



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

Exploración de la reactividad de un grupo aldehído en la posición *meta* en compuestos pinza POCOP de Ni(II). Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. Jordi Alain Alejandro Ruiz Galindo

Dr. David Morales Morales  
Instituto de Química

Ciudad de México, Enero 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

<b>Presidente:</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. Noé Zúñiga Villarreal	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal:</b>	Dr. Daniel Mendoza Espinosa	UAE-Hidalgo
<b>Secretario:</b>	Dr. Manuel José Amézquita Valencia	Instituto de Química, UNAM

---

### **Sustentante**

Q. Jordi Alain Alejandro Ruiz Galindo

---

### **Tutor**

Dr. David Morales Morales

# Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la oportunidad de continuar con mi formación profesional. Al Instituto de Química, lugar donde desarrollé esta investigación y a todos los técnicos que aquí laboran.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. Becario 1099979).

Al Dr. David Morales Morales por seguirme permitiendo ser parte de su grupo de investigación. Al Dr. Raúl Enríquez Habib por los consejos, la confianza y por compartir su espacio de trabajo conmigo.

A los miembros del jurado Dr. José Norberto Farfán García, Dra. Larissa Alexandrova, Dr. Noé Zúñiga Villarreal, Dr. Daniel Mendoza Espinosa y Dr. Manuel José Amézquita Valencia por las observaciones y recomendaciones realizadas con el objetivo de mejorar el contenido de esta investigación.

Al Dr. Ernesto Rufino Felipe y al Dr. Antonino Arenaza Corona por las enseñanzas, consejos y asesorías que me ofrecieron durante el desarrollo de esta investigación.

A mi madre Mónica Galindo Palomares por todo el amor y apoyo que me has brindado a lo largo de mi vida, esto no hubiera sido posible sin ti.

A Saide Alquicira Rodríguez por estar presente siempre que lo necesito, por la paciencia y comprensión en los momentos difíciles, por los consejos y enseñanzas que me has dado y más que nada por tu cariño y el tiempo que hemos compartido juntos.

A Brandy Ruiz Alquicira por acompañarme durante la realización de este trabajo y por tu cariño incondicional.

A todos mis compañeros de los laboratorios IN-3 y 1-5, por su ayuda, los consejos, las críticas constructivas que me ayudaron a mejorar este trabajo y los momentos agradables que hemos compartido juntos.



# Contenido

Índice de Compuestos	IV
Símbolos y Abreviaturas	V
Índice de Figuras	VII
Índice de Reacciones	IX
Índice de Tablas	IX
Índice de Esquemas	IX
<b>I Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II Antecedentes</b>	<b>3</b>
1. Compuestos ciclotmetalados	3
2. Complejos tipo pinza	5
2.1 Que son los complejos pinza	5
2.2 Clasificación de los complejos pinza	7
2.3 Estrategias sintéticas	8
a) Ciclotmetalación directa por activación del enlace C—R	8
b) Adición oxidativa	9
c) Transmetalación	10
d) Transciclotmetalación	12
3. Complejos POCOP	12
3.1 Síntesis de los complejos POCOP	14
3.2 Desarrollo de los complejos POCOP	15
3.3 Propiedades estéricas y electrónicas	16
3.4 Complejos POCOP con Níquel	18
3.5 Pinzas POCOP no simétricas	21
4. Complejos pinza de Ni(II) como anticancerígenos	23

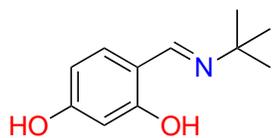
5.	Cáncer, una perspectiva general -----	26
5.1	Causas del cáncer -----	27
5.2	Carcinogénesis -----	28
5.3	Particularidades del cáncer-----	28
<b>III</b>	<b>Hipótesis y objetivos -----</b>	<b>30</b>
1.	Hipótesis -----	30
2.	Objetivos -----	30
2.1	Objetivo general -----	30
2.2	Objetivos particulares -----	30
<b>IV</b>	<b>Resultados y discusión -----</b>	<b>32</b>
1.	Ruta de síntesis -----	32
1.1	Síntesis general de la Familia 1 -----	32
1.2	Síntesis general de la Familia 2 -----	33
1.3	Síntesis general de la Familia 3 -----	35
2.	Caracterización-----	36
2.1	Caracterización del complejo IIIb -----	36
a)	Espectro de Infrarrojo (FTIR-ATR) -----	36
b)	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H -----	39
c)	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H}-----	43
d)	Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}-----	46
e)	Espectro de masas (DART+) -----	49
f)	Análisis elemental -----	51
3.	Análisis de la reactividad -----	52
<b>V</b>	<b>Pruebas biológicas -----</b>	<b>61</b>
1.	Evaluación de la actividad citotóxica -----	61
2.	Evaluación de la actividad antioxidante -----	66
<b>VI</b>	<b>Conclusiones -----</b>	<b>68</b>
<b>VII</b>	<b>Perspectivas a futuro -----</b>	<b>70</b>

<b>VIII</b>	<b>Referencias</b>	<b>71</b>
-------------	--------------------	-----------

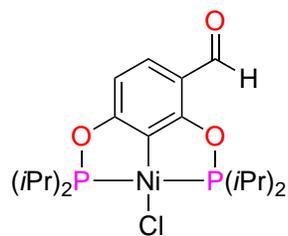
<b>IX</b>	<b>Anexos</b>	<b>A-1</b>
-----------	---------------	------------

A	Sección experimental	A-1
A-1	Síntesis de Ia y Ib	A-1
A-2	Síntesis de II, IIIa y IIIb	A-3
A-3	Síntesis de IVa y IVb	A-3
A-4	Instrumentación para la caracterización	A-4
B	Métodos e instrumentación en pruebas biológicas	B-1
B-1	Cultivo de líneas celulares y medio de cultivo	B-1
B-2	Ensayo de citotoxicidad	B-1
B-3	Técnica para determinar el contenido de TBARS	B-2
C	Mecanismos de reacción propuestos	C-1
D	Información adicional	D-1
E	Espectros	E-1

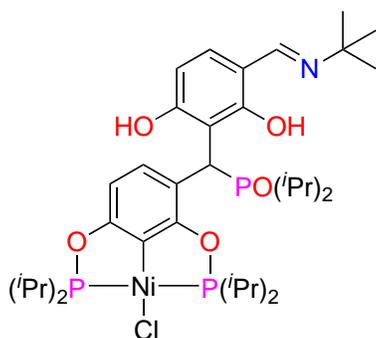
# Índice de Compuestos



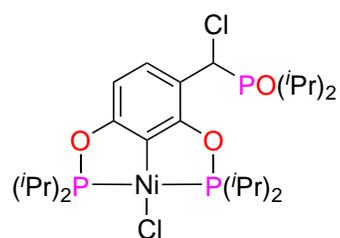
**DHTBI**



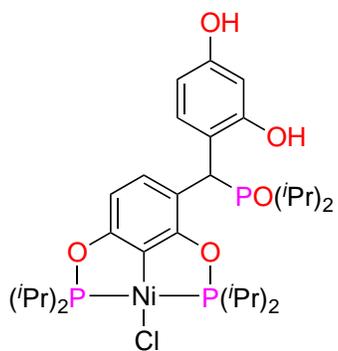
**Ia**



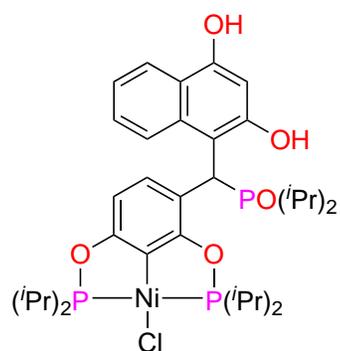
**Ib**



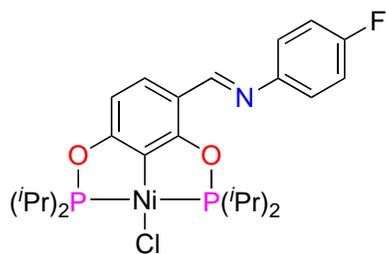
**II**



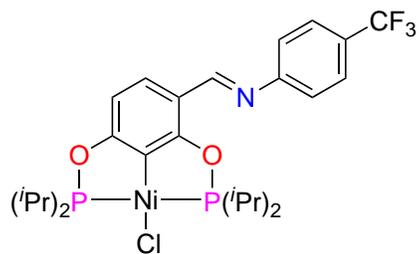
**IIIa**



**IIIb**



**IVa**



**IVb**

## Símbolos y Abreviaturas

[NiBr <sub>2</sub> (dme)]	Bromuro de 2-metoxietil níquel (II)
DHTBI	2,4-Dihidroxi- <i>N-tert</i> -Butilbencilimina
DHBA	2,4-Dihidroxibenzaldehído
4-tol	4-Tolil
AFB <sub>1</sub>	Aflatoxina B1
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
CHC	Carcinoma Hepatocelular
COD	1,5-Ciclooctadieno
COSY	Espectroscopía Correlacionada
cyPe	Ciclopentano
dba	Dibencilidenacetona
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
E.A.	Estiramiento Asimétrico
E.S.	Estiramiento Simétrico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
FTIR-ATR	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier mediante Reflectancia Total Atenuada
HBsAg	Antígeno de superficie de la Hepatitis B
HMBC	Correlación de enlaces múltiples heteronucleares
HSQC	Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear
IARC	Agencia Internacional para la investigación del Cáncer
IC <sub>50</sub>	Concentración Inhibitoria al 50%
<i>i</i> Pr	Isopropilo
M.T.	Metal de Transición
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo

MS-DART	Espectrometría de masas por Análisis Directo en Tiempo Real
MS-ESI	Espectrometría de masas por Electrospray
MS-FAB <sup>+</sup>	Espectrometría de masas por Bombardeo de Átomos Rápidos positivo
MS-MALDI-TOF	Espectrometría de masas por Desorción/ionización Láser Asistida por Matriz con analizador de Tiempo de Vuelo
NCI USA	Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos
NHC	Carbeno N-Heterocíclico
NOESY	Espectroscopía de Mejoramiento Nuclear de Overhauser
OLED	Organic Light-Emitting Diode (Diodo Orgánico Emisor de Luz)
Ph	Fenilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S <sub>E</sub> Ar	Sustitución Electrofílica Aromática
SRB	Sulforrodamina B
T.F.P.	Torsión Fuera del Plano
TBARS	Sustancias Reactivas al Ácido 2-Tiobarbitúrico
<i>t</i> Bu	Tertbutilo
TCM	Transciclometalación
THF	Tetrahidrofurano
vHB	Virus de Hepatitis B
vHC	Virus de Hepatitis C
VPH	Virus del Papiloma Humano

# Índice de Figuras

Figura II-1 Estructura general de los compuestos ciclometalados .....	3
Figura II-2 Mecanismo general de la reacción de ciclometalación .....	4
Figura II-3 Forma general de un compuesto tipo pinza .....	6
Figura II-4 Clasificación de los compuestos tipo pinza.....	7
Figura II-5 Ciclometalación directa.....	9
Figura II-6 Adición oxidativa.....	9
Figura II-7 Transmetalación (arriba) y dependencia de la regioselectividad en litiación con el disolvente (abajo) .....	10
Figura II-8 Síntesis de complejos PCP de Ru y Pt a través del procedimiento de TCM	12
Figura II-9 Pioneros en la síntesis de los compuestos tipo pinza POCOP .....	13
Figura II-10 Rutas sintéticas más comunes- Ciclometalación directa (arriba) y adición oxidativa (abajo).....	14
Figura II-11 Número de publicaciones (izquierda) y de citas (derecha) asociadas a la búsqueda “POCOP pincer complexes” en la base de datos SciFinder® hasta septiembre de 2022.....	15
Figura II-12 Número de publicaciones (izquierda) y de citas (derecha) asociadas a la búsqueda “M POCOP pincer complex” (M = Ni, Pd, Pt) en la base de datos SciFinder® hasta septiembre de 2022.....	16
Figura II-13 Comparación de los parámetros estereoelectrónicos de los fosfinitos con sus análogos.....	17
Figura II-14 Relación del volumen de los sustituyentes del P con los estados de oxidación del metal.....	17
Figura II-15 Primeros complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) en ser reportados.....	19
Figura II-16 Complejos NNN de Ni(II).....	24
Figura II-17 Complejos pinza no clásicos de Ni(II) .....	25
Figura IV-1 Espectro de IR de IIIb (FTIR-ATR) .....	37
Figura IV-2 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de IIIb (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	41
Figura IV-3 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de IIIb (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz, 25 °C) .....	45
Figura IV-4 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de IIIb (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	47
Figura IV-5 Análisis conjunto de los espectros de <sup>31</sup> P de la serie de compuestos sintetizados .....	49
Figura IV-6 Espectro de masas de IIIb (DART+) .....	50
Figura IV-7 Mecanismo de fragmentación propuesto.....	51
Figura IV-8 Comparación de los espectros de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, 25 °C) del crudo de reacción.....	59
Figura IV-9 Comparación de los espectros de RMN- <sup>19</sup> F{ <sup>1</sup> H} (400 MHz, 25 °C) del crudo de reacción.....	60
Figura V-1 Gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 1 μM.....	65
Figura V-2 Gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 10 μM .....	65
Figura IX-1 Mecanismo de reacción para la formación de la .....	C-1
Figura IX-2 Mecanismo de reacción para la formación de II, IIIa y IIIb.....	C-2
Figura IX-3 Mecanismo de reacción para la formación de II, IIIa y IIIb (Continuación)	C-3
Figura IX-4 Mecanismo de reacción para la formación de iminas .....	C-4

Figura IX-5 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbencilimina (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-1
Figura IX-6 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbencilimina (DMSO-d <sub>6</sub> , 126 MHz, 25 °C) .....	E-1
Figura IX-7 Espectro de IR de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbencilimina (FTIR-ATR) .....	E-2
Figura IX-8 Espectro de masas de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbencilimina (DART+) .....	E-2
Figura IX-9 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de Ia (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-3
Figura IX-10 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de Ia (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz, 25 °C) .....	E-3
Figura IX-11 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de Ia (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C).....	E-4
Figura IX-12 Espectro de IR de Ia (FTIR-ATR) .....	E-4
Figura IX-13 Espectro de masas de Ia (DART+).....	E-5
Figura IX-14 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de Ib (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-5
Figura IX-15 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de Ib (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz, 25 °C) .....	E-6
Figura IX-16 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de Ib (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-6
Figura IX-17 Espectro de IR de Ib (FTIR-ATR) .....	E-7
Figura IX-18 Espectro de masas de Ib (DART+).....	E-7
Figura IX-19 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de II (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-8
Figura IX-20 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de II (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz, 25 °C) .....	E-8
Figura IX-21 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de II (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-9
Figura IX-22 Espectro de IR de II (FTIR-ATR) .....	E-9
Figura IX-23 Espectro de masas de II (DART+).....	E-10
Figura IX-24 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de IIIa (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-10
Figura IX-25 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de IIIa (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz, 25 °C) .....	E-11
Figura IX-26 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de IIIa (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-11
Figura IX-27 Espectro de IR de IIIa (FTIR-ATR) .....	E-12
Figura IX-28 Espectro de masas de IIIa (DART+).....	E-12
Figura IX-29 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de IVa (Acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz, 25 °C).....	E-13
Figura IX-30 Espectro de RMN- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} de IVa (Acetona-d <sub>6</sub> , 126 MHz, 25 °C).....	E-13
Figura IX-31 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de IVa (Acetona-d <sub>6</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-14
Figura IX-32 Espectro de RMN- <sup>19</sup> F{ <sup>1</sup> H} de IVa (Acetona-d <sub>6</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-14
Figura IX-33 Espectro de IR de IVa (FTIR-ATR).....	E-15
Figura IX-34 Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de IVb (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz, 25 °C) .....	E-15
Figura IX-35 Espectro de RMN- <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} de IVb (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C).....	E-16
Figura IX-36 Espectro de RMN- <sup>19</sup> F{ <sup>1</sup> H} de IVb (CDCl <sub>3</sub> , 202 MHz, 25 °C) .....	E-16
Figura IX-37 Espectro de IR de IVb (FTIR-ATR).....	E-17
Figura IX-38 Espectro de masas de IVb (DART+) .....	E-17

## Índice de Reacciones

Reacción IV-1 Síntesis de Ia y Ib.....	33
Reacción IV-2 Síntesis de II, IIIa y IIIb.....	34
Reacción IV-3 Síntesis de IVa y IVb.....	35

## Índice de Tablas

Tabla IV-1 Configuración de microondas .....	35
Tabla IV-2 Rendimientos y puntos de fusión medidos experimentalmente .....	36
Tabla IV-3 Bandas características del espectro FTIR (ATR).....	38
Tabla IV-4 Desplazamientos químicos para hidrógenos selectos .....	42
Tabla IV-5 Desplazamientos químicos para carbonos selectos .....	46
Tabla IV-6 Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de átomos de fósforo .....	48
Tabla IV-7 Análisis elemental.....	52
Tabla IV-8 Rendimiento de síntesis tradicional vs síntesis verde.....	57
Tabla IV-9 Optimización de condiciones y porcentajes de conversión de la Reacción 4.3 .....	58
Tabla V-1 Porcentaje de inhibición celular de complejos y precursores [10 $\mu$ M].....	62
Tabla V-2 Porcentaje de inhibición celular de compuestos del grupo 2 [1 $\mu$ M] .....	64
Tabla V-3 Porcentaje de inhibición TBARS de complejos y precursores .....	67

## Índice de Esquemas

Esquema III-1 Moléculas propuestas para sintetizar.....	31
Esquema IV-1 Síntesis directa de IIIb .....	53
Esquema IV-2 Metodologías para la síntesis de Ia y Ib .....	55
Esquema IV-3 Propuesta de síntesis para la obtención de Ib(H).....	55
Esquema IV-4 $S_EAr$ con floroglucinol como sustrato.....	56
Esquema IV-5 Síntesis tradicional de IVa y IVb .....	57

# I Introducción

Los compuestos tipo pinza han tenido un crecimiento constante debido principalmente a su robustez y gran estabilidad térmica; así como sus aplicaciones que van desde catalizadores, sensores, sintones para producir dendrimeros, hasta su potencial actividad como metalofármacos. Actualmente se sabe que para potenciar la actividad biológica de un complejo, es necesario adicionar fragmentos que por sí solos sean biológicamente activos como el resorcinol y sus derivados, los cuales en años recientes se ha encontrado que tienen porcentajes de inhibición e  $IC_{50}$ , incluso de orden nanomolar contra algunas líneas celulares (H1975) o ciertas proteínas (Hsp90) omnipresentes en la estabilización y maduración de otras proteínas que resultan ser oncogénicas [1–3].

