



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Síntesis y caracterización de complejos tipo pinza POCOP *m*-funcionalizados de Ni(II)

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. JHON SEBASTIAN OVIEDO ORTIZ

TUTOR

Dr. DAVID MORALES MORALES  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CDMX, 2022



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Síntesis y caracterización de complejos tipo pinza POCOP *m*-  
funcionalizados de Ni(II)**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. JHON SEBATIAN OVIEDO ORTIZ**



Ciudad de México, 2022.

## **JURADO ASIGNADO**

<b>Presidente</b>	Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens	Facultad de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dra. Larissa Alexandrova	Instituto de Inv. En Materiales, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Daniel Mendoza Espinosa	Área Académica de Química, UAEH
<b>Secretario</b>	Dr. Manuel José Amézquita Valencia	Instituto de Química, UNAM

---

### **Sustentante**

Q. Jhon Sebastian Oviedo Ortiz

---

### **Tutor**

Dr. David Morales Morales

Este trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio de Inorgánica 3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la asesoría del Dr. David Morales Morales; con financiamiento del CONACYT.

Los resultados obtenidos fueron presentados en los siguientes eventos:

- Simposio 2021 del Instituto de Química  
Cartel, “*Síntesis de complejos no-simétricos de Ni(II) tipo POCOP y su reactividad para la obtención de diversos derivados*” [Presencial] Ciudad de México, México, 2021.
- 8th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry  
Cartel, “Synthesis and characterization of *m*-Functionalized POCOP-Ni(II) pincer compounds” [En línea] 10-11, Marzo, 2022
- Groupe d'étude de chimie organométallique (GECOM) et de la Concertation en chimie de coordination (CONCOORD)  
Cartel, “Synthesis and characterization of *m*-Functionalized POCOP-Ni(II) pincer compounds” [Presencial] Sévrier, Francia, 2-6 Mayo, 2022

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por su calidad de docentes y personal, que trabaja día a día por mejorar la sociedad a nivel científico y ético.

Al Instituto de Química, por la incondicionalidad en la toma de las muestras que fueron de importancia para la elucidación de los compuestos y mi aprendizaje. Gracias

Al CONACYT por la beca otorgada con No. 1086309 para culminar mi proyecto en el posgrado en ciencias químicas y al programa de apoyo a los estudios de posgrado (PAEP) por apoyarme en el congreso internacional.

A mi tutor David Morales Morales por concederme el honor de trabajar en su laboratorio, la confianza, amistad, sabiduría, experiencia, risas y consejos. Y al Dr. Ernesto Rufino Felipe por permitirme brindarme su amistad, conocimiento, asesorías y momentos de risas inolvidables.

A los miembros del jurado Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens, Dr. José Norberto Farfán García, Dra. Larissa Alexandrova, Dr. Daniel Mendoza Espinosa, Dr. Manuel José Amézquita Valencia, por las observaciones y sugerencias hechas con el fin de mejorar académicamente.

A mi equipo y amigos de trabajo, especialmente: Sebastian Serrano, Andrés Amaya, Camilo Restrepo, Elkin Sánchez, Perla García, Isabel Murillo, Moisés Vera, Arturo Sánchez, Antonino Arenaza, Bertín Ansaldo, Claudia Villamizar y demás amigos por los consejos, enseñanzas, tolerancias y por tantos tiempos de calidad que viví junto a ellos.

A Ashly Huidobro Zavaleta, por su amor, amistad, enseñanzas académicas y emocionales.

De antemano, agradecer a mi madre María Limbania Ortiz Cano, por el amor incondicional y el apoyo a nivel emocional. Ella fue la razón de alcanzar otro de mis tantos sueños. A mi Hermano Freider Ronaldo Montilla Ortiz, por la compañía, las enseñanzas de humildad, solidaridad que han marcado mi vida. Igualmente, a mis familiares que estuvieron pendientes de estar en el exterior especialmente a mis abuelos Edgar Oviedo y Marcelina Guevara, tíos Pedro Ortiz, Arelis Ortiz y Marcela Oviedo.

## Tabla de contenido

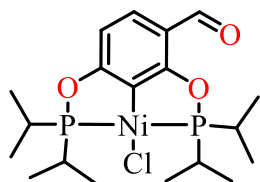
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes .....	3
2.1 Compuestos tipo pinza .....	3
2.2 Síntesis de los complejos pinza .....	6
2.3 Compuestos tipo pinza POCOP .....	9
2.4 Compuestos pinza no simétricos.....	10
2.5 Compuestos tipo pinza con actividad anticancerosa .....	16
3. Hipótesis y Objetivos.....	19
3.1 Hipótesis .....	19
3.2 Objetivo General .....	19
3.3 Objetivos específicos .....	19
4. Resultados y discusión .....	20
4.1 Síntesis de los precursores pinza.....	20
4.1.1 Caracterización de los complejos pinza 1-Ni .....	21
4.2 Síntesis de la serie de complejos imina 2a-Ni, 2b-Ni y 2c-Ni .....	29
4.2.1 Caracterización de los complejos pinza 2-Ni .....	30
4.3 Análisis por difracción de rayos X de los complejos 1-Ni (a-c) y 2a-Ni.....	37
4.4 Síntesis de los complejos de adición de la serie 3-Ni (a-c) y 4-Ni (a-c).....	43
4.4.1 Caracterización de los complejos de adición 3-Ni(a-c) y 4(a-c).....	48
4.5 Análisis cristalográfico de los complejos 3a-Ni, 4b-Ni y 4c-Ni .....	57
5. Evaluación biológica .....	64
6. Conclusiones .....	67
7. Sección experimental.....	68
7.1 Reactivos e instrumentación.....	68
7.2 síntesis de la serie de compuestos 1-Ni(a-c).....	68
7.3 Síntesis de los compuestos funcionalizados con fragmento de <i>n</i> -propilamina 2-Ni(a-c). 70	
7.4 Síntesis de los complejos de adición 3-Ni(a-c) y 4-Ni(a-c) a partir de ImOH <sub>2</sub> .....	72
7.5 Síntesis de los complejos de adición 3-Ni(a-c) y 4-Ni(a-c) a partir de 1-Ni .....	73
7.6 Evaluación citotóxica .....	75
8. Referencias.....	77
9. Anexos .....	85

## Lista de abreviaturas

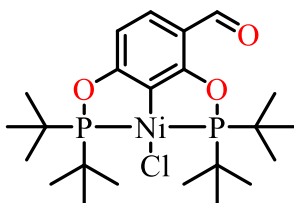
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
Ph	fenilo
°C	grados Celsius
g	gramos
min	minutos
mL	militros
mmol	milimol
eq	equivalentes
ppm	partes por millón
R	sustituyente orgánico
PM	peso molecular
eq	equivalentes
IR	infrarrojo
$\nu$	frecuencia vibracional
W	Watts
DART <sup>+</sup>	Análisis directo en tiempo real
M <sup>+</sup>	ión molecular
m/z	relación masa/carga
$\delta$	desplazamiento químico
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Hz	Hertz
RMN- <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1
RMN- <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- <sup>31</sup> P	resonancia magnética nuclear de fósforo 31
DRX	difracción de rayos X



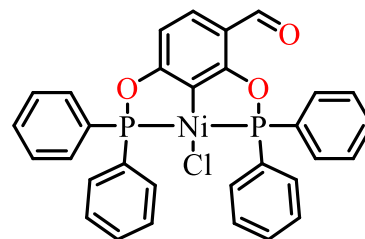
## Índice de compuestos sintetizados



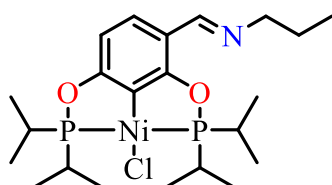
**1a-Ni**



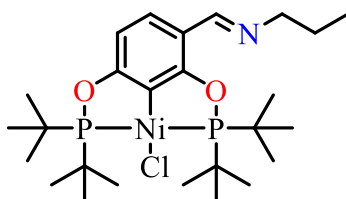
**1b-Ni**



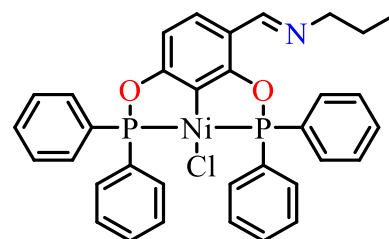
**1c-Ni**



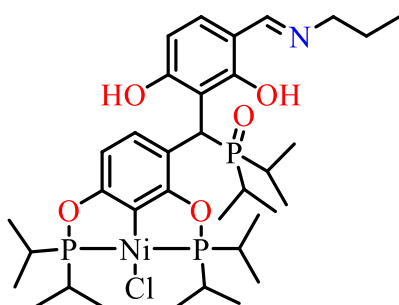
**2a-Ni**



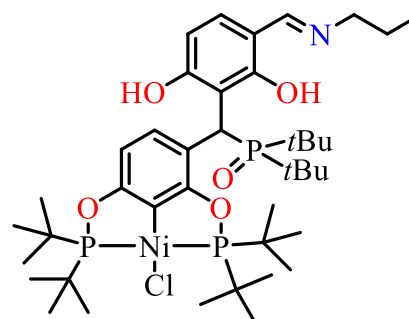
**2b-Ni**



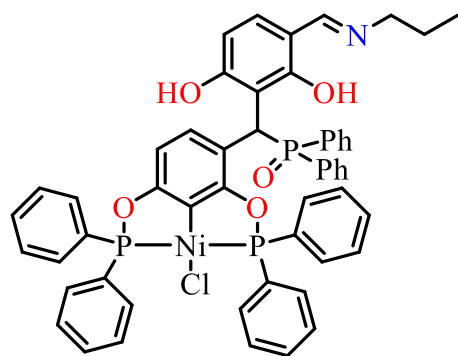
**2c-Ni**



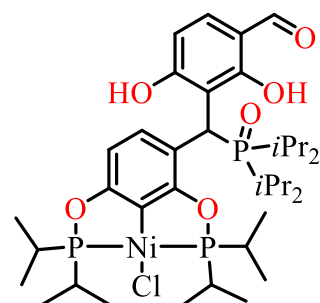
**3a-Ni**



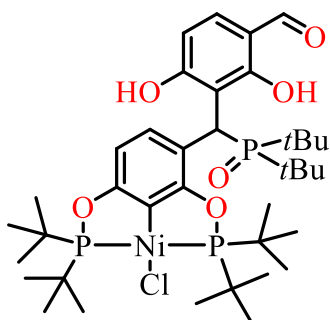
**3b-Ni**



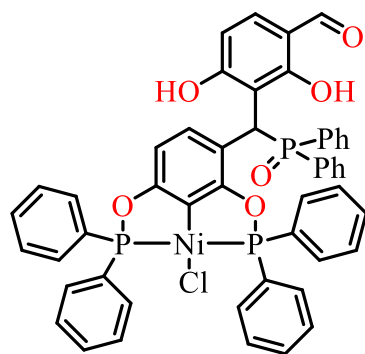
**3c-Ni**



**4a-Ni**



**4b-Ni**



**4c-Ni**

## 1. Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades que involucra el crecimiento anormal de las células en cualquier parte del cuerpo.<sup>1</sup> En los últimos años, esta enfermedad ha sido la segunda causa de mortalidad en el mundo con cerca de 10 millones de defunciones en el 2020. Siendo el cáncer de mayor incidencia el de estómago, mama, pulmón, colon, próstata y leucemia.<sup>2</sup> Las terapias empleadas para tratar esta enfermedad son cirugía oncológica, radioterapia y quimioterapia, siendo esta última el tratamiento más usado y consiste en la administración de derivados orgánicos (tamoxifeno, dacarbazina, anastrozol) o metalofármacos derivados del platino (carboplatino, cisplatino, oxaliplatino).<sup>3</sup> Sin embargo, una de las desventajas de estos compuestos es su escasa especificidad, además de los efectos adversos como emetógeno, ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.<sup>4</sup> Por esta razón, se continúa con el desarrollo de nuevos metalofármacos que sean más efectivos y selectivos con mínimos efectos secundarios.

Los metales de transición más empleados para esto han sido Ru, Au, Os y Pd usando una gran variedad de nuevos ligantes.<sup>5,6,7</sup> Entre los nuevos compuestos, se encuentran los complejos tipo pinza, y más específicamente aquellos que tienen similitud con el Pt como son los metales del grupo 10, ya que presentan configuraciones  $d^8$  y geometrías cuadrado planas.<sup>8,9,10</sup> Además, una de las estrategias para potencializar la actividad anticancerosa de un metalofármaco es introducir fragmentos que ya presentan actividad biológica.<sup>11,12</sup> Un ejemplo de esto, es el trabajo reportado en el grupo de Van Koten,<sup>13</sup> en donde se sintetizó un compuesto pinza NCN Pt(II) incorporando un fragmento de tamoxifeno.

Entre los compuestos pinza con mayor versatilidad, se encuentran los tipo POCOP, por su facilidad de síntesis y sencillas para modificarlos.<sup>14,15,16,17</sup> Un ejemplo, es el trabajo realizado por el grupo de Morales-Morales,<sup>18</sup> donde preparó y funcionalizó una variedad de complejos pinza POCOP *para*-hidroxisustituidos por un grupo ester. Por lo que existe un interés, en el desarrollo de nuevos compuestos con un grupo funcional que facilite posteriormente la modificación. Uno de estos, es el grupo carbonilo que ha mostrado tener

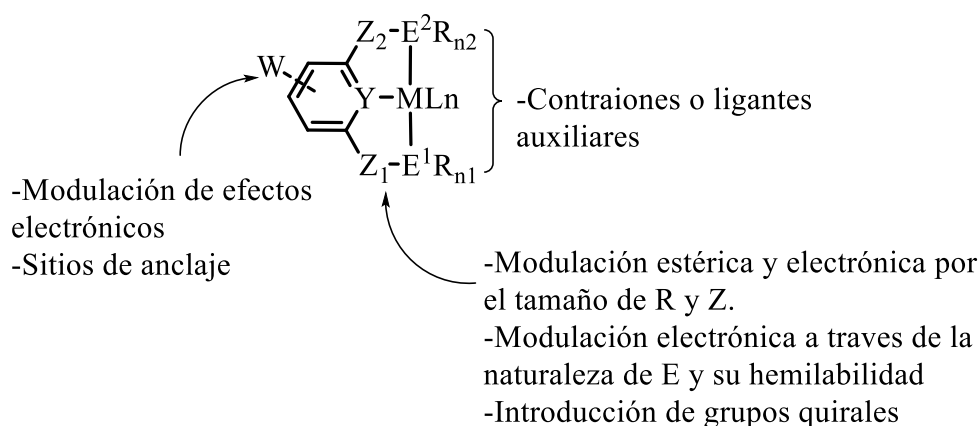
una diversidad de transformaciones orgánicas. Además de encontrarse naturalmente en proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos.<sup>19,20,21</sup> El estudio en los compuestos pinza se han centrado principalmente en los sistemas simétricos. No obstante, sus análogos no simétricos a pesar de ser poco explorados, han mostrado tener diferente reactividad debido a que se puede modular electrónicamente y estéricamente uno de sus sitios de coordinación.<sup>22,23,24,25</sup>

Debido a todo lo anterior, en este trabajo se planteó la síntesis de complejos POCOP no simétricos de Ni(II) derivados del 2,4-dihidroxibenzaldehído y funcionalizarlos con *n*-propilamina con la finalidad de evaluar su actividad citotóxica.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Compuestos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza contienen un ligante tridentado que se une al metal de forma meridional, formando dos metalociclos, los cuales aportan estabilidad al ser estructuras rígidas. La fórmula general para estos complejos es  $[M(E^1YE^2)L]$ . Los átomos  $E^1$  y  $E^2$  usualmente son grupos neutros donadores de dos electrones (C, P, S, N). El átomo central (Y), puede ser un átomo de carbono aniónico o nitrógeno neutro de un grupo aromático o de una cadena alifática. Finalmente, L es un ligante auxiliar (Esquema 1).<sup>26,27</sup>



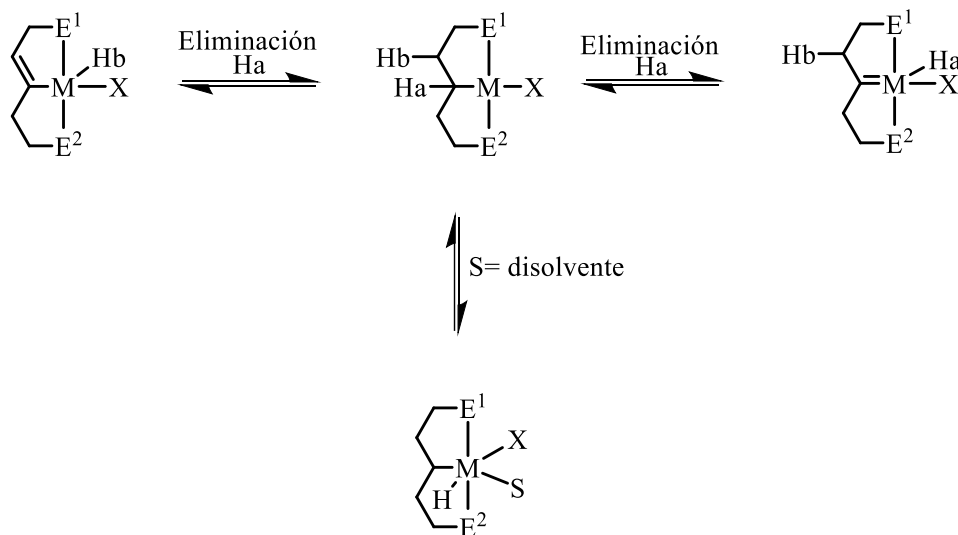
**Esquema 1.** Fórmula general de los complejos tipo pinza.

Este sistema permite fácilmente modular las propiedades electrónicas y estéricas de los ligantes, las cuales pueden ser:

- E: La naturaleza del átomo donador determinará si existe hemilabilidad en el compuesto tipo pinza.
- $R_n$ : Es un sustituyente, el cual puede modular el efecto estérico, y si presenta grupos donadores o atractores, modificará las propiedades electrónicas del metal.

- c)  $L_n$ : La introducción de diferentes ligantes auxiliares modificará la reactividad del centro metálico.
- d) Z: Es el espaciador, el cual dependiendo del tipo de conector Z-E indicara el tamaño de los metalociclos.
- e) W: Es un sustituyente que, dependiendo de la naturaleza, puede actuar como un sitio de anclaje a una matriz o soporte.

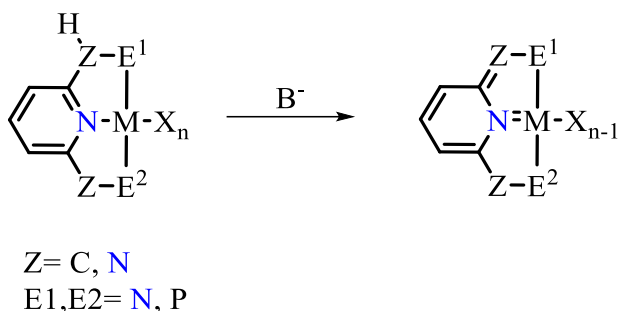
Los compuestos pinza conteniendo un esqueleto alifático son poco estables debido a que la reactividad del metal se ve incrementada por la donación electrónica tipo  $\sigma$  del enlace C  $sp^3$ -M, lo que lleva a la activación C-H de los hidrógenos  $\alpha$  y  $\beta$  provocando oxidaciones intermoleculares o incluso activaciones C-H del disolvente (Esquema 2).<sup>28,29</sup>



**Esquema 2.** Tipo de oxidaciones de los complejos pinza teniendo como ligante un esqueleto alquilo.

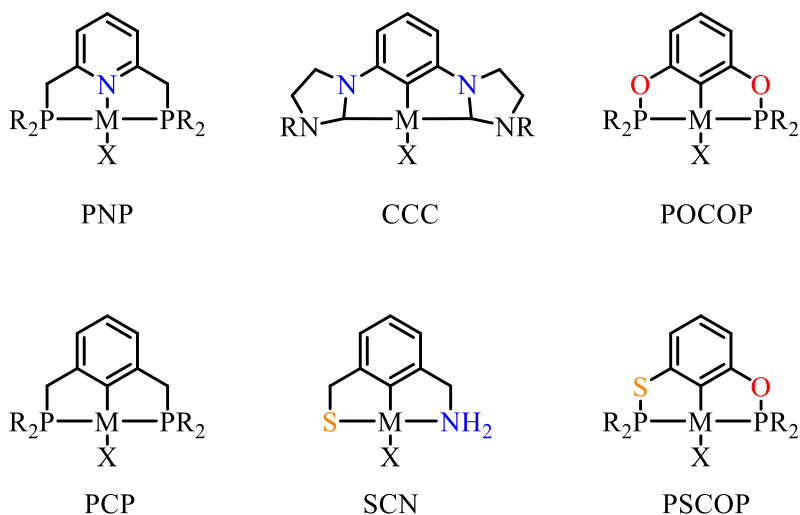
Por otra parte, los compuestos con un esqueleto aromático generalmente son derivados de piridina o arilo.<sup>30</sup> En el caso de los derivados de piridina, estos son difíciles de manipular debido a que los brazos bencílicos experimentan acidez por parte del efecto inductivo del nitrógeno, generando reacciones de desaromatización (Esquema 3).<sup>31,32,33,34</sup> En cambio, para los complejos con arilo, el enlace metal carbono  $sp^2$  es más fuerte a causa del carácter donador otorgado por la carga del átomo de carbono, promoviendo una estabilización

adicional. Como resultado del carácter covalente que brinda el sistema arilo, la acidez por parte de los brazos bencílicos es mucho menor, por lo que, se requieren bases más fuertes para la desaromatización.<sup>35,36</sup>



**Esquema 3.** Desaromatización por parte de los complejos pinza derivados de piridina.

Los grupos espaciadores Z en las pinzas pueden contener grupos alifáticos, heterocíclicos o heteroátomos (O, S, N), donde el número de miembros varía el tamaño de los metalociclos, siendo los más comunes los de cinco a seis miembros. Actualmente, existe una variedad de compuestos tipo pinza, para diferenciarlos se ha empezado a nombrarlos, teniendo en cuenta los grupos donadores ( $E^1$  y  $E^2$ ), el átomo donador central (**Y**) y en algunos casos los conectores (Z), por ejemplo, PCP, POCOP, PNP y CCC (Figura 1).<sup>27,30</sup>



**Figura 1.** Ejemplos de compuestos pinza con diferentes ligantes arilos.

De los compuestos mencionados anteriormente, la dureza y la blandura por parte de los átomos donadores E juegan un papel importante en la estabilidad. Los ligantes más

empleados para la formación de estos compuestos, son aquellos con átomos donadores de P y S debido a sus propiedades blandas. Es por esto, que se han logrado sintetizar una gran variedad de compuestos con ligantes SR y PR<sub>2</sub>.<sup>37,38</sup> Particularmente, los derivados de fosfinas han sido los donadores más atractivos, debido a la retrodonación por parte del metal a los orbitales sigma de antienlace ( $\sigma^*$ ) del P. Esta transferencia de carga hace que el P sea un buen aceptor  $\pi$  y buen donador sigma ( $\sigma$ ), generando un enlace M-E fuerte.<sup>8,9</sup>

Finalmente, el ligante auxiliar ( $L_n$ ) suele ser un halógeno, principalmente dado que la metalación se realiza con sales precursoras del tipo MX<sub>n</sub> (X=Cl, Br, I). Estos ligantes halógenos son de interés en el área catalítica ya que, al tener un comportamiento iónico, el enlace M-X puede generar un sitio vacante.<sup>39</sup> Otra característica importante, es que permite tener interacciones intermoleculares a través de puentes de hidrogeno o halógeno-halógeno, favoreciendo la cristalización.<sup>40</sup> Además, estos ligantes pueden ser sustituidos fácilmente para modificar las propiedades biológicas, catalíticas y materiales de los complejos iniciales.<sup>41,42,43</sup>

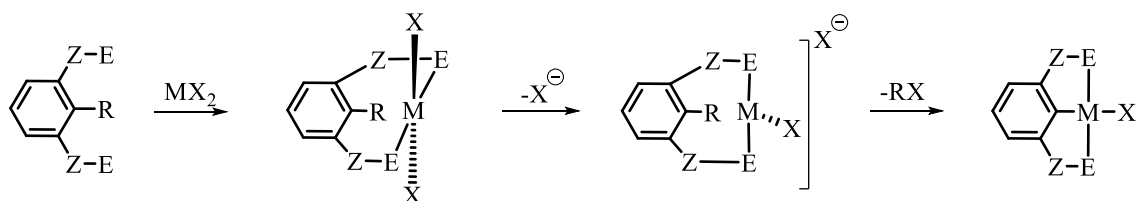
## 2.2 Síntesis de los complejos pinza

En general, existen cuatro diferentes rutas sintéticas para la obtención de los compuestos pinza. Estas rutas son: ciclometalación directa, adición oxidativa, transmetalación y transciclometalación.<sup>26,27,30</sup>

La síntesis por ciclometalación directa es la más simple debido a que emplea sales metálicas del tipo MX<sub>n</sub> y el ligante no requiere modificación. Esta síntesis consiste en la activación del enlace C-R (R= H, CR<sub>3</sub>, SiR<sub>3</sub>) a altas temperaturas y durante largos tiempos de reacción.<sup>39</sup> La formación del complejo se da primero a través de la coordinación de los átomos donadores ( $E^1$  y  $E^2$ ) al metal, seguido de la disociación de un ligante X. Subsecuentemente, la activación del enlace C-R genera los dos metalociclos (Esquema 4). Esta ruta de síntesis ha sido muy usada para metales del grupo 9 (Rh, Ir) y 10 (Ni, Pd, Pt), usando principalmente ligantes con átomos de carácter blando como son P y S. Además,



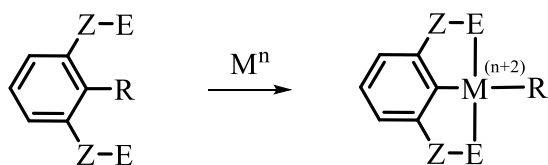
estos han resultado ser más favorables de obtener que los átomos con carácter duro como el N debido a que los enlaces M-P y M-S son más fuertes.<sup>26</sup>



Z= C, N, O  
 E= P, S  
 R= H, CR<sub>3</sub>, SiR<sub>3</sub>  
 X= Cl, Br

#### Esquema 4. Síntesis de compuestos pinza por ciclometalación directa.

La síntesis por adición oxidativa se usa cuando el ligante no es estable térmicamente y experimenta descomposición en presencia de medios ácidos. Como primer paso en esta reacción, primero se activa el enlace C-R por medio de metales con bajos estados de oxidación, aumentando su estado a +2. Como resultado se generan las especies aniónicas C<sup>-</sup> y R<sup>-</sup> que se unen al metal (Esquema 5). Para esta síntesis es necesario usar metales ricos en electrones para activar el enlace C-R, por ejemplo los del grupo 10 y algunos metales del grupo 9 y 8 como Ir(I), Rh(III) y Os(II). Por otro lado, esta estrategia emplea ligantes con átomos duros.<sup>26,44</sup>

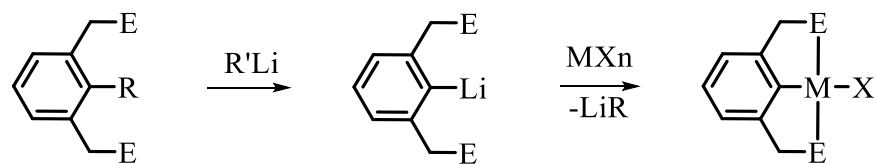


Z= C, N, O  
 E= N, P, S  
 R= Cl, Br, I

#### Esquema 5. Síntesis de compuestos pinza por adición oxidativa.

En la transmetalación, el método consiste en realizar la transferencia de un grupo orgánico o ligante de un metal a otro, a través de la activación del enlace C-R (H, Br, I) usando una base fuerte como el *n*-butil-litio. La desprotonación o intercambio del halógeno genera el

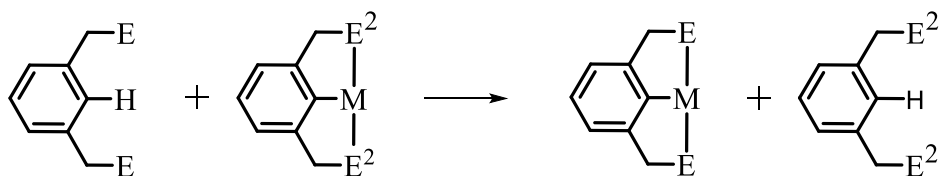
intermediario aril-litio, el cual reacciona con el metal para formar el complejo pinza (Esquema 6). Sin embargo, cuando las especies aril-litio se obtienen a través de precursores C-H, la activación suele darse también en los brazos bencílicos o en las posiciones *orto*, *orto* del ligante arilo. Una forma de contrarrestar estos subproductos es mediante el uso de haluros de arilo, debido a que la reacción de intercambio entre el Li y haluro es cuantitativa. La transmetalación se ha podido lograr con metales del grupo 10 y algunos metales del grupo 9 y 8 como Ir y Ru. De igual manera, esta ruta sintética es muy empleada para ligantes del tipo NC(X)N.<sup>26</sup>



E= N, P, S  
R= H, Cl, Br  
R'=*n*-butil  
X= Cl, Br

**Esquema 6.** Síntesis de compuestos pinza por transmetalación.

Por último, una de las nuevas rutas sintéticas que se ha introducido es la transciclometalación. En esta reacción la activación C-H es mediada por la sustitución de un ligante ciclometalado con grupos donadores duros por otro ligante con grupos donadores blandos. Esta reacción se genera por la fuerza de enlace M-E, siendo más fuerte para átomos blandos como P y S que para átomos duros como N (Esquema 7).<sup>26</sup>

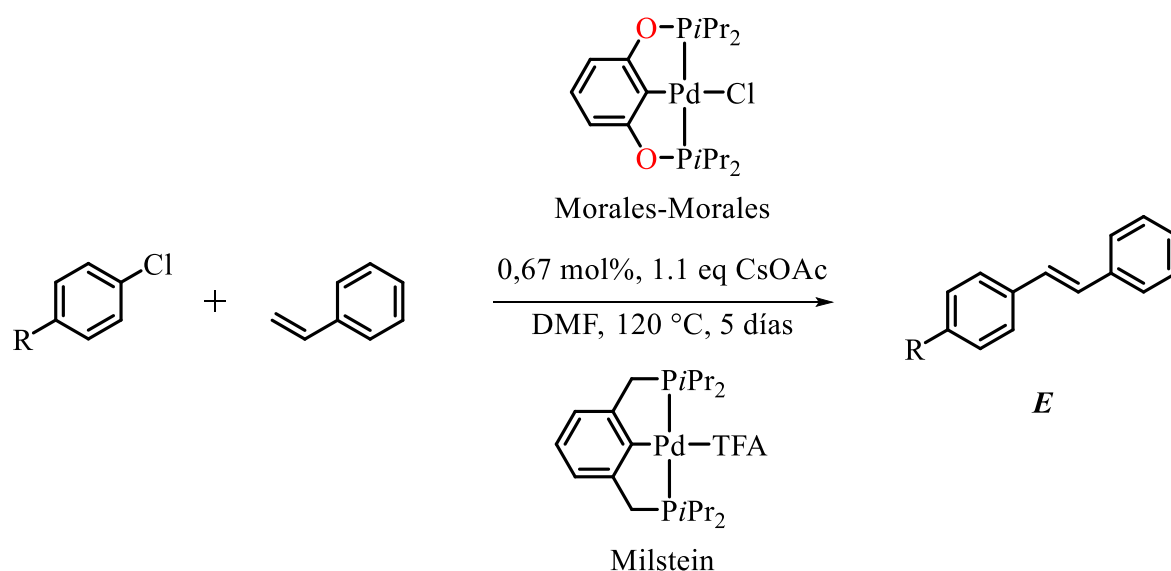


E,E= P, S  
E<sup>2</sup>,E<sup>2</sup>= N

**Esquema 7.** Síntesis de compuestos pinza por transciclometalación.

## 2.3 Compuestos tipo pinza POCOP

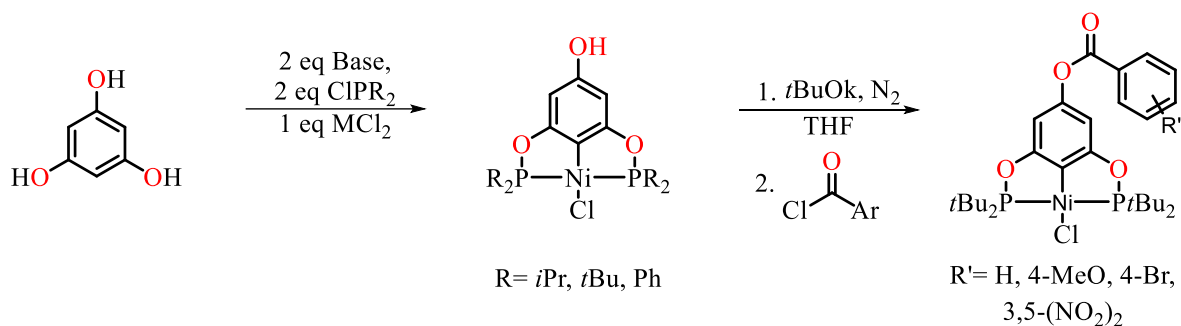
Entre los compuestos pinza que se pueden encontrar en la literatura, los del tipo POCOP han llamado la atención debido a su estabilidad y actividad catalítica.<sup>30,45,46</sup> Estos compuestos POCOP han resultado incluso ser más eficientes que sus análogos PCP al presentar mejores actividades en reacciones de acoplamiento del tipo C-C y C-S.<sup>30,31,47,48,49</sup> Por ejemplo, al comparar las propiedades catalíticas en la reacción de Heck usando el complejo pinza PCP-Pd(II) sintetizado por el grupo de Milstein<sup>50</sup> y el compuesto POCOP-Pd(II) preparado por Morales-Morales,<sup>51</sup> se observó que este último se obtenían rendimientos del 86-99%, selectividad del producto *trans* y temperaturas de reacción menores. De igual manera, este complejo resultó ser más activo para sustratos de clorobenzenos ricos en electrones y estéricamente impedidos (Esquema 8).



**Esquema 8.** Compuesto pinza POCOP empleado en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck

Otras de las ventajas de los complejos pinza POCOP es su facilidad para poder sintetizarlos y modificarlos.<sup>35</sup> La estrategia sintética consiste en obtener el complejo en tan solo dos pasos de reacción, partiendo de derivados de resorcinol.<sup>41</sup> Por otra parte, estos pueden ser modificados con moléculas más complejas sin recurrir a varios pasos de reacción,

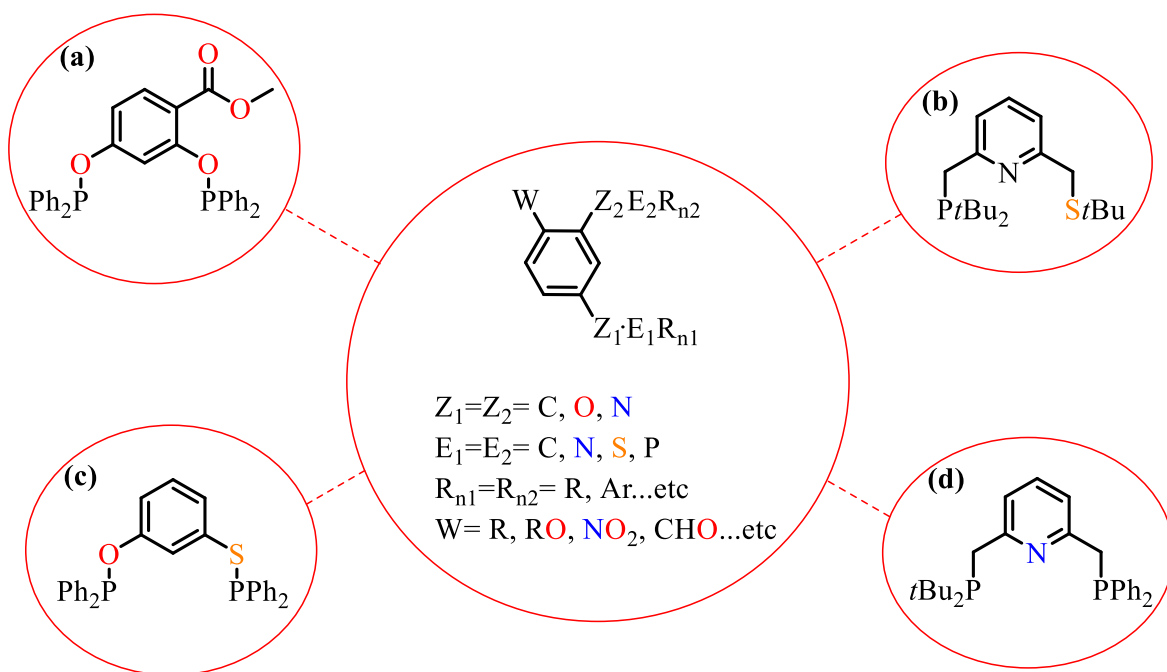
solamente dejando un grupo de funcionalización (W). Un ejemplo relevante es el reportado por el grupo de Morales-Morales,<sup>52</sup> al sintetizar complejos pinzas POCOP de Ni(II) *para*-hidroxisustituídos, los cuales fueron modificados introduciendo un fragmento de éster con un grupo aromático (Esquema 9).<sup>18</sup>



**Esquema 9.** Método sencillo para sintetizar y modificar complejos POCOP.

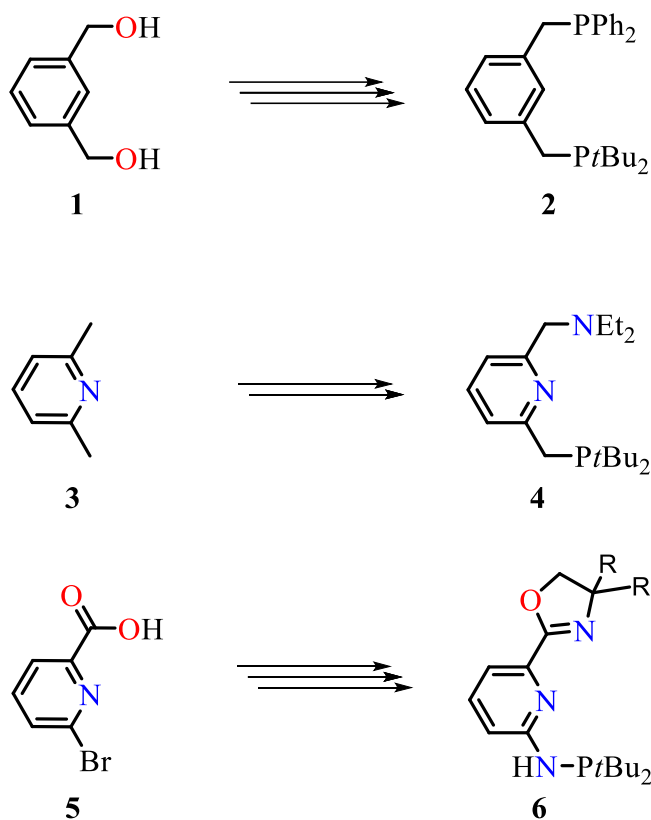
## 2.4 Compuestos pinza no simétricos

Típicamente los compuestos pinza presentan una geometría  $C_{2v}$ , teniendo un átomo donador central y dos sustituyentes con grupos coordinantes iguales. Sin embargo, recientemente un número de compuestos que carecen de simetría han sido reportados.<sup>53,54,55</sup> Estos compuestos no simétricos presentan una variedad de características químicas como son; el uso de un grupo coordinante débil, el cual puede disociarse y generar un sitio vacante de coordinación o un ligante que permita inducir quiralidad.<sup>56-62</sup> Las estrategias para poder obtener sistemas no simétricos son (Esquema 10): adicionando sustituyentes al esqueleto principal de la pinza  $C_{2v}$ , sin cambiar los grupos donadores (**a**) y tener grupos diferentes en los brazos laterales  $E_1 \neq E_2$  (**b**),  $Z_1 \neq Z_2$  (**c**) y  $R_{n1} \neq R_{n2}$  (**d**).<sup>22</sup>



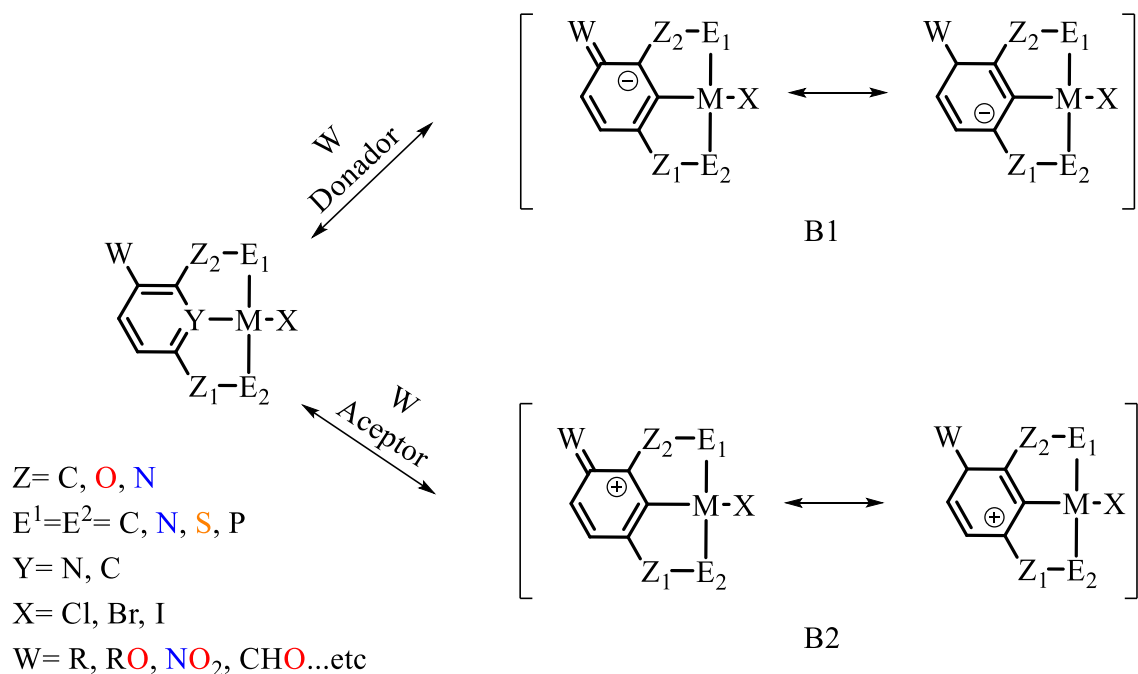
**Esquema 10.** Tipos de modificaciones en el esqueleto pinza para producir complejos no simétricos.

A pesar que se puede obtener una variedad de ligantes pinzas no simétricos, en la mayoría de los casos, las modificaciones en  $R_n$ ,  $Z$  y  $E$  son tediosas.<sup>63</sup> Por ejemplo, en los grupos  $R_n$ , al sintetizar el ligante pinza PCP **2**, se requiere llevar a cabo once pasos de reacción a partir del 1,3-dimetanolbenceno **1** (Esquema 11).<sup>64</sup> Así mismo, las modificaciones para  $E_1$  o  $Z_1$  llegan a ser de tres a once reacciones. El caso más sencillo es el realizado por Milstein y colaboradores<sup>65</sup> al sintetizar un ligante NNP **4** en tres pasos mediante el uso de 2,6-lutidina **3** o el reportado por Huang al sintetizar un PNN **5** en seis etapas a partir del ácido 6-bromopicolínico **6** (Esquema 11).<sup>66</sup>



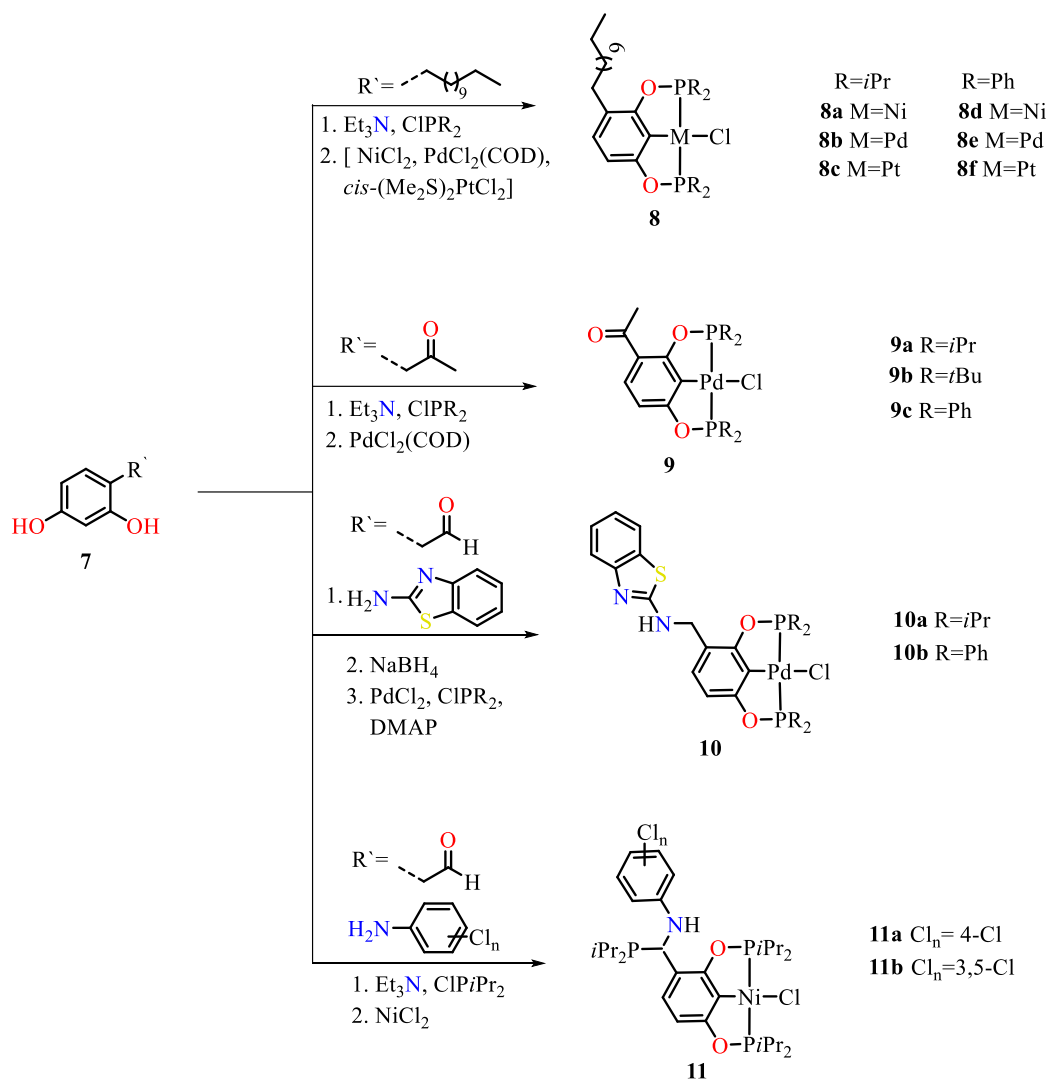
**Esquema 11.** Síntesis de ligantes pinzas no simétricos

Por otra parte, la introducción de sustituyentes en la posición *m* en el anillo aromático ha llamado la atención debido a su facilidad para generar compuestos no simétricos.<sup>22</sup> La presencia de sustituyentes electrodonadores o electroatrayentes (W) afectan la densidad electrónica en las posiciones *orto* y *para* de los brazos E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> por efectos resonantes e inductivos. Por lo que, E<sub>1</sub> puede ser un buen o mal donador (B1 y B2) de electrones con respecto a E<sub>2</sub> (Esquema 12). Como consecuencia, los átomos E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> son magnética y electrónicamente no equivalentes. Esta diferencia, influye en la fuerza de enlace M-E, lo cual hace que uno de los grupos donadores tenga la flexibilidad para generar un sitio vacante de coordinación que permita a los sustratos enlazarse efectivamente y transformarse.<sup>19,20,56-62</sup>



**Esquema 12.** Influencia de grupos sustituyentes electrodonadores o aceptores en complejos no simétricos.

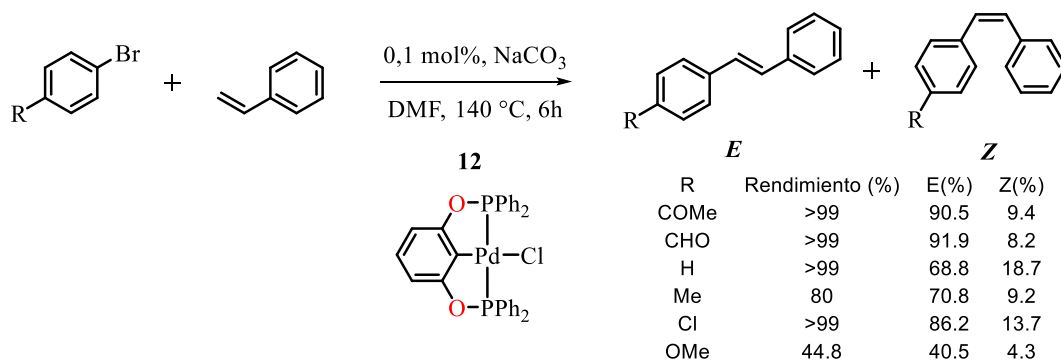
Entre los ligantes *m*-sustituídos más atractivos para generar complejos pinzas no simétricos, son los derivados de resorcinol que han sido los más aprovechados debido a su disponibilidad comercial y económica. Empleando este precursor **7** se han logrado obtener complejos no simétricos del tipo POCOP con fragmentos alquilo **8**, cetona **9**, aminobenzotiazol **10** y amina **11** con rendimientos buenos (Esquema 13).<sup>67-70</sup> Notablemente, en el caso de la síntesis de **10** y **11**, los ligantes se pueden premodificar a partir de un grupo funcional sencillo como el 2,4-dihidroxibenzaldehído para formar la imina y su amina correspondiente.



**Esquema 13.** Síntesis de ligandos POCOP no simétricos derivados del resorcinol *m*-sustituido y sus complejos.

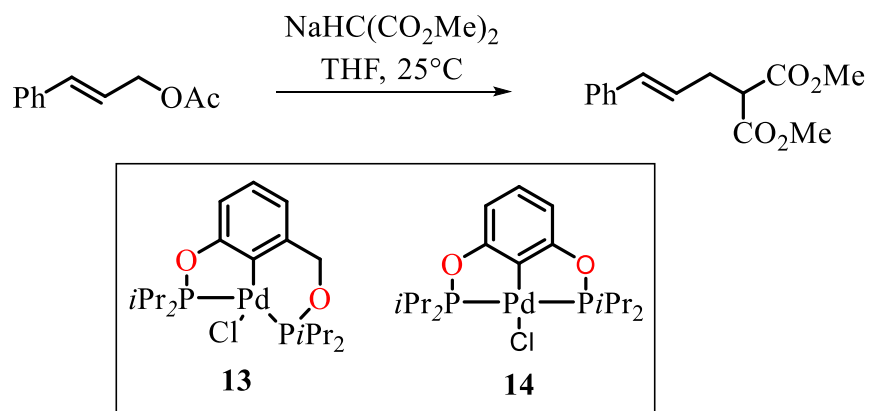
Por otro lado, las ventajas que ofrecen los complejos *no* simétricos han sido aprovechadas principalmente en el área de catálisis. A pesar de que se desconoce los mecanismos de acción en los procesos catalíticos, estos compuestos han resultado ser incluso más eficientes que sus análogos simétricos. Por ejemplo, el complejo POCOP de Pd(II) **8e** (Esquema 13) fue comparado directamente con su homólogo simétrico POCOP-Pd(II) no sustituido **12** en reacciones de acoplamiento del tipo Heck y Suzuki-Miyaura. Mientras que ambos complejos presentaron rendimientos similares del 45-99%, el compuesto no simétrico fue el más activo (Esquema 14).<sup>22</sup>





**Esquema 14.** Reacción de Heck y Suzuki-Miyaura promovida por los complejos **8e** y **12**.

Otro ejemplo es el caso del complejo no simétrico POCOP-Pd(II) **13** al compararse con su análogo simétrico POCOP-Pd(II) **14** en reacciones catalíticas de alquilación alílica de acetato de cinnamilo (Esquema 15). La reacción mostró que el complejo no simétrico requiere 12 h en formar el producto, mientras que su análogo 72 h. Considerando la similitud de los grupos ligantes, la diferencia reside en la mezcla de los metalociclos de cinco y seis, lo cual mediante la modulación estérica del quelato de seis miembros puede mejorar las propiedades disociativas.<sup>22</sup>

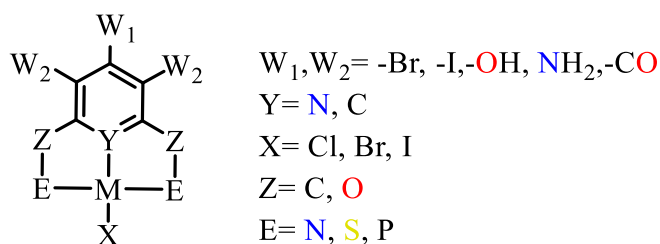


**Esquema 15.** Reacción de alquilación alílica de acetato de cinnamilo promovida por los complejos **13** y **14**.

## 2.5 Compuestos tipo pinza con actividad anticancerosa

A causa del éxito de los complejos derivados de carboplatino y oxaliplatino al presentar actividades anticancerosas, se ha hecho un esfuerzo en diseñar nuevos complejos potencialmente activos, selectivos y con menores efectos adversos.<sup>71-77</sup> Entre estos nuevos metalofármacos, se encuentran los compuestos pinza, particularmente los de Pt, ya que han mostrado ser activos en varias líneas cancerosas.<sup>78,79</sup> Recientemente, una de las estrategias que se ha empleado para potencializar la actividad de los complejos pinza es introducir en el esqueleto fragmentos orgánicos que ya presenten actividad biológica.<sup>11,13</sup> Algunas de estas moléculas, pueden ser iminas,<sup>80</sup> carbonilos,<sup>81</sup> índoles,<sup>82</sup> quinolinas,<sup>83</sup> ftalimida,<sup>84</sup> y tamoxifeno<sup>85</sup> que han demostrado tener actividades antitumorales, antifúngicas, antiinflamatorios y antibacterianos.

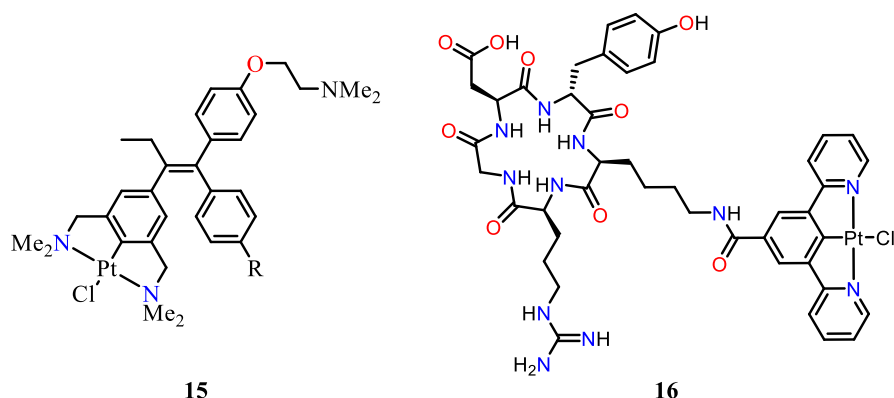
La estrategia más simple para introducir fragmentos en los compuestos pinzas consiste en poder tener un sitio de funcionalización, ya sea en la posición *para* o *meta*. Estos grupos han mostrado que pueden ser fácilmente modificados debido a que son generalmente grupos funcionales, entre los cuales se han reportado -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -OH y -C=O (Figura 2).<sup>12,35</sup>



**Figura 2.** Complejos pinza funcionalizables.

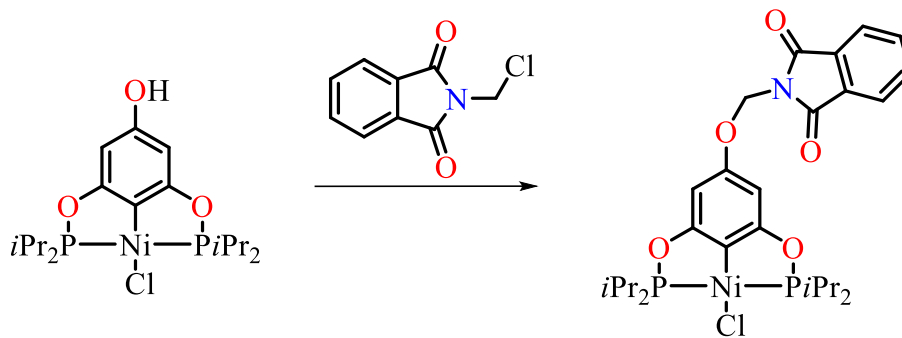
El amplio rango de transformaciones orgánicas que poseen estos grupos ha llevado a la comunidad científica a utilizarlos como precursores versátiles. Por ejemplo, uno de los grupos que ha llamado la atención son los carbonilos, ya que se caracterizan por ser buenos electrófilos, además de encontrarse naturalmente en proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos que constituyen las formas de vida de las plantas y animales.<sup>19,20,21</sup> Aprovechando

esta idea, se encuentra el trabajo realizado por Van Koten<sup>86</sup> donde ha introducido un fragmento de tamoxifeno **15**, el cual se conoce que se emplea para el tratamiento de cáncer de mama. Por otra parte, el grupo de Sarli<sup>87</sup> ha incluido un péptido en la pinza **16** y este ha sido evaluado como agente anticanceroso debido a que actúa específicamente en los receptores de integrina que se sobreexpresan las células cancerosas (Esquema 16).



**Esquema 16.** Preparación de complejos pinza de Pt(II) con un derivado de tamoxifeno y amida.

En este mismo sentido, compuestos pinza de Ni(II) han sido modificados introduciendo un fragmento de *N*-metilftalimida, el cual con sustituyentes *i*Pr en el átomo de P ha mostrado tener buenos resultados con IC<sub>50</sub> de 0,6-0,8 μM (Esquema 17).<sup>88</sup> Además, entre las ventajas del uso de Ni(II) se encuentra su abundancia, economía y similitud estructural a los metalofármacos actuales del Pt.<sup>8-10,77,89-91</sup> Así mismo, este metal ha tenido un impacto a nivel biológico debido a que es un micronutriente esencial para el crecimiento de las plantas, arqueas, fungí y algas, además de formar parte de varias enzimas como glioxalasa-I, ureasa, superóxido dismutasa, monóxido de carbono deshidrogenasa, entre otras.<sup>92-97</sup>



**Esquema 17.** Complejo POCOP funcionalizado de Ni(II) con IC<sub>50</sub> de 0,6-0,8 μM.

Por tal motivo, es de interés para este trabajo, el poder llevar a cabo la síntesis de complejos tipo pinza POCO de Ni(II) no simétricos, empleando como sitio de funcionalización el grupo aldehído y como fragmento de modificación, una molécula de *n*-propilamina para evaluar su actividad citotóxica.

### 3. Hipótesis y Objetivos

#### 3.1 Hipótesis

Sera posible sintetizar y caracterizar estructuralmente una serie de complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) *m*-funcionalizados con *n*-propilamina, los cuales presentaran actividad anticancerosa.

#### 3.2 Objetivo General

Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad citotóxica de una serie de complejos tipo pinza POCOP-Ni(II) *meta* funcionalizados con *n*-propilamina.

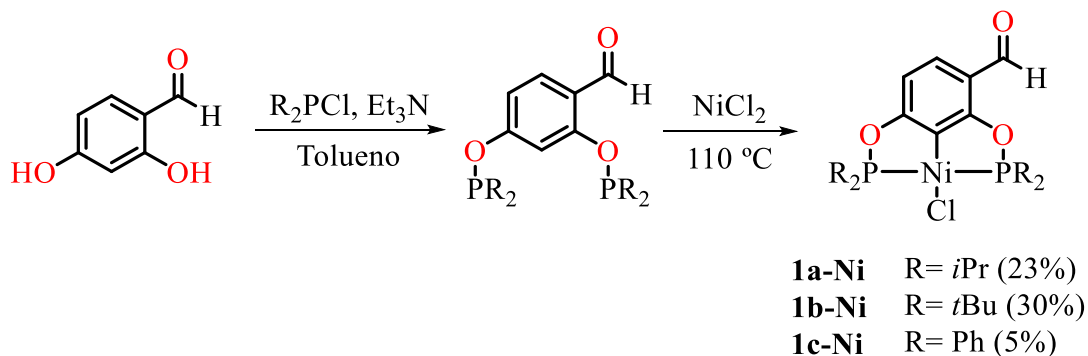
#### 3.3 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos tipo pinza  $R_2\text{POCOPR}_2\text{-Ni(II)}$  ( $R=i\text{Pr}, t\text{Bu}, \text{Ph}$ ) incorporando un grupo aldehído en la posición *meta*.
- Sintetizar y caracterizar una serie de complejos tipo pinza  $R_2\text{POCOPR}_2\text{-Ni(II)}$  empleando *n*-propilamina, como fragmento de funcionalización a través de una reacción de condensación.
- Evaluar la actividad anticancerosa de los complejos tipo pinza POCOP-Ni(II) conteniendo un grupo aldehído y su imina funcionalizada frente a líneas celulares U251, PC-3, HCT-15, MCF-7, SKLU y COS-7.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1 Síntesis de los precursores pinza

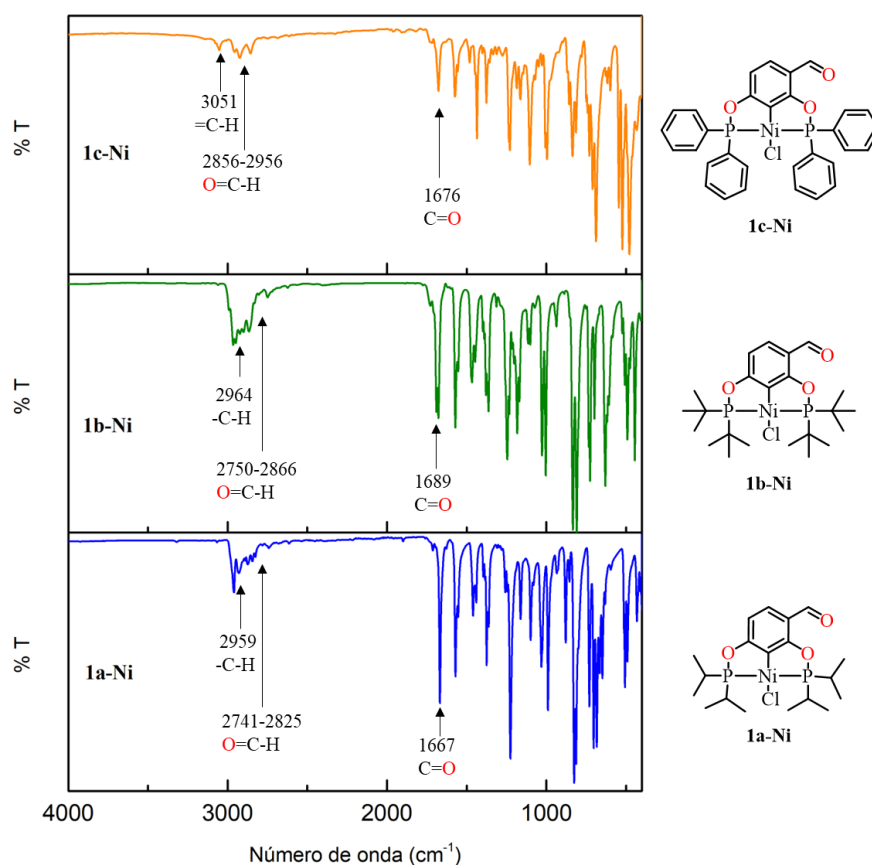
La síntesis de los compuestos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni**, se llevó a cabo mediante la reacción de 2,4-dihidroxibenzaldehído con dos equivalentes de trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) y la clorofosfina correspondiente ( $\text{PClR}_2$ ,  $\text{R} = t\text{Bu}$ ,  $i\text{Pr}$ ,  $\text{Ph}$ ) en tolueno a  $25^\circ\text{C}$  por 24 h. Posteriormente, se adicionó  $\text{NiCl}_2$  y se calentó a  $110^\circ\text{C}$  por 24 h, para formar los complejos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni** con rendimientos del 30 al 5% (Esquema 18). Los complejos fueron purificados por cromatografía en columna usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente, obteniendo para cada uno de los casos, un sólido de color amarillo. La caracterización de los compuestos se realizó por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , HSQC, HMBC y COSY en  $\text{CDCl}_3$ ; al igual que por espectrometría de masas e infrarrojo por las técnicas de  $\text{DART}^+$  y ATR, respectivamente. Además, se tuvieron cristales adecuados de todos los compuestos, los cuales fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal.



**Esquema 18.** Síntesis de los precursores pinza a partir del 2,4-dihidroxibenzaldehído

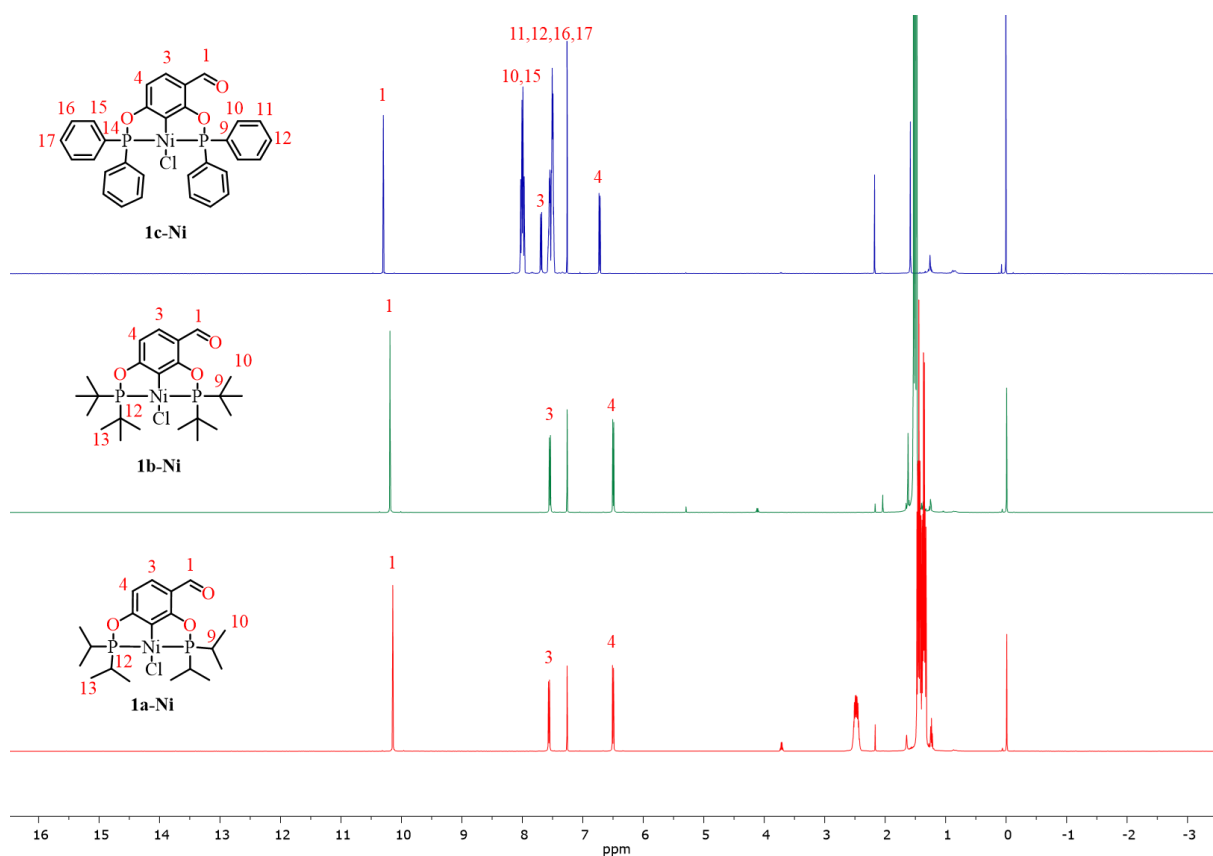
### 4.1.1 Caracterización de los complejos pinza 1-Ni

Los espectros de infrarrojo por la técnica de ATR de la serie **1-Ni (a-c)** revelaron la presencia del grupo carbonilo C=O con frecuencias de 1667-1689  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 3). Estas frecuencias son mayores comparadas con la vibración de 1628  $\text{cm}^{-1}$  del grupo carbonilo del 2,4-dihidroxibenzaldehído, indicando el incremento de densidad electrónica y menor fuerza del doble enlace en el grupo carbonilo.<sup>19,20</sup> En la región C-H se logra apreciar dos picos alrededor de 2700-2800  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración de tensión del grupo aldehído O=C-H. Mientras que las frecuencias de 2959, 2964 y 3051  $\text{cm}^{-1}$  corroboran la presencia de los sustituyentes *i*Pr, *t*Bu y Ph, respectivamente. Además, se observó la ausencia de las bandas correspondientes a los grupos hidroxilo, lo cual junto con el incremento de la frecuencia del grupo C=O en todos los complejos, puede aseverar la formación del complejo POCOP-Ni.



**Figura 3.** Espectros FT-IR de los complejos 1-Ni.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los complejos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni** concuerdan con las estructuras no simétricas propuestas. En todos los espectros de  $^1\text{H}$  se observa la señal característica para el protón del aldehído alrededor de 10.14-10.30 ppm (Figura 4).<sup>19,20</sup> Esta señal se encuentra más desprotegida comparándolo con la del precursor 2,4-dihidroxibenzaldehído (9.7 ppm).<sup>98</sup> De esta serie, el **1c-Ni** fue el que ligeramente se encuentra a campo más bajo debido al efecto electrotractor del grupo Ph. Asimismo, se observó el patrón característico del sistema AB para los protones H3 y H4 entre 6 y 8 ppm, con constantes de acoplamiento de  $^3J=8.4$  Hz, típicas para interacciones a tres enlaces. Además, se corroboró las señales para los grupos *i*Pr y *t*Bu entre 1-3 ppm para los complejos **1a-Ni** y **1b-Ni**.

