C6	C7
1ac	113.36-112.71	167.37-167.05	95.60-95.42	161.10	131.80-131.61	129.71-129.58
1ad	121.22-120.98	166.74-166.62	100.17-99.97	152.43-152.34	131.89-131.69	128.83-128.71

Por otra parte, los espectros de $^{31}P\{^1H\}$ de los compuestos **1ac** y **1ad** (Figura 22), logra proporcionar una buena evidencia acerca de la diferencia estructural que existe entre estos dos compuestos. El compuesto **1ac** al presentar una simetría C_{2v} , los átomos de fósforo (P-1') que se coordinan al Ni(II) son totalmente simétricos en disolución, dando como resultado

una sola señal. No obstante, el compuesto **1ad** también presenta una simetría C_{2v} , pero se observa una señal adicional la cual corresponde al átomo de fósforo P2' que se funcionalizó en posición *para* en el esqueleto de la pinza.

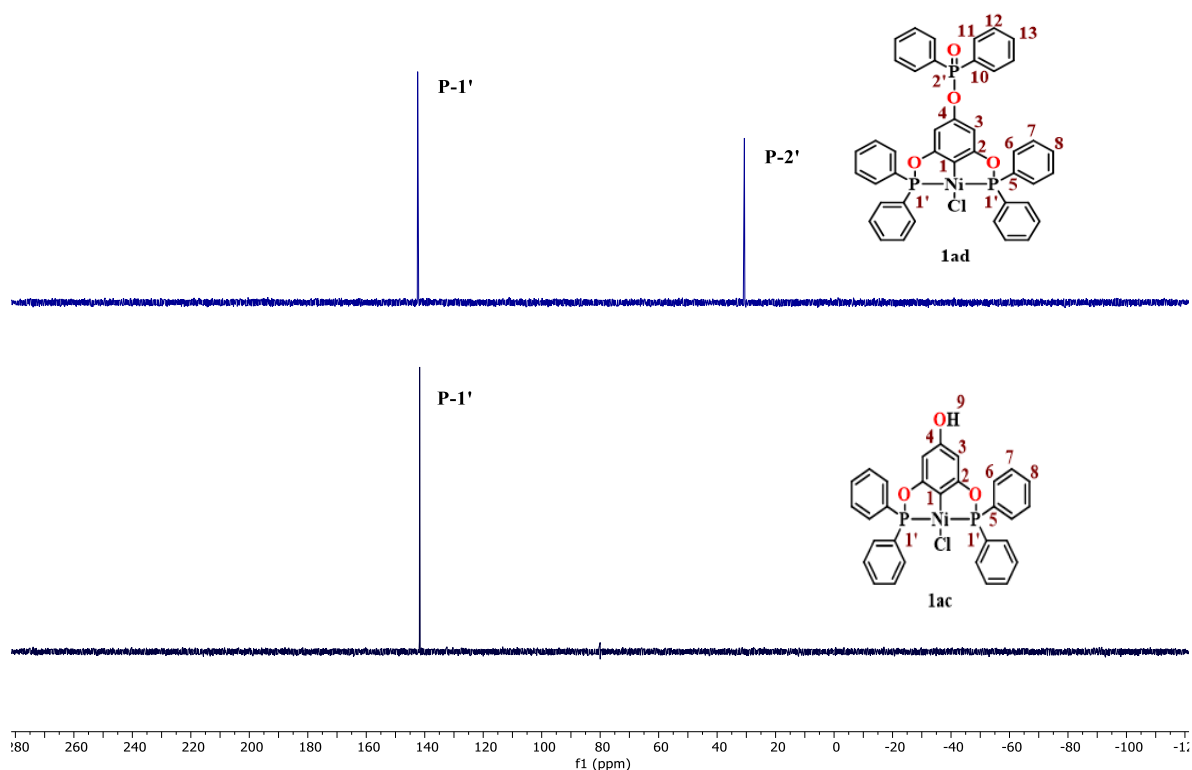


Figura 22. Espectros de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1ac** y **1ad**. DMSO- d_6 , 25 °C., (**1ac**) y CDCl_3 , 25 °C. (**1ad**), 121.5 MHz, (δ) en ppm.

Finalmente, la espectrometría de masas por la técnica DART^+ , muestra la masa del ion molecular $[\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{ClNiO}_4\text{P}_3]$ a 787 m/z. Además, se puede apreciar que el patrón isotópico experimental se asemeja al patrón isotópico teórico (Figura 23) el cual se obtuvo con ayuda del programa MestReNova x64. En la sección de anexos se podrá encontrar el espectro de EM- DART^+ para mayor claridad.

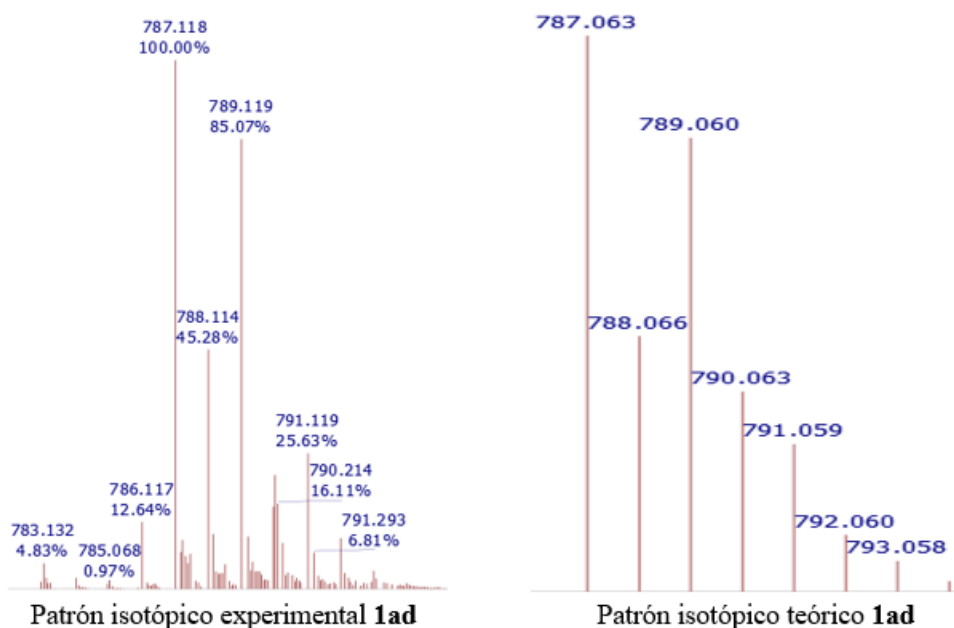
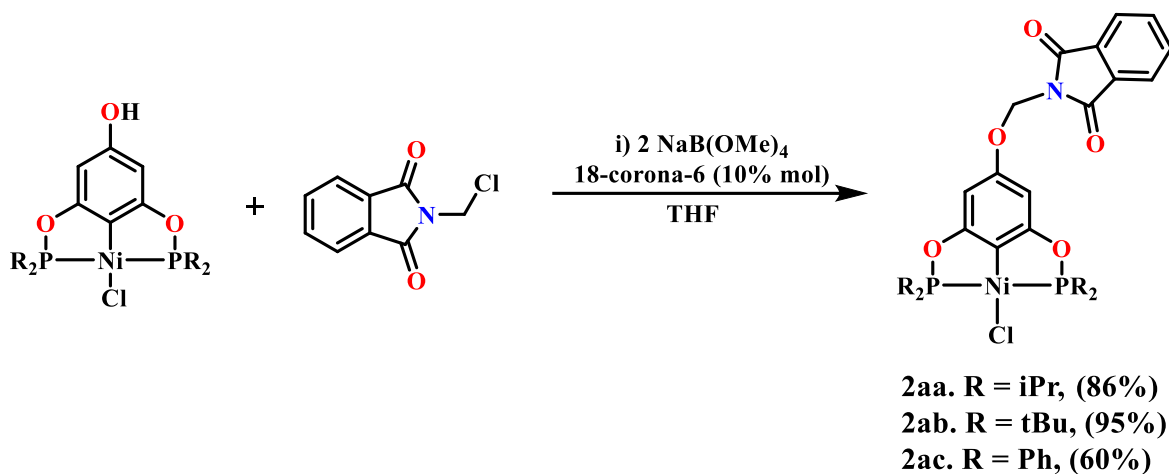


Figura 23. Patrones isotópicos experimental y teórico del compuesto **1ad**.

4.2. Funcionalización de complejos 1aa, 1ab y 1ac con N-(clorometil)ftalimida

Una vez sintetizados y caracterizados los compuestos pinza de hidroxilo, el siguiente paso, fue llevar a cabo la funcionalización de los compuestos a través de una simple eterificación, aprovechando la reactividad del grupo hidroxilo (-OH) ubicado en posición *para* (Esquema 14). El primer paso de la síntesis, consistió en realizar la desprotonación del precursor pinza correspondiente (**1aa**, **1ab** y **1ac**) (1 eq), empleando como base NaB(OMe)₄ (2 eq) en THF anhidro. Posteriormente, se adicionó un equivalente de la N-(clorometil)ftalimida y 10% mol de éter corona (18-corona-6) con el fin de volver más nucleofílico el ion fenóxido⁹¹, la reacción se dejó en agitación por 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, los compuestos obtenidos **2aa**, **2ab** y **2ac** fueron purificados por columna cromatográfica, con rendimientos de 86%, 95% y 60%, respectivamente. Los compuestos fueron sólidos de color amarillo.



Esquema 14. Síntesis de compuestos pinza POCOP-Ni(II) funcionalizados con fragmento de N-(clorometil)ftalimida.

Subsecuentemente, los tres compuestos fueron caracterizados por IR, RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, COSY y HSQC, espectrometría de masas DART⁺ y se lograron obtener cristales de cada uno de estos compuestos, los cuales fueron adecuados para ser analizados por difracción de rayos-X de monocristal, cuyas estructuras serán analizadas en el siguiente capítulo. En la Tabla 2 se resumen algunos datos analíticos y físicos de los compuestos **2aa-2ac**.

Tabla 2. Datos analíticos y físicos de los compuestos **2aa-2ac**

Compuesto	P.f (°C)	EM-DART ⁺ (m/z)	Anal. Elem. Calc.			Anal. Elem. Obs.		
			C(%)	N(%)	H(%)	C(%)	N(%)	H(%)
2aa	235-238	M ⁺ = 610	53.10	2.29	5.94	53.32	2.31	5.93
2ab	310-312	M ⁺ = 666	55.84	2.10	6.65	56.15	2.07	6.62
2ac	236-237	M ⁺ = 746	62.73	1.88	3.78	62.07	1.88	3.79

A continuación, se dará paso a la caracterización de cada uno de los compuestos funcionalizados.

En los espectros de FT-IR de los compuestos **2aa**, **2ab** y **2ac** se puede apreciar la ausencia de la banda ancha del grupo hidroxilo en la región de 3291 cm^{-1} , comparados con los precursores de partida. Además, se puede apreciar también, la existencia de dos bandas en 1778 y 1723 cm^{-1} (Figura 24), las cuales corresponden a bandas de tensión simétrica (*sim*) y

asimétrica (*asi*) de los grupos carbonilos por parte de la ftalimida. A partir de esta evidencia se puede aseverar que la funcionalización se ha realizado. Sin embargo, esto se podrá analizar con más detalle con ayuda de los espectros de RMN.

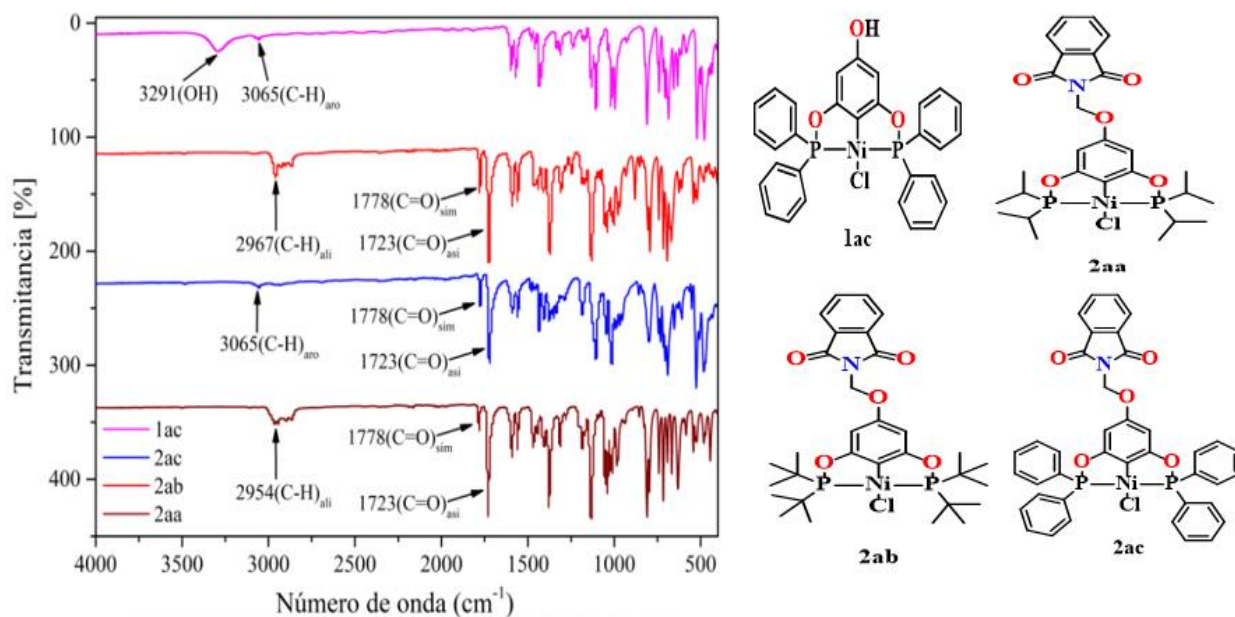


Figura 24. Espectros FT-IR de los compuestos **1ac** y **2aa-2ac**.

Los espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **2aa-2ac** se obtuvieron en disolución de CDCl_3 a temperatura ambiente. La numeración utilizada para etiquetar los átomos de hidrógeno y carbono se muestran en la Figura 25, y en las Tablas 3 y 4 se resumen los datos espectroscópicos de los experimentos de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

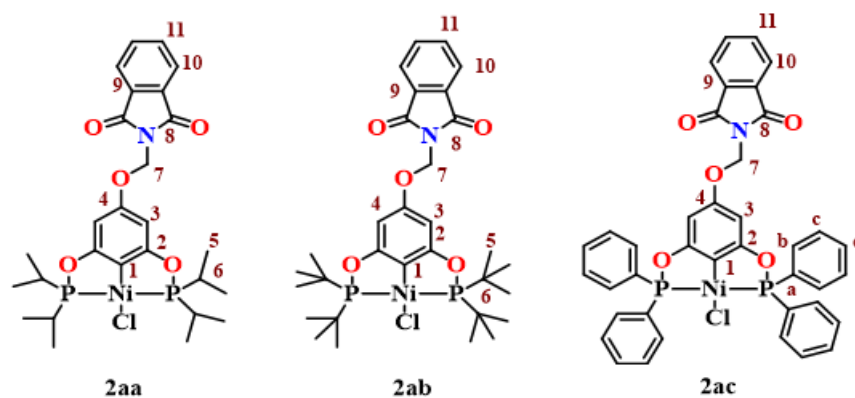


Figura 25. Numeración empleada para etiquetar los átomos de hidrógeno y carbono, como guía en la asignación de las señales en los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

Tabla 3. Datos RMN de ^1H (δ en ppm) en CDCl_3 para los compuestos **2aa-2ac**.

Compuesto	H3	H5	H6	H7	H10	H11	Hb	Hc	Hd
2aa	6.21	1.37-1.30	2.47-2.33	5.54	7.94-7.92	7.79-7.76	-	-	-
2ab	6.18	1.50-1.46	-	5.54	7.94-7.92	7.79-7.77	-	-	-
2ac	6.44	-	-	5.59	7.94-7.92	7.79-7.77	8.0-7.95	7.53-7.44	7.53-7.44

Tabla 4. Datos RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm) en CDCl_3 para los compuestos **2aa-2ac**.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
2aa	116.61	168.96	93.95	158.16	14.47	27.90	65.15	167.12	131.88	123.9	134.54
2ab	116.18	169.54	93.69	157.73	28.02	39.30	65.21	167.11	131.91	123.89	134.52
*2ac	117.12	167.31	95.47	158.87	-	-	65.26	167.09	123.92	123.92	134.56

* Para el compuesto 2ac; Ca = 132.65, Cb = 131.80, Cc = 128.82, Cd = 131.84

Los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **2aa-2ac** fueron consistentes con una simetría C_{2v} observándose solo la mitad de la molécula debido al plano σ que atraviesa a los compuestos. En cuanto a los protones H3 del anillo aromático de la pinza, se observó un efecto de desprotección debido al fragmento de la ftalimida a diferencia del grupo hidroxilo (-OH), el cual apantalla a estos protones causando que se desplacen a campo más alto. Este desplazamiento fue de aproximadamente 0.24 ppm (**2aa**), 0.21 ppm (**2ab**) y 0.47 ppm (**2ac**), respectivamente. Se pueden observar también, las señales correspondientes al fragmento de la ftalimida, siendo las señales del anillo aromático de dicho fragmento las más características al presentar un patrón típico de un sistema tipo AB, con valores de $^3J = 5.5$ Hz y $^4J = 3.1$ Hz las cuales coinciden con los valores reportados en la literatura para esta molécula.⁹² En la Figura 26 se puede observar la comparación de los espectros de los compuestos **2aa-2ac** con el precursor **1ab**.

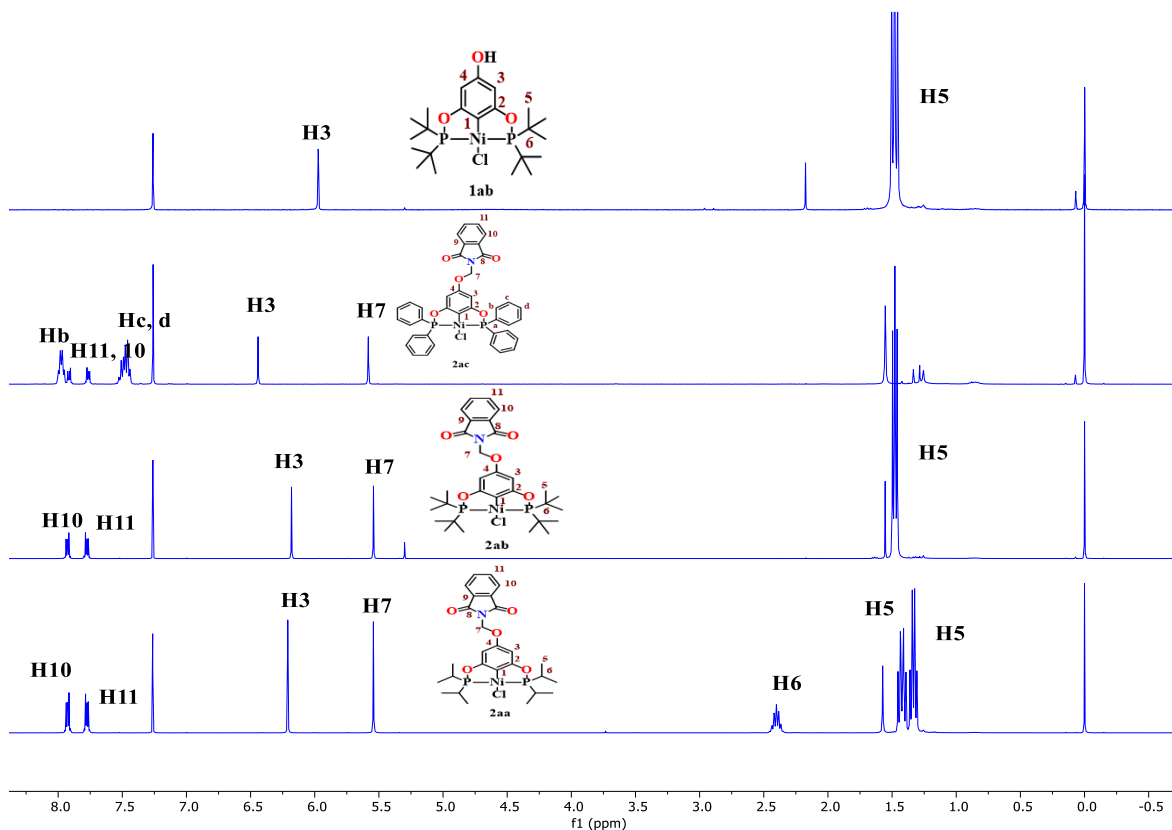


Figura 26. Espectro de RMN-¹H de los compuestos **1ab** y **2aa-2ac**. CDCl₃, 25 °C., 400 MHz (**2aa-2ac**), 300 MHz (**1ab**) (δ) en ppm.

Vale la pena mencionar el patrón inusual que presentan las señales de H-5 en los compuestos **2aa** y **2ab** (Figura 27). En el compuesto **2aa**, se logra observar dos señales las cuales corresponden a un cuarteto cada una, dando como resultado un doble de cuartetos (dc). Este patrón de señales es debido a dos factores; por un lado, H-5 aparte de acoplarse con H-6, también lo hace con los dos átomos de fósforo, los cuales poseen también un espín de ½, dando como resultado un cuarteto virtual (^vc). El motivo por el cual aparece otro cuarteto, se debe a que hay dos grupos metilo (-CH₃) que son magnéticamente no equivalentes. Las constantes de acoplamiento para estas señales son de ${}^{\nu}J_{P-H} = 7-10 \text{ Hz}$ (${}^3J_{P-H} + {}^5J_{P-H}$), las cuales concuerdan con las que se encuentran reportadas en la literatura para este tipo de estructuras POCOP.⁹³

En cuanto a las señales del protón H5 del compuesto **2ab**, se puede apreciar un único triplete virtual (^vt), el cual se origina por el acoplamiento de los protones H5 con los dos átomos de

fósforo. Al haber una única señal, esto indica que todos los grupos metilo son tanto magnética como químicamente equivalentes. La constante de acoplamiento para esta señal es de ${}^{\nu}J_{P-H} = 7.1 \text{ Hz}$ (${}^3J_{P-H} + {}^5J_{P-H}$).

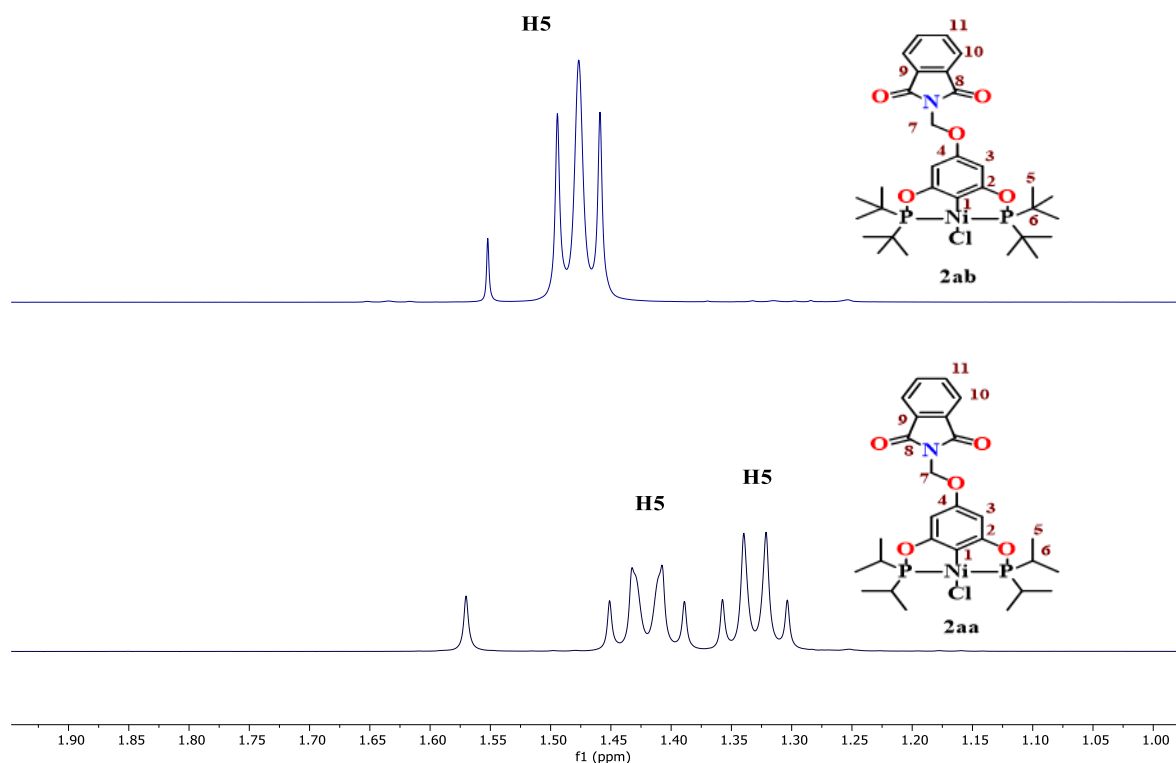


Figura 27. Espectro de RMN- ${}^1\text{H}$ de los compuestos **2aa** y **2ab**. CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 400 MHz (δ) en ppm.

En cuanto al espectro de ${}^{13}\text{C}\{{}^1\text{H}\}$ de los compuestos **2aa-2ac**, se pudieron observar todas las señales esperadas para cada una de las estructuras. Se pueden observar las señales del carbono del grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) C7, de la ftalimida. Para los tres compuestos, esta señal se ubica en la misma región de 65.15 ppm. Las señales de los carbonos C-9, C-10 y C-11 corresponden a los carbonos del anillo aromático de la ftalimida, ubicados a 131.88, 123.90 y 134.54 ppm, respectivamente. La señal de C10, la cual hace referencia al carbono carbonilo de la ftalimida, es la segunda señal que se encuentra desplazada a campo más bajo, ubicándose para los tres compuestos en 167.12 ppm.

Para el compuesto **2aa**, se puede observar que hay dos señales para C5, esto confirma la inequivalencia magnética por parte de este núcleo como ya se había discutido en el espectro de protón. También se puede observar que los desplazamientos de C-5 y C-6 en los compuestos **2aa** y **2ab** están más desplazadas a campo bajo en el compuesto **2ab** [27.99 ppm (C-5) y 39.24 ppm (C-6) **2aa**. 17.47 ppm (C-5) y 27.79 ppm (C-6) **2ab**], lo cual muestra los efectos electrónicos por parte de los grupos alquilo unidos a la fosfina. La señal de C6 para ambos compuestos, muestra acoplamiento virtuales con los átomos de fósforo a dos y tres enlaces de distancia ($^2J + ^3J$) con valores de 11.05 Hz (**2aa**) y 6.03 Hz (**2ab**). En la Figura 28, se puede observar la comparación de los espectros para los compuestos **2aa-2ac**.

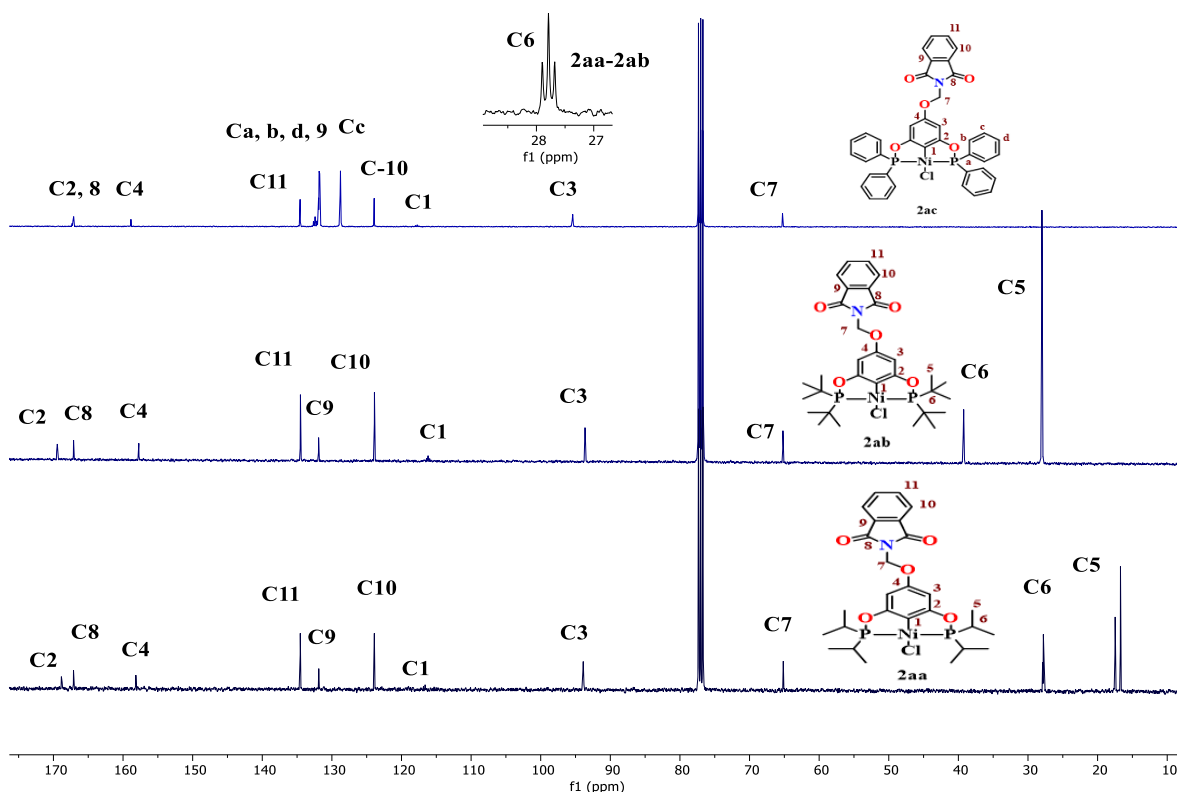


Figura 28. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **2aa-2ac**. CDCl_3 , 25 °C., 100.5 MHz, (δ) en ppm.