Por años, las fosfinas han sido empleadas como uno de los ligantes de mayor importancia en diversas áreas de la química, siendo esto particularmente cierto en química de coordinación, química organometálica, catálisis y farmacia. Su relevancia proviene del éxito con el que se han aplicado en dichas áreas lo cual ha llevado al diseño de una gran cantidad de ligantes. Sin embargo, la síntesis de estos ligantes a menudo implica varios pasos de reacción tornándola tediosa y con bajos rendimientos. Adicionalmente, diversos grupos de investigación, entre ellos el nuestro, en la última década han dedicado parte de sus esfuerzos a la síntesis de nuevos complejos tipo pinza con ligantes fosfina así como la exploración de las propiedades anticancerígenas que puedan presentar [1, 2, 4].

Actualmente el cáncer es un problema de salud pública, con más de 19 millones de casos nuevos al año en el mundo; de los cuales cerca de 10 millones conduce a la muerte. Desafortunadamente los tratamientos existentes son costosos y con frecuencia producen diversos efectos secundarios en el organismo. Por ejemplo, los pacientes que se someten a terapias con fármacos basados en platino sufren de alopecia, infertilidad, anemia nefrotoxicidad u ototoxicidad. Por ello es necesario encontrar nuevos fármacos que sean más selectivos y eficientes [5–7].

Es por esto que con el descubrimiento del cisplatino como agente anticancerígeno se comenzó a explorar la potencial actividad biológica de un gran número de metales, entre ellos el resto del grupo 10. El Ni ha destacado principalmente por ser parte de varios sitios activos en distintas metaloproteínas como la ureasa, la hidrogenasa de Ni/Fe, CO-hidrogenasas o Acetil-CoA sintasas por mencionar algunas; y ha surgido como una alternativa más factible que sus congéneres de grupo debido a su mayor abundancia y menor costo. Adicionalmente, en los últimos años han sido reportados diversos compuestos tipo pinza de Ni(II) empleados exitosamente como antibacterianos, antifúngicos, cofactores organometálicos y especialmente agentes anticancerígenos; debido a lo anterior se ha decidido evaluar la actividad antioxidante y la actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares cancerígenas de alta incidencia en el país de las moléculas objetivo en este proyecto de investigación [8–13].

## II Antecedentes

### 1. Compuestos ciclometalados

Los compuestos ciclometalados han atraído un gran interés desde 1965 cuando Cope y Siekman [14, 15] reportan por primera vez la formación de un enlace M—C. Desde entonces y hasta la actualidad, diversos grupos de investigación se han dedicado a investigar la química de estos compuestos por sus múltiples propiedades entre las que destacan su gran estabilidad, versatilidad y facilidad de síntesis; además de sus diversas aplicaciones ya sea como catalizadores, OLED, fármacos y en la construcción de celdas solares o sensores [16, 17]. Como se puede ver en la **Figura II-1** estos consisten regularmente en un sistema de 4, 5 o 6 miembros (dependiendo de la longitud de G) formando un anillo del tipo Y—M—C en el cual G sirve como enlazador entre C y Y; y se forman dos tipos de enlaces con el centro metálico; un enlace covalente  $\sigma$  metal—carbono y un enlace de coordinación entre el metal y el grupo donador [18].

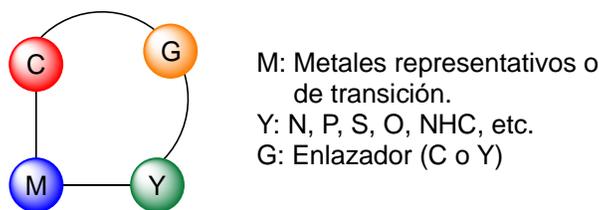


Figura II-1 Estructura general de los compuestos ciclometalados

A pesar de existir diversas formas de llevar a cabo la ciclometalación, la más común de ellas es la ortometalación en la cual se usa como sustrato un grupo fenilo (Ph). De forma general, en la **Figura II-2** se muestra el mecanismo de la ciclometalación en donde, como primer paso, el compuesto metálico se activa cuando el átomo donador se coordina con él (Y—M). Posteriormente ocurre una activación C—H a través de una interacción agóstica lo que quiere decir que el átomo de H se encuentra simultáneamente enlazado de forma covalente tanto al átomo de carbono como al compuesto metálico, es decir; se forma un intermediario de 3 centros y 2 electrones. Finalmente, mediante la pérdida del H (que puede ocurrir en forma de  $H_2$  o  $H-X$ ) se cierra el ciclo para producir un compuesto ciclometalado de 5 miembros [19–22].

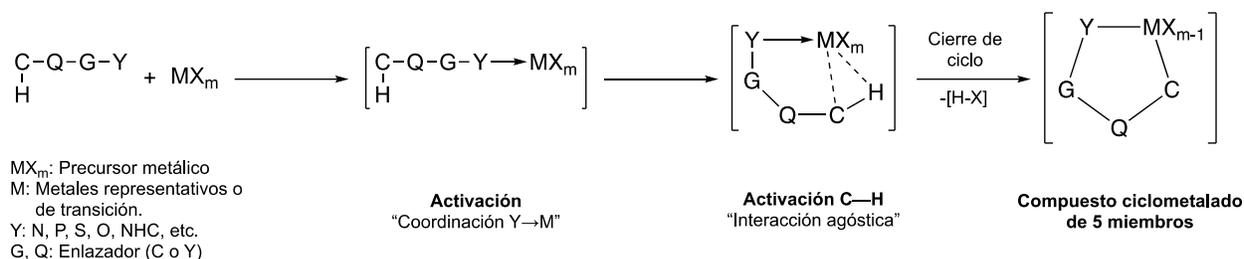


Figura II-2 Mecanismo general de la reacción de ciclometalación

La síntesis de compuestos ciclometalados de 5 miembros se puede lograr de forma rápida, selectiva y con altos rendimientos principalmente por 3 razones. Primero, los compuestos con anillos de 5 miembros son más estables en comparación con los de 4 o 6 miembros. Segundo, los ligantes unidos al metal (tanto el donador central, como los donadores laterales) brindan un efecto quelato sobre el compuesto lo cual le confiere mayor estabilidad. Tercero, son de fácil obtención ya que se requieren síntesis en pocos pasos y con poca o nula purificación [23, 24].

Como se mencionó anteriormente, una ventaja de las reacciones de ciclometalación es que son muy sencillas de realizar y en consecuencia, la síntesis de estos compuestos se ha intentado con diversos metales y sustratos. Prácticamente han sido usados todos los metales de transición, la mayoría de los metales representativos e incluso algunos lantánidos y actínidos. Con respecto a los sustratos se ha usado una amplia gama de estos, destacando principalmente los derivados de compuestos bidentados y tridentados; los compuestos ciclometalados con sustratos tridentados son conocidos comúnmente como compuestos pinza [16, 17, 25].

El uso de ligantes con propiedades quelantes ha sido una estrategia ampliamente utilizada en química de coordinación y organometálica con el objetivo de obtener compuestos con una mayor estabilidad termodinámica y cinética comparados con aquellos que posean en su estructura un número equivalente de ligantes monodentados. La síntesis de compuestos organometálicos cuyo centro metálico se encuentre encapsulado en un ambiente específicamente diseñado ha sido el objetivo de diversos grupos de investigación a lo largo de los años desde que se descubrió que en la naturaleza están presentes sistemas con metales en su estructura los cuales son

eficientes y selectivos, entre estos destacan las metaloenzimas o metaloproteínas transportadoras y transductoras [26–30].

## 2. Complejos tipo pinza

Moulton y Shaw [31] reportaron en 1976 la síntesis de un nuevo tipo de compuesto ciclometalado, cuya composición consistía en un ligante tridentado con un grupo arilo (Ar) aniónico que formaba el enlace covalente  $\sigma$  metal—carbono el cual se encontraba *orto,orto*-disustituido por un grupo bastante impedido como PR(*t*Bu<sub>2</sub>), anteriormente se había demostrado que este tipo de grupos promovían efectos muy particulares en los metales de transición como la formación de hidruros, la estabilización de estados de oxidación inusuales y en especial la metalación del tipo  $M—O$  y  $M—C$ ; adicionalmente haciendo uso de un metileno como espaciador se logró la fusión de dos anillos ciclometalados de 5 miembros. Más adelante a este tipo de moléculas se les conocería como compuestos pinza PCP [32–34].

### 2.1 Que son los complejos pinza

En 1989 van Koten [35] realizaría un estudio sobre la síntesis de compuestos similares en los que usaba átomos de nitrógeno como la fracción coordinante del ligante tridentado (actualmente conocidos como NCN) y por primera vez definiría de manera formal a los compuestos pinza como ligantes tridentados coordinados de forma meridional, con un grupo aniónico central basado en carbono y dos grupos donadores neutrales en posición terminal. Adicionalmente especificó que el objetivo de emplear ligantes arilo monoaniónicos bidentados o tridentados es sintonizar la reactividad del centro metálico sin interferir de manera significativa con él [36, 37].

Con el paso del tiempo la definición de los compuestos pinza se ha ido refinando, en la **Figura II-3** se muestra la forma general de estos compuestos. Para el presente trabajo se describirán como compuestos organometálicos o de coordinación cuya geometría es preferentemente meridional, es decir que la conformación del ligante es aproximadamente coplanar al plano de coordinación, con un ligante quelato tridentado

donador de 6 electrones ya sea aniónico o neutro el cual forma dos metalaciclos fusionados usualmente de 5 miembros (los hay desde 3 hasta 7 miembros dependiendo del número de enlazadores que haya entre el átomo central y la fracción coordinante). El átomo central que forma el enlace covalente con el centro metálico puede ser aniónico y con hibridación  $sp^2$ , neutro o con hibridación  $sp^3$ ; y se encuentra disustituido en ambas posiciones adyacentes a él por la fracción coordinante del ligante que consta de dos átomos donadores ya sea neutros o aniónicos, los cuales formarán los enlaces de coordinación con el centro metálico del tipo  $ML_n$  [38–41].

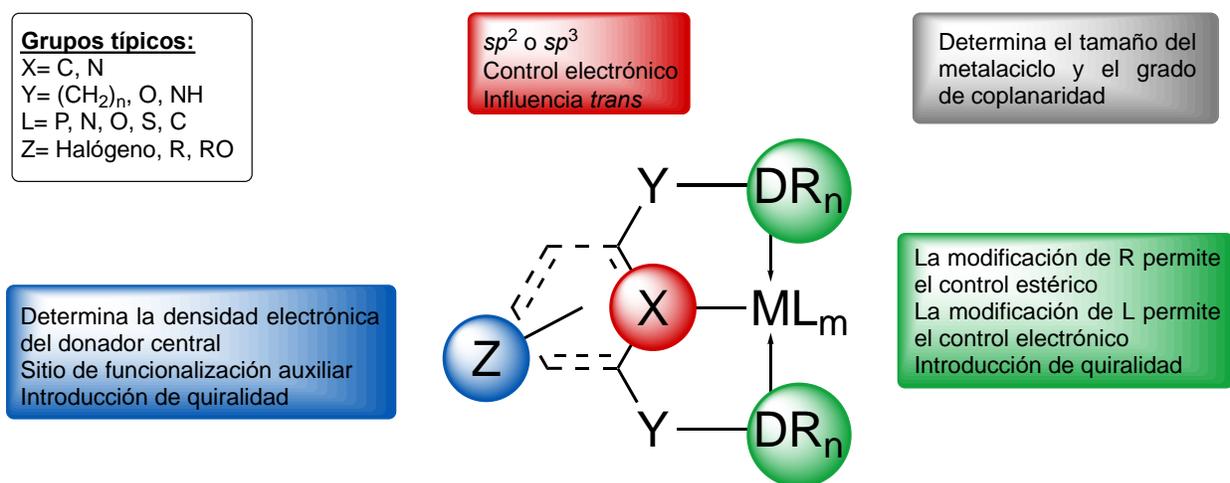


Figura II-3 Forma general de un compuesto tipo pinza

Cuando el ligante pinza se coordina de forma meridional al centro metálico, ocurre un efecto directo sobre las propiedades tanto electrónicas como estéricas. La elección de los átomos donadores está directamente relacionada con el efecto electrónico del ligante sobre el centro metálico, átomos fuertemente donadores harán de este un sistema electrónicamente abundante lo cual le confiere la capacidad de activar enlaces fuertes. En cuanto al efecto estérico, el ligante pinza restringe la libertad espacial que sus átomos donadores tienen para coordinarse al centro metálico adoptando una conformación cuasicoplanar entre el fragmento del átomo central y el metal, por consiguiente los átomos donadores siempre permanecerán en posición *trans* entre sí; cabe mencionar que el fragmento coordinante influye también en el efecto estérico, principalmente con los sustituyentes del átomo donador y en menor medida el tamaño de este. En resumen, se puede decir que los compuestos pinza son rígidos y electrónicamente ricos [42–44].

## 2.2 Clasificación de los complejos pinza

A pesar de no existir un consenso sobre la forma de clasificar a los compuestos pinza, esto se puede hacer como se ilustra en la **Figura II-4** con base en dos características comunes de su estructura; una de ellas es la simetría del ligante y la otra es la carga de sus fragmentos enlazantes. Existen pinzas neutras simétricas donadoras de 6 electrones; las pinzas más comunes y las primeras en ser reportadas son las monoaniónicas simétricas (usualmente poseen un grupo arilo como fragmento central y átomos como P, N o S como fragmentos coordinantes); de forma menos frecuente existen también las pinzas dianiónicas simétricas, en las cuales los fragmentos coordinantes soportan la carga mientras que el fragmento central de la pinza que funge como enlazante se mantiene neutro; otro de los grupos poco explorados corresponde a las pinzas trianiónicas simétricas las cuales son útiles en la estabilización de centros metálicos altamente cargados; como se puede apreciar, todos los grupos mencionados hasta el momento corresponden a fragmentos simétricos, de tal modo que en un grupo adicional se pueden englobar todos los complejos pinza cuya estructura contiene fragmentos asimétricos.