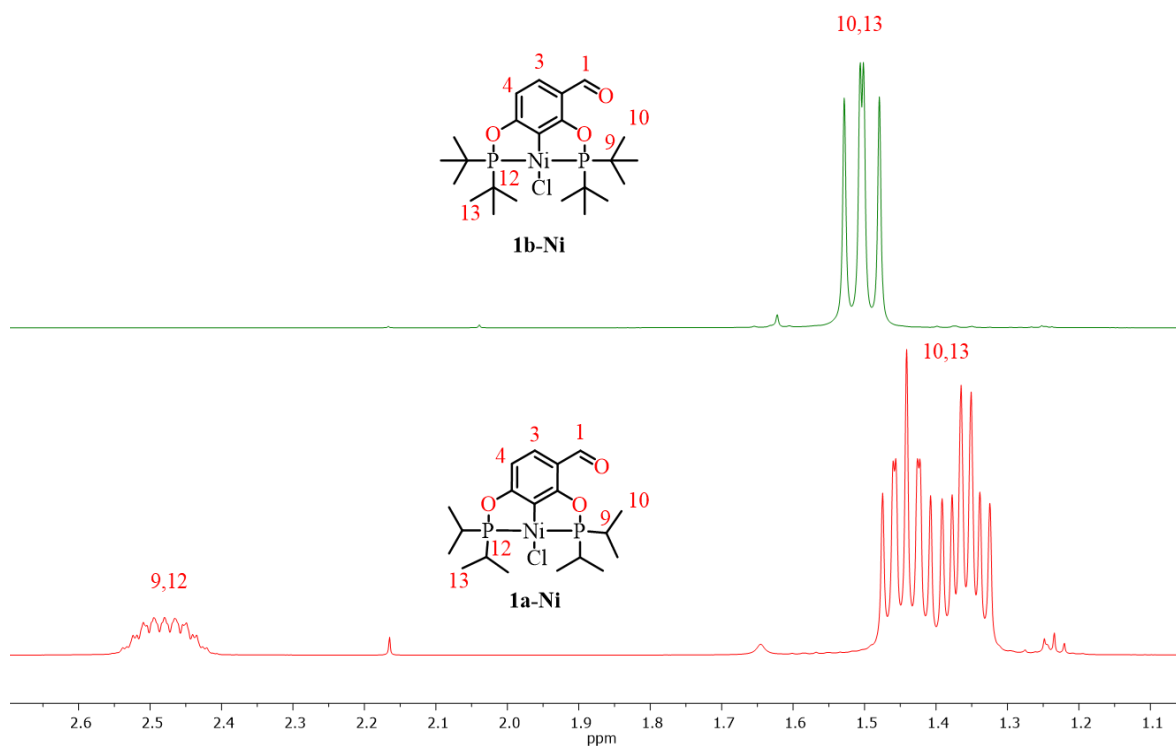


**Figura 4.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de los compuestos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

En el caso de **1a-Ni**, se esperaba que el acoplamiento entre el metino (H9) y el metilo (H10) generara una señal séptuple, el cual estaría desdoblada por el acoplamiento con fósforo. Sin embargo, lo observado fue un multiplete a 2.48 ppm (Figura 5). Por otra parte, los grupos

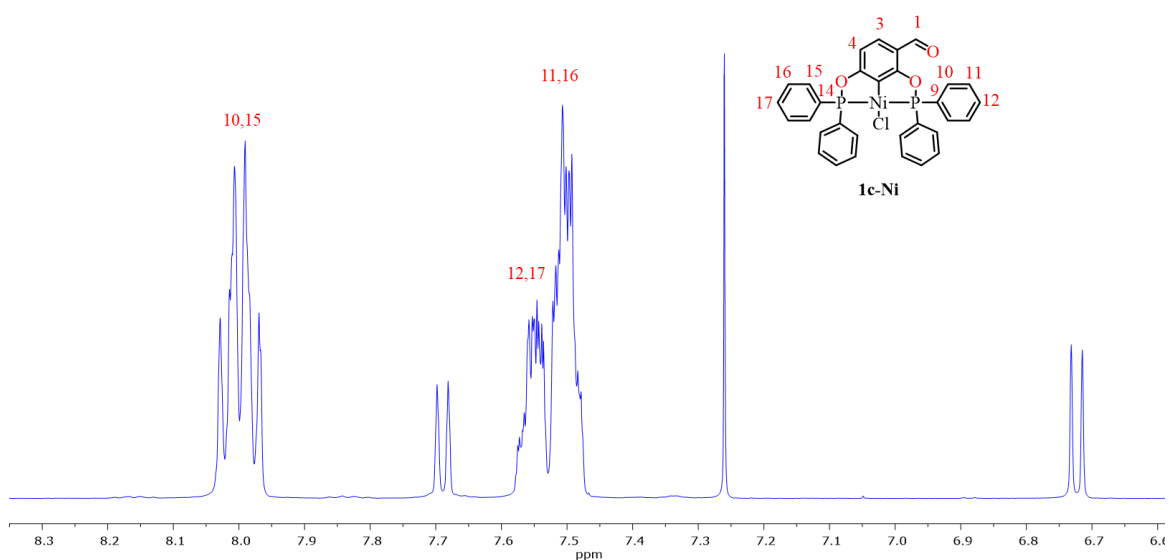


metilos no fueron equivalentes y se presentaron como multipletes en 1.44 y 1.36 ppm, debido al acoplamiento con el átomo de fósforo. Del mismo modo, el complejo **1b-Ni** mostró un multiplete en 1.50 ppm asociados a los grupos metilos (H10 y H13).



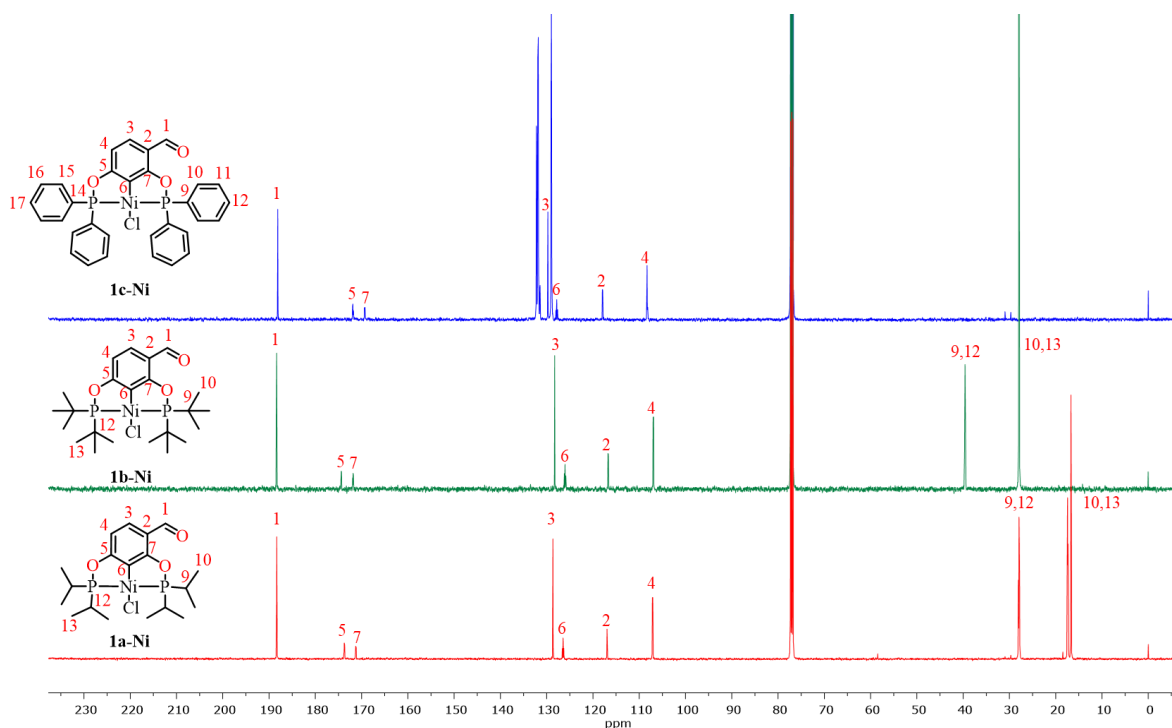
**Figura 5.** Ampliación del espectro de RMN <sup>1</sup>H para los complejos **1a-Ni** y **1b-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

De igual manera, los sustituyentes Ph en el complejo **1c-Ni** no fueron equivalentes observándose tres conjuntos de multipletes para H10, H15 a 8 ppm, H12, H17 a 7.55 ppm y para los hidrógenos H11, H16 a 7.50 ppm (Figura 6).



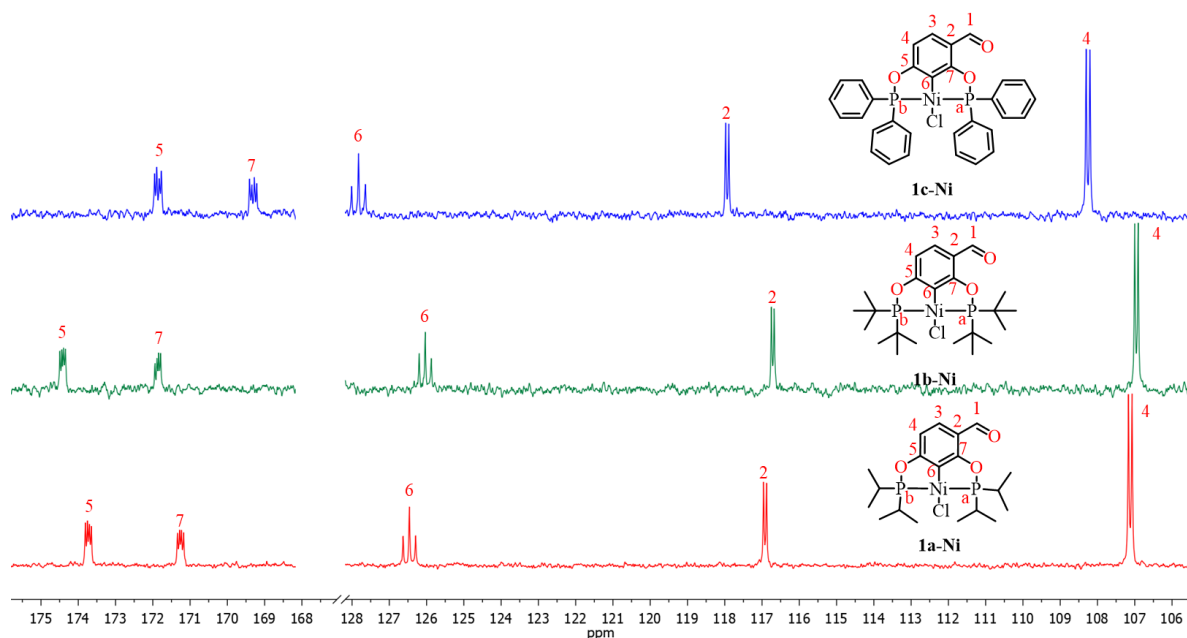
**Figura 6.** Ampliación del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **1-Ni (a-c)** se muestran en la Figura 7. Con los experimentos de 2D (HSQC, COSY y HMBC ver Anexo 5) se asignaron los carbonos C-H y cuaternarios pertenecientes al anillo aromático. De igual manera, en todos los casos se logró apreciar una señal a 188 ppm característica para el grupo aldehído.<sup>19,20</sup> Así mismo, se observaron las señales correspondientes para los grupos alifáticos de los sustituyentes (*IPR* y *tBu*) de los fósforos entre 10 y 40 ppm. Igualmente, se corroboró las señales asignadas a los grupos fenilos  $\text{PPh}_2$  en la región de los aromáticos (125-135 ppm).



**Figura 7.** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

Del mismo modo, se observaron los desplazamientos correspondientes para el C-O-P (C5, C7) como señal doble de dobles entre 169-175 ppm, con constantes de acoplamiento a dos enlaces  $^2J_{\text{C-P}}=11.9\text{-}15.7$  Hz y a tres enlaces  $^4J_{\text{C-P}}=6.8\text{-}7.5$  Hz, esto debido a su acoplamiento entre carbono-fósforo-fósforo (Figura 8). También los carbonos C2, C6 y C4, presentaron acoplamiento entre carbono-fósforo, para los carbonos C2 y C4 fueron señales doble, mientras que para el carbono C6-Ni fue una señal triple (Tabla 1). Los valores de las constantes de acoplamiento tiene valores típicos para este tipo compuestos.<sup>39,67,69</sup>



**Figura 8.** Ampliación de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **1-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

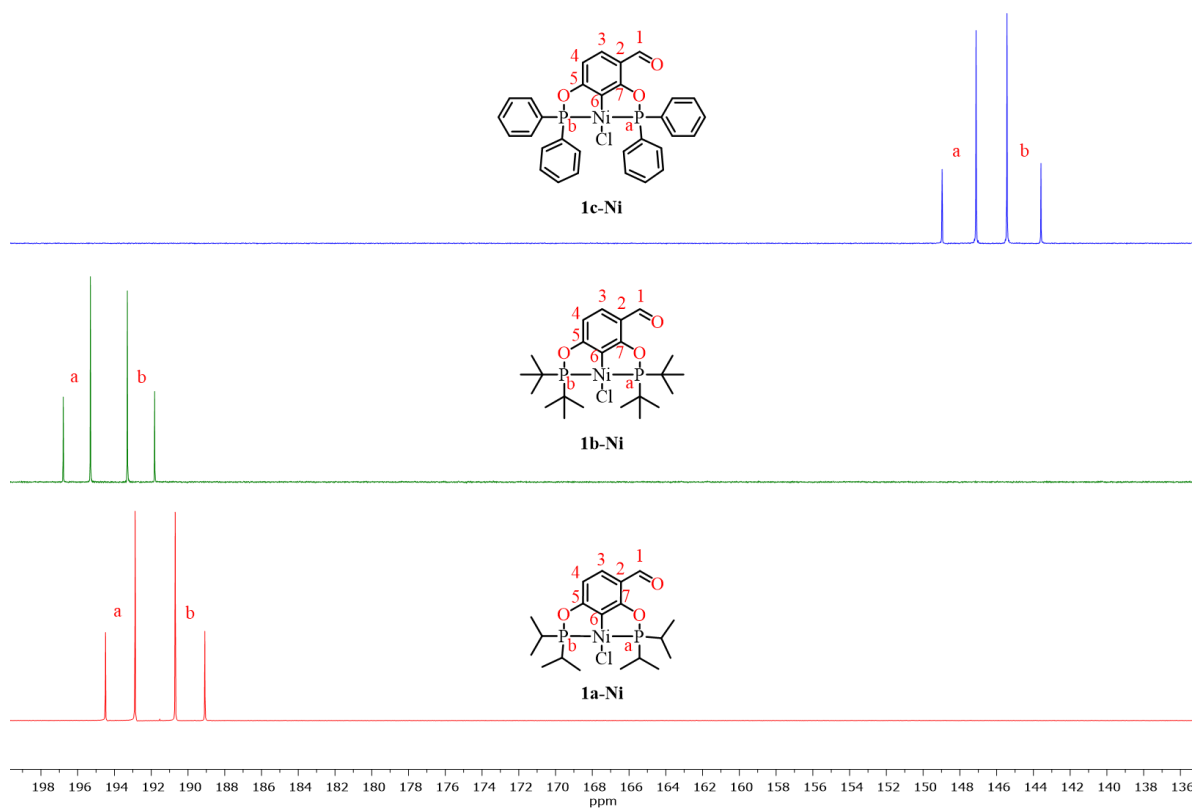
Los valores de las constantes de acoplamiento mostrados en la Tabla 1 dan información valiosa acerca de la información estructural de los compuestos. Entre estos, el compuesto **1c-Ni** fue el que presentó los mayores valores de acoplamiento, el cual puede estar asociado a una mayor interacción electrónica con los orbitales  $\pi$  del anillo arilo.

**Tabla 1.** Constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}-^{31}\text{P}$  en Hz para los complejos **1-Ni**

<b>1-Ni</b>	<b>C5 (d)</b>	<b>C7 (da)</b>	<b>C6 (t)</b>	<b>C4 (d)</b>	<b>C2 (d)</b>
<b>1a-Ni</b>	$^2J_{\text{C-P}_b}=13.0$ $^3J_{\text{C-P}_a}=7.1$	$^2J_{\text{C-P}_a}=13.4$ $^3J_{\text{C-P}_b}=7.2$	$^2J_{\text{C-P}_a}=21.0$ $^2J_{\text{C-P}_b}=21.0$	$^3J_{\text{C-P}_b}=9.9$	$^3J_{\text{C-P}_a}=11.9$
<b>1b-Ni</b>	$^2J_{\text{C-P}_b}=11.9$ $^3J_{\text{C-P}_a}=6.8$	$^2J_{\text{C-P}_a}=12.5$ $^3J_{\text{C-P}_b}=7.0$	$^2J_{\text{C-P}_a}=20.4$ $^2J_{\text{C-P}_b}=20.2$	$^3J_{\text{C-P}_b}=9.4$	$^3J_{\text{C-P}_a}=11.5$
<b>1c-Ni</b>	$^2J_{\text{C-P}_b}=15.7$ $^3J_{\text{C-P}_a}=7.3$	$^2J_{\text{C-P}_a}=16.2$ $^3J_{\text{C-P}_b}=7.5$	$^2J_{\text{C-P}_a}=23.3$ $^2J_{\text{C-P}_b}=23.1$	$^3J_{\text{C-P}_b}=10.9$	$^3J_{\text{C-P}_a}=13.0$

Por otra parte, en la RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de la serie **1-Ni (a-c)** los espectros revelaron el sistema AB; que consiste en dos señales dobles en 192 ppm (**1a-Ni**), 194 ppm (**1b-Ni**) y 146 ppm

(**1c-Ni**) (Figura 9). En todos los espectros, el compuesto **1c-Ni** se encuentra a campo alto con respecto a **1a-Ni** y **1b-Ni** debido a los efectos de protección de los sustituyentes PH. La presencia del grupo electroatractor C=O del aldehído desprotege al átomo P<sub>a</sub> haciéndolo que se desplace a campo más bajo con relación a P<sub>b</sub>.



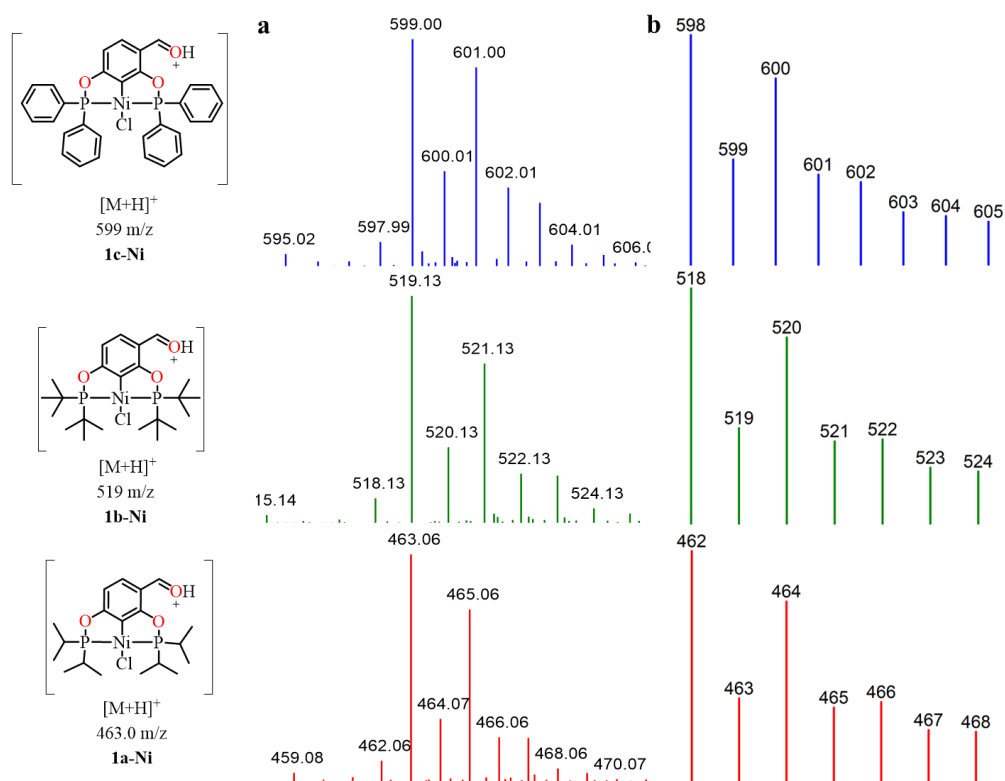
**Figura 9.** Espectros de RMN-<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} de los complejos **1a-Ni**, **1b-Ni** y **1c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 202.457 MHz, 25°C).

En la Tabla 2 se muestra las constantes de acoplamiento para los átomos P<sub>a</sub> y P<sub>b</sub>. Los valores se encuentran en el rango de 300 a 374 Hz. El cual es típico para acoplamiento a dos enlaces del tipo *trans*, indicando que los fósforos tienen esta conformación (P<sub>a</sub>-Ni-P<sub>b</sub>).<sup>39,67,69</sup> Siendo **1c-Ni**, el que presentó el mayor valor de *J*, lo cual da un indicio de que su ángulo es el que más se acerca al idealizado (180°).<sup>99,100</sup>

**Tabla 2.** Constantes de acoplamiento  $^{31}\text{P}$ - $^{31}\text{P}$  para los complejos **1-Ni**

<b>1-Ni</b>	$^2J_{\text{P}_a\text{-P}_b}$
<b>1a-Ni</b>	326
<b>1b-Ni</b>	300
<b>1c-Ni</b>	374

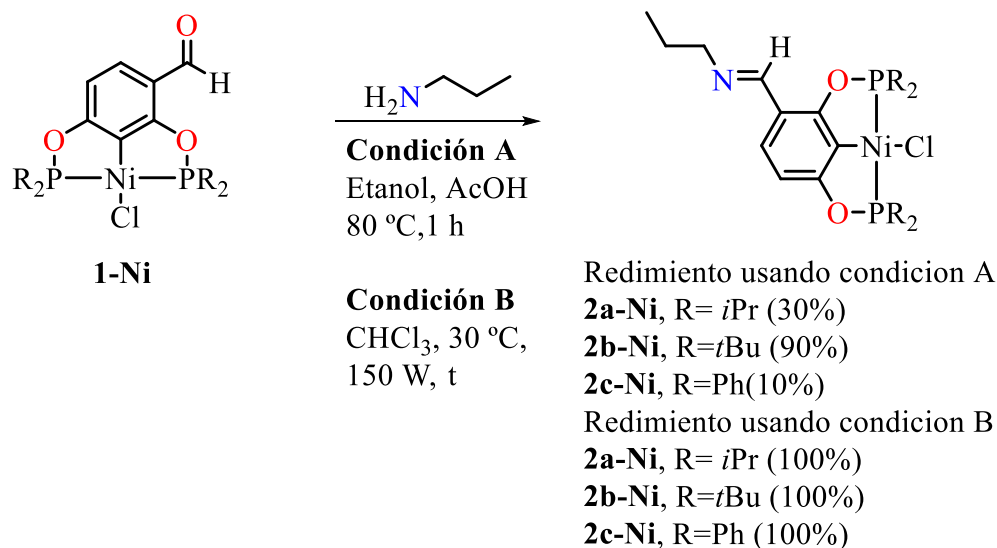
Finalmente, la masa de los complejos **1-Ni** fue determinada mediante la técnica de espectrometría de masas DART<sup>+</sup> usando cloroformo como disolvente (ver Anexo 4). En todos los espectrogramas de los complejos se observó el ion molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una relación masa carga de 463 m/z (**1a-Ni**), 519 m/z (**1b-Ni**) y 599 m/z (**1c-Ni**) (Figura 10 a). El patrón de abundancia isotópico experimental concuerda con el calculado (isotope distribution calculator and mass spec plotter)<sup>101</sup> (Figura 10 b).



**Figura 10.** Patrones isotópicos de los complejos **1-Ni**; **a.** experimental **b.** teórico.

## 4.2 Síntesis de la serie de complejos imina **2a-Ni**, **2b-Ni** y **2c-Ni**

Para la obtención de los complejos pinza funcionalizados con imina, se emplearon dos diferentes condiciones de reacción. Condición A, se utilizó ácido acético como catalizador y la reacción se llevó a cabo en etanol y se calentó de manera convencional a 78 °C. En la condición B, la reacción se llevó en CHCl<sub>3</sub> a 30 °C, y fue irradiado por microondas con una potencia de 150 W. En ambos experimentos, la reacción procedió mediante la condensación de un equivalente de los complejos **1-Ni** (a-c) con tres equivalentes de *n*-propilamina (Esquema 19). Los complejos **2-Ni** (a-c) se trataron de purificar por cromatografía en columna usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Sin embargo, se observó la hidrólisis del producto imina, dando lugar a los precursores de partida, esto debido a la acidez de la sílice. Por tal motivo, una manera de purificar los compuestos fue precipitarlos con agua y lavarlos con 9:1 hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener los complejos **2a-Ni**, **2b-Ni** y **2c-Ni** con rendimientos del 10 al 90%. Por otro lado, la síntesis asistida por microondas (condición **B**), la reacción se monitoreo por RMN de <sup>1</sup>H y se completó a aproximadamente en 40 min (Esquema 19). Los complejos **2-Ni** (a-c) fueron caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, HSQC, HMBC y COSY en CDCl<sub>3</sub>, al igual que la espectrometría de masas e infrarrojo por las técnicas de DART<sup>+</sup> y ATR, respectivamente. Sin embargo, el compuesto **2c-Ni** se descompone en CDCl<sub>3</sub>, por lo que no fue posible caracterizarlo completamente, y solo se obtuvieron los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, así como sus masas. Por otro lado, se tuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **2a-Ni**.

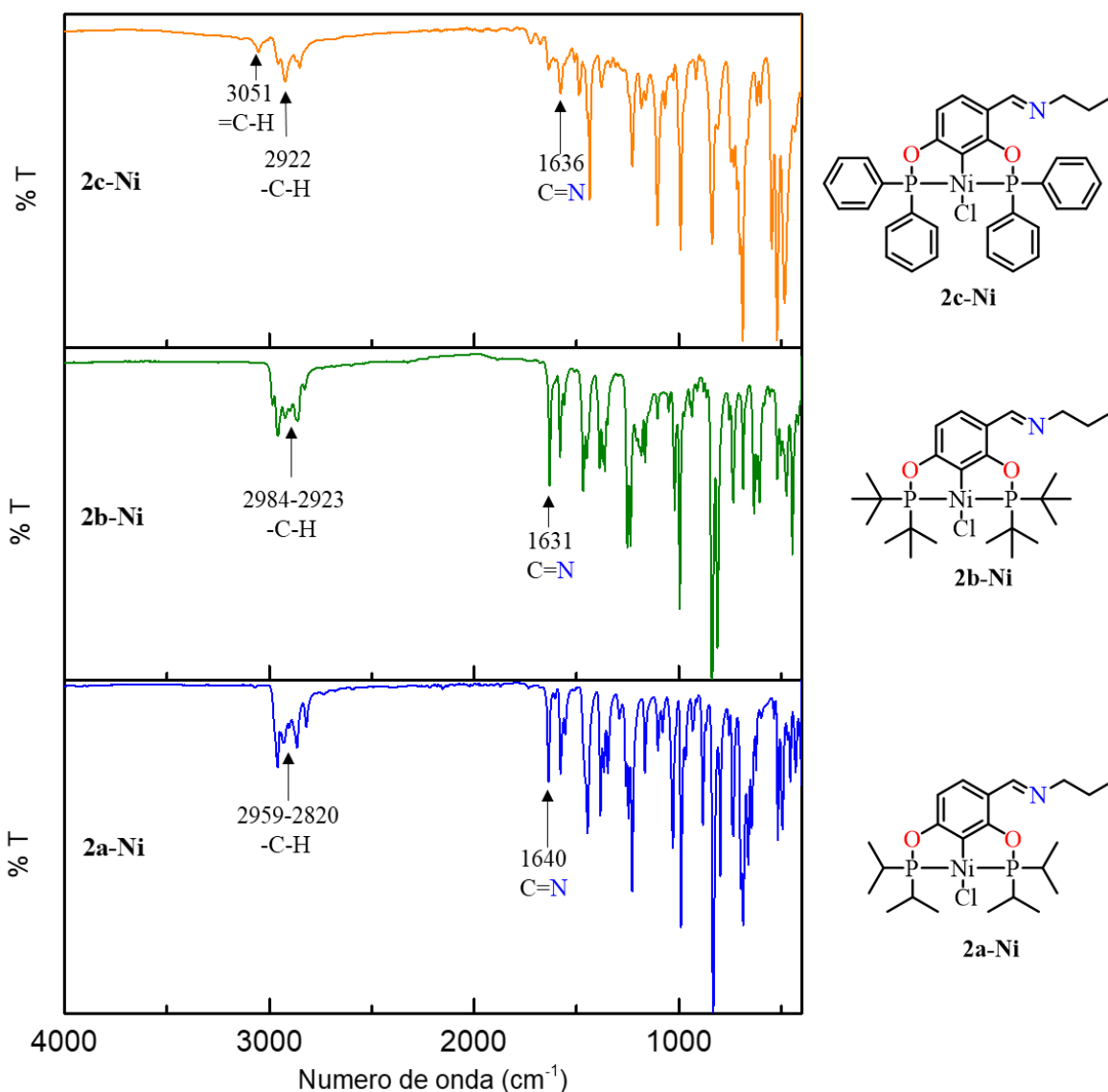


**Esquema 19.** Funcionalización de los complejos pinza 1-Ni con *n*-propilamina.

#### 4.2.1 Caracterización de los complejos pinza 2-Ni

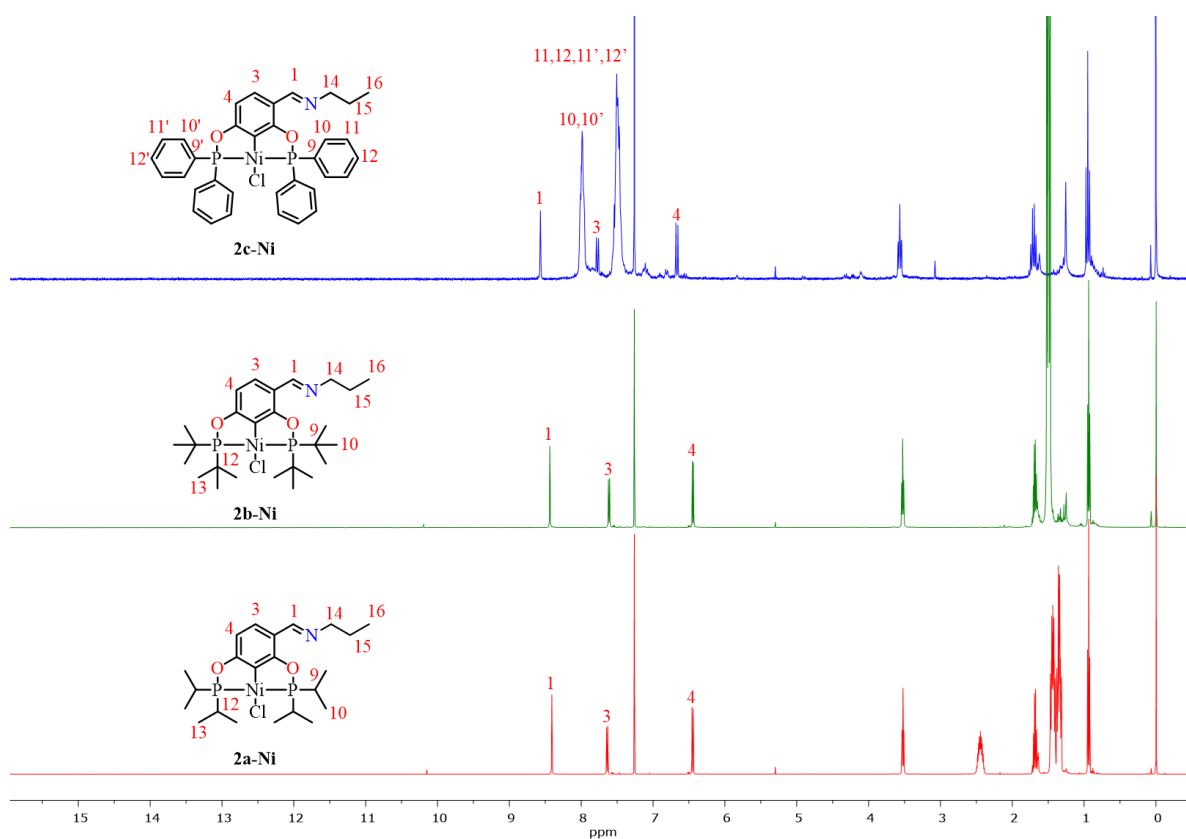
Los espectros de infrarrojo por la técnica de ATR para la serie **2-Ni (a-c)** (Figura 11) reveló la presencia del grupo imina con frecuencias de 1640 a 1631  $\text{cm}^{-1}$ , lo cual es semejante a lo reportado.<sup>99</sup> Asimismo, en todos los espectros se observaron las señales para las vibraciones de tensión del C-H alifático alrededor de 2820 a 2984  $\text{cm}^{-1}$ . Además, se observó la ausencia de la banda del grupo carbonilo C=O del aldehído (Figura 3), corroborando la formación del grupo imina.





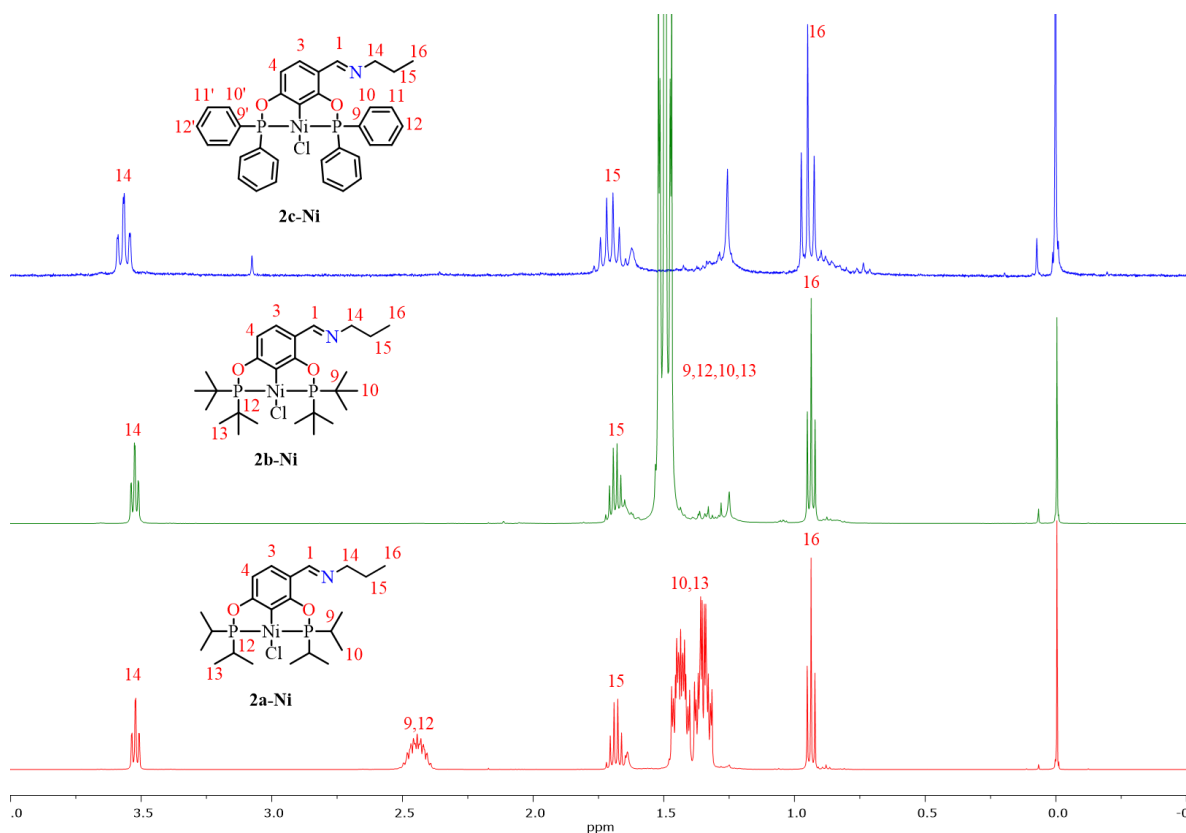
**Figura 11.** Espectros FT-IR de los complejos **2-Ni**.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  para los complejos **2-Ni (a-c)** se muestran en la Figura 12. El número de señales e integrales corresponden a la estructura propuesta. En todos los espectros se observaron la ausencia de la señal del grupo aldehído, mostrando la señal característica del hidrógeno del grupo imina entre 8.41-8.57 ppm.<sup>99</sup> Igualmente, se aprecia el patrón característico del sistema AB para los hidrógenos H3 y H4 en la región 6-8 ppm, los cuales no se presentaron un cambio significativo con respecto a sus precursores. Además, en la región 1-4 ppm se logra corroborar las señales correspondientes para el grupo alifático del grupo imina.



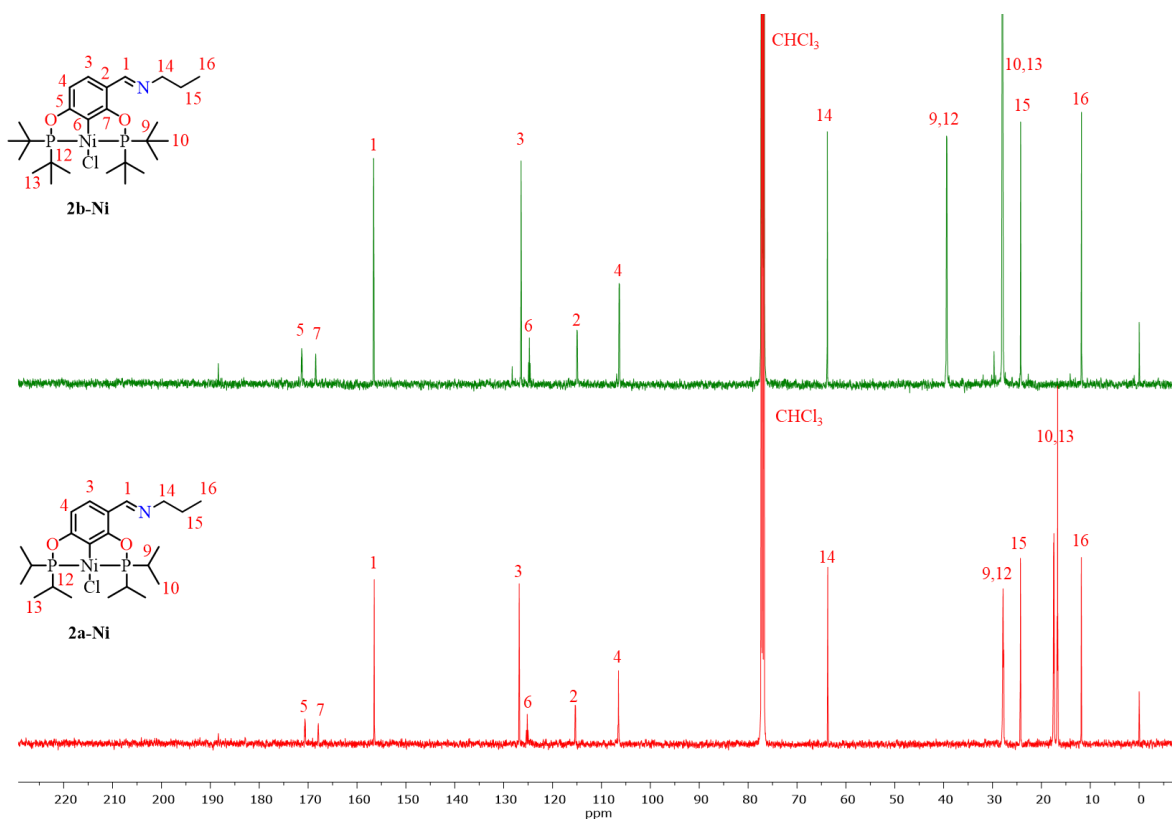
**Figura 12.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de los compuestos **2a-Ni**, **2b-Ni** y **2c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

En la región alifática, en todos los espectros se observa el grupo metileno NCH<sub>2</sub>- como una señal triple a 3.5 ppm, mientras que para el segundo grupo metileno como una señal séxtuple a 1.68 ppm, y finalmente el grupo metilo como señal triple a 0.94 ppm.



**Figura 13.** Ampliación del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para los complejos **2a-Ni** y **2b-Ni** y **2c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

Los espectros de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **2a-Ni** y **2b-Ni** concuerdan con las estructuras propuestas (Figura 14). Con los experimentos de 2D (HSQC, COSY y HMBC ver Anexo 33) se asignaron los carbonos C-H y cuaternarios pertenecientes al anillo aromático. En ambos espectros **2-Ni** (**a**, **b**) se logró apreciar una señal a 157 ppm característica para carbonos del tipo imina.<sup>99</sup> Igualmente, en la región 10-70 ppm se observaron las señales para los grupos metilenos (C14, C15) y metilo (C16) correspondientes a la cadena alifática de la imina. Además, también se contempló las señales para los grupos alifáticos y aromáticos de los sustituyentes (*i*Pr y *t*Bu) de los átomos de fósforo.



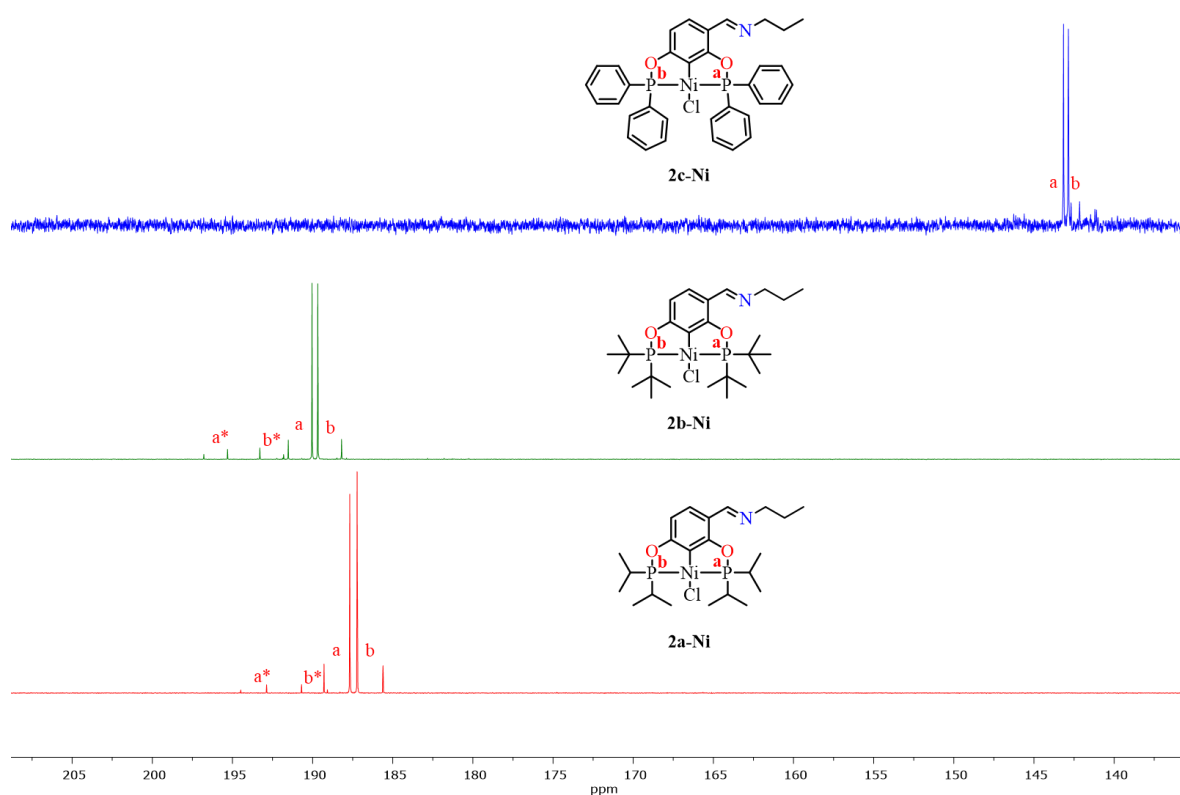
**Figura 14.** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **2a-Ni** y **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

En la Tabla 3 se muestra los desdoblamientos y valores de las constantes de acoplamiento para los complejos **2-Ni** (**a**, **b**), los cuales son similares a los complejos precursores **1-Ni** (**a**, **b**) (Tabla 1). Esto demuestra que la funcionalización no afecta de manera drástica las interacciones asociadas a la estructura pinza.

**Tabla 3.** Constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$  en Hz para los complejos **2a-Ni** y **2b-Ni**.

<b>2-Ni</b>	<b>C5 (dd)</b>	<b>C7 (dd)</b>	<b>C6 (t)</b>	<b>C4 (d)</b>	<b>C2 (d)</b>
<b>2a-Ni</b>	$^2J_{\text{C-P}_b}=12$ $^3J_{\text{C-P}_a}=8$	$^2J_{\text{C-P}_a}=13$ $^3J_{\text{C-P}_b}=8$	$^2J_{\text{C-P}_a}=21$ $^2J_{\text{C-P}_b}=21$	$^3J_{\text{C-P}_b}=9$	$^3J_{\text{C-P}_a}=10$
<b>2b-Ni</b>	$^2J_{\text{C-P}_b}=11$ $^3J_{\text{C-P}_a}=8$	$^2J_{\text{C-P}_a}=11$ $^3J_{\text{C-P}_b}=8$	$^2J_{\text{C-P}_a}=20$ $^2J_{\text{C-P}_b}=20$	$^3J_{\text{C-P}_b}=8$	$^3J_{\text{C-P}_a}=10$

Los espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para la serie de complejos **2-Ni (a-c)** se muestran en la Figura 15. En todos los espectros se revela el patrón AB asociado a la naturaleza no simétrica de la pinza. Igualmente, el átomo de  $\text{P}_a$  se encuentra a campo bajo con respecto a  $\text{P}_b$  debido a la desprotección del grupo  $\text{C}=\text{N}$ . Asimismo, entre estos complejos, el **2c-Ni** fue el que ligeramente se encuentra a campo más bajo, corroborando el efecto protector del sustituyente Ph. En la Tabla 4 se dan los valores de las constantes de acoplamiento para cada señal observada de los complejos, los cuales presentaron constantes de acoplamiento similares a sus precursores **1-Ni(a-c)** (Tabla 2)

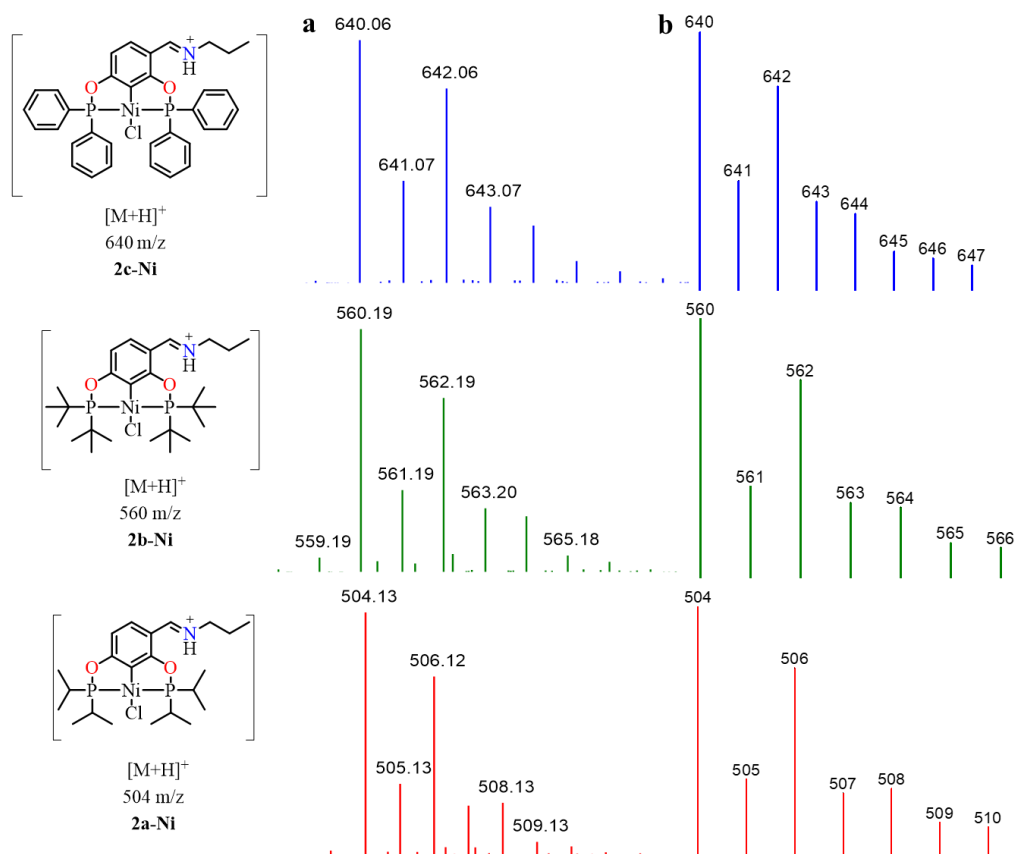


**Figura 15.** Espectros de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los complejos **2a-Ni**, **2b-Ni** y **2c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 202.457 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ). Las señales  $a^*$  y  $b^*$  corresponden a las señales del compuesto hidrolizado **1-Ni**.

**Tabla 4.** Constantes de acoplamiento  $^{31}\text{P}_a\text{-}^{31}\text{P}_b$  en Hz para los complejos **2-Ni**.

<b>2-Ni</b>	$^2J_{\text{P}_a\text{-P}_b}$	$^2J_{\text{P}_a\text{-P}_b^*}$
<b>2a-Ni</b>	326	326
<b>2b-Ni</b>	300	300
<b>2c-Ni</b>	373	-----

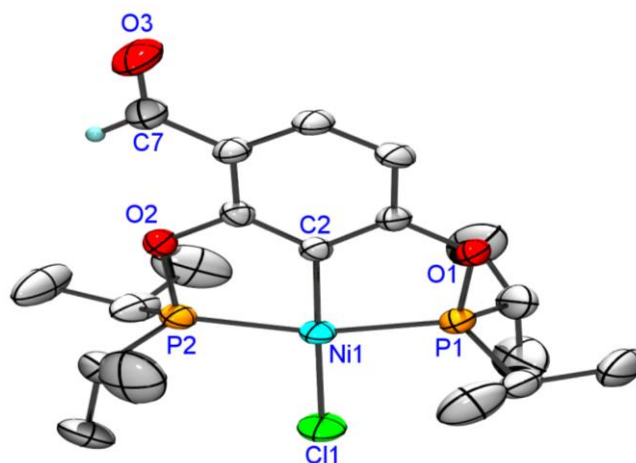
Finalmente, los complejos **2-Ni** se analizaron mediante la técnica de espectrometría de masas DART<sup>+</sup> (ver Anexo 30). Los espectrogramas muestran el ion molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una relación masa carga de 504 m/z (**2a-Ni**), 560 m/z (**2b-Ni**) y 640 m/z (**2c-Ni**), los cuales concuerdan con lo calculado (Figura 16). De igual forma, se observa la presencia de picos isotópicos del tipo  $[\text{M}+2]$  para los complejos **2-Ni**, característicos del átomo de Cl.



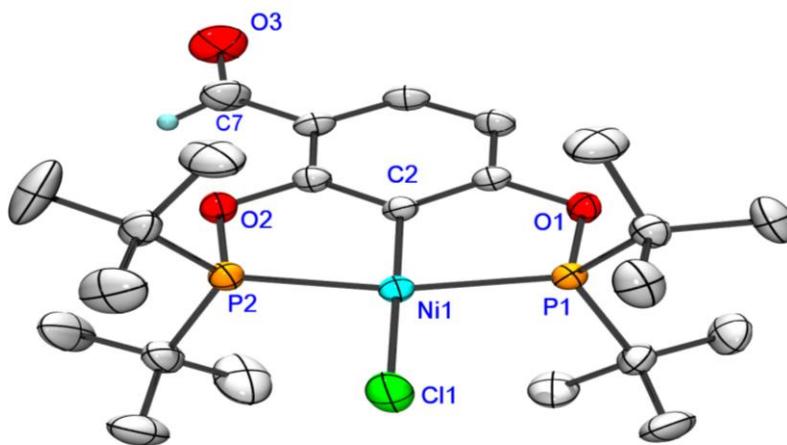
**Figura 16.** Patrones isotópicos de los complejos **2-Ni**; **a.** experimental **b.** teórico.

### 4.3 Análisis por difracción de rayos X de los complejos 1-Ni (a-c) y 2a-Ni

Se lograron obtener los monocristales de la serie de compuestos **1-Ni (a-c)** y **2a-Ni** bajo el método de cristalización a difusión lenta usando mezclas de disolventes 1:4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano (**1a-Ni**, **1b-Ni**), 1:4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acetona (**1c-Ni**) y hexano (**2a-Ni**). Posteriormente, estos cristales fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal. En las Figura 17, Figura 18, Figura 19 y Figura 21 se muestran las estructuras moleculares encontradas para estos complejos. Los complejos **1a-Ni** y **2a-Ni** cristalizaron en el sistema cristalino monoclinico en el grupo espacial P2<sub>1</sub>/n, mientras que **1b-Ni** y **1c-Ni** fueron en sistemas cristalinos ortorrómbico y triclínico con sistemas espaciales Pbc<sub>a</sub> y P-1, respectivamente. En todas las estructuras, los complejos presentan un átomo de Ni con una geometría cuadrado plana distorsionada, en donde el ligante se coordina de manera tridentada a través de dos átomos de fosforo y uno de carbono, donde P1 y P2 se encuentran en una conformación *trans*, y finalmente un átomo de cloro completa la esfera de coordinación del metal. En las cuatro estructuras se observan el grupo aldehído (C7-O3) e imina (C7-N1) en la posición *meta* con distancia de enlace entre 1.172(6)-1.210(5) Å y 1.273(8) Å, respectivamente.<sup>19,20,99</sup> Estos grupos son casi coplanares con el anillo aromático y la esfera de coordinación con ángulos de torsión de 0.21 a 8.25°. Las longitudes de enlace de Ni-C2 para los complejos **1-Ni (a-c)** y **2a-Ni** se encuentran en el rango de 1.877(6) a 1.885(3) Å. Mientras que las longitudes de enlace de Ni-P y Ni-Cl se logra apreciar entre 2.1387(9)-2.1805(10) Å y 2.1830(10)-2.1968(11) Å, respectivamente. Estas distancias son comparables por las reportadas por otros complejos tipo pinza.<sup>67-70</sup> Entre la serie de compuestos **1-Ni (a-c)**, el **1b-Ni** fue el que ligeramente presentó un mayor alargamiento de las distancias de enlace Ni-C2, Ni-Cl1, Ni-P1 y Ni-P2 debido al impedimento estérico que tienen los grupos *t*Bu.

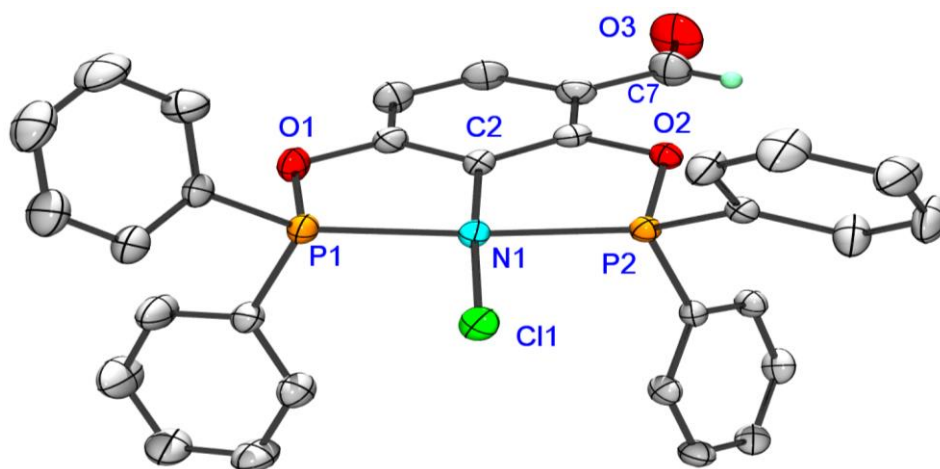


**Figura 17.** Estructura del complejo **1a-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: C3-O7 1.204(5), Ni-P1 2.1450(12), Ni-P2 2.1561(11), Ni-Cl1 2.1830(10), Ni-C2 1.879(3), C2-Ni-Cl1 178.09(11), P1-Ni-P2 164.61(4).

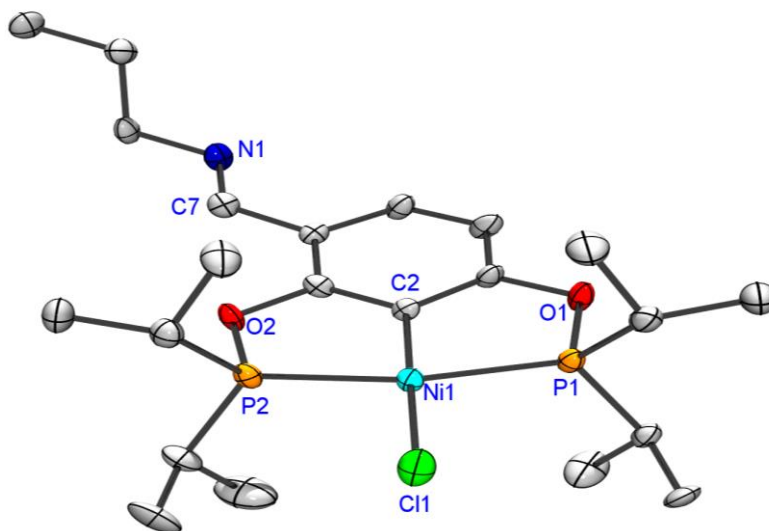


**Figura 18.** Estructura del complejo **1b-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: C3-O7 1.172(6), Ni-P1 2.1805(10), Ni-P2 2.1735(11), Ni-Cl1 2.1968(11), Ni-C2 1.885(3), C2-Ni-Cl1 178.30(12), P1-Ni-P2 164.17(4).





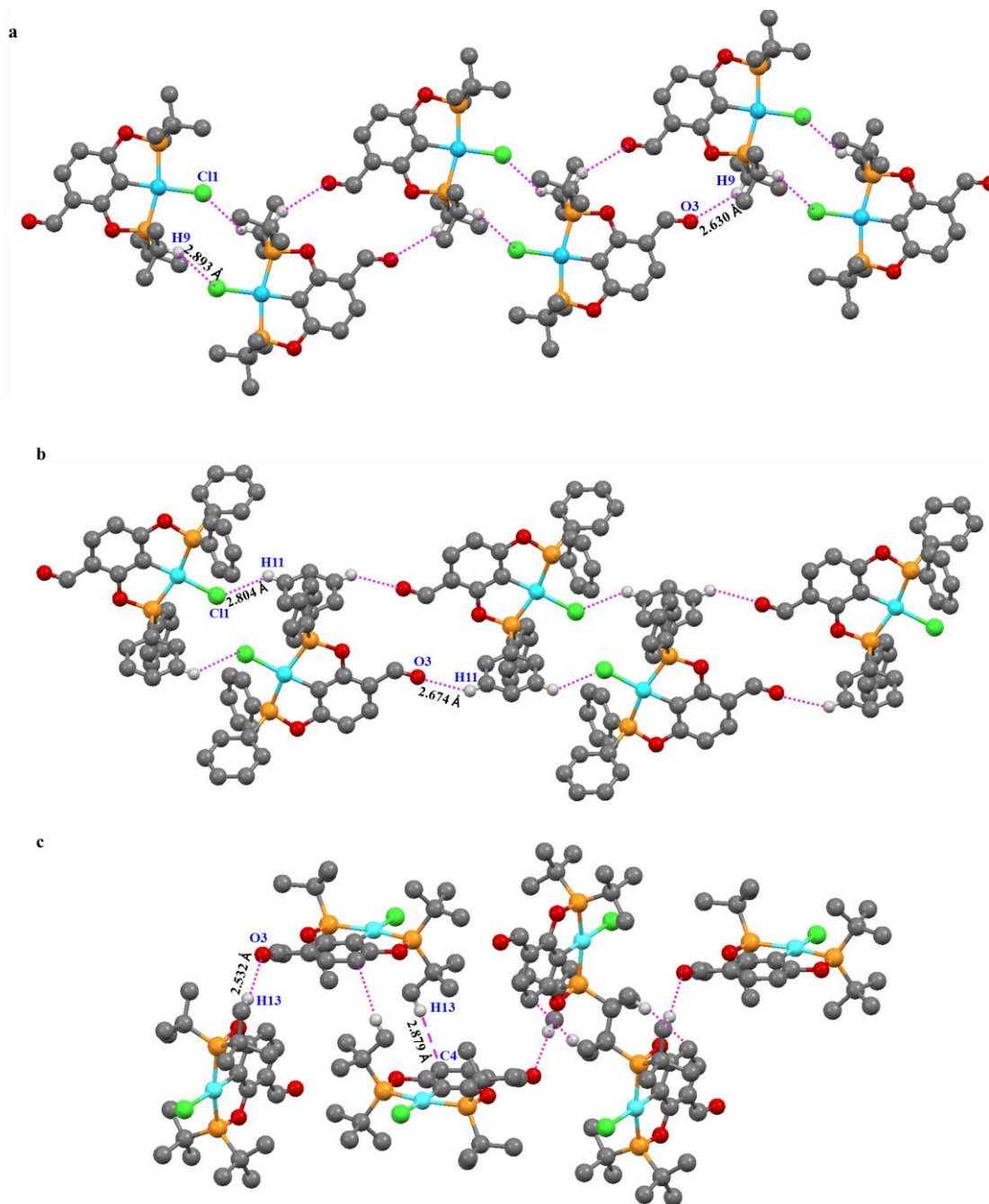
**Figura 19.** Estructura del complejo **1c-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: C3-O7 1.210(5), Ni-P1 2.1665(10), Ni-P2 2.1387(9), Ni-Cl1 2.1875(9), Ni-C2 1.879(3), C2-Ni-Cl1 176.44(11), P1-Ni-P2 162.06(4).



**Figura 20.** Estructura del complejo **2a-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: N1-C7 1.273(8), Ni-P1 2.153(2), Ni-P2 2.155(2), Ni-Cl1 2.185(2), Ni-C2 1.877(6), C2-Ni-Cl1 178.6(2), P1-Ni-P2 165.08(8).

Los ángulos C2-Ni-C11 para todos los complejos se encuentran en el rango 176.44(11)-178.6(2)°, mientras que para P1-Ni-P2 se observó entre 162.06(4)-165.08(8)°. Entre la serie de compuestos **1-Ni (a-c)**, el **1c-Ni** fue el que presentó los ángulos más obtusos, los cuales están asociados a que los sustituyentes fenilos tienen una mayor ocupación espacial debido a las repulsiones por parte de la nube electrónica  $\pi$ . Esto hace que los ángulos de los quelatos tengan que ajustarse de tal manera que tengan un mínimo de energía.

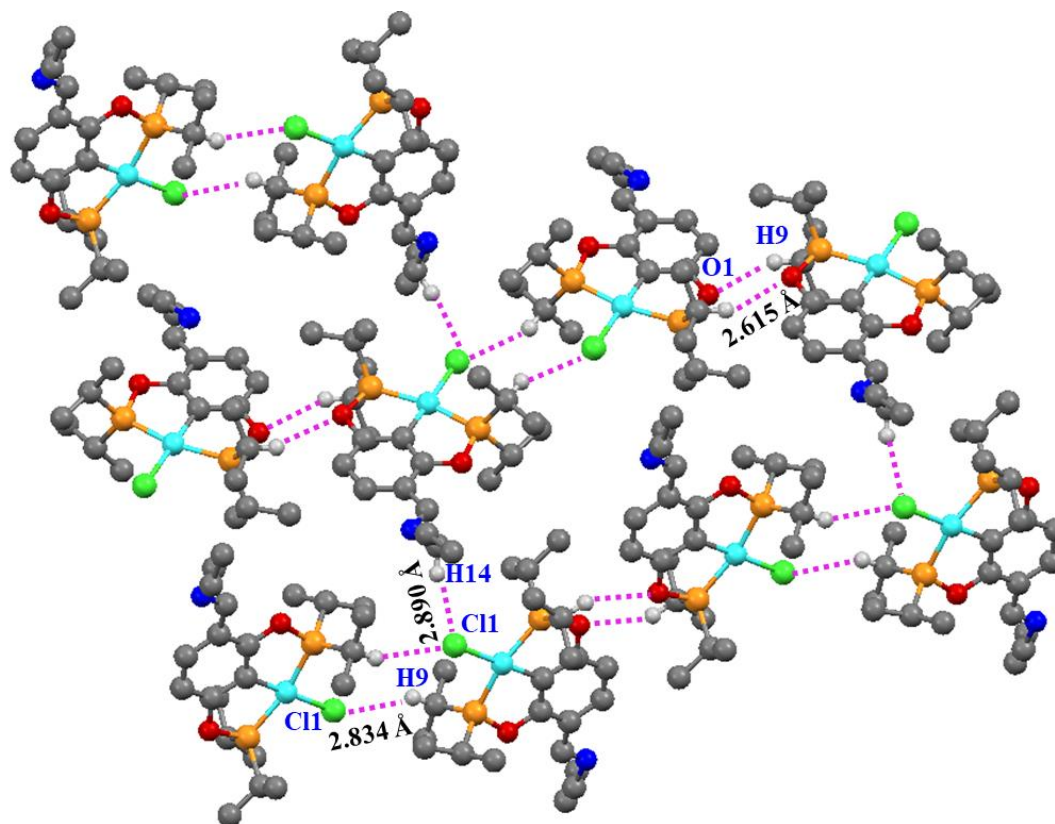
La red cristalina para la serie de complejos **1-Ni (a-c)** se puede ver que se estabiliza por interacciones intermoleculares, principalmente por puentes de hidrógeno débil entre el átomo de cloro y del grupo carbonilo con los sustituyentes *i*Pr, *t*Bu, Ph y el anillo aromático. Para el caso de **1a-Ni** y **1c-Ni** las interacciones son puentes de hidrógeno débil del tipo H9...C11 (2.893 Å), H9...O3 (2.630 Å) y H11...C11 (2.804 Å), H11...O3 (2.674 Å) respectivamente (Figura 21 a, c). Para el complejo **1b-Ni**, el átomo de cloro no participa en la estabilización de la red cristalina debido a la voluminosidad de los grupos *t*Bu. Las moléculas en la red cristalina se agrupan en dímeros a través del puente de hidrógeno de H13...O3 (2.532 Å) y la de una interacción no convencional del tipo C4...H13 (2.879 Å) (Figura 21 b). Este tipo de interacciones también se ha reportado por otros autores donde el carbono aceptor proviene de una cadena no saturada con distancias C...H de 2.6-2.97 Å.<sup>102,103</sup>



**Figura 21.** Representación del intermolecular formado por las interacciones: H9...O3, H9...Cl1 de **1a-Ni** (a), H11...O3, H11...Cl1 de **1b-Ni** (b) y H13...O3, C4...H13 de **1c-Ni** (c).

Por otra parte, en la red cristalina para el complejo **2a-Ni** se puede ver que se estabiliza por interacciones intermoleculares, principalmente por puentes de hidrógeno entre el átomo de

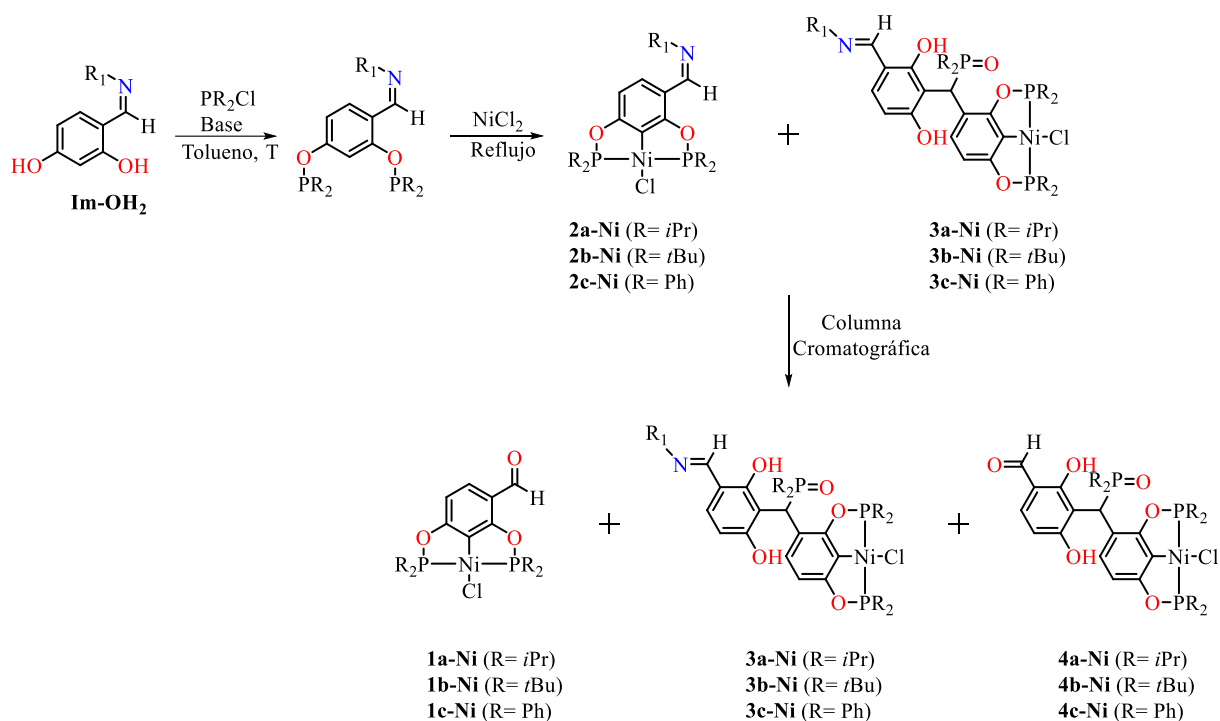
cloro Cl1 y del O1 con los hidrógenos de las cadenas alifáticas de los sustituyentes *i*Pr e imina (Figura 22). Para el caso del Cl1, la interacción es del tipo puente de hidrógeno débil Cl1...H9 y Cl1...H14 con distancias de 2.834 y 2.890 Å. De la misma manera, el átomo O1 interacciona como puente de hidrogeno débil con el protón H9 con una distancia de 2.615 Å.