En los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, se pudo observar una única señal para cada una de las estructuras como era de esperarse. Esta única señal indica que hay una simetría por parte de los átomos de fósforo en disolución, cuando se coordinan de manera *trans* al Ni(II). Además, se pudo

observar también que, el desplazamiento químico de las tres señales es diferente para cada compuesto. Por ejemplo, la señal del compuesto **2ab**, es la que se encuentra desplazada a campo más bajo (189.21 ppm), seguido de la señal del compuesto **2aa** (186.63 ppm) y por último la del compuesto **2ac** (142.31 ppm), siendo ésta la que se encuentra desplazada a campo más alto. Esta diferencia en los desplazamientos químicos, está asociada a los efectos electrónicos de los diferentes grupos alquilo unidos a los átomos de fósforo. En la Figura 29 se puede observar la comparación de los espectros de los compuestos **2aa-2ac**

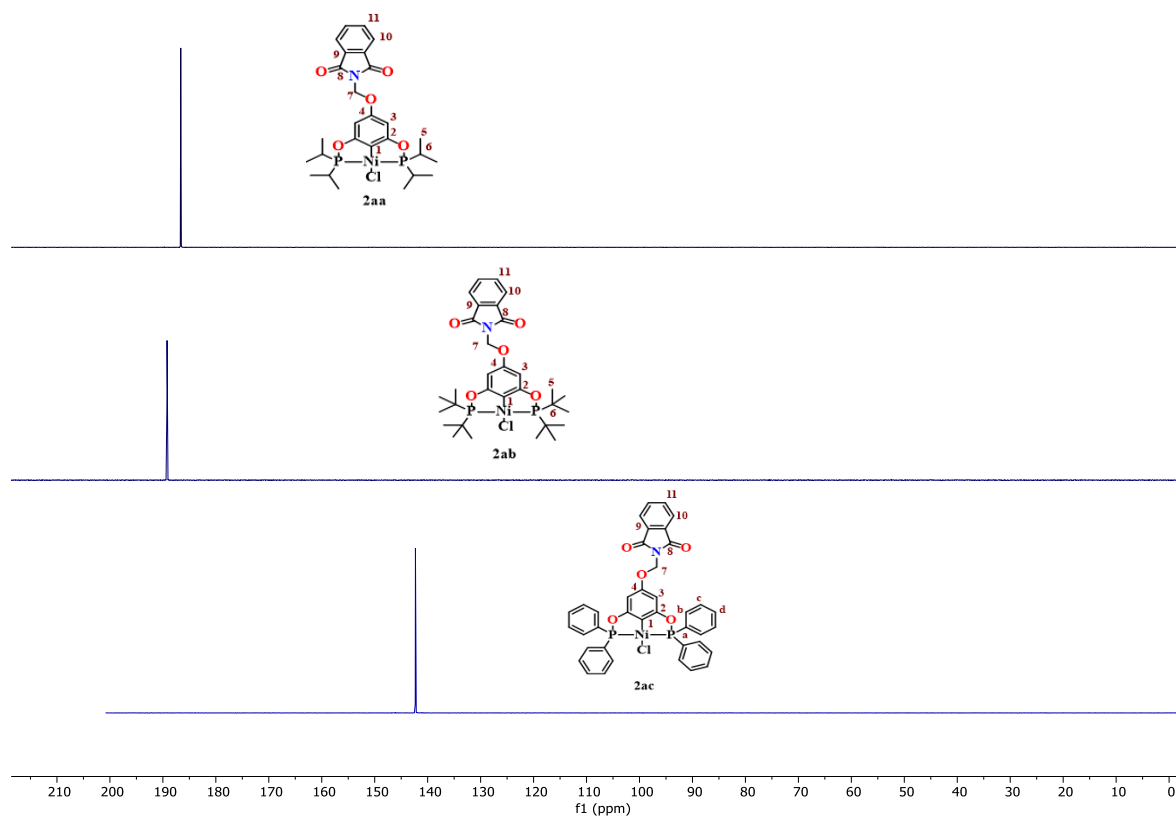


Figura 29. Comparación de los desplazamientos químicos de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los **2aa-2ac**.

La masa de los tres compuestos fue determinada mediante la técnica de espectrometría de masas DART^+ usando cloroformo como disolvente. Se pudieron observar los patrones isotópicos esperados para los tres compuestos, los cuales concuerdan en todos los casos, con el patrón isotópico teórico.

En el patrón isotópico EM-DART⁺ del compuesto **2aa** (Figura 30) se puede observar un pico en 610 m/z que corresponde al ion molecular [C₂₇H₃₆ClNNiO₅P₂]. Además, también se observa que dicho patrón isotópico se asemeja al patrón isotópico teórico. En la sección de anexos se podrán encontrar todos los espectros de EM-DART⁺ de los tres compuestos para mayor claridad.

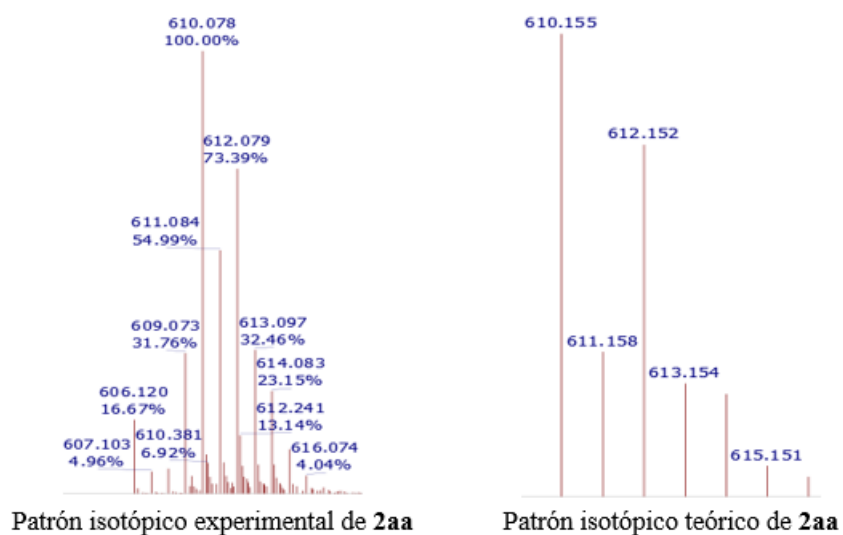


Figura 30. Patrones isotópicos experimental y teórico del compuesto **2aa**.

En cuanto al patrón isotópico EM-DART⁺ del compuesto **2ab** (Figura 31), se puede observar un pico en 616 m/z que corresponde al ion molecular [C₃₁H₄₆ClNNiO₅P₂]. Además, también se observa que dicho patrón isotópico se asemeja al patrón isotópico teórico.

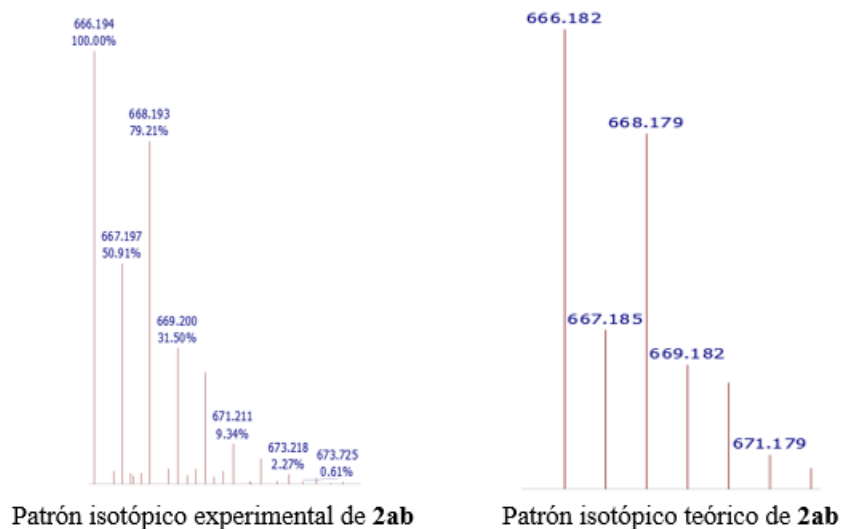


Figura 31. Patrones isotópicos experimental y teórico del compuesto **2ab**.

Por último, el patrón isotópico EM-DART⁺ del compuesto **2ac** (Figura 32), se puede observar un pico en 746 m/z que corresponde al ion molecular [C₃₉H₂₈ClNNiO₅P₂]. Además, también se observa que dicho patrón isotópico se asemeja al patrón isotópico teórico.

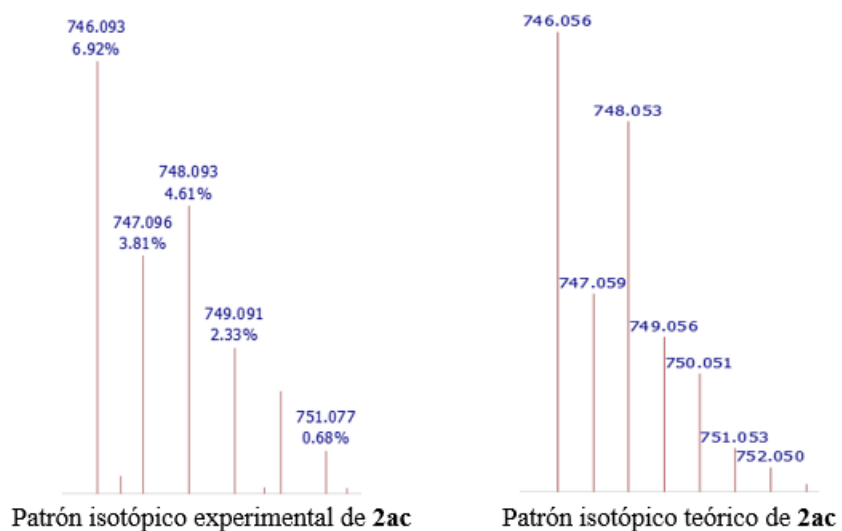


Figura 32. Patrones isotópicos experimental y teórico del compuesto **2ac**.

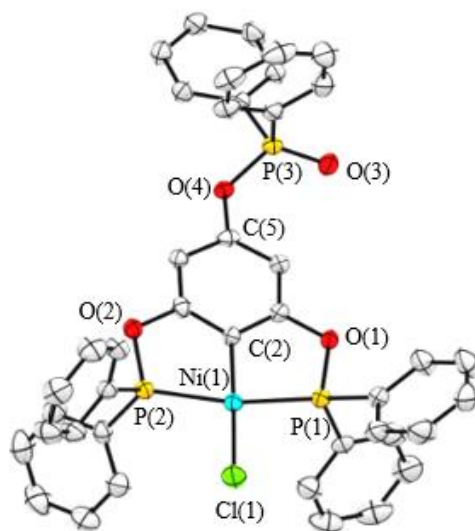
Capítulo 5

Análisis Cristalográfico

Este capítulo está dedicado en el análisis cristalográfico de las estructuras de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac**. Se realiza un análisis de manera cualitativa de las interacciones que presentan cada uno de estos compuestos. Además, se lleva a cabo un estudio de dichas interacciones, pero de forma cuantitativa, empleando las superficies de Hirshfeld. Los datos cristalográficos completos de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac** se encuentran en la sección de anexos.

5.1. Análisis de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac**

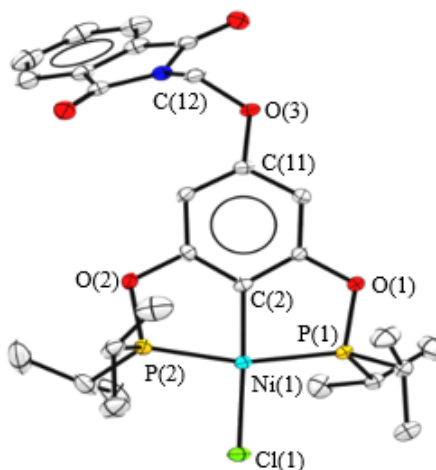
Los monocristales de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac**, fueron obtenidos en una mezcla 3:1 de MeOH:diclorometano a temperatura ambiente. Estos monocristales fueron analizados por difracción de rayos-X. En las Figuras 33-36 se puede observar las estructuras de cada uno de los compuestos. Las estructuras de los compuestos **2aa** y **2ac** cristalizaron en un sistema cristalino triclinico en el sistema espacial P-1 (Tabla 8 y 10 en la sección de anexos). Por otro lado, los compuestos **1ad** y **2ab** cristalizaron en un sistema cristalino monoclinico en el sistema espacial P21/C (Tabla 7 y 9 en la sección de anexos).



Longitud de enlace		Ángulo de enlace	
C(2)-Ni(1)	1.884(3)	C(2)-Ni(1)-P(1)	81.8(8)
P(1)-Ni(1)	2.163(8)	C(2)-Ni(1)-P(2)	81.5(8)
P(2)-Ni(1)	2.151(8)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	175.8(8)
Cl(1)-Ni(1)	2.195(9)	P(2)-Ni(1)-P(1)	161.7(3)
C(5)-O(4)	1.401(3)	C(5)-O(4)-P(3)	125.6(2)
P(3)-O(4)	1.609(2)	-	-
P(3)-O(3)	1.473(2)	-	-

Figura 33. Estructura del compuesto **1ad**. Los elipsoides están representados con un 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. En la tabla se muestran los datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes.

Los cuatro compuestos presentan un átomo de níquel el cual se encuentra tetracoordinado por un átomo de Cl, un átomo de C y dos átomos de P. El ligante pinza se coordinada de manera tridentada al átomo de Ni, donde los átomos P(1) y P(2) se encuentran posicionados en una conformación *trans*, y la unión a través del átomo de carbono permite que las estructuras se puedan coordinar de manera meridional [κ^3 -PCP], para formar dos metalociclos de cinco miembros dados por los átomos NiCCOP.

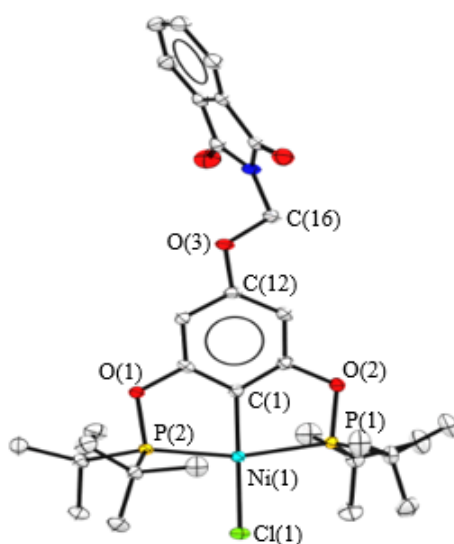


Longitud de enlace		Ángulo de enlace	
C(2)-Ni(1)	1.881(2)	C(2)-Ni(1)-P(1)	82.1(6)
P(1)-Ni(1)	2.161(6)	C(2)-Ni(1)-P(2)	81.5(6)
P(2)-Ni(1)	2.146(6)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	176.6(6)
Cl(1)-Ni(1)	2.208(6)	P(1)-Ni(1)-P(2)	163.6(2)
C(11)-O(3)	1.377(2)	C(11)-O(3)-C(12)	119.9(2)

Figura 34. Estructura del compuesto **2aa**. Los elipsoides están representados con un 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. En la tabla se muestran los datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes.

Las longitudes de enlace C-Ni de los cuatro compuestos (**1ad** y **2aa-2ac**) son ligeramente más largas que las distancias reportadas para este tipo de enlaces (1.873-1.874 Å).⁹⁴⁻⁹⁶ De

igual forma, las longitudes del enlace Cl-Ni de los compuestos **1ad**, **2ab** y **2ac** son ligeramente más largas que las que se encuentra en la literatura para este tipo de compuestos pinza (2.190 Å).⁹⁷ Sin embargo, la distancia de enlace Cl-Ni para el compuesto **2aa** mostró mayor diferencia en la longitud de enlace (≈ 0.018 Å). Esta diferencia en las longitudes de enlace se debe a la naturaleza del enlace con la cual el átomo de carbono y el átomo de cloro se coordinan con el centro metálico. Ambos átomos se unen de manera covalente con una carga formal negativa, pero el átomo de carbono es un donador σ fuerte, lo que implica una disminución en la longitud del enlace. Por otro lado, el átomo de cloro al ser un donador π débil ocasiona que haya un aumento en la longitud del enlace. Esto conlleva a que haya una influencia *trans* en los compuestos pinza, siendo este efecto más fuerte para el compuesto **2aa**.

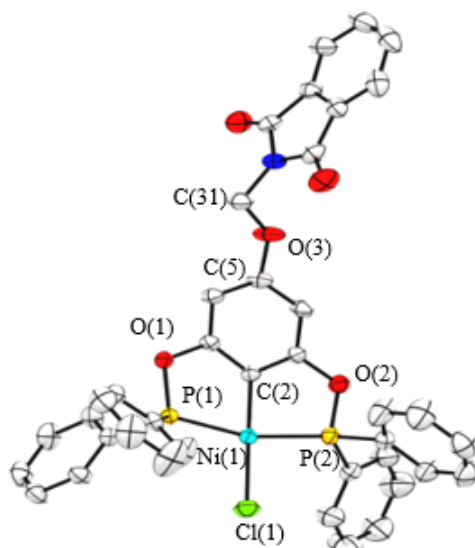


Longitud de enlace		Ángulo de enlace	
C(1)-Ni(1)	1.877(2)	C(1)-Ni(1)-P(1)	82.7(9)
P(1)-Ni(1)	2.185(5)	C(1)-Ni(1)-P(2)	82.2(6)
P(2)-Ni(1)	2.183(5)	C(1)-Ni(1)-Cl(1)	179.2(6)
Cl(1)-Ni(1)	2.196(8)	P(1)-Ni(1)-P(2)	163.5(4)
C(12)-O(3)	1.373(3)	C(12)-O(3)-C(16)	117.4(2)

Figura 35. Estructura del compuesto **2ab**. Los elipsoides están representados con un 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. En la tabla se muestran los datos de longitud (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de enlace más relevantes.

En el compuesto **1ad**, se puede observar que las distancias de enlace entre P(3)-O(4) y P(3)-O(3) difieren considerablemente, aproximadamente 0.208 Å. Esto sugiere que la distancia de enlace entre P(3)-O(3) al ser más corta, se trata de un doble enlace entre estos dos átomos.

Con respecto a los ángulos de enlace, se puede observar que, para los cuatro compuestos, estos valores están lejos de una geometría plana cuadrada regular alrededor del centro metálico. Los ángulos de enlace C-Ni(1)-P están muy lejos de ser perpendiculares, siendo de aproximadamente de 81-82° para todos los casos, mientras que los ángulos P(1)-Ni(1)-P(2) y C-Ni(1)-Cl(1) son los más cercanos a ser llanos para los compuestos **2ab** y **2ac**, con valores de 179 y 170°, respectivamente. Mientras que para los compuestos **1ad** y **2aa**, estos ángulos son un poco menores siendo de 175 y 176°. Esta diferencia en los ángulos de enlace, ocasiona que la geometría plana cuadrada de los compuestos **1ad** y **2aa-2ac** sea distorsionada.



Longitud de enlace		Ángulo de enlace	
C(2)-Ni(1)	1.883(3)	C(2)-Ni(1)-P(1)	81.7(8)
P(1)-Ni(1)	2.159(8)	C(2)-Ni(1)-P(2)	82.0(8)
P(2)-Ni(1)	2.164(7)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	178.2(9)
Cl(1)-Ni(1)	2.193(8)	P(1)-Ni(1)-P(2)	163.5(3)
C(5)-O(3)	1.377(3)	C(5)-O(3)-C(31)	118.3(2)

Figura 36. Estructura del compuesto **2ac**. Los elipsoides están representados con un 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. En la tabla se muestran los datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes.

Las interacciones intermoleculares presentes en cada una de las estructuras, se puede observar que para el compuesto **1ad** (Figura 37), las interacciones que predominan en mayor medida son del tipo T ($\text{CH}\cdots\pi$), las cuales se presentan entre los anillos aromáticos de los fenilos del fosfinito (H10 y H27) con distancias de 3.299 y 3.226 Å con ángulos de enlace de 120 y 161°. Para que este tipo de interacciones puedan ocurrir, la distancia $\text{CH}\cdots\text{M}$ (M = centroide del anillo aromático) debe ser menor a 3.6 Å y un ángulo $\text{C-H}\cdots\text{M}$ mayor a 120°. ^{98,99} También hay interacciones intramoleculares de entre uno de los protones (H18) de los anillos aromáticos del fenilo de fosfinito con el anillo aromático del esqueleto de la pinza con una distancia de 3.185 Å.

Se puede observar también interacciones puente de hidrógeno débil del tipo CH-O, entre los hidrógenos (H11 y H36) del anillo aromático del fosfinito oxidado y el oxígeno del fosfato con distancias de 2.740 y 2.800 Å.

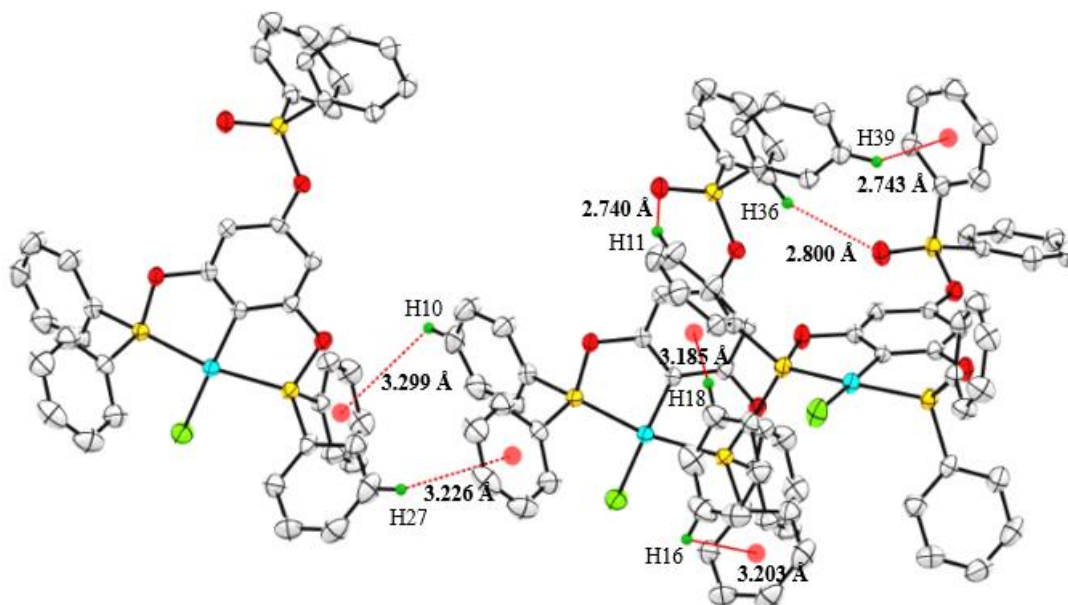


Figura 37. Interacción tipo T (3.299 Å H10, 3.226 Å H27, 3.203 Å H16, 3.185 Å H18 y 2.743 Å H39) y CH-O (2.800 Å H11 y 2.740 Å H36) del compuesto **1ad**. Elipsoides

representados con el 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

En cuanto a las interacciones intermoleculares presentes en el compuesto **2aa**, esta presenta interacciones del tipo $\pi \cdots \pi$ stacking paralelo entre los anillos aromáticos (C14-C20) de la ftalimida (Figura 38 b). Este tipo de interacción se da a través de una interacción paralela a larga distancia entre los anillos aromáticos, se ha observado que estas distancias entre los planos de los dos anillos sea menor a 4.0 \AA , y con un ángulo interplanar menor a 10° y la distancia entre los centroides menor a 6.0 \AA .^{100,101} Como se puede apreciar, la distancia entre los planos es de 2.604 \AA (Figura 38 a), el ángulo interplanar es de 0° (Figura 38 a) y la distancia entre los centroides es de 5.590 \AA (Figura 38 b).

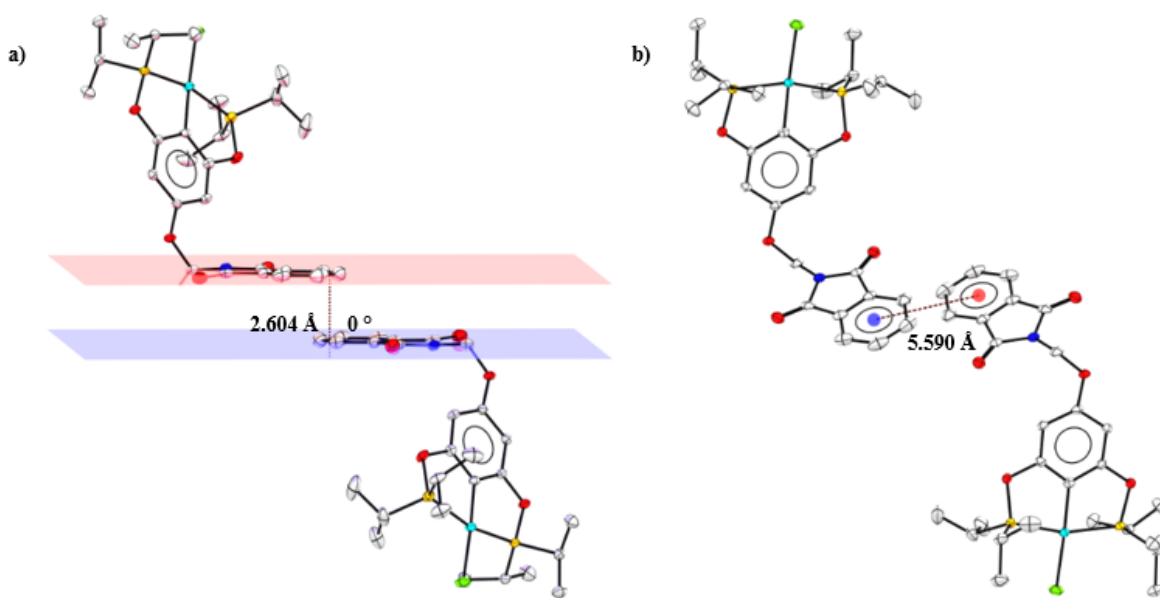


Figura 38. Interacción π -stacking del compuesto **2aa**. a) distancia y ángulo interplanar entre los planos de los anillos aromáticos de 2.604 \AA y 0° y b) distancia entre los centroides del anillo aromático de la ftalimida de 5.590 \AA . Elipsoides representados con el 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

Adicionalmente, se pueden observar interacciones del tipo T ($\text{CH} \cdots \pi$) que ocurren entre los anillos aromáticos de la ftalimida (C14-C20) y uno de los átomos de hidrógeno del grupo isopropilo (H6B) y entre uno de los hidrógenos del anillo aromático de la ftalimida (H17)

(Figura 39), con distancia de 2.960 Å y un ángulo de enlace de 154.7° para el caso de H6B y 3.693 Å y 133.73° para H17.