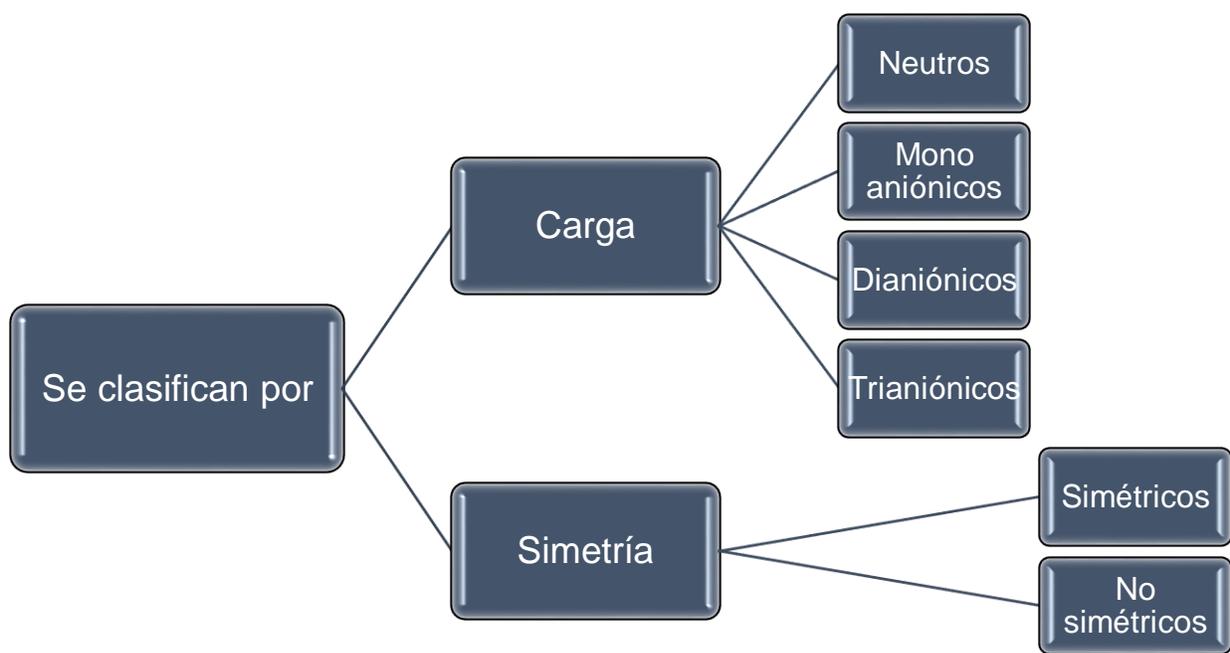


Figura II-4 Clasificación de los compuestos tipo pinza

## 2.3 Estrategias sintéticas

A lo largo de los años se han desarrollado diversos métodos para formar los enlaces  $\sigma$  M—C mediante la metalación de los ligantes pinza, pero la efectividad de estos depende en gran medida tanto del metal de transición que se esté usando como de los sitios de coordinación en el ligante pinza; de tal forma que es posible obtener algunos complejos por varias metodologías distintas pero algunos de ellos solo se pueden obtener por alguna en específico; por ejemplo, algunos complejos pinza de Ni se pueden obtener generando el precursor metálico *in situ* a partir de Ni(0) mientras que los análogos de Pd y Pt no se obtienen con este método. A continuación se explica de forma detallada la ciclometalación directa, la adición oxidativa, la transmetalación y la transciclometalación que son las cuatro metodologías conocidas para sintetizar complejos pinza; así como sus ventajas y limitantes.

### a) Ciclometalación directa por activación del enlace C—R

La ciclometalación directa que se ilustra en la **Figura II-5**, es un método particularmente atractivo para la formación de enlaces M—C principalmente porque no requiere de una funcionalización previa del ligante pinza, además si al menos uno de los átomos donadores es blando y el metal tiene una configuración  $d^8$  es posible realizar una *bisciclometalación* directa, regioselectiva y con rendimientos altos. Usualmente se requieren tiempos de reacción largos y temperaturas relativamente altas pero es posible usar condiciones de reacción más suaves. En el caso particular de las pinzas PCP esto ocurre si los sustituyentes electrodonadores como el *tert*-butilo son reemplazados por grupos electroattractores débiles como el fenilo. Desde entonces se ha logrado sintetizar este tipo de pinzas con un sinfín de sustituyentes sobre el átomo de fósforo (*i*Pr, *t*Bu, Ph, Bn, etc.) y se ha observado que los sustituyentes más voluminosos disminuyen en gran medida la sensibilidad de los complejos al oxígeno; adicionalmente, en el centro metálico del compuesto pinza se ha logrado coordinar la mayoría de los metales de transición, entre ellos el grupo 10. A pesar de lo anterior, se ha observado experimentalmente que algunos precursores metálicos simplemente no se someten a la ciclometalación incluso

después de un tiempo prolongado, formando en su lugar compuestos con enlaces de coordinación únicamente [45–51].

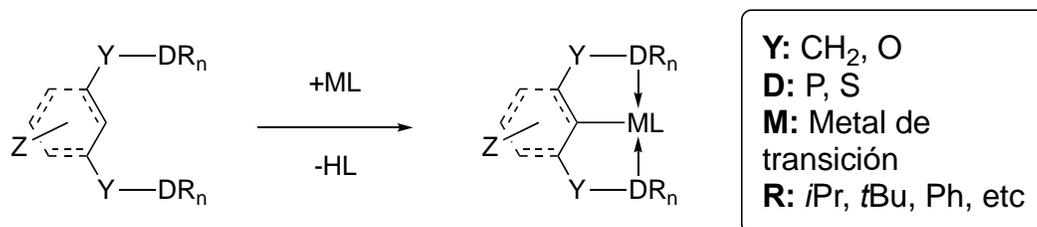
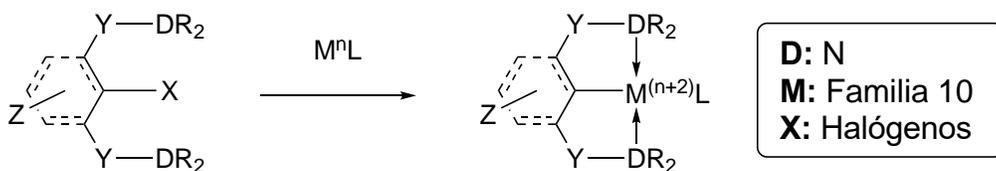


Figura II-5 Ciclometalación directa

### b) Adición oxidativa

El método de adición oxidativa que se presenta en la **Figura II-6**, es bastante útil cuando se requiere realizar una mayor funcionalización de la pinza o cuando los sustituyentes son sensibles a ácidos o termolábiles ya que la activación C—H en la ciclometalación directa formalmente libera HX como subproducto; en estos casos la ruta que involucra una ruptura del enlace C—Br generalmente conduce a altos rendimientos. Ha sido explorada sobre todo para la formación de compuestos pinza resistentes a la ciclometalación (como lo son las pinzas NCN), a partir de haluros de arilo principalmente; aunque en general puede llevarse a cabo en sustratos electrofílicos como sulfonatos, tosilatos, acetatos, carbonatos, etc. Al día de hoy se han desarrollado metodologías sintéticas para una gran variedad de sustituyentes y con un variado número de precursores metálicos sobretodo de la familia 10 como [Ni(COD)<sub>2</sub>], [Ni(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], [Pt(4-tol)<sub>2</sub>(SEt)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. Durante este proceso, generalmente ocurre un incremento de dos unidades en el estado de oxidación formal del metal; aunque adicionalmente a lo anterior, es frecuente observar un incremento de dos en el número de coordinación del centro metálico [52–57].



Puede ocurrir la formación de enlaces M—X

Figura II-6 Adición oxidativa

### c) Transmetalación

La transmetalación como se puede ver en la **Figura II-7** involucra la metalación (generalmente *in situ*) de un ligante pinza por cualquier otro método de forma tal que la bis-*orto*-metalación sea cuantitativa para el posterior intercambio por otro metal lo cual se ha logrado con el uso de disolventes no polares y evitando la presencia de cualquier reactivo/disolvente polar en la mezcla de reacción; es decir la formación de los isómeros es directamente dependiente de la elección del disolvente. Se emplea cuando por algún motivo no ha sido posible obtener el complejo pinza que se tiene como objetivo por otras rutas de síntesis. El proceso con la especie de aril-litio es bastante directo y ha sido aplicado para la síntesis de complejos de iridio, níquel, paladio, platino y rutenio; además de ser el método más adecuado para la formación de pinzas NCN con rutenio [58].

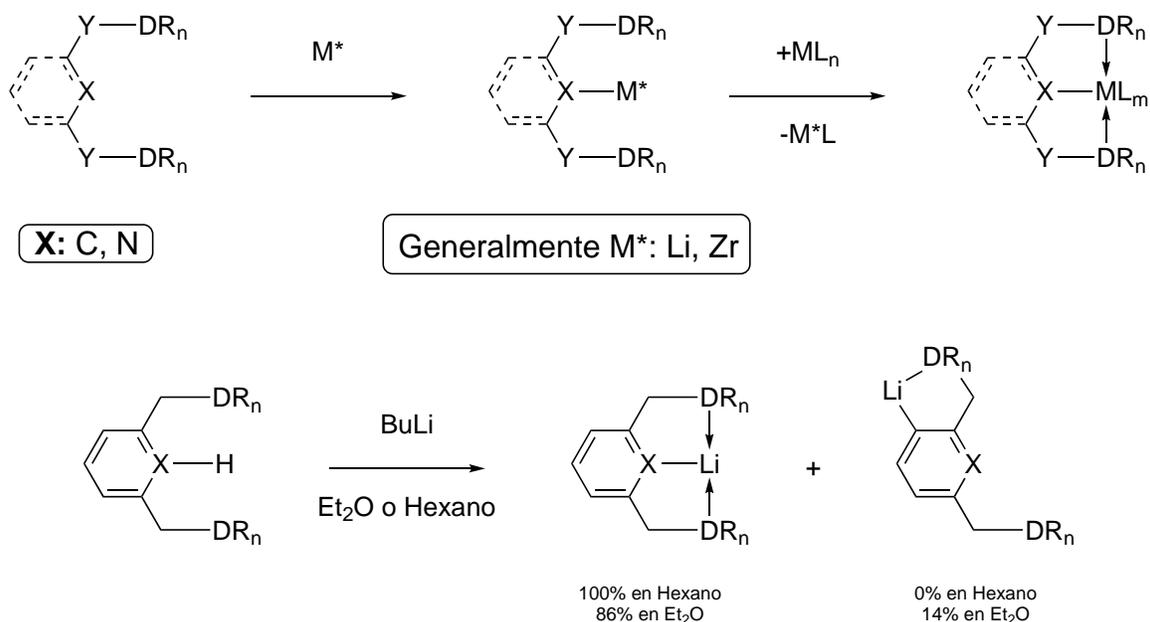


Figura II-7 Transmetalación (arriba) y dependencia de la regioselectividad en litación con el disolvente (abajo)

La obtención de complejos pinza del tipo [Mg(PCP)<sub>2</sub>] se ha logrado a través de la transmetalación de litio descubriendo algunos detalles interesantes en el proceso. Se ha demostrado que la litación de los ligantes PCP preferentemente conduce a los productos bencílicos en lugar de la esperada activación del enlace C<sub>(arilo)</sub>-H; pero el uso de un haluro de arilo del tipo PC(X)P mejora la selectividad hacia la activación del enlace C—

Hay que el intercambio Li/haluro es sumamente cuantitativo. Sin embargo, esta especie no es estable y suele isomerizar a la especie bencil—litio aunque se ha logrado suprimir dicha migración mediante el uso de sustituyentes Me sobre el átomo de fósforo llegando a formar la especie dimérica de 3 centros 2 electrones ( $\text{Li}_2(\text{PCP})_2$ ) [59].

En lo que respecta a los ligantes NCN, la ruta más directa para conseguir los complejos correspondientes involucra la preparación de un sustrato litiado a partir de un precursor del tipo  $\text{NC}(\text{X})\text{N}$  ( $\text{X} = \text{Br}$  o  $\text{SiMe}_3$ , usualmente) para su posterior transmetalación. Cuando la reacción se lleva a cabo en hexano y  $\text{X} = \text{H}$ , la litiación es un proceso intramolecular y se favorece la bis-*orto*-metalación; sin embargo, cuando en el medio de reacción hay átomos de oxígeno (ya sea en el disolvente o como sustituyentes) sus pares electrónicos ejercen una influencia fuertemente direccionada provocando que la litiación en una de las posiciones bencílicas sea un proceso competitivo y en ocasiones dominante. Finalmente, ha sido demostrado que las especies de aril—litio generalmente forman dímeros tanto en disolución como en estado sólido [60–63].

Las pinzas del tipo CCC-NHC o CNC-NHC han sido utilizados recientemente sobre todo para superar la limitación de desactivación a altas temperaturas que tienen otros tipos de pinzas. La síntesis de este tipo de compuestos ha representado un reto importante puesto que se requiere la activación del enlace  $\text{C}_{(\text{arilo})}\text{—H}$  y adicionalmente de los dos enlaces  $\text{C—H}$  del NHC para lo cual es necesario el uso de un electrófilo y dos equivalentes de base, respectivamente; los cuales usualmente son incompatibles debido a la neutralización ácido/base. Dicha incompatibilidad ha sido la fuente del problema en el desarrollo de una metodología directa para la obtención de las pinzas CCC-NHC, haciéndose necesario el uso de un reactivo que pueda funcionar al mismo tiempo como base y electrófilo. Hollis y su grupo de investigación lograron diseñar una ruta directa de síntesis haciendo uso de la especie  $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$  que funciona como base y electrófilo para posteriormente a través de una transmetalación, poder acceder a una gran variedad de metales de transición [64–66].

#### d) Transciclometalación

La reacción de transciclometalación que se representa en la **Figura II-8** es un símil a la reacción orgánica de transesterificación y fue definida originalmente como el intercambio de un ligante ciclometalado por otro. Ha sido usado en la síntesis de compuestos pinza que no ha sido posible obtener por otros medios, en la síntesis de estructuras dendriméricas o para inducir ciclometalaciones múltiples o quirales. Es la metodología más novedosa de todas. Por ejemplo, ha sido usada exitosamente por el grupo de investigación de van Koten [67–69] para la obtención de complejos [ML(PCP)] a partir de [ML(NCN)] y PC(H)P con un mecanismo de reacción muy similar al de una reacción de sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) [70]. Este tipo de reacción se lleva a cabo en condiciones suaves tanto de presión y temperatura y tiene como ventaja una bis-*orto*-metalación cuantitativa cuyo único subproducto es el ligante NC(H)N [71–77].

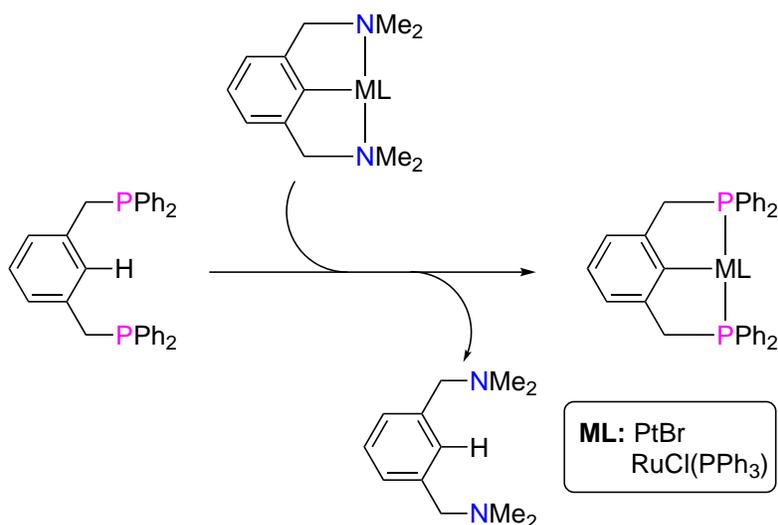


Figura II-8 Síntesis de complejos PCP de Ru y Pt a través del procedimiento de TCM

### 3. Complejos POCOP

La importancia de los compuestos pinza radica en el amplio abanico de posibilidades que una estructura tan sencilla ofrece, siendo tal que a partir del momento en que pasan de ser un descubrimiento casual haciéndose patente su gran potencial en diversas áreas de la química, la investigación alrededor de estos compuestos no ha hecho más que crecer. Basta con dar un vistazo en cualquier base de datos de ciencia para descubrir

que, hoy en día los compuestos pinza siguen estando a la vanguardia de la investigación. Sin embargo, también es importante mencionar que tienen ciertas limitaciones, en el caso particular de las pinzas PCP destaca lo tediosa que puede resultar su síntesis, la dificultad en la activación del enlace C—H o la desactivación que sufrían algunos de estos compuestos cuando actuaban como catalizadores bajo ciertas condiciones de reacción.