**Figura 22.** Representación del arreglo a lo largo del plano formado por las interacciones: Cl1...H9, Cl1...H14 y O1...H9 del complejo **2a-Ni**.

#### 4.4 Síntesis de los complejos de adición de la serie 3-Ni (a-c) y 4-Ni (a-c)

En un intento de preparar los complejos **2a-Ni**, **2b-Ni** y **2c-Ni** de manera directa a partir del precursor imina **im-OH<sub>2</sub>**, se llevó a cabo la reacción de este con dos equivalentes de la fosfina correspondiente (PClR<sub>2</sub>, R= *t*Bu, *i*Pr, Ph) y dos equivalentes de base en tolueno (Esquema 20). Posteriormente, el fosfito se metaló de manera directa con NiCl<sub>2</sub> por 24 h a 110 °C. La mezcla resultante se analizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} donde se observó la presencia de **2-Ni (a-c)** y **3-Ni (a-c)** (Anexo 50). Esta nueva serie de complejos **3-Ni (a-c)**, se formaron debido a una sustitución electrofílica aromática entre la pinza y **im-OH<sub>2</sub>**, más la adición de una molécula de **OPR<sub>2</sub>**; el mecanismo se discutirá más adelante. Para purificar estos compuestos fue necesario cromatografía en columna. Como se esperaba los compuestos imina **2-Ni** y **3-Ni** se hidrolizaron en la columna dando lugar a **1-Ni** y **4-Ni**, respectivamente. Notablemente, los complejos de la serie **3-Ni** son más estables que la serie **2-Ni**, obteniéndose estos después de la columna. Las fases móviles apropiadas para la separación de estos compuestos son: 7:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4a-Ni/3a-Ni**, 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4b-Ni/3b-Ni** y 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4c-Ni/3c-Ni**. La caracterización de los compuestos de adición **3-Ni (a-c)** se realizaron por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}, HSQC, NOESY, HMBC y COSY en CDCl<sub>3</sub> al igual que por espectrometría de masas e Infrarrojo mediante las técnicas de DART<sup>+</sup> y ATR, respectivamente. Debido a que los compuestos de la serie **4c-Ni (a-c)** se obtuvieron en trazas, no fue posible su caracterización completa y solo se presentan algunos espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P. Por otro lado, se tuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **3a-Ni**, **4b-Ni** y **4b-Ni**.



**Esquema 20.** Síntesis de los complejos **2-Ni** de manera directa a partir del compuesto imina **Im-OH<sub>2</sub>**.

Con la finalidad de optimizar la síntesis de los complejos **1-Ni (a-c)** se examinó tres variables en la reacción: temperatura, base y el sustituyente en el grupo imina (R1) (Tabla 5). En el primer caso, variando la temperatura de 25 o 110° C, se observó un incremento cuando la reacción se realiza a temperatura ambiente (entradas 1-6). Al cambiar las bases por trietilamina (NEt<sub>3</sub>), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), tetrametoxiborato de sodio (NaB(OMe)<sub>4</sub>) y (-)-esparteína, se notó un incremento en el rendimiento de la serie **1-Ni (a-c)** utilizando NEt<sub>3</sub> (entradas 1-3), mientras que cuando se emplea DMAP se aumentaba la serie **3-Ni (a, c)** (entrada 8, 10). Esta selectividad puede ser debido al tipo de base que se requiere para desprotonar el compuesto **imOH<sub>2</sub>**, el cual se ve favorecida con NEt<sub>3</sub> al tener un pK<sub>a</sub> más alto. Algo que destacar, es que a través de estas condiciones de reacción se pudo mejorar hasta 57% los rendimientos de la serie de complejos **1-Ni (a-b)** (entrada 1,2). Finalmente, cambiando el sustituyente R1 por isopropil, o *tert*-butilo, se observó que cuando tiene el grupo más voluminoso maximiza los rendimientos de la serie **1-Ni**, debido a efectos estéricos y electrónicos (entradas 13.-15). El grupo *tert*-butilo hace que el carbono

de la imina (C=N-R<sub>1</sub>) sea menos electropositivo y este mas impedido estéricamente para sufrir un ataque nucleofílico por parte de **imOH<sub>2</sub>** y **PR<sub>2</sub>**.

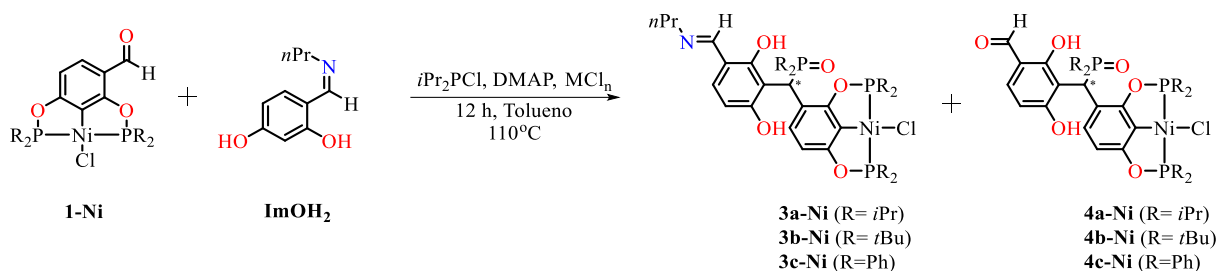
**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de reacción para obtener los complejos **1-Ni** y **3-Ni**.

Entrada	Condiciones de reacción			Rendimiento (%)			
	R <sub>1</sub>	R	Base	T(°C)	1-Ni	3-Ni	4-Ni
1	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	Et <sub>3</sub> N	25	27	16	traza
2	<i>n</i> Pr	<i>t</i> Bu	Et <sub>3</sub> N	25	57	15	traza
3	<i>n</i> Pr	Ph	Et <sub>3</sub> N	25	7	3	12
4	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	Et <sub>3</sub> N	110	15	6	traza
5	<i>n</i> Pr	<i>t</i> Bu	Et <sub>3</sub> N	110	30	3	traza
6	<i>n</i> Pr	Ph	Et <sub>3</sub> N	110	3	2	10
7	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	NaB(OMe) <sub>4</sub>	25	3	-	-
8	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	DMAP	25	5	28	traza
9	<i>n</i> Pr	<i>t</i> Bu	DMAP	25	28	4	traza
10	<i>n</i> Pr	Ph	DMAP	25	0	2	16
11	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	(-) Esparteína	25	7	20	traza
12	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	Et <sub>3</sub> N	25	47	10	traza
13	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	Et <sub>3</sub> N	25	60	5	traza
14	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	Et <sub>3</sub> N	25	90	2	traza
15	<i>t</i> Bu	Ph	Et <sub>3</sub> N	25	10	10	17

Para tratar de entender la formación de la serie de compuestos **3-Ni (a-c)** se llevó a cabo las siguientes reacciones. El complejo **1-Ni** se hizo reaccionar con un equivalente de la imina **ImOH<sub>2</sub>**, DMAP y la clorofosfina correspondiente (PClR<sub>2</sub>, R= *t*Bu, *i*Pr, Ph) en tolueno a 110 °C por 12 h (Esquema 21), en la Tabla 6 se muestra los resultados. Cuando se llevó la reacción sin la presencia del NiCl<sub>2</sub>, no se observó el complejo de adición **3a-Ni**.

Posteriormente, se procedió a realizar el segundo ensayo que consistió en adicionar a la reacción NiCl<sub>2</sub> (entrada 2), observándose esta vez la formación del compuesto **3a-Ni** con

rendimiento del 40%. Esto demuestra que para la síntesis del complejo de adición es necesario la intervención de una sal metálica que funciona como un catalizador. Debido a esto, se evaluaron una variedad de cloruros metálicos ( $MCl_n$ :  $CuCl_2$ ,  $ZnCl_2$ ,  $AlCl_3$ ).<sup>104-107</sup>



**Esquema 21.** Estudio de la formación de los complejos **3-Ni**

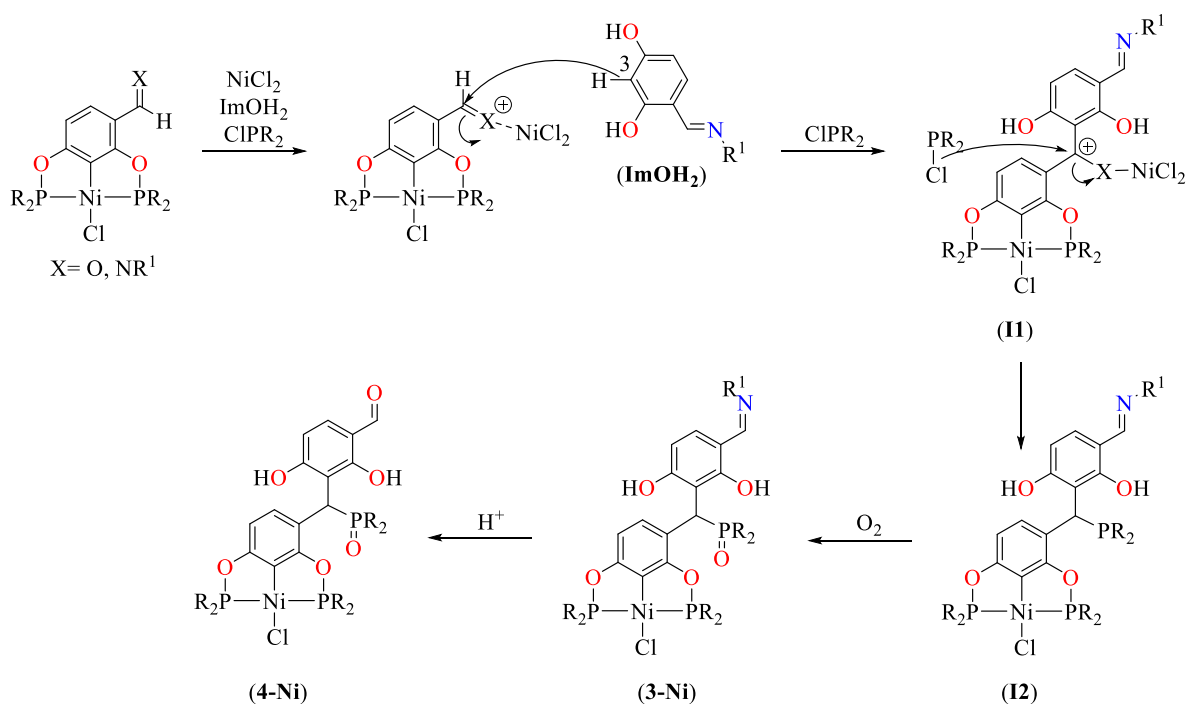
Una vez realizadas las reacciones, usando  $CuCl_2$  y  $ZnCl_2$  se observó la formación del complejo de adición **3a-Ni** con la aparición de otros nuevos subproductos, los cuales fueron difíciles de purificar (entradas 3 y 4). Sin embargo, al emplear  $AlCl_3$  la reacción fue selectiva para la formación de **3-Ni (a-c)**, pero con rendimientos de reacción entre 18-37% (entradas 5 y 7).

**Tabla 6.** Efecto del  $MCl_n$  en la obtención de los complejos **3-Ni** (%).

Entrada	$MCl_n$	R	1-Ni	3-Ni	4-Ni
1	-	<i>i</i> Pr	3	-	-
2	$NiCl_2$	<i>i</i> Pr	25	40	traza
3	$CuCl_2$	<i>i</i> Pr	84	4	traza
4	$ZnCl_2$	<i>i</i> Pr	48	25	traza
5	$AlCl_3$	<i>i</i> Pr	30	37	traza
6	$AlCl_3$	<i>t</i> Bu	31	15	traza
7	$AlCl_3$	Ph	23	18	20



Con todos los experimentos que se realizaron, se propuso un mecanismo de reacción, el cual inicia con la activación del grupo aldehído o imina en el complejo **1-Ni** o **2-Ni** por parte del ácido de Lewis  $\text{NiCl}_2$  (Esquema 22). Subsecuentemente, la adición del compuesto **ImOH<sub>2</sub>** se realiza mediante una sustitución electrofílica aromática por parte del carbono (C3), activado por los dos grupos hidroxilos, formándose el intermediario **II**. El siguiente paso para dar el intermediario **I2** puede ir por dos rutas, la primera es a través de una reacción del tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ , donde se observa al principio la generación del carbocatión secundario debido a la pérdida de  $\text{NiCl}_2(\text{H}_2\text{O})$  y este es atacado por  $\text{ClPR}_2$ ; mientras que la segunda procede vía  $\text{S}_{\text{N}}2$ , donde primero se lleva el ataque nucleofílico de  $\text{ClPR}_2$ , y se elimina  $\text{NiCl}_2(\text{H}_2\text{O})$ .<sup>19,20</sup> Posteriormente, la presencia de oxígeno oxida el intermediario **I2**, dando lugar al complejo **3-Ni**. Finalmente, este puede sufrir hidrólisis ácida para obtener el compuesto **4-Ni**.



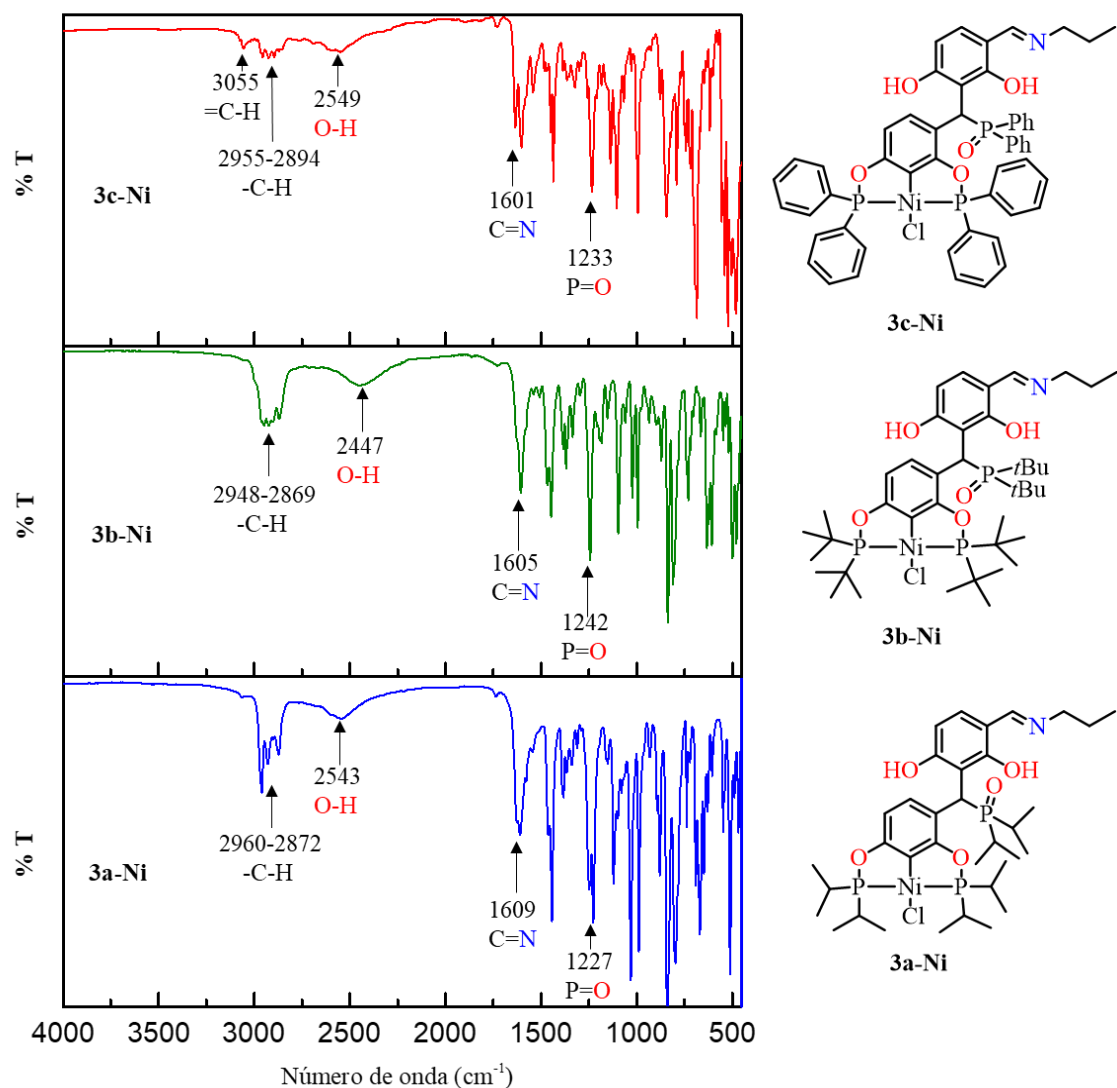
**Esquema 22.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de **3a-Ni** y **4a-Ni**.

Por otra parte, la adición de moléculas al grupo imina ha sido observada. Por ejemplo, el grupo de Morales-Morales,<sup>69</sup> reportó la síntesis de complejos pinza de Ni(II) tipo POCOP *m*-sustituídos con iminas aromáticas **22** (Esquema 13). Sin embargo, el resultado mostró

que la reacción primero procede mediante la adición nucleofílica del grupo  $PR_2$  al grupo imina generando una amina. Esto podría ser debido a que el uso de iminas con grupos aromáticos se estabiliza por deslocalización.

#### 4.4.1 Caracterización de los complejos de adición **3-Ni(a-c)** y **4(a-c)**

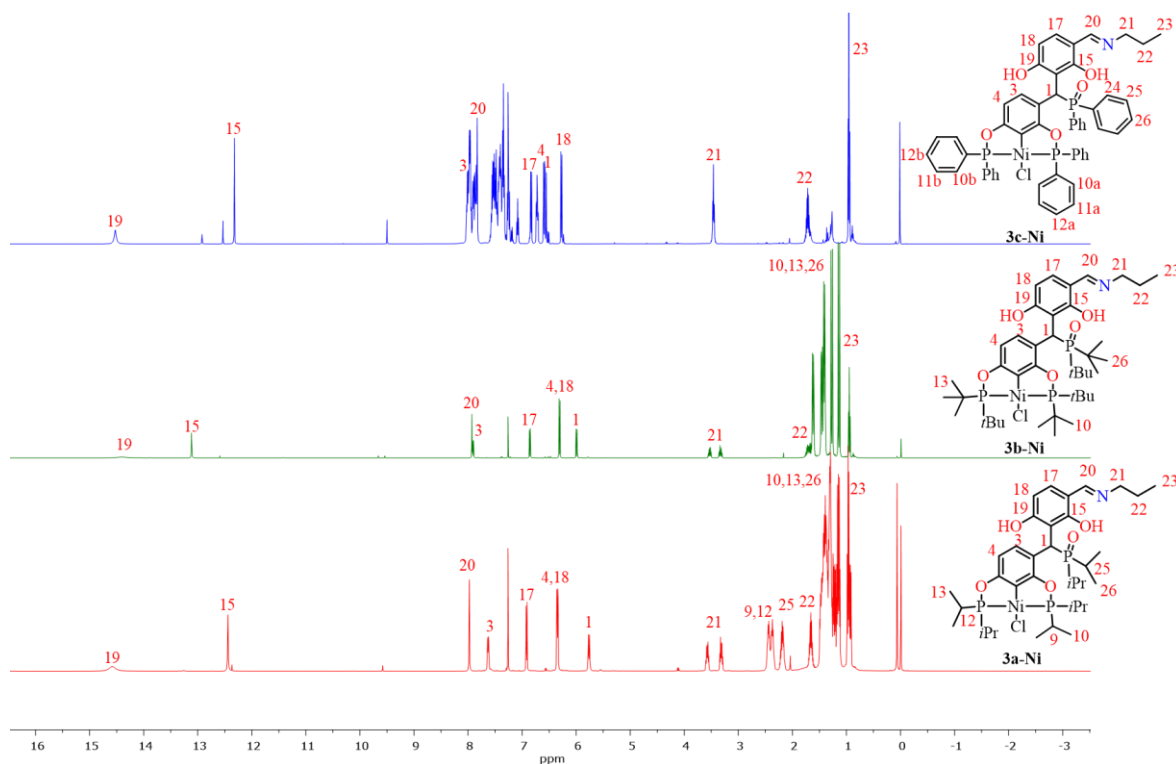
En la Figura 23 se muestra los espectros de infrarrojo de los complejos **3a-Ni**, **3b-Ni** y **3c-Ni**. A una frecuencia de  $2960-2869\text{ cm}^{-1}$  se observa vibraciones características -C-H del tipo alifático. Todos los complejos muestran una banda ancha correspondiente al estiramiento O-H con rangos de  $2549-2543\text{ cm}^{-1}$ . Estos desplazamientos a bajas frecuencias se deben a que el hidrógeno de los dos grupos hidroxilo tiene interacciones intramoleculares con el grupo imina C=N y el óxido de fosfina P=O, los cuales son apreciados con frecuencias de  $1605-1609\text{ cm}^{-1}$  (C=N) y  $1227-1242\text{ cm}^{-1}$  (P=O). En todos los espectros, se puede aseverar que los grupos funcionales de la serie de complejos **3-Ni (a-c)** están presentes.



**Figura 23.** Espectros FT-IR de los complejos **3-Ni**.

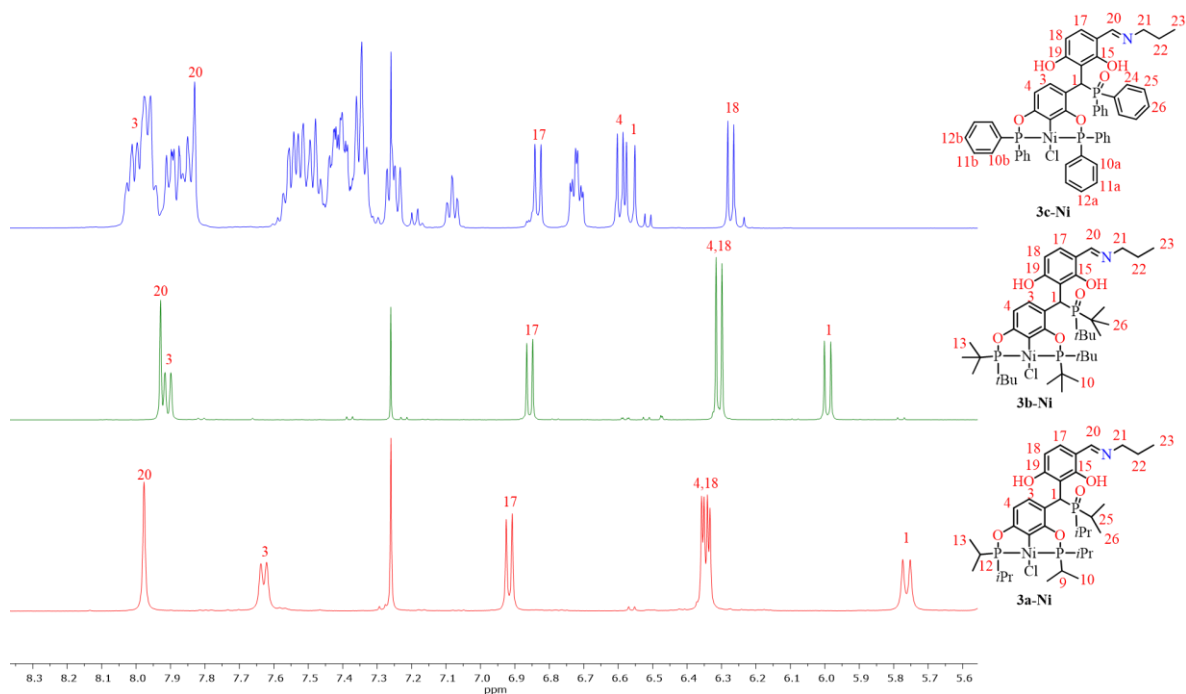
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **3a-Ni**, **3b-Ni** y **3c-Ni** se muestran en la Figura 24. Las integrales en los espectros concuerdan con las estructuras propuestas. Todos los espectros se observan dos señales características para los hidrógenos de los grupos hidroxilos de 14.60 ppm y 12.32 ppm. Estas señales se encuentran a campo bajo debido a que los hidrógenos presentan puentes de hidrógenos intramoleculares con el grupo imina C=N y el óxido de fosfina P=O. Igualmente, se reveló la señal asociada al hidrógeno del grupo imina (H20) alrededor de 7.83-7.98 ppm, el cual se encuentran a campo alto en

comparación con los complejos **2-Ni** (Figura 12). Esto asevera que el grupo imina para la serie de complejos **3-Ni (a-c)** se encuentra protegido por el efecto donador y la interacción intramolecular de los grupos hidroxilos. Por lo que, estos complejos son menos susceptibles de hidrolizarse. Entre los compuestos, el hidrógeno de la imina del compuesto **3c-Ni** fue el que resultó más desplazado a campo alto.



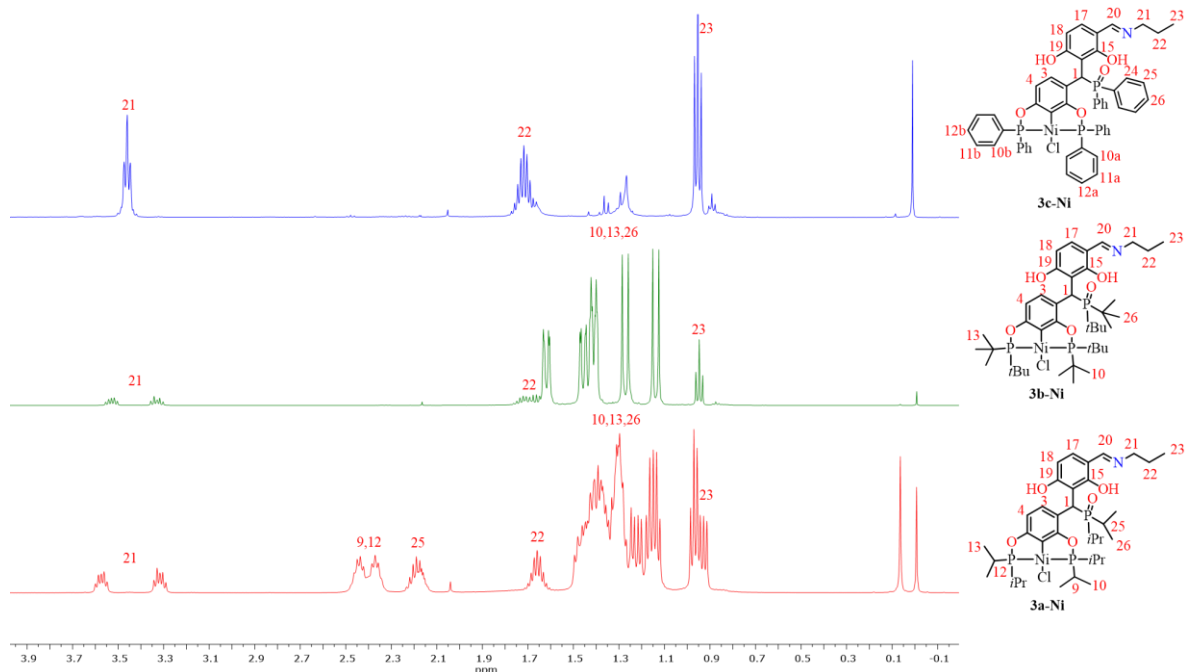
**Figura 24.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de los compuestos **3a-Ni**, **3b-Ni** y **3c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

Por otro lado, se observaron los dos sistemas del tipo AB para los hidrógenos del anillo pinza (H4, H3) e imina (H17, H18), ambos con constantes de acoplamiento  $^3J=8.4-8.7$  Hz características para interacciones a tres enlaces (Figura 25). Para determinar el sistema AB para cada anillo aromático se utilizó la técnica COSY (ver Anexo 56). En todos los espectros, el hidrógeno H3 del compuesto **3a-Ni** fue el que resultó más desplazado a campo alto. Mientras que los hidrógenos de H4 y del grupo metino (H1) de **3c-Ni** mostraron estar más desplazados a campo bajo debido al efecto electroattractor de los grupos fenilos del óxido de fosfina. De la misma manera, se observa una señal doble alrededor de 5.7-6.4 ppm correspondiente al hidrógeno H1 con una constante de acoplamiento  $^2J_{H-P}=9.4-12.2$  Hz.<sup>99</sup>



**Figura 25.** Ampliación en la región aromática para los complejos **3-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

En todos los espectros se observaron las señales correspondientes para los grupos alifáticos de los sustituyentes (*i*Pr y *t*Bu) de los fósforos y óxidos de fosfina entre 1.4 ppm y 2.19 ppm. (Figura 26). De igual manera, se presentaron las señales para el grupo fenilo  $\text{PPh}_2$  y  $\text{O=PPh}_2$  en la región de los aromáticos (Figura 25). Asimismo, en la región de 1–4 ppm se logra apreciar las señales para los grupos metilenos y metilo asociados a la cadena alifática del grupo imina. En todos los espectros, se espera que ambos grupos metilenos H21 y H22 generen una señal triple y séxtuple, respectivamente. Sin embargo, en los complejos **3-Ni** (**a**, **b**) se muestran dos multipletes en 3.5 ppm y 1.7 ppm, siendo el metileno  $\text{NCH}_2$ -el más desplazado a campo bajo. Del mismo modo, se aprecia la señal triple en 0.9 ppm perteneciente al grupo metilo. Esto demuestra que los hidrógenos de los grupos metilenos son química y magnéticamente no equivalentes, los cuales pueden estar asociados a que los grupos voluminosos de los sustituyentes *i*Pr y *t*Bu impiden que tengan una rotación libre.<sup>99</sup>

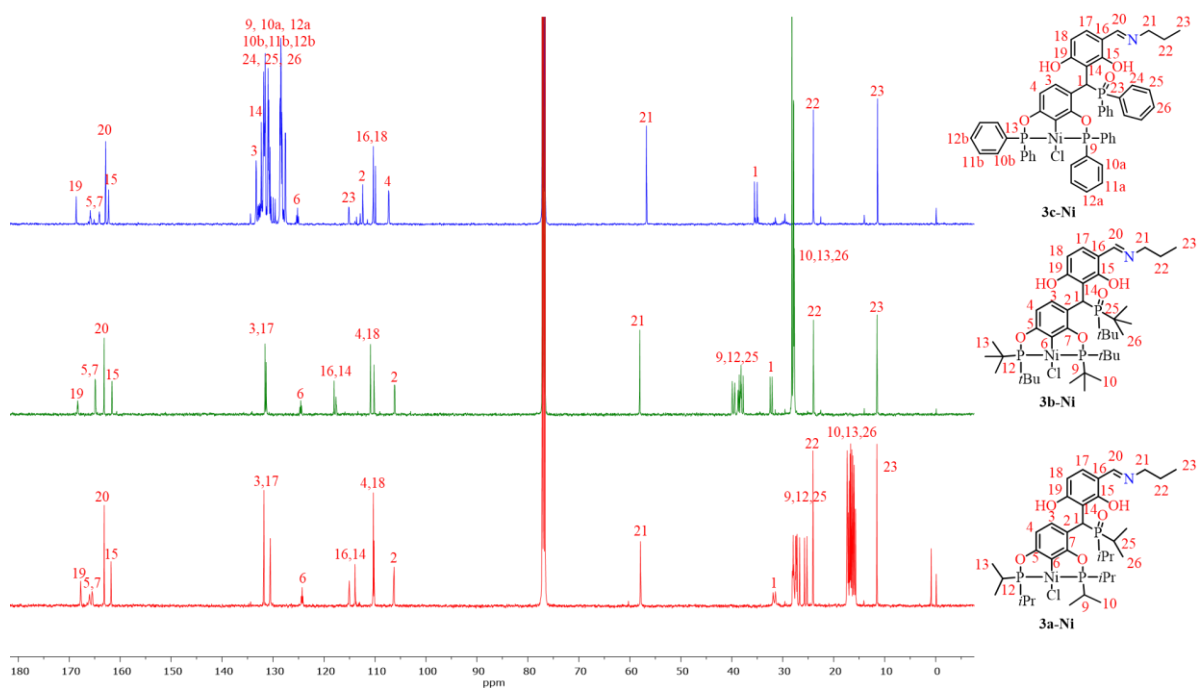


**Figura 26.** Ampliación en la región alifática para los complejos **3-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para los complejos **3a-Ni**, **3b-Ni** y **3c-Ni** se muestran en la Figura 27. El número de señales para cada complejo concuerda con las estructuras propuestas. La identificación de los carbonos cuaternarios y C-H pertenecientes a los dos anillos y la cadena alifática se adjudicó teniendo en cuenta sus experimentos de 2D (HSQC y HMBC ver Anexo 58). En todos los espectros se logra apreciar una señal a 163 ppm característica para los grupos iminas.<sup>99</sup> Adicionalmente, se observaron las señales correspondientes para los grupos alifáticos y aromáticos de los sustituyentes (*i*Pr y *t*Bu) de los fósforos y el óxido de fosfina entre 10 ppm y 40 ppm. De igual manera, se lograron apreciar las señales para el grupo fenilo  $\text{PPh}_2$ ,  $\text{O=PPh}_2$  en la región de los aromáticos (130-140 ppm). Finalmente, en la región de 1-4 ppm se logra apreciar las señales para los grupos metileno (C21, C22) y metilo (C23) asociados a la cadena alifática del grupo imina.

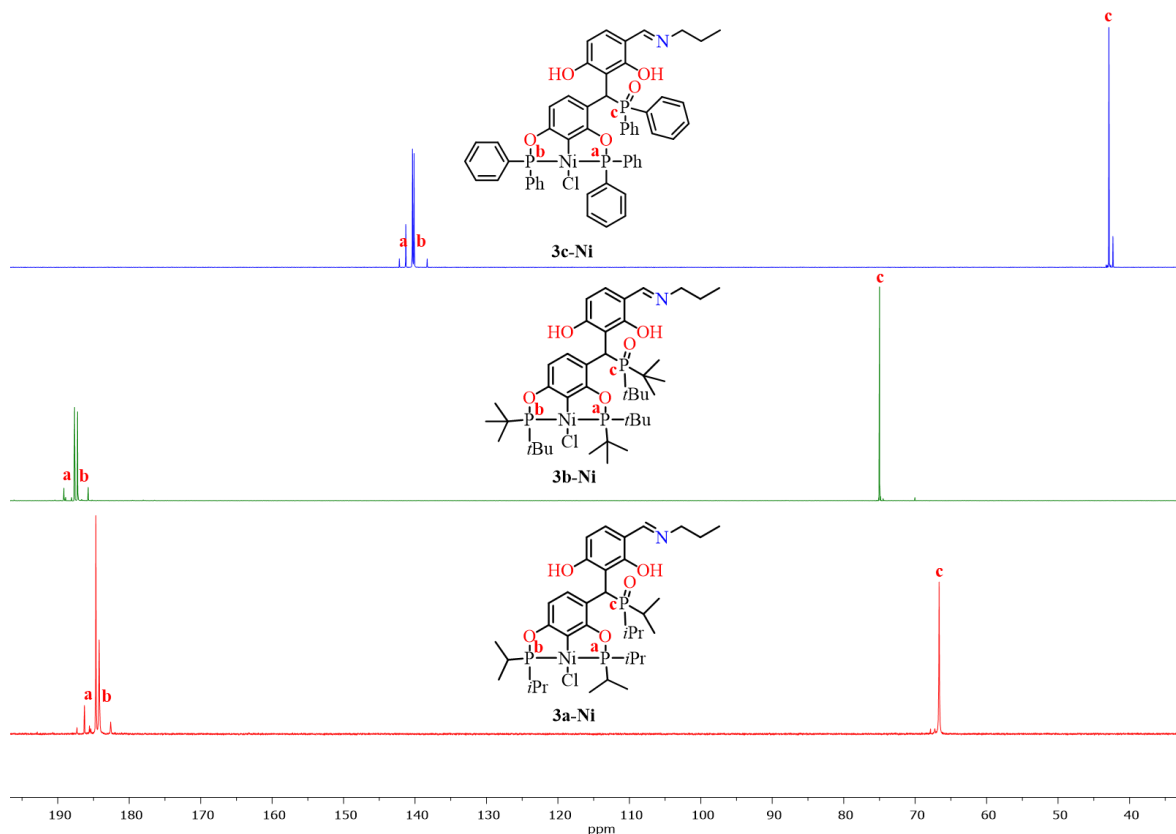
En todos los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , las señales correspondientes a los C-O-P (C5, C7) y C2, C6 y C4 también se observaron acoplamiento carbono-fósforo similares a los mostrados en la serie de complejos **1-Ni (a-c)** y **2 (a, b)** (Tabla 1 y Tabla 3). Notablemente, se muestra el desplazamiento asociado al grupo metino (C1) como señal doble entre 31-34

ppm, con constantes de acoplamiento a un enlace de  $^1J_{C-P} = 49-68$  Hz, esto debido a su acoplamiento entre carbono fosforo.



**Figura 27.** Espectros de RMN  $^{13}C\{^1H\}$  para los complejos **3a-Ni**, **3b-Ni** y **3c-Ni** ( $CDCl_3$ , 125.758 MHz, 25°C).

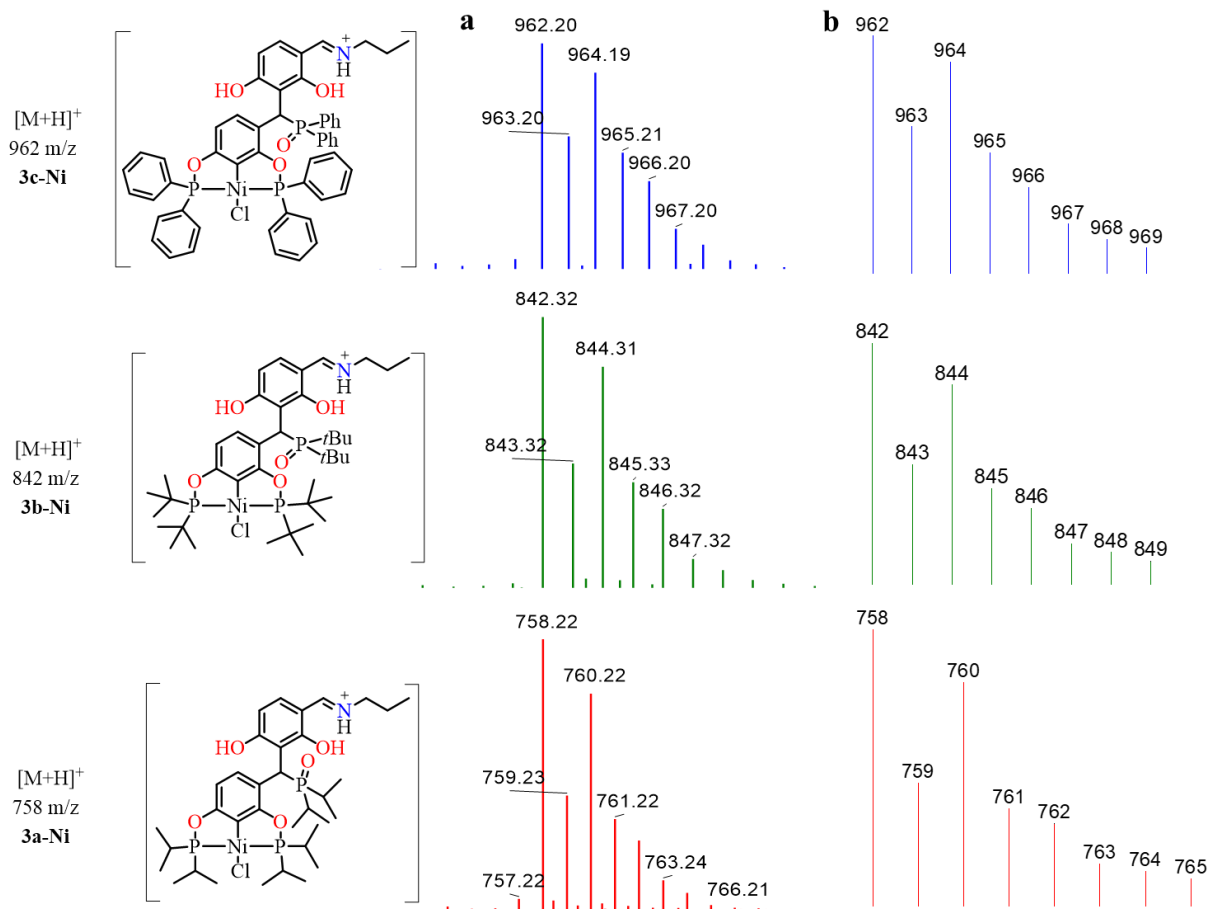
Por otra parte, en la RMN- $^{31}P\{^1H\}$  de la serie de complejos **3-Ni (a-c)** revelaron el sistema AB más una señal de fósforo (Figura 28). Las señales dobles entre 130-190 ppm corresponden a los fósforos P-Ni-P ( $P_a$ ,  $P_b$ ) del tipo *trans* con constantes de acoplamiento entre  $^2J = 324-372$  Hz, las cuales son comparables a los complejos **1-Ni (a-c)** y **2-Ni (a-c)** (Tabla 2 y Tabla 4). Mientras que, la señal simple entre 42-75 ppm fue asignado al átomo de fósforo del grupo óxido de fosfina ( $P_c$ ).



**Figura 28.** Espectros de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los complejos 3a-Ni, 3b-Ni y 3c-Ni ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).

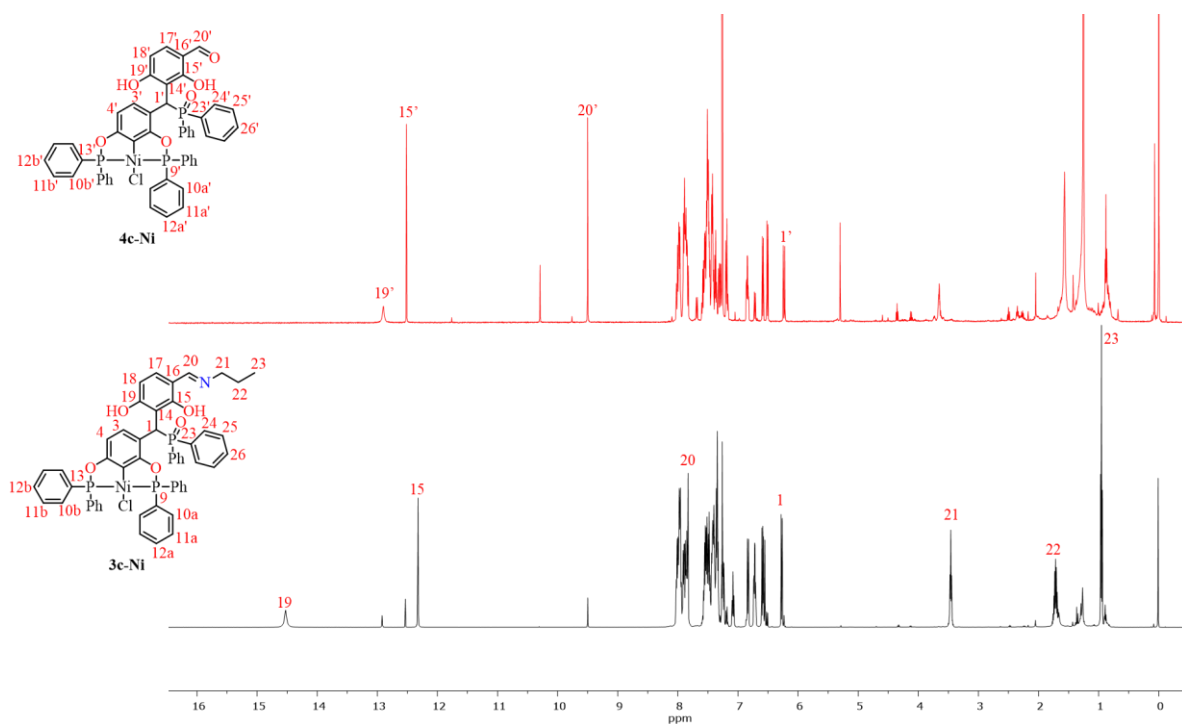
Finalmente, los complejos **3-Ni** se analizaron por la técnica de espectrometría de masas DART<sup>+</sup> (ver Anexo 55). Los espectrogramas muestran el ion molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una relación masa carga de 758 m/z (**3a-Ni**), 842 m/z (**3c-Ni**) y 962 m/z (**3c-Ni**), el cual es similar al calculado (Figura 29). La presencia de picos isotópicos del tipo  $[\text{M}+2]$ , confirma la presencia de un átomo de cloro en los complejos.





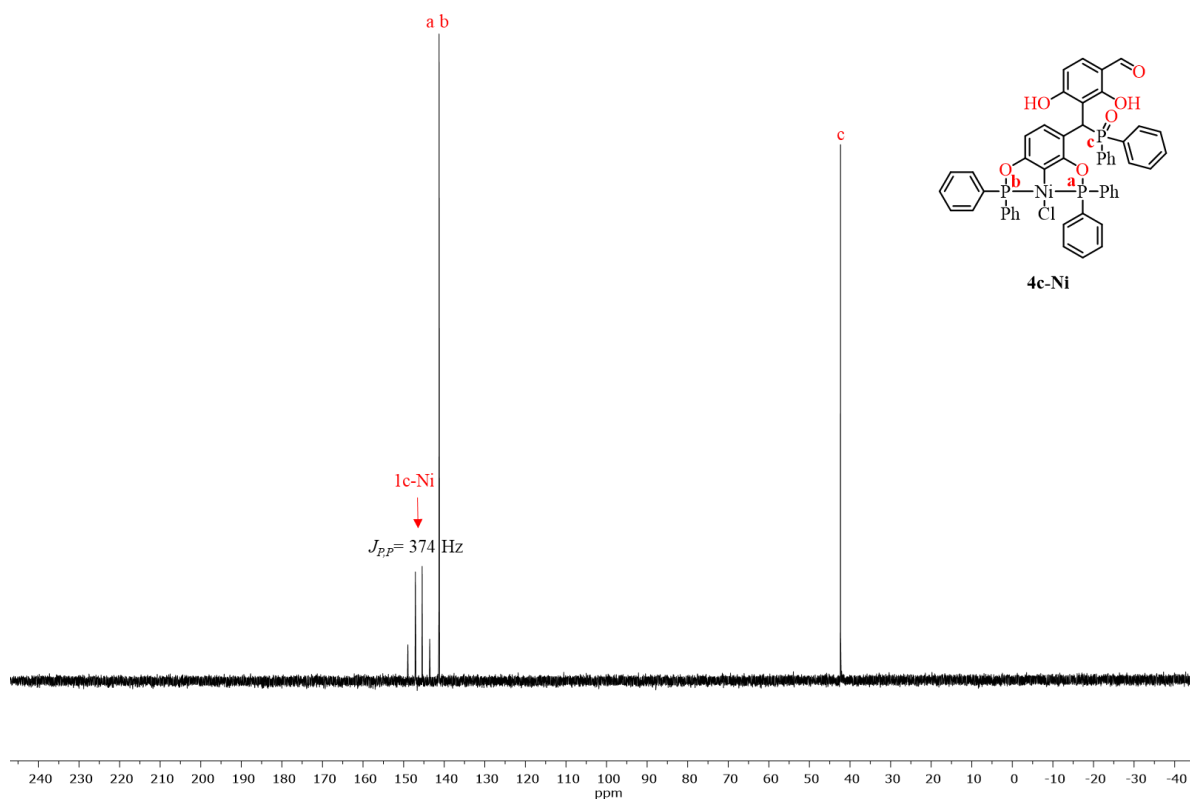
**Figura 29.** Patrones isotópicos de los complejos 3-Ni; a. experimental b. teórico.

Por otro parte, se obtuvo el compuesto hidrolizado **4c-Ni**, el cual se comparó con el compuesto imina **3a-Ni** mediante RMN  $^1\text{H}$  (Figura 30). En el espectro de **4c-Ni** se observó la ausencia de las señales de los grupos metilenos y metilo del grupo imina entre 1-4 ppm. Además, la aparición de una señal en 9.5 ppm, la cual se puede asociar al hidrógeno del aldehído H $2\text{O}'$ .



**Figura 30.** Comparación de los espectros de RMN <sup>1</sup>H entre los complejos **3c-Ni** y **4c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

Por último, el espectro de RMN-<sup>31</sup>P para el complejo **4c-Ni** se muestra en la Figura 31. En este se observó una señal intensa de fósforo P-Ni-P (P<sub>a</sub>, P<sub>b</sub>) como singlete en 141 ppm. Del mismo modo, se logró apreciar la señal del óxido de fosfina (P<sub>c</sub>) como singlete en 42 ppm.

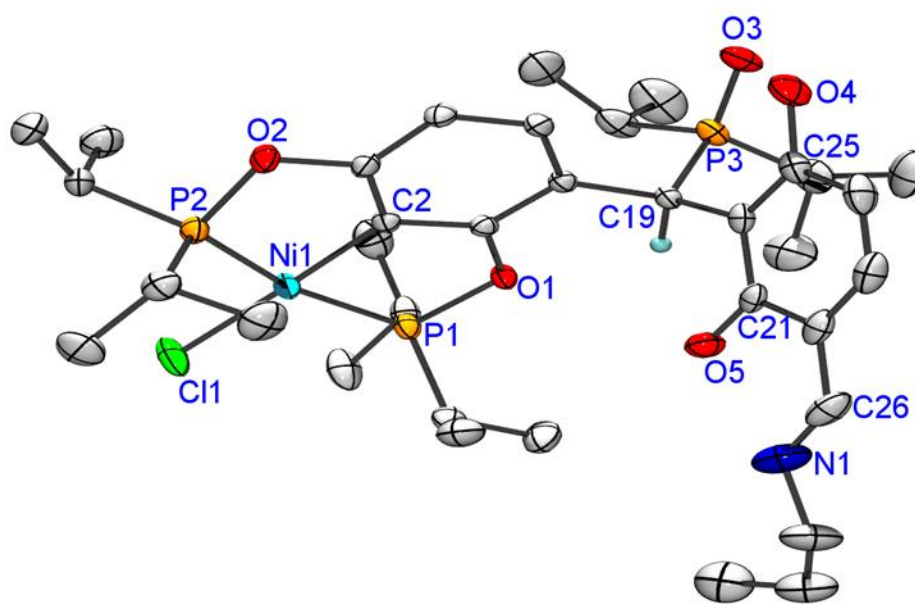


**Figura 31.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **4c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).

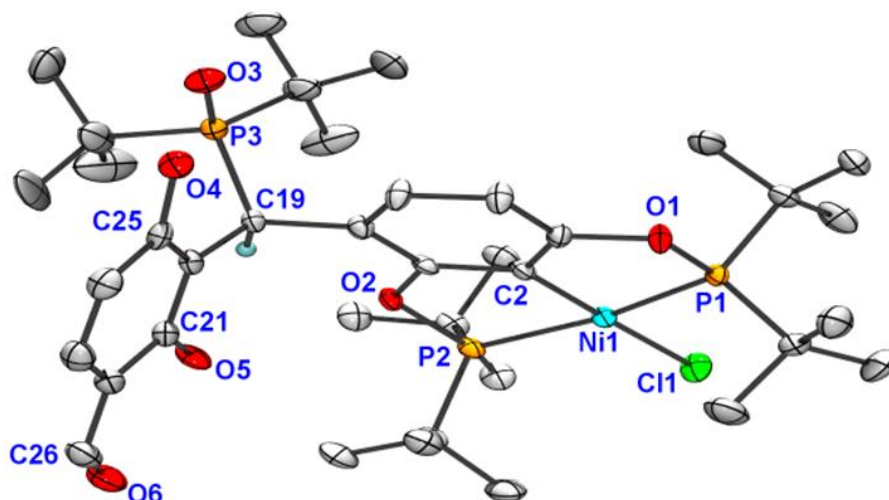
#### 4.5 Análisis cristalográfico de los complejos **3a-Ni**, **4b-Ni** y **4c-Ni**

Se lograron obtener los monocristales de los complejos **3a-Ni**, **4b-Ni** y **4c-Ni**, bajo el método de cristalización por evaporación lenta usando una mezcla de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$  (1:1). Posteriormente, estos fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal. En las Figura 32, Figura 33 y Figura 34 se muestran las estructuras moleculares encontradas para estos compuestos. Los complejos **3a-Ni** y **4c-Ni** cristalizaron en el grupo espacial P-1 del sistema triclínico. Mientras que el compuesto **4b-Ni** cristalizó en el grupo espacial  $\text{P2}_1/\text{n}$  del sistema monoclinico. En todas las estructuras, los complejos presentan un átomo de Ni con una geometría cuadrado plana distorsionada, en el cual el ligante se coordina de manera tridentada a través de dos átomos de fósforo y uno de carbono, donde los P1 y P2 se encuentran en conformación *trans*, y finalmente un átomo de

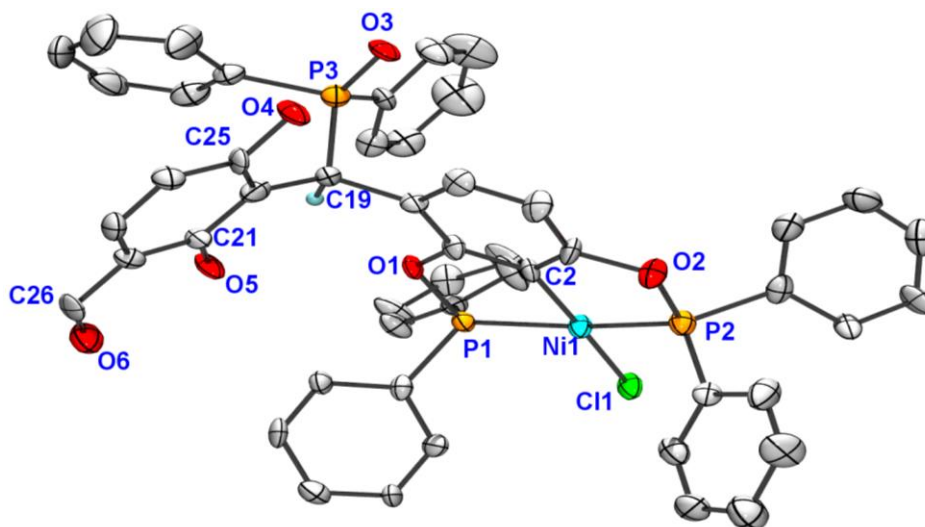
cloro llena la esfera de coordinación del metal. En las tres estructuras se puede observar que en el carbono C19 fue donde se llevó la adición de los grupos  $\text{POR}_2$  y difenol. Por otro lado, las longitudes de enlace de Ni-C2 para los complejos se encuentran en el rango de 1.878(3) a 1.894(6) Å. Mientras que las longitudes de enlace de Ni-P y Ni-Cl se observa entre 2.1397(16)-2.1818(8) Å y 2.1833(9)-2.2121(7) Å. Además, los ángulos de enlace de C2-Ni-Cl1 y P-Ni-P están en el rango de 176.98(18)-178.77(9) ° y 163.25(7)-164.00(3)°, respectivamente. Las distancias y ángulos de enlace son comparables a los reportados por los otros complejos pinza con sustituyentes de fosforo (*i*Pr, *t*Bu y Ph).



**Figura 32.** Estructura del complejo **3a-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: Ni-C2 1.878(3), Ni-P1 2.1536(9), Ni-P2 2.1532(9), Ni-Cl1 2.1833(9), C2-Ni-Cl1 178.05(10), P1-Ni-P2 164.00(3).

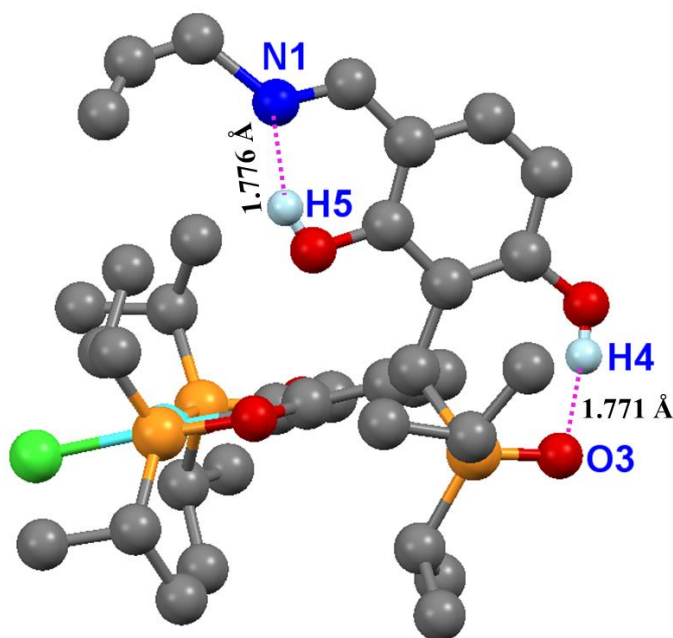


**Figura 33.** Estructura del complejo **4b-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: Ni-C2 1.885(3), Ni-P1 2.1758(8), Ni-P2 2.1818(8), Ni-Cl1 2.2121(7), C2-Ni-Cl1 178.77(9), P1-Ni-P2 163.69(3).

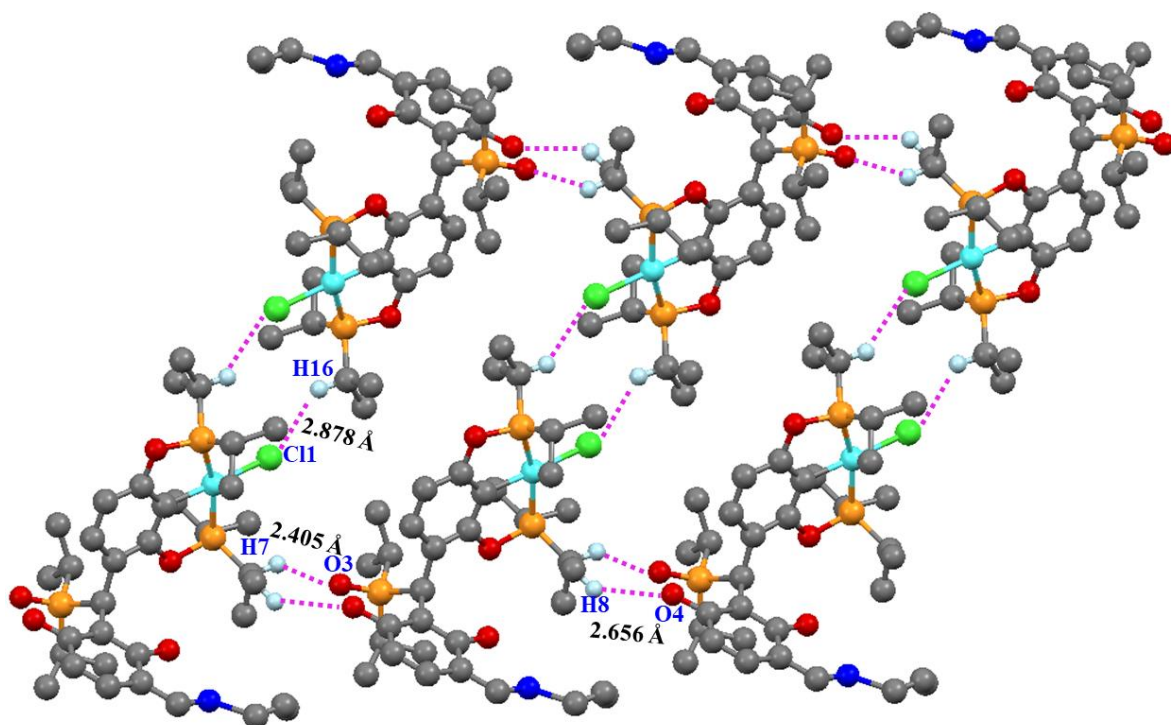


**Figura 34.** Estructura del complejo **4c-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 30% de probabilidad. Datos de longitud (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes: Ni-C2 1.894(6), Ni-P1 2.1397(16), Ni-P2 2.1580(17), Ni-Cl1 2.1885(15), C2-Ni-Cl1 176.98(18), P1-Ni-P2 163.25(7).

En la red cristalina del complejo **3a-Ni** se puede ver que se estabiliza por interacciones intra e intermoleculares, principalmente por puentes de hidrógeno. Las interacciones intramoleculares son entre los grupos hidroxilos con los átomos de N1 y O3 (Figura 35). Las distancias para ambas interacciones son de 1.776 y 1.771 Å para H5···N1 y H4···O3, respectivamente. Mientras que las interacciones intermoleculares, están dadas entre los átomos de Cl y O a través de puentes de hidrógeno (Figura 36), estas interacciones O3···H7, O4···H8 y Cl1···H16 tienen distancias de 2.405, 2.656 y 2.878 Å, respectivamente.

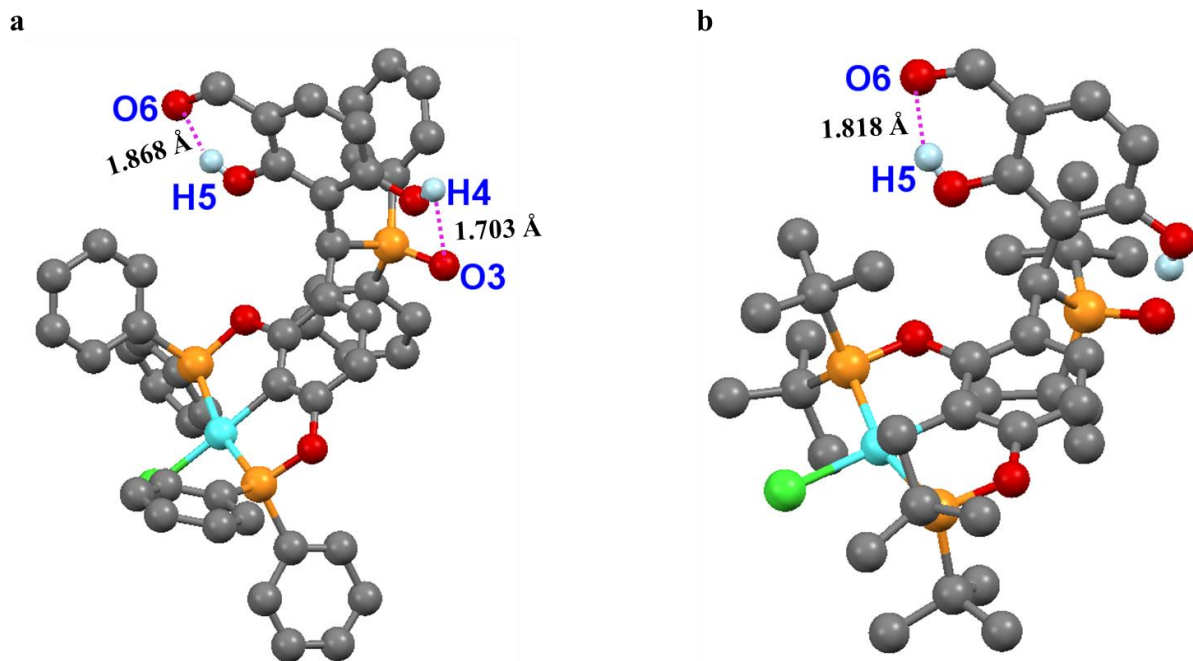


**Figura 35.** Interacciones intramoleculares para el complejo **3a-Ni**.



**Figura 36.** Representación del arreglo a lo largo del plano formado por las interacciones: Cl1...H16, O3...H7 y O4...H8 del complejo **3a-Ni**.

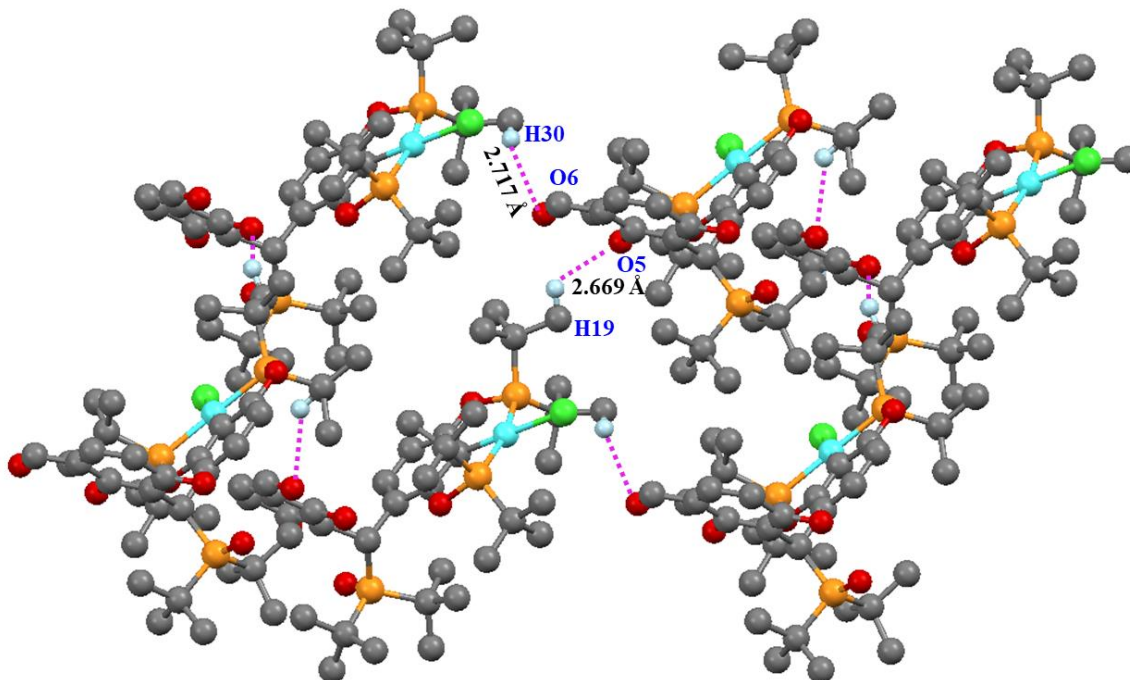
En el caso de los complejos **4b-Ni** y **4c-Ni**, en la red cristalina también se observaron interacciones intramoleculares de puentes de hidrógeno, entre los grupos hidroxilo H5 y H4 con los átomos de O6 y O3, a excepción de **4c-Ni** que no presenta interacción H4...O3 (Figura 37). En el caso de **4b-Ni** las longitudes son de 1.868 Å y 1.703 Å para H5...O6 y H4...O3, respectivamente. En cambio, el complejo **4c-Ni** tiene una distancia de 1.818 Å para H5...O6.



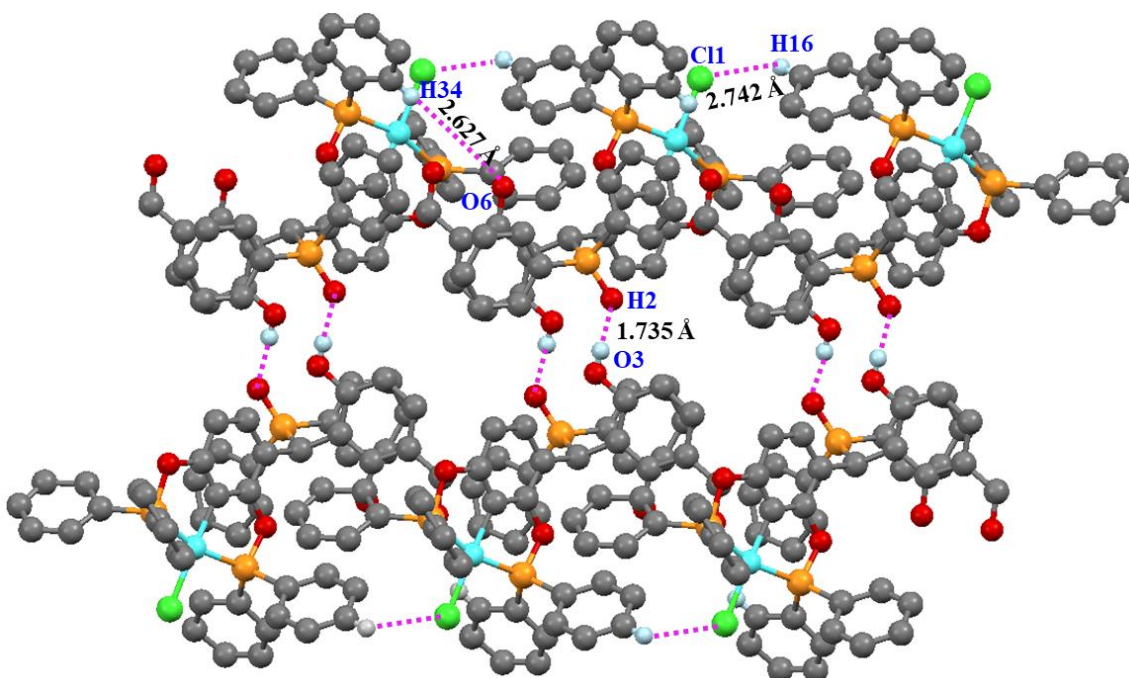
**Figura 37.** Interacciones intramoleculares para el complejo: **a. 4b-Ni** y **b. 4c-Ni**.

De igual manera, en los complejos **4b-Ni** y **4c-Ni** se observaron interacciones intermoleculares de puentes de hidrógeno. En el caso del compuesto **4b-Ni**, las interacciones fueron entre  $O5 \cdots H19$  y  $O6 \cdots H30$  con distancias de enlace de 2.669 y 2.717 Å, respectivamente (Figura 38). Para el compuesto **4c-Ni**, los puentes de hidrógeno se dieron entre  $O3 \cdots H2$ ,  $C11 \cdots H16$  y  $O6 \cdots H34$  con distancias de 1.735, 2.742, 2.627 Å (Figura 39).





**Figura 38.** Representación del arreglo intermolecular formado por las interacciones  $O5 \cdots H19$  y  $O6 \cdots H30$  del complejo **4b-Ni**.



**Figura 39.** Representación del arreglo intermolecular formado por las interacciones  $O3 \cdots H2$ ,  $O6 \cdots H34$  y  $C11 \cdots H16$  del complejo **4c-Ni**.