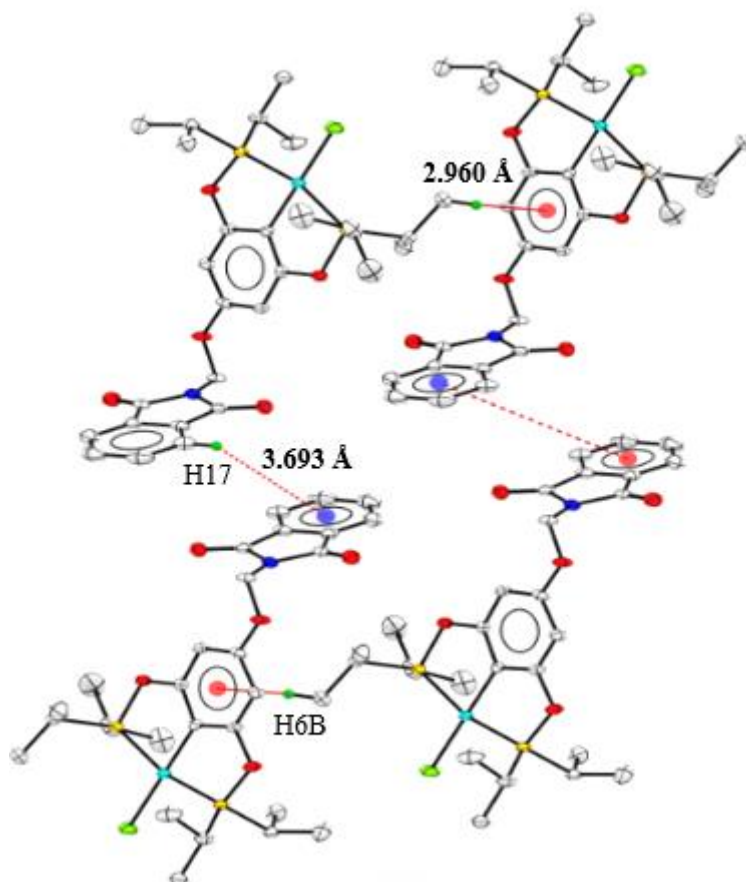


Figura 39. Interacción tipo T del compuesto **2aa** (2.960 Å y 3,693 Å). Los átomos de color verde oscuro representan átomos de hidrógeno. Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.

El compuesto **2ab** sólo presentó interacciones del tipo T (Figura 40). Estas interacciones se presentan entre tres moléculas de la pinza, que surgen entre la interacción de los anillos aromáticos del fragmento de la ftalimida (C14-C20), con los hidrógenos del metilo del grupo terbutilo de la fosfina (H25O y H21A). Por un lado, la distancia entre este tipo de interacción es de 2.957 Å con un ángulo de enlace de 136.9°, y otra interacción ocurre a una distancia de 3.148 Å con un ángulo de enlace de 134.3°.

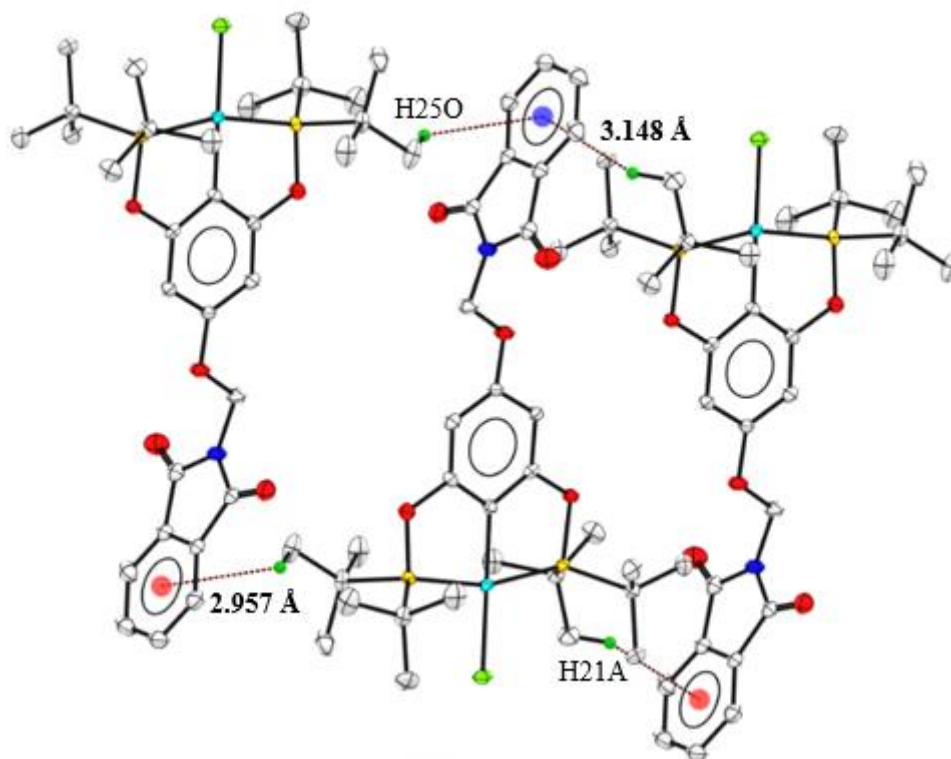


Figura 40. Interacciones T (2.957 y 3.148 Å) del compuesto **2ab**. Los átomos de color verde oscuro representan átomos de hidrógeno. Los elipsoides son representados con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad.

En cuanto al compuesto **2ac**, las interacciones que predominan en la estructura son del tipo $\pi \cdots \pi$ -stacking (Figura 41). Estas interacciones se dan entre el anillo aromático de la ftalimida (C14-C20) y uno de los anillos aromáticos de la fosfina (C7-C12) (Figura 41 a) con una distancia de 4.205 Å. Al predominar este tipo de interacciones en la red cristalina del compuesto **2ac**, esto permite que se puedan dar apilamientos π entre los anillos aromáticos de la ftalimida (C14-C20) con una distancia de 3.882 Å e interacción CH/ π entre el átomo de hidrógeno H2 y el anillo de la ftalimida (C14-C20) a una distancia de 3.567 Å, lo que conlleva a la formación de láminas supramoleculares (Figura 41 b). Esto también permite que la red cristalina del compuesto se pueda estabilizar eficientemente.

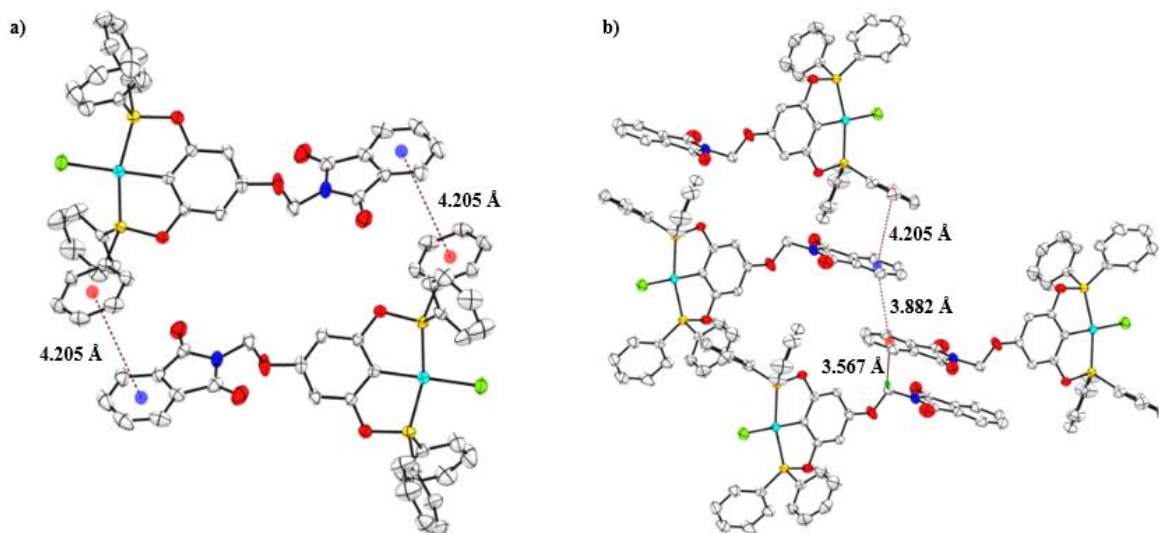


Figura 41. a) Interacciones π -stacking (4.205 Å) y b) apilamientos π e interacciones CH/ π del compuesto **2ab**. Los átomos de color verde oscuro representan átomos de hidrógeno.

Los elipsoides son representados con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno se omitieron para mayor claridad.

A partir de los datos cristalográficos obtenidos para cada una de las estructuras funcionalizadas, se puede cuantificar las interacciones más relevantes que predominan en cada una de estas estructuras, para tal fin, se hará uso de las superficies de Hirshfeld y los diagramas de huella dactilar.

5.2. Análisis supramolecular mediante superficies de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar.

Las superficies de Hirshfeld es una herramienta reciente para llevar a cabo el análisis de las interacciones intermoleculares presentes en una estructura cristalina, pudiendo cuantificar estas interacciones. Las superficies de Hirshfeld se forman a partir de la extracción de fragmentos moleculares continuos, los cuales se obtienen a partir de la densidad electrónica experimental, brindada por la difracción de rayos X de un monocristal a través la función de peso molecular (Ec 1).

$$w(\mathbf{r}) = \sum_{i\text{molecula}} \rho_i(\mathbf{r}) / \sum_{i\text{cristal}} \rho_i(\mathbf{r}) \quad (\text{EC. 1})$$

Ecuación 1. Función de peso molecular.

En la Ec.1, $\rho_i(\mathbf{r})$ es la distribución de electrones atómica esférica la cual se ubica en el i-ésimo núcleo. Esta ecuación representa la relación que existe entre la suma de las densidades electrónicas, entre los átomos esféricos para una molécula (promolécula) y para todo el cristal (procrystal).^{102,103}

A partir de este concepto, esta sección está dedicada a realizar un análisis más detallado de las interacciones intermoleculares presentes en los compuestos **1aa**, **1ab**, **1ac**, **2aa**, **2ab** y **2ac**. Para esto, se hizo uso del software Crystal Explorer¹⁰⁴ con el fin de poder calcular las superficies de Hirshfeld y los diagramas de huella dactilar, con el objetivo de cuantificar las interacciones intermoleculares que dan origen al empaquetamiento cristalino en dichas estructuras.

5.2.1. Análisis de los compuestos 2aa-2ac.

Las superficies de Hirshfeld son representaciones de las distancias intermoleculares en términos de los radios de van der Waals. Las distancias que son menores a la suma de los radios de van der Waals se representan de color rojo, los valores que son iguales a la suma de dichos radios son representados de color blanco y las distancias mayores son de color azul (Figura 42 a-d). Las interacciones se pueden cuantificar por medio de los diagramas de huellas dactilares, los cuales son diagramas en 2D que constan de dos parámetros que brindan información sobre las distancias de contacto relevantes desde cada punto. Estas distancias son d_i que hace referencia a la distancia desde la superficie al interior del átomo más cercano a la superficie y d_e , el cual corresponde a la distancia desde la superficie al átomo más cercano exterior a la superficie.¹⁰⁵

En la Figura 42 a-d, se pueden apreciar las superficies de Hirshfeld y los diagramas de huella dactilar para cada uno de los compuestos funcionalizados. En las superficies de Hirshfeld para los cuatro compuestos (**1ad** y **2aa-2ac**), se puede observar que hay zonas de color rojo localizadas en ciertas regiones de la molécula, lo cual indica que la suma de los radios de van der Waals de estos átomos, dan origen a contactos más cortos. En cuanto a los diagramas de huella dactilar, se puede ver que los tres compuestos presentan interacciones del tipo T, esto

se puede deducir por las “alas” (circulo de color rojo, Figura 42 a-d) que están presentes en cada uno de los diagramas, las cuales son menos evidentes en el compuesto **2ac**. También hay interacciones del tipo C···H por los picos que se pueden observar a los extremos inferiores de cada diagrama (círculos de color negro, Figura 42 a-d), e interacciones Cl···H las cuales se encuentran en la misma región de las interacciones C···H.

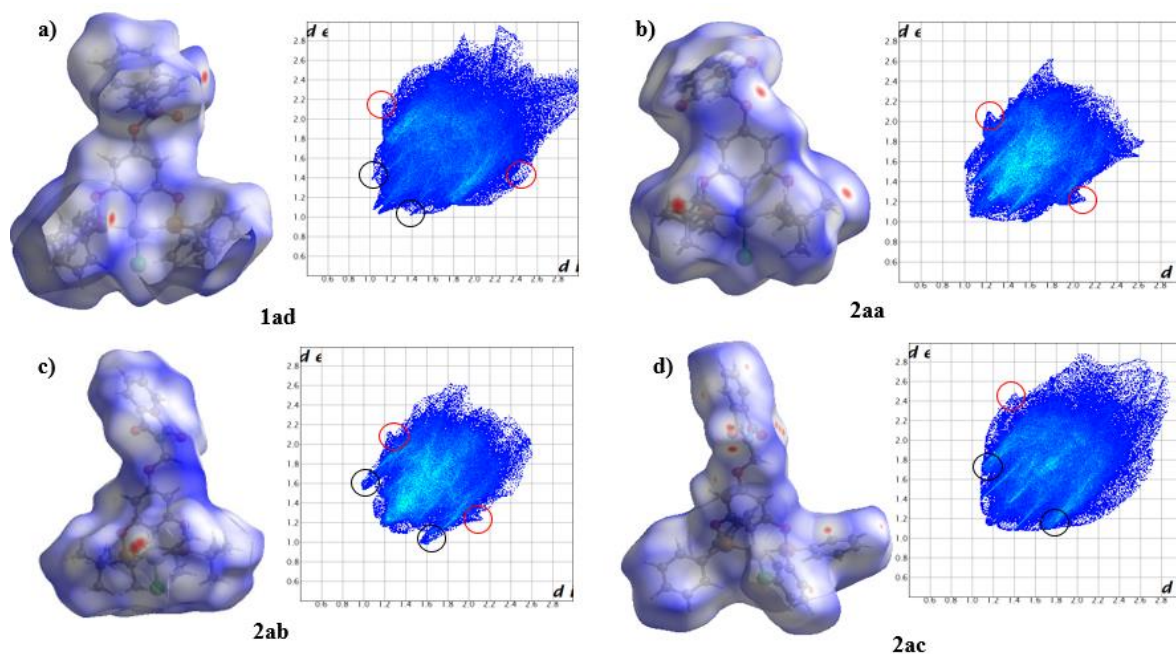


Figura 42. Superficies de Hirshfeld y diagramas de huella dactilares general para los compuestos a) **1ad**, b) **2aa**, c) **2ab** y d) **2ac**

5.2.2. Análisis de las contribuciones intermoleculares.

Se pudieron observar los diferentes tipos de interacciones intermoleculares e intramoleculares más relevantes, que ocurren en cada uno de los compuestos (Figura 43), las cuales se obtuvieron de los diagramas de huella dactilar para cada una de las interacciones por separado, las cuales se encuentran en la sección de anexos para mayor claridad.

Las contribuciones intermoleculares que predominan en todos los casos, fueron las interacciones H···H, especialmente en los compuestos **2aa** y **2ab** con contribuciones que van del 59 al 62%, mientras que para los compuestos **1ad** y **2ac** es del 47 y 43%, esto debido a la presencia de más anillos aromáticos en la estructura, lo cual contribuye a mayores

interacciones CH/ π , donde se puede ver reflejado en las interacciones C \cdots H, con una mayor contribución del 37.4 y 31.2% a diferencia de los compuestos **2aa** y **2ab** cuyos valores fueron de 17.1 y 17.3%. Las interacciones O \cdots H en los compuestos **2aa** y **2ab** son muy semejantes a los valores de las interacciones C \cdots H, esto posiblemente debido a la similitud en dichas estructuras respecto a los grupos alquilo unidos a los átomos de fósforo, mientras que en el compuesto **2ac** si son menores. Por último, las interacciones Cl \cdots H son las menos frecuentes para las cuatro estructuras, con porcentajes que van del 2.7 al 4.7%.

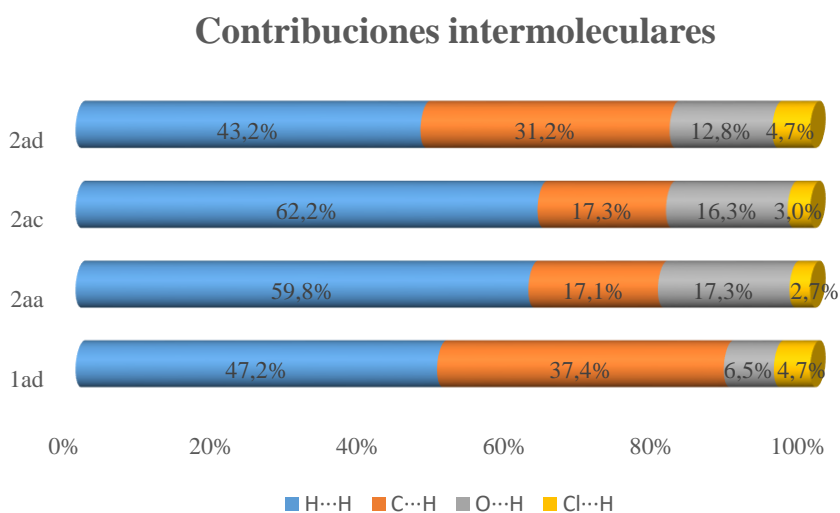


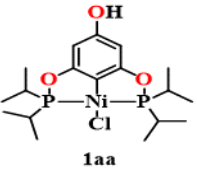
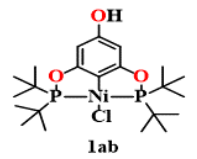
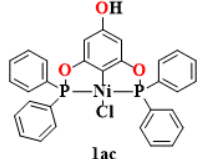
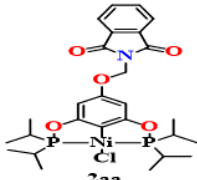
Figura 43. Valores de contactos intermoleculares para los compuestos **1ad** y **2aa-2ac**.


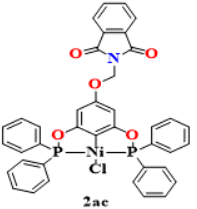
Capítulo 6

Evaluación Citotóxica

La evaluación citotóxica de los precursores (**1aa**, **1ab** y **1ac**) al igual que para los compuestos funcionalizados (**2aa**, **2ab** y **2ac**) y N-clorometilftalimida, se llevó a cabo en un cribado primario sobre seis líneas celulares de cáncer humano; glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1). Además, también se incluyó una línea celular sana de riñón de mono (COS7) con fines comparativos. Se emplearon tres diferentes concentraciones que fueron 2 μM (Tabla 5, entrada 4 y 8), 10 μM (Tabla 5, entrada 1-3 y 5, 6 y 8) y 25 μM (Tabla 5, entrada 7 y 8), esto con el fin de poder evaluar la actividad citotóxica a diferentes concentraciones. El disolvente que se empleó como vehículo fue el DMSO. El tiempo de incubación de las líneas celulares fue de 48 h. Estos compuestos se compararon con un metalofármaco aprobado por la FDA, el cual fue el cisplatino. En la Tabla 5 se pueden observar los resultados obtenidos.

Tabla 5. Inhibición del crecimiento (%) de las líneas celulares de los compuestos pinza funcionalizados en posición *para* (-OH y -Ftalimida). Tiempo de incubación de 48 h.

Entrada	Compuesto	[μM]	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
1	 1aa	10	100	100	100	100	100	100	100
2	 1ab	10	44.3	61.2	48.3	55.7	63.6	98.1	47.5
3	 1ac	10	100	94.1	81.7	81.5	26.8	100	79.3
4	 2aa	10 2	100 83.6	100 63.0	100 83.2	100 30.5	100 70.2	100 89.0	100 43.0

5		10	24.5	11.8	11.1	NC	43.0	NC	NC
6		10	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7	Ftalimida	25	4.4	NC	NC	NC	2.1	9.4	7.4
		2	35.7	26.7	24.4	13.3	28.8	38.9	34.7
8	<i>cisplatin</i>	10	92.3	42.9	66.4	38.3	56.2	85.1	66.3
		25	97.9	96.7	81.8	54.2	66.5	100	100

En ensayos anteriores, los compuestos fueron evaluados a concentraciones de 25 μM revelando porcentajes de inhibición del 100% con excepción del compuesto **2ac**, que presentó para todos los casos, no ser citotóxico. Esta anomalía podría deberse a la poca solubilidad del compuesto en medio fisiológico, lo cual se ve reflejado en la permeabilidad del compuesto a través de la membrana celular. Esto se podrá evidenciar en trabajos futuros que explique la interacción de dicho compuesto con la membrana celular. Por este motivo, se quiso evaluar la actividad de cada uno de los compuestos a concentraciones más bajas, con el fin de poder observar un cambio en la inhibición de cada uno de estos compuestos.

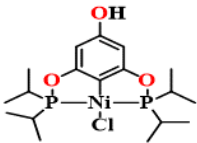
Como se puede observar en la Tabla 5, para los compuestos pinza sin funcionalizar, **1aa** (Entrada 1) presentó la mayor inhibición en todas las líneas cancerosas sin mostrar ningún cambio significativo. Por otro lado, los compuestos sin funcionalizar **1ab** (Entrada 2) y **1ac** (Entrada 3) presentaron una menor toxicidad en la línea COS7 (47.5% y 79.3%) en especial el compuesto **1ab**, éste también mostró una alta inhibición en las células SKLU-1 (98.1%), mientras que el compuesto **1ac**, presentó una alta inhibición en las líneas PC-3 (94.1%), U251 (100%) y SKLU-1 (100%). Esto revela que, en el caso de estos dos compuestos, hubo una disminución en la citotoxicidad volviéndose selectivos contra ciertas líneas celulares.


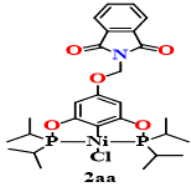
En cuanto a los compuestos funcionalizados, el compuesto **2aa** (Entrada 4) presentó una alta inhibición en todas las líneas celulares a una concentración de 10 μM , mientras que para una concentración de 2 μM se puede observar que hubo una disminución considerable en su actividad citotóxica, a excepción de las líneas U251 (83.6%), K562 (83.2%) y SKLU-1 (89.0%) con porcentajes de inhibición mayor al 80% en comparación con el *cisplatino*, el cual mostró una menor inhibición en todas las líneas celulares a la misma concentración. El motivo por el cual se hizo la evaluación a esta concentración para este compuesto, se debe a la alta citotoxicidad que presentó a una concentración de 10 μM y poder evaluar, si había un cambio en la inhibición a bajas concentraciones para luego realizar los ensayos de IC_{50} .

El compuesto **2ab** (Entrada 6) resultó ser un poco más selectivo que los demás compuestos, mostrando una inhibición moderada sobre las células MCF-7 (43%). Por otro lado, el compuesto **2ac** (Entrada 7) fue el compuesto menos activo, ya que no presentó ningún tipo de inhibición contra ninguna línea celular. El fragmento de la ftalimida por sí solo, no manifestó inhibición considerable, lo que demuestra que existe una sinergia biológica entre los compuestos pinza funcionalizados con dicho fragmento. Esto puede deberse a la presencia del metal en la estructura, lo cual mejora el modo de acción de los complejos a través de la interacción con el ADN, mientras que la ftalimida, podría mejorar la interacción con la membrana celular y el transporte a nivel intracelular. Esto se podrá corroborar en estudios futuros, para determinar el mecanismo de acción por parte de estos compuestos pinza funcionalizados.

A partir de estos resultados, se decidió determinar los IC_{50} de los compuestos **1aa**, **1ac** y **2aa** sobre cinco líneas celulares tumorales humanas, como se logra apreciar en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores de IC_{50} (μM) para los compuestos **1aa**, **1ac** y **2aa** en las líneas celulares U251, K562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1.

Entrada	Compuesto	U251	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
1	 1aa	6.85±0.08	5.81±0.3	6.84±0.9	7.85±0.6	4.41±0.04

2	 $1ac$	2.43 ± 0.3	3.85 ± 0.2	7.71 ± 0.6	6.98 ± 0.4	2.59 ± 0.2
3	 $2aa$	0.74 ± 0.07	0.66 ± 0.07	1.38 ± 0.01	1.0 ± 0.05	0.88 ± 0.03
4	<i>cisplatin</i>	9.5 ± 0.7^{106}	1.2 ± 0.08^{48}	13.5 ± 0.7^{106}	17.9 ± 3.5^{107}	3.4 ± 0.5^{67}

El compuesto **1aa**, mostró una buena citotoxicidad sobre tres líneas celulares cancerígenas U251 ($6.85 \pm 0.08 \mu\text{M}$), HCT-15 ($6.84 \pm 0.9 \mu\text{M}$) y MCF-7 ($7.85 \pm 0.6 \mu\text{M}$) en comparación con el medicamento *cisplatino*. Por otra parte, el compuesto **1ac** presentó mejor inhibición sobre cuatro líneas celulares; U251 ($2.43 \pm 0.3 \mu\text{M}$), HCT-15 ($7.71 \pm 0.6 \mu\text{M}$), MCF-7 ($6.98 \pm 0.4 \mu\text{M}$) y SKLU-1 ($2.59 \pm 0.2 \mu\text{M}$). Pero, el compuesto **2aa** fue el que presentó una mayor citotoxicidad sobre todas las líneas celulares cancerosas, en comparación con el medicamento *cisplatino*. Esto indica que la funcionalización con el fragmento de la ftalimida, mejora las propiedades citotóxicas del compuesto **2aa** en comparación con el precursor **1aa**.

Capítulo 7

Conclusiones

Se desarrolló una metodología simple en la cual, a través de una eterificación, se obtuvieron compuestos pinza funcionalizados con un fragmento de ftalimida.

Las técnicas espectroscópicas, permitieron corroborar las estructuras moleculares de cada uno de los compuestos funcionalizados (**1ad** y **2aa-2ac**). La diferencia estructural de los compuestos pinza sin funcionalizar (**1aa-1ac**) y funcionalizados (**2aa-2ac**), permitieron investigar el rol de los grupos hidroxilos y ftalimida, así como el rol del cambio de los grupos alquilo en las fosfinas. La mayoría de los compuestos presentaron un cambio significativo en la inhibición del crecimiento celular a bajas concentraciones. Los compuestos funcionalizados (**2aa-2ac**) en comparación con sus precursores (**1aa-1ac**), mostraron porcentajes de inhibición más bajos contra la línea celular de riñón de mono sano (COS7) y mayor selectividad, lo que da un indicio que hay influencia por parte del fragmento ftalimida en las estructuras de la pinza.

Capítulo 8

Sección Experimental

8.1. Materiales y reactivos.

Todos los reactivos y disolventes, fueron adquiridos de MERCK utilizados sin previa purificación, a excepción de los disolventes como el THF y tolueno, los cuales fueron secados empleando tamiz molecular de 4 Å y destilados posteriormente bajo atmósfera de N₂. El NiCl₂ se sometió a una deshidratación en un horno con una temperatura de 110 °C.

Todas las reacciones sintéticas de los ligantes, complejos y funcionalización, se llevaron a cabo en atmósfera inerte empleando líneas dobles de vacío-gas inerte de nitrógeno con material de vidrio tipo Schlenk, el cual fue puesto a secar en horno antes de ser utilizado. Se usaron barras de agitación magnéticas recubiertas de teflón.

8.2. Equipos de análisis

Los puntos de fusión de los diferentes compuestos obtenidos, fueron determinados (sin correcciones) en tubos capilares mediante un fusiómetro MELT-TEMP II Laboratory Devices, equipado con termómetro de mercurio con escala de 0-400 °C.

Los experimentos de FT-IR, fueron realizados en un equipo FT-IR NICOLET IS-50, Thermo Fisher Scientific, empleando la técnica de reflectancia total atenuada, equipado con un accesorio de ATR de diamante. Los experimentos de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, COSY y HSQC se llevaron a cabo en un equipo Bruker Avance III de 400 MHz y Bruker Avance de 300 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) para ¹H y ¹³C{¹H}, están reportados en ppm a campo bajo en relación a TMS. Las abreviaciones que se emplearon en la descripción de los datos de RMN son las siguientes: s, singulete; dd, doble de dobles; d^v, doblete virtual; t, triplete; t^v, triplete virtual; c, cuarteto; dc, doble de cuartetos; dc^v, doble de cuarteto virtual; c^v, cuarteto virtual; m, multiplete; m^v, multiplete virtual. Los análisis de espectrometría de masas se realizaron mediante la técnica de DART⁺ (direct analysis real-time), en un espectrómetro The AccuTOF JMS-T100LC. El análisis elemental se llevó a cabo en un analizador elemental, Thermo Scientific/Flash 2000, a una temperatura de combustión de 950 °C, empleando oxígeno para la combustión y helio como gas de acarreo. Los experimentos de difracción de rayos-X se llevaron a cabo mediante el método de monocristal con un equipo Bruker Smart Apex, equipado con radiación de Mo (λ = 0.71073 Å) a 295 K. Los datos de las estructuras difractas fueron analizados con el software Mercury 3.10.2. Los ángulos son expresados en grados (°) y las longitudes de enlace en angstroms (Å).