Para superar estas desventajas fue reportado primero por el grupo de investigación de Jensen [78] y un par de meses después por Bedford [79], la síntesis de un nuevo tipo de compuesto el cual se representa en la **Figura II-9** y que surgiría como la alternativa al clásico sistema PCP y que hoy en día conocemos como complejo tipo pinza POCOP; estos compuestos catalizaron de forma eficiente la formación de alquenos trisustituidos mediante la reacción de acoplamiento de Heck en el primer caso y el acoplamiento de biarilos a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki en el segundo caso.

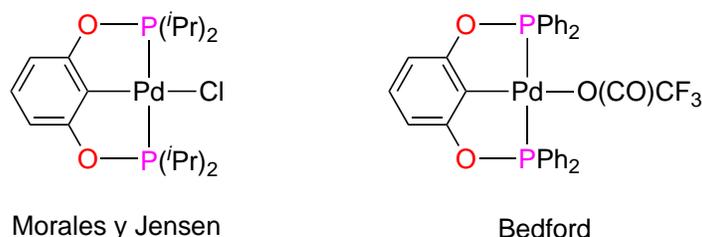


Figura II-9 Pioneros en la síntesis de los compuestos tipo pinza POCOP

Los complejos tipo pinza POCOP se componen básicamente de un ligante *bis*(fosfinito) —alquil o —aril sustituido procedente generalmente del resorcinol o sus derivados y el fragmento metálico, el éxito de estos compuestos radica básicamente en que el intercambio de la fosfina (en las pinzas PCP) por el fosfinito correspondiente le confiere mayor robustez (ver II.3.3 Propiedades estéricas y electrónicas), una amplia gama de modificaciones sobre el esqueleto base y mayor estabilidad térmica así como un incremento en su reactividad, pero más importante aún; la síntesis es más sencilla, de bajo costo y en general con rendimientos superiores al 80%.

### 3.1 Síntesis de los complejos POCOP

La ruta convencional de síntesis mostrada en la **Figura II-10** conocida también como *ruta de introducción de metal* se puede lograr al hacer reaccionar al resorcinol o un derivado de este con la clorofosfina correspondiente en presencia de alguna base orgánica como la trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), dimetilaminopiridina (DMAP) o bases inorgánicas fuertes como  $\text{NaH}$ , en este caso la fuerza motriz de la reacción proviene de la formación de sales insolubles por el desprendimiento de iones  $\text{Cl}^-$ ; la formación posterior del complejo procede con la adición del precursor metálico a través de una ciclometalación directa en reflujo de tolueno o THF. Una ruta alternativa de síntesis conocida como *ruta de introducción de ligantes* fue propuesta por Uozumi en la cual en primer lugar se forma el complejo metálico por adición oxidativa al adicionar un precursor metálico en bajo estado de oxidación al yodoresorcinol, a continuación tiene lugar la adición electrofílica del fragmento  $\text{R}_2\text{P}-$  al complejo previamente formado para tener como resultado el complejo pinza POCOP deseado [1, 80].

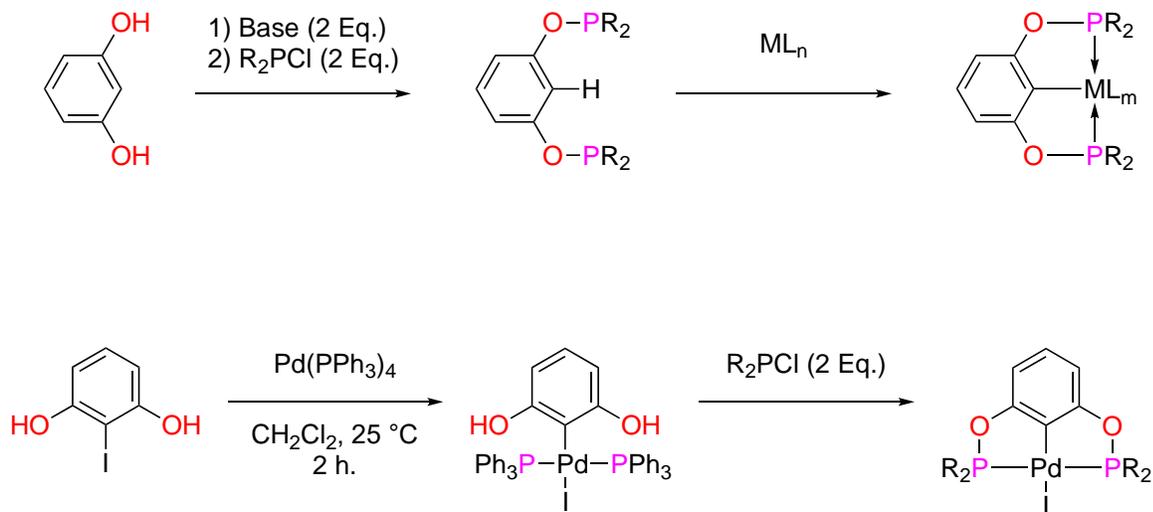


Figura II-10 Rutas sintéticas más comunes- Ciclometalación directa (arriba) y adición oxidativa (abajo)

## 3.2 Desarrollo de los complejos POCOP

Por todo lo anterior la química de los complejos tipo pinza con ligantes *bis*(fosfinito) y la investigación en torno a ellos ha experimentado un crecimiento exponencial desde su descubrimiento; estos han sido sintetizados con la mayoría de los metales de transición y con un sinnúmero de sustituyentes y modificaciones estructurales en su esqueleto. Para ilustrar lo anterior, en la **Figura II-11** se muestra la evolución en el número de publicaciones y de citas asociadas con respecto a este tipo de compuestos en la base de datos SciFinder® en el periodo que comprende desde el año 2000 y hasta septiembre de 2022.

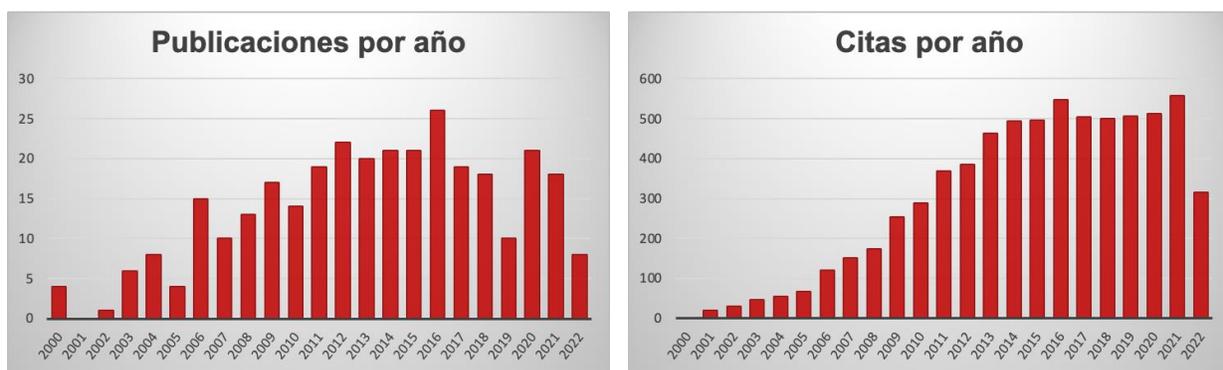


Figura II-11 Número de publicaciones (izquierda) y de citas (derecha) asociadas a la búsqueda “POCOP pincer complexes” en la base de datos SciFinder® hasta septiembre de 2022

Los metales del grupo 10 han llamado particularmente la atención por sus propiedades, por mencionar algunas son buenos agentes catalíticos y citotóxicos; en reacciones de acoplamiento de Heck, adición de Kharasch, transferencia de hidrógeno o la hidroaminación tipo Michael en el primer caso y el *cis*platino y todos los metalofármacos de nuevas generaciones derivados de este como carboplatino, oxaliplatino, satraplatino o triplatinNC en el segundo. Es por estos motivos que se ha observado un incremento en el número de investigaciones relacionadas con los compuestos pinza POCOP del grupo 10. En la **Figura II-12** se ilustra el volumen de investigación que se ha realizado en torno a estos compuestos, en particular se puede destacar que ha sido el Ni quien ha tenido el crecimiento más importante lo cual se puede atribuir a diversos motivos como que tiene un costo mucho menor y una mayor abundancia (abundancia en la corteza

terrestre: Ni = 84 [mg kg<sup>-1</sup>], Pd = 0.015 [mg kg<sup>-1</sup>] Pt = 0.005 [mg kg<sup>-1</sup>]) [81] con respecto a sus congéneres del grupo, en el área de la catálisis ha presentado resultados similares a Pd y Pt, se ha logrado la síntesis con facilidad a través de diversas rutas distintas, tiene propiedades redox interesantes y al presentar distintas rutas de reacción se ha logrado realizar estudios de reactividad que han permitido una mayor comprensión sobre la sintonización de sus propiedades a través de la modificación de sus sustituyentes.

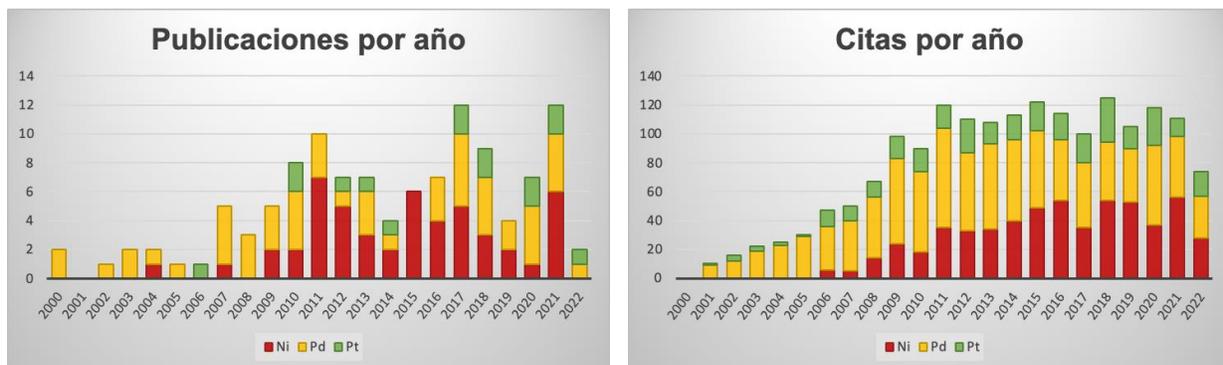


Figura II-12 Número de publicaciones (izquierda) y de citas (derecha) asociadas a la búsqueda “M POCOP pincer complex” (M = Ni, Pd, Pt) en la base de datos SciFinder® hasta septiembre de 2022

### 3.3 Propiedades estéricas y electrónicas

Comprender los efectos estéricos y electrónicos asociados con los ligantes que rodean al centro metálico es fundamental para diseñar de forma racionalizada los complejos metálicos y mejorar su desempeño. En este sentido se emplean parámetros como el parámetro electrónico de Tolman TEP ( $\nu$ ) y el ángulo cónico de Tolman ( $\theta$ ) como una forma de cuantificar estas propiedades. Los ligantes fosfinito han destacado por sus propiedades estéricas similares a las fosfinas pero su enlace P—O le confiere propiedades electrónicas similares a los fosfitos que favorecen la estabilización del compuesto a través de retrodonación, en la **Figura II-13** se ilustra la tendencia que siguen estos dos parámetros con respecto a los fosfinitos y sus análogos [82–86].

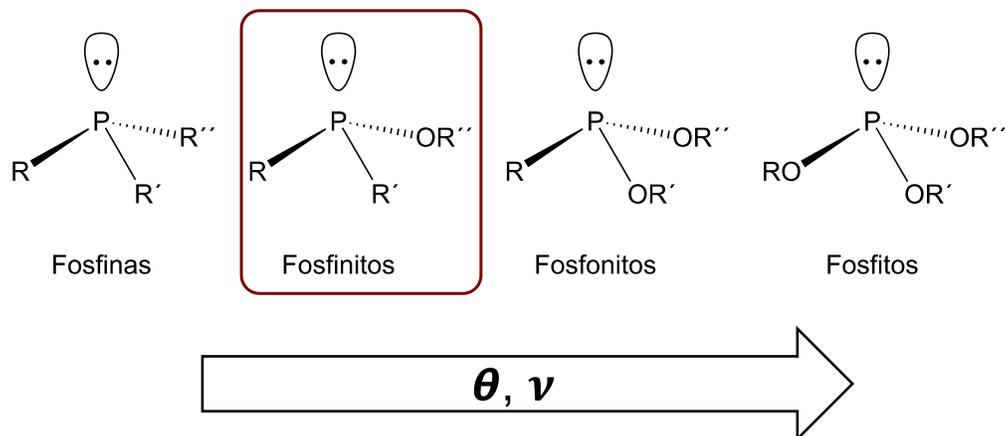


Figura II-13 Comparación de los parámetros estereoelectrónicos de los fosfinitos con sus análogos

Tomando como base estas observaciones experimentales Nielsen en colaboración con Goddard III y Gunnoe [87] deciden estudiar que efecto ejercen las propiedades estéricas de los sustituyentes del fósforo en compuestos PCP sobre la estabilización de ciertos estados de oxidación del metal; usando como sustituyentes los grupos *tert*-butilo, isopropilo, fenilo y mesitilo y a través de una serie de reacciones de adición oxidativa-eliminación reductiva encuentran que un gran volumen estérico como en el *t*Bu o el *mes* favorece bajos estados de oxidación ya que el porcentaje de espacio libre en la esfera de coordinación del metal se reduce drásticamente impidiendo la adición de otros ligantes. En la **Figura II-14** se puede observar en azul el espacio ocupado por los distintos sustituyentes orgánicos, en rojo el ocupado por el Cl<sup>-</sup> y en blanco el espacio libre.

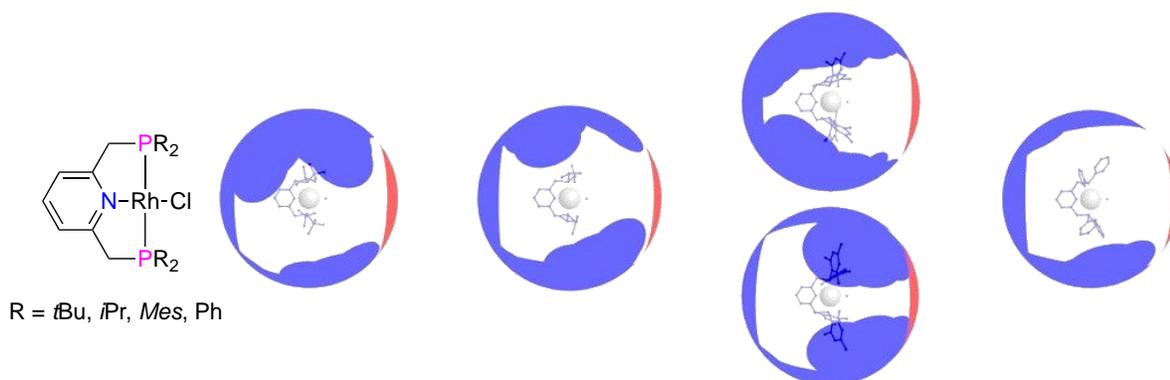


Figura II-14 Relación del volumen de los sustituyentes del P con los estados de oxidación del metal

De forma paralela el grupo de investigación de Goldberg [88] explora la influencia de las propiedades estéricas del sustituyente en compuestos POCOP sobre la estabilización de geometrías particulares en el metal. Sustituyentes estéricamente demandantes como el *t*Bu influyen en la estabilización de geometrías con un número de coordinación bajo como la cuadrada, mientras que al usar sustituyentes menos voluminosos la esfera de coordinación se logra expandir a geometrías como la octaédrica y adicionalmente encuentran que estos últimos requieren de sustituyentes sobre el arilo para estabilizar al complejo.