## 5. Evaluación biológica

La actividad citotóxica de los compuestos **1-Ni (a-c)**, **2-Ni (a, b)** y **3-Ni (a, c)** fue explorada sobre seis líneas celulares cancerosas humanas; glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1). Así como una línea celular sana de riñón de mono (COS-7). En el screening primario se empleó DMSO como vehículo, a una concentración de 25  $\mu$ M con una exposición de 48 h. Estos compuestos se compararon con un metalofármaco aprobado por la FDA, el cual fue el cisplatino. Los resultados obtenidos de la evaluación citotóxica se presentan en la Figura 40.

Los complejos con sustituyentes *i*Pr **1a-Ni**, **2a-Ni** y **3a-Ni** revelaron porcentajes de inhibición del 100% para todas las líneas celulares a excepción de leucemia (K562) con porcentajes de 69% (**1a-Ni**), 97% (**2a-Ni**) y 78% (**3a-Ni**). Esto corrobora que los compuestos a una concentración de 25  $\mu$ M tienen una alta actividad citotóxica, pero no selectiva.

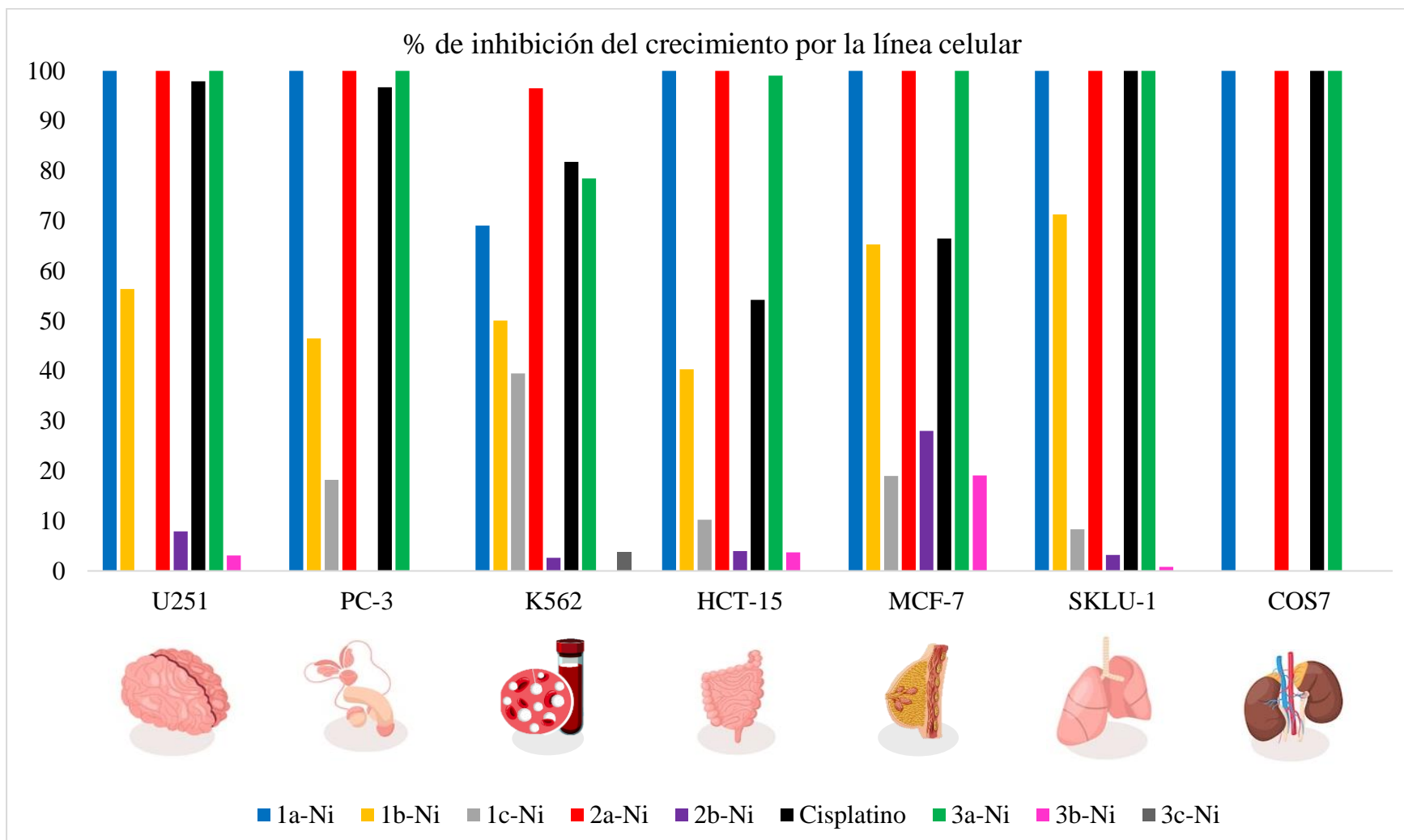
El porcentaje de inhibición de los complejos con sustituyentes *t*Bu resultaron ser menor con respecto a los que tienen grupos *i*Pr. Entre estos compuestos, el **1b-Ni** fue el que presentó la mayor inhibición en comparados con **2b-Ni** y **3b-Ni**. Su mayor actividad fue en pulmón (SKLU-1) con un 71%. Aunque, el compuesto **1b-Ni** resultó tener menor citotoxicidad que el cisplatino, este no fue activo a la línea celular sana de riñón de mono (COS-7).

Los complejos **1c-Ni** y **3c-Ni** con sustituyentes Ph muestran para todos los casos, una actividad baja. Su valor de inhibición más alto fue para el compuesto **1c-Ni** con 40% para leucemia, mientras que para el complejo **3c-Ni** prácticamente no presento actividad.

Los resultados anteriores indican que los sustituyentes en la estructura pinza tienen un efecto fundamental en la actividad citotóxica. Esto puede ser debido a diversos factores como masa molecular, impedimento estérico y solubilidad.

Con respecto a los diferentes grupos que presentan los complejos en la posición *m*, el carbonilo mostró tener una mejor inhibición selectiva. Esto puede indicar que los modos de

acción que puede tener un compuesto POCOP en la actividad citotóxica, se pueden lograr modulando la posición *m*.



**Figura 40.** Porcentaje de inhibición de crecimiento (%) de las líneas celulares cancerosas de los complejos pinza **1-Ni**, **2a-Ni**, **2b-Ni** y **3-Ni** a 25 µM con un tiempo de incubación de 48 h.

## 6. Conclusiones

Se diseñó una ruta de síntesis para obtener de forma selectiva los complejos tipo pinza de Ni(II) *m*-sustituido con un grupo aldehído como sitio de funcionalización. Adicionalmente, se desarrolló un método simple en la funcionalización de estos compuestos para generar iminas.

Se llevó a cabo una metodología para la síntesis de los nuevos complejos de adición **3-Ni**. Además, se determinaron las condiciones de reacción adecuadas para obtener de forma selectiva el complejo imina **2-Ni** que da lugar al aldehído **1-Ni** o el compuesto de adición **3-Ni**.

De los compuestos evaluados en la actividad citotóxica, los complejos con sustituyentes *i*Pr mostraron ser los más activos. Sin embargo, los que resultaron ser selectivos fueron aquellos con sustituyentes *t*Bu. Igualmente, la incorporación de fragmentos biológicamente activos en la posición *m*, permite modular la actividad anticancerosa de forma selectiva.

La obtención de la serie de compuestos **2-Ni** y **3-Ni** a partir del grupo aldehído, muestra que dicho grupo tiene una gran versatilidad, lo cual permitirá emplearlo como bloques de construcción para una variedad de aplicaciones biológicas, catalíticas y en la formación de materiales.

## 7. Sección experimental

### 7.1 Reactivos e instrumentación

Todos los reactivos y disolventes fueron comprados por Sigma-Aldrich; y fueron utilizados sin purificación posterior, a excepción del disolvente de tolueno que fue secado con tamiz molecular de 4 Å y destilado con Na/benzofenona para procedimientos estándares bajo atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. El NiCl<sub>2</sub> fue deshidratado bajo calentamiento a 110 °C.

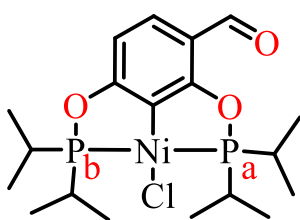
La caracterización de los compuestos sintetizados fue determinada por técnicas espectroscópicas, espectrométricas y físicas. Los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{H}, <sup>31</sup>P{H}, COSY y HSQC se hicieron en el equipo Bruker advance III 500 MHz y Bruker avance de 300 MHz. Los 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 diamante. 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 ( $\lambda=0.71073$  Å) a 295 K. Los datos de las estructuras difractadas fueron analizados con el software 3.10.2. Los análisis de masas fueron hechos mediante la técnica de DART<sup>+</sup> (direct analysis real-time), en un espectrómetro The AccuTOF JMS-T100LC. Los puntos de fusión de la serie de compuestos fueron obtenidos en tubos capilares mediante un fusiómetro MELT-TEMP II Laboratory Devices, equipado con termómetro de mercurio con escala de 0-400 °C.

El equipo utilizado para las reacciones de microondas fue MicroWave Syntesizer Discover CEM.

### 7.2 Síntesis de la serie de compuestos 1-Ni(a-c)

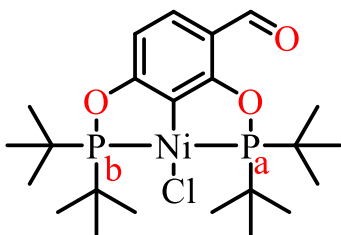
**Procedimiento general:** En un matraz Schlenk seco con una barra de agitación magnética, se añadieron bajo atmosfera inerte 0.5 g (1.0 eq) de 2,4-dihidroxibenzaldehido y se dejó a vacío por 20 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 40 mL de tolueno

anhidrido y 2 eq de trietilamina. La mezcla de reacción se agito durante 1 h y posteriormente se añadieron 2 eq de la clorofosfina correspondiente. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró vía cánula a otro Schlenk seco para eliminar los sólidos remanentes. Más adelante, se adicionó 1.5 eq de NiCl<sub>2</sub> anhidrido y la mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó en rotavapor y el producto se purifico a través de una columna de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como fase móvil.



### Compuesto 1a-Ni

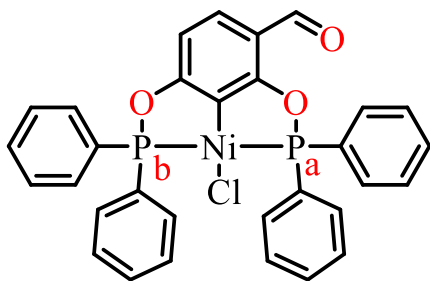
Sólido amarillo **Rendimiento** 60% **P.F**= 149 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2959 (-C-H), 2741-2825 (O=C-H), 1667 (C=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.14 (s, 1H, -CHO), 7.56 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 2.56–2.39 (m, 4H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (ddd,  $J = 17, 9, 7$  Hz, 12H, -CH<sub>3</sub>), 1.36 (td,  $J = 13, 7$  Hz, 12H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.3 (s, -CHO), 173.7 (dd,  $J = 13, 7$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 171.2 (dd,  $J = 13, 7.2$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 128.6 (s, CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (t,  $J = 21$  Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 116.9 (d,  $J = 10$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 107.1 (d,  $J = 12$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 28.3–27.5 (m, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.4 (dd,  $J = 11, 5.4$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 16.7 (d,  $J = 6$  Hz, -CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.7 (d,  $J = 326$  Hz, Pa), 189.9 (d,  $J = 326$  Hz, Pb) **FAB<sup>+</sup> - MS** 463 m/z [M+H]<sup>+</sup>



### Compuesto 1b-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 90% **P.F**= 232 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2964 (-C-H), 2750-2866 (O=C-H), 1689 (C=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.19 (s, 1H, -CHO), 7.54 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 1.50 (dd,  $J = 14, 11$  Hz, 36H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.4 (s, -CHO), 174.4 (dd,  $J = 12, 7$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 171.8 (dd,  $J = 12, 7$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 128.3 (s, CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (t,  $J = 20$  Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 116.7 (d,  $J = 9$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 106.9 (d,  $J = 12$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 39.6 (td,  $J = 10, 4$  Hz, PC), 27.93 (s, -

CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.0 (d, *J* = 300 Hz, Pa), 192.5 (d, *J* = 300 Hz, Pb)  
FAB<sup>+</sup> - MS 519 m/z [M+H]<sup>+</sup>



### Compuesto 1c-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 10% **P.F**= 233 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 3051 (=C-H), 2856-2956 (O=C-H), 1676 (C=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.30 (s, 1H, -CHO), 8.06–7.94 (m, 8H, CH<sub>Ar</sub>), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.60–7.53 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7.53–7.45 (m, 8H, CH<sub>Ar</sub>), 6.72 (d, *J* = 8 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.1 (s, -CHO), 171.8 (dd, *J* = 16, 7.3 Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 169.3 (dd, *J* = 16, 8 Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 132.2 (d, *J* = 7 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 131.9 (d, *J* = 13 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 131.5–131.3 (m, PC<sub>Ar</sub>), 129.7 (s, CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (dd, *J* = 10, 7 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (t, *J* = 23 Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 117.9 (d, *J* = 11 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 108.2 (d, *J* = 13 Hz, CH<sub>Ar</sub>). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.0 (d, *J* = 374 Hz, Pa), 144.5 (d, *J* = 374 Hz, Pb) FAB<sup>+</sup> - MS 599 m/z [M+H]<sup>+</sup>

### 7.3 Síntesis de los compuestos funcionalizados con fragmento de *n*-propilamina 2-Ni(a-c)

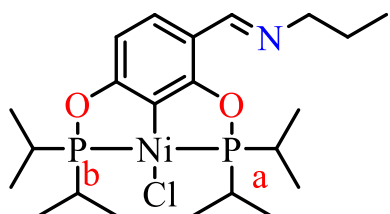
**Procedimiento general:** La síntesis de los compuestos **2-Ni** se realizaron usando dos condiciones:

**Condición A:** En un matraz de fondo redondo fueron adicionados 50 mg (1 eq) de **1-Ni** en 4 mL de etanol. Posteriormente, se adiciono 3 eq de *n*-propilamina con 5 gotas de ácido acético y la mezcla de reacción se dejó a reflujo por 2 horas. Posteriormente, el compuesto se precipito con agua y se realizó tres lavados de 9:1 hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalmente, el producto fue secado en vacío a 50 °C durante 24 h.

**Condición B:** En un tubo de 5mL para microondas, fueron adicionados 50 mg (1 eq) de **1-Ni** en 2mL de cloroformo (CHCl<sub>3</sub>). Posteriormente, se adiciono 3 eq de *n*-propilamina y la

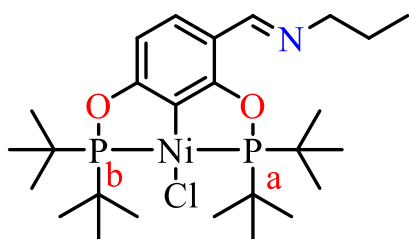


mezcla se sometió a una potencia de 150 W a 30°C durante 30 min. Posteriormente, el disolvente fue eliminado por evaporación al vacío en rotavapor y el producto fue secado en vacío a temperatura ambiente durante 24 h.



#### Compuesto 2a-Ni

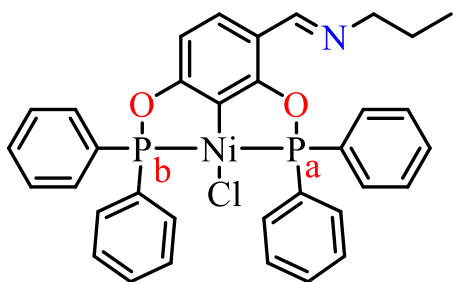
Sólido amarillo **Rendimiento** 100% **P.F**= 97 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2959-2820 (-C-H), 1640 (C=N) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.41 (s, 1H, CH=N), 7.64 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.45 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.52 (td,  $J = 7, 1.1$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.53–2.36 (m, 4H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74–1.65 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51–1.40 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>), 1.39–1.28 (m, 12H, -CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8 (dd,  $J = 12, 8$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 168.1 (dd,  $J = 13, 8$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 156.6 (s, HC=N), 127.0 (s, CH<sub>Ar</sub>), 125.3 (t,  $J = 21$  Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 115.5 (d,  $J = 9$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 106.7 (d,  $J = 10$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 63.8 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0 (ddd,  $J = 16, 12, 6$  Hz, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.4 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.6 (dd,  $J = 14, 4$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 16.9 (d,  $J = 12$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 12.0 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  188.5 (d,  $J = 326$  Hz, Pa), 186.4 (d,  $J = 326$  Hz, Pb) **FAB<sup>+</sup> - MS** 504 m/z [M+H]<sup>+</sup>



#### Compuesto 2b-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 100% **P.F**= 235 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2984-2923 (-C-H), 1631 (C=N) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.50 (s, 1H, CH=N), 7.67 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.51 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.59 (td,  $J = 7, 1$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 (dq,  $J = 14, 7$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (ddd,  $J = 14, 9, 4$  Hz, 36H, -CH<sub>3</sub>), 1.00 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171 (dd,  $J = 11, 8$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 168.6 (dd,  $J = 11, 8$  Hz, C<sub>Ar</sub>-O), 156.7 (s, HC=N), 126.6 (s, CH<sub>Ar</sub>), 124.9 (t,  $J = 21$  Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 115.1 (d,  $J = 8$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 106.5 (d,  $J = 10$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 63.9 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.2–38.6 (m, PC), 28.1 (s, -CH<sub>3</sub>), 24.4 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.0

(s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.8 (d, *J* = 300 Hz, Pa), 188.9 (d, *J* = 300 Hz, Pb) **FAB<sup>+</sup> - MS** 560 m/z [M+H]<sup>+</sup>



#### Compuesto 2c-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 100% **P.F**= 114 °C **IR**

(**ATR**,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 3051 (=C-H), 2922 (-C-H), 1636 (C=N)

<sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H, CH=N),

8.05–7.93 (m, 8H, CH<sub>Ar</sub>), 7.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H,

CH<sub>Ar</sub>), 7.57–7.43 (m, 12H, CH<sub>Ar</sub>), 6.67 (d, *J* = 8 Hz,

1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.57 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.71 (dq, *J* = 15, 7 Hz, 2H,

NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (122 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

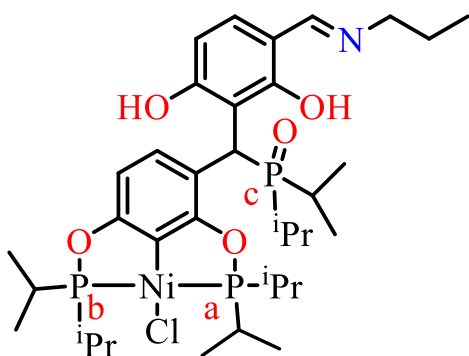
144.7 (d, *J* = 374 Hz, Pa), 141.3 (d, *J* = 374 Hz, Pb) **FAB<sup>+</sup> - MS** 640 m/z [M+H]<sup>+</sup>

#### 7.4 Síntesis de los complejos de adición 3-Ni(a-c) y 4-Ni(a-c) a partir de ImOH<sub>2</sub>

**Procedimiento general:** En un matraz Schlenk seco con una barra de agitación magnética, se añadieron bajo atmosfera inerte 0.5 g (1 eq) del ligante imina **ImOH<sub>2</sub>** y se dejó a vacío por 20 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 40 mL de tolueno anhidrido y 2 eq de la base. La mezcla de reacción se agito durante 1 h y posteriormente se añadieron 2eq de la clorofosfina correspondiente. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró vía cánula a otro Schlenk seco para eliminar los sólidos remanentes. Más adelante, se adicionó 1.5 eq de NiCl<sub>2</sub> anhidrido y la mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó en rotavapor y los productos se purificaron a través de una columna de sílice usando como fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **1-Ni**, 7:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4a-Ni/3a-Ni**, 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4b-Ni/3b-Ni** y 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4c-Ni/3c-Ni**.

## 7.5 Síntesis de los complejos de adición 3-Ni(a-c) y 4-Ni(a-c) a partir de 1-Ni

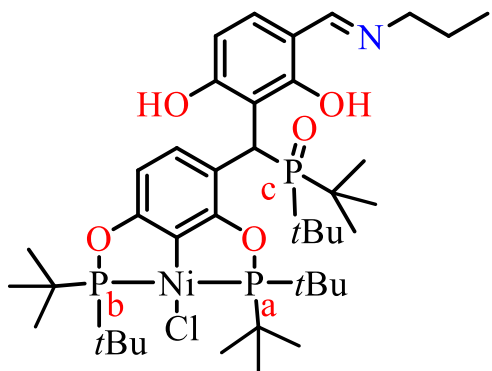
**Procedimiento general:** En un matraz Schlenk seco con una barra de agitación magnética, se añadieron bajo atmosfera inerte 100 mg (1 eq) de **1-Ni**, 1 eq de **ImOH<sub>2</sub>**, DMAP y AlCl<sub>3</sub>. La mezcla se dejó a vacío por 20 minutos y después de este tiempo se adicionaron 40 mL de tolueno anhidrido. La reacción se agito durante 5 min y posteriormente se adicionó 1 eq de la clorofosfina correspondiente. La mezcla se dejó a reflujo por 24 h. Finalmente, el disolvente se evaporó y el producto se purifico primero utilizando diclorometano para extraer el precursor **1-Ni** remanente. Posteriormente, los productos se purificaron a través de una columna de sílice usando como fase móvil: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **1-Ni**, 7:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4a-Ni/3a-Ni**, 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4b-Ni/3b-Ni** y 20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt **4c-Ni/3c-Ni**.



### Compuesto 3a-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 37% **P.F**= 193 °C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2960-2872 (-C-H), 2543 (O-H), 1609 (C=N), 1227 (P=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.58 (s, 1H, -OH), 12.44 (s, 1H, -OH), 7.98 (s, 1H, CH=N), 7.63 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.92 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.35 (dd,  $J = 9, 4$  Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 5.76 (d,  $J = 11$  Hz, 1H, CHPO), 3.69–3.44 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.39–3.22 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (ddt,  $J = 27, 13, 7$  Hz, 4H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25–2.11 (m, 2H, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.72–1.58 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (tdd,  $J = 16, 15, 6$  Hz, 15H, -CH<sub>3</sub>), 1.30 (dt,  $J = 15, 9$  Hz, 12H, -CH<sub>3</sub>), 1.22 (dd,  $J = 15, 7$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.15 (dt,  $J = 15, 8$  Hz, 6H, -CH<sub>3</sub>), 0.95 (dt,  $J = 21, 7$  Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0 (t,  $J = 10$  Hz, C<sub>Ar</sub>-OH), 166.3 (s, C<sub>Ar</sub>-O), 165.8 (s, C<sub>Ar</sub>-O), 163.4 (s, HC=N), 162.0 (s, C<sub>Ar</sub>-OH), 132.1 (s, CH<sub>Ar</sub>), 130.8 (s, CH<sub>Ar</sub>), 124.6 (t,  $J = 21$  Hz, C<sub>Ar</sub>-Ni), 115 (d,  $J = 6$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 114.2 (s, C<sub>Ar</sub>), 110.6 (s, CH<sub>Ar</sub>), 110.4 (s, CH<sub>Ar</sub>), 106.5 (d,  $J = 9$  Hz, C<sub>Ar</sub>), 58.2 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.9 (d,  $J = 58$  Hz, CHPO), 28.5 –25.3 (m, PCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.3 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.8–15.8 (m, -CH<sub>3</sub>), 11.8 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.5 (d,  $J = 325$  Hz, Pa), 183.4 (d,  $J = 325$  Hz, Pb), 66.64 (s, Pc) **FAB<sup>+</sup> - MS**  
758 m/z [M+H]<sup>+</sup>

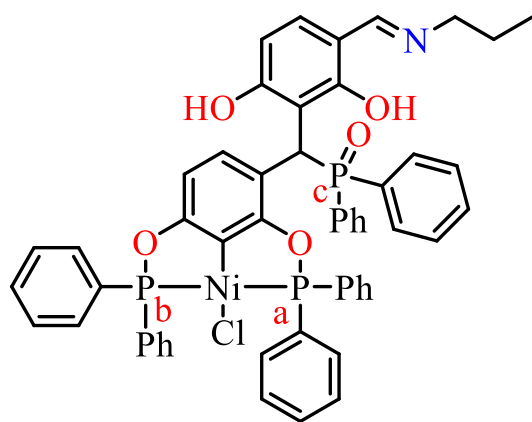


### Compuesto 3b-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 15% **P.F**= 250 °C

**IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 2948-2869 (-C-H), 2447 (O-H), 1605 (C=N), 1242 (P=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.40 (s, 1H, -OH), 13.12 (s, 1H, -OH), 7.93 (s, 1H, CH=N), 7.91 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.31 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.99 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, CHPO), 3.53 (dt,

$J = 13, 7$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.38–3.28 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.78–1.64 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.65–1.09 (m, 54H, -CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8–168.4 (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$ ), 165.1 (d,  $J = 7$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$ ), 163.4 (s, HC=N), 161.9 (d,  $J = 2$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$ ), 131.8 (s,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.6 (s,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 (t,  $J = 21$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Ni}$ ), 118.3 (s,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.9 (d,  $J = 8$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 111.1 (s,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.4 (s,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 106.4 (d,  $J = 10$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 58.3 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 39.1 (dddd,  $J = 67, 62, 33, 26$  Hz, PC), 32.5 (d,  $J = 49$  Hz, CHPO), 28.2 (dd,  $J = 33, 24$  Hz, -CH<sub>3</sub>), 24.2 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.8 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.4 (d,  $J = 301$  Hz, Pa), 186.5 (d,  $J = 301$  Hz, Pb), 75.0 (s, Pc) **FAB<sup>+</sup> - MS** 842 m/z [M+H]<sup>+</sup>



### Compuesto 3c-Ni

Sólido amarillo **Rendimiento** 18% **P.F**= 258

°C **IR** (ATR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ ) 3055 (=C-H), 2955-2894 (-C-H), 2549 (O-H), 1601 (C=N), 1233 (P=O) **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.53 (s, 1H, -OH), 12.32 (s, 1H, -OH), 7.98 (dt,  $J = 17, 8$  Hz, 7H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.88 (ddd,  $J = 12, 10, 7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 (s, 1H, CH=N), 7.63–7.17 (m, 19H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.08 (td,  $J = 8, 1$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,

$\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.72 (td,  $J = 8, 3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.59 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, CHPO), 6.56 (d,  $J = 12$  Hz,

1H,  $CH_{Ar}$ ), 6.27 (d,  $J = 9$  Hz, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 3.46 (t,  $J = 7$  Hz, 2H,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 1.72 (ddq,  $J = 21, 14, 7$  Hz, 2H,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 0.95 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $NCH_2CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.6 (d,  $J = 7$  Hz,  $C_{Ar}-OH$ ), 165.8 (t,  $J = 11$  Hz,  $C_{Ar}-O$ ), 164.1 (dd,  $J = 14, 8$  Hz,  $C_{Ar}-O$ ), 162.8 (s,  $HC=N$ ), 162.2 (d,  $J = 4$  Hz,  $C_{Ar}-OH$ ), 134.9–127.2 (m,  $C_{Ar}$ ), 125.2 (t,  $J = 24$  Hz,  $C_{Ar}-Ni$ ), 115.1 (d,  $J = 9$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 112.4 (s,  $C_{Ar}$ ), 110.3 (s,  $C_{Ar}$ ), 109.9 (s,  $C_{Ar}$ ), 107.3 (d,  $J = 10$  Hz,  $C_{Ar}$ ), 56.7 (s,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 35.3 (d,  $J = 68$  Hz,  $CHPO$ ), 24.0 (s,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 11.4 (s,  $NCH_2CH_2CH_3$ ).  $^{31}P$  NMR (202 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  141.3 (d,  $J = 372$  Hz, Pa), 139.2 (d,  $J = 372$  Hz, Pb), 42.9 (s, Pc) **FAB<sup>+</sup> - MS** 962 m/z  $[M+H]^+$

## 7.6 Evaluación citotóxica

La evaluación de la citotoxicidad para los complejos **1-Ni**, **2a-Ni**, **2b-Ni**, **3-Ni** se realizaron en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química UNAM. Éstas se llevaron a cabo *in vitro* en las 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 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 reporta en los protocolos del NCI.<sup>108</sup> Las líneas celulares se cultivaron en RPMI-1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2mM de L-glutamina, 25 microg/mL de anfotericina B (Gibco ®) y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco ®), en condiciones de atmósfera humidificada, con  $CO_2$  al 5% a 37°C. El tiempo de incubación o exposición al compuesto fue de 48h.

La citotoxicidad después del tratamiento de las células tumorales en los compuestos se determinó usando el colorante de unión a la proteína sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular.<sup>108</sup> Las células se retiraron del matraz de cultivo tisular mediante el tratamiento con tripsina y se diluyeron con el medio reciente. De ahí, se tomaron 100  $\mu$ L que contenían entre 5.000-10.000 células se pipetearon en una microplaca de 96 pocillos y el material se incubó a 37°C durante 24h en una atmósfera de

CO<sub>2</sub> al 5%. Subsecuentemente, se añadieron a cada pocillo 100 µL de una solución de los compuestos a analizar diluyendo las cepas. Los cultivos se expusieron durante un periodo de 48 h a una concentración de 25 µM en DMSO. Después, 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 con la adición de 0.4% de SRB. La solución 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 tres (100 µL). Las placas se agitaron durante 10 min, y la absorción se determinó a 515 nm usando un detector de placas ELISA (Bio-Tex Instruments).

## 8. Referencias

1. Becker, L. *Leaving Art* **2013**, 211–221.
2. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; **2020**. <https://gco.iarc.fr/today/home>
3. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, DM., Forman, D., Bray, F., *Int. J. Cancer*. **2015**; 136: 359-386.
4. Lundqvist, E. Å.; Fujiwara, K.; Seoud, M. Principles of Chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2015**, 131, 146–149.
5. Nandanwar, S. K.; Kim, H. J. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 1706–1721.
6. Shagufta; Ahmad, I. *Inorg. Chim. Acta* **2020**, 506, 119521.
7. Li, J.; Chen, T. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, 418, 213355.
8. Houk, L. W. *Progress in Inorganic Chemistry*; **1980**.
9. Huheey J. E.; *Inorganic Chemistry*. 3rd ed. **1983**.
10. Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*; **2002**, 7, 222
11. Guillena, G.; Rodríguez, G.; Albrecht, M.; Van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5368–5376.
12. Wieczorek, B.; Dijkstra, H. P.; Egmond, M. R.; Klein Gebbink, R. J. M.; Van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 812–822
13. Van Koten G, *Advances in Bioorganometallic Chemistry*. **2018**, 113–136.
14. Joksch, M.; Agarwala, H.; Haak, J.; Spannenberg, A.; Beweries, T. *Polyhedron* **2018**, 143, 118–125.
15. Lapointe, S.; Vabre, B.; Zargarian, D. *Organometallics* **2015**, 34, 3520–3531.
16. Sokolov, V. I.; Bulygina, L. A. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 2355–2356.

17. Takaya, H.; Iwaya, T.; Ogata, K.; Isozaki, K.; Yokoi, T.; Yoshida, R.; Yasuda, N.; Seike, H.; Takenaka, T.; Nakamura, M. *Synlett* **2013**, 24, 1910–1914.
18. García-Eleno, M. A.; Padilla-Mata, E.; Estudiante-Negrete, F.; Pichal-Cerda, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *New. J. Chem.* **2015**, 39, 3361–3365.
19. Wade, L. G.; Organic chemistry; 4 ed. **1999**. 785-837
20. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Organic Chemistry; 2nd ed. **1970**. 471-495
21. Berg, M. J.; Tymoczko L. J.; Stryer L.; Biochemistry; 6 ed. **2006**. 70-400
22. Asay, M.; Morales-Morales, D. *Dalton. Trans.* **2015**, 44 (40), 17432–17447.
23. Valderrama-García, B. X.; Rufino-Felipe, E.; Valdés, H.; Hernandez-Ortega, S.; Aguilar-Castillo, B. A.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta.* **2020**, 502, 119283
24. Roque-Ramires, M. A.; Shen, L.; Le Lagadec, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 28, 2700–2708.
25. Favela-Mendoza, R.; Rufino-Felipe, E.; Valdés, H.; Toscano, R. A.; Hernandez-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta.* **2020**, 512, 119920.
26. Albrecht, M.; Van Koten, G. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, 40, 3750–3781.
27. Van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 730, 156–164.
28. Azerraf, C.; Gelman, D. *Organometallics* **2009**, 28, 6578–6584.
29. Polukeev, A. V.; Wendt, O. F. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 867, 33–50.
30. Morales-Morales, D.; Jensen, C. *The Chemistry of Pincer Compounds*; **2007**.
31. González-Sebastián, L.; Morales-Morales, D. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 893, 39–51.
32. Ben-Ari, E.; Leitius, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15390–15391.
33. Mohammadnezhad, G.; Amirian, A. M.; Görls, H.; Plass, W.; Sandleben, A.; Schäfer, S.; Klein, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 12, 1140–1151.
34. He, L. P.; Chen, T.; Xue, D. X.; Eddaoudi, M.; Huang, K. W. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 700, 202–206.



35. Valdés, H.; González-Sebastián, L.; Morales-Morales, D. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 845, 229–257.
36. Leis, W.; Mayer, H. A.; Kaska, W. C. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 1787–1797.
37. Castillo, I. *Transition Metal Complexes with Anionic Sulfur-Based Pincer Ligands*; Elsevier Inc., **2018**.
38. Tanase, T.; Nakamae, K.; Ura, Y.; Nakajima, T. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, 466, 214581.
39. Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 898.
40. Yu, K.; Sommer, W.; Weck, M.; Jones, C. W. *J. Catal.* **2004**, 226, 101–110.
41. Serrano, J. S.; Morales-Morales, D.; Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica y Citotóxica de Compuestos Pincer POCOP-Ni(II) Incluyendo Cromóforos en su Estructura. Tesis UNAM. **2021**
42. Liu, T.; Meng, W.; Ma, Q. Q.; Zhang, J.; Li, H.; Li, S.; Zhao, Q.; Chen, X. *Dalton. Trans.* **2017**, 46, 4504–4509.
43. Albrecht, M.; Van Koten, G. *Adv. Mater.* **1999**, 11, 171–174.
44. Manzano, R. A.; Young, R. D. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 449, 214215.
45. Cao, B.; Ding, Y.; Fang, F.; Chang, J.; Zhang, J.; Li, S.; Chen, X. *Dalton. Trans.* **2019**, 48, 13760–13768.
46. Zhang, J.; Medley, C. M.; Krause, J. A.; Guan, H. *Organometallics* **2010**, 29, 6393–6401.
47. Valdés, H.; Osorio-Yañez, R.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. *Organometallic Pincer Complexes of Cobalt, Rhodium, and Iridium*, 4th ed.; Elsevier Ltd., **2022**.
48. Zhang, J.; Medley, C. M.; Krause, J. A.; Guan, H. *Organometallics* **2010**, 29, 6393–6401.
49. Timpa, S. D.; Pell, C. J.; Ozerov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14779
50. Ohff, M.; Ohff, A.; Van der Boom, E. M.; Milstein, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 54, 3773–3782.

51. Morales-Morales, D.; Redon, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 3, 1619–1620.
52. García-Eleno, M. A.; Morales-Morales, D. Estudio de la reactividad de los compuestos tipo pinza POCOP *para-HIDROXI SUSTITUIDOS*. Tesis UNAM. **2016**
53. Avila-Sorrosá, A.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Reyes-Arellano, A.; Pioquinto-Mendoza, J. R.; Toscano, R. A.; González-Sebastián, L.; Morales-Morales, D. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 819, 69–75.
54. Motoyama, Y.; Shimozone, K.; Nishiyama, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2006**, 359, 1725–1730.
55. Eberhard, M. R.; Matsukawa, S.; Yamamoto, Y.; Jensen, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 185–189.
56. Richards, C. C.; Fossey S., J. *Chiral Pincer Complexes and Their Application to Asymmetric Synthesis*; Elsevier B.V, **2007**
57. Gafurov, Z. N.; Zueva, E. M.; Bekmukhamedov G. E.; Kagilev, A. A.; Kantyukov, A. O.; Mikhailov, I. K.; Khayarov, K. R.; Petrova, M. M.; Dovzhenko, A. P.; Rossin, A.; Giambastiani, G.; Yakhvarov, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2021**, 949, 12591.
58. Liu, J. K.; Gong, J. F.; Song, M. P. *Chiral Palladium Pincer Complexes for Asymmetric Catalytic Reactions*; Royal Society of Chemistry, **2019**.
59. Yang, X. Y.; Tay, W. S.; Li, Y.; Pullarkat, S. A.; Leung, P. H. *Organometallics* **2015**, 34, 1582–1588.
60. Gong, J. F.; Zhu, X.; Song, M. P. *Transition Metal Pincer Complexes with Chiral Imidazoline Donor(s): Synthesis and Asymmetric Catalysis*; Elsevier Inc., **2018**.
61. Tanase, T.; Mori, N.; Nakamae, K.; Nakajima, T. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 888, 54–64.
62. Gafurov, Z. N.; Bekmukhamedov, G. E.; Kagilev, A. A.; Kantyukov, A. O.; Sakhapov, I. F.; Mikhailov, I. K.; Khayarov, K. R.; Zaripov, R. B.; Islamov, D. R.; Usachev, K.

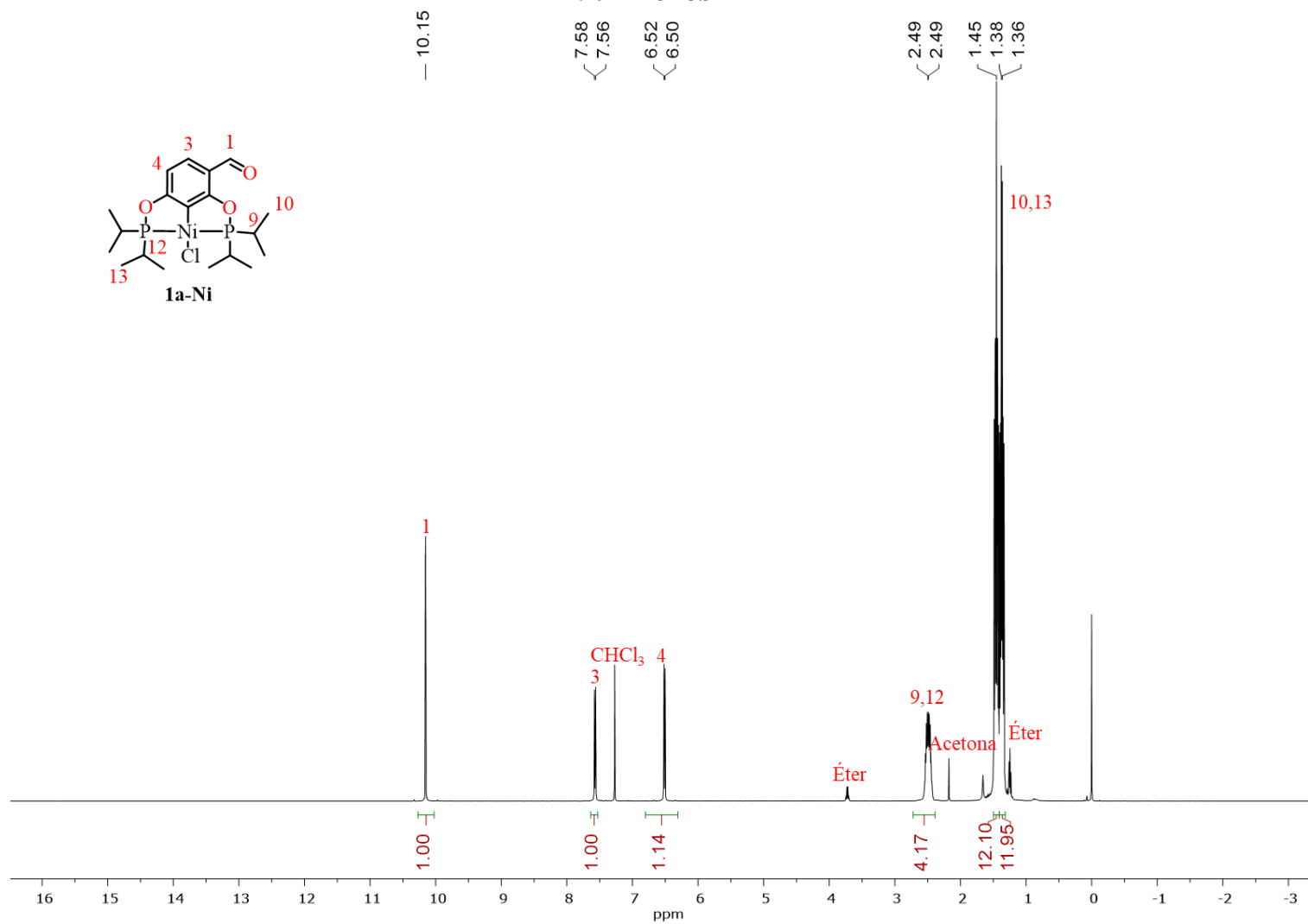
- S.; Luconi, L.; Rossin, A.; Giambastiani, G.; Yakhvarov, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2020**, 912, 121163.
63. González-Sebastián, L.; Canseco-González, D.; Morales-Morales, D. *Chem. Appl.* **2018**, 4, 467–490.
64. Naghipour, A.; Sabounchei, S. J.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S.; Jensen, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2494–2502.
65. Barrios-Francisco, R.; Balaraman, E.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D.; *Organometallics*, **2013**, 32, 2973–2982.
66. Chen, T.; He, L. P.; Gong, D.; Yang, L.; Miao, X.; Eppinger, J.; Huang, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4409–4412.
67. Estudiante-Negrete, F.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, 387, 58–63.
68. Solano-Prado, M. A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. *Polyhedron.* **2010**, 29, 592–600.
69. Alberto Rosas-Ortiz, J.; Pioquinto-Mendoza, J. R.; González-Sebastián, L.; Hernández-Ortega, S.; Flores-Alamo, M.; Morales-Morales, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 25, 2452–2463.
70. Ramos-Espinosa, Á.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. *J. Organomet. Chem.* **2020**, 919, 2–5.
71. Ehrsson, H.; Wallin, I.; Yachnin, J. *Med. Oncol.* **2002**, 19, 261–265.
72. Oun, R.; Moussa, Y. E.; Wheate, N. *J. Dalton. Trans.* **2018**, 47, 6645–6653.
73. Apps, M. G.; Choi, E. H. Y.; Wheate, N. *J. Endocr. Relat. Cancer* **2015**, 22, 219–233.
74. Reisner, E.; Arion, V. B.; Keppler, B. K.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, 36, 1569–1583.
75. Stochel, G.; Wanat, A.; Kuliś, E.; Stasicka, Z. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 171, 203–220.

76. Medina-Franco, J. L.; López-López, E.; Andrade, E.; Ruiz-Azuara, L.; Frei, A.; Guan, D.; Zuegg, J.; Blaskovich, M. A. T. *Drug Discov. Today* **2022**, *27*., 1420–1430.
77. Agarwal, P.; Asija, S.; Deswal, Y.; Kumar, N. *J. Indian. Chem. Soc.* **2022**, *99*, 100556.
78. Ramírez-Rave, S.; Ramírez-Apan, M. T.; Tlahuext, H.; Morales-Morales, D.; Toscano, R. A.; Grévy, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *814*, 16–24.
79. Wu, S.; Wu, Z.; Ge, Q.; Zheng, X.; Yang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5254–5273.
80. Hu, X.; Jazani, A. M.; Oh, J. K. *Polymer.* **2021**, *230*, 124024.
81. Renslo A. Reactions of Carbonyl Species. In: Renslo A. eds. *The Organic Chemistry of Medicinal Agents*. McGraw Hill; **2016**.
82. Dhiman, A.; Sharma, R.; Singh, R. K. *Acta Pharm. Sin. B* **2022**, *12*, 3006–3027.
83. Lauria, A.; La Monica, G.; Bono, A.; Martorana, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 113555.
84. Jelali, H.; Mansour, L.; Deniau, E.; Sauthier, M.; Hamdi, N. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2022**, *42*, 1806–1813.
85. Clifford, R. E.; Bowden, D.; Blower, E.; Kirwan, C. C.; Vimalachandran, D. *Surg. Oncol.* **2020**, *33*, 100–107.
86. Batema, G. D.; Korstanje, T. J.; Guillena, G.; Rodríguez, G.; Lutz, M.; van Klink, G. P. M.; Gossage, R. A.; van Koten, G. *Molecules* **2021**, *26*, 1888.
87. Chatzisideri, T.; Thysiadis, S.; Katsamakas, S.; Dalezis, P.; Sigala, I.; Lazarides, T.; Nikolakaki, E.; Trafalis, D.; Gederaas, O. A.; Lindgren, M.; Sarli, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 221–231.
88. Amaya A. D; Morales-Morales, D; Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Compuestos Tipo Pinza POCOP de Ni(II) *para*-Sustituidos Con Fragmentos de Ftalimida. Tesis UNAM. **2021**.
89. Barone, G.; Terenzi, A.; Lauria, A.; Almerico, A. M.; Leal, J. M.; Busto, N.; García, B. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2848–2862.

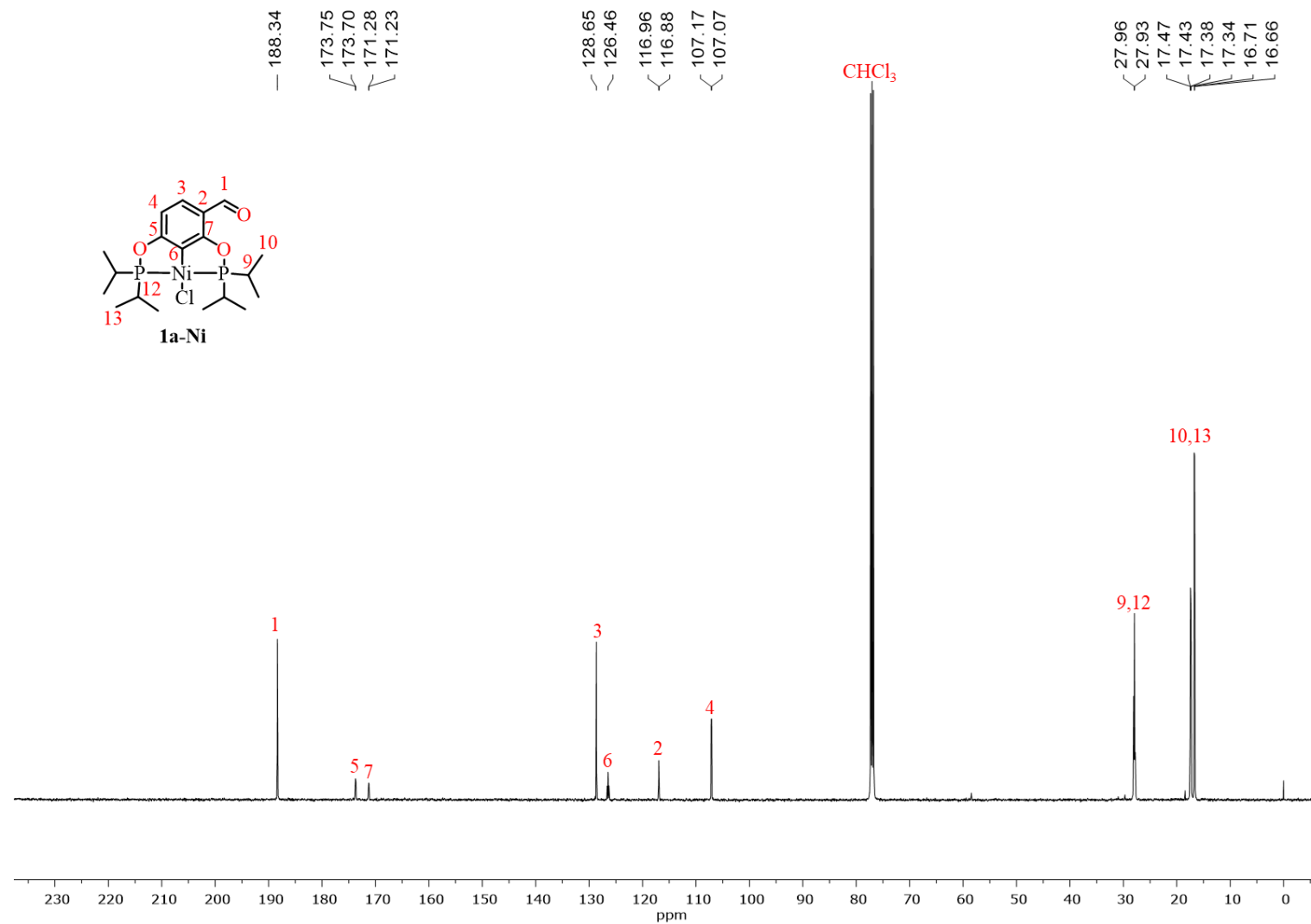
90. Hosseini-Kharat, M.; Rahimi, R.; Alizadeh, A. M.; Zargarian, D.; Khalighfar, S.; Mangin, L. P.; Mahigir, N.; Ayati, S. H.; Momtazi-Borojeni, A. A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2021**, 43, 128107.
91. Rahman, K. N. A.; Haribabu, J.; Balachandran, C.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R.; Sreekanth, A. *Polyhedron* **2017**, 135, 26–35.
92. Martin-Diaconescu, V.; Maroney, M. J. *Nickel Bioinorganic Systems*; Elsevier Ltd., **2013**.
93. Zeer-Wanklyn, C. J.; Zamble, D. B. *Opin. Chem. Biol.* **2017**, 37, 80–88.
94. Hausinger, R. P.; Desguin, B.; Fellner, M.; Rankin, J. A.; Hu, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, 47, 18–23.
95. Rizvi, A.; Parveen, S.; Khan, S.; Naseem, I. *Reprod. Biol.* **2020**, 20, 3–8.
96. Cheng, T.; Li, H.; Xia, W.; Jin, L.; Sun, H. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 311, 24–37.
97. Boer, J. L.; Mulrooney, S. B.; Hausinger, R. P. *Arch. Biochem. Biophys.* **2014**, 544, 142–152.
98. Dutta Gupta, S.; Revathi, B.; Mazaira, G. I.; Galigniana, M. D.; Subrahmanyam, C. V. S.; Gowrishankar, N. L.; Raghavendra, N. M. *Bioorg. Chem.* **2015**, 59, 97–105.
99. Pavia, D. L.; Lampman G. M.; Kriz G. S.; Vyvyan J. R.; *Introduction to spectroscopy*; 4<sup>th</sup> ed. **2010**. 233-296
100. Kuhl, O.; *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy*; **2009**, 7-23
101. *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter*. Manura, D. J. Scientific Instrument Services, Inc. <https://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>
102. Steiner, T.; Starikov, E. B.; Amado, A. M.; Teixeira-Dias, J. J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 2, 1321–1326.
103. Robertson, K. N.; Knop, O.; Cameron, T. S. *Can. J. Chem.* **2003**, 81, 727–743.
104. P. Labrie., *Synlett* **2003**, 2, 279–280.
105. Kobayashi, S., Busujima, T., Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491–3494.
106. Marques, V. M.; Ruthner M. M.; Fontoura M. A. L.; Russowsky D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 171–179.

107. Shafiee, M. R. M., Najafabadi, B. H., Ghashang, M. *J. Chem. Res.* **2012**, *36*, 336–339.
108. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-wolff, A.; Gray-goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766.

## 9. Anexos

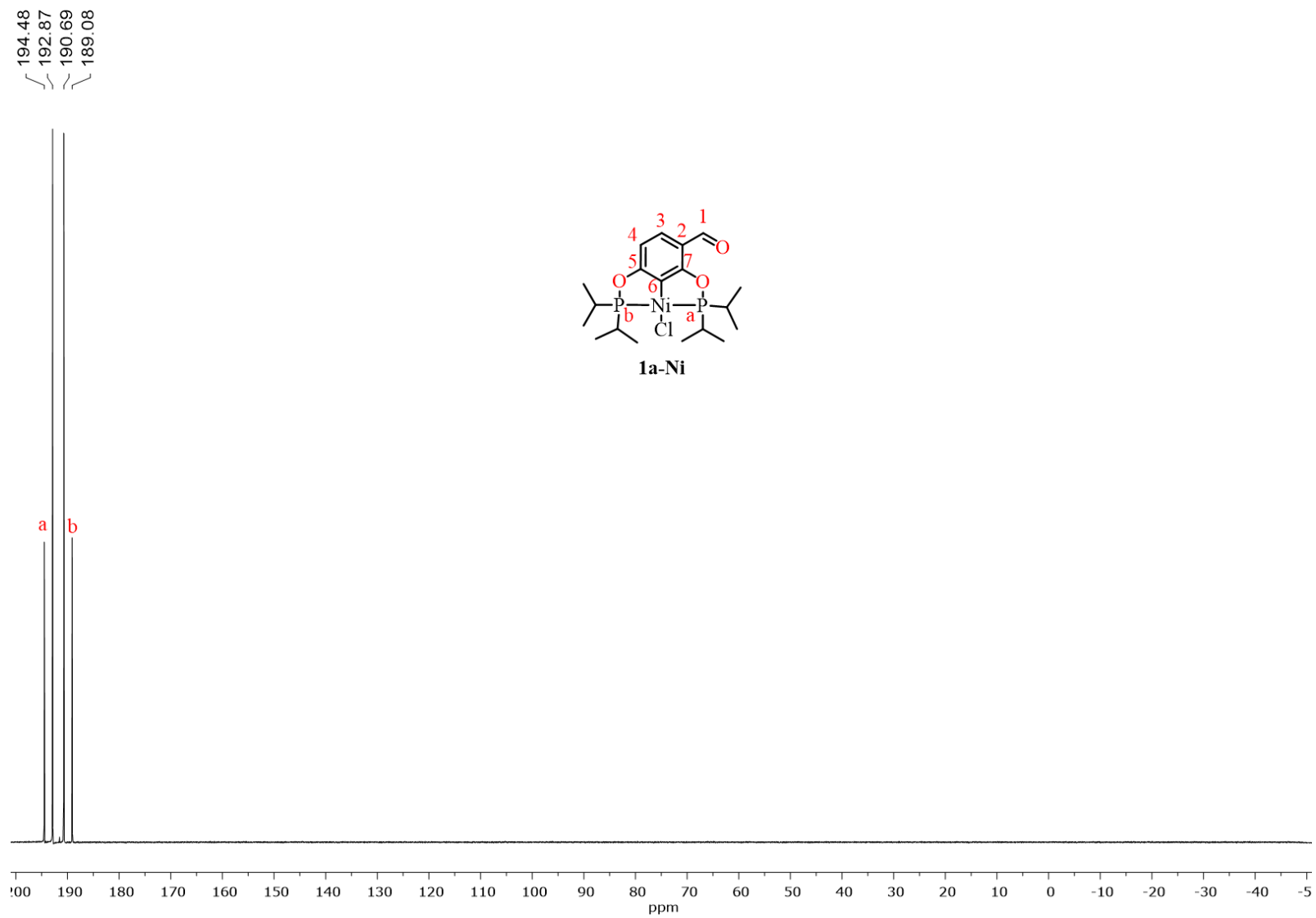


Anexo 1. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **1a-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

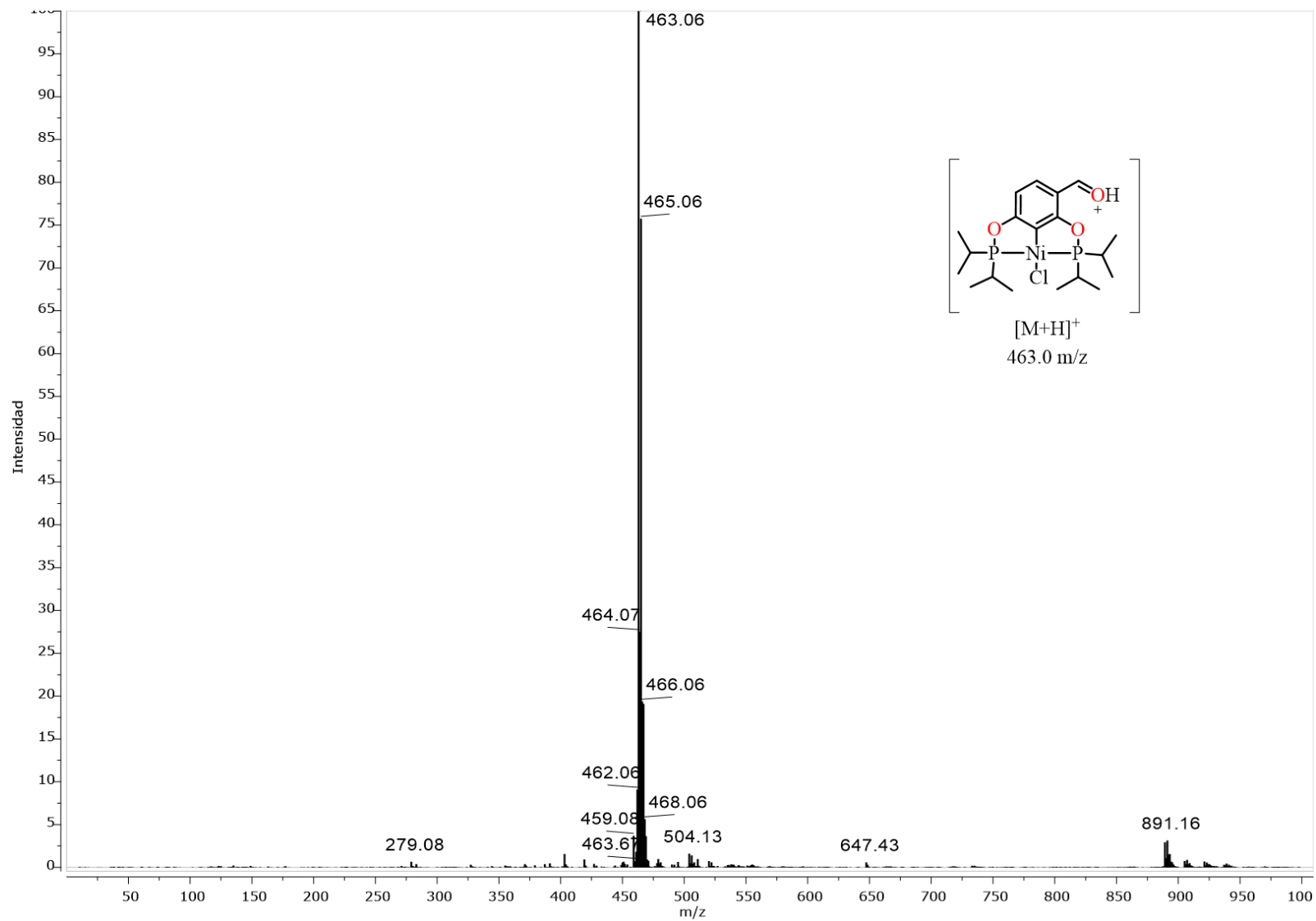


**Anexo 2.** Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).

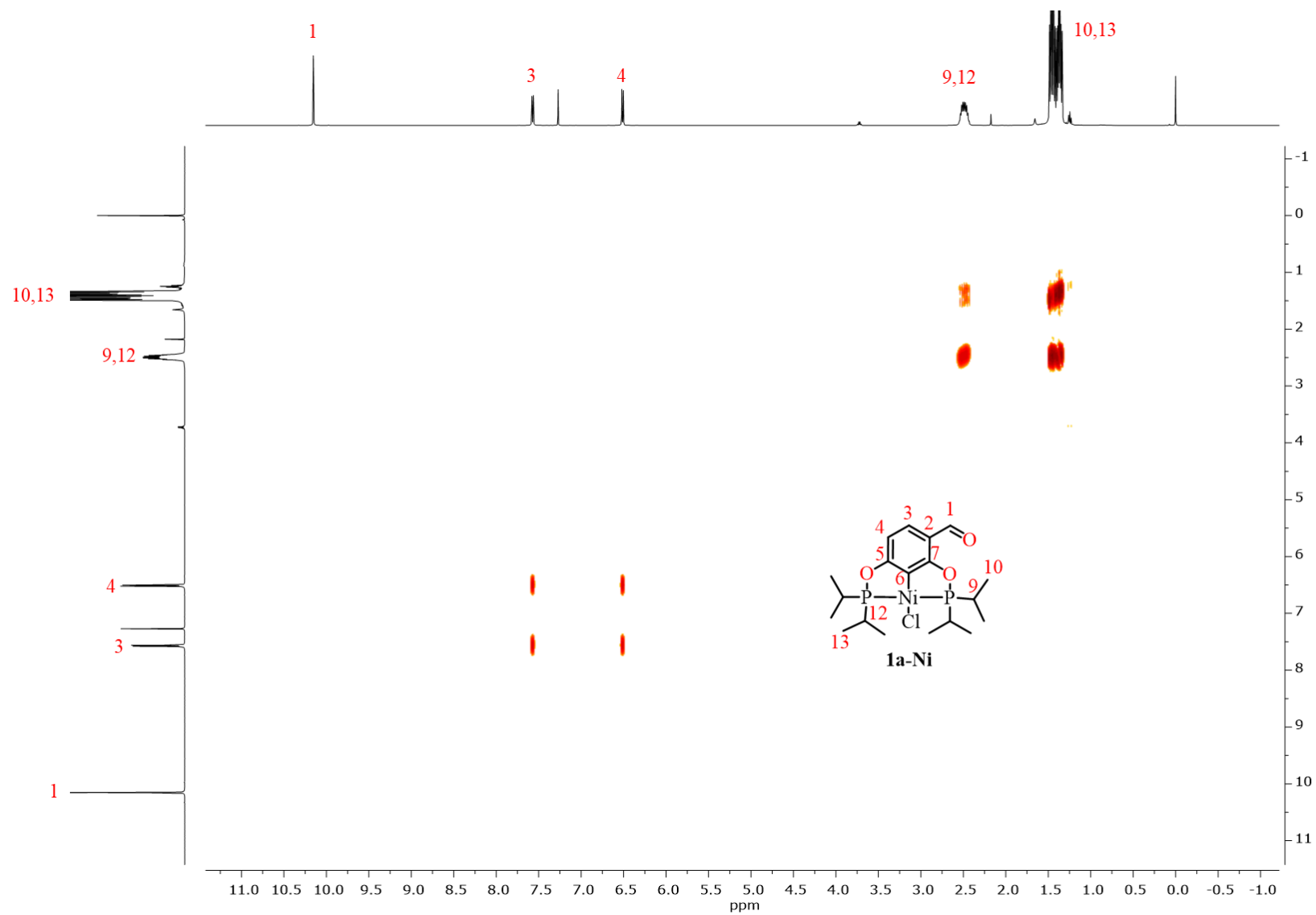




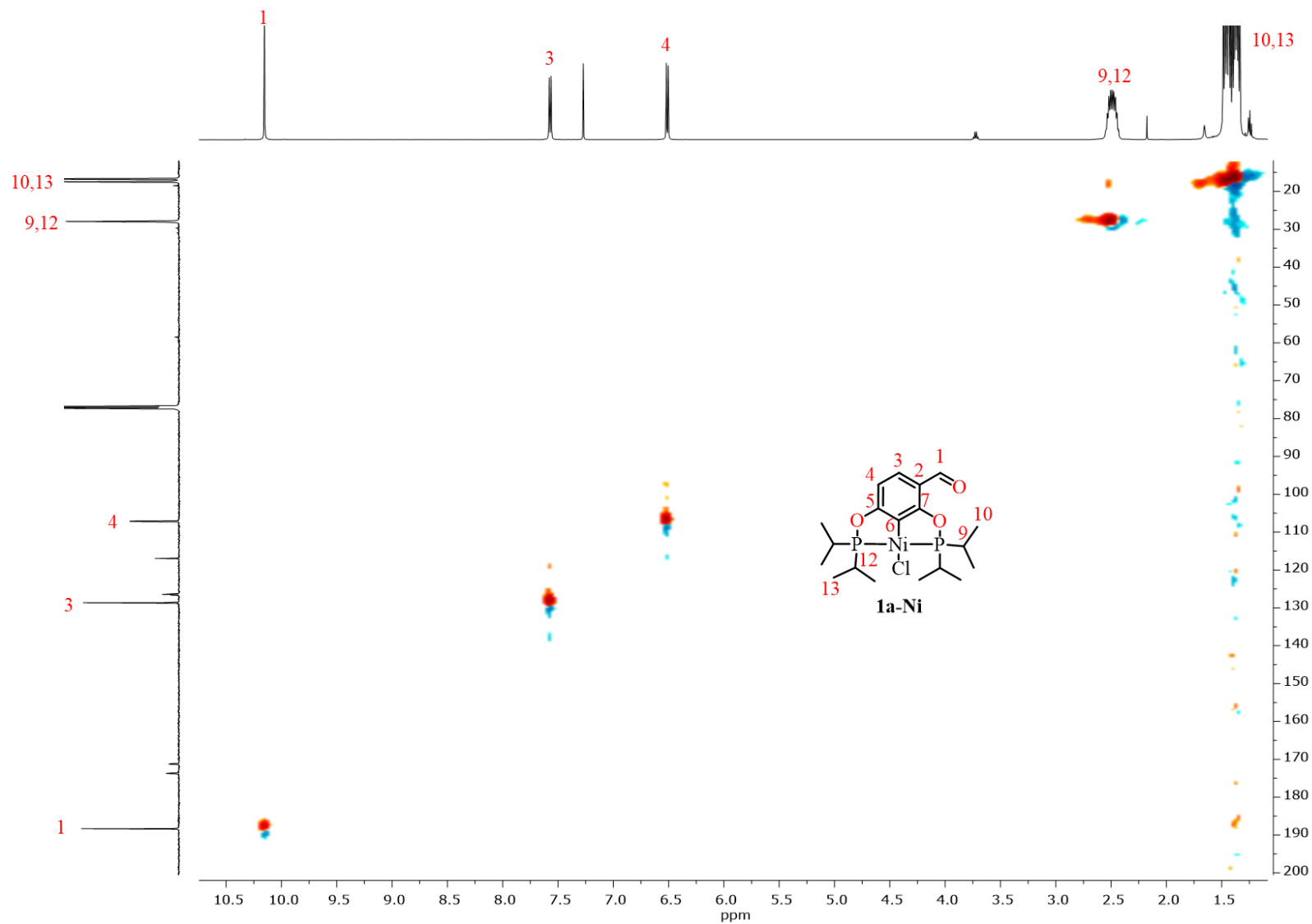
**Anexo 3.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1a-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



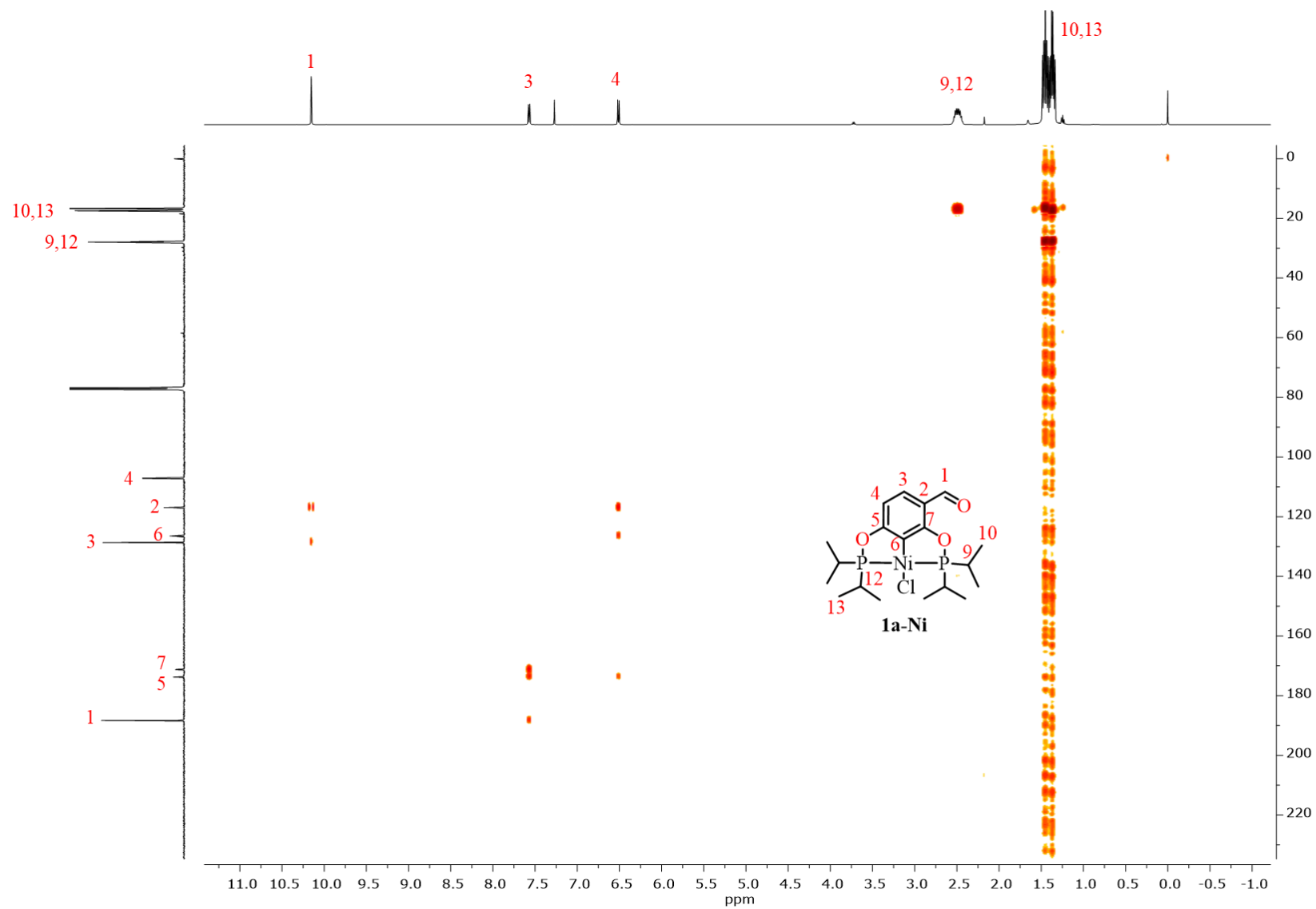
Anexo 4. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo 1a-Ni



**Anexo 5.** Espectro de correlación homonuclear COSY [<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H] del complejo **1a-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C)