8.3. Síntesis de complejos pinza $[\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_2\text{-4-OH-2,6-(OPR}_2)_2\}]$ donde $\text{R} = \text{}^i\text{Pr}$, $\text{}^t\text{Bu}$ (1aa-1ab)

Procedimiento general: En un matraz Schlenk con una barra de agitación magnética, previamente purgado y secado, se adicionó floroglucinol (1.0 eq) e hidruro de sodio (2.25 eq) y se dejó en vacío por 20 min. Finalizado este tiempo, en atmósfera inerte de N_2 , se adicionó 45 mL de THF anhidro y se agitó la solución por un tiempo de 30 min. Posteriormente, se añadió la clorofosfina correspondiente (2.0 eq) bajo atmósfera de N_2 y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró por evaporación al vacío en un rotavapor. Se adicionó 45 mL de tolueno anhidro y la mezcla se dejó en agitación bajo atmósfera inerte, por un periodo de 20 min. Luego, la solución se filtró vía cánula a otro Schlenk (seco y purgado), para eliminar los sólidos remanentes. Más adelante, se adicionó el NiCl_2 anhidro (1.0 eq) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto se purificó a través de una columna de sílice usando diclorometano (DCM) como fase móvil.

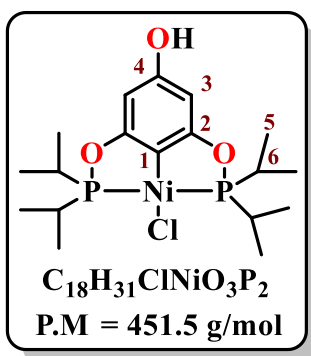
8.3.1. Síntesis del complejo pinza $[\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_2\text{-4-OPO(Ph)}_2\text{-2,6-(OPR}_2)_2\}]$ y $\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_2\text{-4-OH-2,6-(OPR}_2)_2\}$ donde $\text{R} = \text{Ph}$ (1ac-1ad)

Procedimiento general: En un matraz Schlenk con una barra de agitación magnética, previamente purgado y secado, se adicionó floroglucinol (1.0 eq) y trietilamina (Et_3N) (2.25 eq) y se dejó en vacío por 20 min. Finalizado este tiempo, en atmósfera inerte de N_2 , se adicionó 45 mL de tolueno anhidro y se agitó la solución por un tiempo de 30 min. Posteriormente, se añadió la clorofosfina correspondiente (2.0 eq) bajo atmósfera de N_2 y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró vía cánula a otro Schlenk (seco y purgado), para eliminar los sólidos remanentes. Más adelante, se adicionó el NiCl_2 anhidro (1.0 eq) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto se purificó a través de una columna de sílice usando diclorometano (DCM) como fase móvil.

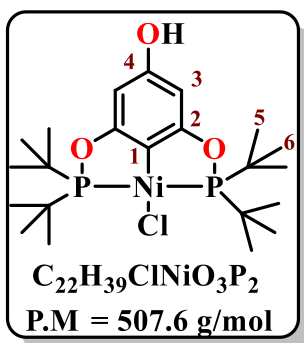
8.3.2. Síntesis de los compuestos funcionalizados en posición *para* con fragmento de ftalimida [NiCl{C₆H₂-4-OMeNC₂O₂C₆H₄-2,6-(OPR₂)₂}] donde R = ⁱPr, ^tBu y Ph (2aa-2ac)

Procedimiento general: En un matraz Schlenk con una barra de agitación magnética, previamente purgado y secado, se adicionó por separado, cada uno de los complejos pinza (1.0 eq, **1aa-1ac**) y NaB(OMe)₄ (2.0 eq) y se dejó en vacío por 20 min. Finalizado este tiempo, en atmosfera inerte de N₂, se adicionó 35 mL de THF anhidro y se agitó la solución por un tiempo de 120 min. Posteriormente, se añadió la N-clorometilftalimida (1.0 eq) bajo atmósfera de N₂ y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto se purificó a través de una columna de sílice usando diclorometano (DCM) como fase móvil. El compuesto se dejó secando por 24 h a 130 °C con el fin de retirar los posibles residuos de N-clorometilftalimida a través de sublimación.

Compuesto **1aa**⁴

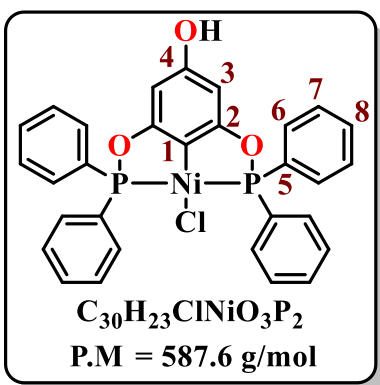


Sólido amarillo. Rendimiento 68%. **RMN-¹H** (CDCl₃, **300 MHz**): δ 5.98 (s, 2H, H3), 1.37-1.30 (dc^v, 12H, ^vJ_{P-H} = 7.0 Hz, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H5), 1.47-1.37 (dc^v, 12H, ^vJ_{P-H} = 10.2 Hz, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, H5), 2.47-2.33 (m^v, 4H, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, H6). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, **75.57 MHz**): δ 114.27-113.67 (t^v, 1C, J_{P-C} = 22.7 Hz, C1), 169.13-168.85 (t^v, 2C, J_{P-C} = 10.6 Hz, C2), 94.11-93.94 (t^v, 2C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C3), 157.9 (s, 1C, C4), 17.47-16.71 (s, 8C, C5), 28.06-27.77 (t^v, 4C, J_{P-C} = 10.6 Hz, C6). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, **121.5 MHz**): δ 186.75 (s). **IR** (ATR, $\nu_{cm^{-1}}$): 3314 (-OH), 1596 (C=C)_{aro}.



Compuesto 1ab⁴

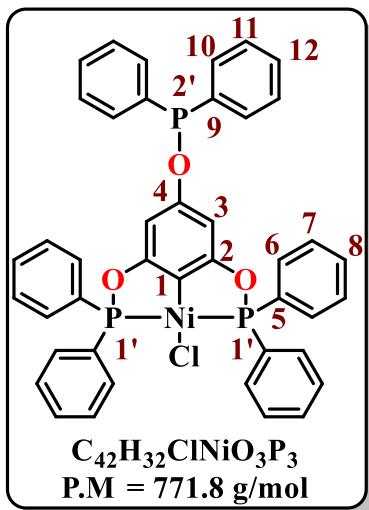
Sólido amarillo. Rendimiento 72%. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ 5.97 (s, 2H, H3), 1.50-1.46 (t^v, 36H, ^vJ_{P-H} = 7.1 Hz, H5). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.57 MHz):** δ 114.20 (t^v, 1C, C1), 170.45-170.19 (t^v, 2C, J_{P-C} = 9.8 Hz, C2), 93.81-93.64 (t^v, 2C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C3), 157.88 (s, 1C, C4), 27.85- 27.77 (t^v, 12C, J_{P-C} = 3.0 Hz, C5), 39.30-39.18 (t^v, 4C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C6). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 121.5 MHz):** δ 189.31 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 3421 (-OH), 1601 (C=C)_{aro}.



Compuesto 1ac⁴

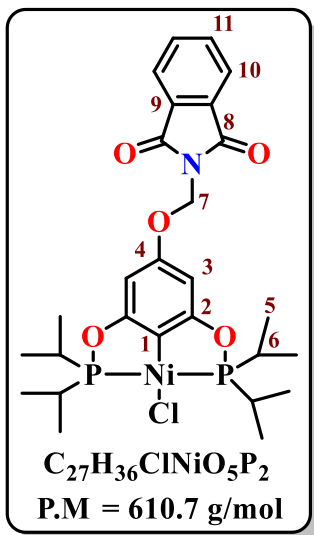
Sólido amarillo. Rendimiento 24%. **RMN-¹H (DMSO-D₆, 300 MHz):** δ 6.17 (s, 2H, H3), 7.92-7.85 (m, 8H, H6), 7.67-7.56 (m, 12H, H7,8). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75.57 MHz):** δ 113.36-112.71 (t^v, 1C, J_{P-C} = 25 Hz, C1), 167.37-167.05 (t^v, 2C, J_{P-C} = 12 Hz, C2), 95.60-94.42 (t^v, 2C, J_{P-C} = 7.0 Hz, C3), 161.10 (s, 1C, C4), 132.36 (t^v, 4C, C5), 131.80-131.61 (t^v, 8C, J_{P-C} = 7.0 Hz, C6), 129.71-129.58 (t^v, 8C, J_{P-C} = 4.5 Hz, C7), 132.75 (s, 4C, C8). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 121.5 MHz):** δ 141.74 (s). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 3291 (-OH), 3055 (C-H)_{aro}.

Compuesto 1ad



Sólido amarillo. Rendimiento 33%. **RMN-¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.57 (d^v, 2H, $^1J_{P-H}$ = 1.1 Hz, H3), 7.97-7.91 (m, 8H, H6), 7.49-7.42 (m, 14H, H7,8,12), 7.88-7.83 (m, 4H, H10), 7.55-7.49 (m, 4H, H11). **¹³C{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 100.5 MHz): δ 121.22-120.98 (t^v, 1C, J_{P-C} = 24.1 Hz, C1), 166.74-166.62 (t^v, 2C, J_{P-C} = 12.2 Hz, C2), 100.17-99.97 (c^v, 2C, J_{P-C} = 7.0 Hz, C3), 152.43-152.43 (d^v, 1C, J_{P-C} = 9.0 Hz, C4), 132.25 (t^v, 4C, C5), 131.89-131.74 (t^v, 8C, J_{P-C} = 8.0 Hz, C6), 128.83-128.71 (t^v, 8C, J_{P-C} = 6.03 Hz, C7), 130.32 (s, 4C, C8), 132.01 (t^v, 2C, C9), 132.48 (d^v, 4C, C10), 128.71 (d^v, 2C, C11), 128.57 (s, 2C, C12). **³¹P{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 162 MHz): δ 142.40 (s, P1'), 30.65 (s, P2'). **EM (DART⁺; m/z)**: 787.11 [$M^+ + H_2O$] (100%).

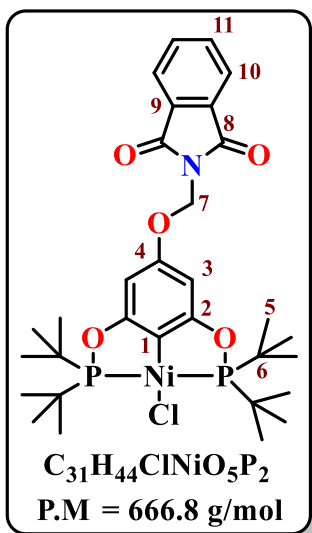
Compuesto 2aa



Sólido amarillo. Rendimiento 86%. P.F = 235-238 °C. **RMN-¹H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.21 (s, 2H, H3), 1.36-1.31 (dc^v, 12H, $^1J_{P-H}$ = 7.1 Hz, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, H5), 1.47-1.37 (dc^v, 12H, $^1J_{P-H}$ = 10.3 Hz, $^3J_{H-H}$ = 7.3 Hz, H5), 2.46-2.35 (m^v, 4H, $^3J_{H-H}$ = 7.1 Hz, H6), 5.54 (s, 2H, H7), 7.94-7.76 (m, 4H, $^3J_{H-H}$ = 5.5 Hz, $^4J_{H-H}$ = 3.1 Hz, H10 y H11). **¹³C{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 100.5 MHz): δ 116.61 (t^v, 1C, C1), 168.96-168.86 (t^v, 2C, J_{P-C} = 10.0 Hz, C2), 93.95-93.82 (t^v, 2C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C3), 158.16 (s, 1C, C4), 17.47-16.71 (s, 8C, C5), 27.90-27.68 (t^v, 4C, J_{P-C} = 11.0 Hz, C6), 65.16 (s, 1C, C7), 167.12 (s, 2C, C8), 131.88 (s, 2C, C9), 123.9 (s, 2C, C10), 134.54 (s, 2C, C11). **³¹P{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 162 MHz): δ 186.62 (s). **EM (DART⁺; m/z)**: 610 [M^+] (100%), 574 [$M^+ - HCl$] (65%). **IR (ATR, $\nu_{cm^{-1}}$)**: 1776 (C=O)_{sim}, 1731 (C=O)_{asi}. Anal. Cal. para $C_{27}H_{36}ClNiO_5P_2$

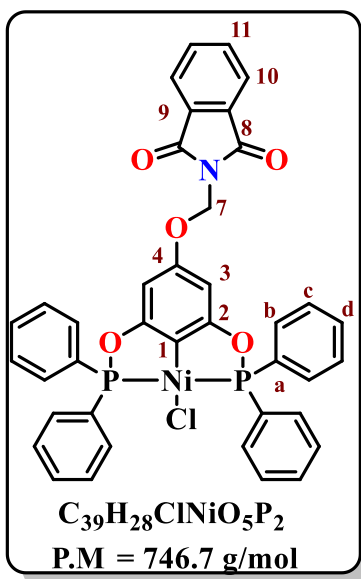
(610.7 g/mol): C 53.10, N 2.29, H 5.94; Encontrado: C 53.32, N 2.31, H 5.93.

Compuesto 2ab



Sólido amarillo. Rendimiento 95%. P.F = 310-312 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 6.18 (s, 2H, H3), 1.50-1.46 (t^v, 36H, ^vJ_{P-H} = 7.1 Hz). 5.54 (s, 2H, H7), 7.94-7.77 (m, 4H, ³J_{H-H} = 5.5 Hz, ⁴J_{H-H} = 3.1 Hz, H10 y H11). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.5 MHz):** δ 116.18 (t^v, 1C, C1), 169.54-169.35 (t^v, 2C, J_{P-C} = 10.0 Hz, C2), 93.69-93.57 (t^v, 2C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C3), 157.73 (s, 1C, C4), 28.02-27.96 (t^v, 12C, J_{P-C} = 3.0 Hz, C5), 39.30-39.17 (t^v, 4C, J_{P-C} = 6.0 Hz, C6), 65.21 (s, 1C, C7), 167.11 (s, 2C, C8), 131.91 (s, 2C, C9), 123.89 (s, 2C, C10), 134.52 (s, 2C, C11). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 162 MHz):** δ 189.21 (s). **EM (DART⁺; m/z):** 666 [M⁺] (100%). **IR (ATR, ν_{cm⁻¹}):** 1781 (C=O)_{sim}, 1725 (C=O)_{asi}. Anal. Cal. para C₃₁H₄₄ClNiO₅P₂ (666.8 g/mol): C 55.84, N 2.10, H 6.65; Encontrado: C 56.15, N 2.07, H 6.62.

Compuesto 2ac



Sólido amarillo. Rendimiento 60%. P.F = 236-237 °C. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ 6.44 (s, 2H, H3), 8.00-7.95 (m, 8H, Hb), 7.53-7.44 (m, 12H). 5.59 (s, 2H, H7), 7.93-7.75 (m, 4H, ³J_{H-H} = 5.5 Hz, ⁴J_{H-H} = 3.1 Hz, H10 y H11). **¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.5 MHz):** δ 117.12 (t^v, 1C, C-1), 167.31-167.19 (d^v, 2C, J_{P-C} = 12.0 Hz, C-2), 95.47-95.33 (t^v, 2C, J_{P-C} = 7.0 Hz, C-3), 158.87 (s, 1C, C-4), 132.65-132.17 (t^v, 4C, J_{P-C} = 24.0 Hz, Ca), 131.80 (t^v, 8C, Cb), 128.82-128.71 (t^v, 8C, J_{P-C} = 5.0 Hz, Cc), 131.84 (s, 4C, Cd), 65.26 (s, 1C, C7), 167.09 (s, 2C, C8), 131.92 (s, 2C, C9), 123.92 (s, 2C, C10), 134.56 (s, 2C, C11). **³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 162 MHz):** δ 142.31 (s). **EM (DART⁺; m/z):** 746 [M⁺] (6.92%), 747 [M⁺ + H⁺]

(3.81%), 710 [M^+ -MeOH] (100%). **IR (ATR, $\nu_{cm^{-1}}$):** 3050 (C-H)_{aro}, 2933 (C-H)_{alif}, 1776 (C=O)_{sim}, 1725 (C=O)_{asi}. Anal. Cal. para C₃₉H₂₈ClNiO₅P₂ (746.7 g/mol): C 62.73, N 1.88, H 3.78; Encontrado: C 62.07, N 1.88, H 3.79.

8.4. Evaluación citotóxica

La evaluación citotóxica de los compuestos fue realizada en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM. Los compuestos **1aa**, **1ab**, **1ac**, **2aa**, **2ab** y **2ac**, se cultivaron *in vitro* contra líneas celulares de cáncer: glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) y línea celular sana de riñón de mono (COS7). Las líneas celulares fueron suministradas por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América (NCI). La citotoxicidad del tumor humano se determinó utilizando el colorante de unión a la proteína sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como se describe en los protocolos establecidos por el NCI ¹⁰⁸. Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2mM de L-glutamina, 10,000 unidades/mL de penicilina G de sodio, 10,000 µg/mL de estreptomicina sulfato y 25 µg/mL de anfotericina B (Gibco) y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco). Se mantuvieron a 37 °C en atmósfera humidificada con 5% de CO₂. La viabilidad de las células utilizada en los experimentos supera el 95% según se determina con azul tripán.

La citotoxicidad después del tratamiento de las células tumorales con los compuestos de prueba, se determinó usando el colorante de unión a la proteína sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular¹⁰⁸. Las células fueron retiradas del matraz de cultivo tisular mediante tratamiento con tripsina y se diluyeron con el medio reciente. De dicha suspensión de células, se tomaron 100 µL que contenían entre 5,000-10,000 células las cuales se pipetearon en una microplaca de 96 pocillos y el material se incubó a 37 °C durante 24h en una atmósfera de CO₂ al 5%. Posteriormente, se añadieron a cada pocillo 100 µL de una solución de los compuestos a analizar diluyendo las cepas. Los cultivos se expusieron durante un periodo de 48h con concentración de 2, 10 y 25 µM. Después del periodo de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético acuoso al 50% frío. Las placas se incubaron a 4 °C durante 1h, se lavó con agua del grifo y se secó al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de 0.4% de SRB. La solución de SRB libre se eliminó mediante lavado con ácido acético acuoso al 1%. Las placas se secaron luego al aire, y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de una base no tamponada de tris (100

μL). Las placas se agitaron durante 10 minutos, y la absorción se determinó a 515 nm usando un detector de placas ELISA (Bio-Tex Instruments).

Bibliografía

- (1) DeVita, V. T.; Rosenberg, S. A. Two Hundred Years of Cancer Research. *New England Journal of Medicine* **2012**, *366* (23), 2207–2214. <https://doi.org/10.1056/nejmra1204479>.
- (2) Bauer, E. B.; Haase, A. A.; Reich, R. M.; Crans, D. C.; Kühn, F. E. Organometallic and Coordination Rhenium Compounds and Their Potential in Cancer Therapy. *Coordination Chemistry Reviews* **2019**, *393*, 79–117. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.04.014>.
- (3) Batema, G. D.; Korstanje, T. J.; Guillena, G.; Rodríguez, G.; Lutz, M.; van Klink, G. P. M.; Gossage, R. A.; van Koten, G. Replacing the Z-Phenyl Ring in Tamoxifen® with a Para-Connected NCN Pincer-Pt-Cl Grouping by Post-Modification. *Molecules* **2021**, *26* (7). <https://doi.org/10.3390/molecules26071888>.
- (4) García-Eleno, M. A.; Padilla-Mata, E.; Estudiante-Negrete, F.; Pichal-Cerda, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. Single Step, High Yield Synthesis of Para-Hydroxy Functionalized POCOP Ligands and Their Ni(II) Pincer Derivatives. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39* (5), 3361–3365. <https://doi.org/10.1039/c5nj00052a>.
- (5) Wang, F.; Yin, H.; Yue, C.; Cheng, S.; Hong, M. Syntheses, Structural Characterization, in Vitro Cytotoxicities and DNA-Binding Properties of Triphenylantimony Di(N-Oxy Phthalimide) and Di(N-Oxy Succinimide) Complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, *738*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.03.046>.
- (6) Abdel-Aziz, A. A. M. Novel and Versatile Methodology for Synthesis of Cyclic Imides and Evaluation of Their Cytotoxic, DNA Binding, Apoptotic Inducing Activities and Molecular Modeling Study. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *42* (5), 614–626. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.003>.
- (7) Moulton, B. C. J.; Shaw, B. L. 1020 Dalton. **1975**, No. 1020, 1020–1024.
- (8) González-Sebastián, L.; Morales-Morales, D. Cross-Coupling Reactions Catalysed by

- Palladium Pincer Complexes. A Review of Recent Advances. *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, *893*, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.04.021>.
- (9) Choi, J.; Macarthur, A. H. R.; Brookhart, M.; Goldman, A. S. Dehydrogenation and Related Reactions Catalyzed by Iridium Pincer Complexes. *Chemical Reviews*. **2011**, 1761–1779. <https://doi.org/10.1021/cr1003503>.
- (10) Soliman, S. M.; Elsilk, S. E.; El-Faham, A. Synthesis, Structure and Biological Activity of Zinc(II) Pincer Complexes with 2,4-Bis(3,5-Dimethyl-1H-Pyrazol-1-Yl)-6-Methoxy-1,3,5-Triazine. *Inorganica Chimica Acta* **2020**, *508*, 119627. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119627>.
- (11) Churusova, S. G.; Aleksanyan, D. V.; Rybalkina, E. Y.; Nelyubina, Y. V.; Peregudov, A. S.; Klemenkova, Z. S.; Kozlov, V. A. Non-Classical N-Metallated Pd(II) Pincer Complexes Featuring Amino Acid Pendant Arms: Synthesis and Biological Activity. *Polyhedron* **2018**, *143*, 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.08.019>.
- (12) Serrano-Becerra, J.; Morales-Morales, D. Applications in Catalysis and Organic Transformations Mediated by Platinum Group PCP and PNP Aromatic-Based Pincer Complexes: Recent Advances. *Current Organic Synthesis* **2009**, *6* (2), 169–192. <https://doi.org/10.2174/157017909788167293>.
- (13) Azerraf, C.; Gelman, D. New Shapes of PC(Sp³)P Pincer Complexes. *Organometallics* **2009**, *28* (22), 6578–6584. <https://doi.org/10.1021/om900723s>.
- (14) Leis, W.; Mayer, H. A.; Kaska, W. C. Cycloheptatrienyl, Alkyl and Aryl PCP-Pincer Complexes: Ligand Backbone Effects and Metal Reactivity. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252* (15–17), 1787–1797. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.02.002>.
- (15) Kosanovich, A. J.; Komatsu, C. H.; Bhuvanesh, N.; Pérez, L. M.; Ozerov, O. V. Dearomatization of the PCP Pincer Ligand in a ReV Oxo Complex. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24* (52), 13754–13757. <https://doi.org/10.1002/chem.201802589>.
- (16) Ben-Ari, E.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Metal-Ligand Cooperation in

C-H and H₂ Activation by an Electron-Rich PNP Ir(I) System: Facile Ligand Dearomatization-Aromatization as Key Steps. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (48), 15390–15391.

<https://doi.org/10.1021/ja066411i>.

- (17) He, L. P.; Chen, T.; Xue, D. X.; Eddaoudi, M.; Huang, K. W. Efficient Transfer Hydrogenation Reaction Catalyzed by a Dearomatized PN₃P Ruthenium Pincer Complex under Base-Free Conditions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *700*, 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.10.017>.
- (18) Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; Van Der Est, A. New POCN-Type Pincer Complexes of Nickel(II) and Nickel(III). *Organometallics* **2009**, *28* (22), 6531–6540. <https://doi.org/10.1021/om900751f>.
- (19) Naghipour, A.; Sabounchei, S. J.; Morales-Morales, D.; Canseco-González, D.; Jensen, C. M. A Highly Active Two Six-Membered Phosphinite Palladium PCP Pincer Complex [PdCl{C₆H₃(CH₂OPri)_{2-2,6}}. *Polyhedron* **2007**, *26* (7), 1445–1448. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.11.023>.
- (20) Wang, Z.; Eberhard, M. R.; Jensen, C. M.; Matsukawa, S.; Yamamoto, Y. A Structure-Activity Relationship for Pincer Palladium(II) Complexes - Influence of Ring-Size of Metallacycles on the Activity in Allylic Alkylation. *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, *681* (1–2), 189–195. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(03\)00604-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(03)00604-1).
- (21) Yoon, M. S.; Ryu, D.; Kim, J.; Ahn, K. H. Palladium Pincer Complexes with Reduced Bond Angle Strain: Efficient Catalysts for the Heck Reaction. *Organometallics* **2006**, *25* (10), 2409–2411. <https://doi.org/10.1021/om0601246>.
- (22) Soro, B.; Stoccoro, S.; Minghetti, G.; Zucca, A.; Cinellu, M. A.; Gladiali, S.; Manassero, M.; Sansoni, M. Synthesis of the First C-2 Cyclopalladated Derivatives of 1,3-Bis(2-Pyridyl)Benzene. Crystal Structures of [Hg(N-C-N)Cl], [Pd(N-C-N)Cl], and [Pd₂(N-C-N)₂(μ-OAc)]₂[Hg 2Cl₆]. Catalytic Activity in the Heck Reaction. *Organometallics* **2005**, *24* (1), 53–61. <https://doi.org/10.1021/om040102o>.
- (23) Manuela Ohff, Andreas Ohff, Milko E. van der Boom, A.; Milstein, D. Highly Active

- Pd(II) PCP-Type Catalysts for the Heck Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (48), 11561–11724.
<https://doi.org/10.1021/jo01043a050>.
- (24) Morales-Morales, D.; Redon, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. High Yield Olefination of a Wide Scope of Aryl Chlorides Catalyzed by the Phosphinito Palladium PCP Pincer Complex: [PdCl{C₆H₃(OPPr(i)₂)₂-2,6}]. *Chemical Communications* **2000**, *3* (17), 1619–1620. <https://doi.org/10.1039/b004412l>.
- (25) Gu, S.; Nielsen, R. J.; Taylor, K. H.; Fortman, G. C.; Chen, J.; Dickie, D. A.; Goddard, W. A.; Gunnoe, T. B. Use of Ligand Steric Properties to Control the Thermodynamics and Kinetics of Oxidative Addition and Reductive Elimination with Pincer-Ligated Rh Complexes. *Organometallics* **2020**, *39* (10), 1917–1933. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00122>.
- (26) Frech, C. M.; Milstein, D. Direct Observation of Reductive Elimination of Methyl Iodide from a Rhodium(III) Pincer Complex: The Importance of Sterics. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (38), 12434–12435. <https://doi.org/10.1021/ja064945d>.
- (27) Feller, M.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Direct Observation of Reductive Elimination of MeX (X = Cl, Br, I) from RhIII Complexes: Mechanistic Insight and the Importance of Sterics. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (30), 11040–11047. <https://doi.org/10.1021/ja401852c>.
- (28) Cervantes, R.; Tiburcio, J.; Torrens, H. Binuclear Cyclopalladated Pincer Compounds Bridged by Ditopic Nitrogenated Ligands. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *376* (1), 525–530. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.07.019>.
- (29) Frech, C. M.; Ben-David, Y.; Weiner, L.; Milstein, D. Metal-Controlled Reactivity of a Pincer-Type, σ -Coordinated Naphthyl Radical Anion. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (22), 7128–7129. <https://doi.org/10.1021/ja0615066>.
- (30) Jude, H.; Krause Bauer, J. A.; Connick, W. B. Luminescent Platinum(II) Dimers with a Cyclometallating Aryldiamine Ligand. *Inorganic Chemistry* **2005**, *44* (5), 1211–1220. <https://doi.org/10.1021/ic049166h>.