Es destacable mencionar que los complejos tipo pinza POCOP a diferencia del ligante fosfinito, presentan una alta estabilidad a la humedad y una fuerte resistencia a la oxidación; en un inicio esta fue una de las características más importantes y que le daba mayor robustez a este tipo de complejos; no fue sino hasta un estudio de Zargarian [89] en el que se comprendió el motivo de la resistencia a la oxidación de los complejos bisfosfinito sobre sus análogos fosfinito el cual básicamente es el potencial redox del sistema POCOP, además de potenciar la capacidad  $\pi$ -aceptora del átomo de fósforo, haciendo posible la retrodonación y teniendo como resultado enlaces P—Ni más cortos que su análogos PCP.

### 3.4 Complejos POCOP con Níquel

El primer complejo POCOP de Ni que se encuentra en la **Figura II-15** [(POCOP<sup>Ph</sup>) — NiCl] fue reportado por el grupo de Morales en el año 2006 [90], adicionalmente exploraron su actividad catalítica en el acoplamiento C—S; al año siguiente el grupo de Zargarian [91] reporta la síntesis de una serie de complejos [(POCOP<sup>*i*Pr</sup>) — NiX] (X = Cl, Br, I) en donde se explora la actividad catalítica en la adición de Michael y la reacción de Kharasch, posteriormente en el 2011 [92] demuestran que la formación de los complejos POCOP está fuertemente influenciada por los sustituyentes del fosfinito y los efectos electrónicos que ejercen, como era de esperarse sustituyentes voluminosos y electrodonadores favorecen la metalación; el [(POCOP<sup>Ph</sup>) — NiBr] se forma más

lentamente que el  $[(\text{POCOP}^{\text{iPr}}) - \text{NiBr}]$ ; dichos hallazgos concuerdan perfectamente con lo reportado por Omae [17] varios años antes en su estudio sobre las ciclometalaciones.

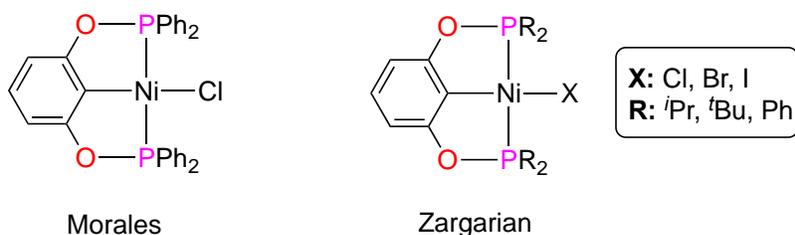


Figura II-15 Primeros complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) en ser reportados

A partir de entonces el desarrollo de los compuestos POCOP de Ni se ha visto incrementado de forma exponencial no solo porque se trata de un elemento relativamente económico, sino que se ha descubierto su eficiencia en múltiples aplicaciones catalíticas como la tiolación, la adición de Michael, producción electrocatalítica de hidrógeno o en reacciones de acoplamiento cruzado por mencionar algunas. Por otro lado, han sido muy atractivos por sus propiedades redox; la facilidad de síntesis debido al desarrollo de metodologías alternas; la estabilidad térmica; y más recientemente su capacidad como agentes biológicos, ya sea antimicrobianos o antitumorales [93].

La metodología original de síntesis se ha mantenido esencialmente sin muchos cambios desde que fue concebida originalmente, esto principalmente por la disponibilidad y el bajo costo de las materias primas; sin embargo han sido exploradas algunas modificaciones al protocolo inicial como cambiar al precursor de Ni ( $\text{NiBr}_2$ ;  $[\text{Ni}(\text{OAc})_2]$ ;  $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2]$ ;  $[\text{NiBr}_2\text{L}]$  L = THF, MeCN; etc.) así como el intercambio de bases pero a pesar de lo anterior no se ha visto un incremento significativo en el rendimiento final [94–96]. No obstante, han sido reportadas una serie de metodologías alternas cada una con sus ventajas e inconvenientes pero que vale la pena mencionar.

Por ciclometalación directa, distintos grupos de investigación han logrado obtener complejos POCOP de manera exitosa. Aprovechando el HCl generado como subproducto de la síntesis del ligante, Zargarian [95] genera el  $\text{NiCl}_2$  *in situ* haciendo uso

de Ni(0) a través de una síntesis *one-pot*; sin embargo a pesar de ser una metodología verde, es específica para este metal y algunos fosfinitos únicamente; por ejemplo no es posible obtener  $^{\text{Ph}}\text{POCO}^{\text{Ph}}\text{P}$ . Otra síntesis *one-pot* fue reportada por Guan [97, 98] con la cual logró obtener complejos P-alkil sustituidos como  $^{\text{cyPe}}\text{POCO}^{\text{cyPe}}\text{P}-\text{NiCl}$  (DMAP, THF) y  $^{\text{Me}}\text{POCO}^{\text{Me}}\text{P}-\text{NiCl}$  (NaH, tolueno). Introduciendo un grupo hidroxilo en la posición *-para*, Morales y colaboradores [99] lograron por primera vez la funcionalización subsecuente del fragmento aromático de los complejos. Driess y Hartwig [100] han logrado la obtención de los derivados fosforamidoato con  $[\text{NiBr}_2(\text{dme})]$ . Finalmente, la metodología desarrollada por Uozumi [80] explicada anteriormente es particularmente útil cuando en el ligante pinza hay sustituyentes lábiles a los ácidos, termosensibles o estéricamente muy impedidos.

Ya que los complejos POCOP fueron concebidos inicialmente como catalizadores en distintas transformaciones orgánicas, la comprensión de su reactividad ha ocurrido mientras se estudiaban estos procesos; no obstante es esto precisamente lo que ha conducido hacia una síntesis cada vez más racionalizada al tiempo que ha permitido entender mejor como la sintonización de los efectos estéricos y electrónicos resulta en una mejora de su desempeño y una focalización de sus propiedades hacia una aplicación en específico.

De esta manera, los estudios de reactividad se han centrado en tres grupos principalmente; la variación de los sustituyentes en el átomo de P; la variación de los sustituyentes sobre el centro metálico o de los contraiones del complejo la cual se ha demostrado que no sólo es posible, sino que es sencilla y se pueden emplear una gran variedad de especies y finalmente la modificación del esqueleto del ligante POCOP la cual hasta hace unos años estuvo restringida a derivados comerciales de resorcinol, pero que ha sido ampliada a diversos sustituyentes con la metodología de Morales mencionada anteriormente.

El primer grupo de modificaciones ya ha sido explicado anteriormente en este trabajo (ver 3.3 Propiedades estéricas y electrónicas). El segundo grupo de modificaciones ha

tenido el objetivo de fomentar la reactividad de los complejos y puede ser dividido en dos, en el caso de los halógenos, se ha logrado generalmente a través de reacciones de sustitución con sales de plata; en el caso de otros sustituyentes  $L$  ( $L =$  alquilo,  $-\text{OSiR}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{N}_3$  o hidruros), se han empleado reactivos de Grignard,  $\text{Me}_3\text{SiL}$  e  $\text{LiAlH}_4$  respectivamente [92, 96, 101–107]. El último grupo de modificaciones también ha sido mencionado con anterioridad (ver 2.1 Que son los complejos pinza), en particular para el enfoque de este trabajo vale la pena destacar las funcionalizaciones que dan lugar a las pinzas no simétricas las cuales se verán con mayor detalle en la sección siguiente.

### 3.5 Pinzas POCOP no simétricas

Como se ha visto hasta el momento la simpleza y versatilidad del esqueleto de los compuestos pinza permite una amplia variedad de modificaciones estructurales las cuales permiten sintonizar su reactividad. Típicamente se componen del fragmento donador central y los dos sustituyentes con los grupos coordinantes en las posiciones *orto* lo cual les confiere una simetría  $\text{C}_{2v}$ , estudiar a los ligantes pinza desde un enfoque simétrico ha tenido la ventaja de simplificar su síntesis al tiempo que ha permitido analizar los efectos de los átomos coordinantes y sus sustituyentes en la estabilidad y reactividad del compuesto. Recientemente ha surgido el interés por estudiar el efecto de romper esta simetría, ya sea funcionalizando al arilo, adicionando grupos coordinantes distintos o con una combinación de ambos efectos [108].

En este sentido, el desarrollo de los ligantes pinza no simétricos ha experimentado un crecimiento acelerado en los últimos años ya que la ruptura de la simetría ofrece un amplio abanico de posibilidades interesantes. Adicionalmente al incremento exponencial en la versatilidad de los ligantes pinza se puede destacar la introducción de hemilabilidad en el ligante lo cual sucede si las propiedades de los fragmentos coordinantes son distintas entre sí, en este caso el fragmento más lábil generará un sitio de coordinación vacante en el centro metálico listo para reaccionar, mientras que los dos fragmentos restantes le otorgarán estabilidad al compuesto. Esta falta de simetría permite la introducción de fracciones quirales a la estructura de la pinza, lo cual puede ser

aprovechado para la inducción de quiralidad en síntesis, reactividad o en catálisis asimétrica [93].

En comparación con el volumen de información en torno a los compuestos pinza, los ejemplos en la literatura de complejos POCOP no simétricos son escasos; el grupo de investigación de Morales [109, 110] ha reportado una serie de compuestos no simétricos derivados de naftoresorcinol, monometálicos coordinados al grupo 10 y bimetálicos coordinados al grupo 10 y a derivados de Fe, Ru y Cr, empleados en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura en el primer caso. En particular los complejos de Ni destacan por tener la singular ventaja de ser sintetizados a partir de una fuente de Ni(II) comercial y económica como el NiCl<sub>2</sub>.

Una serie de estudios estructurales, electroquímicos y espectroscópicos fueron llevados a cabo tanto por Zargarian [101] y de nuevo el grupo de investigación de Morales [8] quienes sintetizaron POCOP no simétricos con sustituyentes éteres y ésteres en el primer caso y derivados de 4-*n*-dodecilresorcinol en el segundo. Entre sus hallazgos, se destaca el cambio en el potencial redox de los complejos al variar los sustituyentes y su posición en el arilo lo cual fue verificado por voltamperometría de barrido cíclico, se encontró también que la ruptura de simetría tiene como consecuencia la formación de dos fragmentos fosfinito magnéticamente distintos lo cual fue verificado por RMN-<sup>31</sup>P.

A lo largo de los años las pinzas POCOP no simétricas se ha enfocado sobretodo en el estudio estructural [8, 93, 101, 111] y el área de catálisis en reacciones Suzuki-Miyaura [112–114], acoplamiento de Kumada [115], acoplamiento de Heck o experimentos de gota de mercurio [108]; y aunque estos compuestos fueron especialmente diseñados para ser empleados como catalizadores, recientemente se ha comenzado a explorar la capacidad de las pinzas no simétricas como agentes biológicos insertando en su esqueleto fragmentos de interés biológico como imidazol y sus derivados, tioles, bases de Schiff, etc. [116, 117].

## 4. Complejos pinza de Ni(II) como anticancerígenos

Tanto el *cisplatino* como sus derivados de segunda y tercera generación, carboplatino y oxalilplatino respectivamente; han presentado diversas desventajas en su uso contra el cáncer como la farmacoresistencia, alta toxicidad hacia células sanas, baja selectividad, menor toxicidad hacia células cancerígenas o el desarrollo de lesiones permanentes en el ADN que conduce hacia la generación de nuevos tumores después de determinado tiempo. Debido a lo anterior se ha vuelto necesario el desarrollo de compuestos con mejor actividad antitumoral y menos efectos secundarios [118–120].

En este sentido los compuestos pinza han atraído la atención como potenciales agentes antitumorales por diversos motivos como su capacidad para incrementar la estabilidad de los complejos metálicos contra reacciones de intercambio de ligante y reducción biológica, la posibilidad de combinar características de centros metálicos y esqueletos orgánicos, la facilidad para modular sus propiedades electrónicas, la posibilidad de introducir ligantes auxiliares y en el caso de tener varios centros metálicos se pueden dirigir a distintos blancos moleculares lo cual puede ser potencialmente la clave para superar la resistencia al *cisplatino* [120, 121].

Aunque recientemente se ha comenzado a explotar la potencial actividad biológica de los compuestos pinza, la investigación se ha enfocado principalmente en metales de la segunda y tercera serie de transición como platino, paladio, oro, o rutenio mientras que los metales de la primera serie de transición como hierro, cobre o níquel no han sido tan explorados [120]. A continuación se presenta un resumen con ejemplos encontrados en la literatura de la actividad citotóxica contra diversas líneas celulares en múltiples estudios *in vitro* y un estudio *in vivo* de una serie de complejos tipo pinza de Ni(II).

El grupo de investigación de Castillo [10] sintetizó una serie de complejos de níquel usando como ligantes a base de bis(bencimidazol)tioéter y selenoéter estables en solución acuosa los cuales se presentan en la **Figura II-16**. Los complejos fueron evaluados contra las líneas celulares cancerosas HeLa (carcinoma cervical) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano) y la línea celular normal HEK-293 (riñón

embrionario humano), además fueron comparados contra sus análogos de cobre y el *cisplatin* como referencia. El complejo **3** presentó un índice de selectividad mayor (SKLU-1=2.7, HeLa=2.5) que el del *cisplatin* (SKLU-1=0.5, HeLa=2.0), mientras que los complejos **1** y **4** resultaron inactivos ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ).

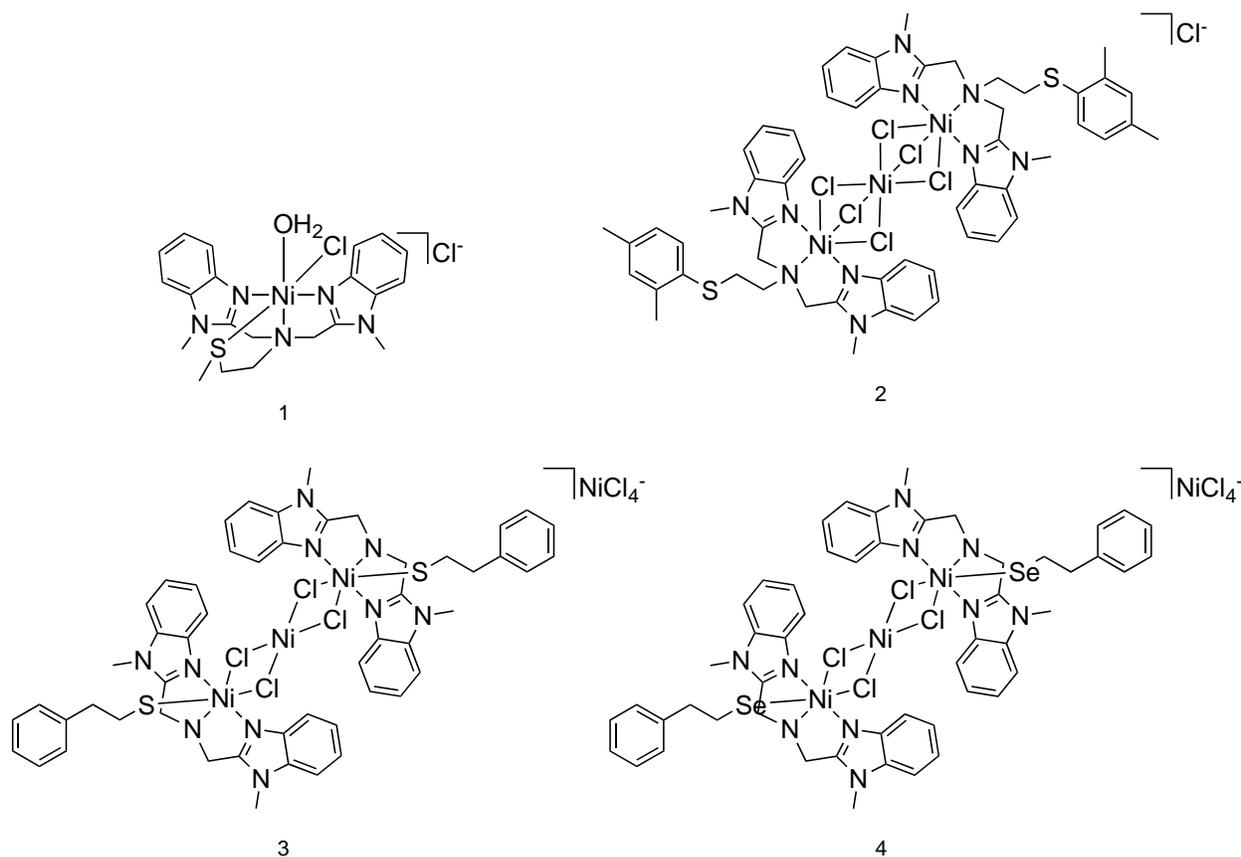


Figura II-16 Complejos NNN de Ni(II)

Anđelković y colaboradores [122, 123] reportaron la síntesis de tres complejos pinza no tradicionales de Ni(II) derivados de bencilideno que se presentan en la **Figura II-17**, estos presentaron actividad antifúngica, antibacteriana y citotóxica en 6 líneas celulares distintas; para este último ensayo se encontró que los compuestos interfieren con el ciclo celular de las células tumorales y que inducen la ruptura del plásmido del ADN. El complejo **7** ( $IC_{50}=14.4 \mu M$ ) tuvo una actividad similar a la del *cisplatin* ( $IC_{50}=13.0 \mu M$ ) contra la línea celular K562 (leucemia mielógena), mientras que el complejo **10** presentó selectividad hacia las células HeLa ( $IC_{50}=7.27 \mu M$ ); la actividad del resto de los complejos resultó prácticamente nula ya que fue mucho menor a la del *cisplatin*.