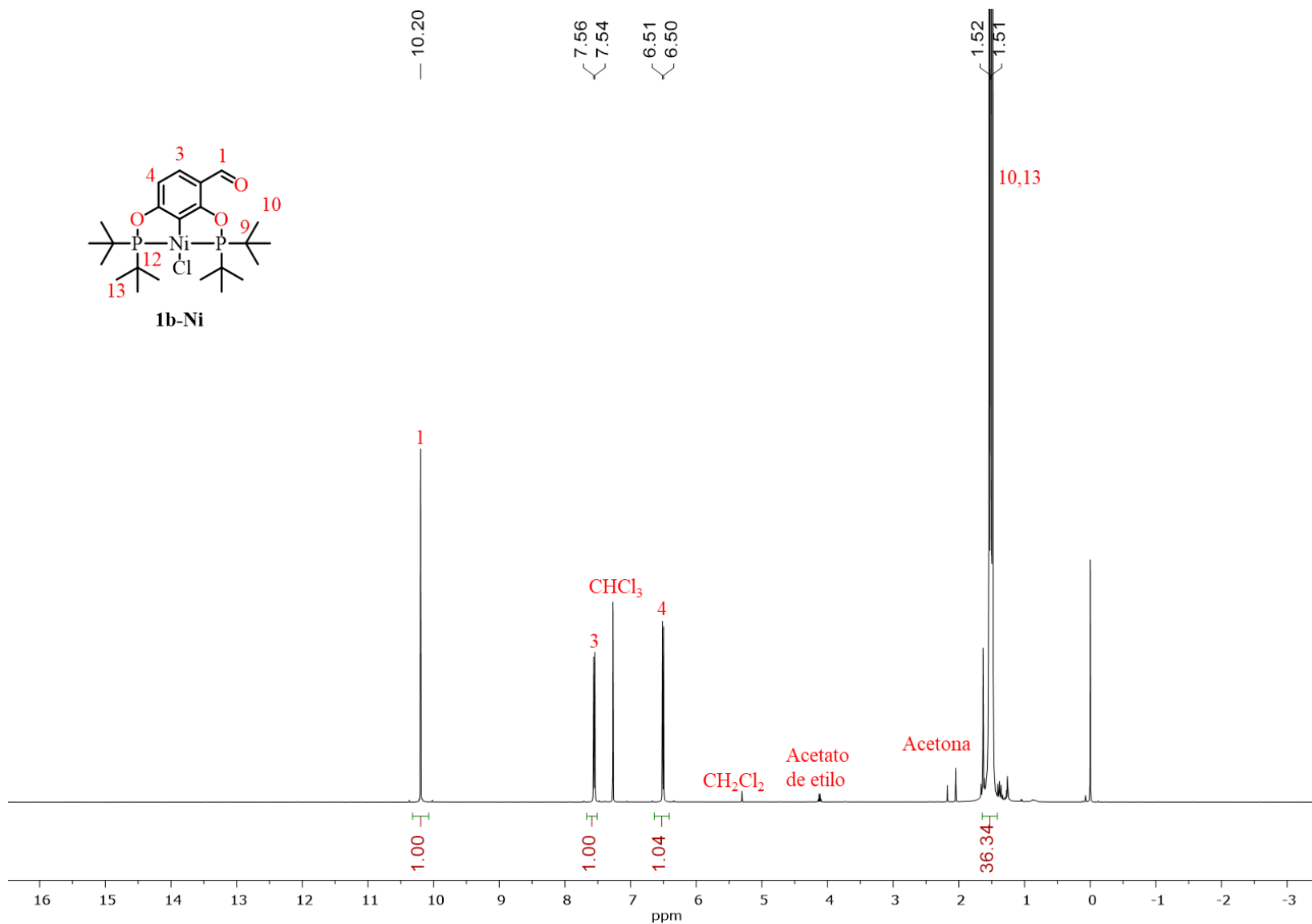
**Anexo 6.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



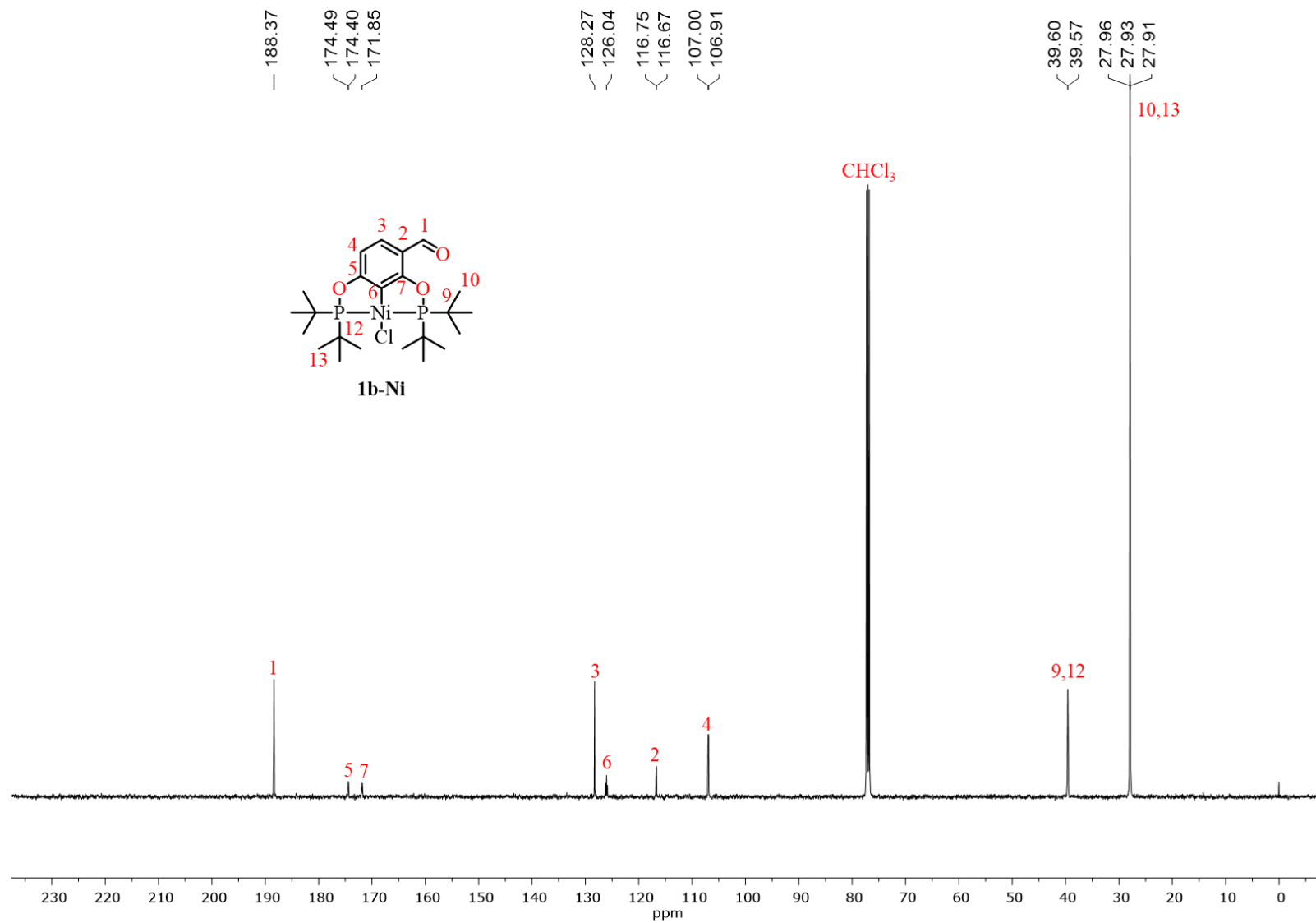
Anexo 7. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

**Anexo 8.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **1a-Ni**.

Fórmula empírica	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> ClNiO <sub>3</sub> P <sub>2</sub>
Peso molecular (g/mol)	463.54
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.2251(2) Å    α = 90°. b = 19.8223(6) Å    b = 101.5460(10)°. c = 14.8627(4) Å    g = 90°.
Volumen	2374.18(11) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1.297 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	1.079 mm <sup>-1</sup>
F (000)	976
Tamaño del cristal	0.377 x 0.277 x 0.220 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	2.486 a 25.389°.
Rango de los índices	-9 ≤ h ≤ 9, -23 ≤ k ≤ 23, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	32112
Reflexiones independientes	4353 [R(int) = 0.0582]
Completitud para θ = 25.242°	100.00%
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes
Máx. y mín. De transmisión	0.7452 y 0.6809
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	4353 / 0 / 243
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	1.069
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0505, wR2 = 0.0868
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0860, wR2 = 0.1010
Diferencia mayor pico/hueco	0.301 y -0.276 e.Å <sup>-3</sup>

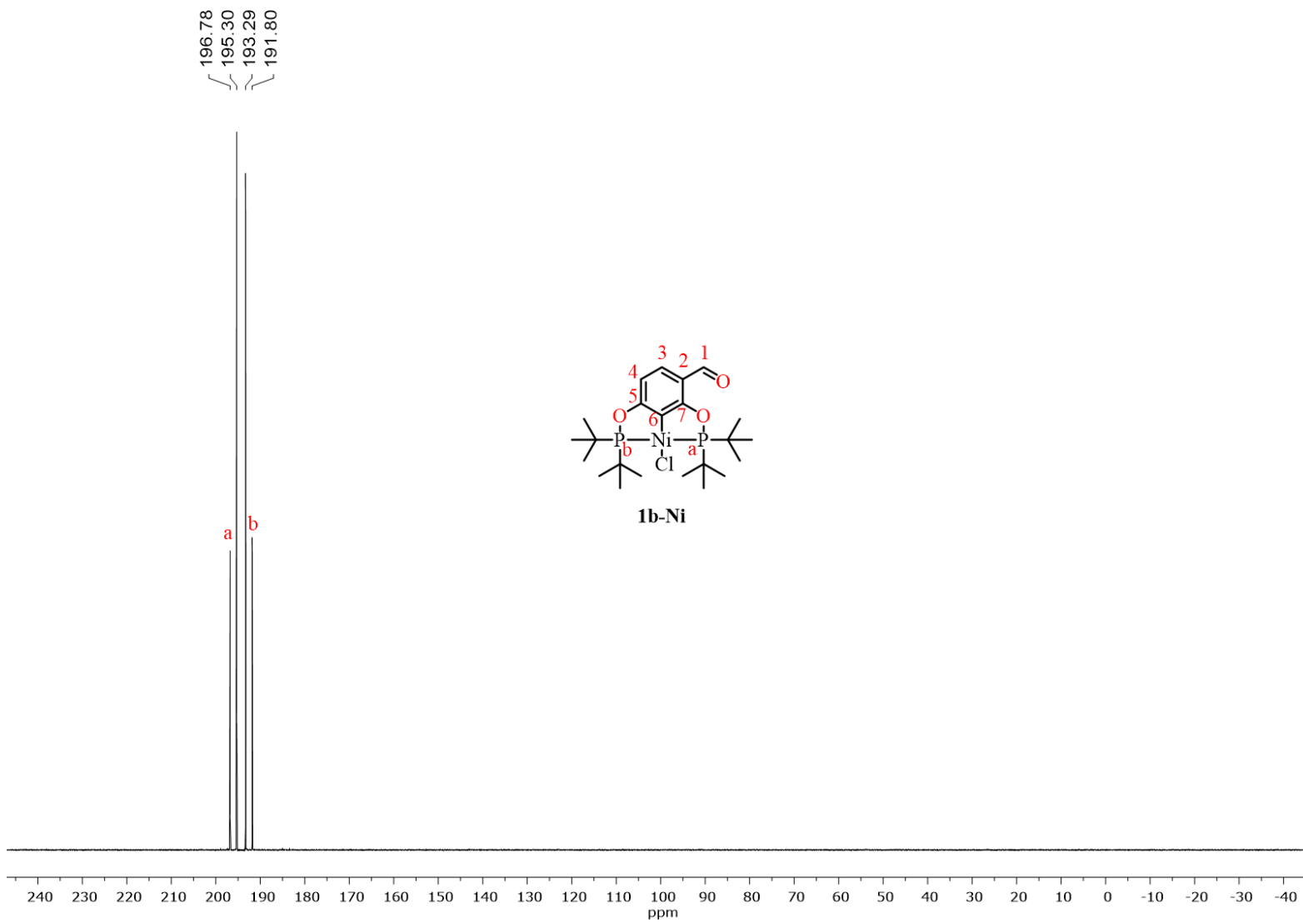


Anexo 9. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **1b-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

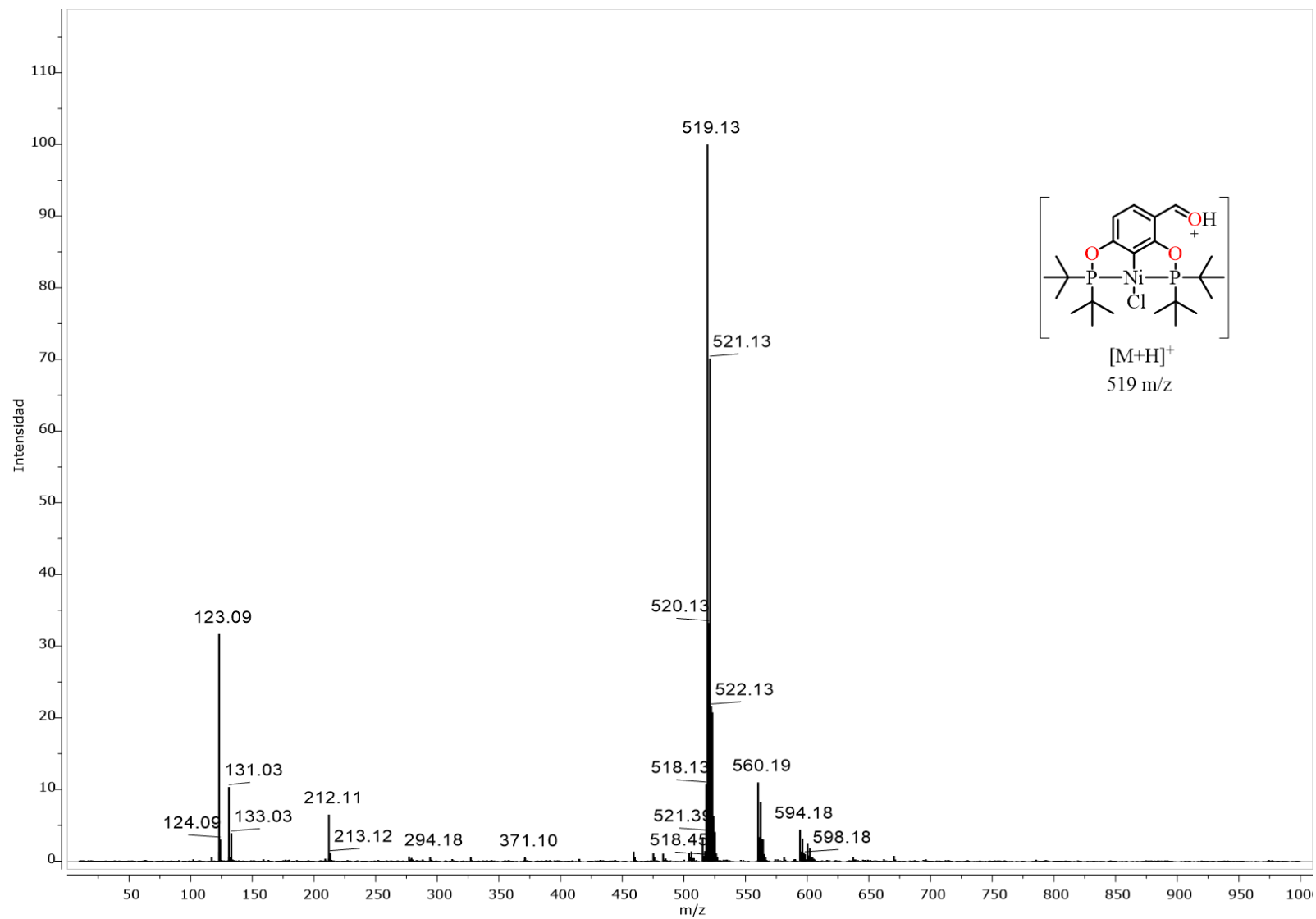


Anexo 10. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).

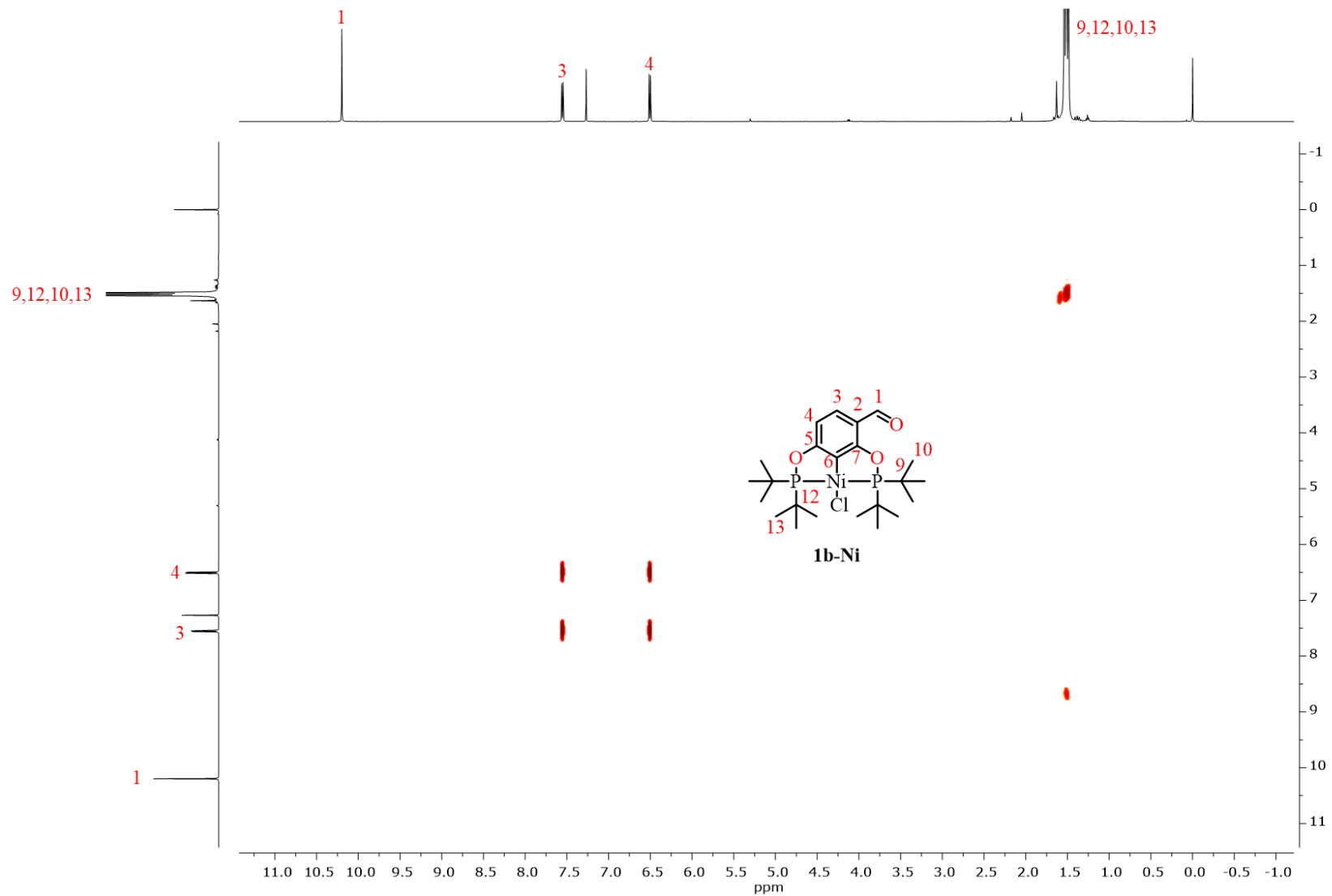




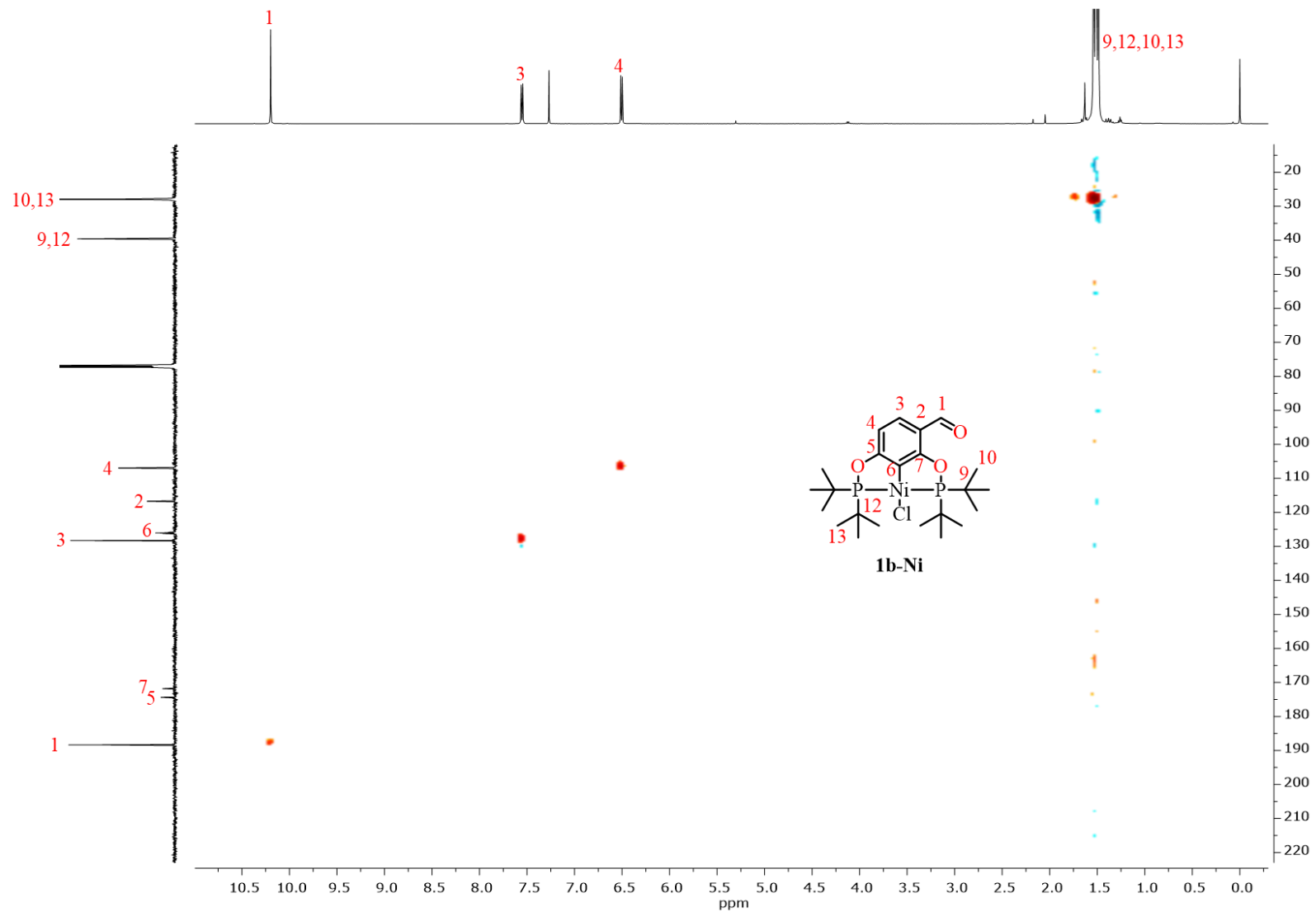
**Anexo 11.** Espectro de RMN-<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} del complejo **1b-Ni**. (CDCl<sub>3</sub>, 202,457 MHz, 25°C).



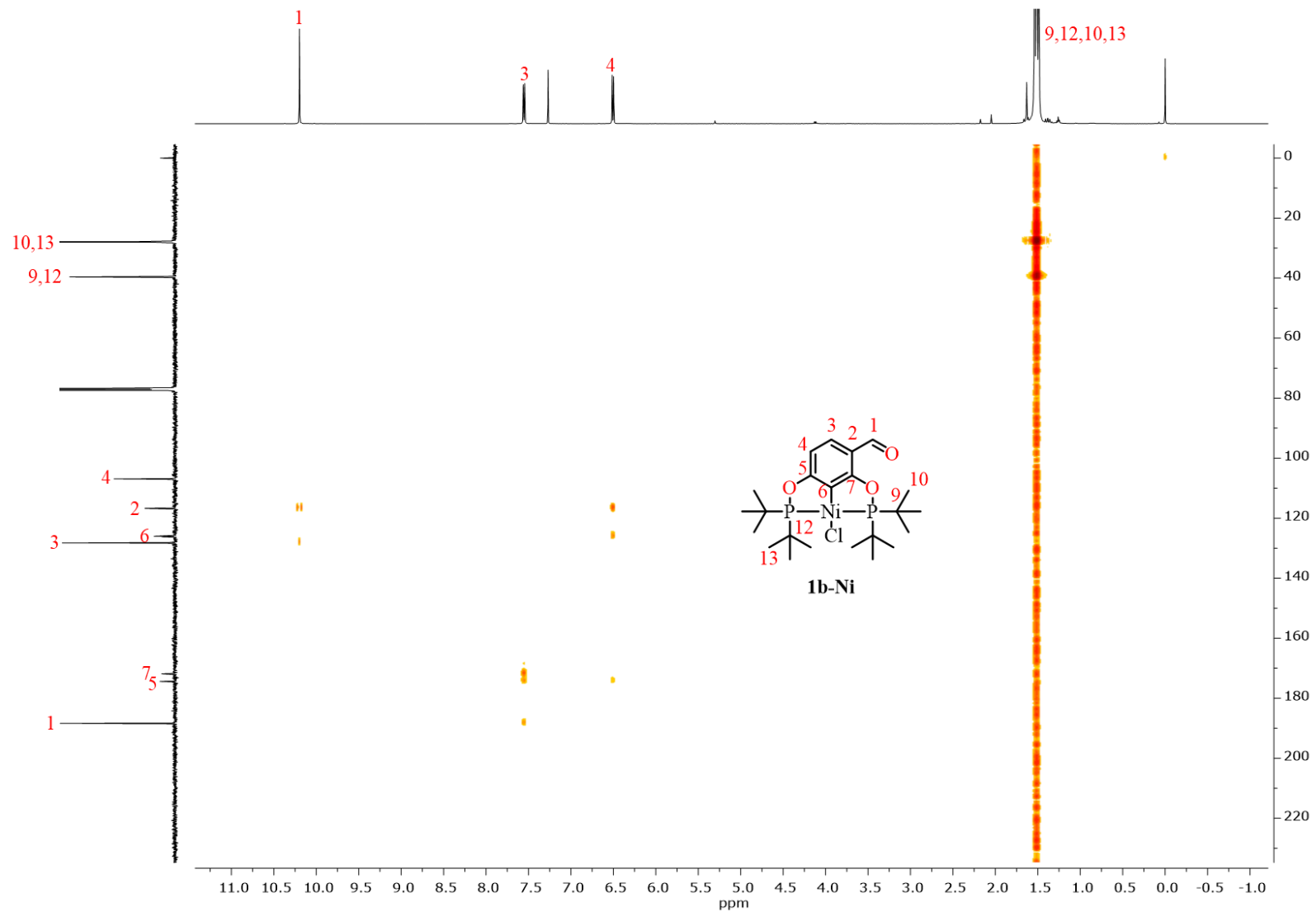
Anexo 12. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **1b-Ni**.



**Anexo 13.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **1b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ )



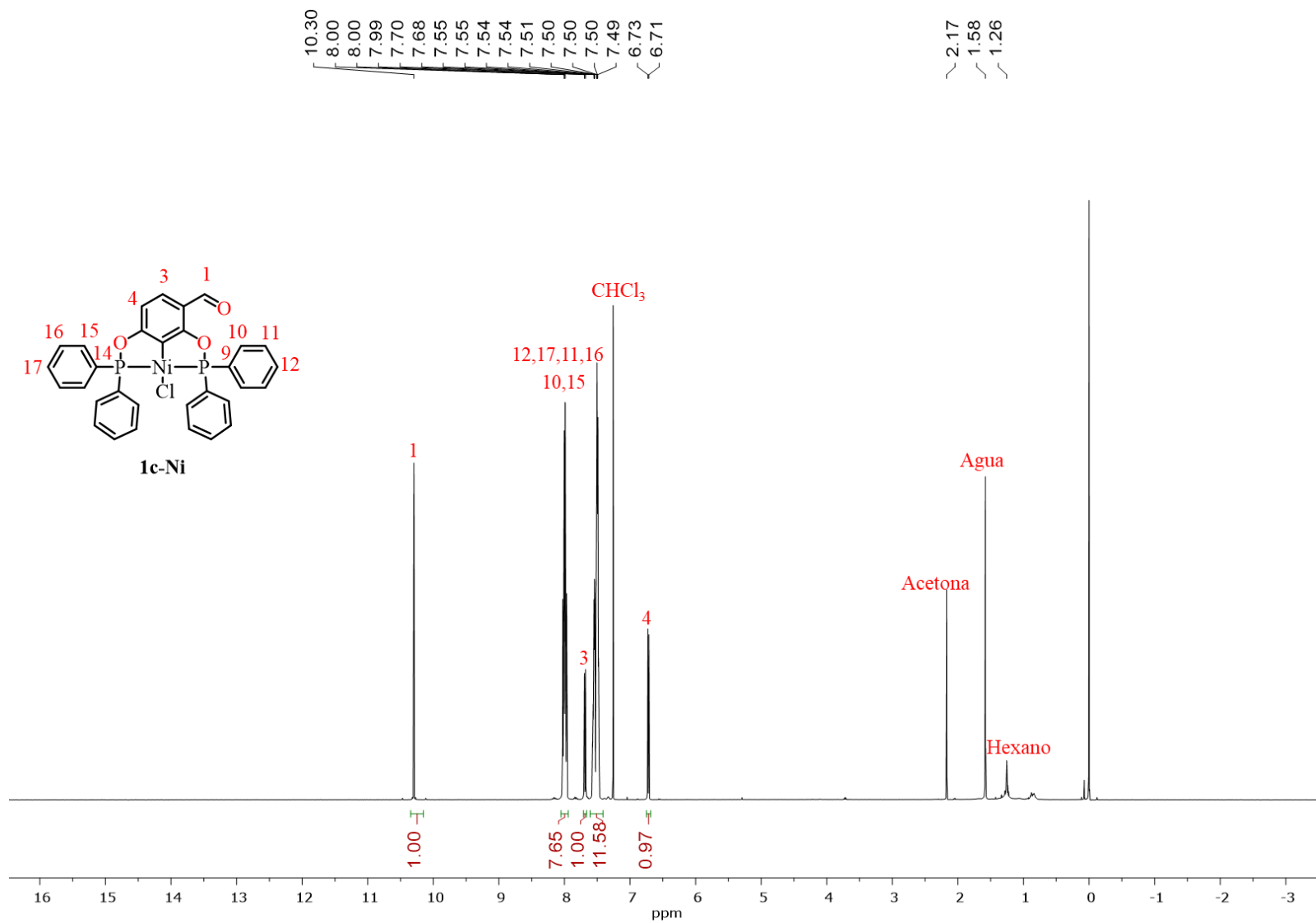
**Anexo 14.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



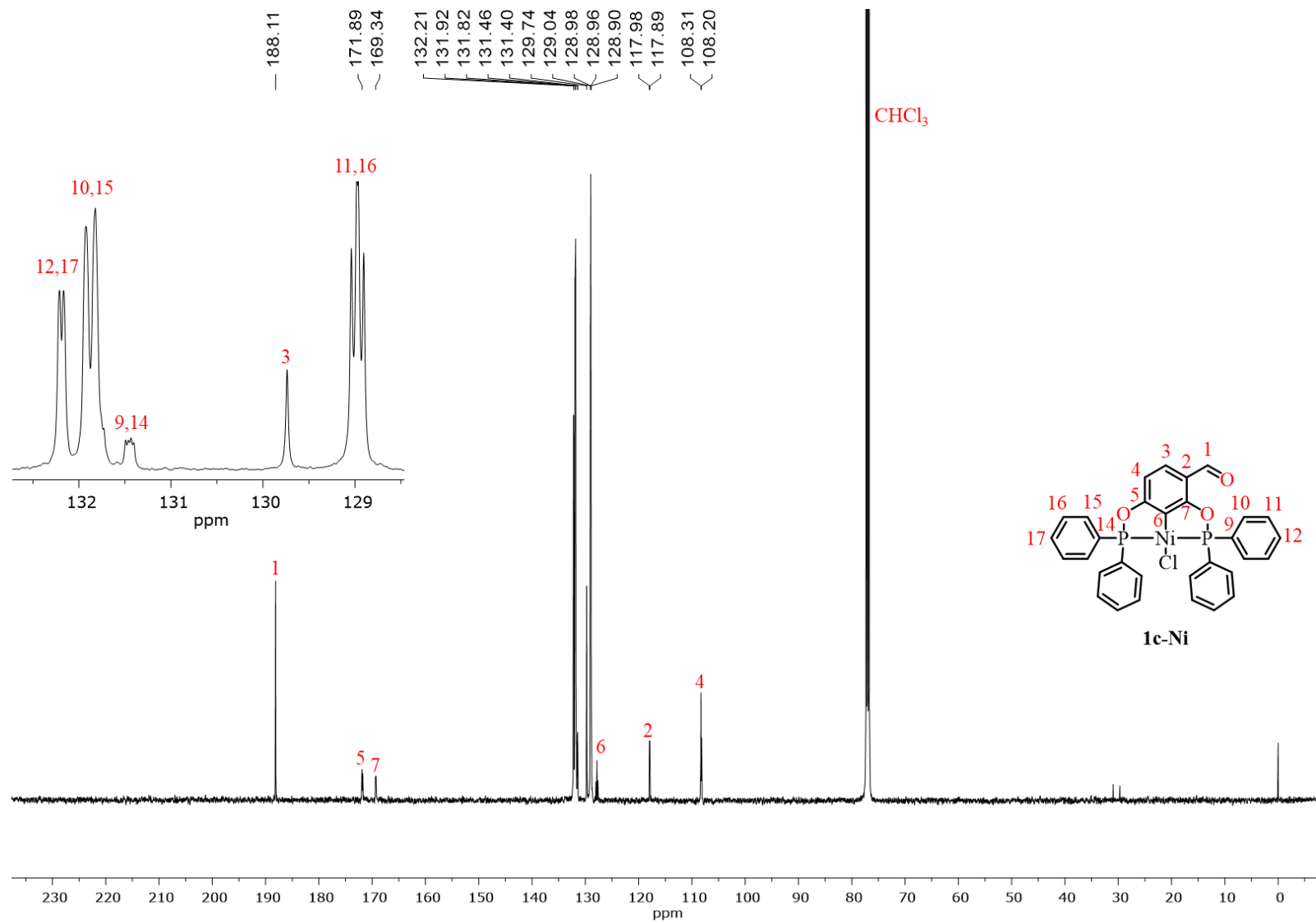
**Anexo 15.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

**Anexo 16.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **1b-Ni**.

Fórmula empírica	C <sub>23</sub> H <sub>39</sub> Cl Ni O <sub>3</sub> P <sub>2</sub>
Peso molecular (g/mol)	519.64
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11.8941(5) Å α = 90° b = 15.2362(5) Å β = 90° c = 28.7561(8) Å γ = 90°.
Volumen	5211.2(3) Å <sup>3</sup>
Z	8
Densidad (calculada)	1.325 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.991 mm <sup>-1</sup>
F (000)	2208
Tamaño del cristal	0.420 x 0.300 x 0.140 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	2.222 a 25.455°.
Rango de los índices	-13 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 18, -33 ≤ l ≤ 34
Reflexiones colectadas	23823
Reflexiones independientes	4775 [R(int) = 0.0694]
Completitud para θ = 25.242°	99.40%
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes
Máx. y mín. De transmisión	0.7452 y 0.6774
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	4775 / 21 / 293
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	1.051
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0542, wR2 = 0.0958
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0887, wR2 = 0.1084
Diferencia mayor pico/hueco	0.413 y -0.292 e.Å <sup>-3</sup>

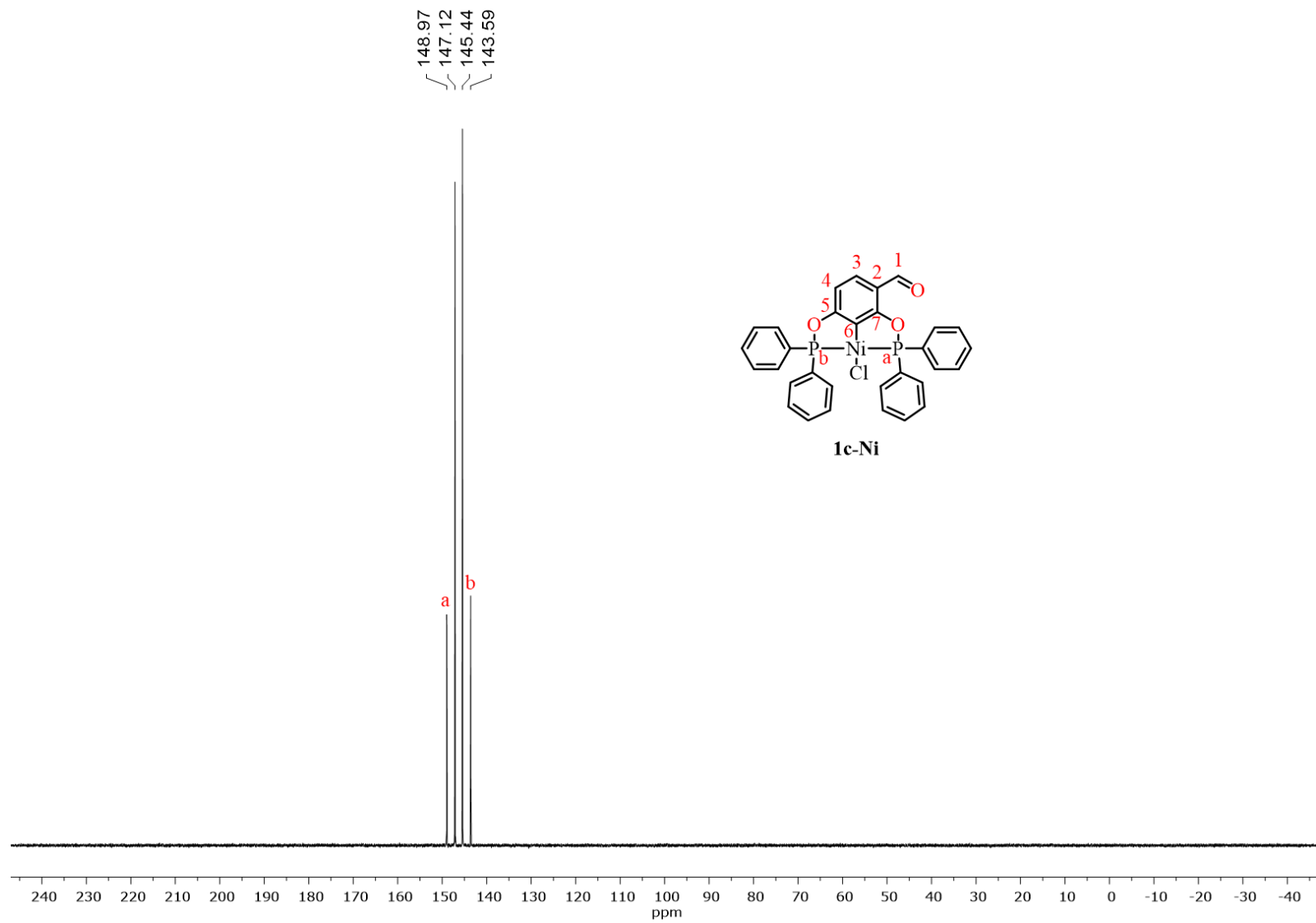


Anexo 17. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **1c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

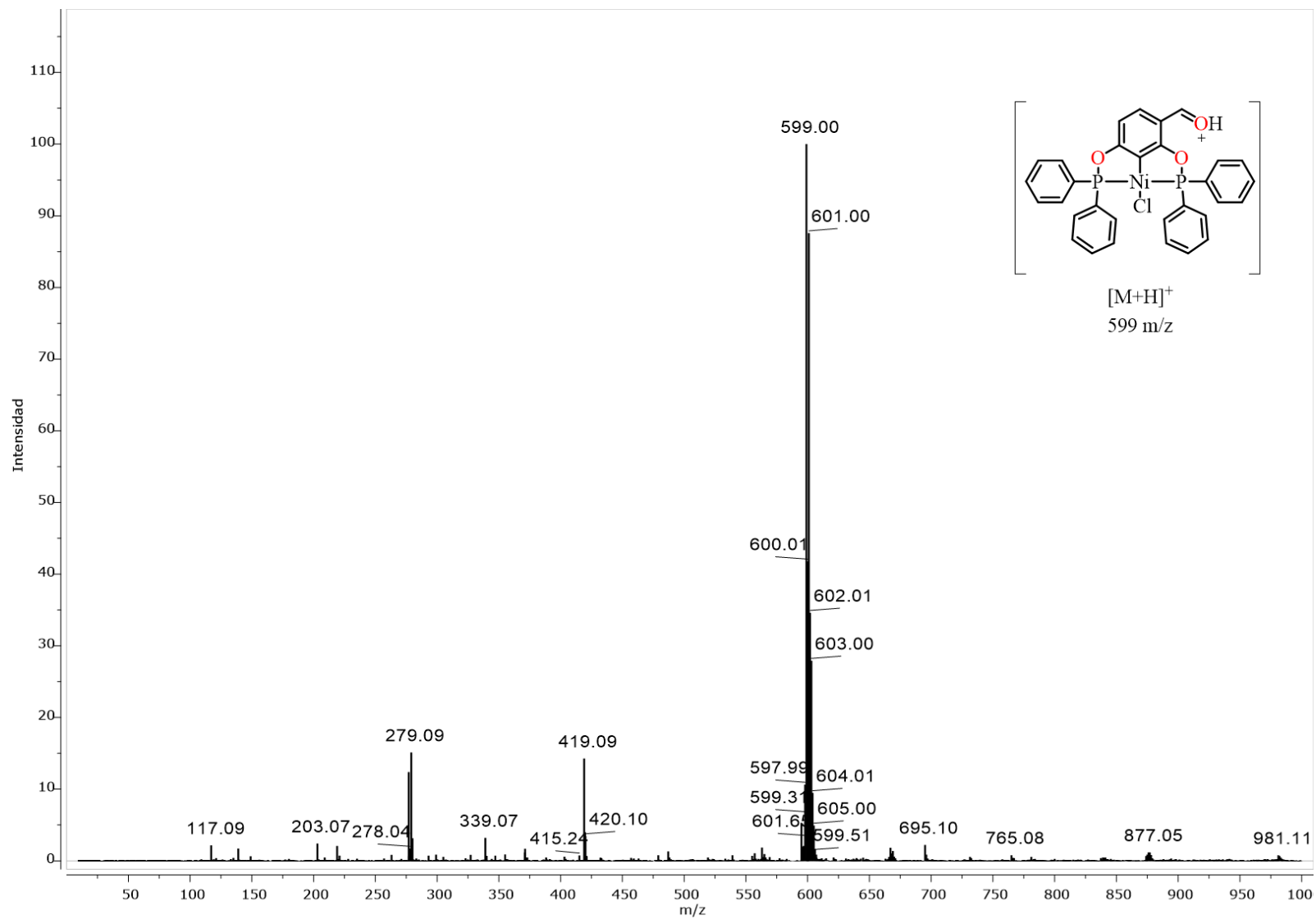


Anexo 18. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).

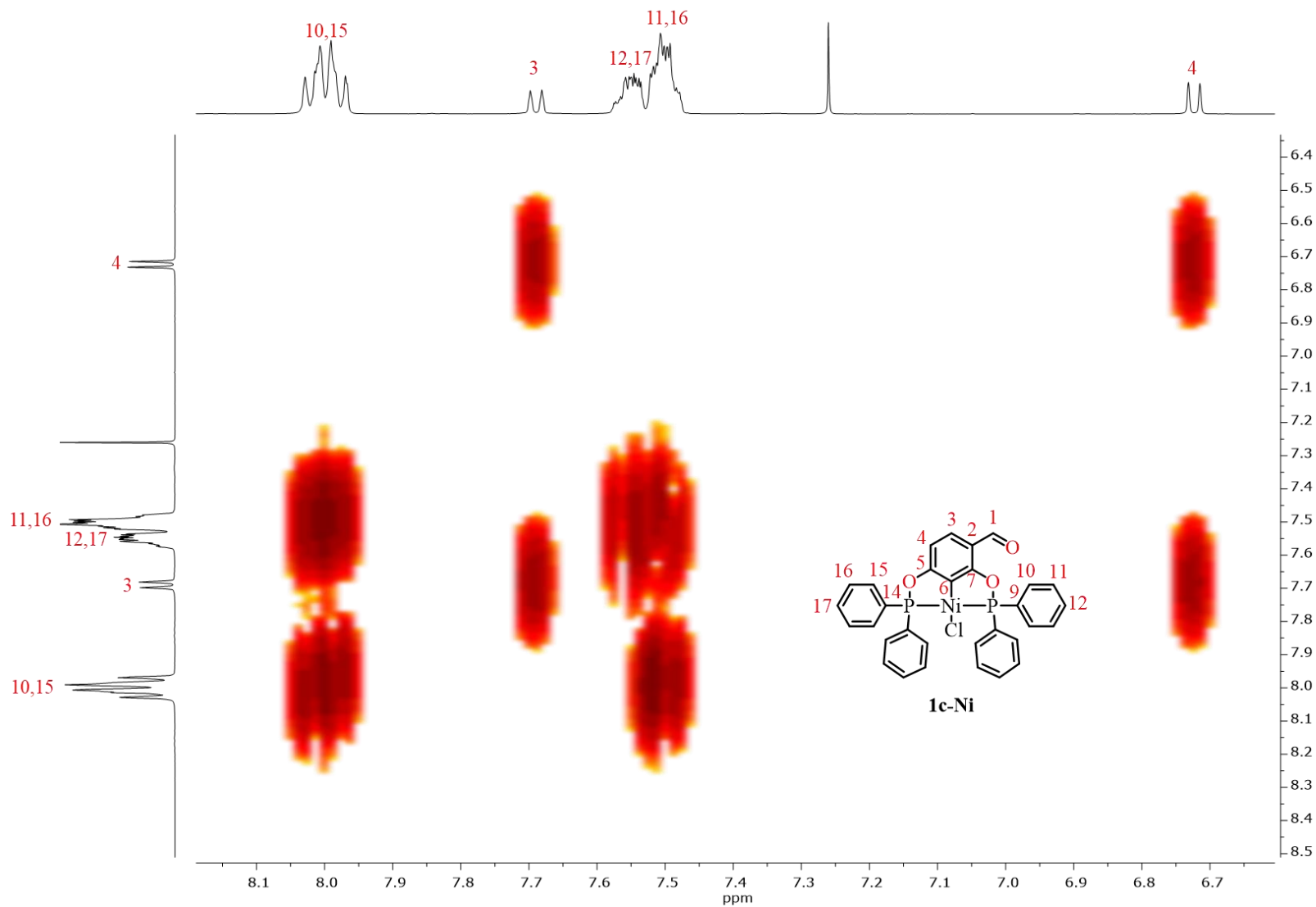




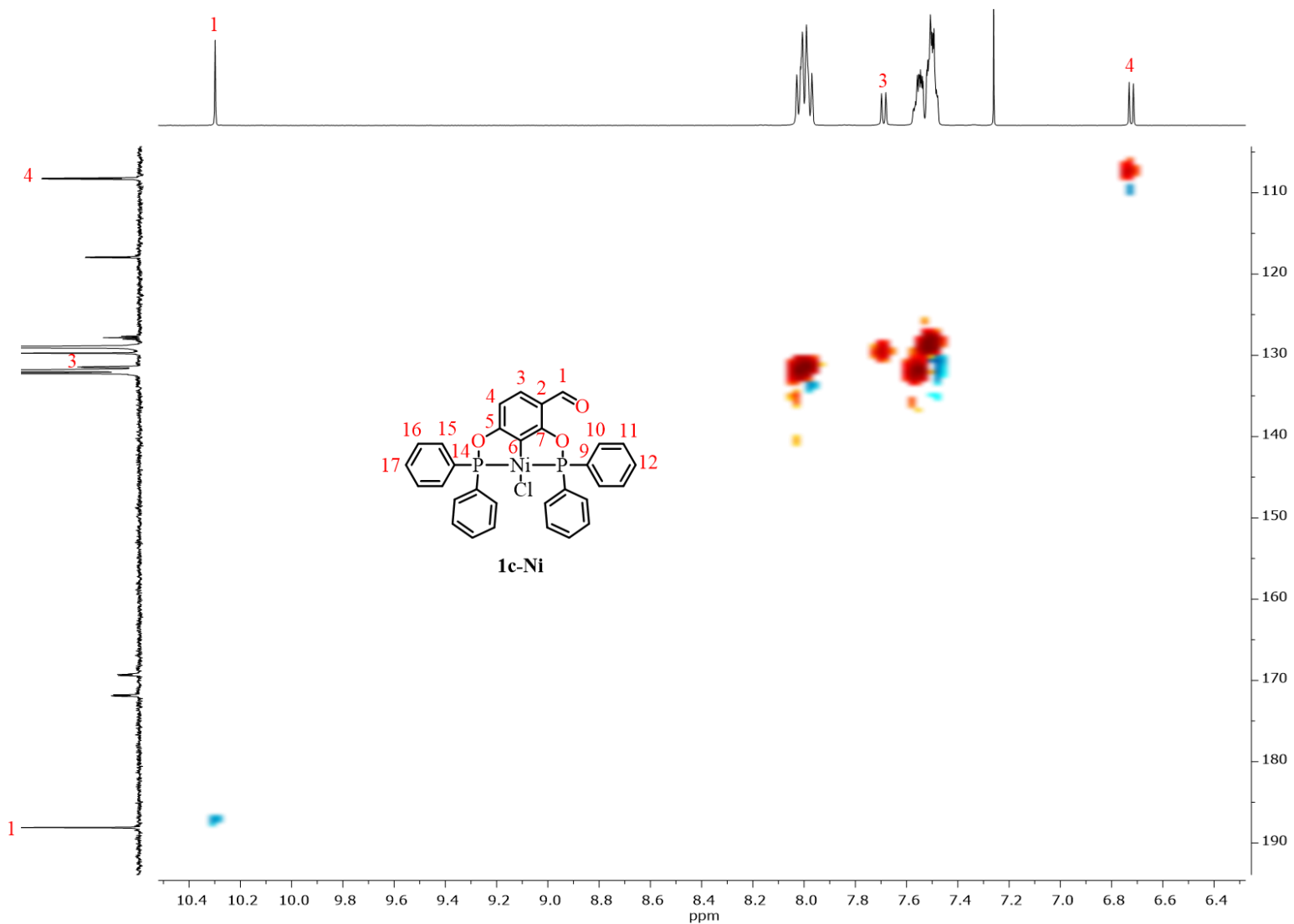
**Anexo 19.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **1c-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



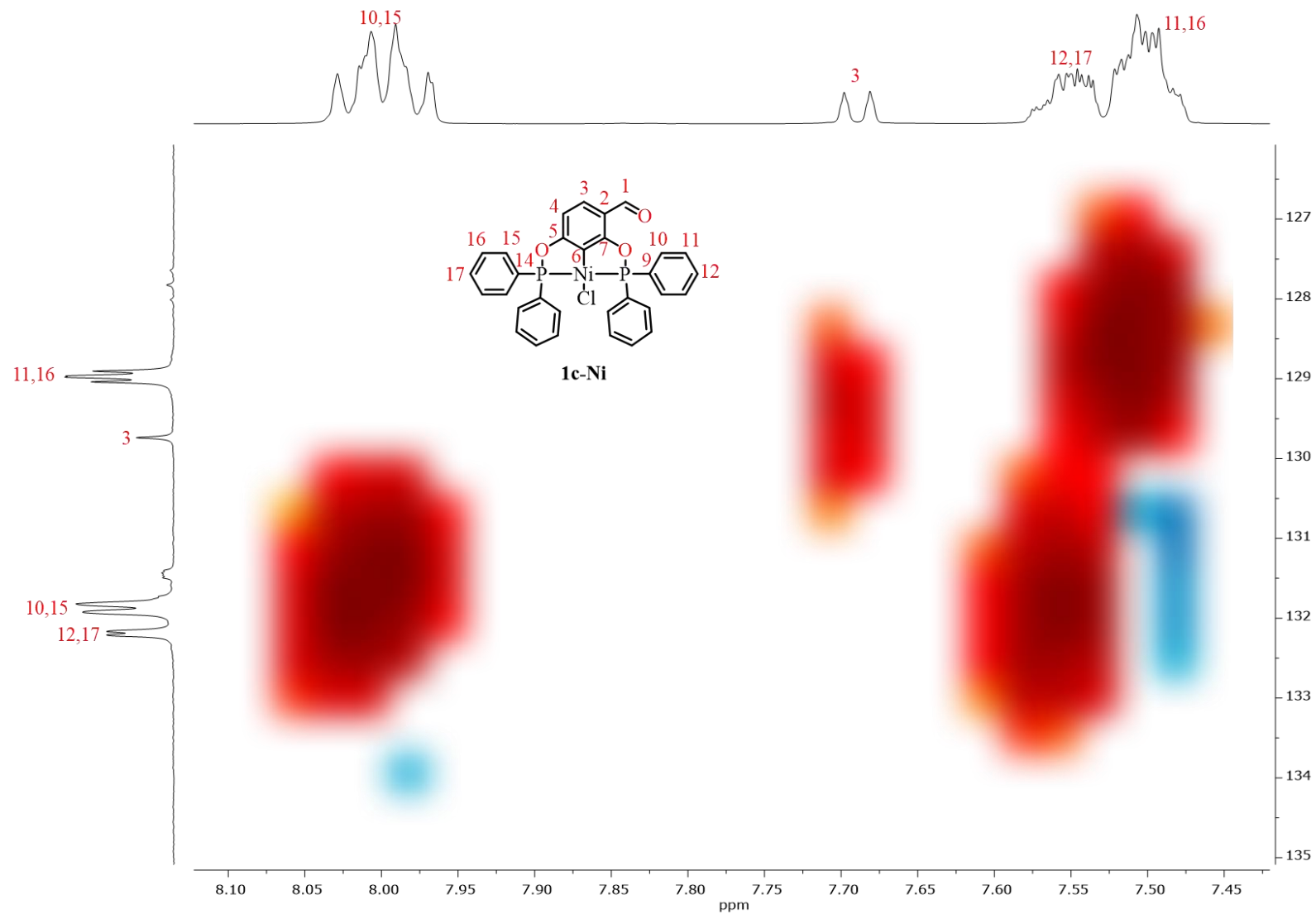
Anexo 20. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **1c-Ni**.



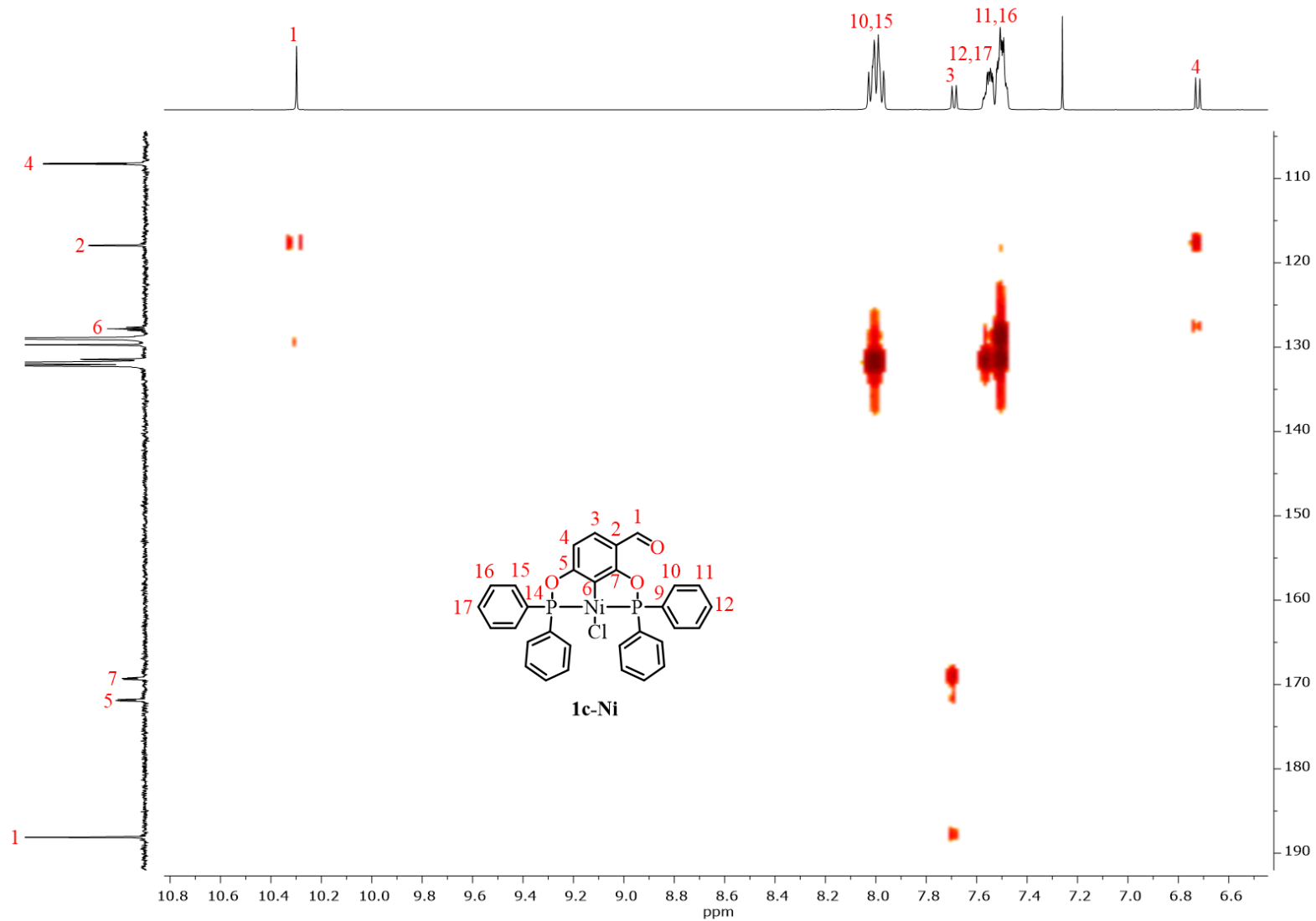
**Anexo 21.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25°C)



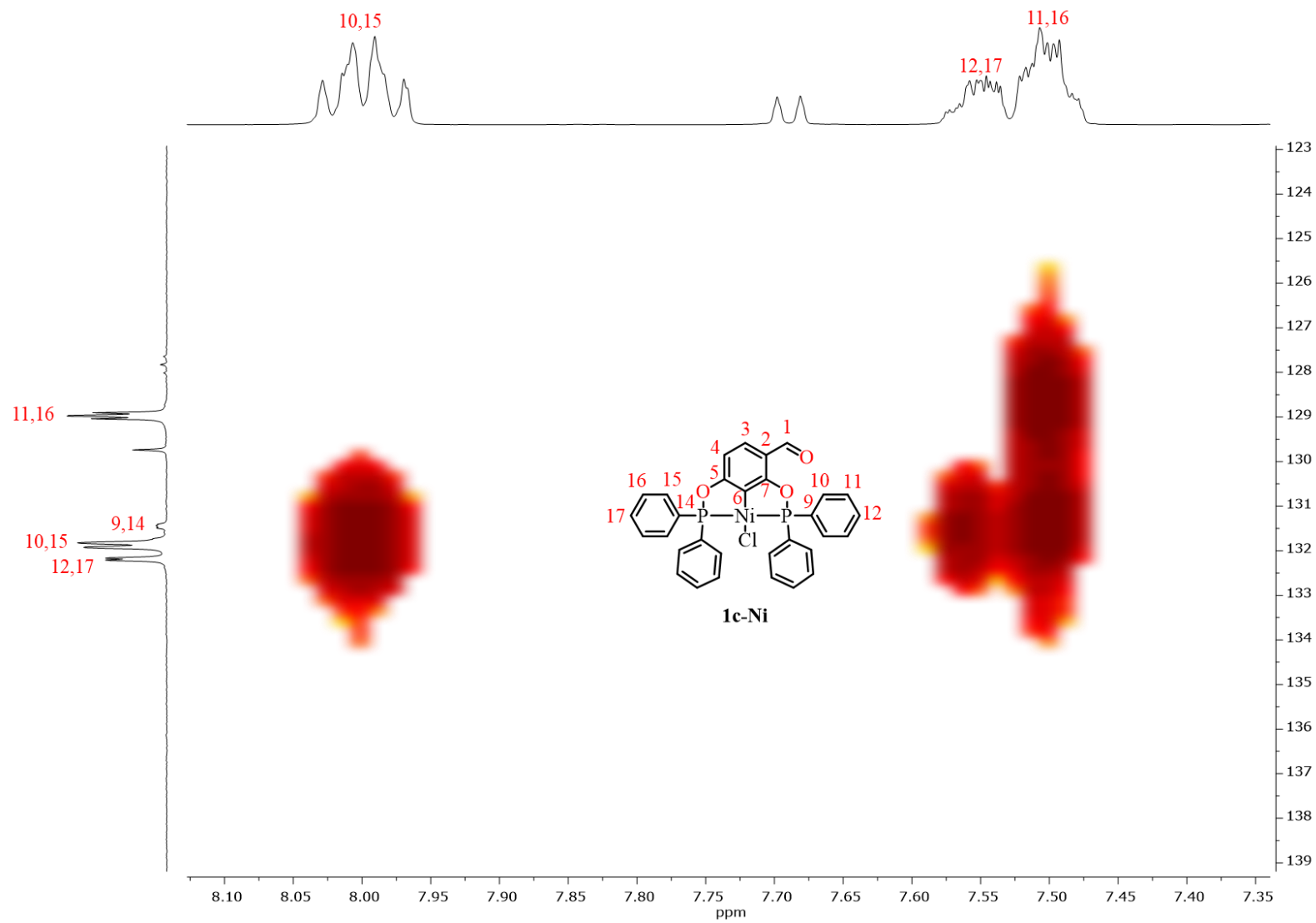
**Anexo 22.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



**Anexo 23.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



**Anexo 24.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

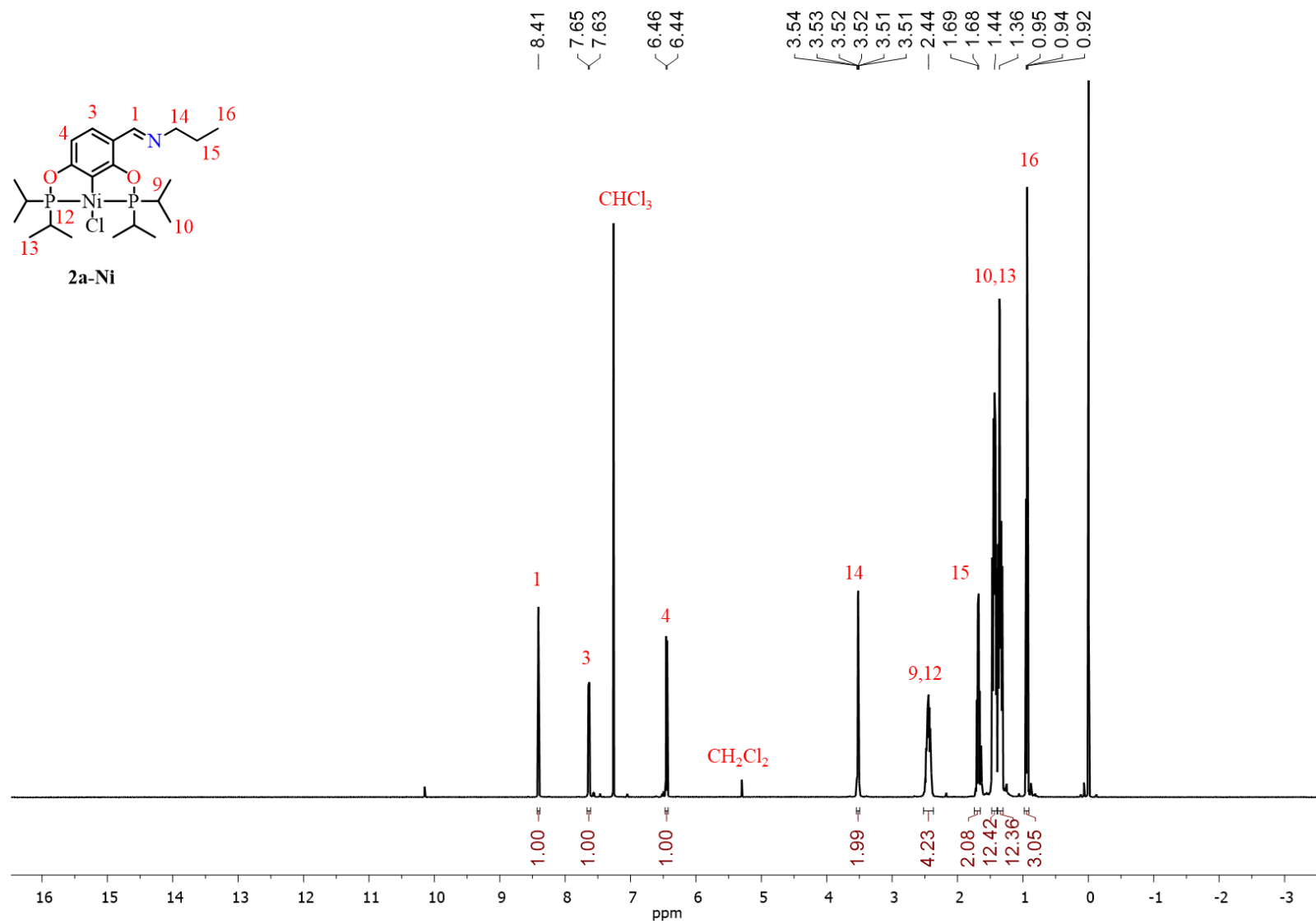


**Anexo 25.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **1c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).

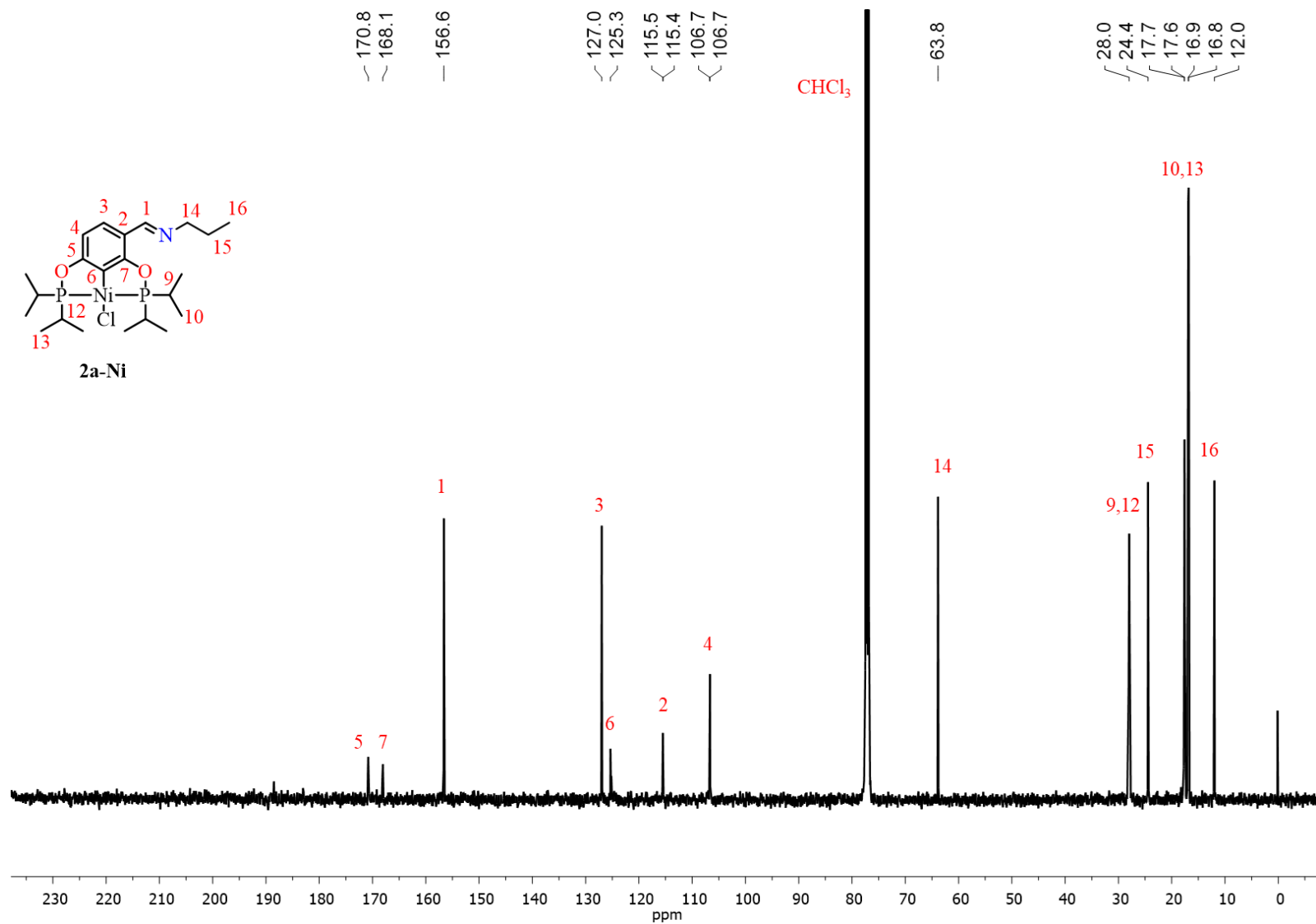
**Anexo 26.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **1c-Ni**.