- (31) Venkanna, G. T.; Arman, H. D.; Tonzetich, Z. J. Catalytic C - S Cross-Coupling Reactions Employing Ni Complexes of Pyrrole-Based Pincer Ligands. *ACS Catalysis* **2014**, *4* (9), 2941–2950.
<https://doi.org/10.1021/cs500874z>.
- (32) Shi, R.; Zhang, Z.; Hu, X. Nickamine and Analogous Nickel Pincer Catalysts for Cross-Coupling of Alkyl Halides and Hydrosilylation of Alkenes. *Accounts of chemical research* **2019**, *52* (5), 1471–1483.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00118>.
- (33) Salomón-Flores, M. K.; Bazany-Rodríguez, I. J.; Martínez-Otero, D.; García-Eleno, M. A.; Guerra-García, J. J.; Morales-Morales, D.; Dorazco-González, A. Bifunctional Colorimetric Chemosensing of Fluoride and Cyanide Ions by Nickel-POCOP Pincer Receptors. *Dalton Transactions* **2017**, *46* (15), 4950–4959.
<https://doi.org/10.1039/c6dt04897h>.
- (34) Albrecht, M.; Van Koten, G. Platinum Group Organometallics Based on “Pincer” Complexes: Sensors, Switches, and Catalysts. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, *40* (20), 3750–3781.
- (35) Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Álvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. High Yield Thiolation of Iodobenzene Catalyzed by the Phosphinite Nickel PCP Pincer Complex: [NiCl{C₆H₃-2,6-(OPPh₂)₂}]. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (29), 5059–5062.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.094>.
- (36) Wang, Z.; Sugiarti, S.; Morales, C. M.; Jensen, C. M.; Morales-Morales, D. Catalytic Hydroxylation of 1-Propanol by Platinum NCN and PCP Pincer Complexes Using CuCl₂ as Oxidant. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, *359* (6), 1923–1928.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.09.016>.
- (37) Basauri-Molina, M.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. Microwave-Assisted C-C and C-S Couplings Catalysed by Organometallic PD-SCS or Coordination NI-SNS Pincer Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, *2014* (27), 4619–4625.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201402571>.
- (38) Soro, B.; Stoccoro, S.; Minghetti, G.; Zucca, A.; Cinelli, M. A.; Manassero, M.;

- Gladiali, S. The First Pincer-Aryl [M-(NCN)] Complexes {M = Pd(II); Pt(II)} with Chiral Pyridine Donors: Synthesis and Catalytic Activity in C-C Bond Formation. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, 359 (6), 1879–1888. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.07.045>.
- (39) Toda, T.; Saitoh, K.; Yoshinari, A.; Ikariya, T.; Kuwata, S. Synthesis and Structures of NCN Pincer-Type Ruthenium and Iridium Complexes Bearing Protic Pyrazole Arms. *Organometallics* **2017**, 36 (6), 1188–1195. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00065>.
- (40) Wang, Z.; Sun, Z.; Hao, X. Q.; Niu, J. L.; Wei, D.; Tu, T.; Gong, J. F.; Song, M. P. Neutral and Cationic NCN Pincer Platinum(II) Complexes with 1,3-Bis(Benzimidazol-2'-yl)Benzene Ligands: Synthesis, Structures, and Their Photophysical Properties. *Organometallics* **2014**, 33 (7), 1563–1573. <https://doi.org/10.1021/om400946n>.
- (41) Vabre, B.; Lambert, M. L.; Petit, A.; Ess, D. H.; Zargarian, D. Nickelation of PCP- and POCOP-Type Pincer Ligands: Kinetics and Mechanism. *Organometallics* **2012**, 31 (17), 6041–6053. <https://doi.org/10.1021/om3003784>.
- (42) Albrecht, M. Cyclometalation Using D-Block Transition Metals: Fundamental Aspects and Recent Trends. *Chemical Reviews* **2010**, 110 (2), 576–623. <https://doi.org/10.1021/cr900279a>.
- (43) Racharlawar, S. S.; Kumar, A.; Mirzadeh, N.; Bhargava, S. K.; Wagler, J.; Likhar, P. R. New Palladium (II) Complex of SCN Unsymmetric Pincer-Type Ligand via Oxidative Addition. *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, 772, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.09.017>.
- (44) Feuerstein, W.; Breher, F. Synthetic Access to a Phosphorescent Non-Palindromic Pincer Complex of Palladium by a Double Oxidative Addition-Comproportionation Sequence. *Chemical Communications* **2020**, 56 (83), 12589–12592. <https://doi.org/10.1039/d0cc04065g>.
- (45) Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*

- 2018**, 68 (6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- (46) Wu, S.; Wu, Z.; Ge, Q.; Zheng, X.; Yang, Z. Antitumor Activity of Tridentate Pincer and Related Metal Complexes. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2021**, 19 (24), 5254–5273. <https://doi.org/10.1039/d1ob00577d>.
- (47) Li, K.; Zou, T.; Chen, Y.; Guan, X.; Che, C. M. Pincer-Type Platinum(II) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligand: Structures, Photophysical and Anion-Binding Properties, and Anticancer Activities. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21 (20), 7441–7453. <https://doi.org/10.1002/chem.201406453>.
- (48) Ramírez-Rave, S.; Ramírez-Apan, M. T.; Tlahuext, H.; Morales-Morales, D.; Toscano, R. A.; Grévy, J. M. Non-Symmetric CNS-Pt(II) Pincer Complexes Including Thioether Functionalized Iminophosphoranes. Evaluation of Their in Vitro Anticancer Activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, 814, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.04.022>.
- (49) Aleksanyan, D. V.; Kozlov, V. A.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Puntus, L. N.; Gutsul, E. I.; Shepel, N. E.; Vasil'Ev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinets, I. L. Synthesis, Catalytic Activity, and Photophysical Properties of 5,6-Membered Pd and Pt SCS'-Pincer Complexes Based on Thiophosphorylated 3-Amino(Hydroxy)Benzoic Acid Thioanilides. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (7), 1535–1546. <https://doi.org/10.1039/c0dt01154a>.
- (50) Serrano-Becerra, J. M.; Valdés, H.; Canseco-González, D.; Gómez-Benítez, V.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. C-S Cross-Coupling Reactions Catalyzed by a Non-Symmetric Phosphinito-Thiophosphinito PSCOP-Ni(II) Pincer Complex. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (36), 3377–3380. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.07.063>.
- (51) Xu, Z.; Wang, Z.; Deng, Z.; Zhu, G. Recent Advances in the Synthesis, Stability, and Activation of Platinum(IV) Anticancer Prodrugs. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, 442, 213991. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213991>.
- (52) Jia, C.; Deacon, G. B.; Zhang, Y.; Gao, C. Platinum(IV) Antitumor Complexes and Their Nano-Drug Delivery. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, 429, 213640. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213640>.

- (53) Deo, K. M.; Ang, D. L.; McGhie, B.; Rajamanickam, A.; Dhiman, A.; Khoury, A.; Holland, J.; Bjelosevic, A.; Pages, B.; Gordon, C.; et al. Platinum Coordination Compounds with Potent Anticancer Activity. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, *375*, 148–163. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.014>.
- (54) Kİsa, D.; Korkmaz, N.; Taslimi, P.; Tuzun, B.; Tekin, Ş.; Karadag, A.; Şen, F. Bioactivity and Molecular Docking Studies of Some Nickel Complexes: New Analogues for the Treatment of Alzheimer, Glaucoma and Epileptic Diseases. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *101* (June), 104066. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104066>.
- (55) Vlaicu, I. D.; Olar, R.; Scăeţeanu, G. V.; Silvestro, L.; Maurer, M.; Stănică, N.; Badea, M. Thermal, Spectral and Biological Investigation of New Nickel Complexes with Imidazole Derivatives. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2018**, *134* (1), 503–512. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7133-y>.
- (56) Nithya, P.; Rajamanikandan, R.; Simpson, J.; Ilanchelian, M.; Govindarajan, S. Solvent Assisted Synthesis, Structural Characterization and Biological Evaluation of Cobalt(II) and Nickel(II) Complexes of Schiff Bases Generated from Benzyl Carbazate and Cyclic Ketones. *Polyhedron* **2018**, *145*, 200–217. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.02.008>.
- (57) Maroney, M. J.; Ciurli, S. Nonredox Nickel Enzymes. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (8), 4206–4228. <https://doi.org/10.1021/cr4004488>.
- (58) Ahmed, M. E.; Dey, A. Recent Developments in Bioinspired Modelling of [NiFe]- and [FeFe]-Hydrogenases. *Current Opinion in Electrochemistry* **2019**, *15*, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2019.05.009>.
- (59) Can, M.; Armstrong, F. A.; Ragsdale, S. W. Structure, Function, and Mechanism of the Nickel Metalloenzymes, CO Dehydrogenase, and Acetyl-CoA Synthase. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (8), 4149–4174. <https://doi.org/10.1021/cr400461p>.
- (60) Sheng, Y.; Abreu, I. A.; Cabelli, D. E.; Maroney, M. J.; Miller, A. F.; Teixeira, M.; Valentine, J. S. Superoxide Dismutases and Superoxide Reductases. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (7), 3854–3918. <https://doi.org/10.1021/cr4005296>.

- (61) Giri, N. C.; Passantino, L.; Sun, H.; Zoroddu, M. A.; Costa, M.; Maroney, M. J. Structural Investigations of the Nickel-Induced Inhibition of Truncated Constructs of the JMJD2 Family of Histone Demethylases Using X-Ray Absorption Spectroscopy. *Biochemistry* **2013**, *52* (24), 4168–4183. <https://doi.org/10.1021/bi400274v>.
- (62) Zambelli, B.; Ciurli, S. Nickel and Human Health. *Metal Ions in Life Sciences* **2013**, *13*, 359–387. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_11.
- (63) Kumar, A.; Jigyasu, D. K.; Subrahmanyam, G.; Mondal, R.; Shabnam, A. A.; Cabral-Pinto, M. M. S.; Malyan, S. K.; Chaturvedi, A. K.; Gupta, D. K.; Fagodiya, R. K.; et al. Nickel in Terrestrial Biota: Comprehensive Review on Contamination, Toxicity, Tolerance and Its Remediation Approaches. *Chemosphere* **2021**, *275*, 129996. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129996>.
- (64) Hosseini-Kharat, M.; Zargarian, D.; Alizadeh, A. M.; Karami, K.; Saeidifar, M.; Khalighfard, S.; Dubrulle, L.; Zakariazadeh, M.; Cloutier, J. P.; Sohrabijam, Z. In Vitro and in Vivo Antiproliferative Activity of Organo-Nickel SCS-Pincer Complexes on Estrogen Responsive MCF7 and MC4L2 Breast Cancer Cells. Effects of Amine Fragment Substitutions on BSA Binding and Cytotoxicity. *Dalton Transactions* **2018**, *47* (47), 16944–16957. <https://doi.org/10.1039/c8dt03079k>.
- (65) Hosseini-Kharat, M.; Rahimi, R.; Alizadeh, A. M.; Zargarian, D.; Khalighfard, S.; Mangin, L. P.; Mahigir, N.; Ayati, S. H.; Momtazi-Borojeni, A. A. Cytotoxicity, Anti-Tumor Effects and Structure-Activity Relationships of Nickel and Palladium S,C,S Pincer Complexes against Double and Triple-Positive and Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2021**, *43*, 128107. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128107>.
- (66) Milenković, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Vilipić, J.; Sladić, D.; Vujčić, M.; Gligorijević, N.; Jovanović, K.; Radulović, S.; Andeignelković, K. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Three Square-Planar Complexes of Ni(II) with Ethyl (2E)-2-[2-(Diphenylphosphino)Benzylidene] Hydrazinecarboxylate and Monodentate Pseudohalides. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *68*, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.039>.
- (67) Muñoz-Patiño, N.; Sánchez-Eguía, B. N.; Araiza-Olivera, D.; Flores-Alamo, M.;

- Hernández-Ortega, S.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Bis(Benzimidazole)Amino Thio- and Selenoether Nickel Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, *211* (July), 111198. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111198>.
- (68) Zhang, T.; Soumillion, P.; Hols, P.; Hu, J.; Hausinger, R. P. A Tethered Niacin-Derived Pincer Complex with a Nickel-Carbon Bond in Lactate Racemase. *Science Research Reports*. **2015**, *349* (6243), 336–338.
- (69) Hausinger, R. P.; Desguin, B.; Fellner, M.; Rankin, J. A.; Hu, J. Nickel–Pincer Nucleotide Cofactor. *Current Opinion in Chemical Biology* **2018**, *47*, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.06.019>.
- (70) Rankin, J. A.; Mauban, R. C.; Fellner, M.; Desguin, B.; McCracken, J.; Hu, J.; Varganov, S. A.; Hausinger, R. P. Lactate Racemase Nickel-Pincer Cofactor Operates by a Proton-Coupled Hydride Transfer Mechanism. *Biochemistry* **2018**, *57* (23), 3244–3251. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00100>.
- (71) Xu, T.; Wodrich, M. D.; Scopelliti, R.; Corminboeuf, C.; Hu, X. Nickel Pincer Model of the Active Site of Lactate Racemase Involves Ligand Participation in Hydride Transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2017**, *114* (6), 1242–1245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616038114>.
- (72) Beletskaya, I. P.; Chuchurjukin, A. V.; Dijkstra, H. P.; Van Klink, G. P. M.; Van Koten, G. Conjugated G0 Metallo-Dendrimers, Functionalized with Tridentate 'Pincer'-Type Ligands. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (7), 1081–1085. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02182-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02182-6).
- (73) Dijkstra, H. P.; Slagt, M. Q.; McDonald, A.; Kruithof, C. A.; Kreiter, R.; Mills, A. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Klopper, W.; Van Klink, G. P. M. Para-Functionalized NCN-Pincer Palladium(II) Complexes: Synthesis, Catalysis and DFT Calculations. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2003**, No. 5, 830–838. <https://doi.org/10.1002/ejic.200390113>.
- (74) Mehendale, N. C.; Sietsma, J. R. A.; De Jong, K. P.; Van Walree, C. A.; Gebbink, R. J. M. K.; Van Koten, G. PCP- and SCS-Pincer Palladium Complexes Immobilized on

- Mesoporous Silica: Application in C-C Bond Formation Reactions. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2007**, 349 (17–18), 2619–2630. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700330>.
- (75) Mohammadnezhad, G.; Esfandiari, M.; Steiniger, F. End-Grafted Cu-NNN Pincer Complexes on PAMAM Dendrimers-SiO₂: Synthesis and Characterization. *New Journal of Chemistry* **2020**, 44 (35), 15054–15065. <https://doi.org/10.1039/d0nj02693j>.
- (76) Ramos-Espinosa, Á.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. Synthesis and Characterization of Non-Symmetric Pd(II)–POCOP Pincer Compounds Including a Meta-(2-Aminobenzothiazole) Fragment. *Journal of Organometallic Chemistry* **2020**, 919, 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121295>.
- (77) Andrés, R.; De Jesús, E.; Flores, J. C. Catalysts Based on Palladium Dendrimers. *New Journal of Chemistry* **2007**, 31 (7), 1161–1191. <https://doi.org/10.1039/b615761k>.
- (78) Valdés, H.; González-Sebastián, L.; Morales-Morales, D. Aromatic Para-Functionalized NCN Pincer Compounds. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 845, 229–257. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.05.034>.
- (79) Solano-Prado, M. A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. Group 10 Phosphinite POCOP Pincer Complexes Derived from 4-n-Dodecylresorcinol: An Alternative Way to Produce Non-Symmetric Pincer Compounds. *Polyhedron* **2010**, 29 (1), 592–600. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.038>.
- (80) Khoury, A.; Deo, K. M.; Aldrich-Wright, J. R. Recent Advances in Platinum-Based Chemotherapeutics That Exhibit Inhibitory and Targeted Mechanisms of Action. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2020**, 207 (February), 111070. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111070>.
- (81) Chatzisideri, T.; Thysiadis, S.; Katsamakos, S.; Dalezis, P.; Sigala, I.; Lazarides, T.; Nikolakaki, E.; Trafalis, D.; Gederaas, O. A.; Lindgren, M.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Platinum(II)-c(RGDyK) Conjugate for Integrin-Targeted

- Photodynamic Therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *141*, 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.058>.
- (82) van Straten, D.; Mashayekhi, V.; de Bruijn, H. S.; Oliveira, S.; Robinson, D. J. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers* **2017**, *9* (2), 1–54. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>.
- (83) Mitra, K.; Shettar, A.; Kondaiah, P.; Chakravarty, A. R. Biotinylated Platinum(II) Ferrocenylterpyridine Complexes for Targeted Photoinduced Cytotoxicity. *Inorganic Chemistry* **2016**, *55* (11), 5612–5622. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b00680>.
- (84) Kruithof, C. A.; Casado, M. A.; Guillena, G.; Egmond, M. R.; Van Der Kerk-van Hoof, A.; Heck, A. J. R.; Gebbink, R. J. M. K.; Van Koten, G. Lipase Active-Site-Directed Anchoring of Organometallics: Metallopincer/Protein Hybrids. *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11* (23), 6869–6877. <https://doi.org/10.1002/chem.200500671>.
- (85) Kruithof, C. A.; Dijkstra, H. P.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Egmond, M. R.; Klein Gebbink, R. J. M.; Van Koten, G. Non-Tethered Organometallic Phosphonate Inhibitors for Lipase Inhibition: Positioning of the Metal Center in the Active Site of Cutinase. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2008**, No. 28, 4425–4432. <https://doi.org/10.1002/ejic.200800654>.
- (86) Wieczorek, B.; Dijkstra, H. P.; Egmond, M. R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. Incorporating ECE-Pincer Metal Complexes as Functional Building Blocks in Semisynthetic Metalloenzymes, Supramolecular Polypeptide Hybrids, Tamoxifen Derivatives, Biomarkers and Sensors. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694* (6), 812–822. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.12.010>.
- (87) Rutten, L.; Wieczorek, B.; Mannie, J. P. B. A.; Kraithof, C. A.; Dijkstra, H. P.; Egmond, M. R.; Lutz, M.; Gebbink, R. J. M. K.; Gros, P.; Van Koten, G. Solid-State Structural Characterization of Cutinase-ECE-Pincer-Metal Hybrids. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (17), 4270–4280. <https://doi.org/10.1002/chem.200801995>.

- (88) Xu, Z. D.; Wang, M.; Xiao, S. L.; Liu, C. L.; Yang, M. Synthesis, Biological Evaluation and DNA Binding Properties of Novel Bleomycin Analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13* (15), 2595–2599. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00435-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00435-9).
- (89) Sondhi, S. M.; Rani, R.; Roy, P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. Microwave-Assisted Synthesis of N-Substituted Cyclic Imides and Their Evaluation for Anticancer and Anti-Inflammatory Activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (5), 1534–1538. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.048>.
- (90) Si, W.; Zhang, T.; Zhang, L.; Mei, X.; Dong, M.; Zhang, K.; Ning, J. Design, Synthesis and Bioactivity of Novel Phthalimide Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26* (9), 2380–2382. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.052>.
- (91) Liotta, C. L.; Harris, H. P. Crown Ether Chemistry. Substitution Reactions of Potassium Halide and Potassium Hydroxide Complexes of Dicyclohexyl-18-Crown-61. **1974**, *4684* (11), 2252–2253.
- (92) Yu, X. M.; Ramiandrasoa, F.; Guetzoyan, L.; Pradines, B.; Quintino, E.; Gadelle, D.; Forterre, P.; Cresteil, T.; Mahy, J. P.; Pethe, S. Synthesis and Biological Evaluation of Acridine Derivatives as Antimalarial Agents. *ChemMedChem* **2012**, *7* (4), 587–605. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100554>.
- (93) Lefèvre, X.; Spasyuk, D. M.; Zargarian, D. New POCOP-Type Pincer Complexes of Nickel(II). *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696* (4), 864–870. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.10.019>.
- (94) Berding, J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Bouwman, E. Synthesis of Novel Chelating Benzimidazole-Based Carbenes and Their Nickel(Ii) Complexes: Activity in the Kumada Coupling Reaction. *Organometallics* **2009**, *28* (6), 1845–1854. <https://doi.org/10.1021/om8010596>.
- (95) LaPierre, E. A.; Piers, W. E.; Gendy, C. Redox-State Dependent Activation of Silanes and Ammonia with Reverse Polarity (PCcarbeneP)Ni Complexes: Electrophilic vs. Nucleophilic Carbenes. *Dalton Transactions* **2018**, *47* (46), 16789–16797. <https://doi.org/10.1039/c8dt04409k>.

- (96) Rodríguez-Cruz, M. A.; Hernández-Ortega, S.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. C[Sbnd]S Cross-Coupling Catalyzed by a Series of Easily Accessible, Well Defined Ni(II) Complexes of the Type [(NHC)Ni(Cp)(Br)]. *Journal of Catalysis* **2020**, *383*, 193–198.
<https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.01.016>.
- (97) Zhang, W.; Wang, Y.; Yu, J.; Redshaw, C.; Hao, X.; Sun, W. H. 2-(N-Alkylcarboxamide)-6-Iminopyridyl Palladium and Nickel Complexes: Coordination Chemistry and Catalysis. *Dalton Transactions* **2011**, *40* (48), 12856–12865.
<https://doi.org/10.1039/c1dt11079a>.
- (98) Steiner, T.; Koellner, G. Hydrogen Bonds with π -Acceptors in Proteins: Frequencies and Role in Stabilizing Local 3D Structures. *Journal of Molecular Biology* **2001**, *305* (3), 535–557.
<https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4301>.
- (99) Tayubi, I. A.; Sethumadhavan, R. Theoretical Understanding of C-H... π Interactions and Their Distribution in Immunoglobulin Proteinsinsilco Geometrical Approach. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2011**, *3* (SUPPL. 2), 212–218.
- (100) Malenov, D. P.; Zarić, S. D. Parallel Interactions of Aromatic and Heteroaromatic Molecules. *Hemijska Industrija* **2016**, *70* (6), 649–659.
<https://doi.org/10.2298/HEMIND151009003M>.
- (101) Ninković, D. B.; Janjić, G. V.; Veljković, D. Ž.; Sredojević, D. N.; Zarić, S. D. What Are the Preferred Horizontal Displacements in Parallel Aromatic-Aromatic Interactions? Significant Interactions at Large Displacements. *ChemPhysChem* **2011**, *12* (18), 3511–3514.
<https://doi.org/10.1002/cphc.201100777>.
- (102) Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld Surface Analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11* (1), 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>.
- (103) Spackman, M. A.; Byrom, P. G. A Novel Definition of a Molecule in a Crystal. *Chemical Physics Letters* **1997**, *267* (3–4), 215–220.
[https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(97\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(97)00100-0).
- (104) Spackman, P. R.; Turner, M. J.; McKinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.;

- Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. CrystalExplorer: A Program for Hirshfeld Surface Analysis, Visualization and Quantitative Analysis of Molecular Crystals. *Journal of Applied Crystallography* **2021**, *54*, 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>.
- (105) Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4* (66), 378–392. <https://doi.org/10.1039/b203191b>.
- (106) García-López, J. G.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Toscano, R. A.; Ramírez-Apan, M. T.; Terrón, J. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. Synthesis of New Heterocycle-Based Selenoamides as Potent Cytotoxic Agents. *Arkivoc* **2020**, *2021*, 13–24. <https://doi.org/10.24820/ARK.5550190.P011.296>.
- (107) Štarha, P.; Vančo, J.; Trávníček, Z.; Hošek, J.; Klusáková, J.; Dvořák, Z. Platinum(II) Iodido Complexes of 7-Azaindoles with Significant Antiproliferative Effects: An Old Story Revisited with Unexpected Outcomes. *PLoS ONE* **2016**, *11* (12), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165062>.
- (108) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-wolff, A.; et al. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *Journal of the National Cancer Institute* **1991**, *83* (11), 757–766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>.

Anexo I

Espectros FT-IR

Anexo I. Espectro de FT-IR

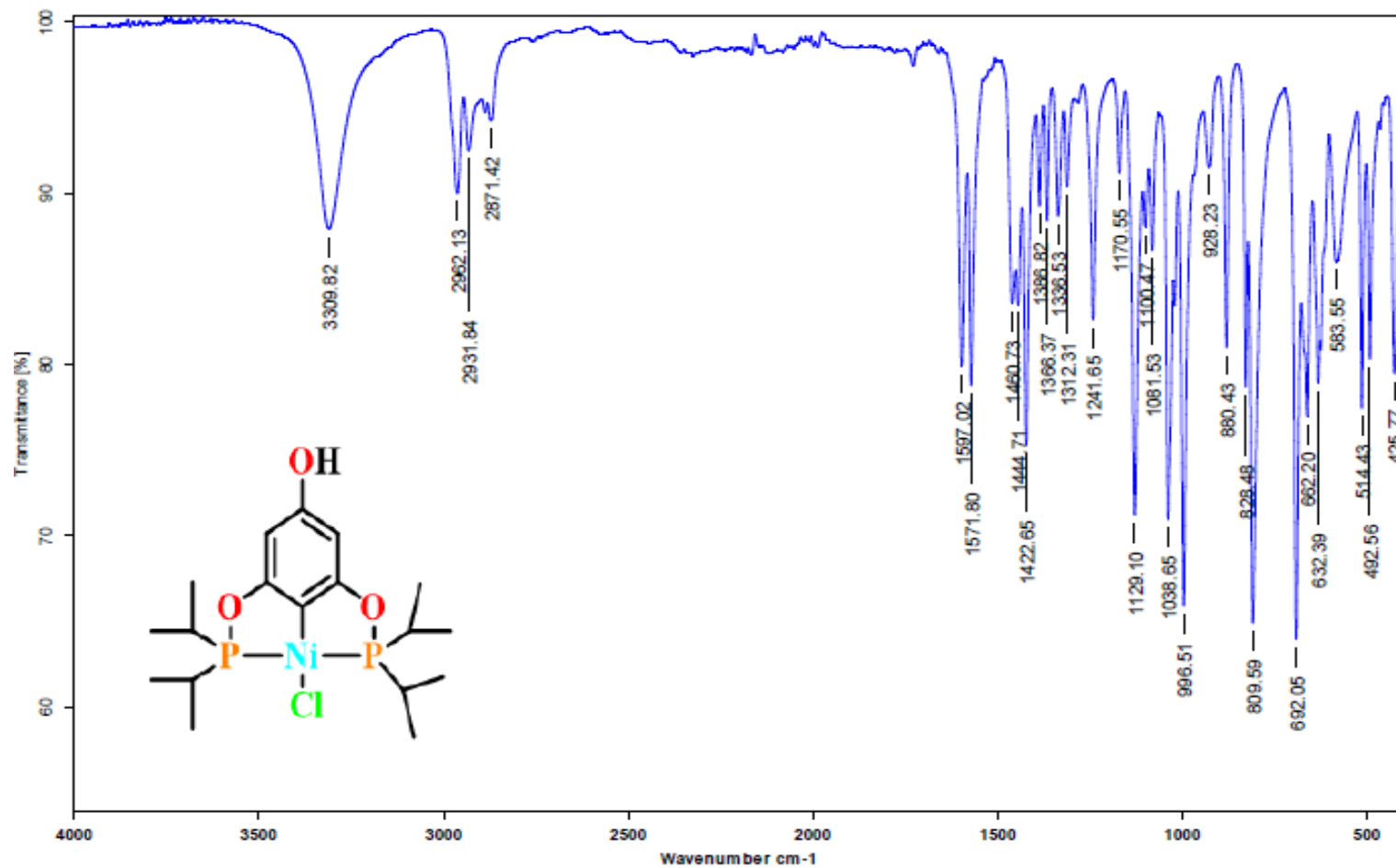


Figura 44. Espectro FT-IR del compuesto 1aa.

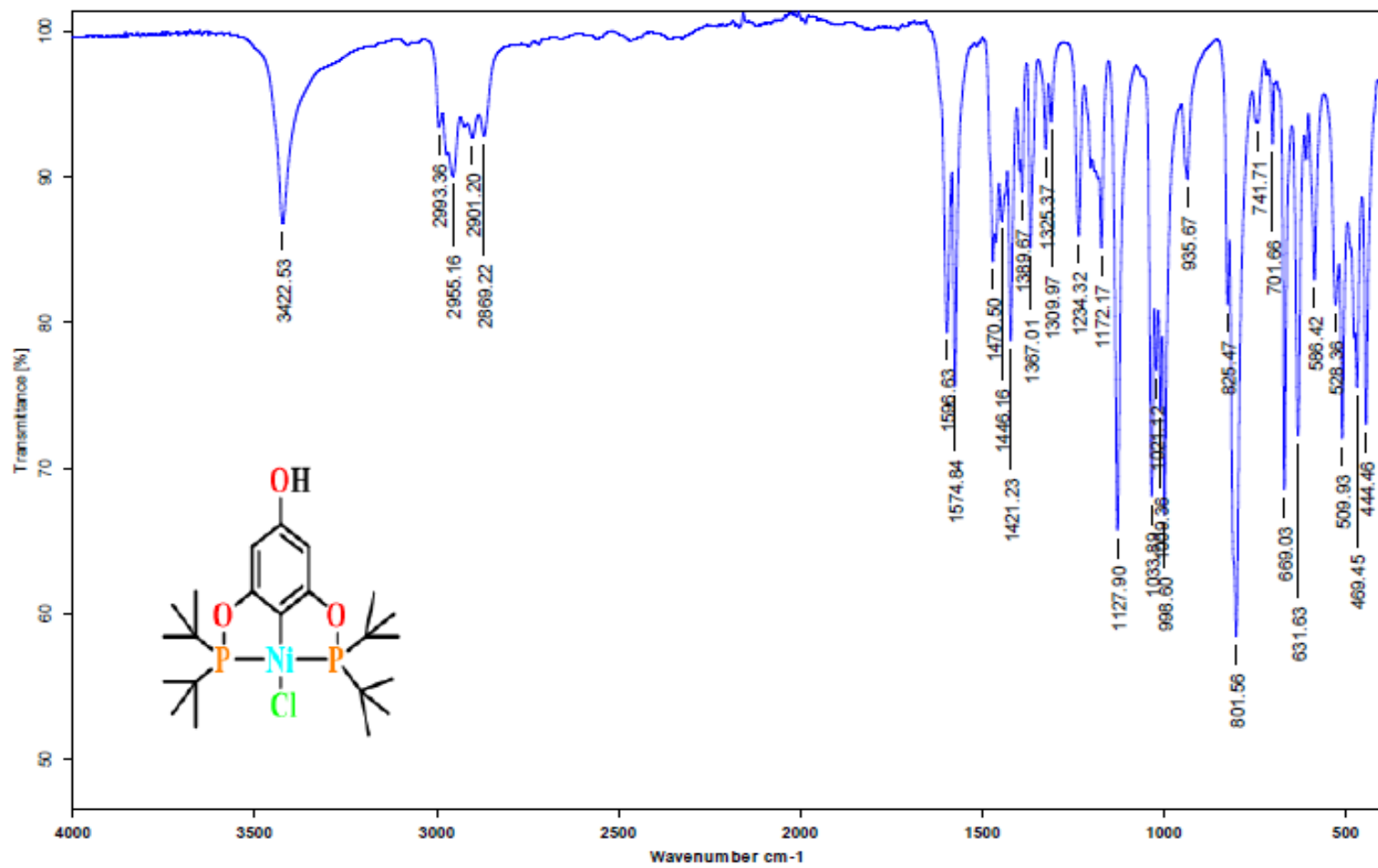


Figura 45. Espectro FT-IR del compuesto **1ab**.