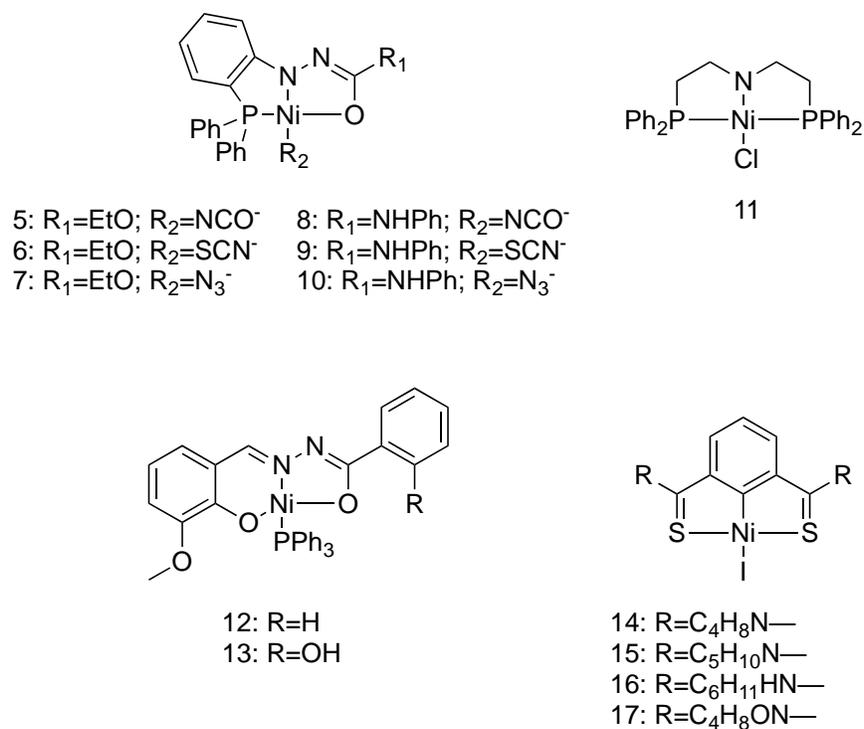


Figura II-17 Complejos pinza no clásicos de Ni(II)

Una pinza alifática del tipo PNP fue reportada por Mohammadnezhad [124] y probada contra las líneas MCF7 y HT29 a tres distintas concentraciones (50, 100 y 200  $\mu\text{M}$ ) y por 24h y 48h; la citotoxicidad del complejo depende del tiempo de cultivo y de la concentración. El complejo **11** (Figura II-17) tuvo un  $\text{IC}_{50}=58.2 \mu\text{M}$  para la línea MCF7 a bajas concentraciones y tiempos de incubación menores (50  $\mu\text{M}$  y 24h), lo cual sugiere que en un periodo de 24h el complejo es superior al *cis*platino.

Por otro parte, Li [125] reportó la síntesis de dos complejos pinza de níquel del tipo ONO con un ligante derivado de la aroilhidrazona y con trifenilfosfina coordinada al centro metálico; los complejos fueron evaluados contra las líneas A549, MCF-7 y L-02. El complejo **12** (Figura II-17) resulto ser selectivo a la línea MCF-7 ( $\text{IC}_{50}=9.8 \mu\text{M}$ ) y también presentó una mayor actividad que el *cis*platino ( $\text{IC}_{50}=15.3 \mu\text{M}$ ) en la línea A549 ( $\text{IC}_{50}=13.5 \mu\text{M}$ ); mientras que el complejo **13** tuvo un  $\text{IC}_{50}=15.5 \mu\text{M}$  para la línea A549 el cual fue mejor que el del *cis*platino ( $\text{IC}_{50}=16.7 \mu\text{M}$ ).

Finalmente Zargarian y colaboradores [126, 127] reportaron la síntesis de 4 complejos pinza del tipo SCS (**Figura II-17**) en los que varían el sustituyente del carbono enlazador y se evaluó su potencial actividad anticancerígena *in vitro* e *in vivo*. Aunque todos los complejos inhibieron la proliferación de las células MCF-7, encontraron que el complejo **14** que contiene un fragmento de pirrolidina en su estructura fue el más citotóxico contra esta línea; en estudios *in vivo* este mismo complejo inhibió de forma significativa la proliferación de células cancerígenas dependientes de estrógenos en ratones hembra BALB/c.

## 5. Cáncer, una perspectiva general

El cáncer en su sentido más amplio abarca más de 277 tipos de enfermedades cancerosas, cada una con características particulares como incidencia, propagación o mortalidad por mencionar algunas [128]. La patogénesis del cáncer se atribuye a una serie de mutaciones genéticas las cuales han sido identificadas y clasificadas en distintas etapas de acuerdo con su gravedad, dichas mutaciones producen en el organismo el crecimiento anómalo de las células y su proliferación descontrolada; y son estas dos variaciones genéticas los rasgos en común de este grupo de enfermedades [129–132].

El cáncer es un problema de salud pública mundial serio; de acuerdo con la OMS la incidencia de pacientes con cáncer crece cada año. En el último reporte de GLOBOCAN (2021) se registraron poco más de 19 millones de casos nuevos alrededor del mundo de los cuales cerca de 10 millones tuvo un destino fatal, haciendo de esta enfermedad una de las principales causas de muerte en el mundo [133].

Adicionalmente vale la pena mencionar que los tratamientos existentes son costosos y regularmente producen diversos efectos secundarios en el organismo. Por ejemplo, los pacientes que se someten a quimioterapias con fármacos basados en platino como *cisplatino*, *oxalilplatino* o *carboplatino* con frecuencia sufren de infertilidad, anemia, alopecia, nefrotoxicidad u ototoxicidad. Estos inconvenientes están fuertemente relacionados con sus mecanismos de acción los cuales desencadenan apoptosis poco

selectiva sobre células sanas y cancerosas. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de fármacos más selectivos y efectivos [134–145].

## 5.1 Causas del cáncer

Las razones por las cuales se puede desarrollar cáncer en el organismo son muy variadas, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) ha asociado cerca de 1000 agentes distintos con el potencial de generar esta enfermedad. Contrario a lo que se podría pensar, los factores genéticos tienen una influencia bastante baja en la oncogénesis al ser comparados con factores de exposición en el entorno [131, 146].

El cáncer se desarrolla como función de la edad, el ambiente, la dieta y factores genéticos. El riesgo de padecer cáncer incrementa exponencialmente con la edad. Se estima que, de todos los casos registrados de cáncer, el 5% es provocado por virus, 5% por radiación y el 90% restante por la exposición a químicos; de estos casos el 30% es provocado por la exposición a productos relacionados al tabaco y los casos restantes por químicos asociados a la dieta, el estilo de vida y el ambiente [132, 147, 148].

Todos los químicos carcinógenos, o sus derivados, son electrófilos altamente reactivos, que tienen átomos electrodeficientes que pueden reaccionar con sitios nucleofílicos, electrónicamente ricos de la célula[147]. El ADN en particular se compone de un arreglo de centros nucleofílicos en los cuales estos agentes pueden formar aductos a través de enlaces covalentes. La relación entre el cáncer y la exposición a agentes externos es un hecho bien establecido, un incremento en la exposición tiene como consecuencia un incremento en las posibilidades de desarrollar cáncer [148, 149].

## 5.2 Carcinogénesis

El modelo actual de carcinogénesis involucra al menos 80 mutaciones genéticas, de las cuales cerca de una docena se consideran como impulsoras de los procesos de crecimiento cancerígeno. Las características de la carcinogénesis incluyen alteraciones genéticas que involucran: mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, habilitar la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis, activación de la invasión y metástasis, reprogramar el metabolismo energético y evadir la destrucción inmune [149–153].

Sin importar que tan específicas sean las mutaciones involucradas, es útil pensar en que el proceso de carcinogénesis ocurre en tres etapas ampliamente definidas: iniciación, promoción y progresión. En la primera etapa o *iniciación*, una célula se inicia al adquirir una o más mutaciones conduciendo al escape parcial del control de crecimiento homeostático; se transforma en la célula madre cancerígena o célula inicial. Durante la segunda fase o *promoción*, la célula madre se reproduce para dar lugar a una población detectable de células conocida como tumor, el cual puede ser benigno o preneoplásico. En la tercera fase o *progresión*, alguna de las células iniciadas sufre un cambio genético adicional lo cual la transforma en una célula maligna y ocurre la transición hacia neoplasias malignas y la aparición de metástasis [150].

## 5.3 Particularidades del cáncer

La dificultad de tratar el cáncer radica en que es una enfermedad extremadamente compleja, ya que cada tumor es un sistema dinámico e interconectado cuyas células tienen la capacidad de nutrirse mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos y de suprimir al sistema inmune.

Las células cancerosas tienen una extraordinaria capacidad de adaptación, evolucionando constantemente para lograr sobreponerse ante cualquier medicamento o terapia. También pueden engendrar múltiples subpoblaciones cada una de ellas con sus

propias mutaciones, por ejemplo el glioblastoma de sistema nervioso central puede dar origen hasta a seis subpoblaciones en un solo individuo; de tal forma que el tratamiento que funcione para una de estas puede no hacerlo para las demás [154–156].

Debido a esta razón existe una gama tan amplia de tratamientos disponibles entre los que se incluye la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia, la terapia dirigida, la terapia con hormonas o la cirugía; y es por esto mismo que la manera más efectiva de tratar al cáncer es con una combinación de estos tratamientos. Sin embargo, es importante seguir haciendo investigación en torno a compuestos potencialmente anticancerígenos ya que en la mayoría de los casos, la quimioterapia es la primer línea de ataque contra esta enfermedad [143, 157].

### III Hipótesis y objetivos

#### 1. Hipótesis

Se propone que al funcionalizar el grupo aldehído del complejo **1a** con fragmentos nucleofílicos de interés biológico, se obtendrán complejos con potencial actividad anticancerígena y antioxidante.

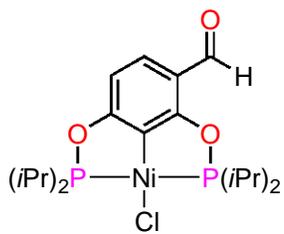
#### 2. Objetivos

##### 2.1 Objetivo general

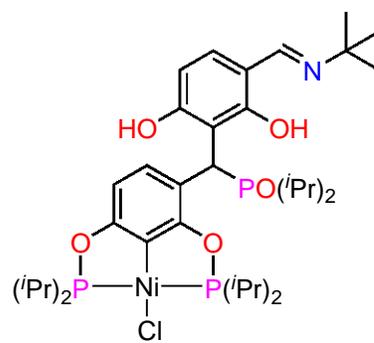
Sintetizar, caracterizar, explorar la reactividad y evaluar la actividad biológica tanto citotóxica como antioxidante de los complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) *meta*-sustituidos que se presentan en el **Esquema III-1**.

##### 2.2 Objetivos particulares

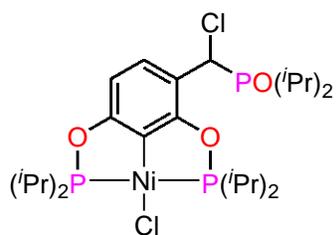
- Sintetizar el complejo pinza POCOP no simétrico de Ni(II) *meta*-sustituido con un grupo aldehído derivado del 2, 4-dihidroxibenzaldehído.
- Explorar la reactividad del grupo aldehído en el complejo pinza frente a diversos nucleófilos como el resorcinol y sus derivados.
- Sintetizar un complejo pinza POCOP *meta* funcionalizado con bases de Schiff fluoradas.
- Caracterizar todos los complejos sintetizados por técnicas espectroscópicas como RMN e IR y técnicas espectrométricas como DART<sup>+</sup>-MS, ESI-MS.
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos obtenidos frente a diversas líneas celulares cancerígenas de alta incidencia en el país.
- Evaluar la capacidad antioxidante de los compuestos obtenidos por el método de TBARS.



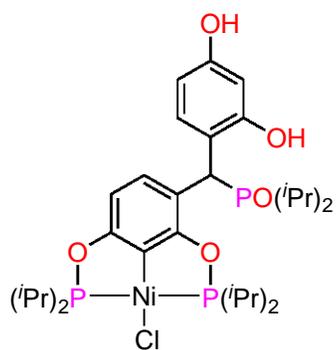
**Ia**



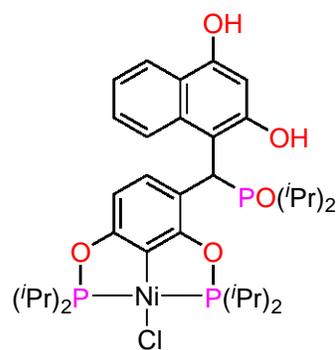
**Ib**



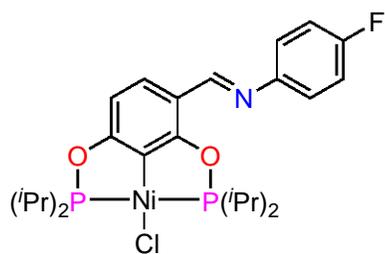
**II**



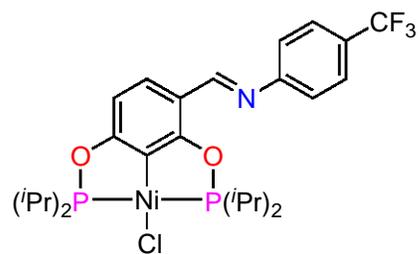
**IIIa**



**IIIb**



**IVa**



**IVb**

Esquema III-1 Moléculas propuestas para sintetizar

## IV Resultados y discusión

En el presente capítulo se aborda con detalle la ruta sintética empleada para la obtención de los complejos tipo pinza de Ni(II) propuestos, los cuales fueron totalmente caracterizados a través de técnicas espectroscópicas como RMN-1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y en caso de ser necesario  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ) y para realizar la asignación adecuada de las señales RMN-2D (COSY, NOESY, HSQC y HMBC); adicionalmente se realizó FTIR-ATR; y por técnicas espectrométricas (ESI, DART o FAB<sup>+</sup>), así como análisis elemental; ya que los nuevos compuestos sintetizados son similares entre sí, únicamente se presentará la caracterización de uno de ellos de forma ilustrativa; además se discutirá de forma general las observaciones experimentales que se realizaron en torno a la reactividad del grupo aldehído en el complejo precursor.