Fórmula empírica	C <sub>31</sub> H <sub>23</sub> Cl Ni O <sub>3</sub> P <sub>2</sub>
Peso molecular (g/mol)	599.59
Temperatura	250(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.4058(3) Å    α = 96.6010(10)°
	b = 11.9319(4) Å    β = 106.5490(10)°
	c = 14.0770(4) Å    γ = 110.9160(10)°
Volumen	1372.58(8) Å <sup>3</sup>
Z	2
Densidad (calculada)	1.451 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.952 mm <sup>-1</sup>
F (000)	616
Tamaño del cristal	0.361 x 0.277 x 0.154 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	2.418 a 25.394°.
Rango de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 15
Reflexiones colectadas	17706
Reflexiones independientes	5045 [R(int) = 0.0483]
Compleitud para θ = 25.242°	99.90%
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes
Máx. y mín. De transmisión	0.7452 y 0.6823
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	5045 / 0 / 343
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	1.15
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0576, wR2 = 0.0739
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0870, wR2 = 0.0826
Diferencia mayor pico/hueco	0.350 y -0.360 e.Å <sup>-3</sup>

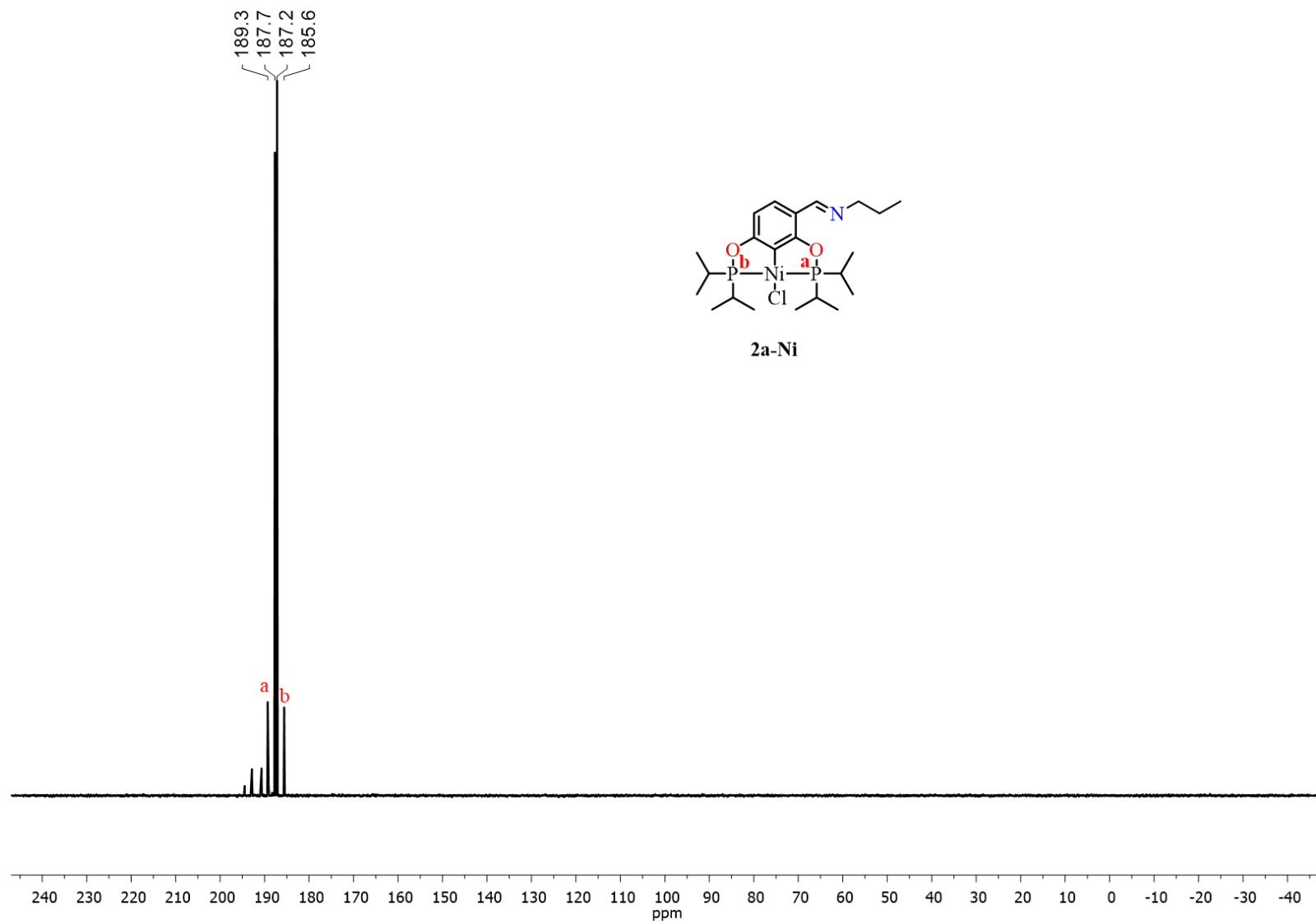




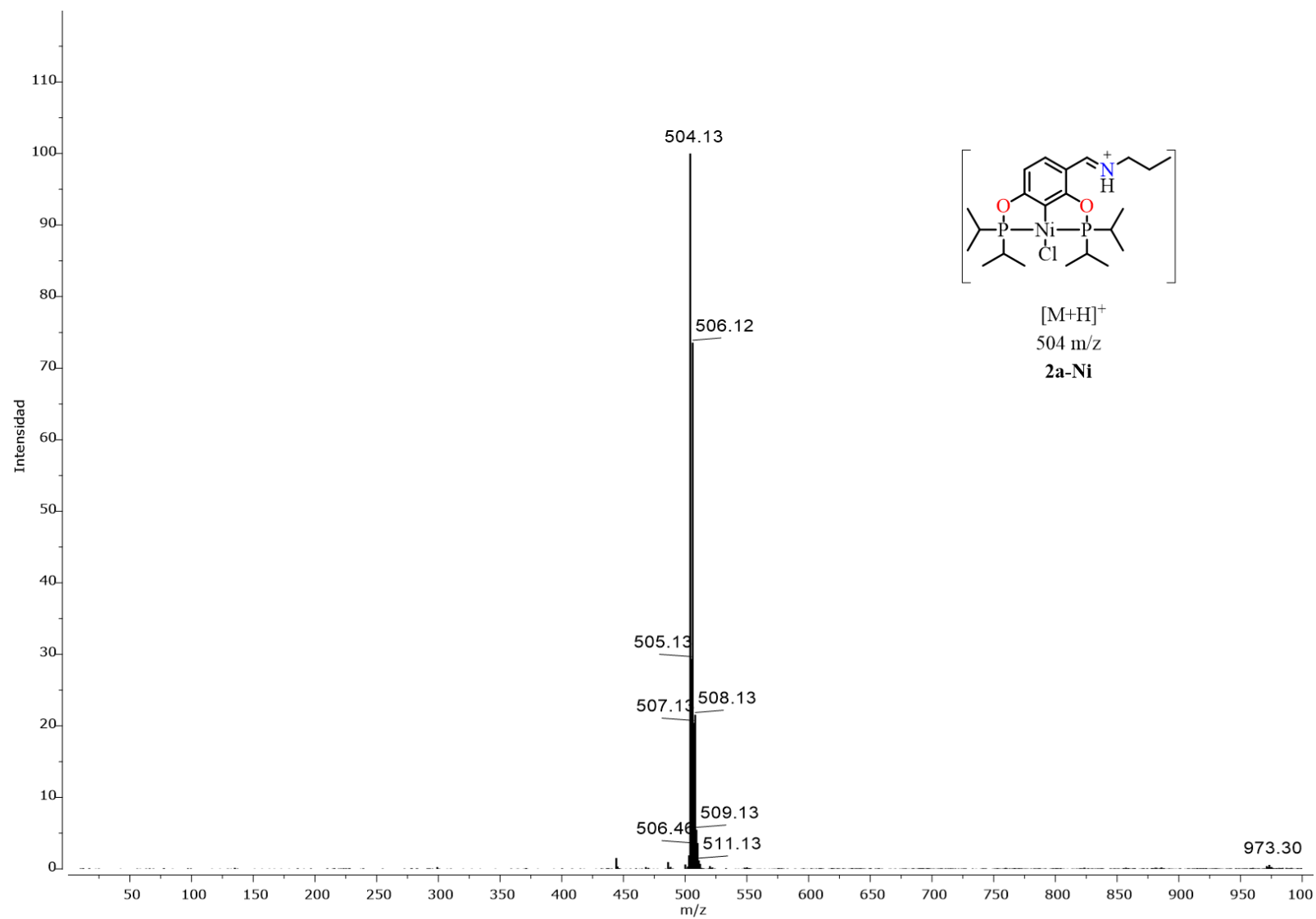
Anexo 27. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).



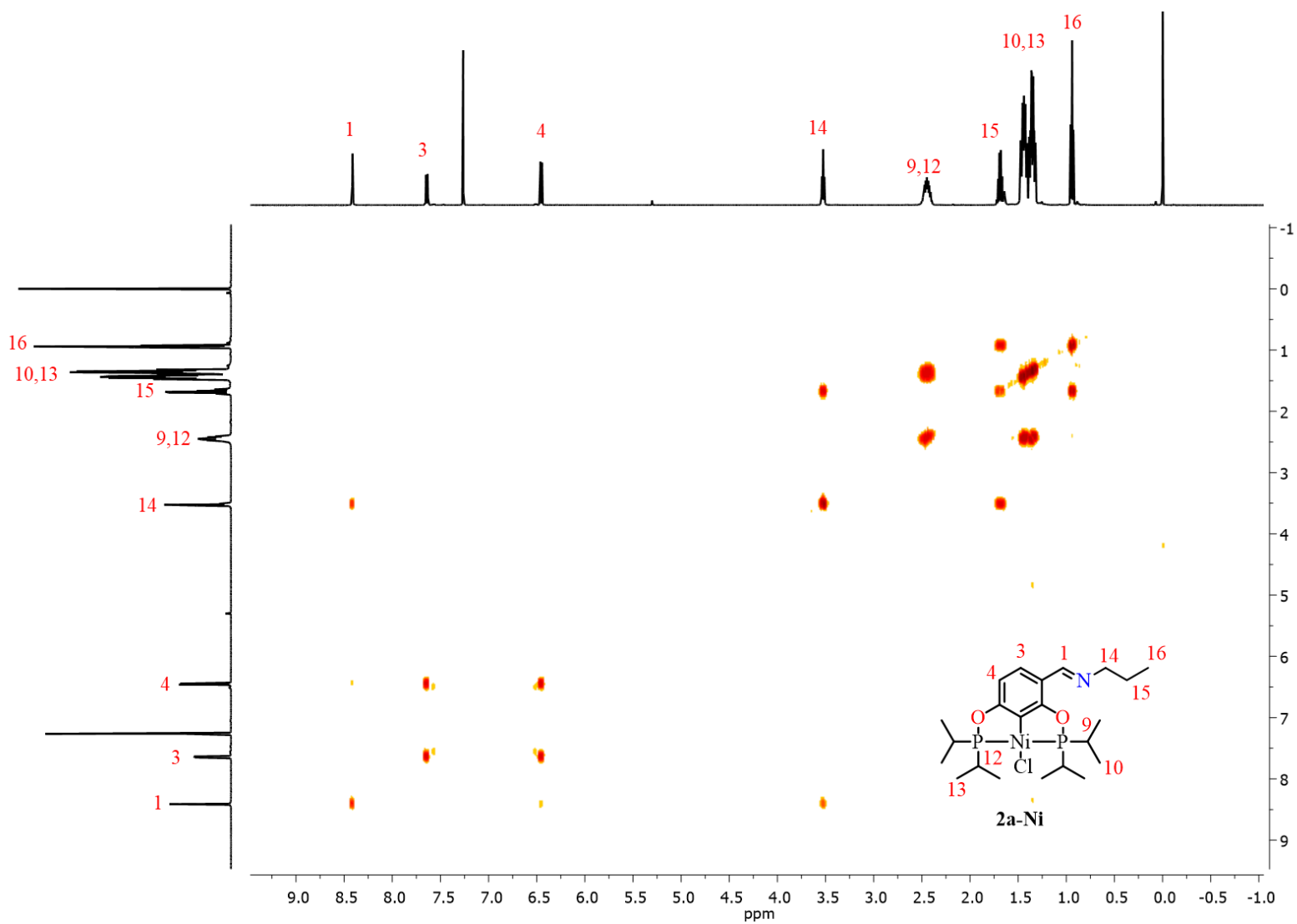
Anexo 28. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).



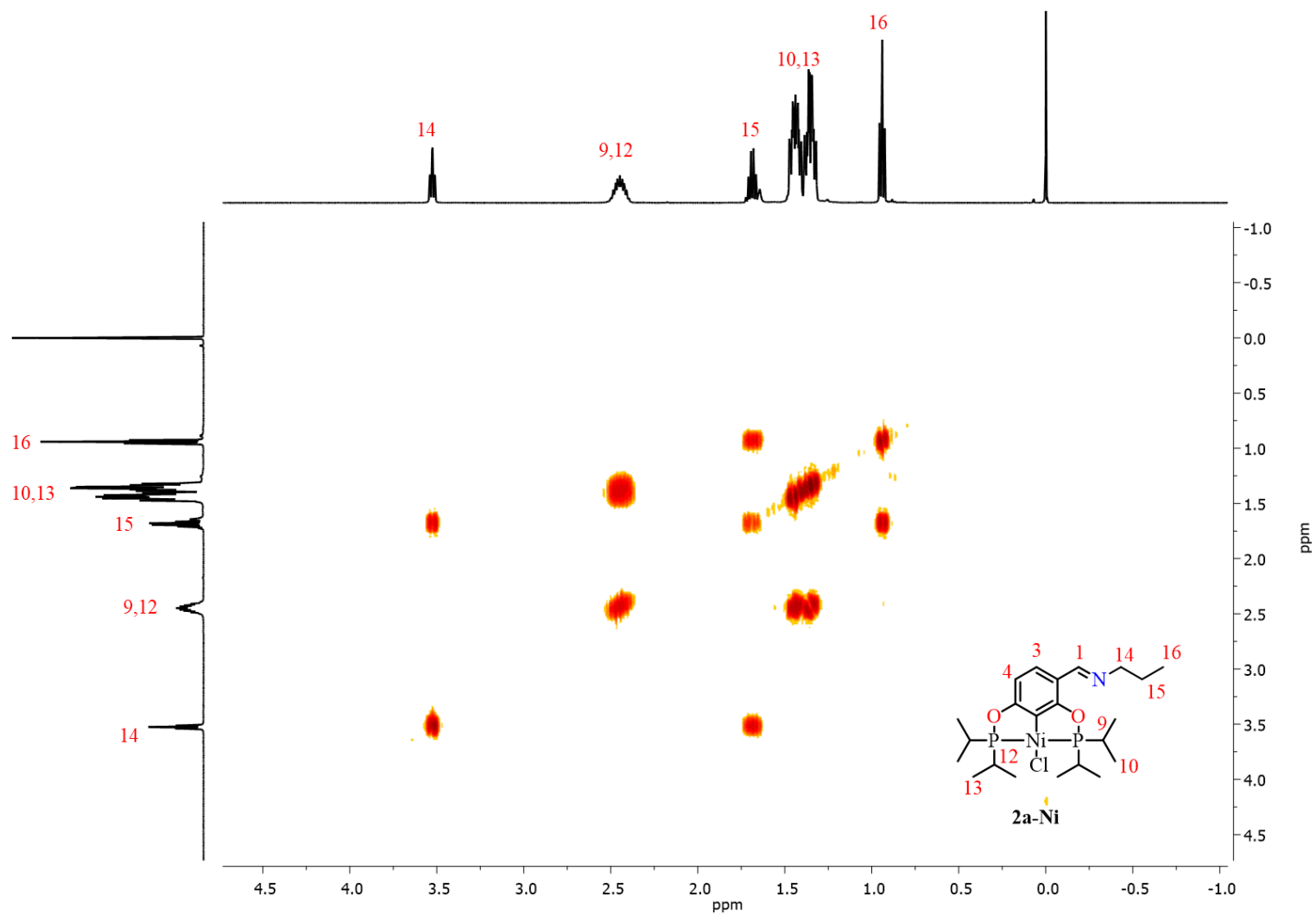
**Anexo 29.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **2a-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



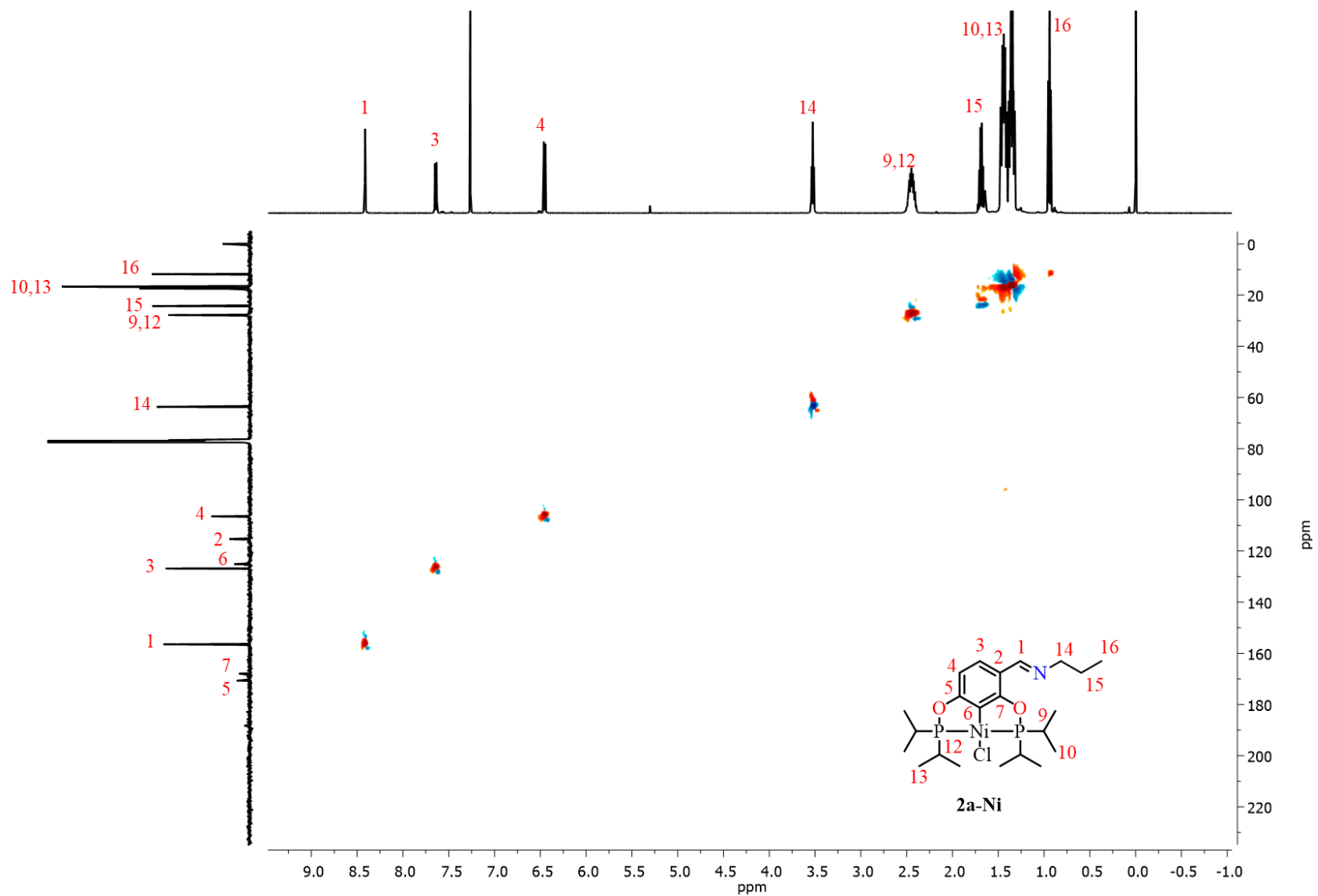
Anexo 30. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo 2a-Ni.



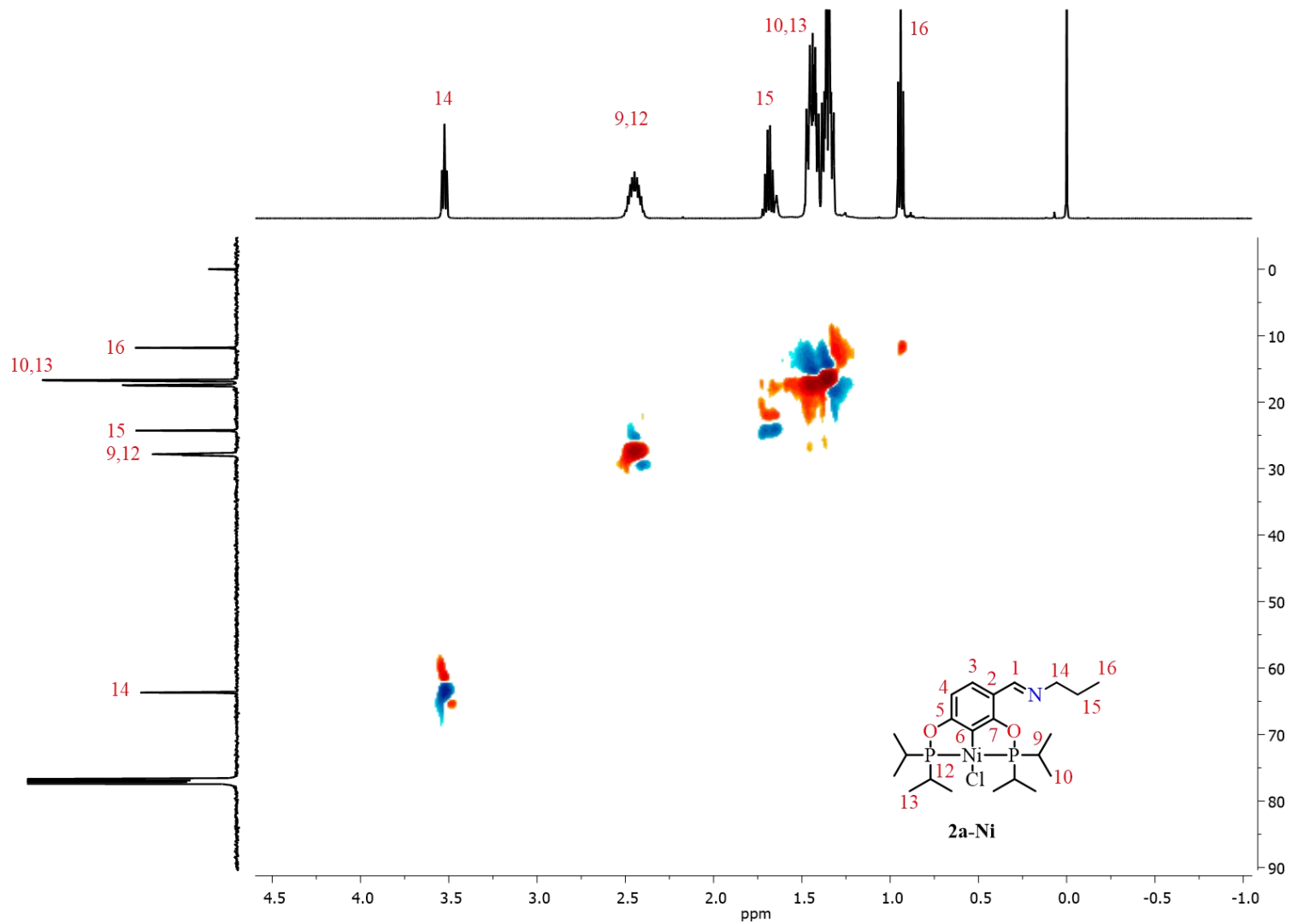
**Anexo 31.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ )



**Anexo 32.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25°C)

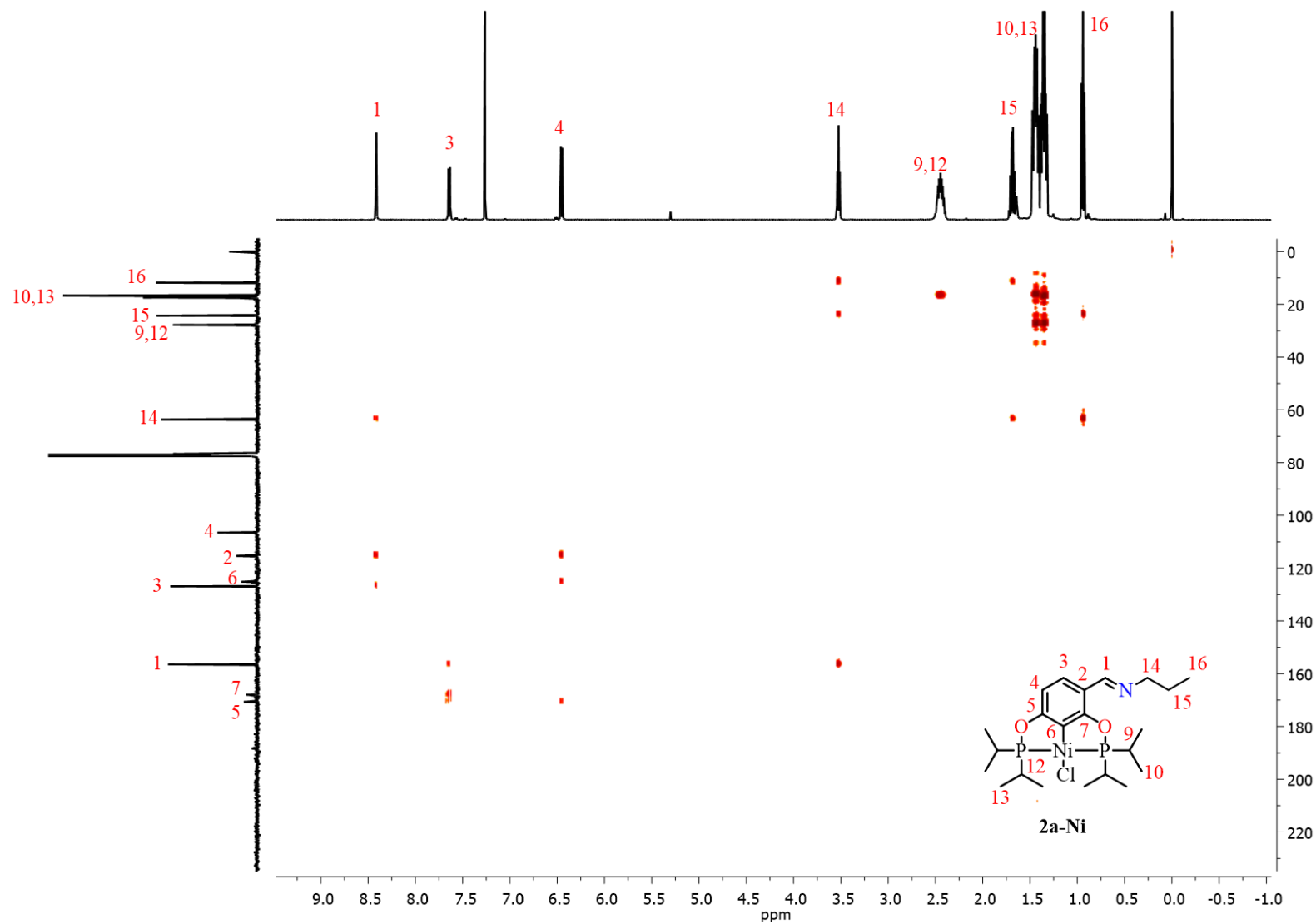


**Anexo 33.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

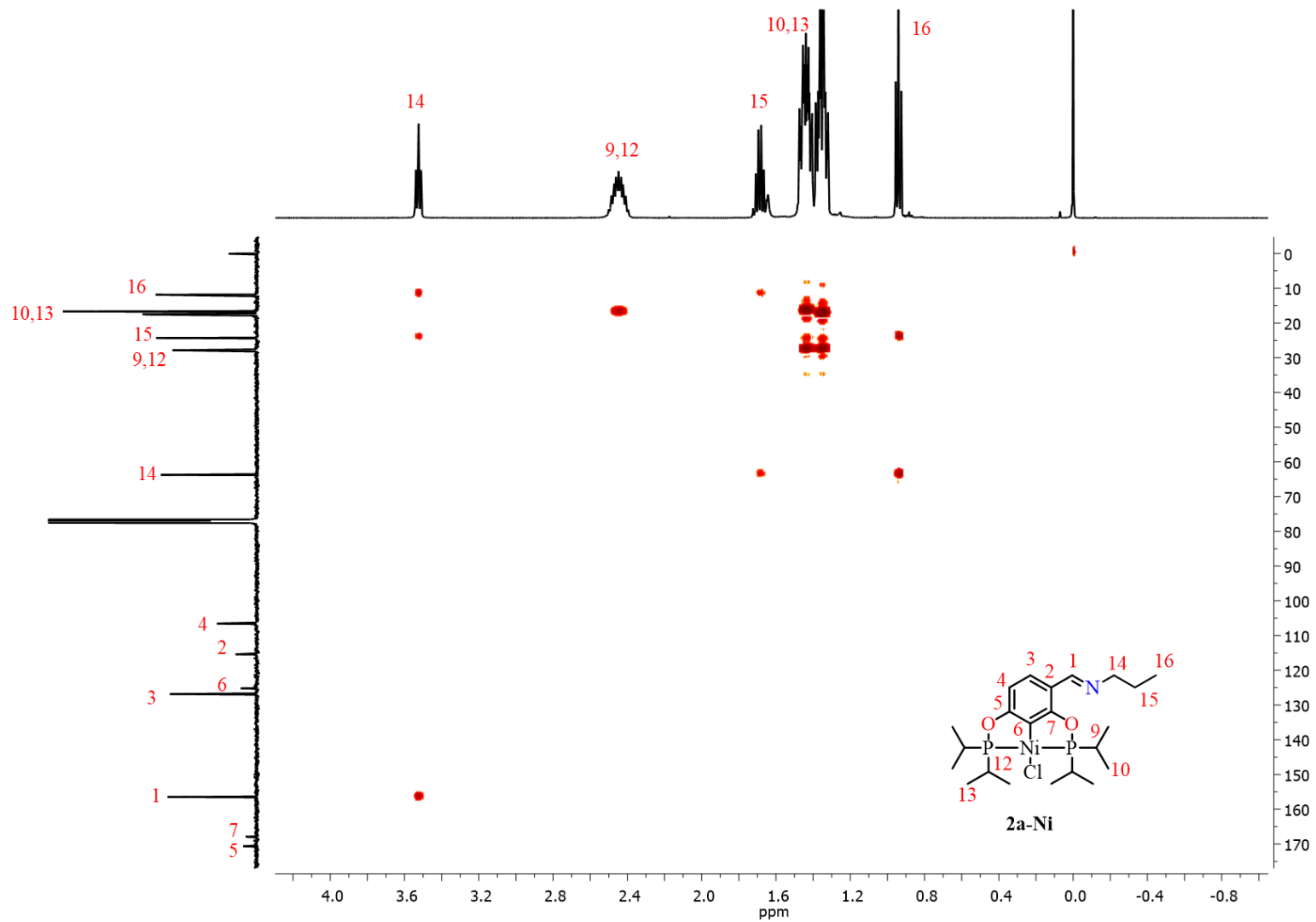


**Anexo 34.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)





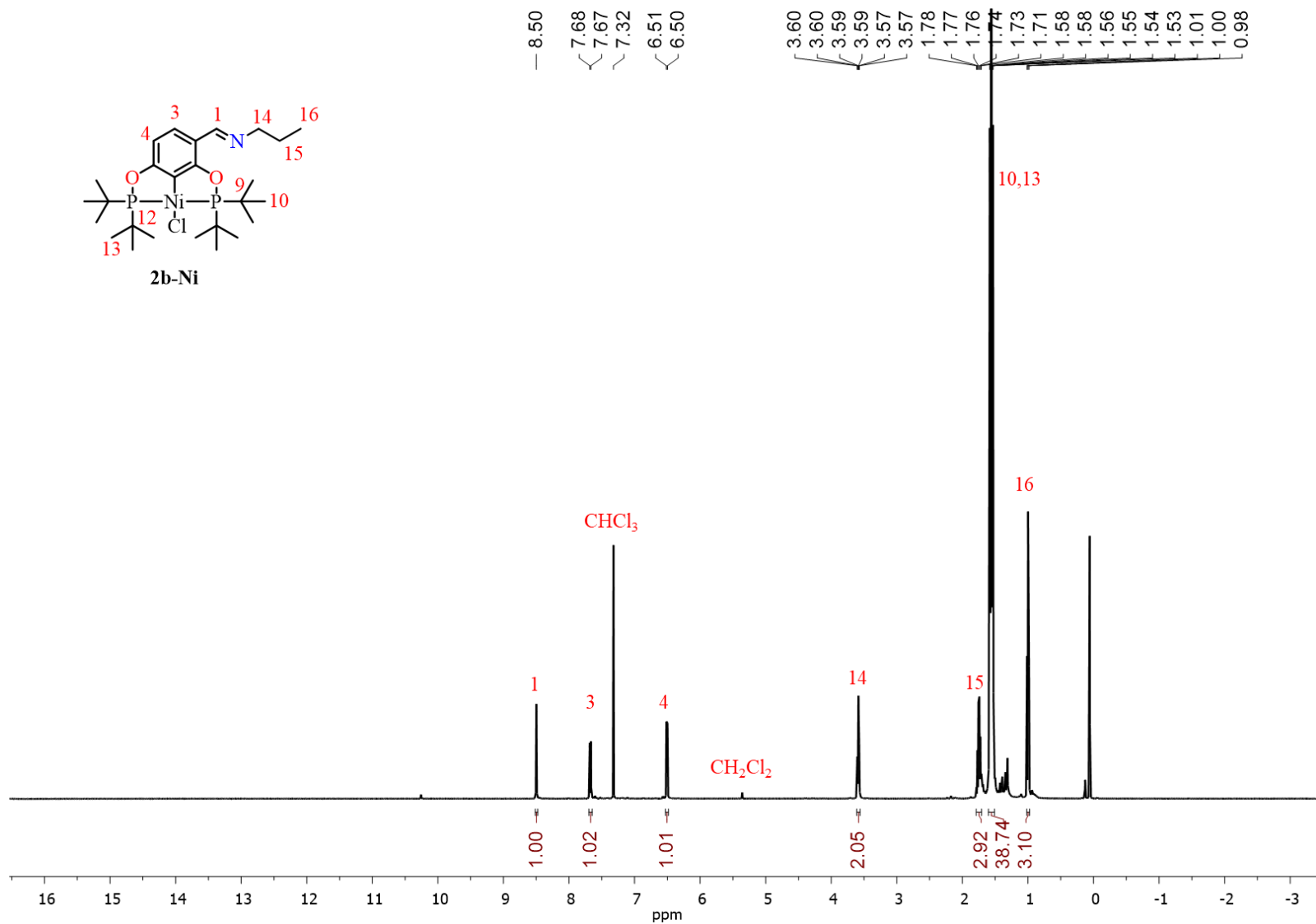
Anexo 35. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



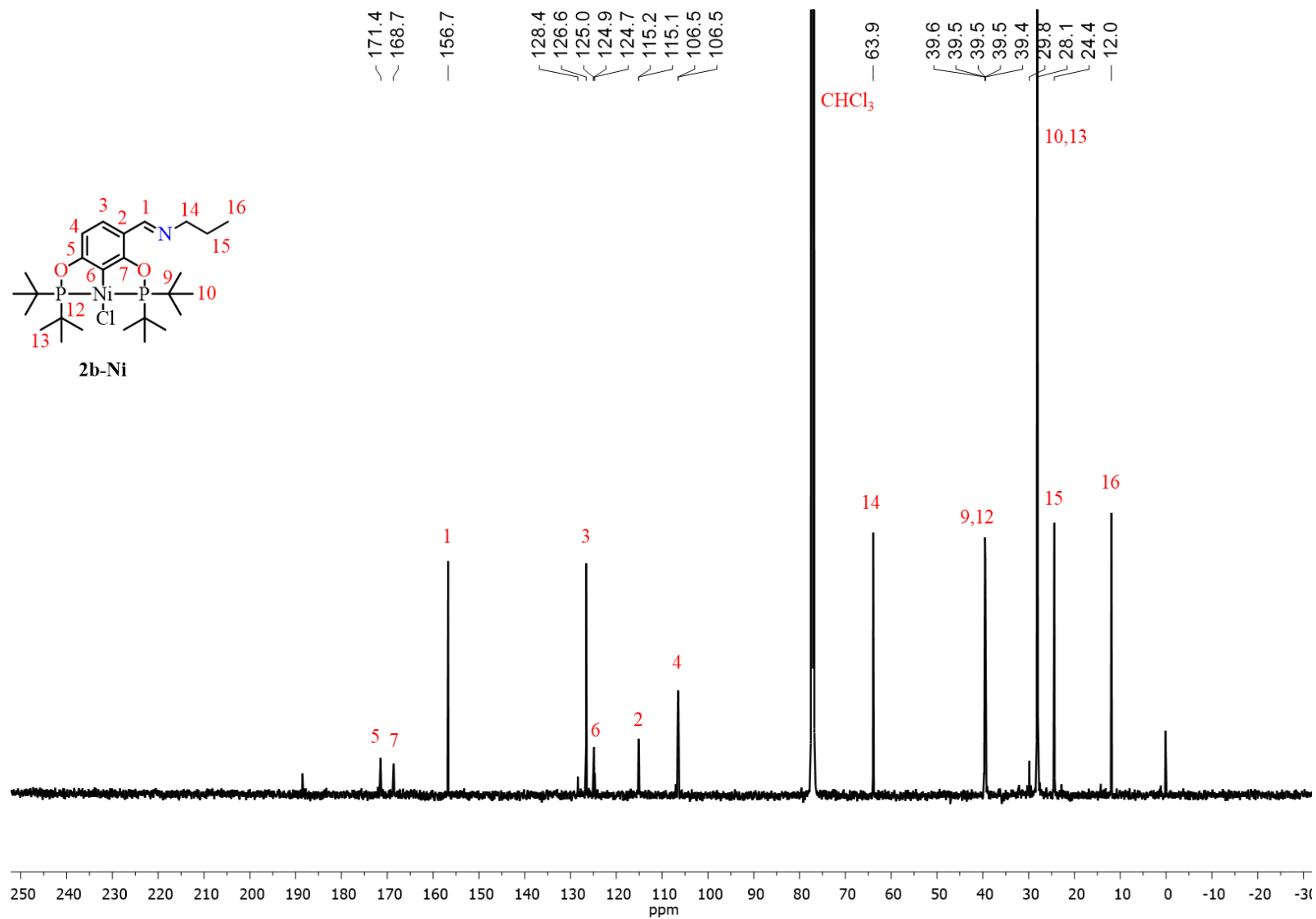
**Anexo 36.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).

**Anexo 37.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **2a-Ni**.

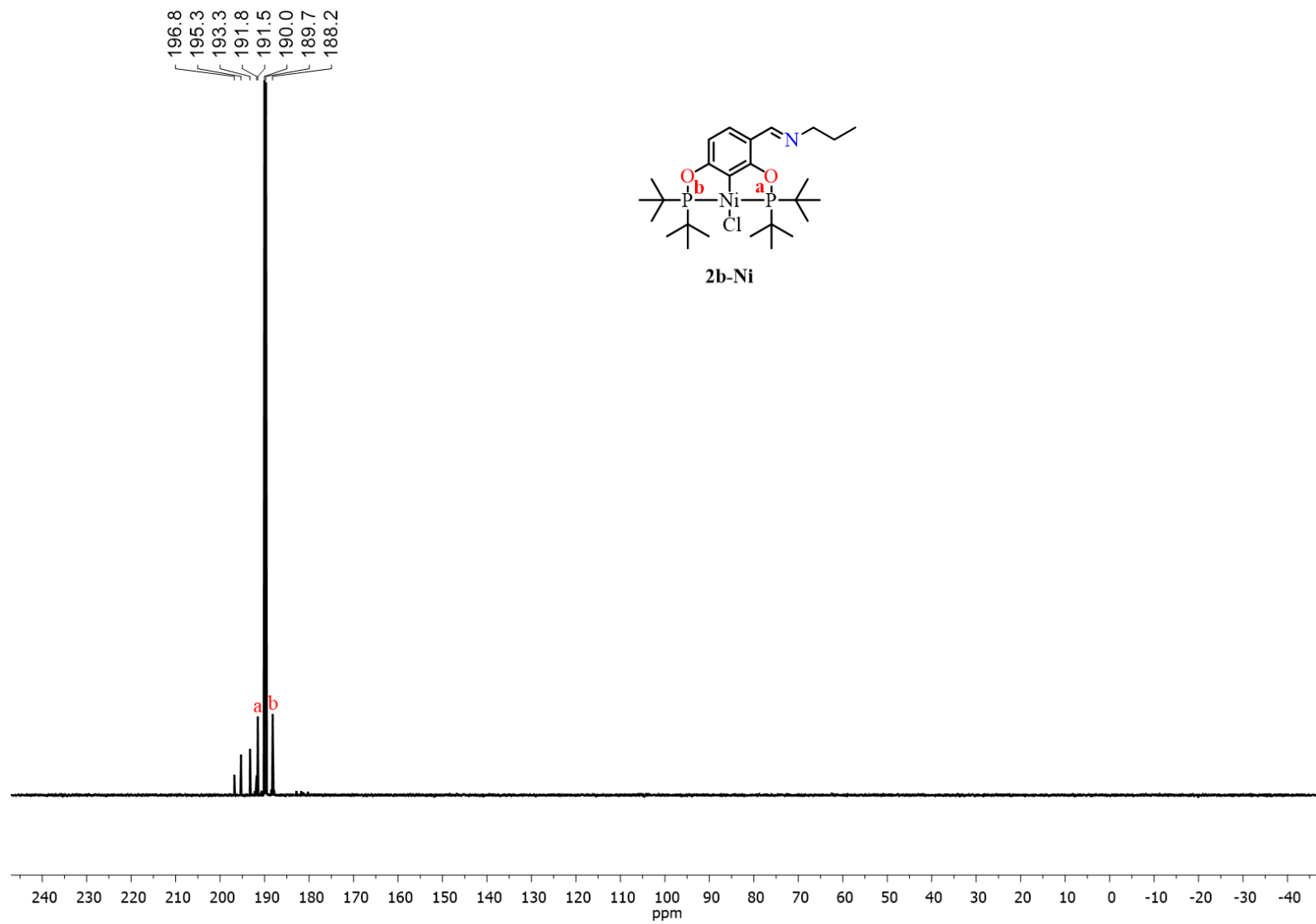
Fórmula empírica	C <sub>44</sub> H <sub>76</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Ni <sub>2</sub> O <sub>4</sub> P <sub>4</sub>
Peso molecular (g/mol)	1009.26
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 16.6301(15) Å    α = 90°. b = 19.0250(16) Å    β = 105.393(8)°. c = 16.7569(10) Å    γ = 90°.
Volumen	5111.5(7) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1.311 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	1.006 mm <sup>-1</sup>
F (000)	2144
Tamaño del cristal	0.460 x 0.420 x 0.370 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	3.777 a 25.349°.
Rango de los índices	-20 ≤ h ≤ 19, -22 ≤ k ≤ 20, -20 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	23300
Reflexiones independientes	9317 [R(int) = 0.0260]
Completitud para θ = 25.242°	99.50%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	9317 / 0 / 541
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	0.986
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0282, wR2 = 0.0667
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.0877
Coefficiente de extinción	n/a
Diferencia mayor pico/hueco	0.381 y -0.266 e.Å <sup>-3</sup>



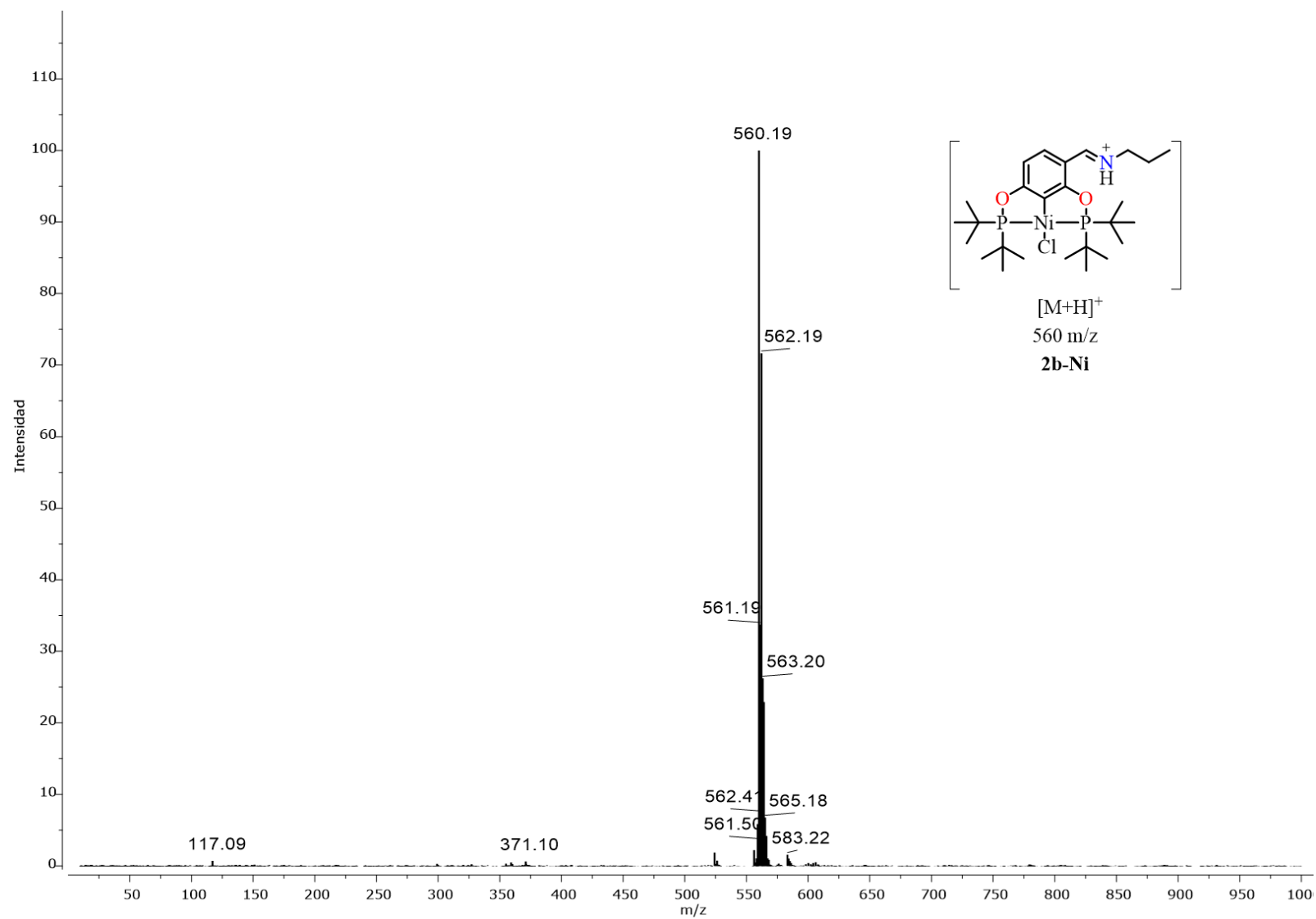
Anexo 38. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **2b-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).



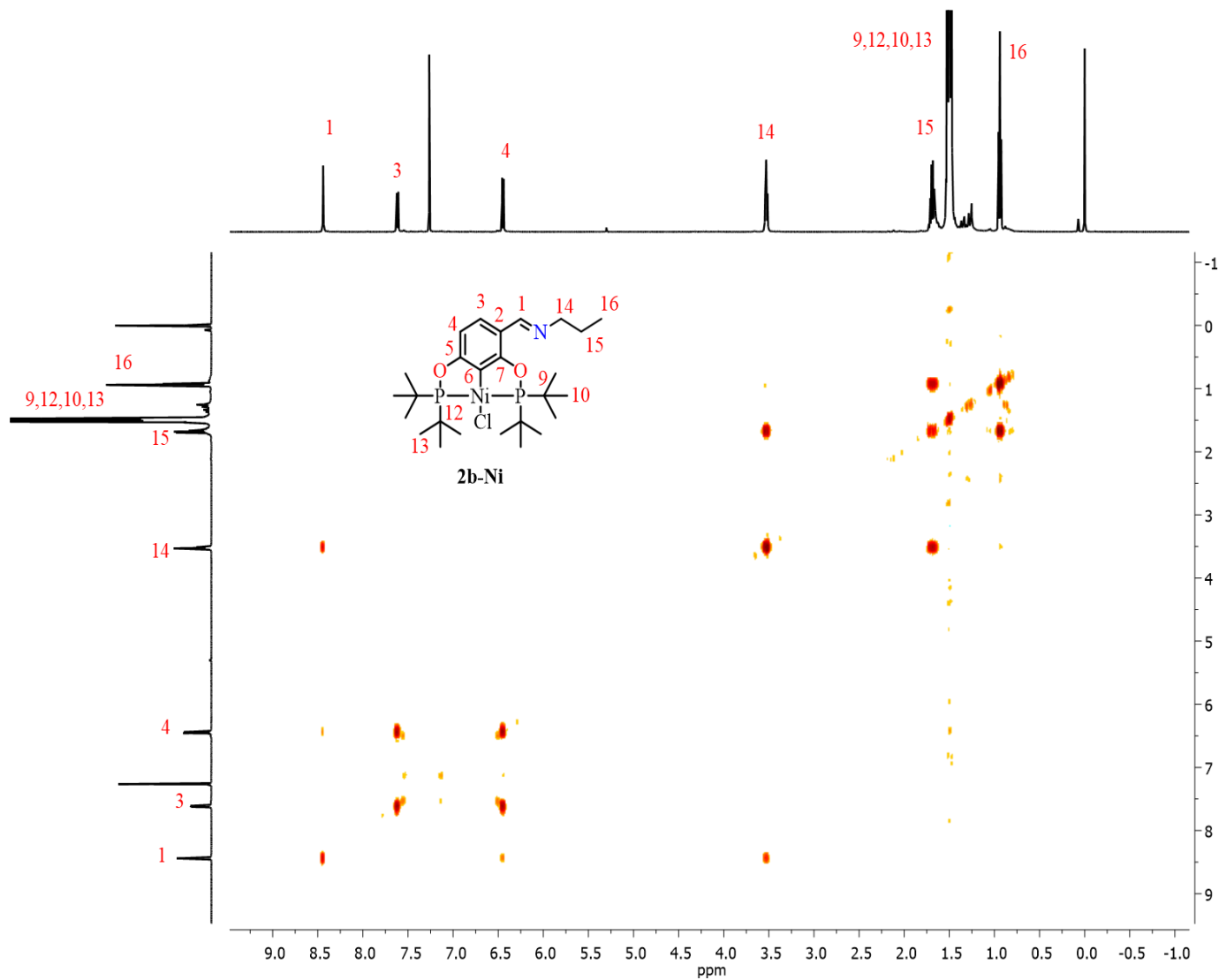
Anexo 39. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **2b-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 125.758 MHz, 25°C).



**Anexo 40.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **2b-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).

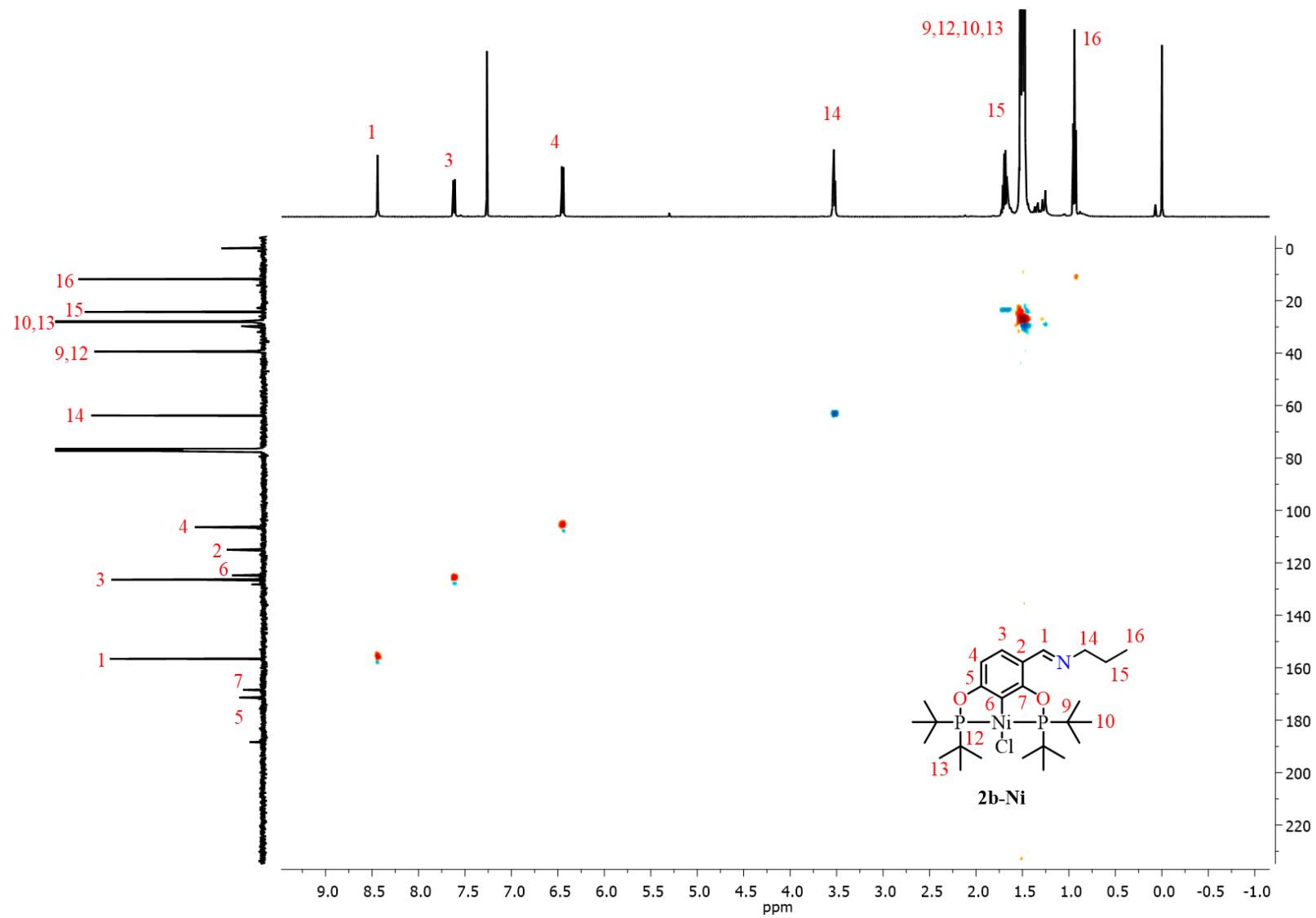


**Anexo 41.** Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **2b-Ni**.

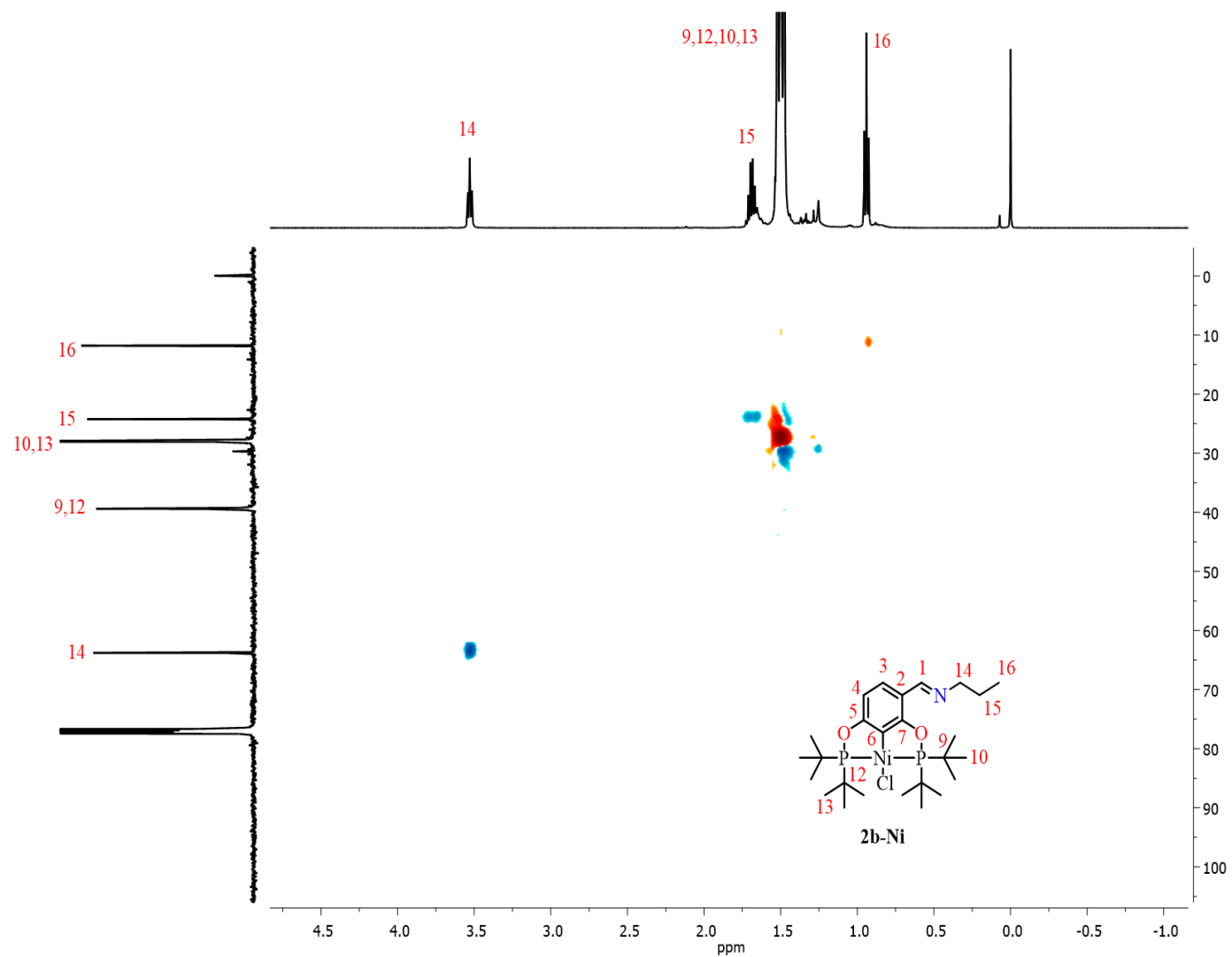


**Anexo 42.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ )

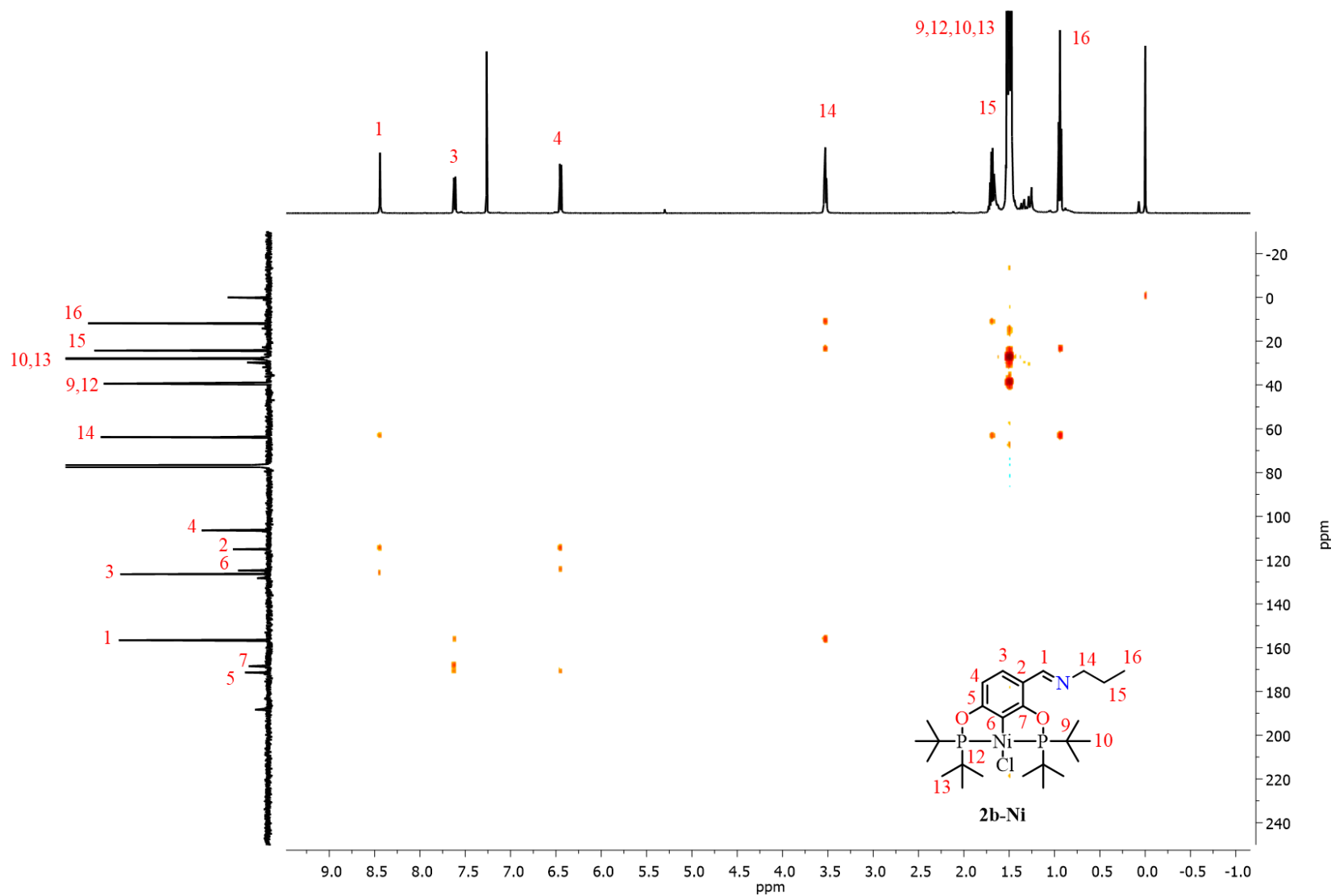




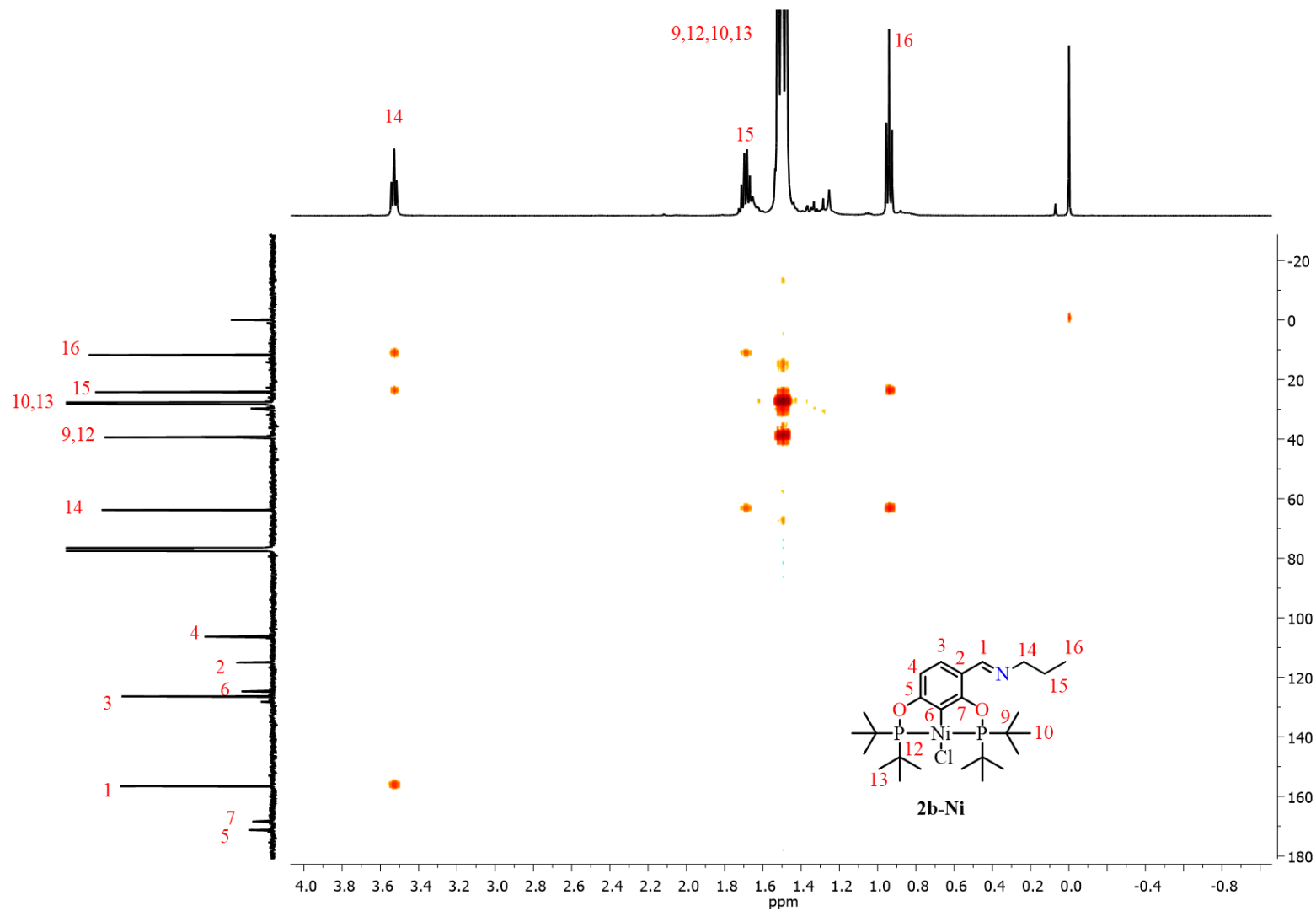
**Anexo 43.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



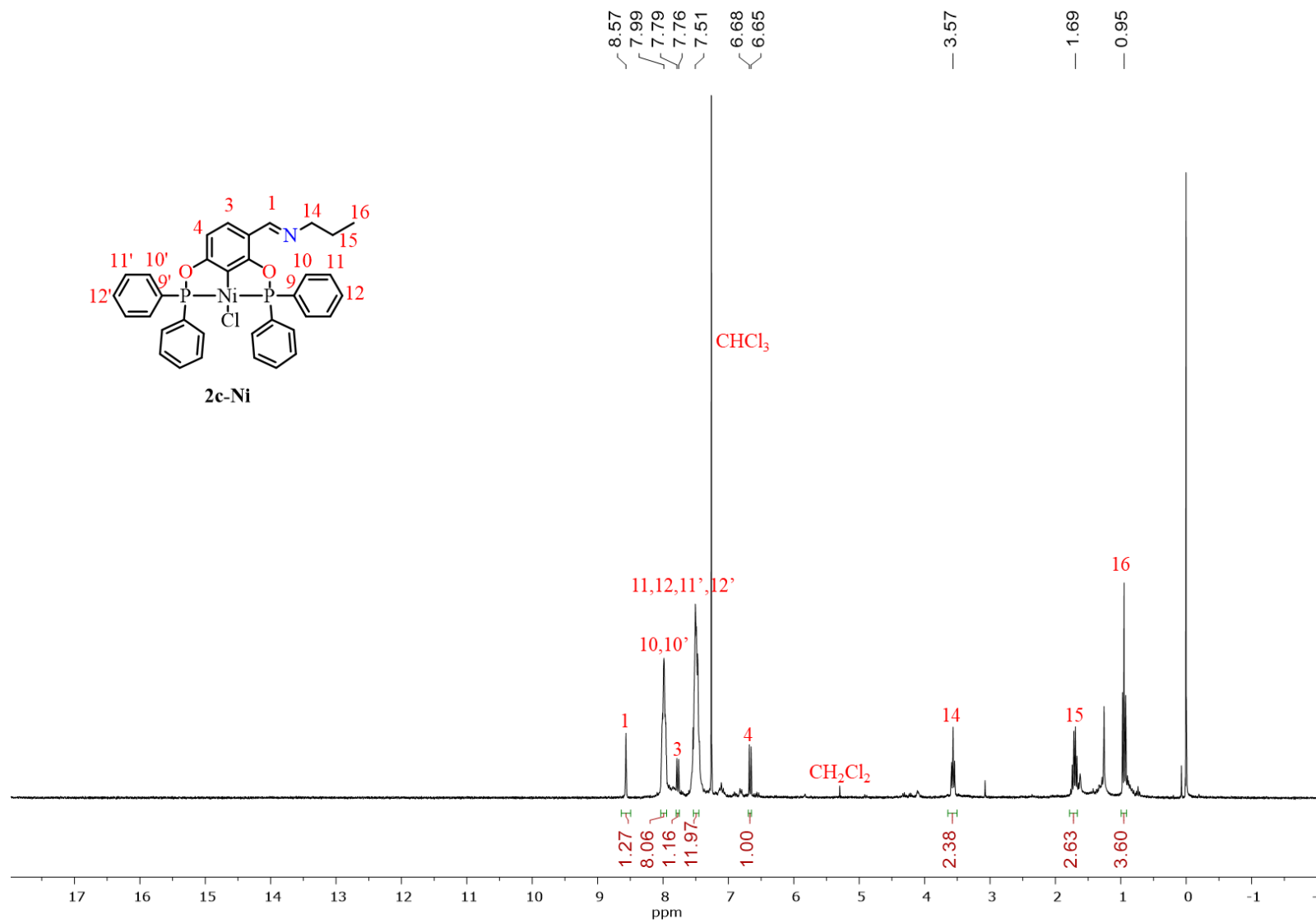
**Anexo 44.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