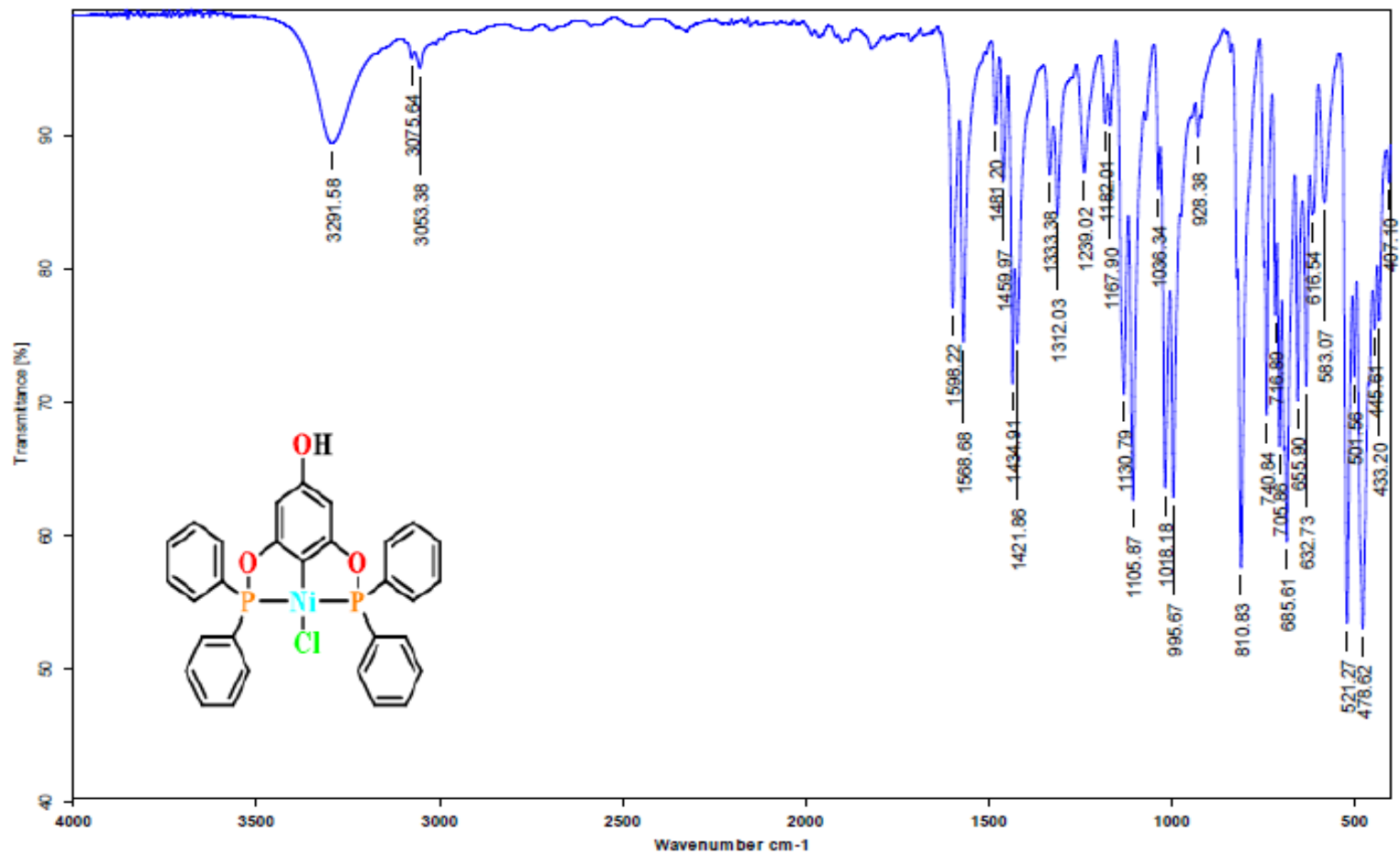


Figura 46. Espectro FT-IR del compuesto 1ac.

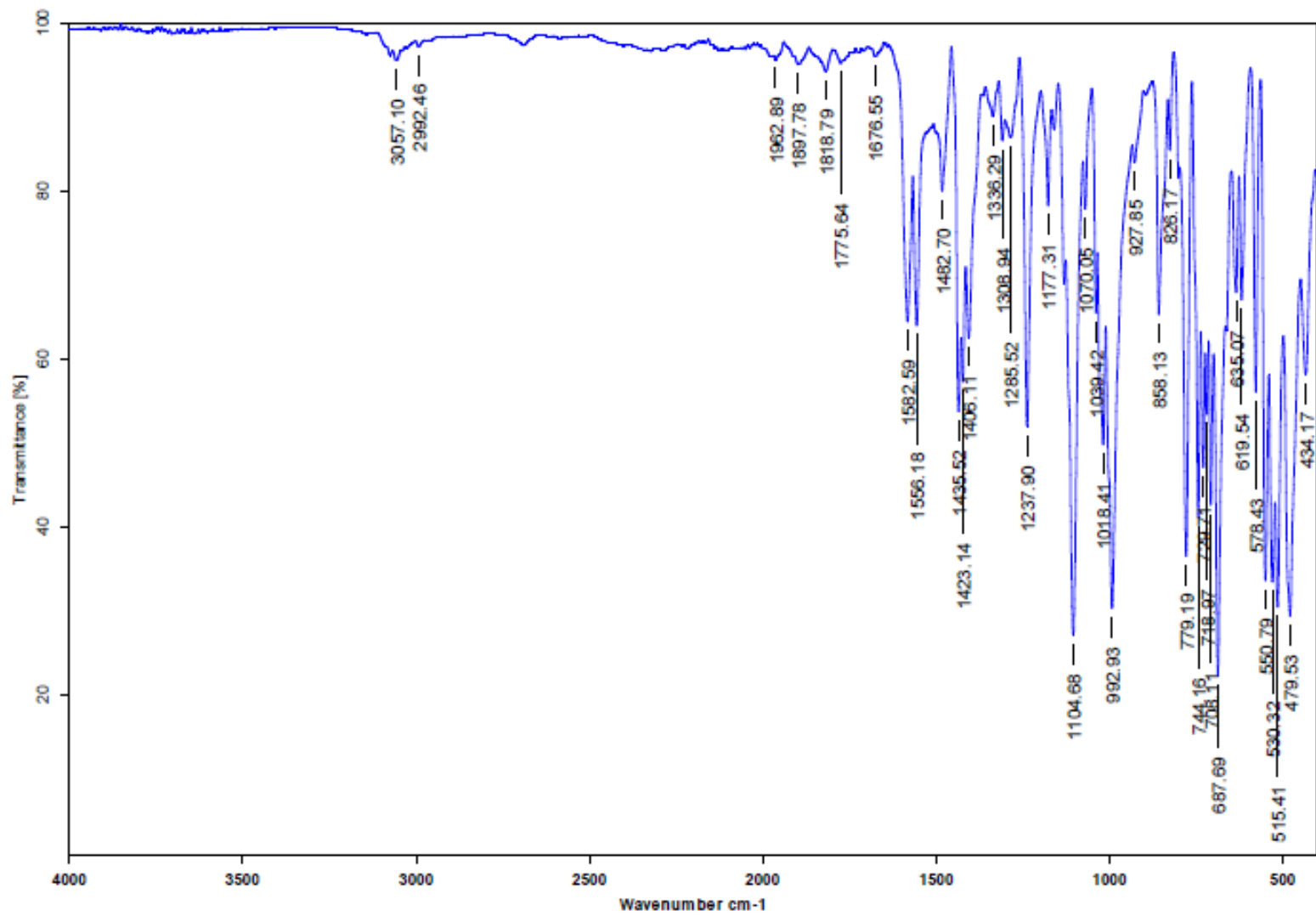


Figura 47. Espectro FT-IR del compuesto 1ad.

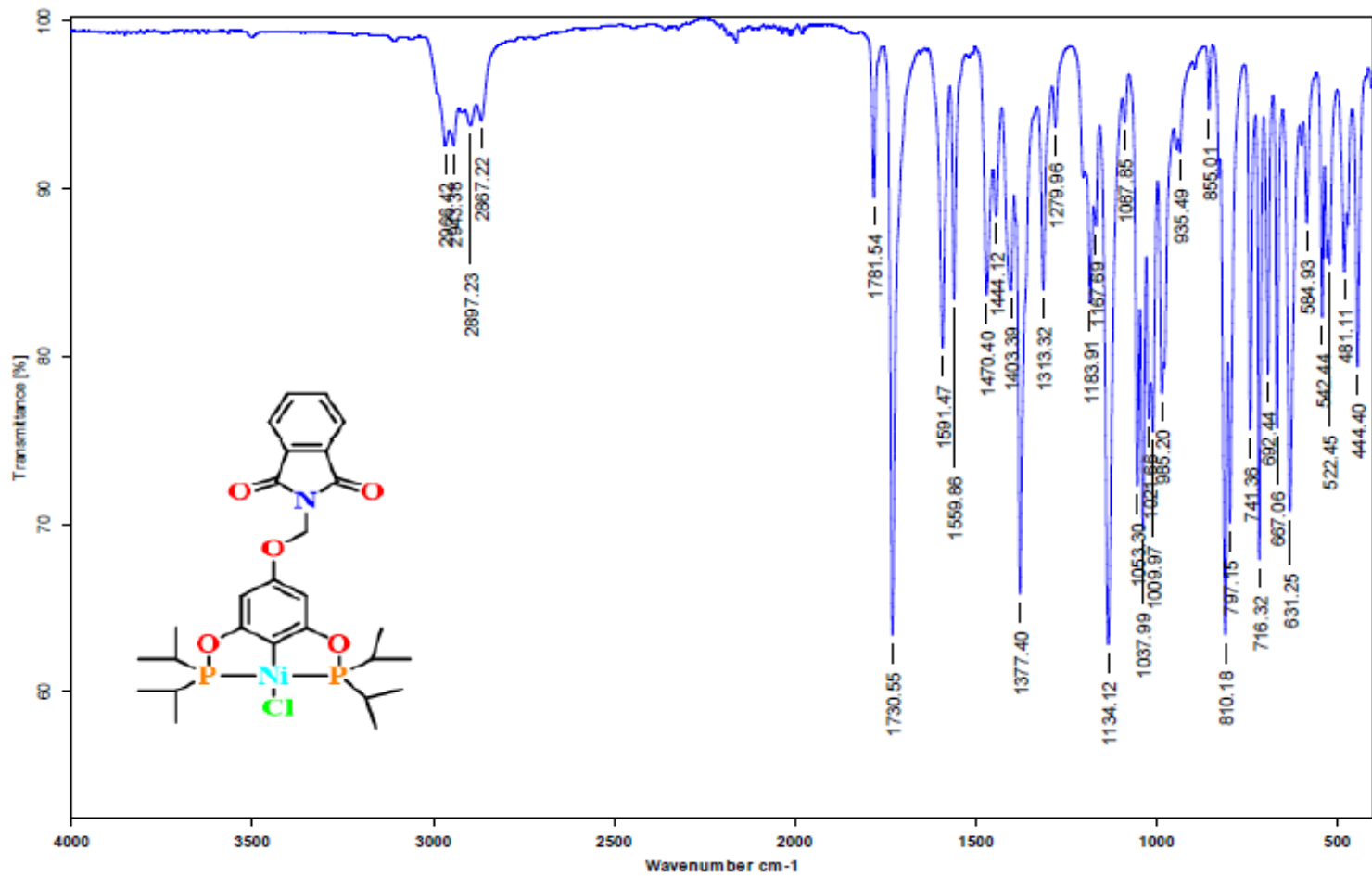


Figura 48. Espectro FT-IR del compuesto 2aa.

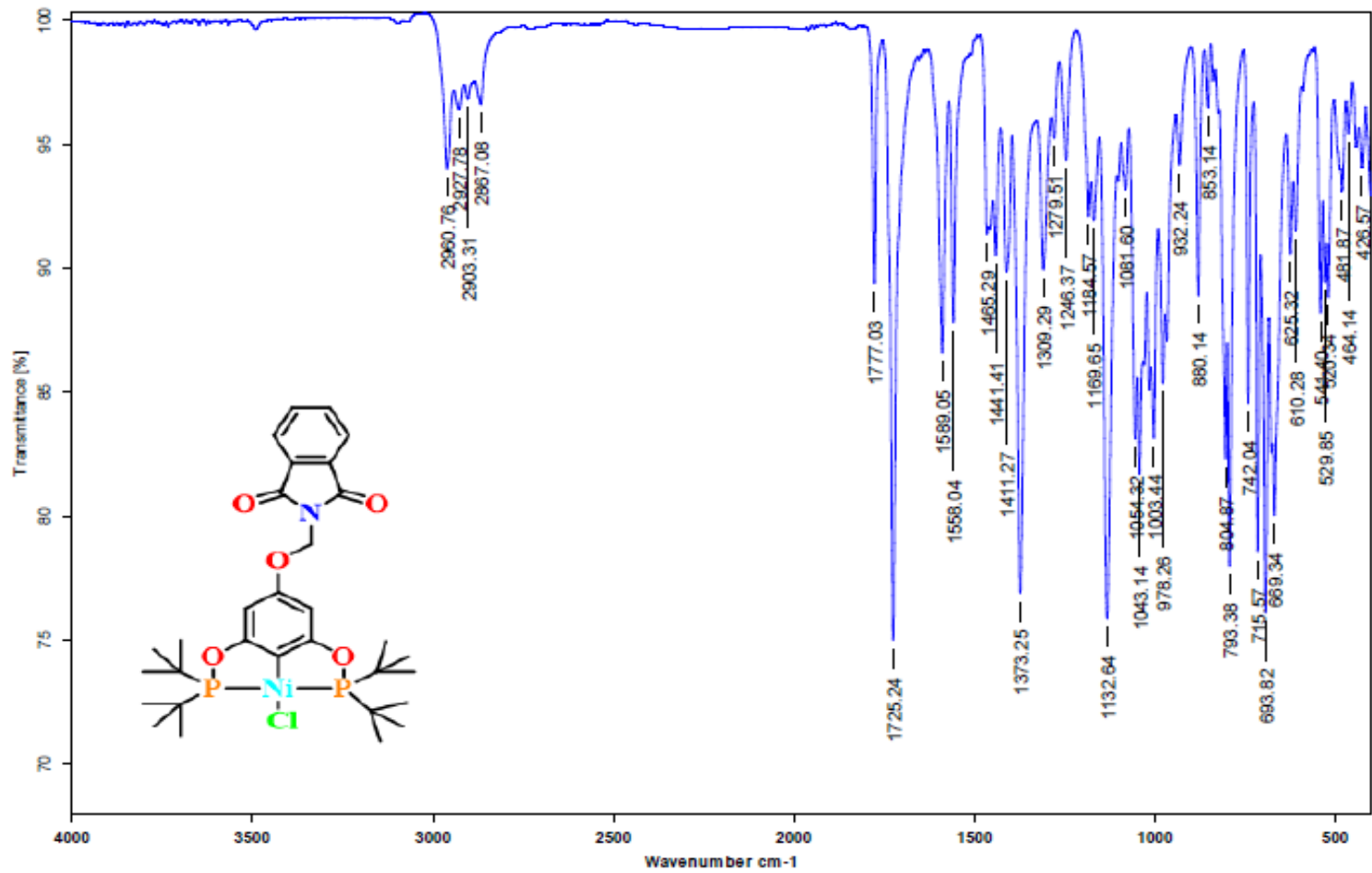


Figura 49. Espectro FT-IR del compuesto 2ab.

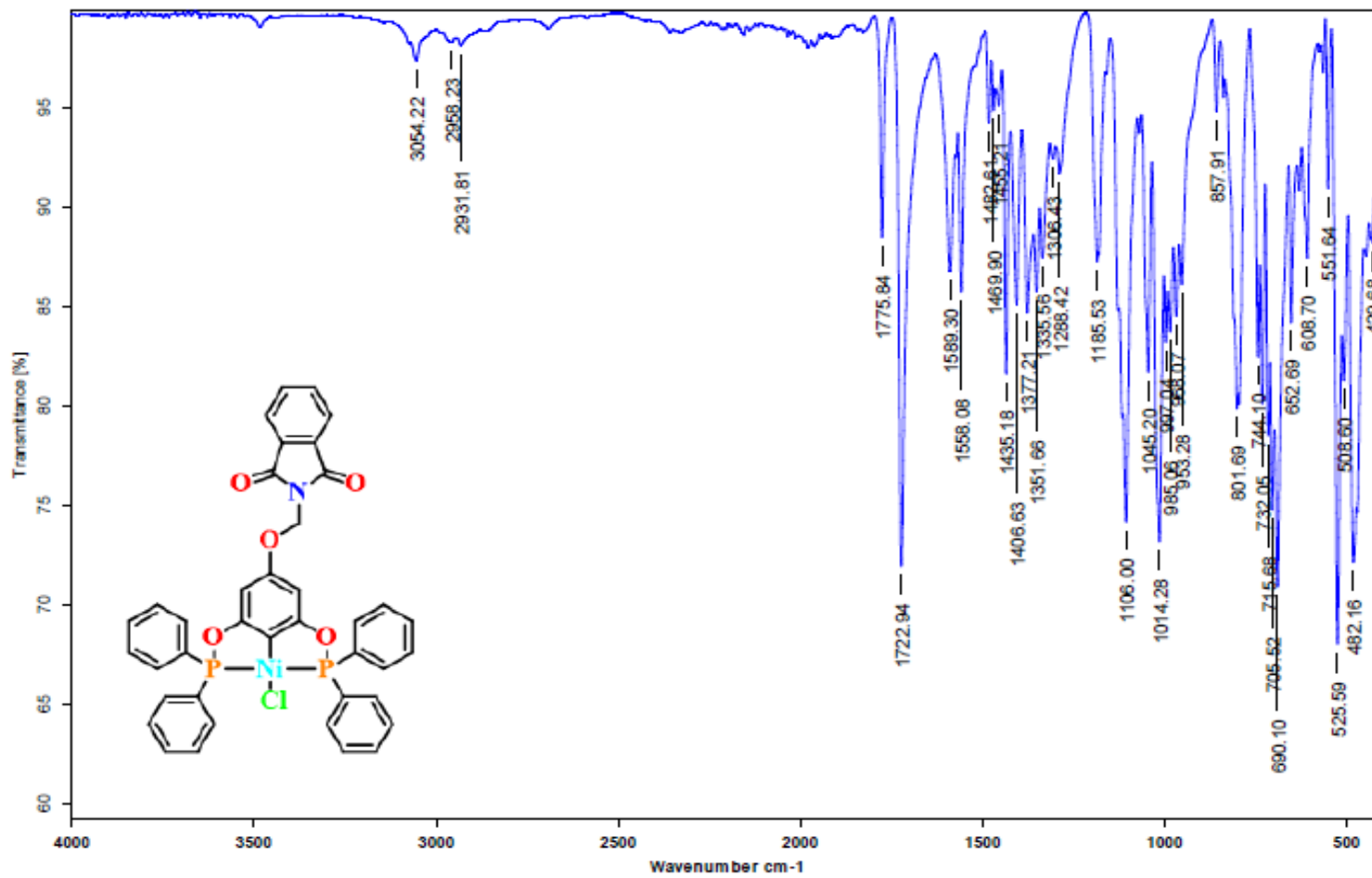


Figura 50. Espectro FT-IR del compuesto **2ac**.

Anexo II

Espectrometría de masas

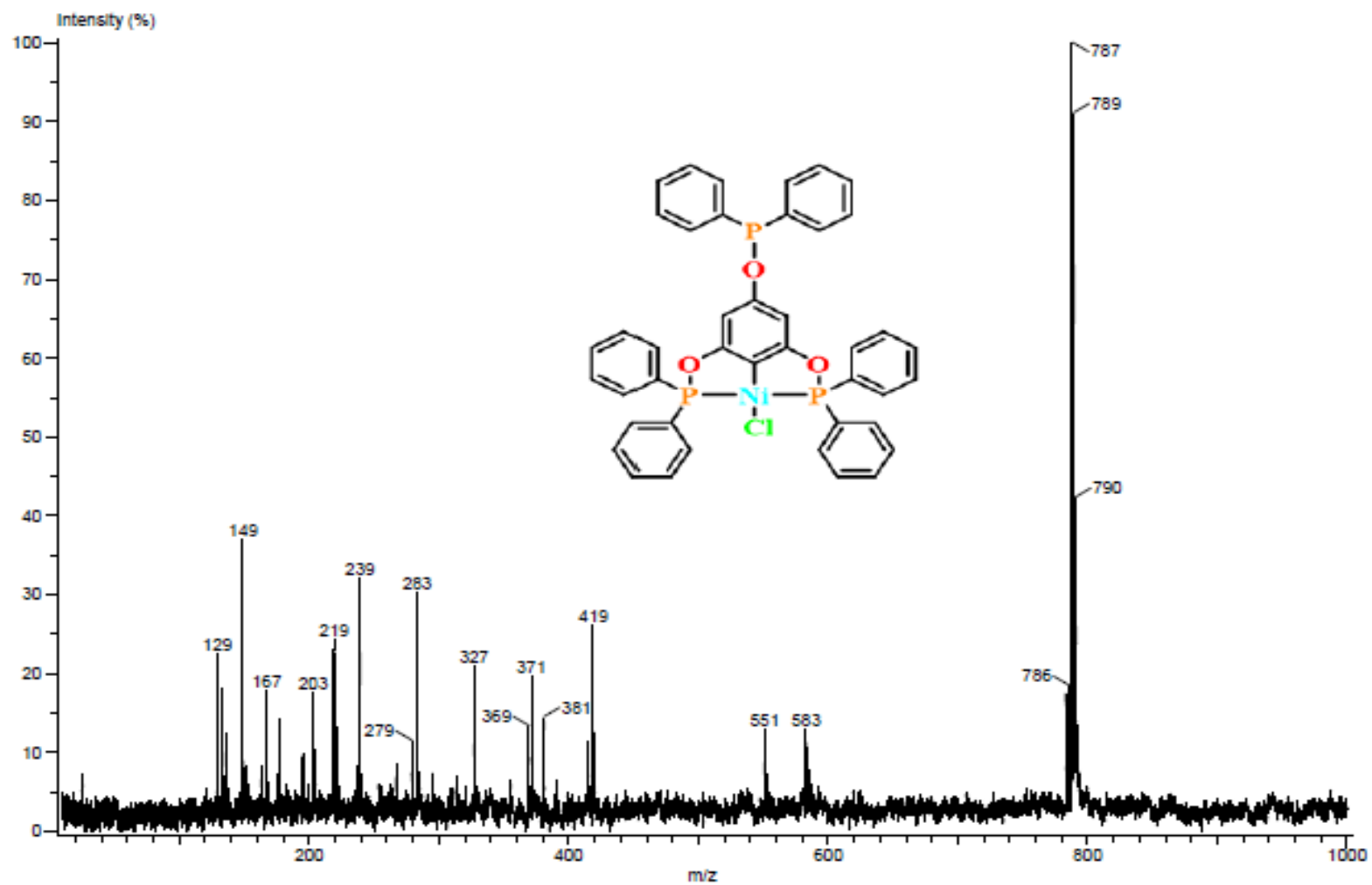


Figura 51. Espectro de masas (DART⁺) del compuesto 1ad.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 621 AAF-8
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
Dr Morales David / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 6/30/2021 12:16:28 PM
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

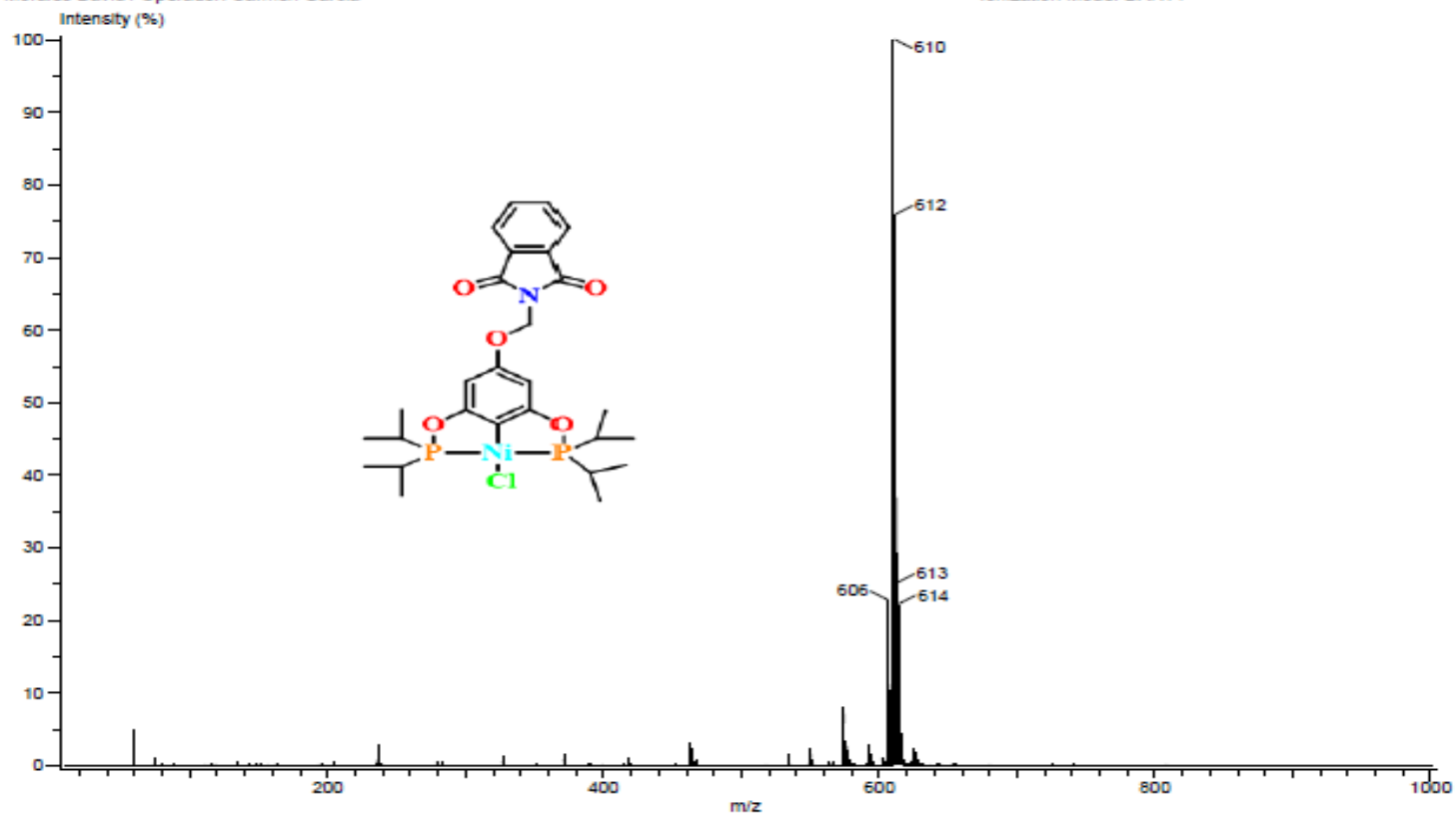


Figura 52. Espectro de masas (DART⁺) del compuesto 2aa.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 517 AAF-15
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)
Dr Morales David / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 6/14/2021 10:59:59 AM
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