### 1. Ruta de síntesis

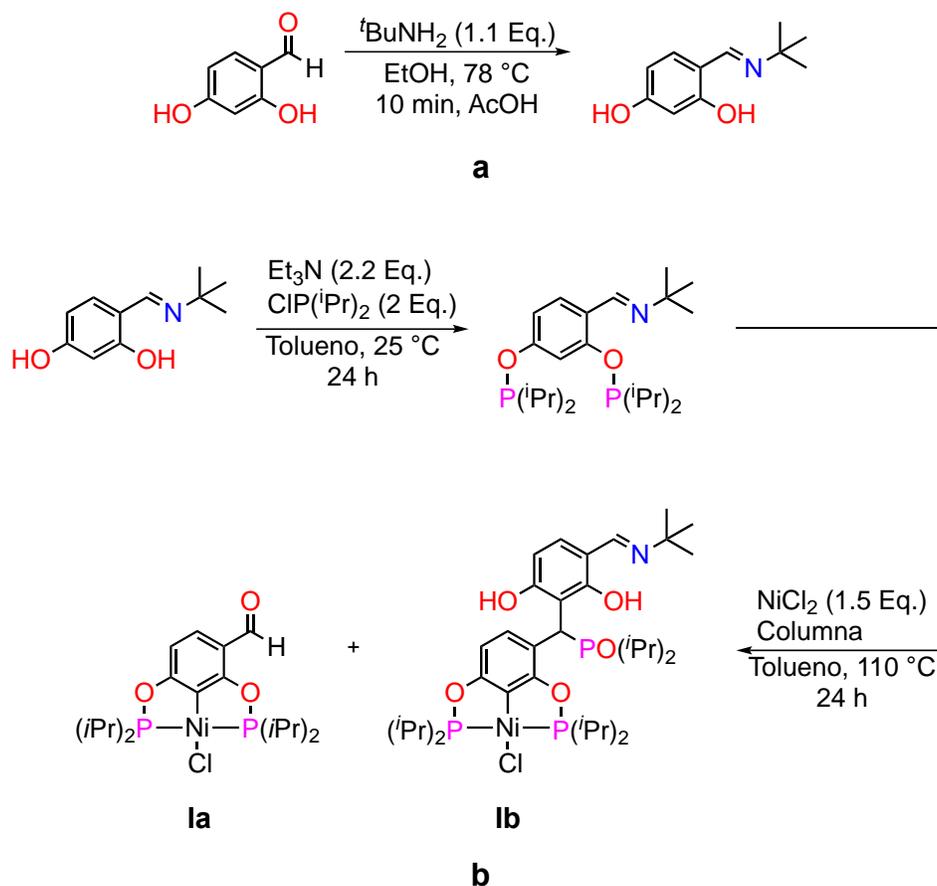
A continuación se describe de manera general la síntesis de las tres familias de complejos obtenidos. La descripción detallada de la metodología empleada se encuentra en la sección **IX - A Sección experimental** (ver Anexos).

#### 1.1 Síntesis general de la Familia 1

Se llevó a cabo la síntesis del complejo precursor **1a** y su producto de adición **1b** para posteriormente realizar la funcionalización del grupo aldehído. Para llevar a cabo esta síntesis se tomó como base trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación [158] por lo que fue necesario sintetizar como precursor al 2,4-dihidroxi-*N*-*tert*-Butilbencilimina (DHTBI) a través de la condensación catalizada por ácido del aldehído del 2,4-dihidroxibenzaldehído (DHBA) con la *tert*-Butilamina tal como se muestra en la **Reacción IV-1a**. La imina correspondiente se obtuvo con un rendimiento del 86%.

Una vez obtenida la imina precursora, se realizó una síntesis en dos pasos como se muestra en la **Reacción IV-1b** para obtener los complejos **1a** y **1b**, la cual involucra la

desprotonación de los grupos hidroxilo para formar al fosfito en el primer paso; mientras que en el segundo paso ocurre en primer lugar la activación del centro metálico a través de la coordinación de los átomos de fósforo al níquel y posteriormente la activación del enlace C—H para dar lugar a la *Bisciclometalación*. Los complejos **la** (p.f.=145.9 °C – 146.5 °C) y **lb** (p.f.=231.5 °C – 232.3 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 63% y 26% respectivamente.



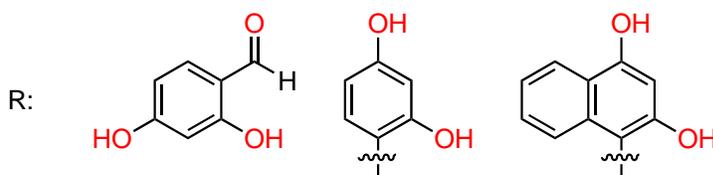
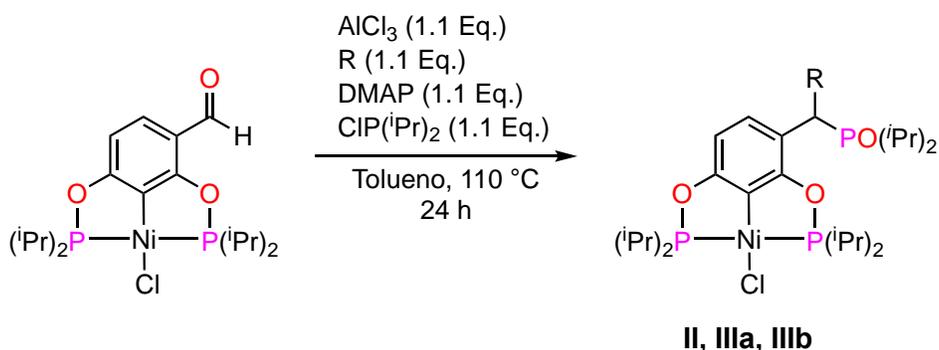
DHTBI (arriba), **la** y **lb** (abajo)

Reacción IV–1 Síntesis de **la** y **lb**

## 1.2 Síntesis general de la Familia 2

Para la obtención de los complejos **Ila**, **IIla** y **IIIb**; se llevó a cabo en tres pasos la funcionalización del grupo aldehído en el complejo **la** a través de una reacción de sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) tal como se muestra en la **Reacción IV–2**.

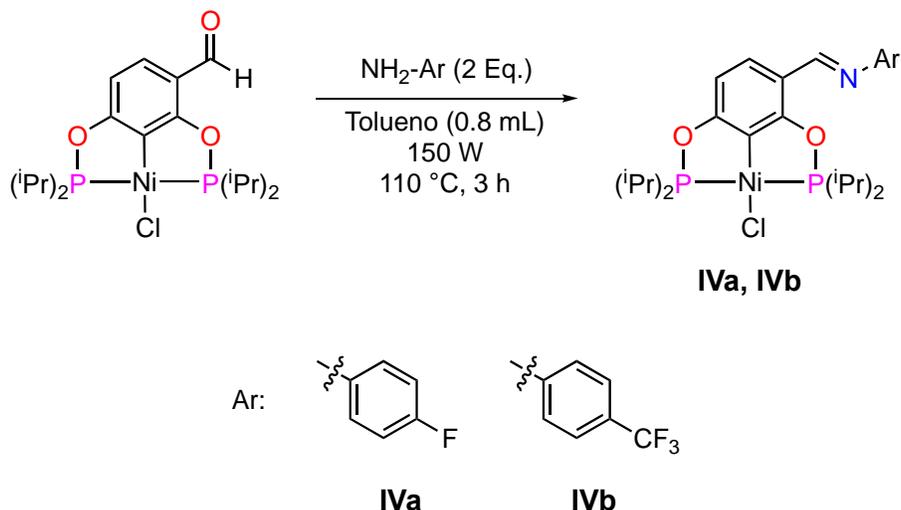
Inicialmente se adicionó un ácido de Lewis al complejo **Ia** para “activar” al grupo carbonilo, es decir; convertirlo en un electrófilo fuerte susceptible al ataque de un nucleófilo. Posteriormente se adicionó el fragmento de interés biológico que actuaría como el sustrato de la  $S_EAr$  para formar al complejo  $\sigma$  y la adición de la base tuvo el papel de regenerar la aromaticidad en la especie anterior. Finalmente cuando se agregó la fosfina, ocurre de forma concertada la restitución de la base y el ataque a la fosfina por el complejo para formar el compuesto final; vale la pena mencionar que debido a la afinidad de las fosfinas al oxígeno, al exponer el compuesto al aire, este rápidamente sufrió una oxidación. Los complejos **II** (p.f.=130.0 °C – 130.7 °C), **IIIa** (p.f.=255.3 °C – 256.5 °C) y **IIIb** (p.f.=257.9 °C – 258.2 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 54%, 57% y 57% respectivamente.



Para **II** no se observa la adición de DHBA, en cambio se adiciona  $\text{Cl}^-$

### 1.3 Síntesis general de la Familia 3

La síntesis de los complejos **IVa** y **IVb** se llevó a cabo mediante la condensación del grupo aldehído en el complejo **1a** y la anilina *para*-sustituida correspondiente mediante calentamiento de microondas como se muestra en la **Reacción IV-3**.



Reacción IV-3 Síntesis de IVa y IVb

En la **Tabla IV-1** se muestran los parámetros optimizados empleados durante la reacción. Los complejos **IVa** (p.f.=162.5 °C – 163.3 °C) y **IVb** (p.f.=187.3 °C – 187.8 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 47% y 62% respectivamente.

Tabla IV-1 Configuración de microondas

Mezclado previo	30 s
Velocidad de agitación	Media
Temperatura	110 °C
Tiempo	3 h
Potencia	150 W
Método	Dinámico

Finalmente, en la **Tabla IV-2** se muestran de forma resumida los rendimientos obtenidos y los puntos de fusión medidos experimentalmente para la serie de compuestos sintetizados.

Tabla IV-2 Rendimientos y puntos de fusión medidos experimentalmente

Complejo	Rendimiento [%]	Punto de fusión [°C]
Ia	63	[145.9 – 146.5]
Ib	26	[231.5 – 232.3]
II	54	[130.0 – 130.7]
IIIa	57	[255.3 – 256.5]
IIIb	57	[257.9 – 258.2]
IVa	48	[162.5 – 163.3]
IVb	62	[187.3 – 187.8]

## 2. Caracterización

### 2.1 Caracterización del complejo IIIb

A continuación se muestra la caracterización de un complejo representativo de la serie sintetizada, se discuten los espectros de FTIR-ATR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, RMN-<sup>31</sup>P, DART<sup>+</sup>-MS y finalmente el análisis elemental de todos los compuestos. Es importante mencionar que en algunos compuestos se obtuvo un carbono quiral como mezcla racémica la cual no ha sido resuelta. La instrumentación pertinente se encuentra descrita de forma detallada en la sección **IXA-4 Instrumentación para la caracterización** (ver Anexos).

#### a) Espectro de Infrarrojo (FTIR-ATR)

El espectro de infrarrojo para el complejo **IIIb** obtenido mediante la técnica ATR (FTIR-ATR) se presenta en la **Figura IV-1** en el cual se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales de la molécula en los números de onda propios de estos, en la parte superior izquierda de la figura se incluyó un código de colores para identificar fácilmente las bandas correspondientes a cada grupo funcional. A continuación se presenta una explicación detallada del espectro la cual se encuentra dividida en tres partes; la primera corresponde a la parte alifática de la molécula, la segunda a la parte

aromática y la tercera parte a los heteroátomos; la cual a su vez se divide en el grupo hidroxilo, los enlaces de las fosfinas y finalmente los enlaces con el níquel.

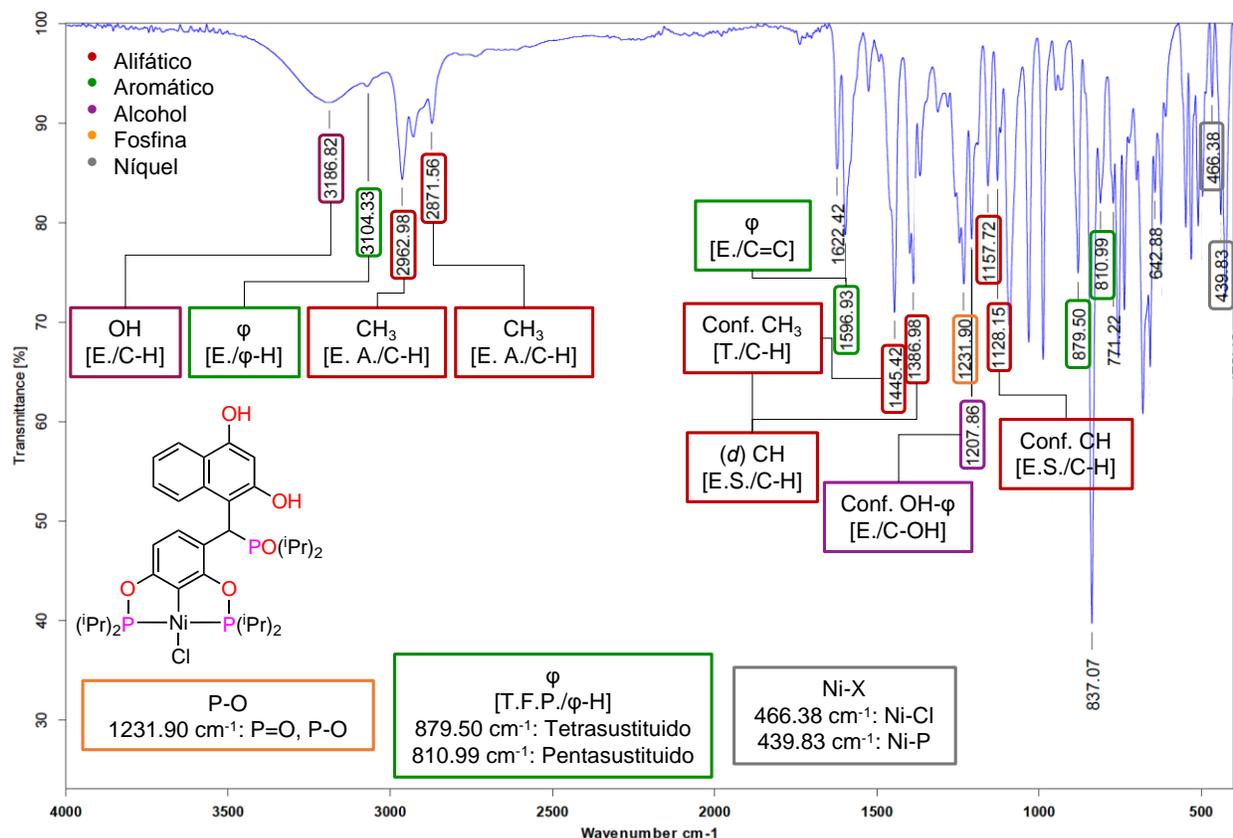


Figura IV-1 Espectro de IR de IIIb (FTIR-ATR)

Las bandas en el espectro debidas a las vibraciones de los enlaces alifáticos se encuentran marcadas en color rojo; las primeras dos aparecen en un número de onda de 2963 cm<sup>-1</sup> y 2872 cm<sup>-1</sup> las cuales se deben a los estiramientos asimétricos y simétricos de los enlaces C-H respectivamente y que sugieren la presencia de metilos en la molécula lo cual se confirma con las bandas debidas a las torsiones de los enlaces C-H que se encuentran en 1445 cm<sup>-1</sup> y 1387 cm<sup>-1</sup>; esta última banda se encuentra dobleteada debido a los estiramientos R<sub>2</sub>C-H lo cual sugiere la presencia de un metino lo cual se confirma con la banda de baja intensidad que aparece en 1158 cm<sup>-1</sup> y su hombro en 1128 cm<sup>-1</sup>. Con lo anterior se infiere la presencia del grupo isopropilo en la molécula.

Las vibraciones de los enlaces aromáticos generan una serie de bandas las cuales se resaltan en color verde en el espectro, para empezar se observa en 3014 cm<sup>-1</sup> una banda

de baja intensidad debida a los estiramientos de los enlaces C<sub>φ</sub>-H, desafortunadamente no se alcanzan a distinguir los sobretonos de estas vibraciones en la de región de 2000 cm<sup>-1</sup> a 1600 cm<sup>-1</sup> los cuales son útiles para elucidar el patrón de sustitución en los anillos aromáticos; en 1597 cm<sup>-1</sup> aparece la banda debida al estiramiento de los enlaces C<sub>φ</sub>=C<sub>φ</sub>; finalmente en la región del IR lejano se distinguen dos bandas debidas a las torsiones fuera del plano de los enlaces C<sub>φ</sub>-H las cuales fueron útiles para confirmar el patrón de sustitución de los anillos aromáticos, la banda de 880 cm<sup>-1</sup> es debida a un anillo tetrasustituido mientras que la de 811 cm<sup>-1</sup> a un anillo pentasustituido [159].