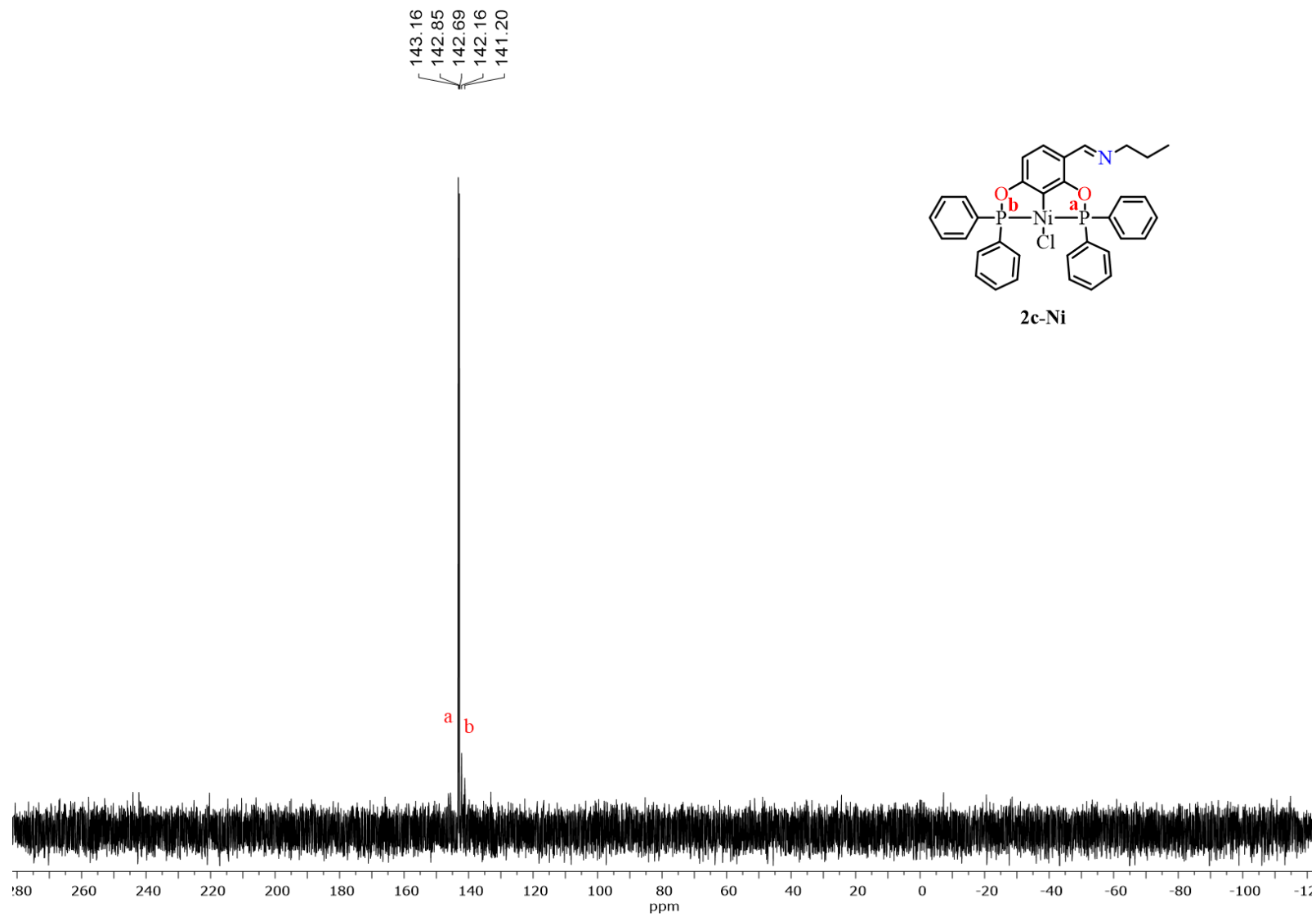
Anexo 45. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



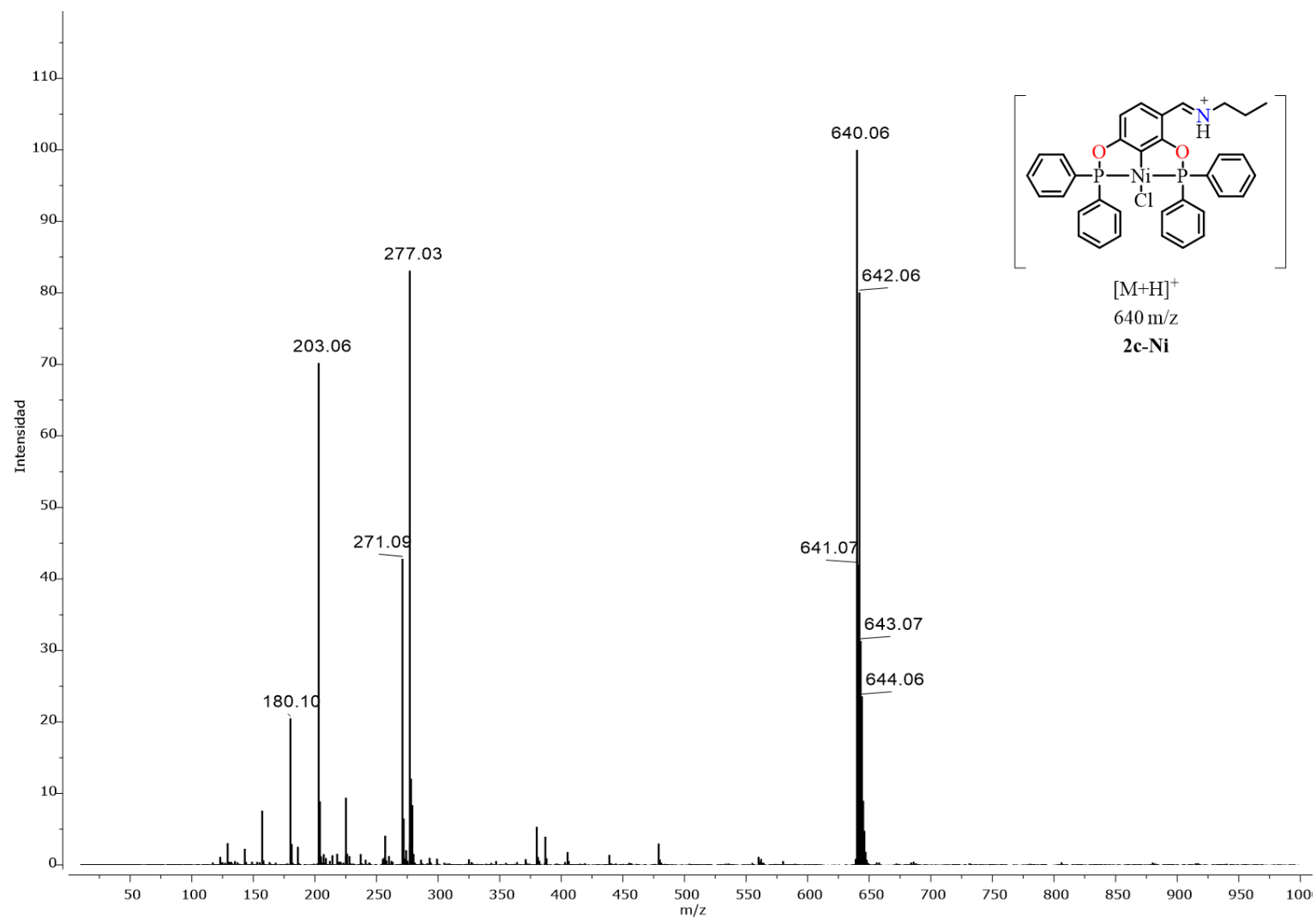
**Anexo 46.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **2b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



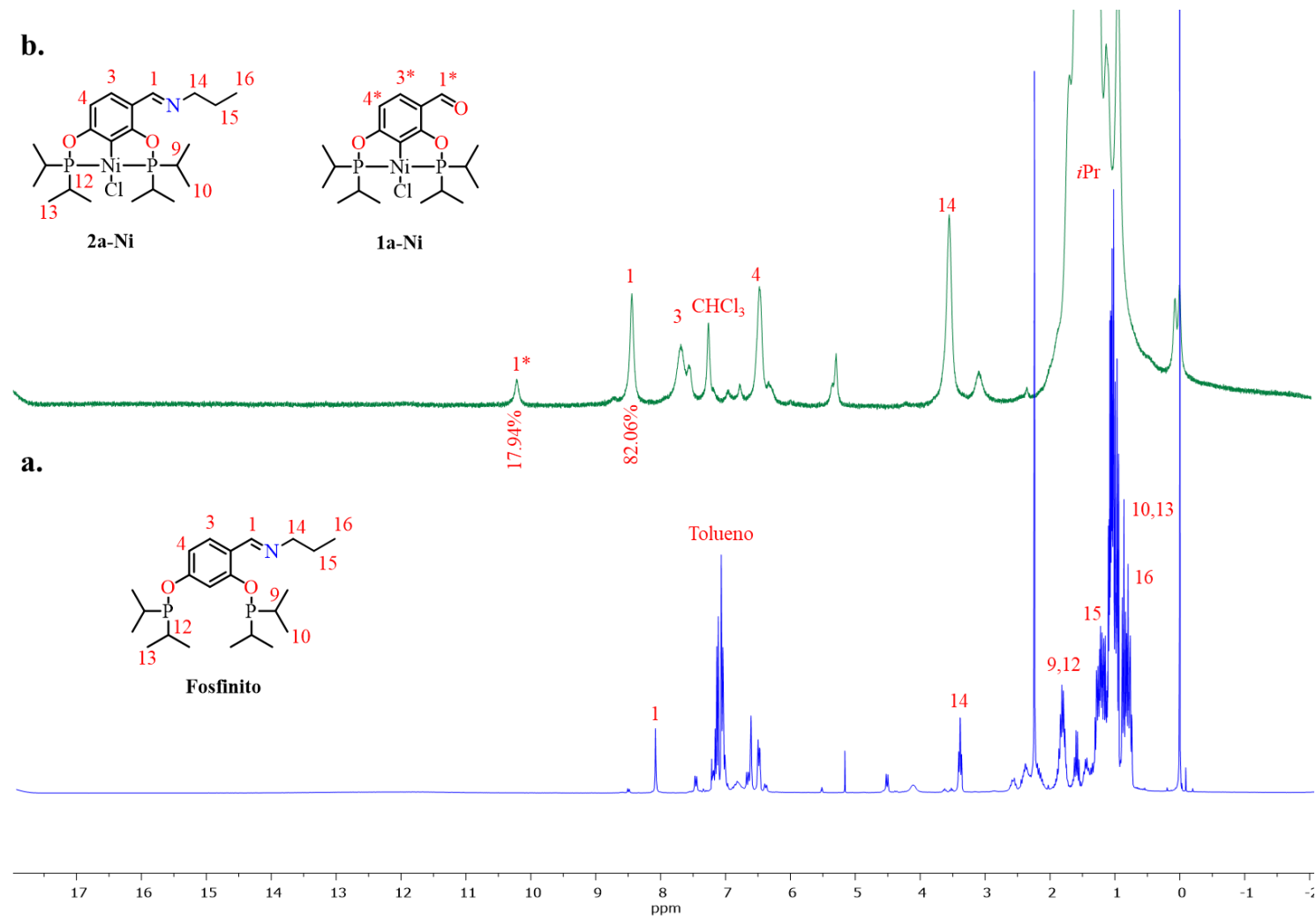
Anexo 47. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **2c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).



**Anexo 48.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **2c-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).

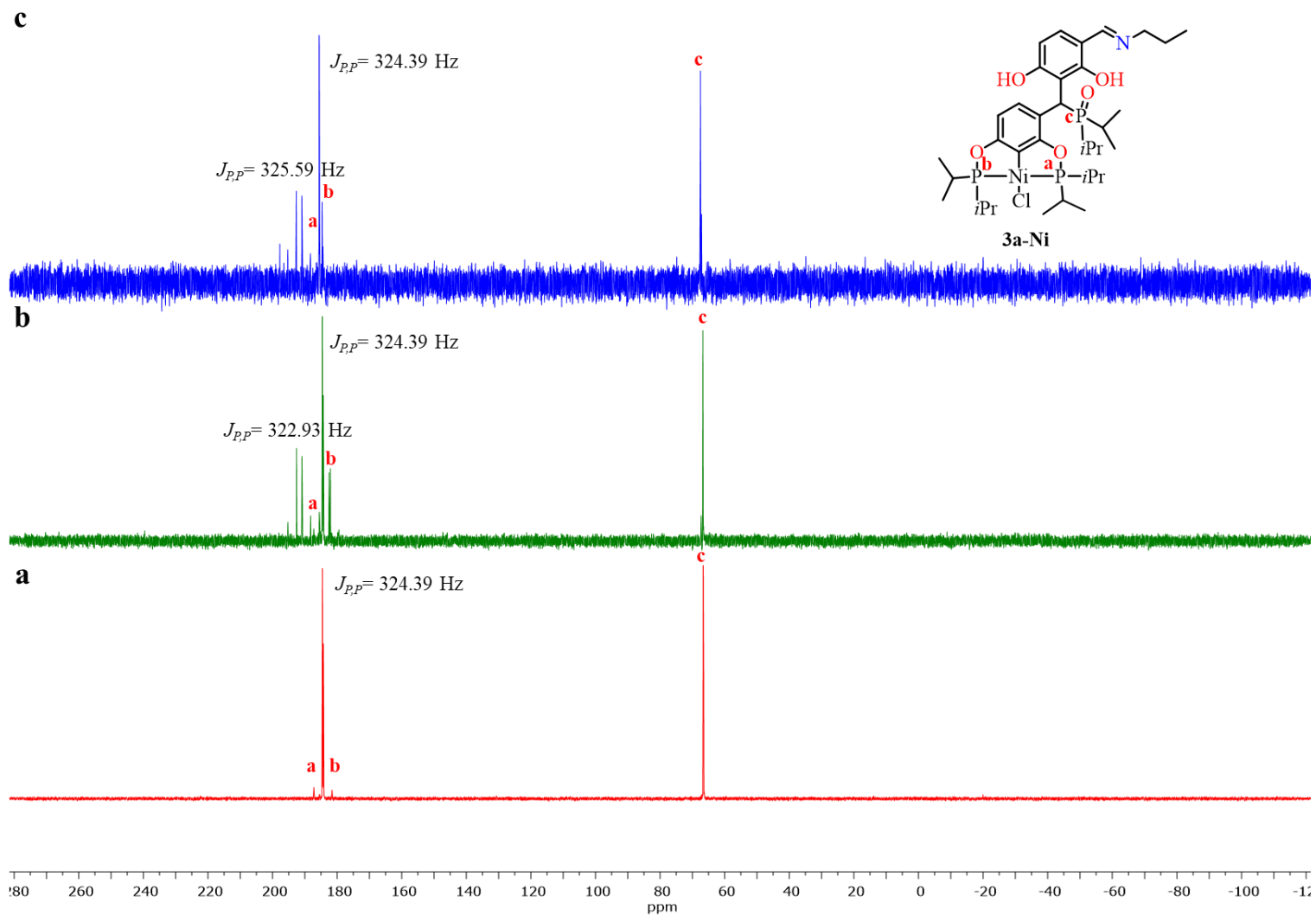


Anexo 49. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo 2c-Ni.

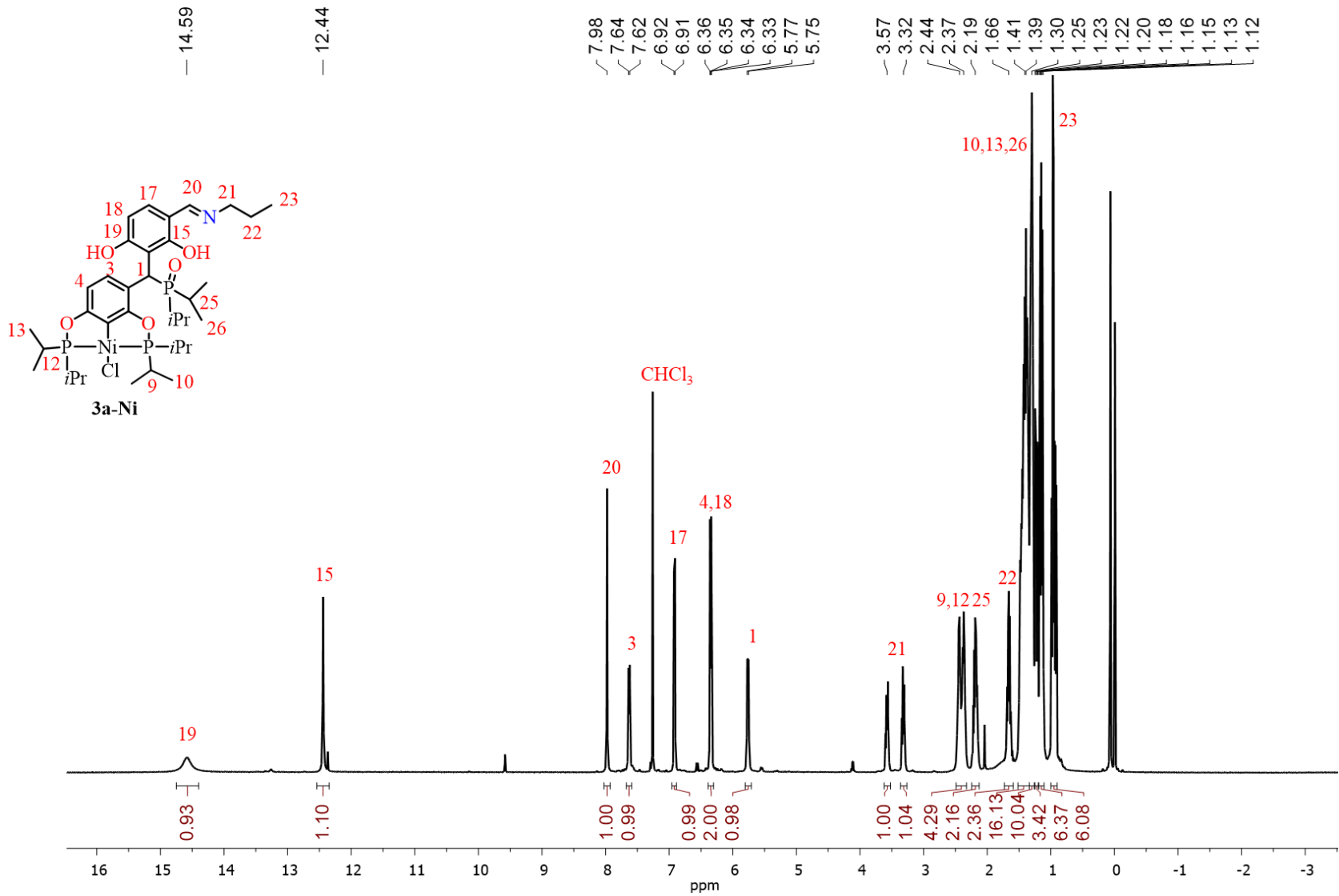


**Anexo 50.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la materia cruda: **a.** fosfinito (Tolueno- $\text{D}_8$ , 300 MHz,  $25^\circ$ ). **b.** complejo metalado **2a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

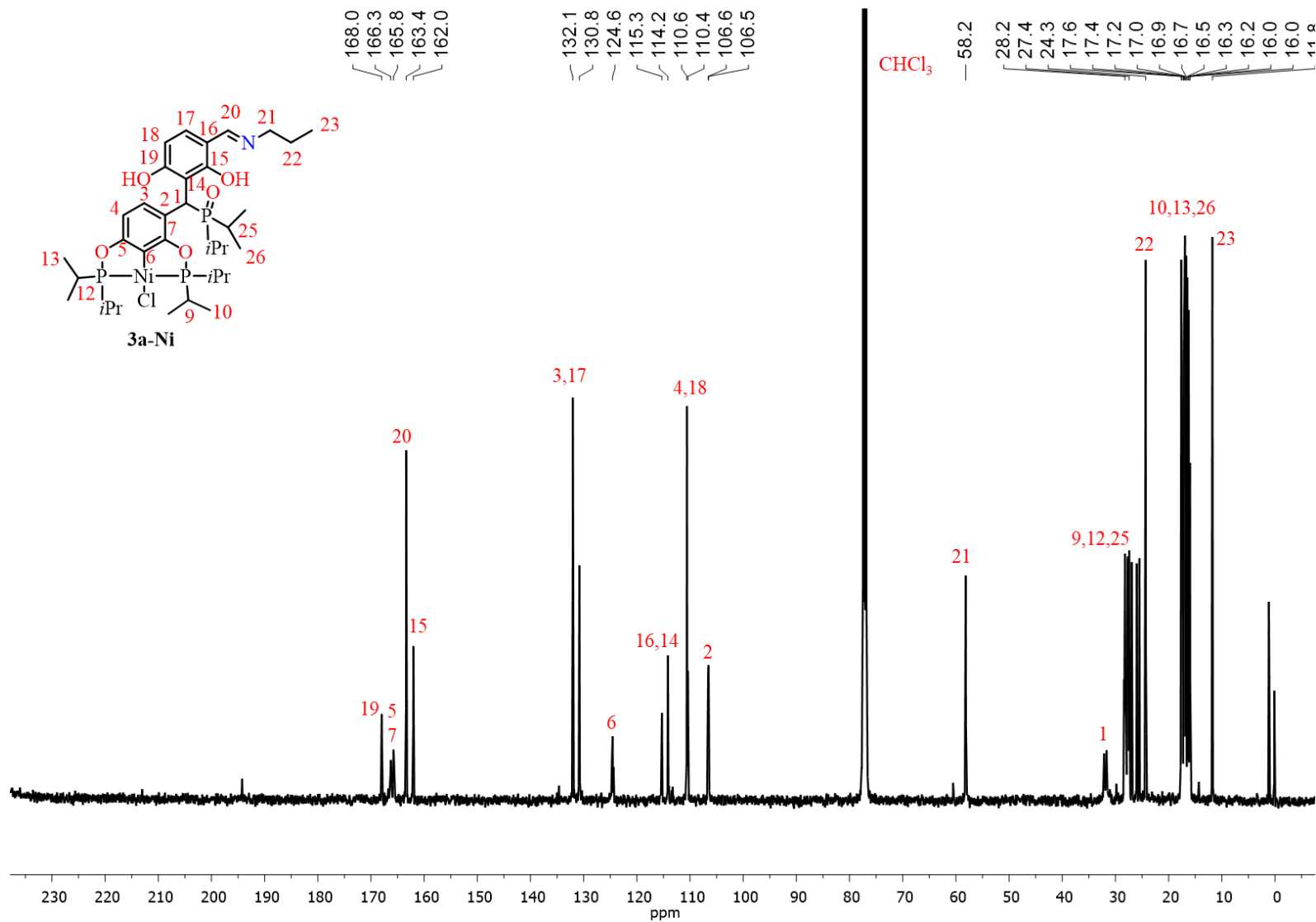




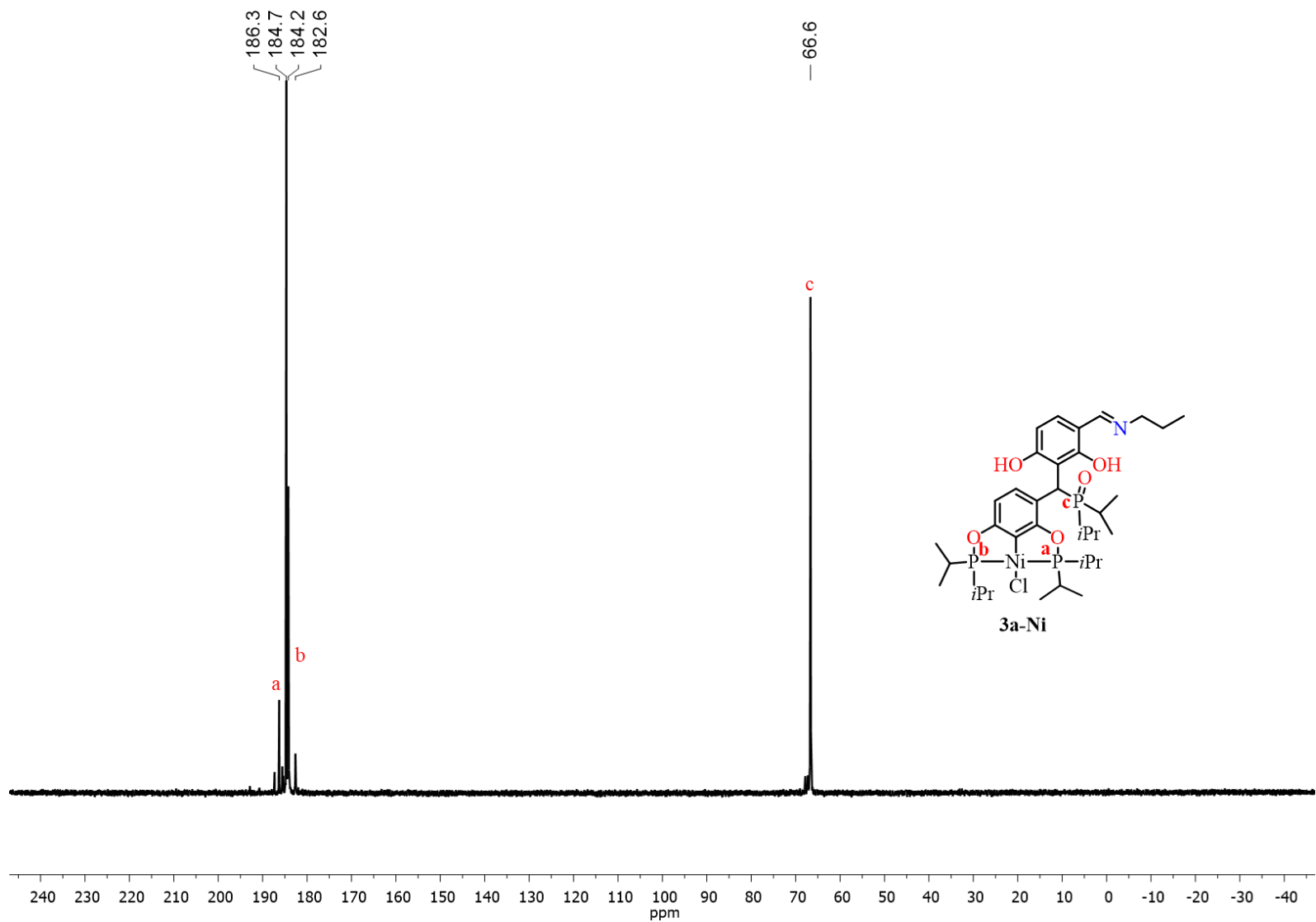
**Anexo 51.** Espectros de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  para el complejo **3a-Ni** usando ácidos de Lewis: **a.**  $\text{AlCl}_3$  **b.**  $\text{ZnCl}_2$  **c.**  $\text{CuCl}_2$  ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



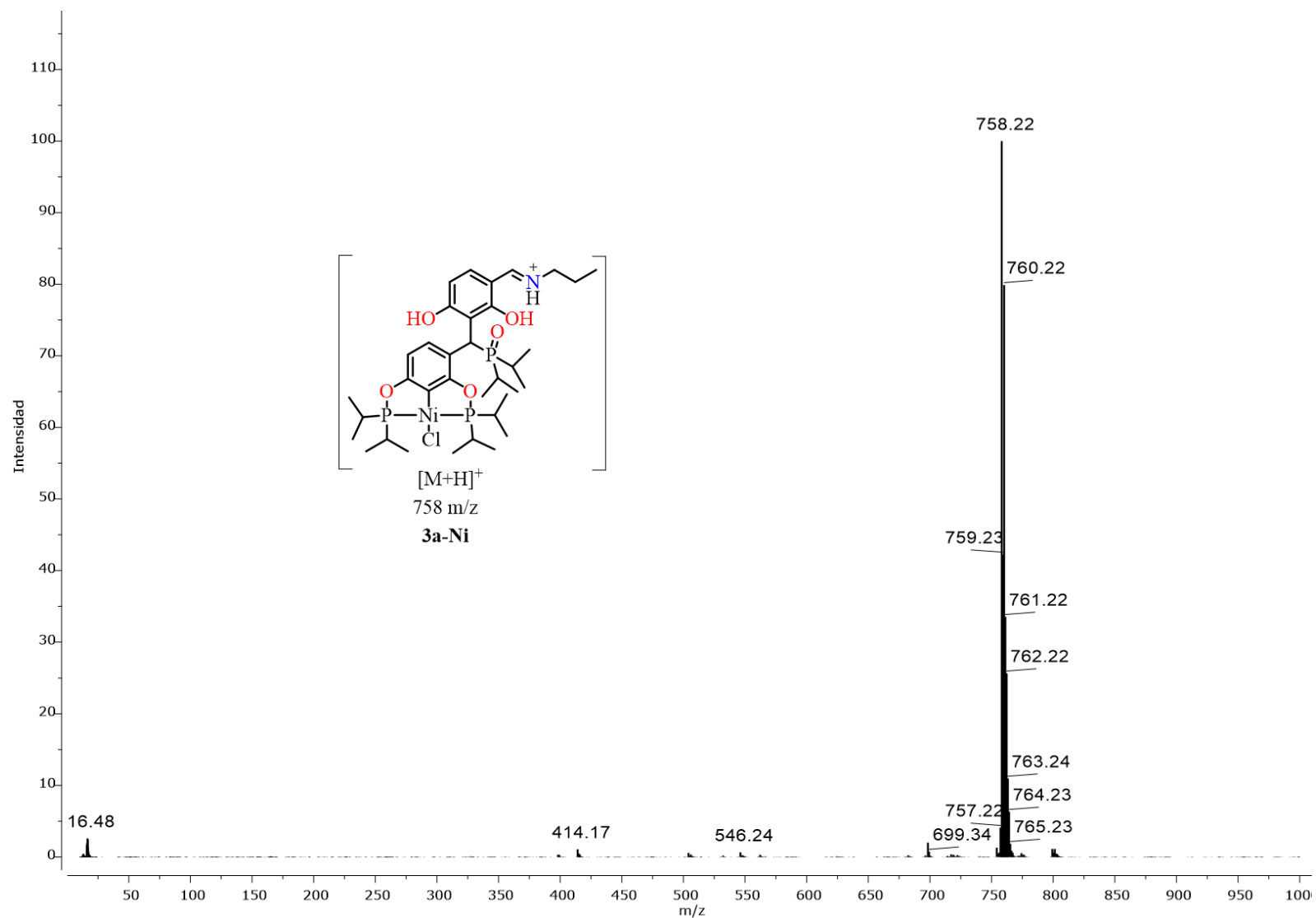
Anexo 52. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **3a-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).



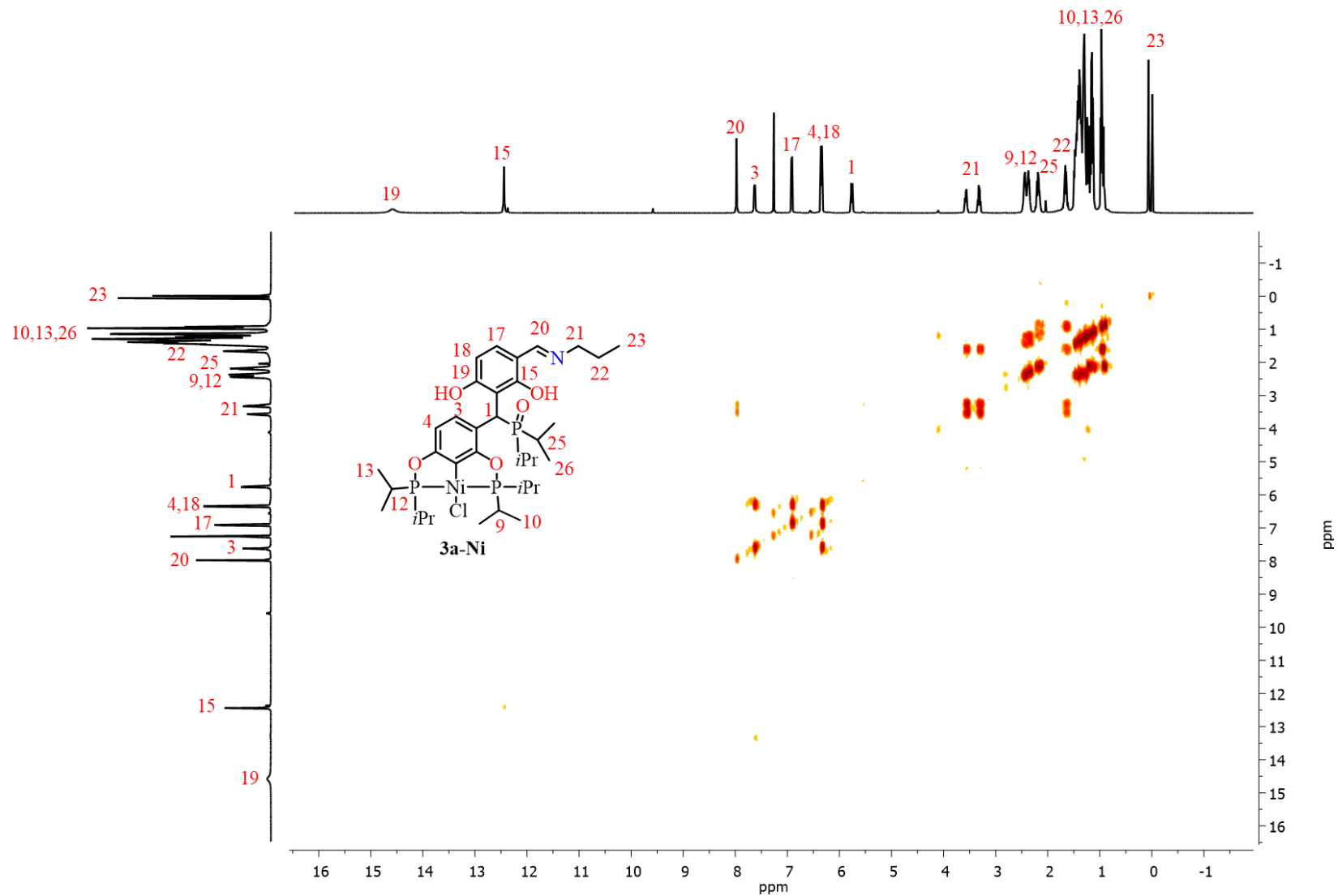
Anexo 53. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).



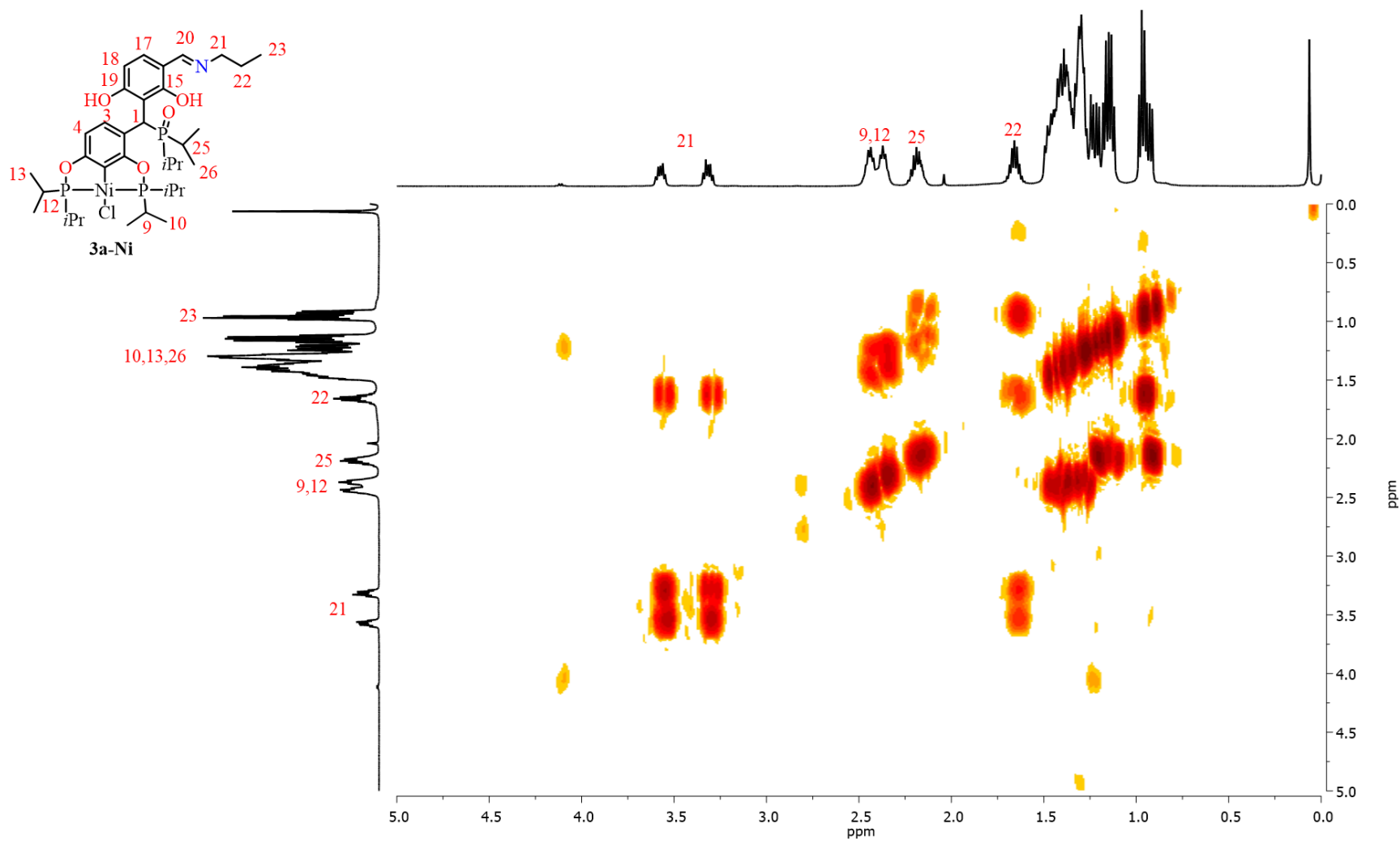
**Anexo 54.** Espectro RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3a-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



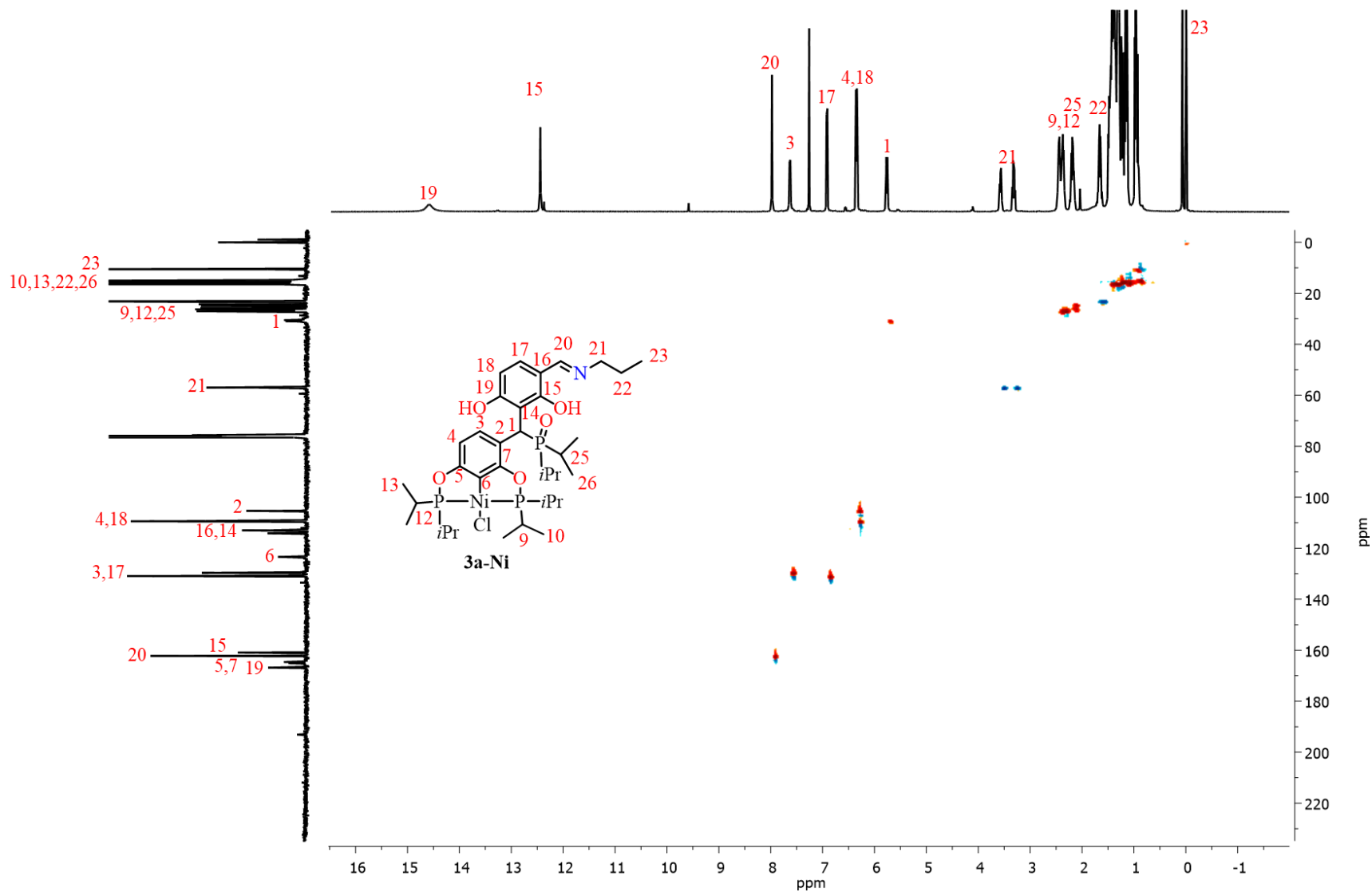
Anexo 55. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **3a-Ni**.



**Anexo 56.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ )

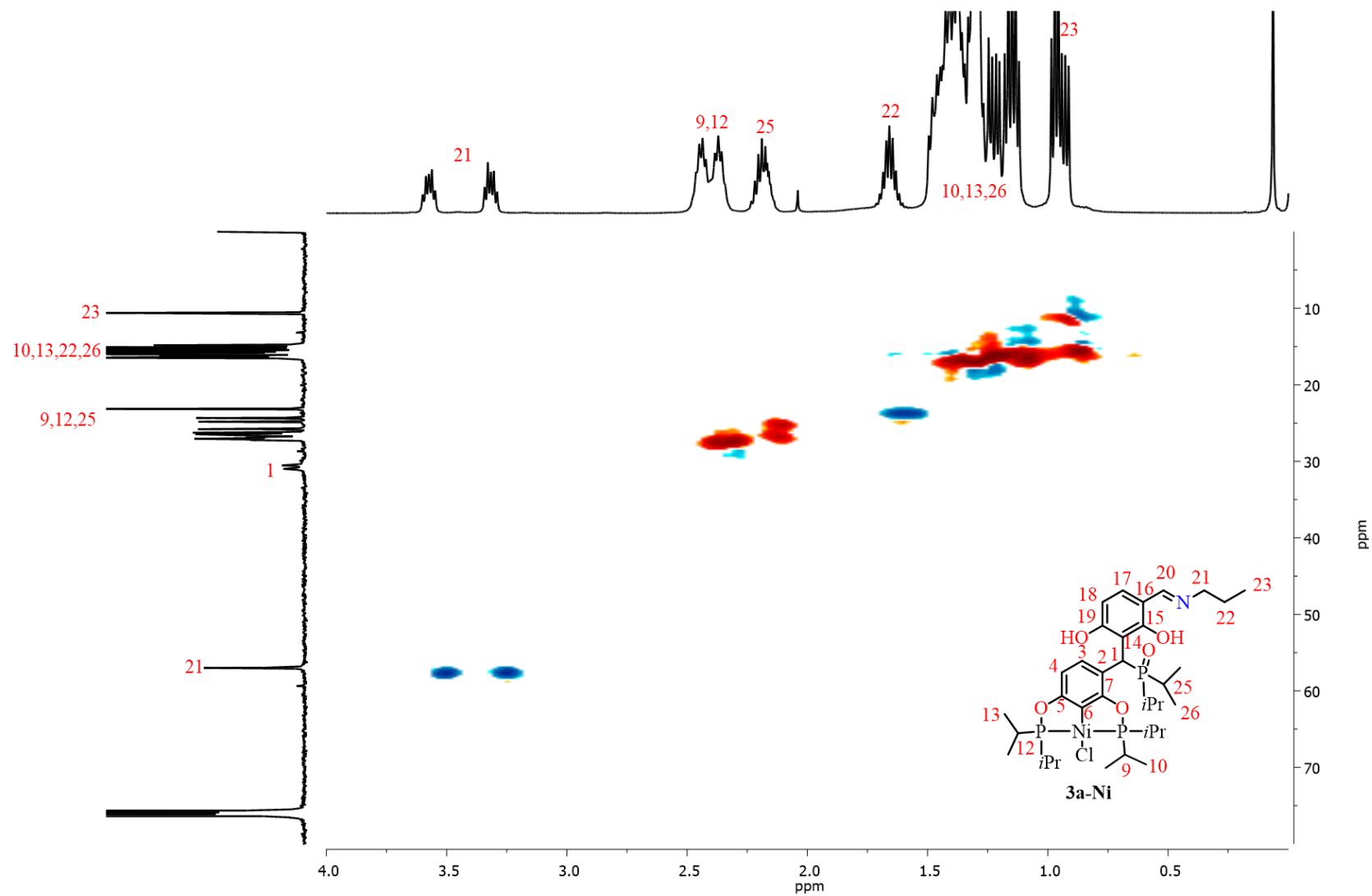


**Anexo 57.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación homonuclear COSY [<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H] del complejo **3a-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C)

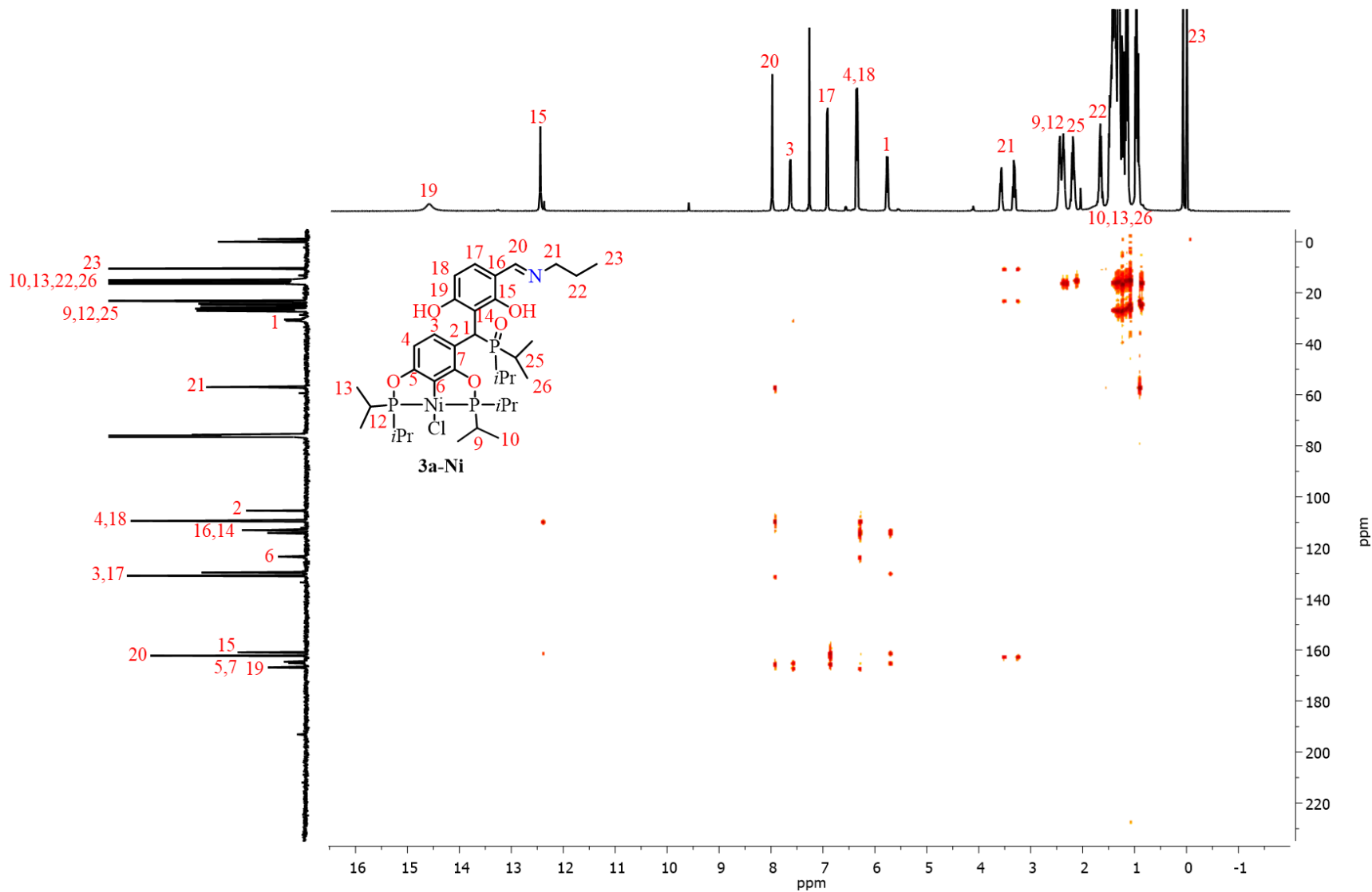


**Anexo 58.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

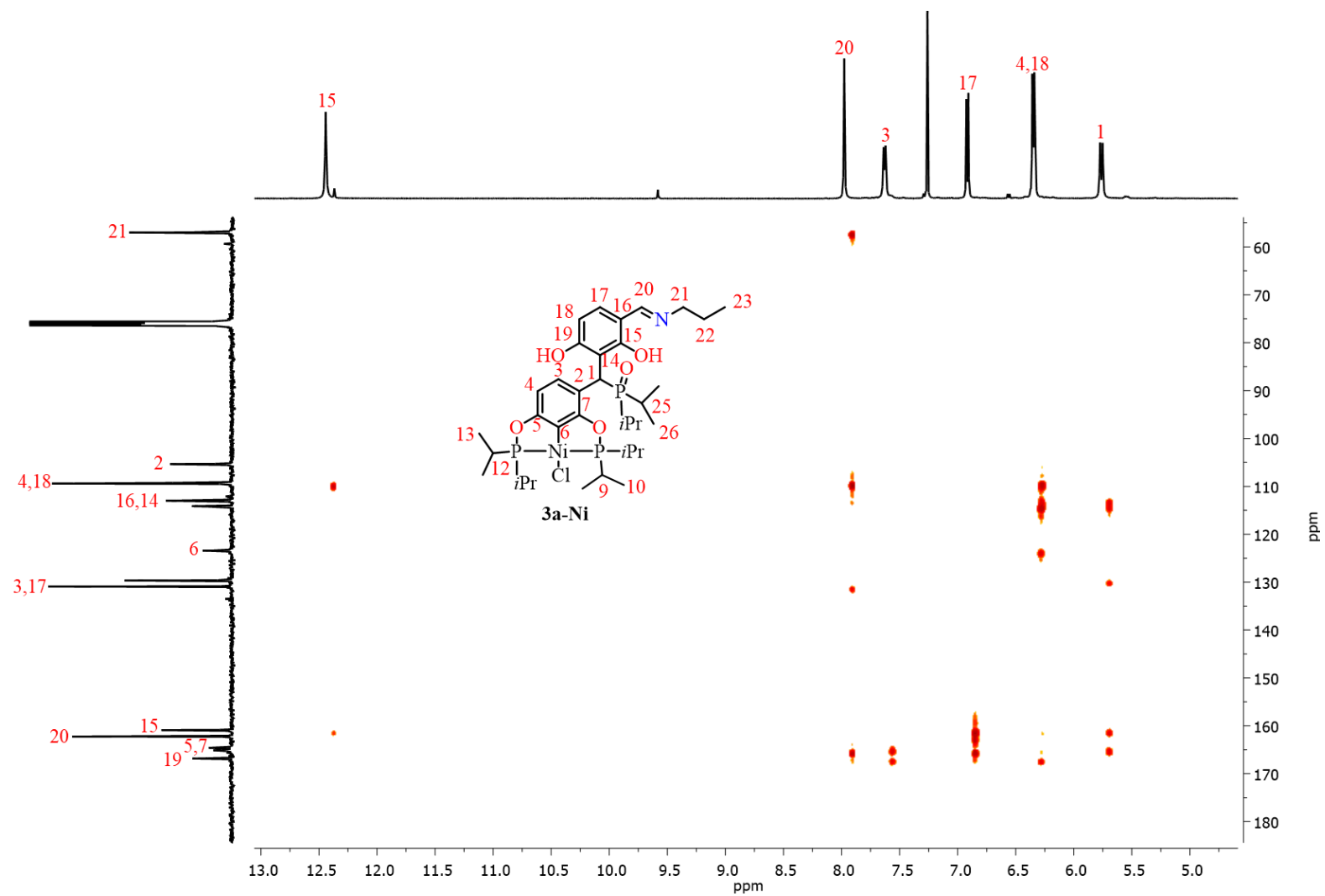




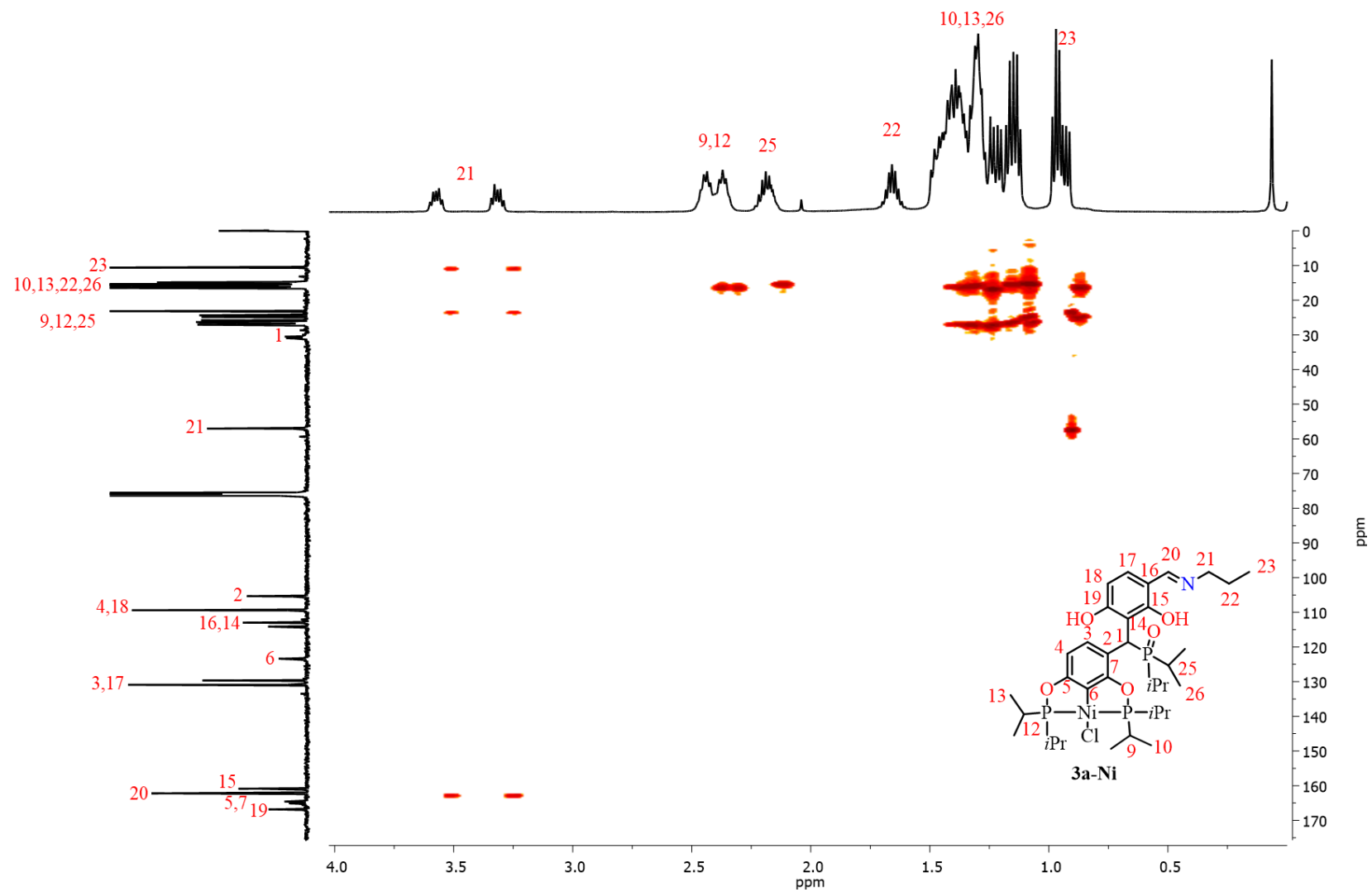
**Anexo 59.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



**Anexo 60.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



**Anexo 61.** Ampliación de la región aromática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



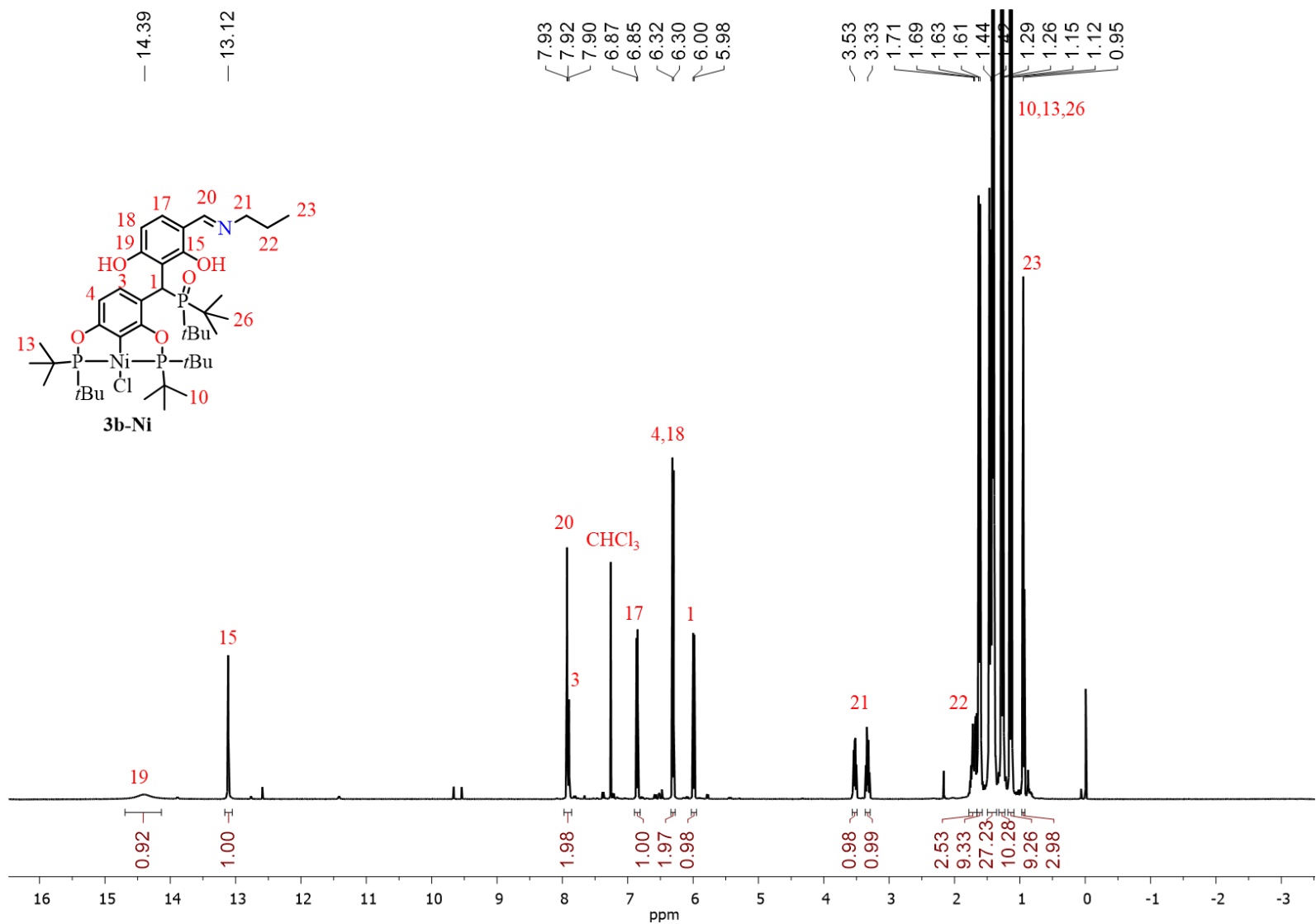
**Anexo 62.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).

**Anexo 63.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **3a-Ni**.

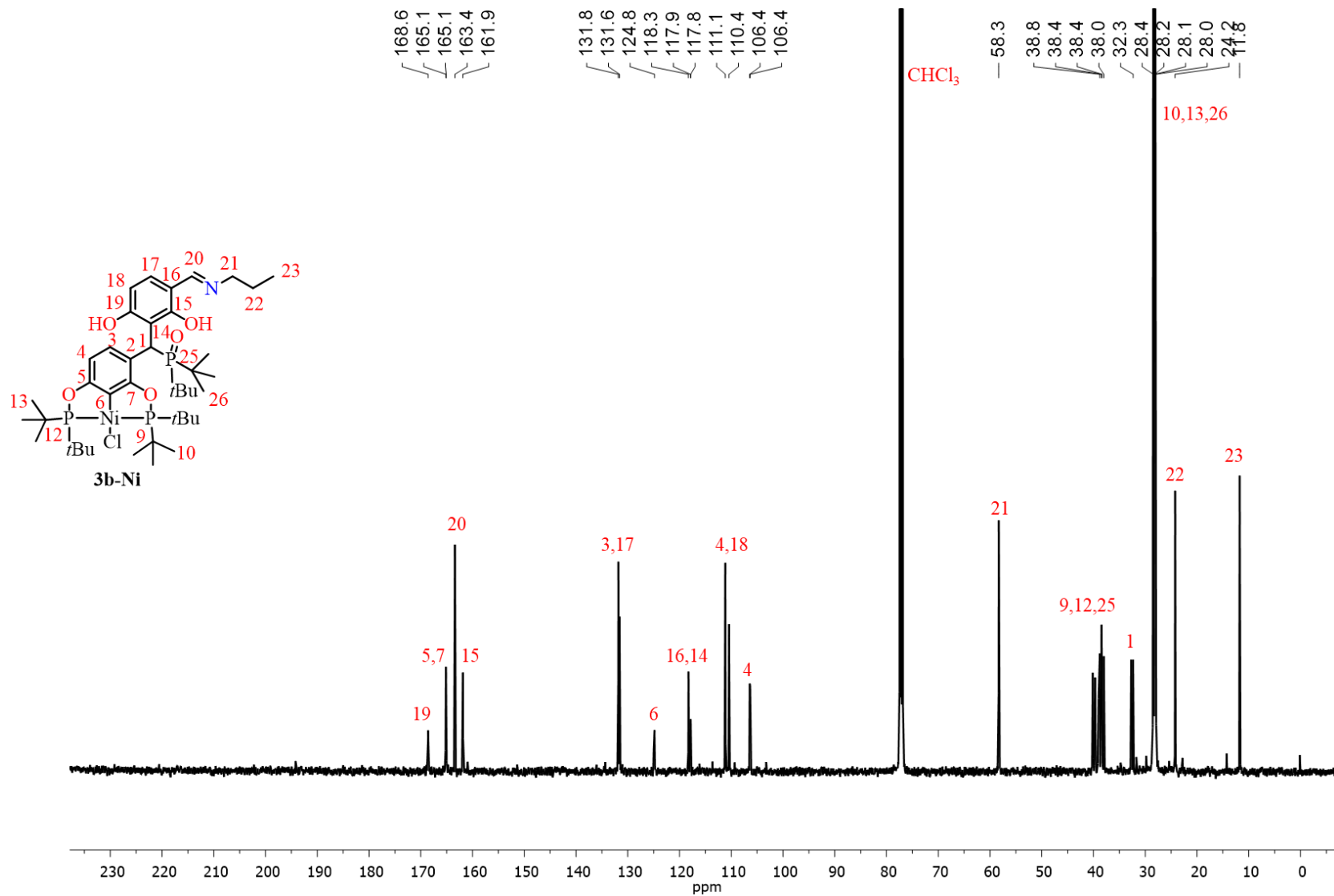
---

Fórmula empírica	C <sub>35</sub> H <sub>57</sub> Cl N Ni O <sub>5</sub> P <sub>3</sub>
Peso molecular (g/mol)	758.88
Temperatura	250(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.7237(4) Å α = 101.438(2)°. b = 10.8801(4) Å β = 91.937(2)°. c = 17.5144(5) Å γ = 95.469(3)°
Volumen	1990.88(12) Å <sup>3</sup>
Z	2
Densidad (calculada)	1.266 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.713 mm <sup>-1</sup>
F (000)	808
Tamaño del cristal	0.410 x 0.280 x 0.220 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	2.195 a 25.431°.
Rango de los índices	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 18
Reflexiones colectadas	26039
Reflexiones independientes	7328 [R(int) = 0.0411]
Completitud para θ = 25.242°	99.90%
Corrección de absorción	Semiempírico de equivalentes
Máx. y mín. De transmisión	0.7452 y 0.6939
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	7328 / 90 / 463
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	1.091
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0519, wR2 = 0.0975
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0766, wR2 = 0.1083
Diferencia mayor pico/hueco	0.673 y -0.374 e.Å <sup>-3</sup>

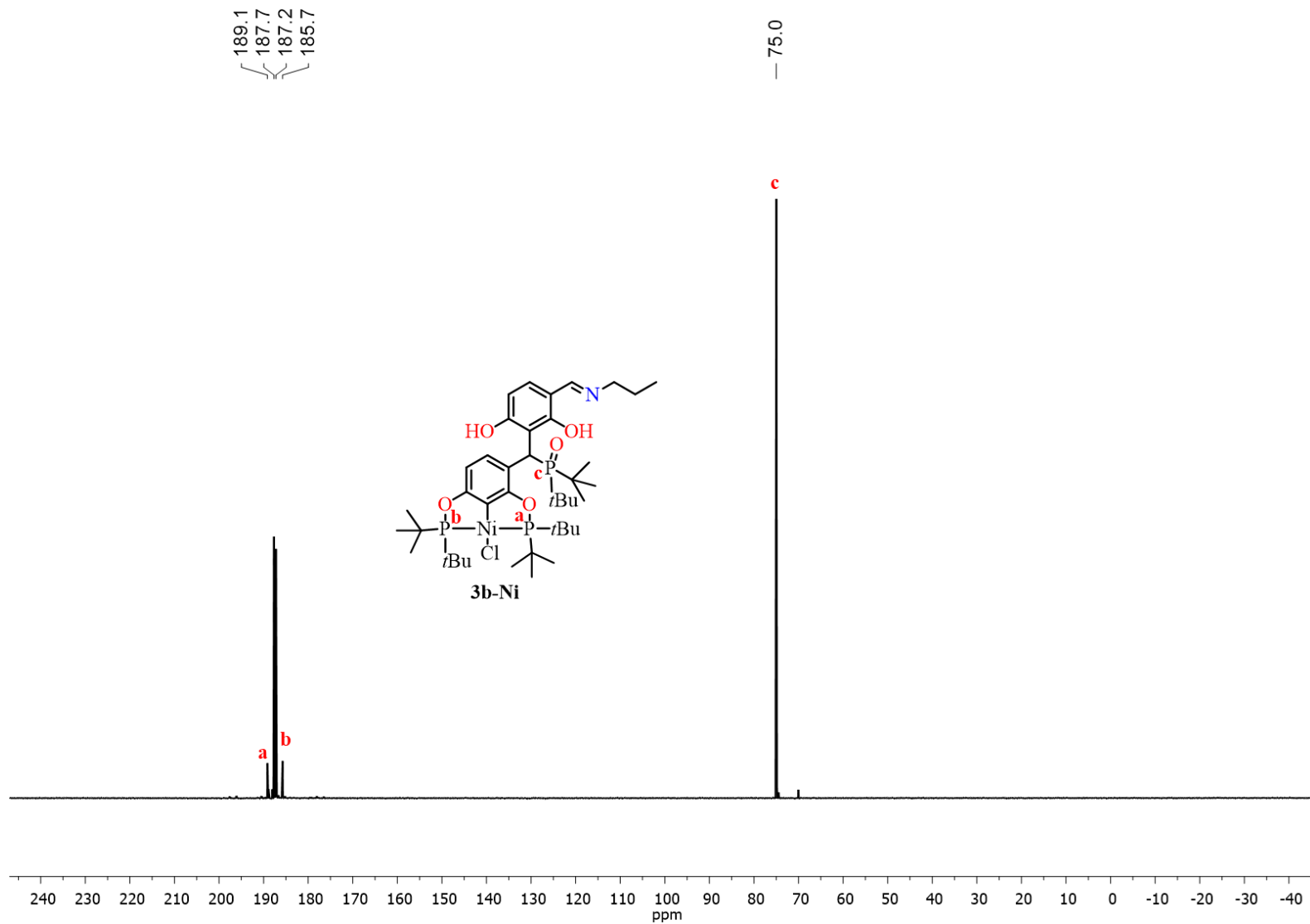
---



Anexo 64. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **3b-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).