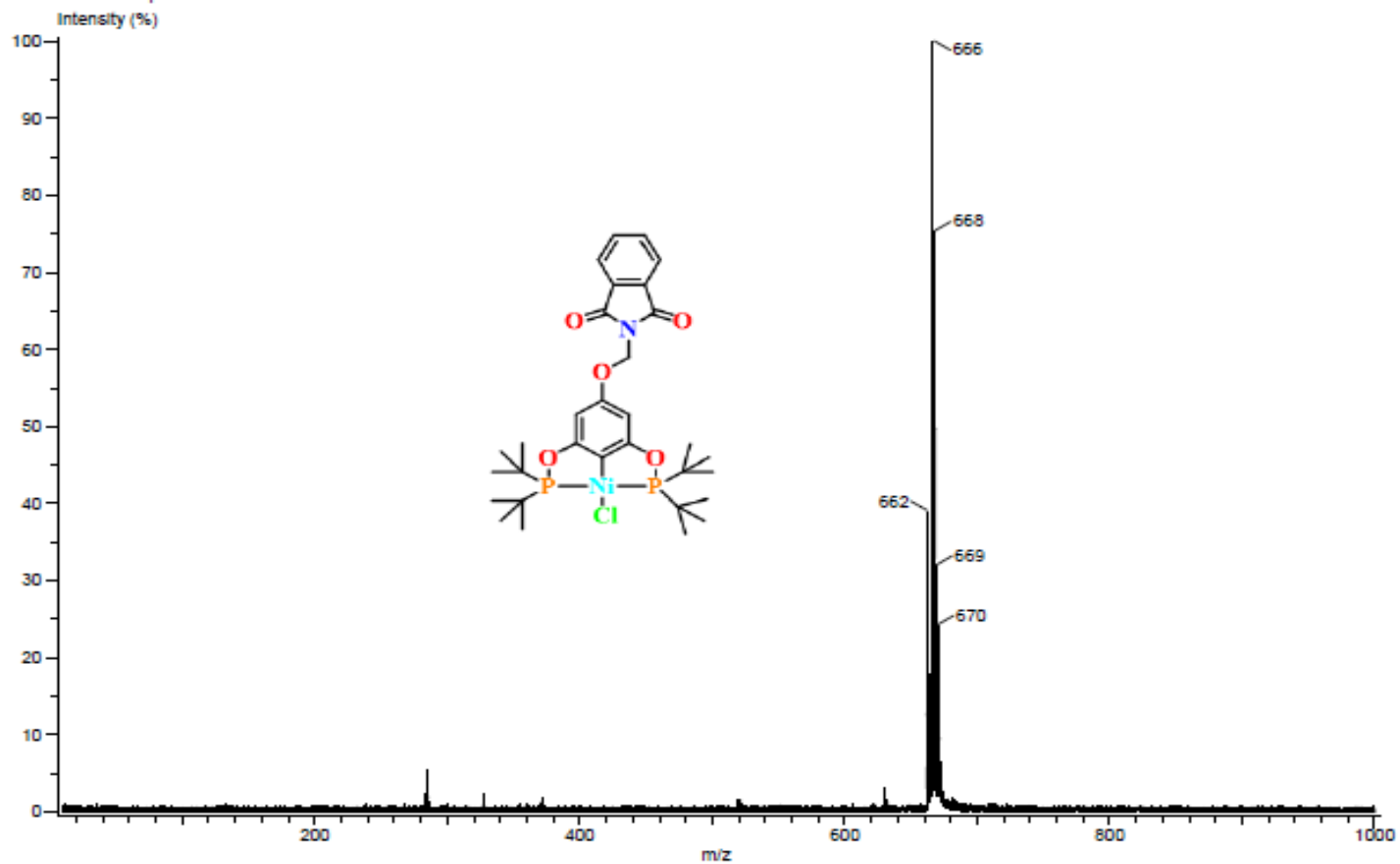


Figura 53. Espectro de masas (DART⁺) del compuesto 2ab.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 1272 PhNIPhtha
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
Dr Morales David / Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 10/5/2021 12:56:33 PM
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

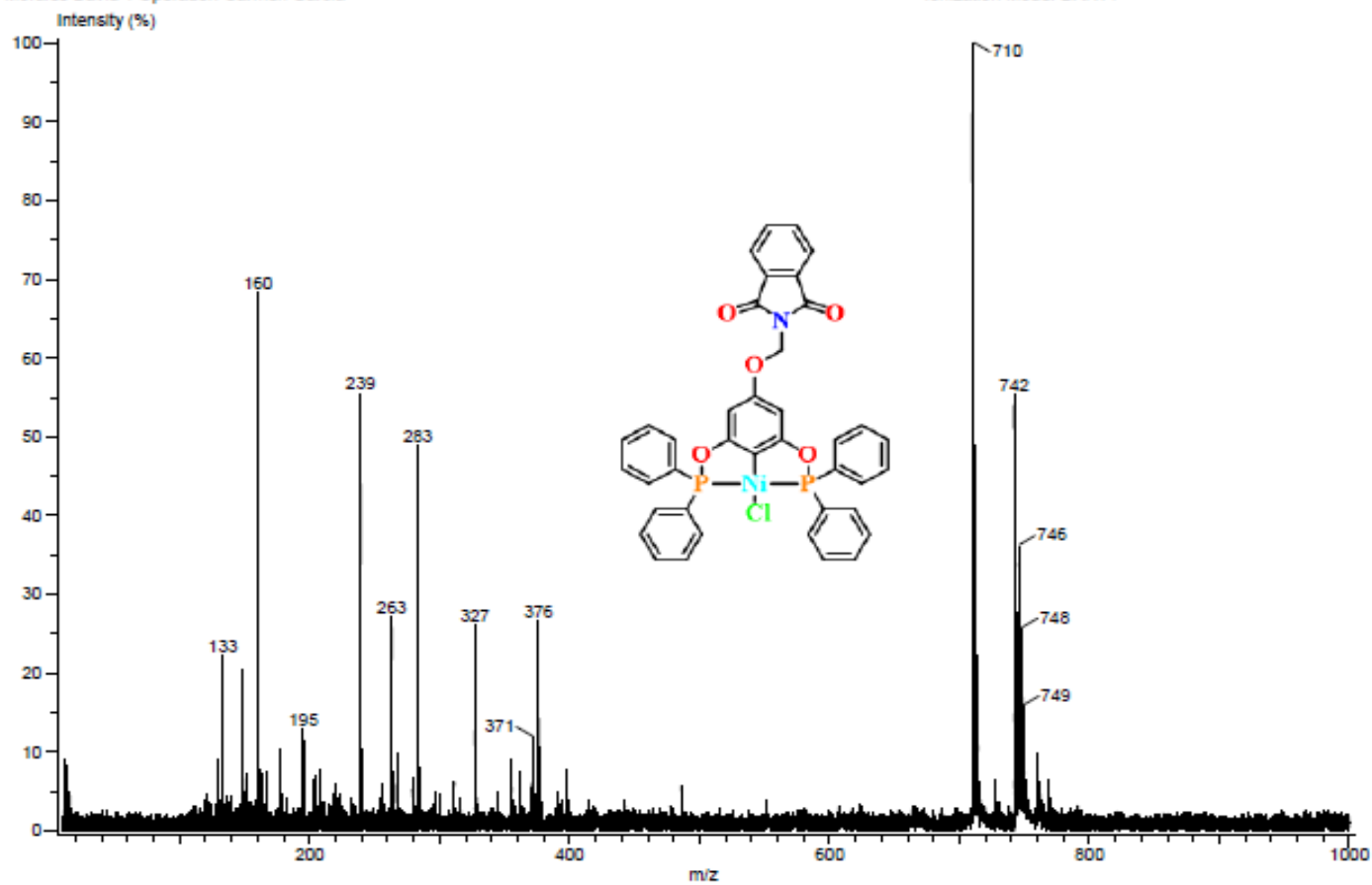


Figura 54. Espectro de masas (DART⁺) del compuesto 2ac.

Anexo III

Espectros RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

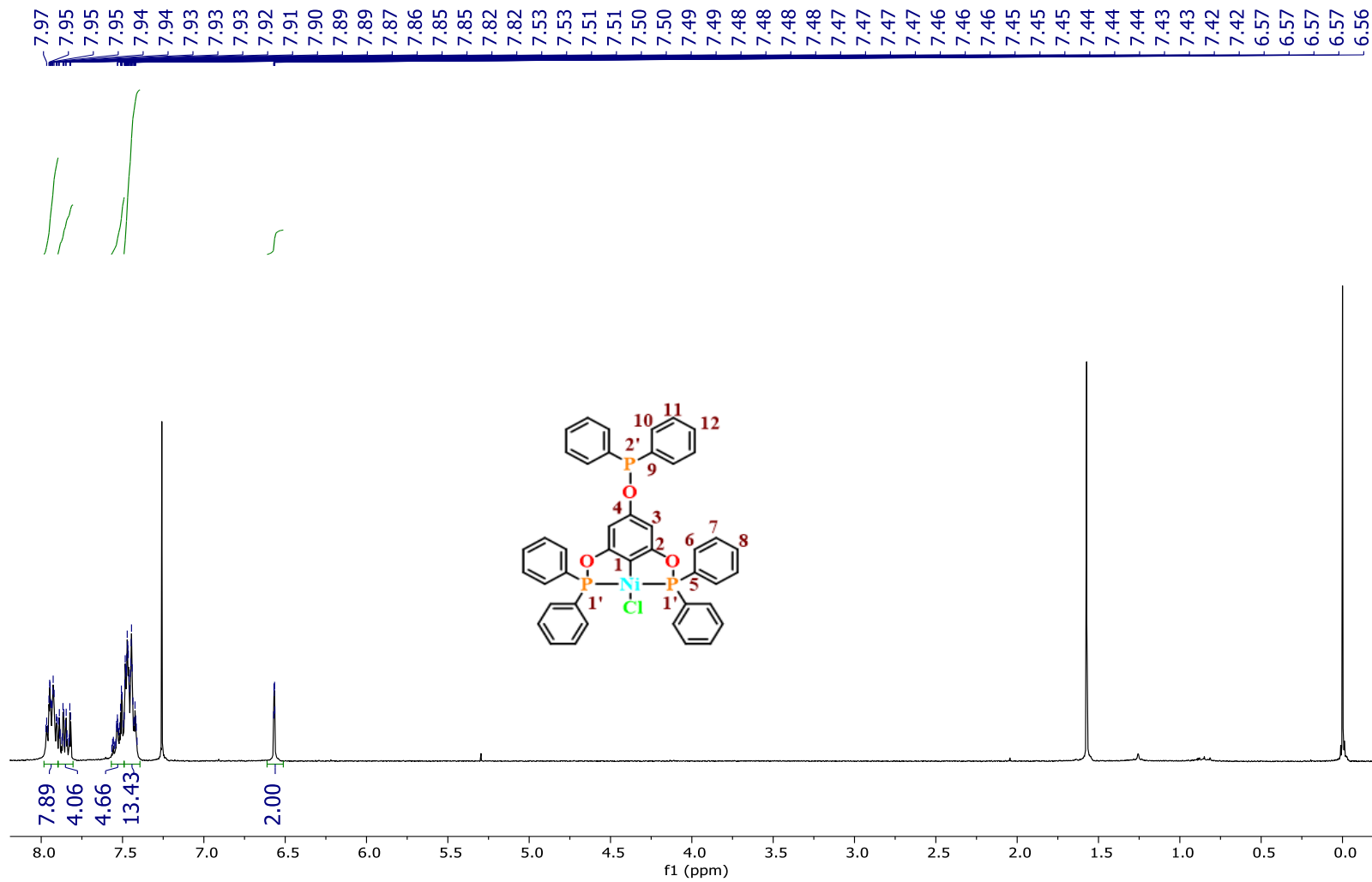


Figura 55. Espectro RMN de ^1H del compuesto **1ad** CDCl_3 , 25 °C., 300 MHz.

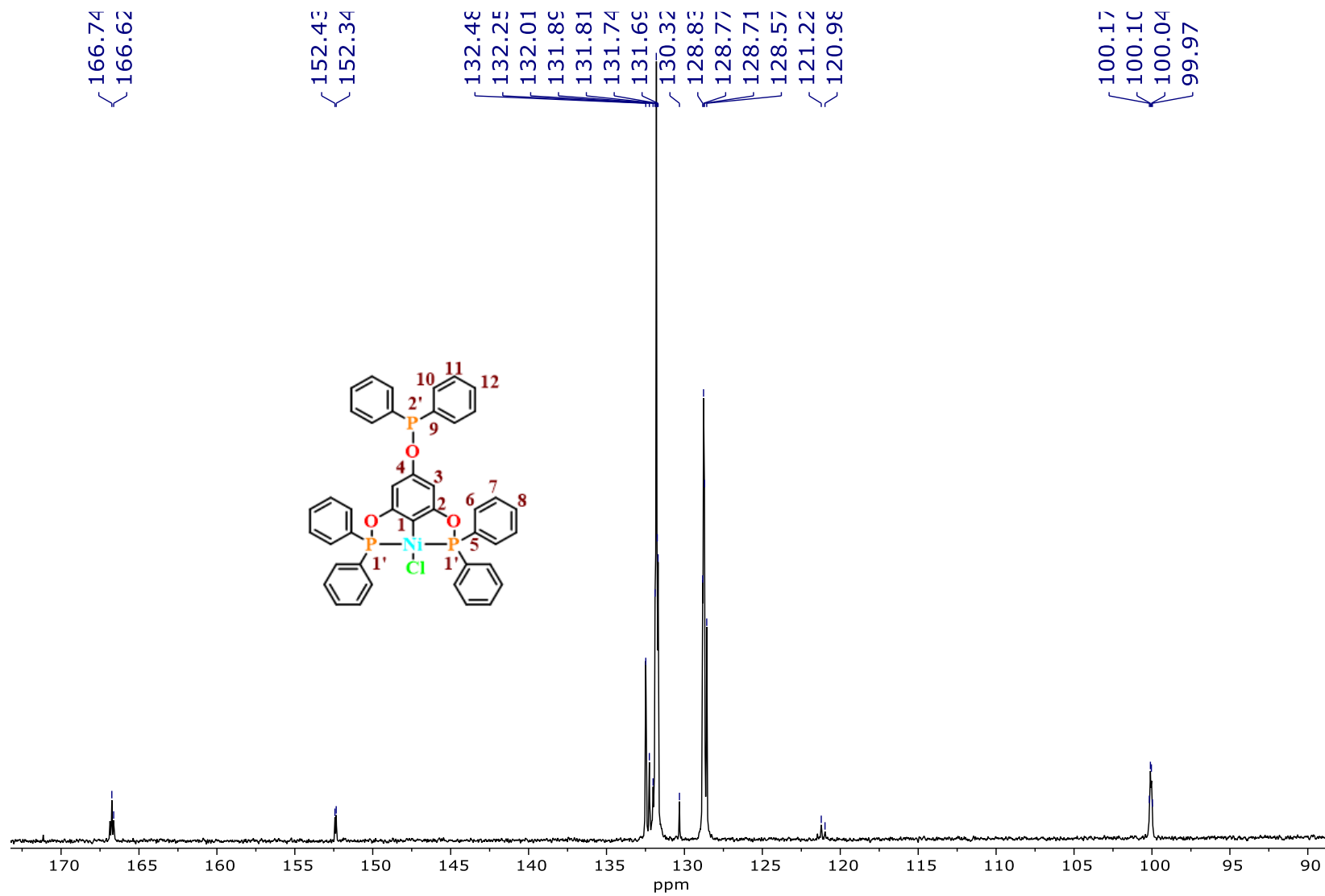


Figura 56. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1ad** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 100.5 MHz.

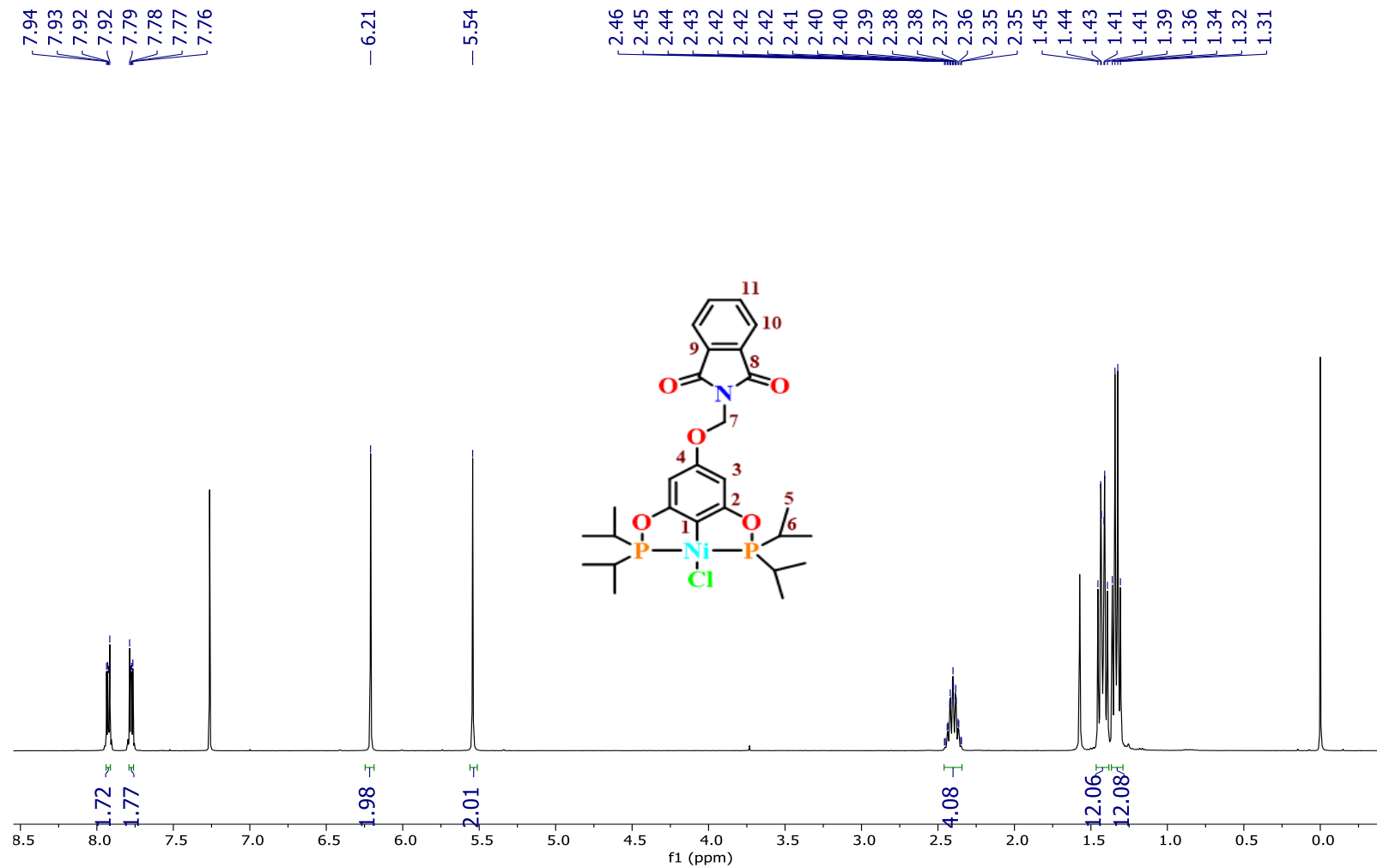


Figura 57. Espectro RMN de ^1H del compuesto **2aa** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 400 MHz .

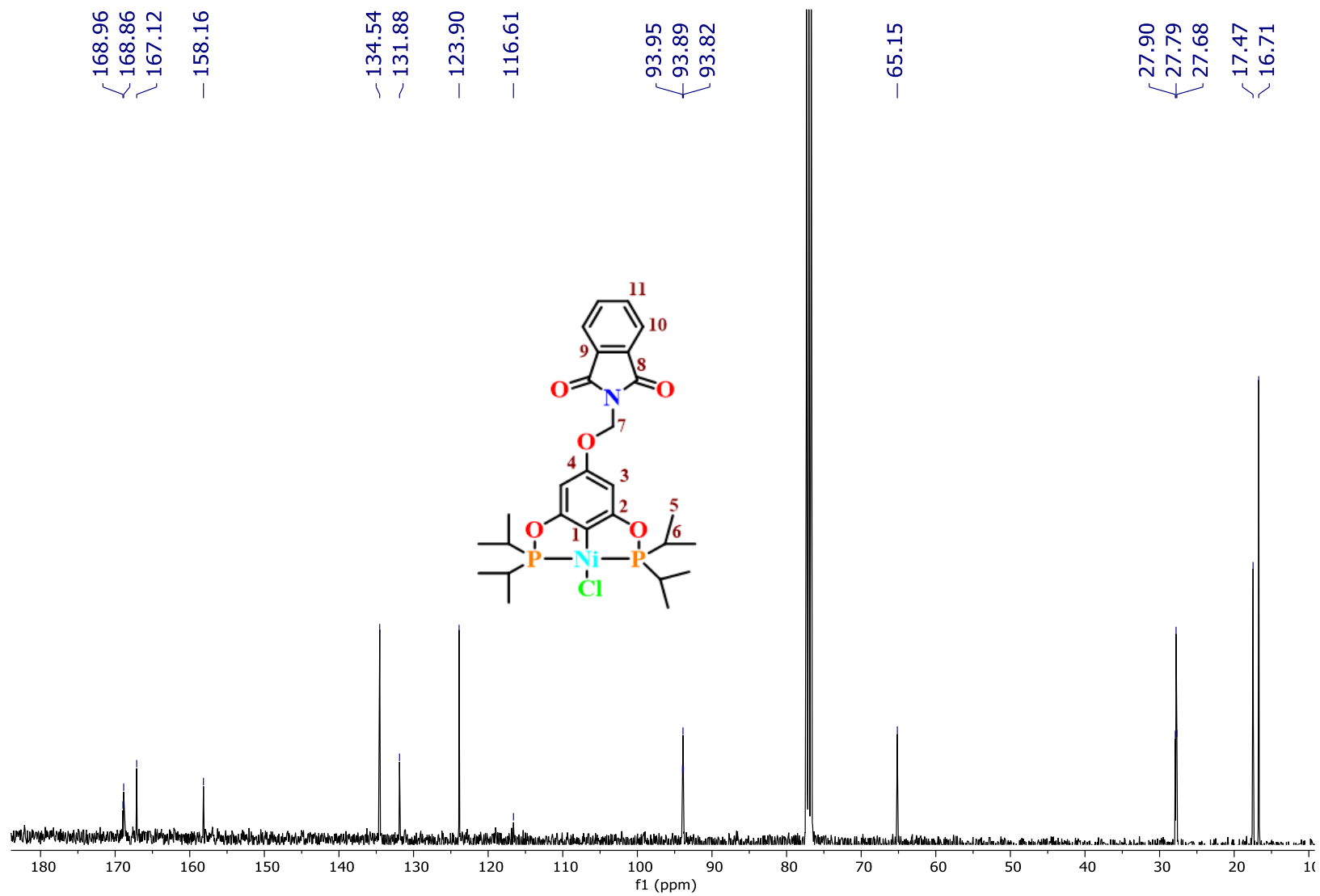


Figura 58. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2aa** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 100.5 MHz

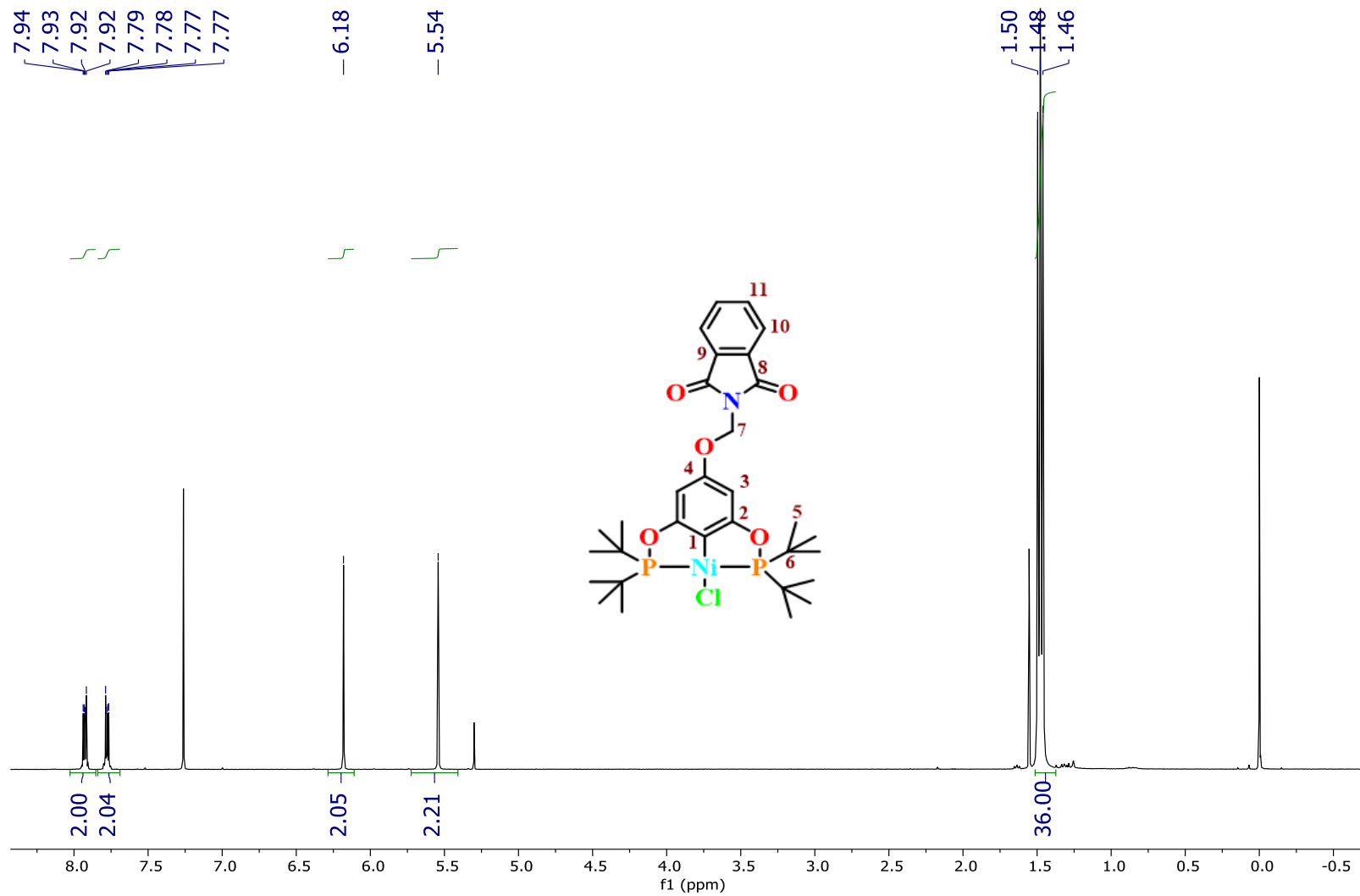


Figura 59. Espectro RMN de ^1H del compuesto **2ab** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 400 MHz .