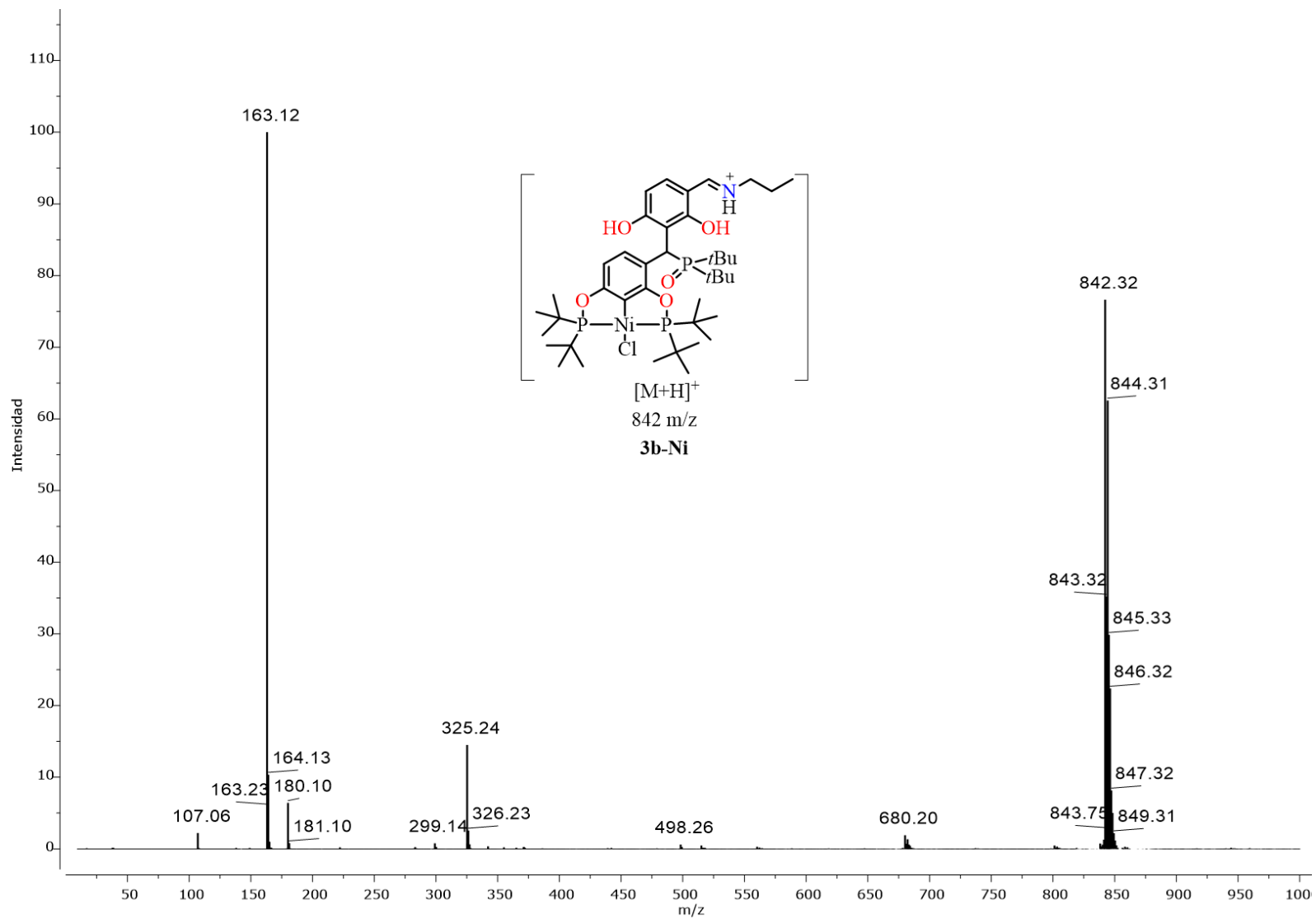


Anexo 65. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).



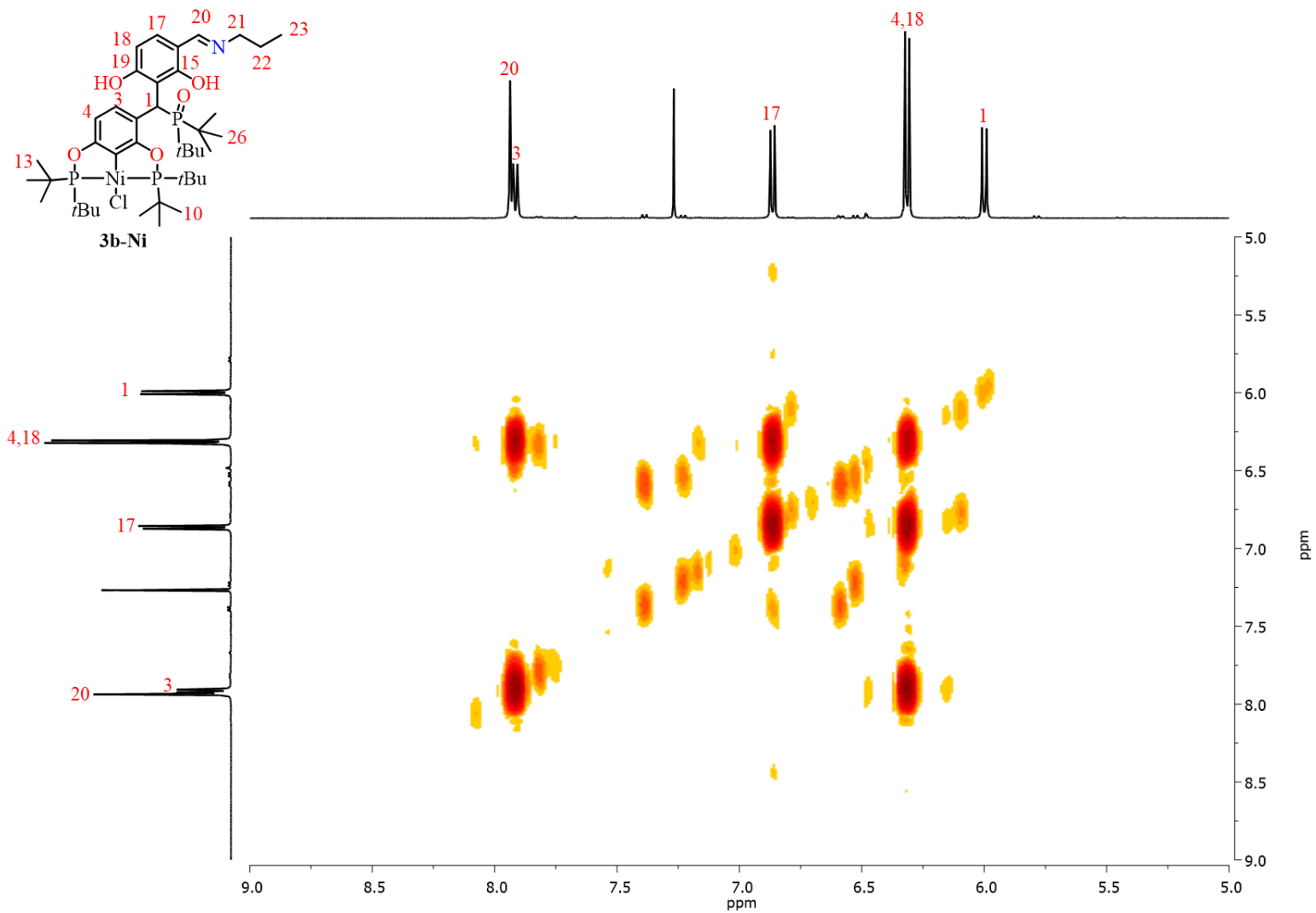
**Anexo 66.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3b-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



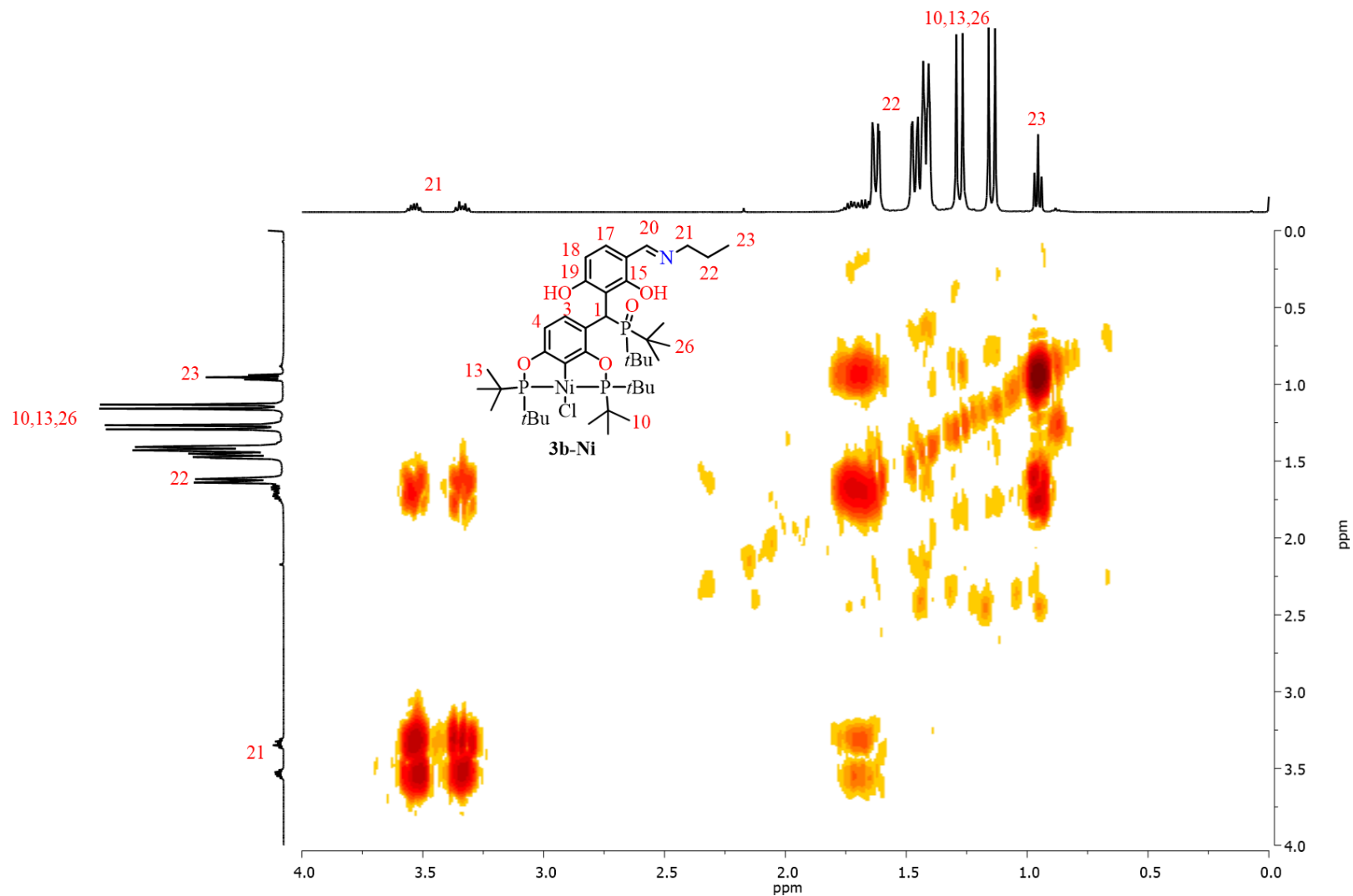


Anexo 67. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **3b-Ni**.

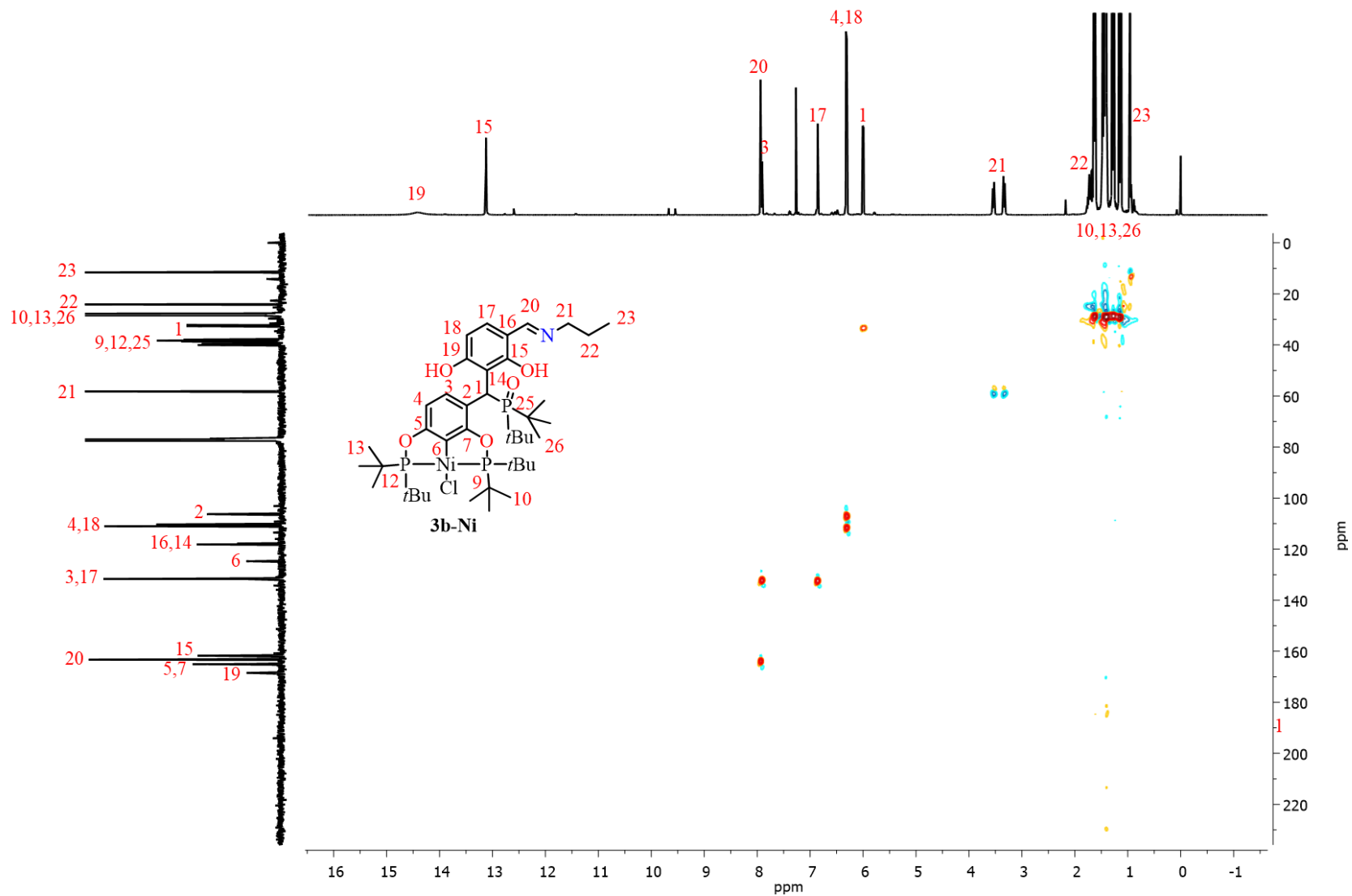




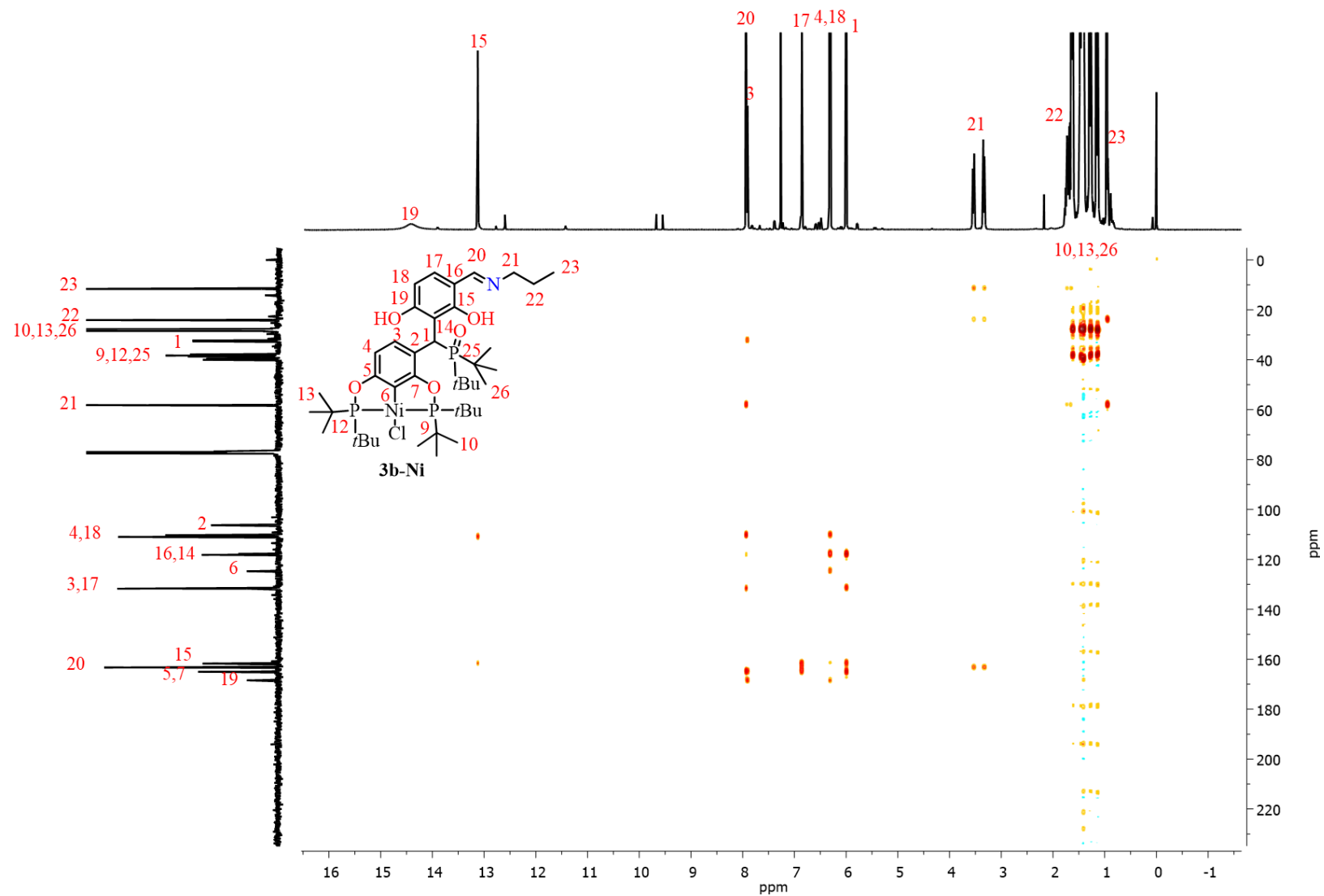
**Anexo 69.** Ampliación de la región aromática para el espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25°C)



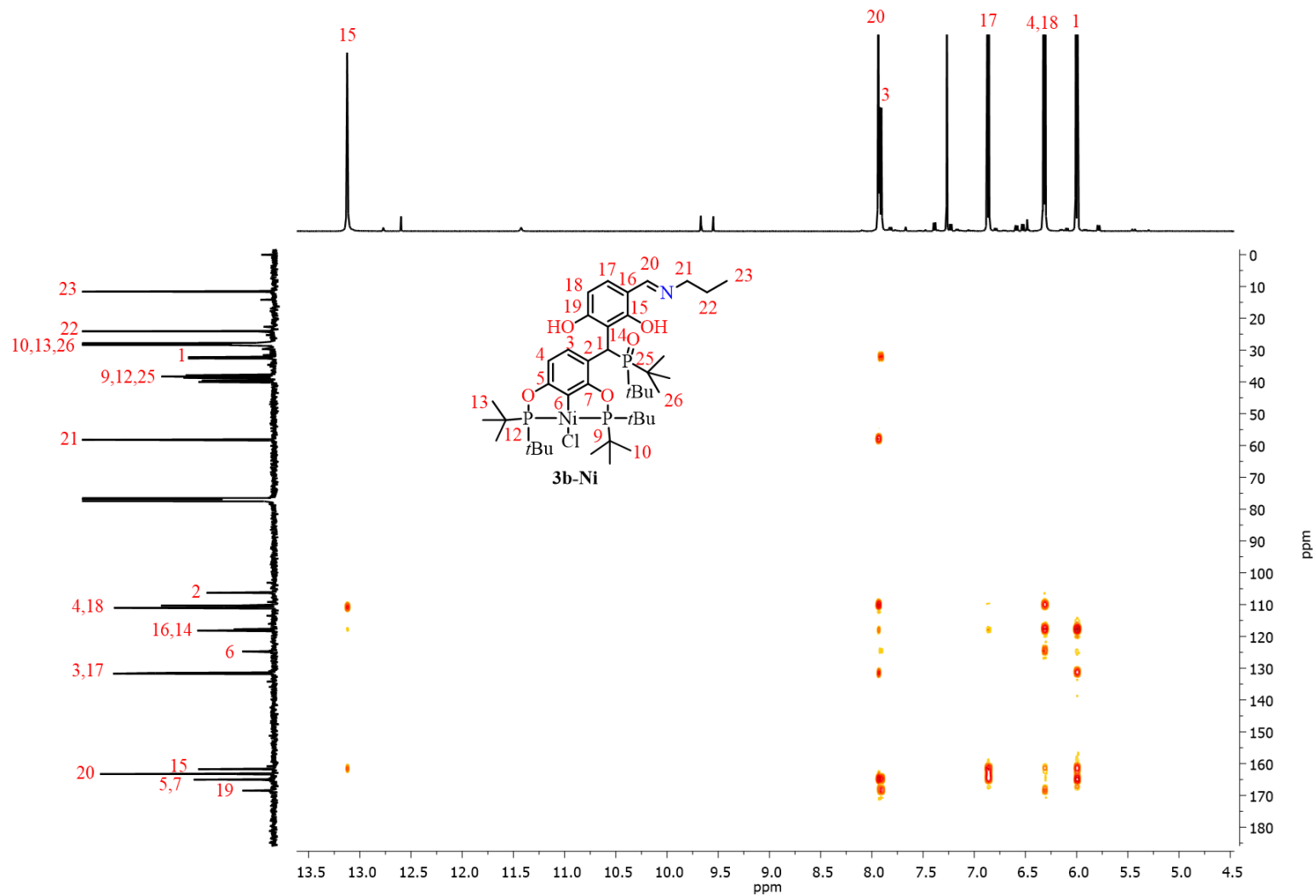
**Anexo 70.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25°C)



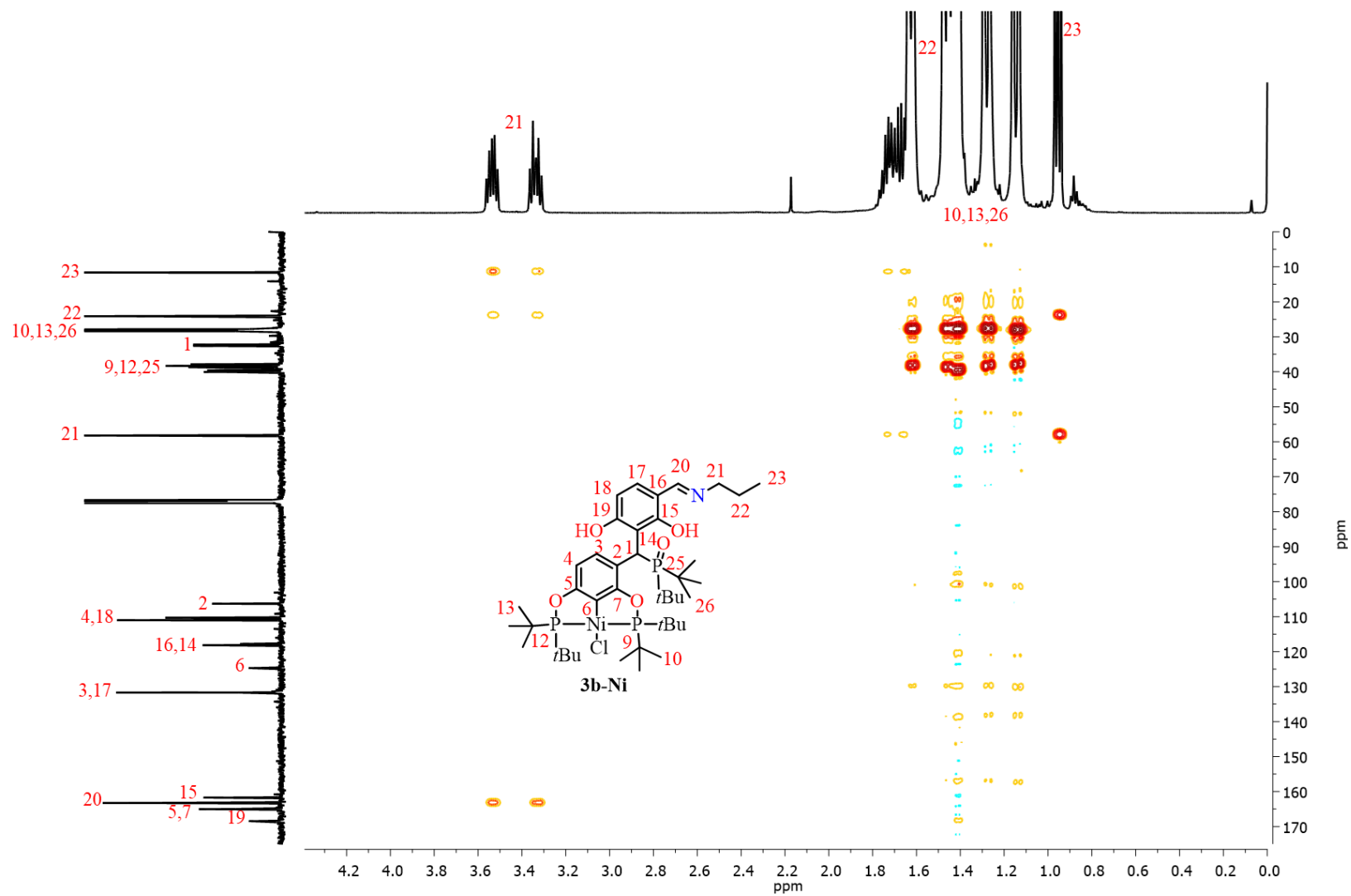
**Anexo 71.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)



**Anexo 72.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

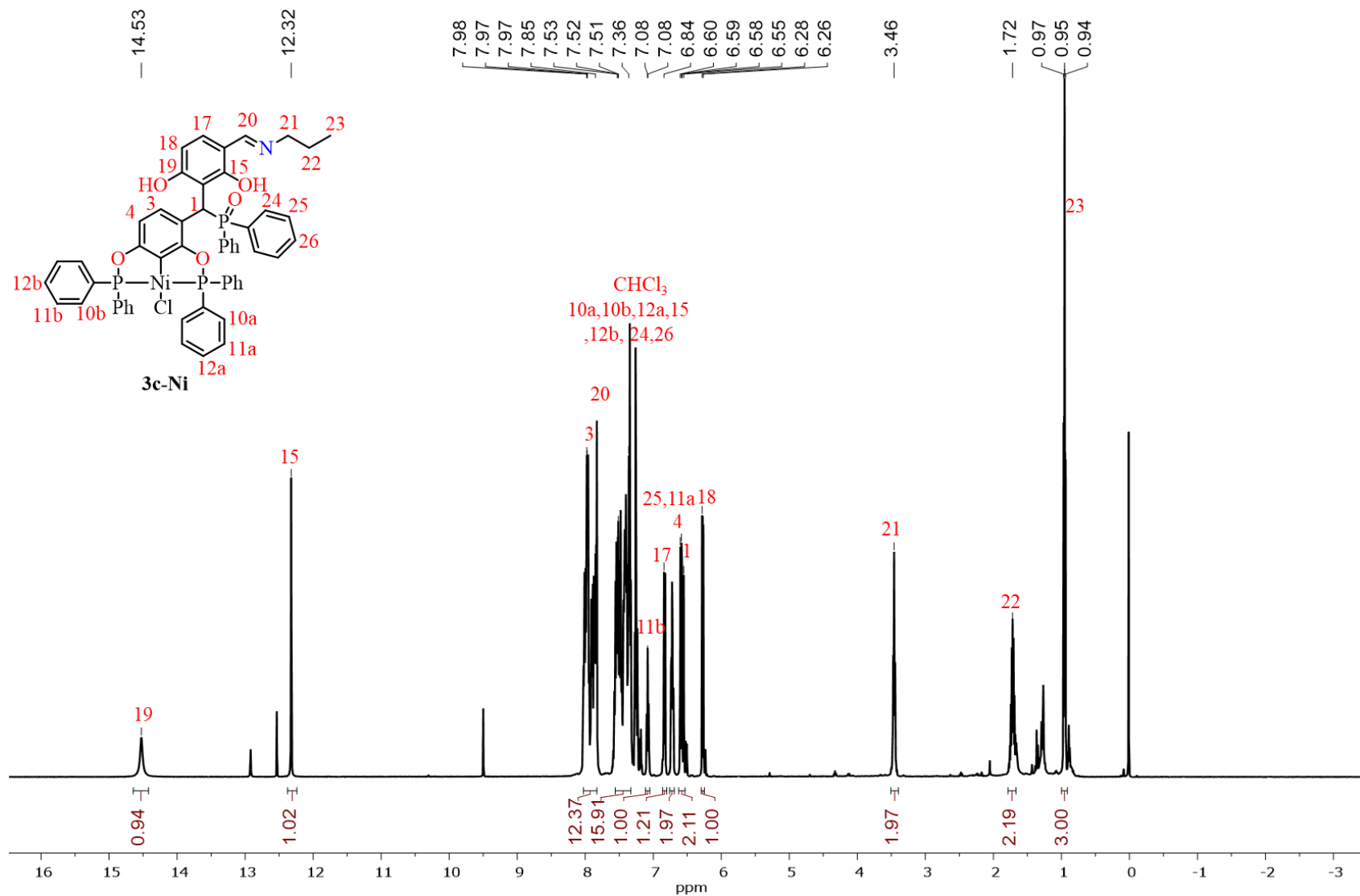


**Anexo 73.** Ampliación de la región aromática para el Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

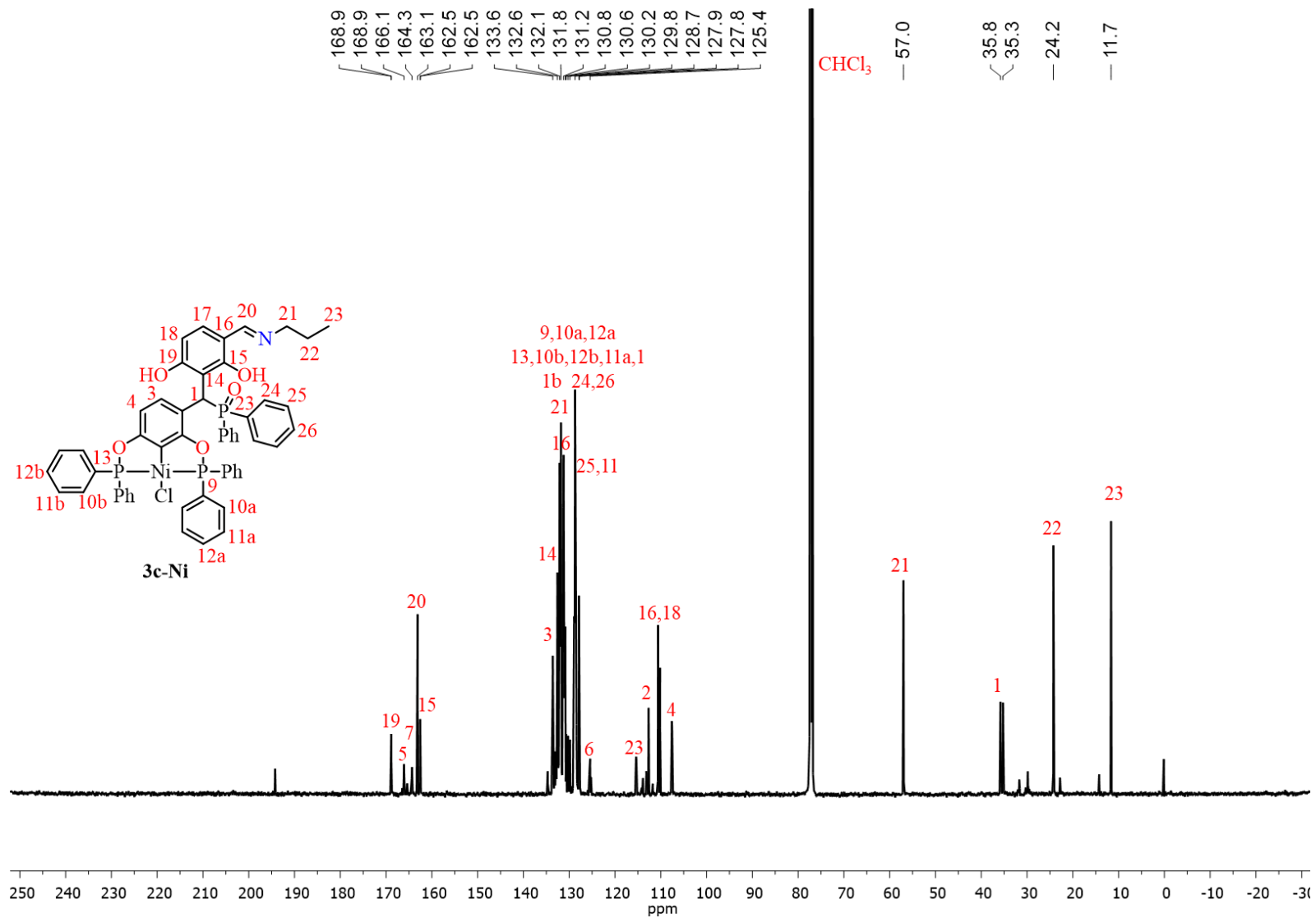


**Anexo 74.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).

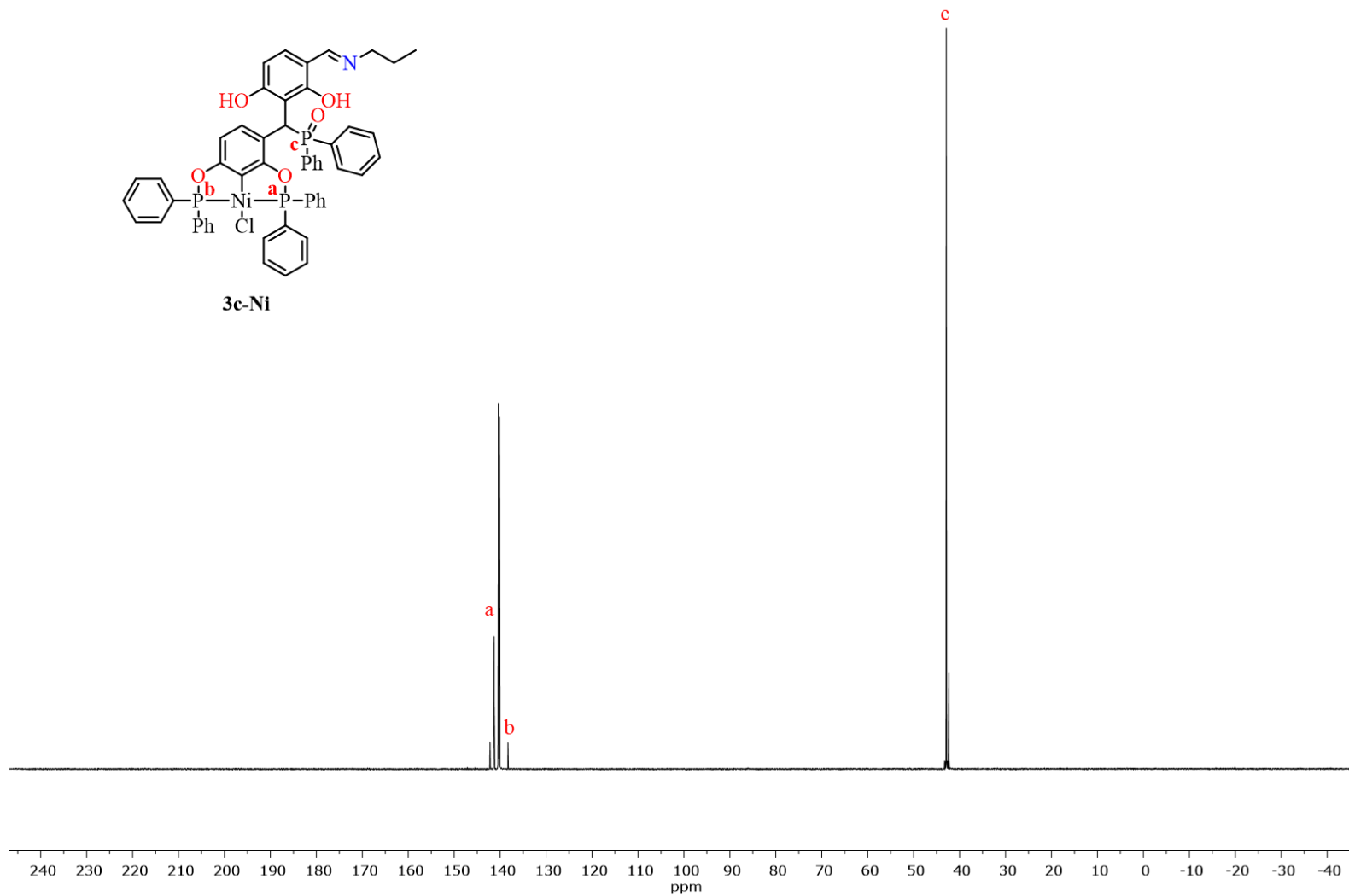
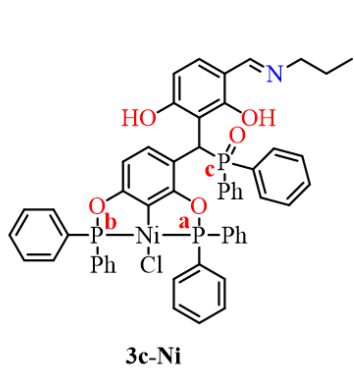




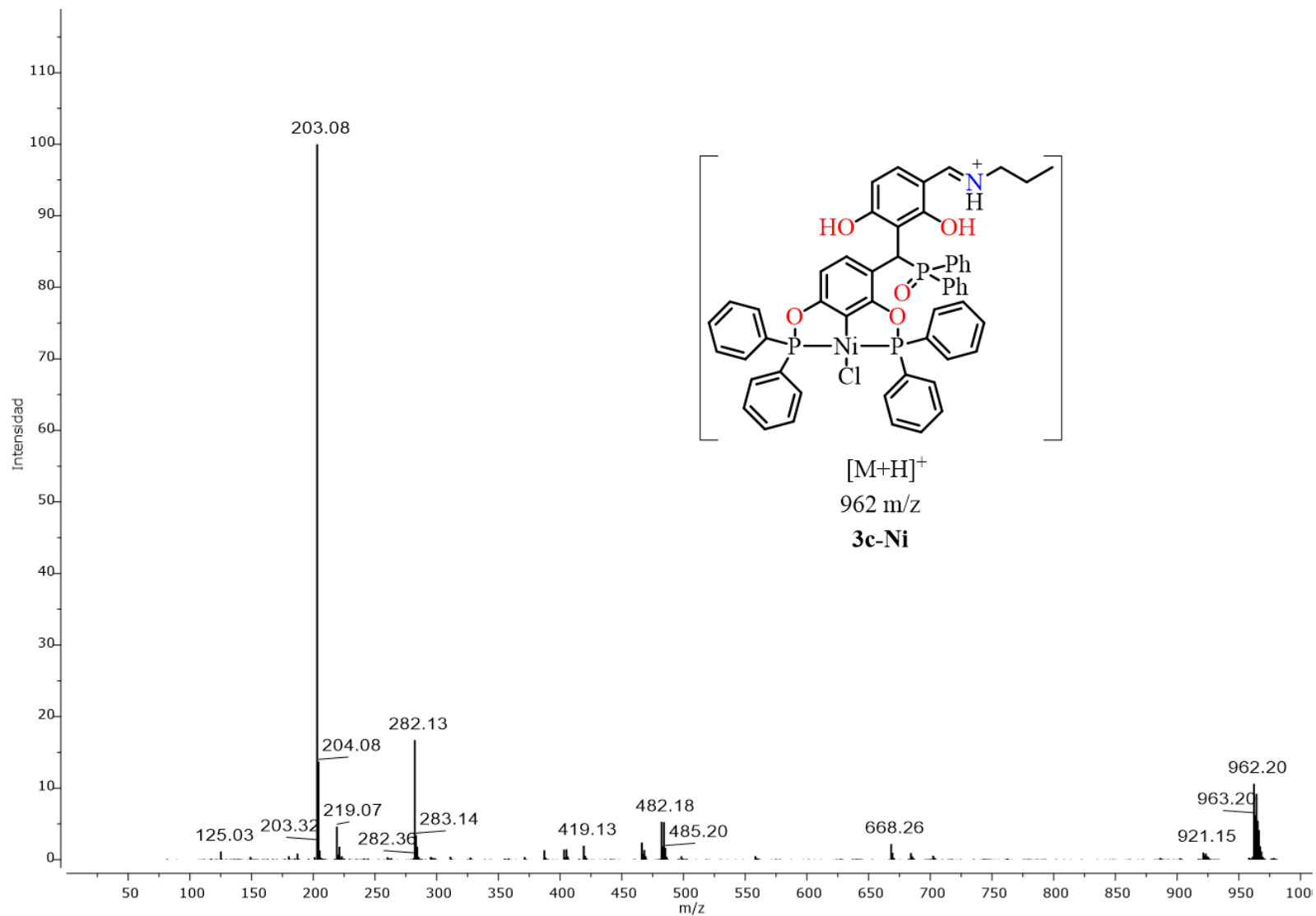
Anexo 75. Espectro RMN de <sup>1</sup>H del complejo **3c-Ni** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25°C).



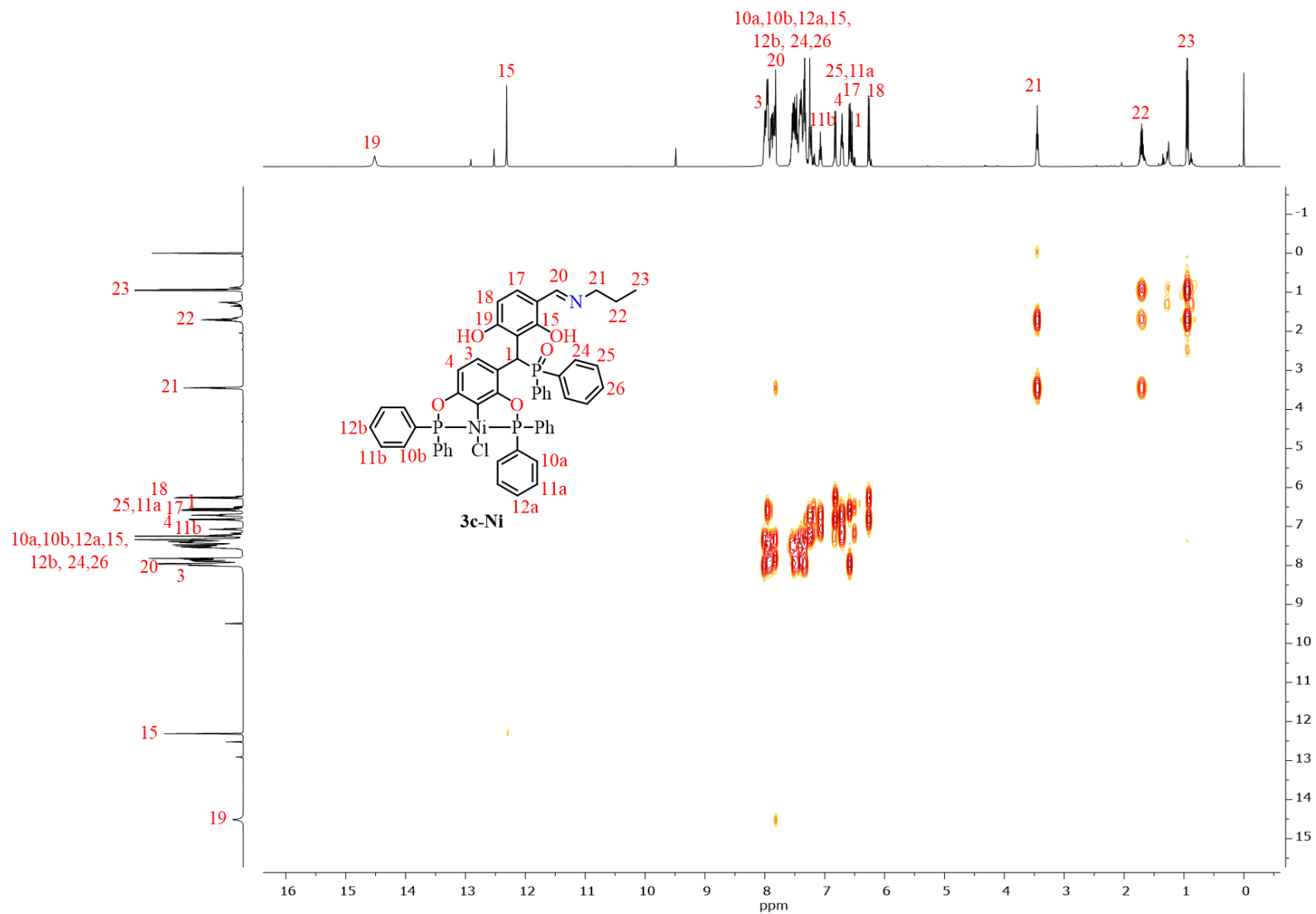
Anexo 76. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 125.758 MHz, 25°C).



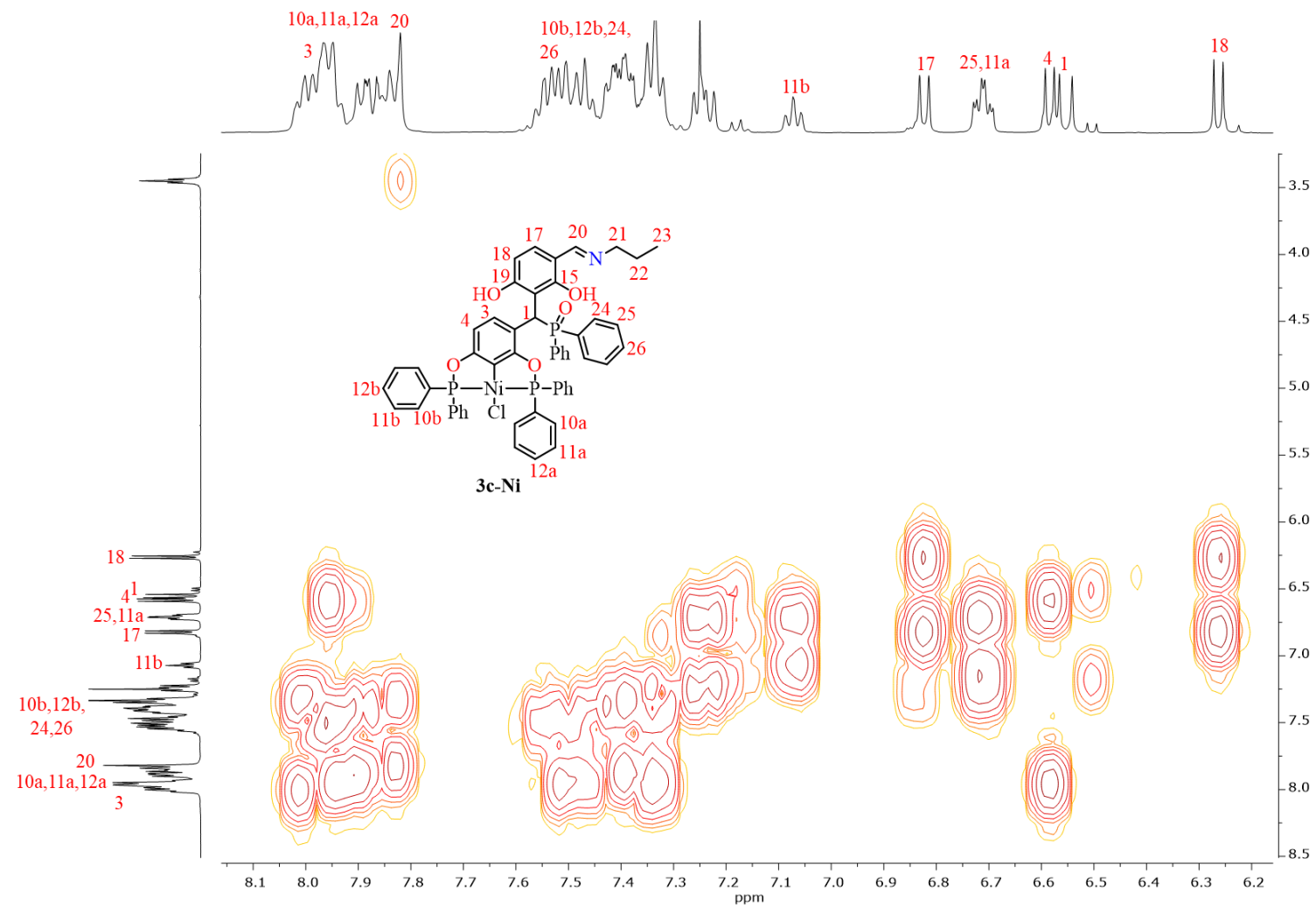
**Anexo 77.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del complejo **3c-Ni**. ( $\text{CDCl}_3$ , 202,457 MHz, 25°C).



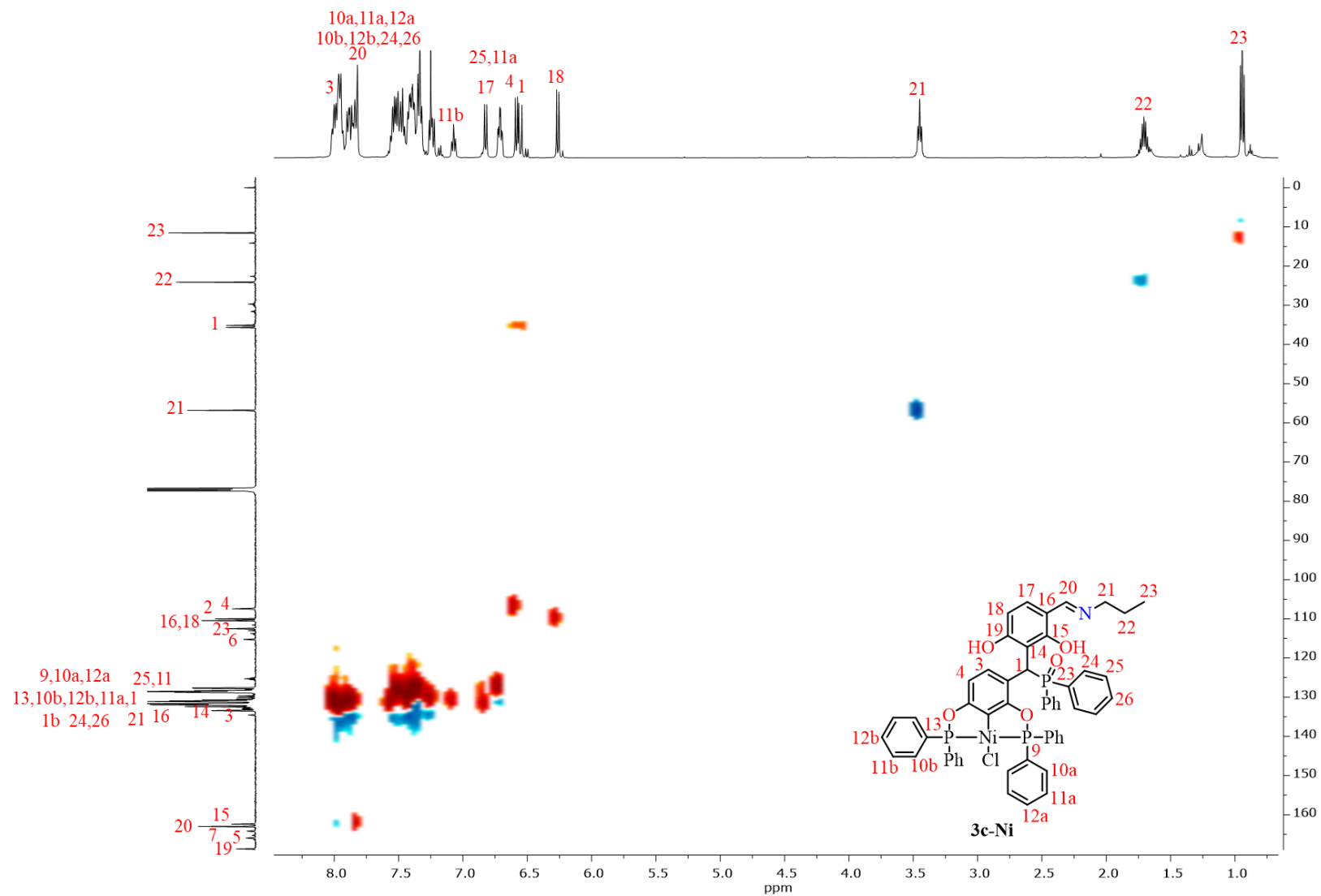
Anexo 78. Espectro de masas DART<sup>+</sup> del complejo **3c-Ni**.



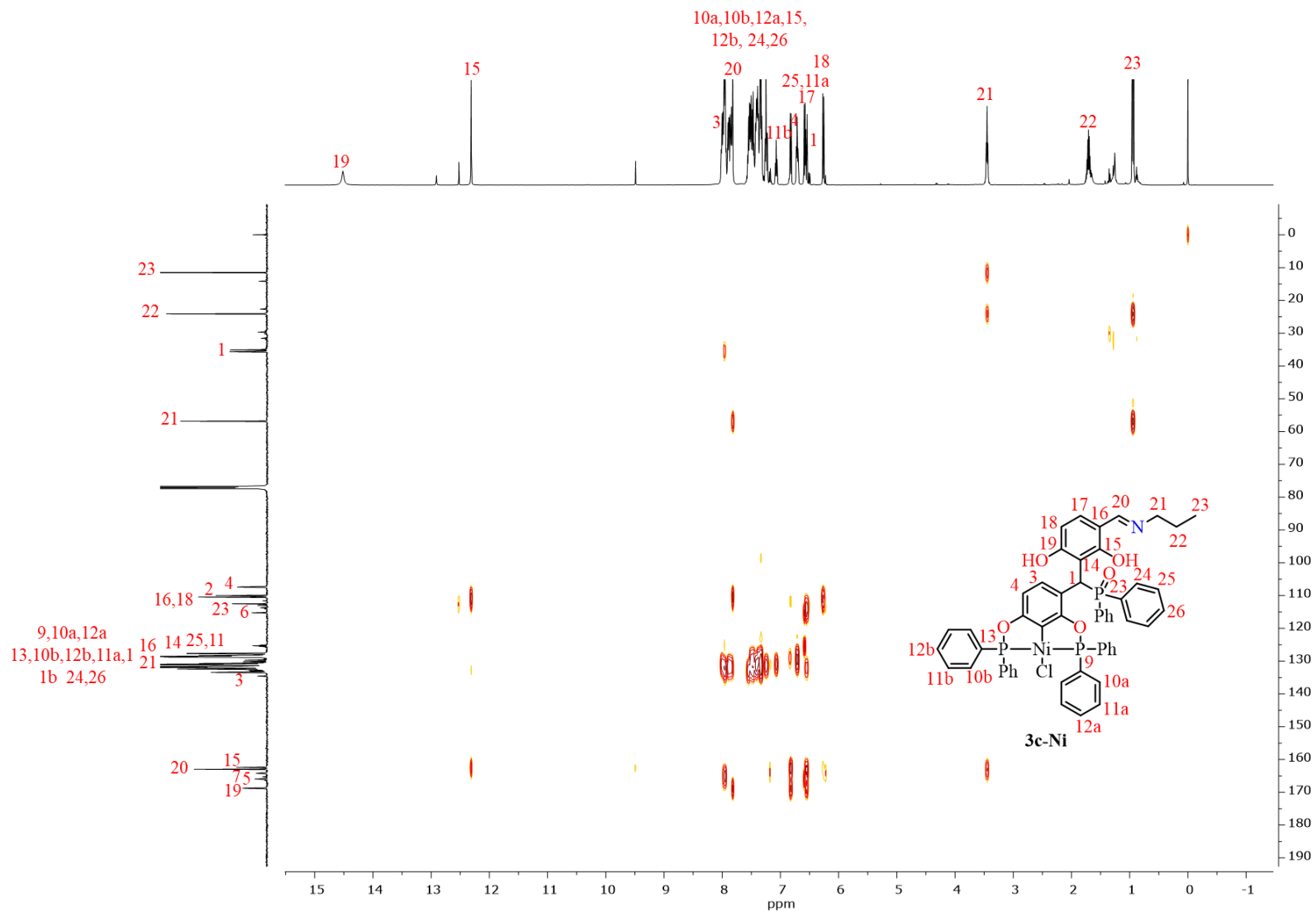
**Anexo 79.** Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ )



**Anexo 80.** Ampliación de la región aromática para el Espectro de correlación homonuclear COSY [ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ] del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25°C)

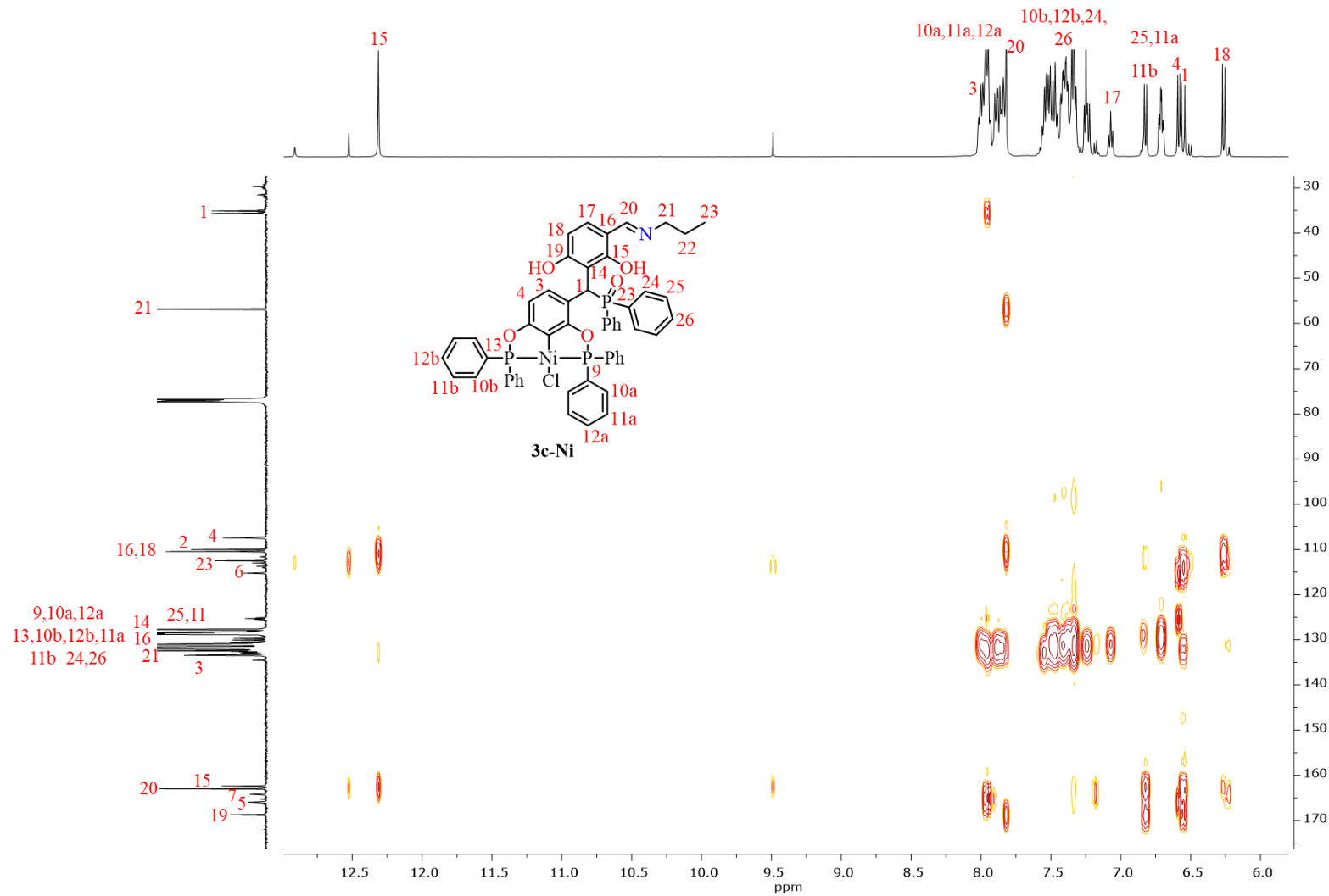


**Anexo 81.** Espectro de correlación heteronuclear HSQC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C)

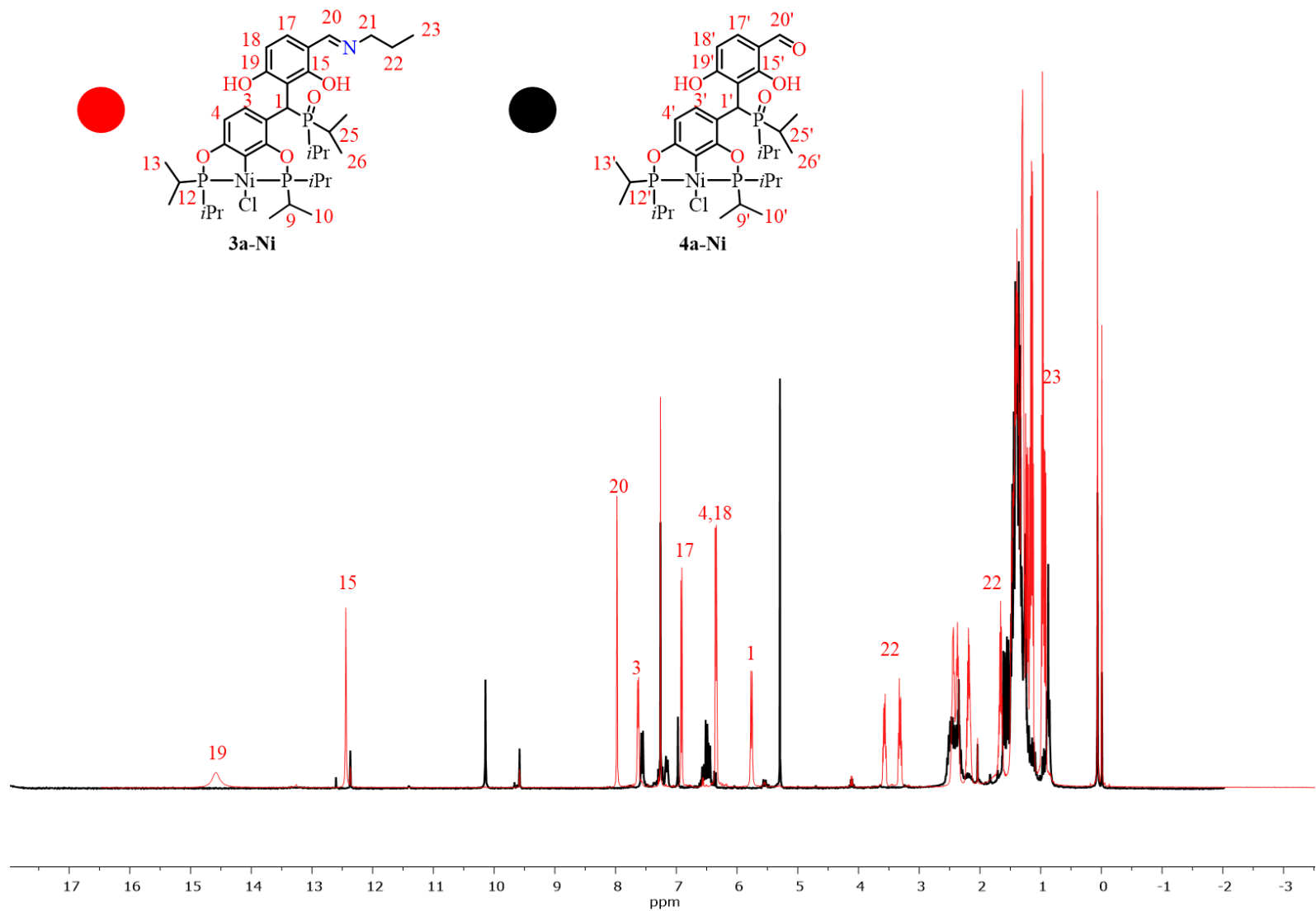


**Anexo 82.** Espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).

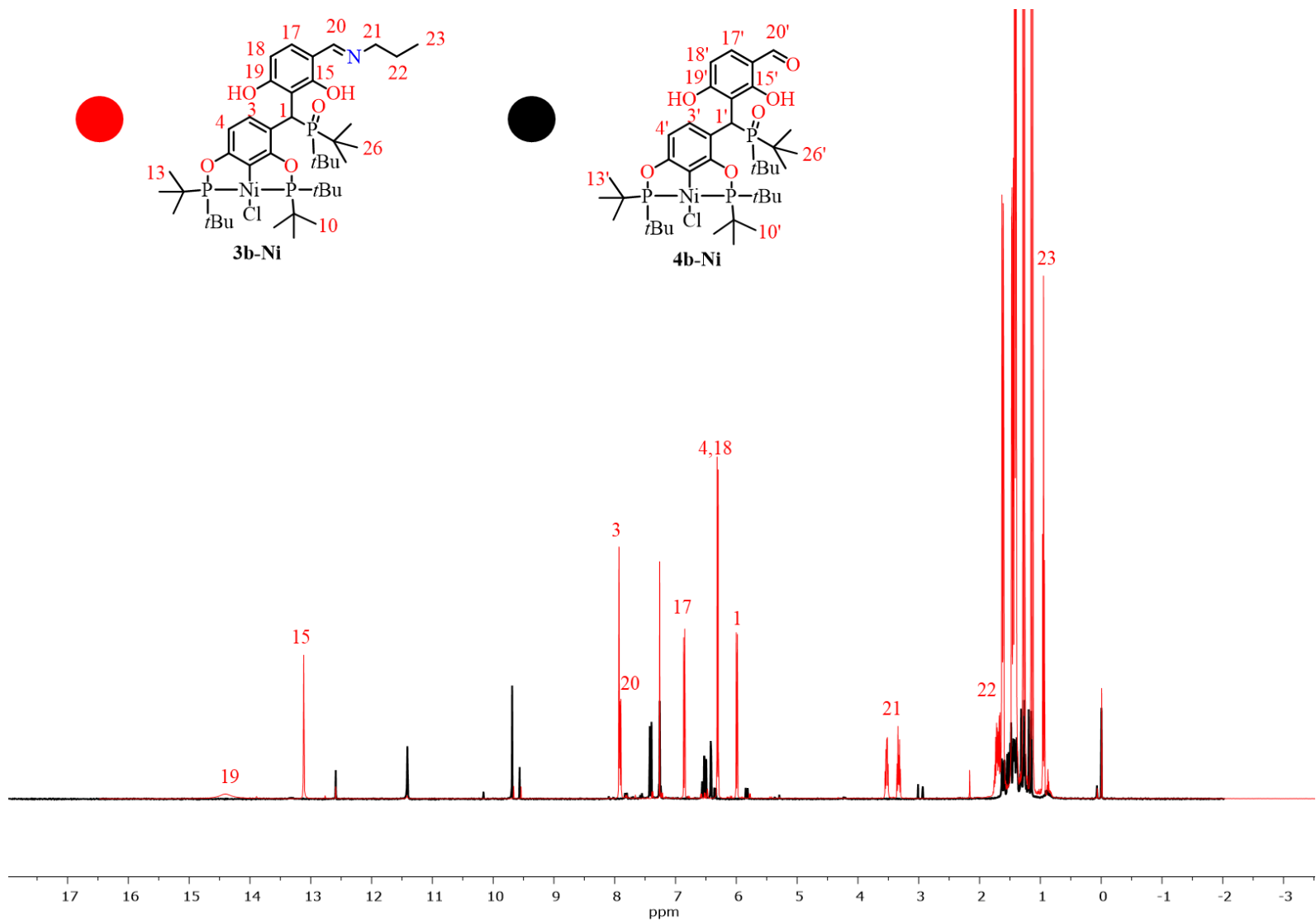




**Anexo 83.** Ampliación de la región alifática para el espectro de correlación heteronuclear HMBC [ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ] del complejo **3c-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500, 125.758 MHz, 25°C).



**Anexo 84.** Comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  entre los complejos **3a-Ni** y **4a-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).



**Anexo 85.** Comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  entre los complejos **3b-Ni** y **4b-Ni** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ).

**Anexo 86.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **4b-Ni**.

Fórmula empírica	$C_{38} H_{62} Cl Ni O_6 P_3$
Peso molecular (g/mol)	801.94
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/n
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9.5362(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 22.0209(13) \text{ \AA}$ $\beta = 92.733(8)^\circ$ .
	$c = 21.058(2) \text{ \AA}$ $\lambda = 90^\circ$ .
Volumen	$4417.1(6) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	$1.206 \text{ Mg/m}^3$
Coefficiente de absorción	$0.647 \text{ mm}^{-1}$
F (000)	1712
Tamaño del cristal	$0.490 \times 0.440 \times 0.170 \text{ mm}^3$
Rango $\theta$ para la colección de datos	$3.525$ a $29.458^\circ$ .
Rango de los índices	$-13 \leq h \leq 10$ , $-28 \leq k \leq 29$ , $-23 \leq l \leq 28$
Reflexiones colectadas	23834
Reflexiones independientes	10499 [R(int) = 0.0305]
Complejidad para $\theta = 25.242^\circ$	99.70%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz complete de $F^2$
Datos / Restricciones / Parámetros	10499 / 0 / 460
Calidad de ajuste de $F^2$	1.235
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0511$ , $wR2 = 0.1672$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.0669$ , $wR2 = 0.1792$
Coefficiente de extinción	n/a
Diferencia mayor pico/hueco	$0.570$ y $-0.618 \text{ e. \AA}^{-3}$

**Anexo 87.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del complejo **4c-Ni**.

Fórmula empírica	C <sub>50</sub> H <sub>38</sub> Cl Ni O <sub>6</sub> P <sub>3</sub>
Peso molecular (g/mol)	921.87
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.3788(6) Å    α = 77.364(6)°. b = 12.1046(9) Å    β = 86.101(5)° c = 21.9764(16) Å    λ = 68.500(7)°
Volumen	2264.9(3) Å <sup>3</sup>
Z	2
Densidad (calculada)	1.352 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorción	0.642 mm <sup>-1</sup>
F (000)	952
Tamaño del cristal	0.360 x 0.090 x 0.026 mm <sup>3</sup>
Rango θ para la colección de datos	3.443 a 25.350°.
Rango de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -24 ≤ l ≤ 26
Reflexiones colectadas	21350
Reflexiones independientes	8275 [R(int) = 0.0873]
Completitud para θ = 25.242°	99.80%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F <sup>2</sup>
Datos / Restricciones / Parámetros	8275 / 0 / 550
Calidad de ajuste de F <sup>2</sup>	1.083
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0770, wR2 = 0.1827
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1385, wR2 = 0.2313
Coeficiente de extinción	n/a
Diferencia mayor pico/hueco	0.813 y -1.199 e.Å <sup>-3</sup>