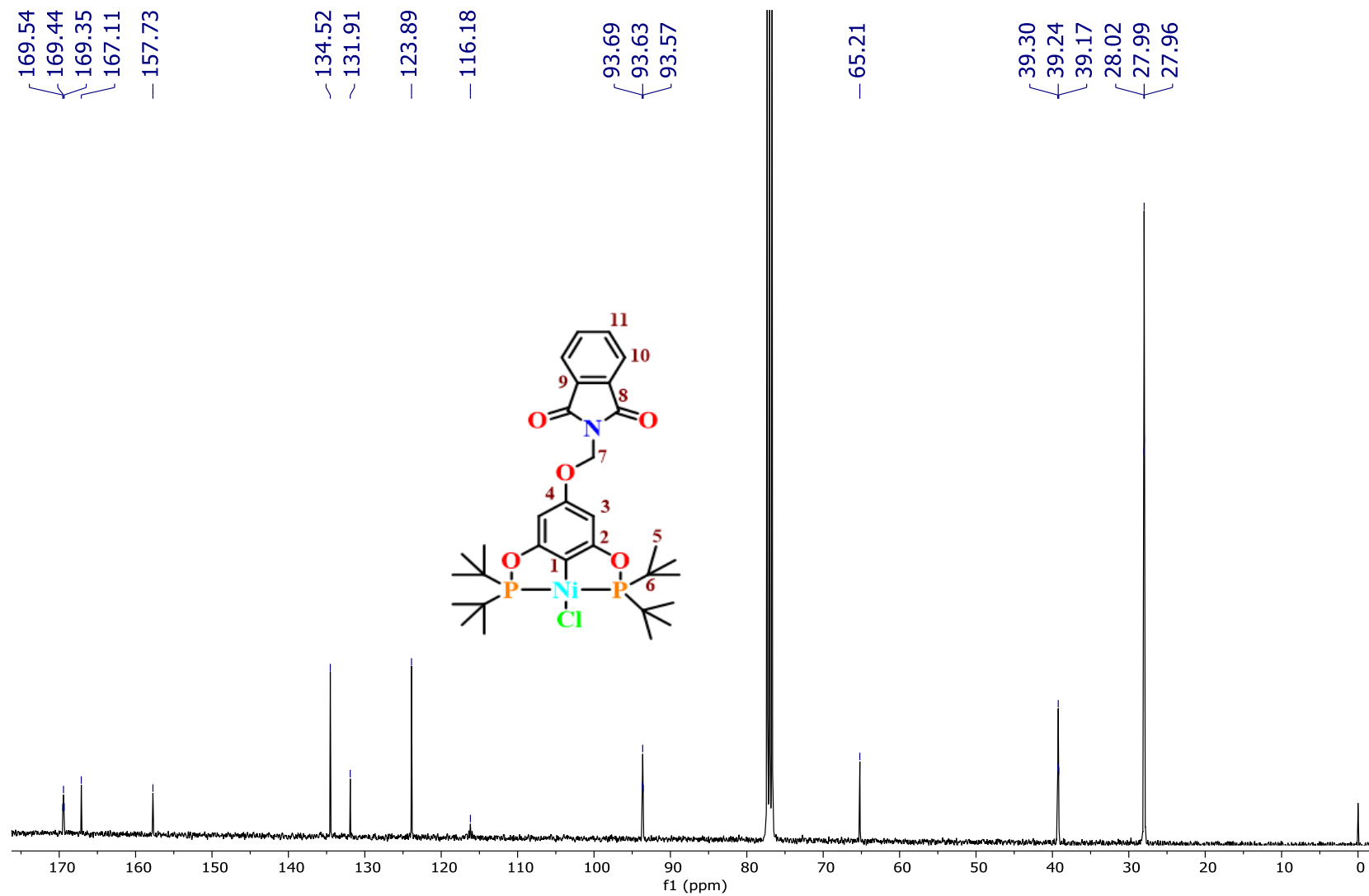


Figura 60. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2ab** CDCl_3 , 25 °C., 100.5 MHz

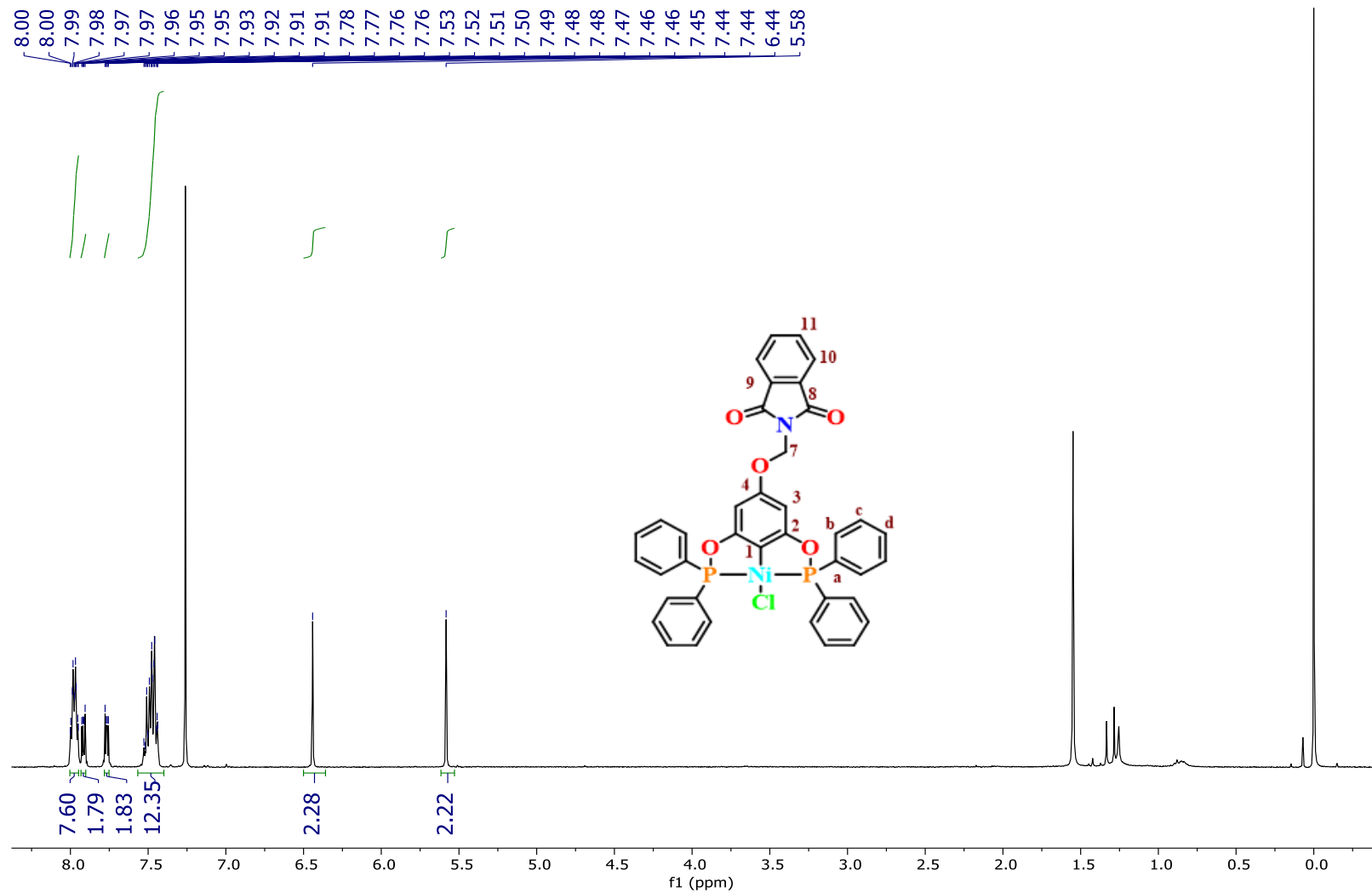


Figura 61. Espectro RMN de ^1H del compuesto **2ac** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 400 MHz .

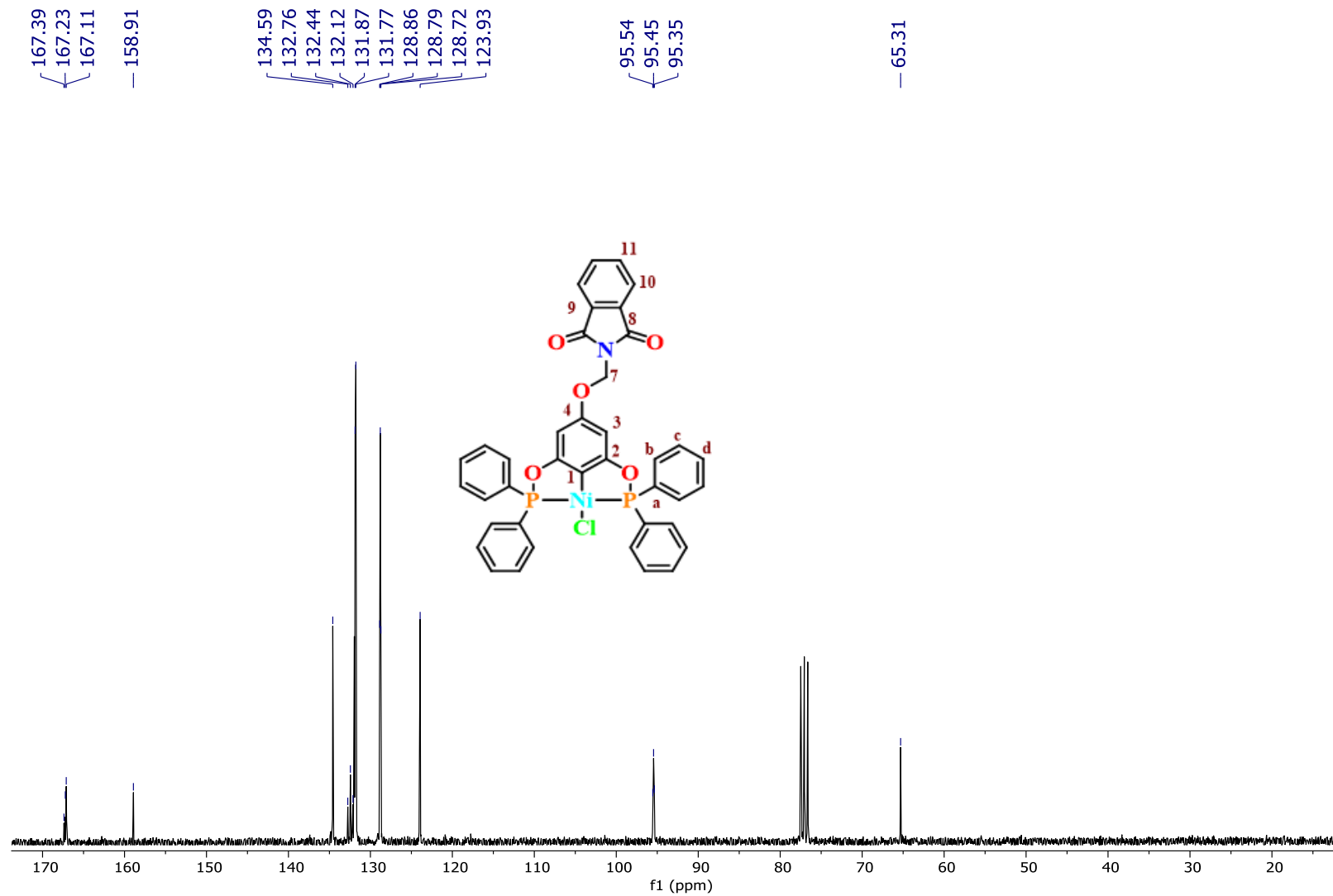


Figura 62. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2ac** CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$., 100.5 MHz

Anexo IV

Superficies de Hirshfeld y diagramas de huella dactilar

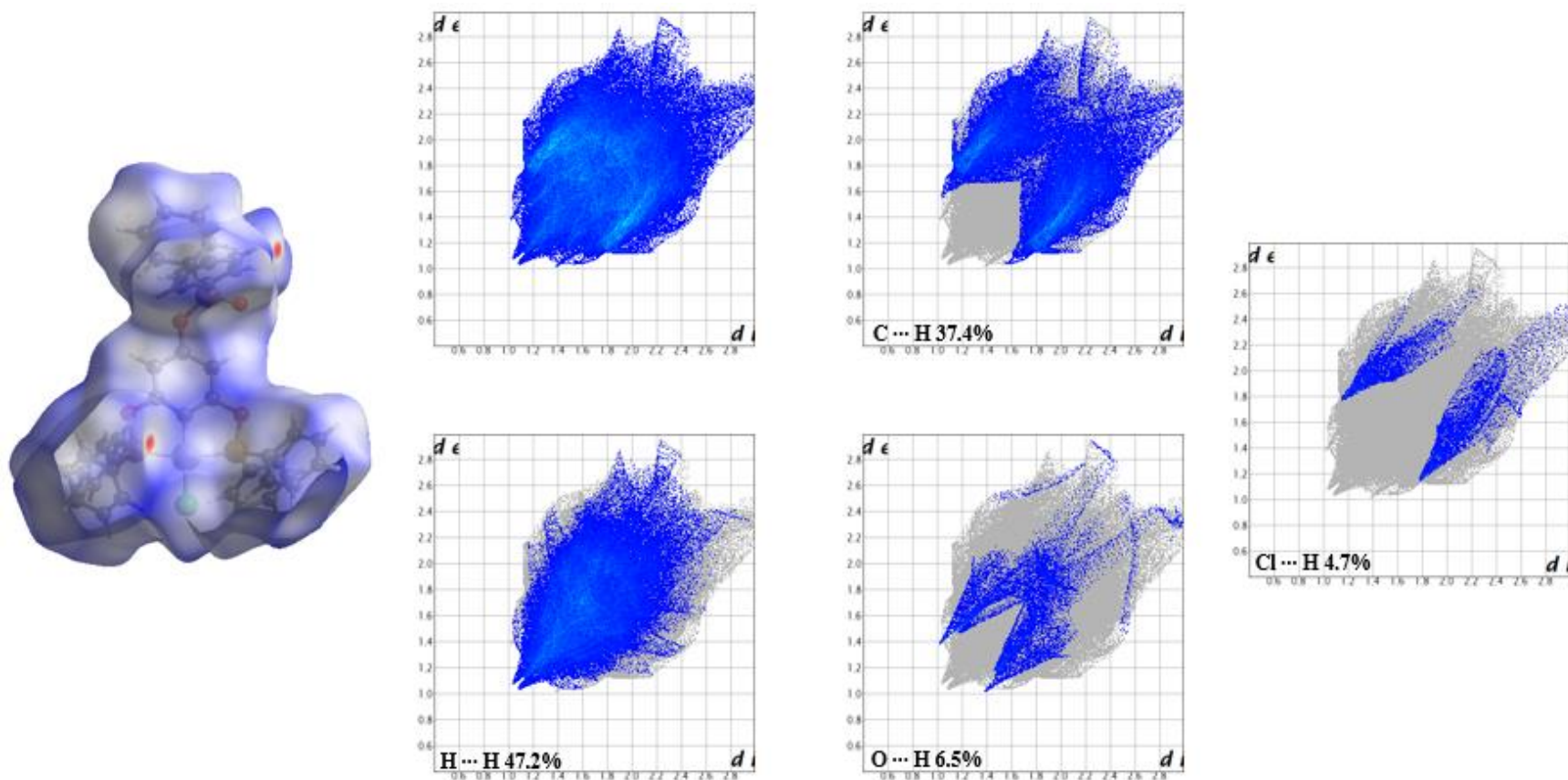


Figura 63. Superficie de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar de las interacciones $O \cdots H$, $H \cdots H$, $Cl \cdots H$ y $C \cdots H$ del compuesto **1ad**.

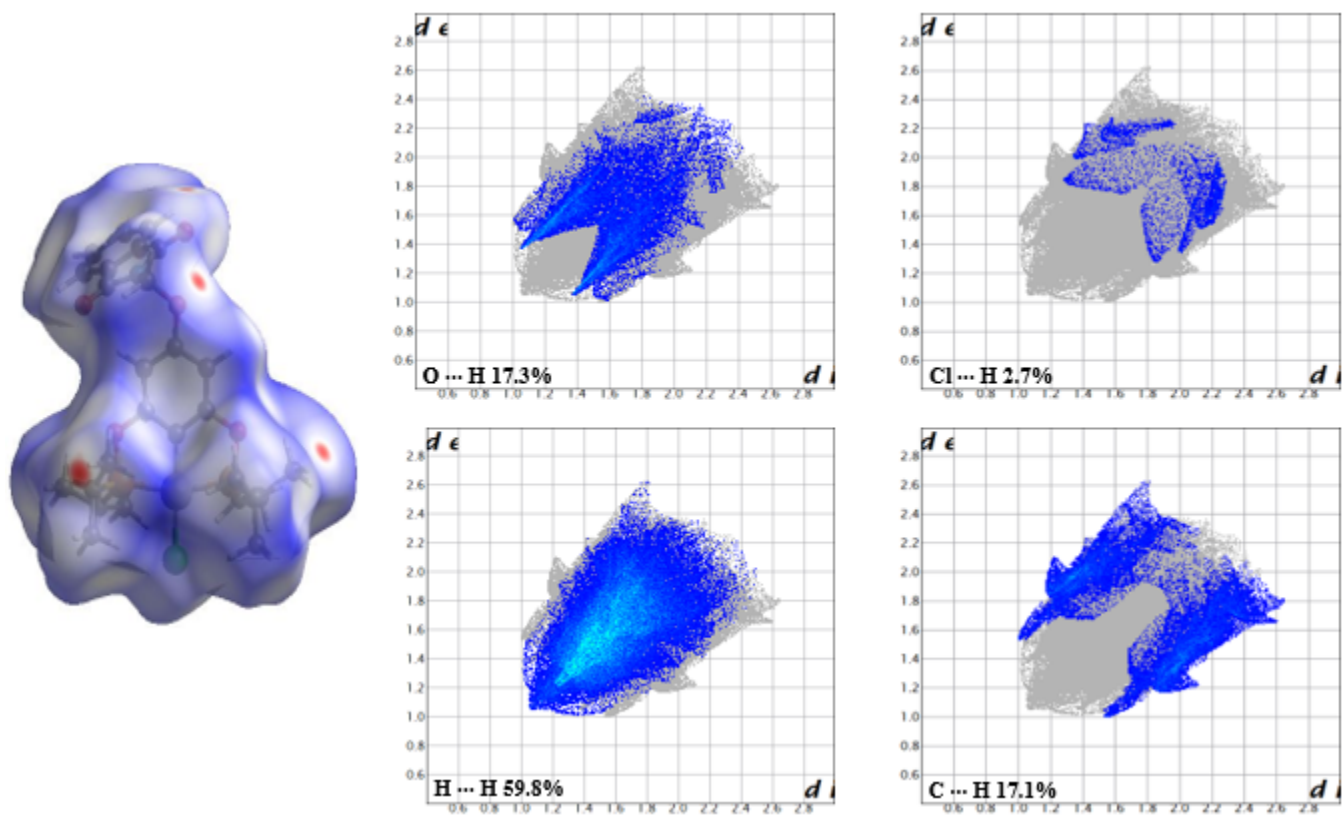


Figura 64. Superficie de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar de las interacciones O...H, H...H, Cl...H y C...H del compuesto **2aa**.

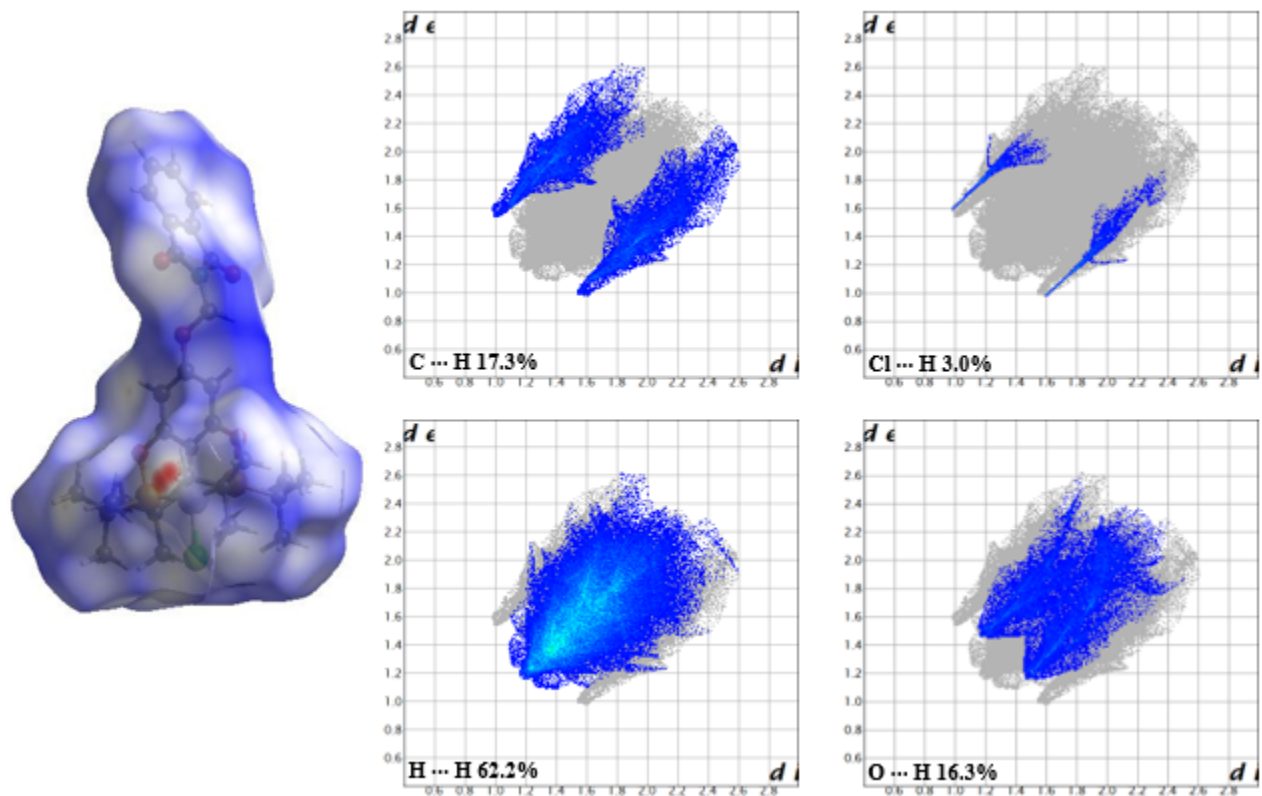


Figura 65. Superficie de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar de las interacciones O...H, H...H, Cl...H y C...H del compuesto **2ab**.

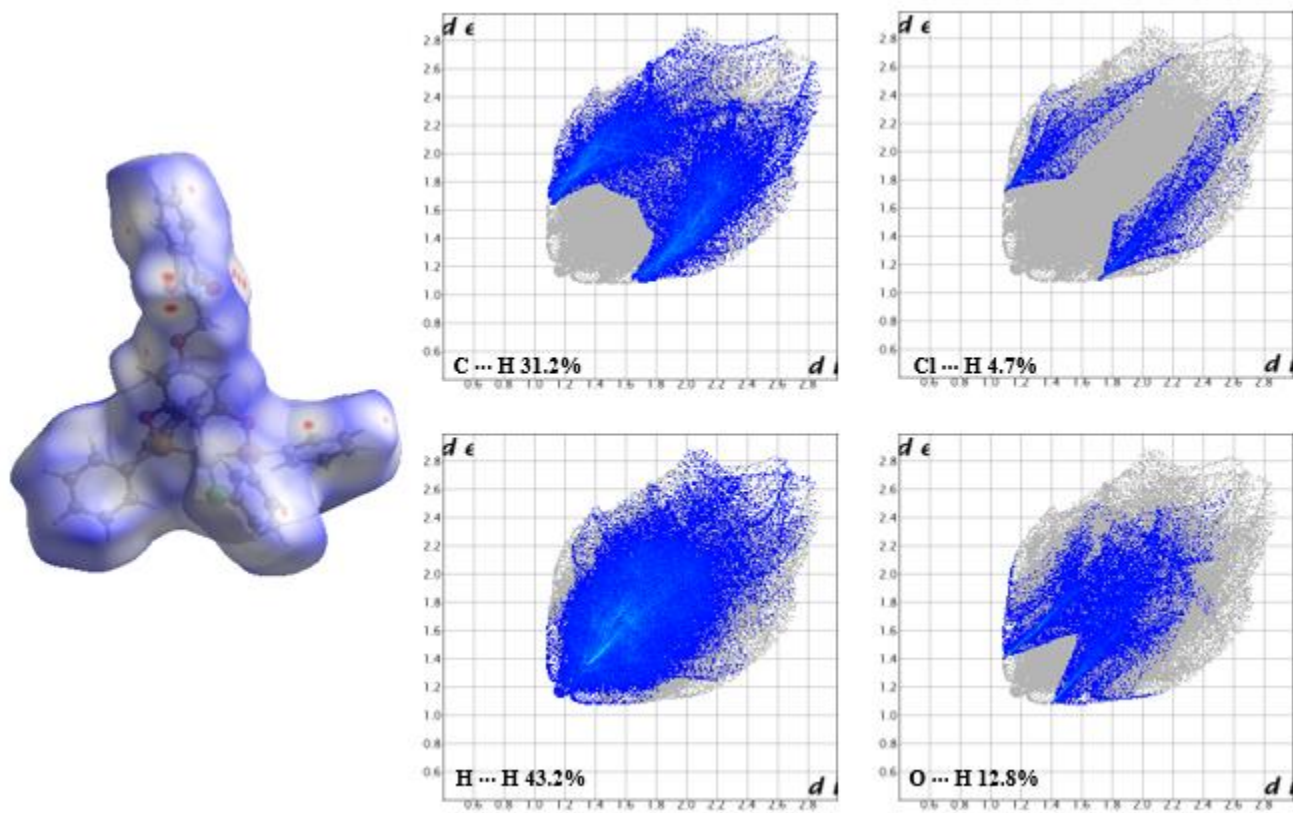


Figura 66. Superficie de Hirshfeld y diagrama de huella dactilar de las interacciones O...H, H...H, Cl...H y C...H del compuesto **2ac**.

Anexo V

Tabla de datos cristalográficos

Tabla 7. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **1ad**

1ad		
Fórmula empírica	C ₄₂ H ₃₂ ClNNiO ₄ P ₃	
Peso molecular (uma)	787.74	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 18.950(3) Å	α = 90°
	b = 16.822(2) Å	β = 93.811(4)°
	c = 11.5588(14) Å	γ = 90°
Volumen	3676.6(8) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.423 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.774 mm ⁻¹	
F (000)	1624	
Tamaño del cristal	0.394 x 0.170 x 0.086 mm ³	
Rango θ para la colección de datos	2.343 a 25.379°	
Rango de los índices	-22 ≤ h ≤ 22, -18 ≤ k ≤ 20, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflexiones colectadas	38672	
Reflexiones independientes	6736 [R(int) = 0.0426]	
Completitud para θ = 25.242°	99.9%	
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes	
Máx. y mín. de transmisión	0.7452 y 0.6444	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos/Restricciones/Parámetros	6736 / 0 / 460	
Calidad de ajuste de F²	1.110	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0414, wR2 = 0.0811	
índices R (todos los datos)	R1 = 0.0529, wR2 = 0.0875	
Diferencia mayor pico/hueco	0.461 y -0.303 e.Å ⁻³	

Tabla 8. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **2aa**

2aa		
Fórmula empírica	C ₂₇ H ₃₆ ClNiO ₅ P ₂	
Peso molecular (uma)	610.67	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.2574(4) Å	α = 89.739(5)°
	b = 11.5280(8) Å	β = 76.201(5)°
	c = 15.9268(8) Å	γ = 76.225(5)°
Volumen	1427.79(15) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.420 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.922 mm ⁻¹	
F (000)	640	
Tamaño del cristal	0.550 x 0.350 x 0.290 mm ³	
Rango θ para la colección de datos	3.460 a 29.532°	
Rango de los índices	-10 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, -22 ≤ l ≤ 21	
Reflexiones colectadas	21794	
Reflexiones independientes	6923 [R(int) = 0.0426]	
Completitud para θ = 25.242°	99.2%	
Corrección de absorción	Analítico	
Máx. y mín. de transmisión	0.782 y 0.664	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos/Restricciones/Parámetros	6923 / 0 / 342	
Calidad de ajuste de F²	1.083	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0368, wR2 = 0.0792	
índices R (todos los datos)	R1 = 0.0539, wR2 = 0.0905	
Diferencia mayor pico/hueco	0.324 y -0.446 e.Å ⁻³	

Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **2ab**

2ab		
Fórmula empírica	C ₃₁ H ₄₄ ClNiO ₅ P ₂	
Peso molecular (uma)	666.77	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.0054(4) Å	α = 90°
	b = 27.8419(12) Å	β = 103.937(5)°
	c = 14.9413(7) Å	γ = 90°
Volumen	3232.2(3) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.370 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.821 mm ⁻¹	
F (000)	1408	
Tamaño del cristal	0.450 x 0.290 x 0.250 mm ³	
Rango θ para la colección de datos	3.573 a 29.403°	
Rango de los índices	-7<=h<=10, -38<=k<=27, -20<=l<=17	
Reflexiones colectadas	17128	
Reflexiones independientes	7549 [R(int) = 0.0352]	
Completitud para θ = 25.242°	99.6%	
Corrección de absorción	Analítico	
Máx. y mín. de transmisión	0.829 y 0.749	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos/Restricciones/Parámetros	7549 / 0 / 382	
Calidad de ajuste de F²	1.054	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0799	
índices R (todos los datos)	R1 = 0.0532, wR2 = 0.0880	
Diferencia mayor pico/hueco	0.541 y -0.506 e.Å ⁻³	

Tabla 10. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **2ac**.

2ac		
Fórmula empírica	C ₃₉ H ₂₈ ClNiO ₅ P ₂	
Peso molecular (uma)	646.72	
Temperatura	120(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.7072(3) Å	α = 84.987(2)°
	b = 9.4954 (4) Å	β = 80.985(2)°
	c = 22.8387(10) Å	γ = 67.538(2)°
Volumen	1722.67(12) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.44 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.780 mm ⁻¹	
F (000)	768	
Tamaño del cristal	0.369 x 0.231 x 0.155 mm ³	
Rango θ para la colección de datos	2.322 a 25.391°	
Rango de los índices	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -27 ≤ l ≤ 27	
Reflexiones colectadas	22789	
Reflexiones independientes	6336 [R(int) = 0.0352]	
Completitud para θ = 25.242°	99.9%	
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalente	
Máx. y mín. de transmisión	0.7452 y 0.6734	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²	
Datos/Restricciones/Parámetros	6336 / 0 / 442	
Calidad de ajuste de F²	1.088	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0459, wR2 = 0.0905	
índices R (todos los datos)	R1 = 0.0642, wR2 = 0.0982	
Diferencia mayor pico/hueco	0.487 y -0.222 e.Å ⁻³	