Tabla IV-3 Bandas características del espectro FTIR (ATR)

Banda [cm <sup>-1</sup> ]	Vibración	Observaciones
1445	Torsión C-H	Indica la presencia de grupos <i>gem</i> -dimetilo
1387	Estiramiento Simétrico C-H	Al presentar un doblete casi simétrico indica la presencia de un grupo <i>i</i> Pr.
880	Torsión fuera del plano C <sub>φ</sub> -H	Indica un anillo tetrasustituido
811	Torsión fuera del plano C <sub>φ</sub> -H	Indica un anillo pentasustituido
1208	Estiramiento C-OH	Confirma la presencia de un alcohol aromático
1232	Estiramientos P-O	Se encuentran solapadas dos bandas que corresponden al enlace sencillo y doble P-O
466	Estiramiento Ni-Cl	---
440	Estiramiento Ni-P	---

En cuanto a los heteroátomos, en la región del IR cercano se observa una banda ancha en  $3187\text{ cm}^{-1}$  la cual se resalta en color morado y es característica del grupo hidroxilo y se debe al estiramiento del enlace O-H, la presencia de este grupo se confirma por la banda en  $1208\text{ cm}^{-1}$  debida a los estiramientos del enlace  $\text{C}_\varphi\text{-OH}$  y debido a este número de onda característico se puede asegurar que se trata de un fenol. En un número de onda de  $1232\text{ cm}^{-1}$  se resalta en color anaranjado una banda ligeramente ancha y de baja intensidad, esto es probablemente debido al solapamiento de las bandas generadas por el enlace  $\text{P=O}$  (usualmente ancha) y el enlace  $\text{C}_\varphi\text{-O-P}$ . Finalmente en la región del IR lejano se resaltan en color plateado un par de bandas por debajo de los  $500\text{ cm}^{-1}$ , las cuales se deben a las vibraciones de los enlaces metálicos; en este caso particular la banda de  $466\text{ cm}^{-1}$  se atribuye al estiramiento del enlace Ni-Cl mientras que la que se encuentra en número de onda de  $440\text{ cm}^{-1}$  es debida al estiramiento de los enlaces Ni-P. En la **Tabla IV-3** se muestran las bandas características del espectro.

#### b) Espectro de RMN- $^1\text{H}$

En la **Figura IV-2** se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  en el cual se puede apreciar que el número, la posición de las señales y su integración concuerdan con la molécula propuesta.

En un desplazamiento químico de  $12.06\text{ ppm}$  se puede observar la señal más desprotegida del espectro correspondiente al hidrógeno 18 que fue asignada a uno de los grupos hidroxilo por la forma y desplazamiento de la señal. En la región del espectro que comprende entre las  $6\text{ ppm}$  y las  $8.5\text{ ppm}$  se pueden observar las señales de los protones aromáticos de la molécula los cuales se explican a continuación.

La señal para el hidrógeno asignado como 25 se presenta con una multiplicidad *dd* y encuentra en un desplazamiento químico de  $8.17\text{ ppm}$ , presenta una constante de acoplamiento a 3 enlaces de distancia de  $8.2\text{ Hz}$  con el hidrógeno 26 y una constante de acoplamiento a 4 enlaces de distancia de  $1.2\text{ Hz}$  con el hidrógeno 27. En un desplazamiento químico de  $8.05\text{ ppm}$  aparece una señal con multiplicidad *d*, la cual

corresponde al hidrógeno asignado como 28. En 7.39 ppm aparece una señal con multiplicidad *td* la cual corresponde al hidrógeno 27 y presenta 3 constantes de acoplamiento; con los hidrógenos 28 y 26, a 3 enlaces de distancia tienen un valor de 8.5 Hz y 6.7 Hz respectivamente, mientras que a 4 enlaces de distancia se acopla con el hidrógeno 25. A 7.25 ppm sin una multiplicidad definida debido al solapamiento con la señal residual del disolvente, aparece la señal que corresponde al hidrógeno 26. La señal que corresponde al hidrógeno 23 aparece con una multiplicidad *s* en un desplazamiento químico de 6.74 ppm; las señales anteriores corresponden al fragmento del naftoresorcinol en la molécula. La señal del hidrógeno 6 aparece con una multiplicidad *d* en un desplazamiento químico de 7.82 ppm y una constante de acoplamiento a 3 enlaces de distancia de 8.5 Hz con el hidrógeno 1 que se encuentra a un desplazamiento químico de 6.39 ppm; ambos hidrógenos corresponden al fragmento arilo del POCOP.

En la parte alifática del espectro se puede observar en un desplazamiento químico de 5.40 ppm la señal que corresponde al hidrógeno 7 con una multiplicidad *d* y una constante de acoplamiento de 14.4 Hz debido al acoplamiento con el átomo de fósforo. Las señales que corresponden a los metinos de los isopropilos tanto de la fracción coordinante del POCOP como del fósforo unido al carbono quiral de la molécula se encuentran en un intervalo de desplazamiento químico de 2.17 ppm a 2.60 ppm y sin una multiplicidad definida debido al solapamiento de señales. Finalmente las señales correspondientes a los metilos de los isopropilos aparecen en un intervalo de desplazamiento químico de 0.91 ppm a 1.60 ppm de nuevo sin una multiplicidad definida por el solapamiento de las señales.

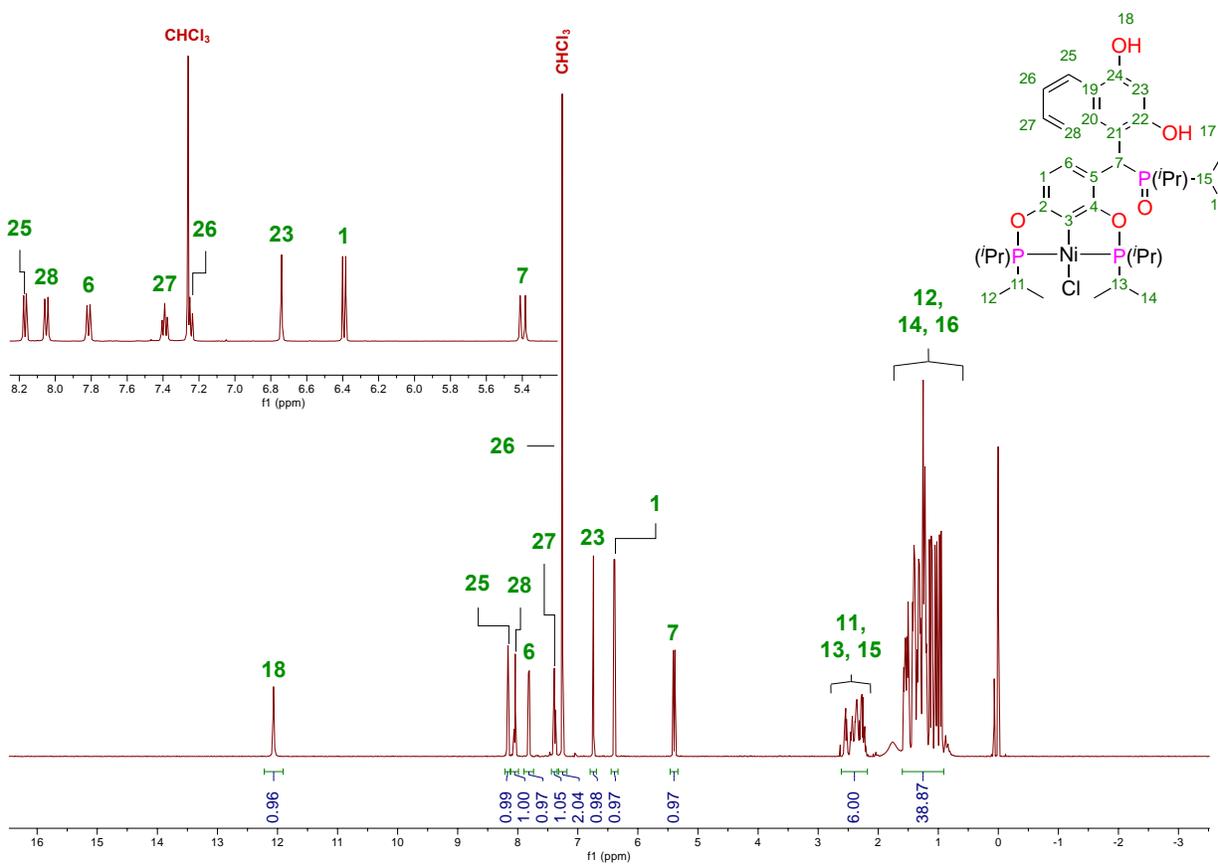


Figura IV-2 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de IIIb (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C)

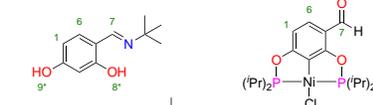
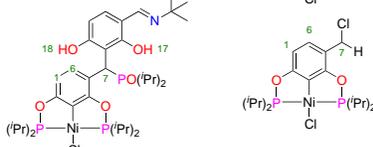
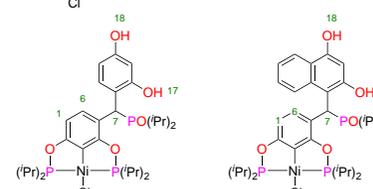
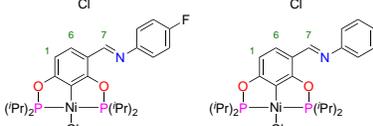
En la **Tabla IV-4** se resumen los desplazamientos químicos para las señales de hidrógenos selectos de la serie de complejos sintetizada. Para el hidrógeno 1 en el primer grupo de compuestos (**DHTBI, Ia y Ib**) se observa un desplazamiento hacia mayores ppm una vez hidrolizada la imina y coordinado el Ni, además entre **Ia** y **Ib** se aprecia un efecto de protección al formase el producto de adición debido a un incremento en la densidad electrónica en la molécula. En el segundo grupo de compuestos (**II, IIIa y IIIb**) ocurre un efecto de protección con la adición de polifenoles en comparación con la adición del cloruro; en cuanto al cambio del sustrato de la S<sub>E</sub>Ar de resorcinol a naftoresorcinol se observa que no provoca una diferencia significativa en el  $\delta$ . Para el tercer grupo de compuestos (**IVa y IVb**) se nota el efecto de desprotección más fuerte de la serie debido probablemente a la anilina fluorada empleada para funcionalizar al aldehído; además la anilina con un flúor tiene un efecto atractor similar al de la anilina sustituida con el grupo trifluorometilo.

Se nota que el hidrógeno 6 se ve directamente afectado por el grupo sustituyente del anillo aromático ya que en comparación con el hidrógeno 1, este sufrió un efecto de desprotección con un desplazamiento de aproximadamente 1 ppm. En el primer grupo de compuestos al igual que para el hidrógeno 6, se observa un efecto de desprotección con la coordinación del centro metálico. En el segundo grupo de compuestos ocurre un efecto de desprotección con la unión de los polifenoles en comparación con el halógeno, el motivo es probablemente la formación de interacciones intramoleculares con uno de los grupos hidroxilo. En el tercer grupo de compuestos se observa un efecto de desprotección similar al que ocurre en el hidrógeno 1, con lo cual se puede confirmar que los átomos de flúor en las anilinas empleadas tienen un fuerte efecto atractor sobre la molécula.

Tabla IV-4 Desplazamientos químicos para hidrógenos selectos

Compuestos	$\delta$ [ppm]				
	H-1	H-6	H-7	H-8*/H-17	H-9*/H-18
DHTBI*	6.18	7.17	8.35	14.62	9.91
Ia	6.50	7.56	10.15	---	---
Ib	6.34	7.60	5.82	15.06	12.46
II	6.48	7.59	5.41	---	---
IIIa	6.38	7.72	4.57	N.V.	11.04
IIIb	6.39	7.82	5.40	N.V.	12.06
IVa	6.67	7.82	8.68	---	---
IVb	6.55	7.84	8.58	---	---

N.V. No Visible

El hidrógeno 7 es el más característico en la serie de compuestos ya que su  $\delta$  es un indicativo directo del grupo funcional que sustituye al arilo en la posición 1, por este motivo se nota una distribución tan heterogénea en los  $\delta$ . Para el grupo de compuestos con iminas directamente enlazadas (**DHTBI**, **IVa** y **IVb**), la señal se desplaza a menores ppm con una imina sustituida por un grupo electrónicamente rico como en **DHTBI**, mientras que con iminas electroattractoras la señal sufre un desplazamiento a mayores

ppm. Para el complejo **la** la señal se desplaza a mayores ppm debido al grupo aldehído, mientras que para el resto de compuestos se observa un efecto de protección.

Finalmente para los hidrógenos de los grupos hidroxilo se nota una diferencia clara en el  $\delta$  debido probablemente a la formación de interacciones intramoleculares con átomos electroattractores, lo cual provoca un desplazamiento hacia mayores ppm (entre 14 ppm y 15 ppm aproximadamente), además dichas interacciones provocan deformaciones en la señal como ensanchamiento y disminución de la intensidad a tal punto que algunas no se alcanzan a apreciar en los espectros como para los complejos **IIla** y **IIlb**, tales deformaciones fueron de utilidad para la asignación de ambas señales; adicionalmente se observa de nuevo un efecto de desprotección con la coordinación del metal.

### c) Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

En la **Figura IV-3** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  en el cual se pueden apreciar las señales correspondientes a la molécula propuesta en los desplazamientos químicos adecuados las cuales fueron asignadas con ayuda de los experimentos de RMN-2D HSQC y HMBC.

Las señales más desplazadas en el espectro aparecen en 168.21 ppm 164.89 ppm las cuales corresponden a los carbonos cuaternarios unidos a oxígeno en posición *orto* al fragmento donador central del complejo POCOP, los cuales fueron asignados como 4 y 2 respectivamente. Las dos señales que se observan en un desplazamiento químico de 154.14 ppm y 153.36 ppm corresponden a los dos carbonos cuaternarios enlazados al grupo hidroxilo en el fragmento del naftoresorcinol, las cuales corresponden a los carbonos asignados como 22 y 24.

En la parte superior izquierda de la figura se presenta una expansión del espectro desde 105 ppm hasta 135 ppm en la cual se puede observar con mayor claridad las señales que ahí aparecen. En un desplazamiento químico de 134.02 ppm aparece una señal de baja intensidad que corresponde al carbono cuaternario 20. A 131.53 ppm se observa la

señal que corresponde al carbono 6 el cual se encuentra en posición *para* al carbono donador central. En 127.11 ppm aparece la señal correspondiente al carbono 27. En 124.41 ppm se encuentra la señal que corresponde al carbono 3 con una multiplicidad *d* y una constante de acoplamiento a dos enlaces de distancia de 21.4 Hz debida al acoplamiento a larga distancia con los átomos de fósforo de la fracción coordinante del POCOP. En un desplazamiento químico de 123.28 ppm se encuentra la señal del carbono 25. Mientras que entre 121.42 ppm y 121.90 ppm aparecen las señales que corresponden a los carbonos 28, 26, 21; respectivamente. La señal correspondiente al carbono cuaternario *ipso* al carbono quiral aparece con baja intensidad en un desplazamiento químico de 115.25 ppm. La señal correspondiente al carbono cuaternario asignado como 19 aparece en 108.86 ppm. En un desplazamiento químico de 107.28 ppm se observa la señal correspondiente al carbono 1. Finalmente en un desplazamiento químico de 104.89 ppm se observa la señal del carbono aromático 23, el cual es el más protegido por los efectos electrónicos.

En la parte alifática del espectro se puede observar una señal con una multiplicidad *d* en un desplazamiento químico de 35.25 ppm con una constante de acoplamiento a un enlace de distancia de 55.60 Hz debida al acoplamiento con el átomo de fósforo, la cual corresponde al carbono quiral de la molécula asignado como 7. Entre 25.15 ppm y 30.19 ppm aparecen una serie de señales solapadas las cuales corresponden a los metinos de los isopropilos asignados como 11, 13 y 15; en esta serie de señales se puede apreciar que no hay una diferencia significativa entre los diferentes grupos de metinos a pesar de tratarse de una molécula en la cual se indujo la ruptura de la simetría mediante una modificación estructural (funcionalización en la posición *meta*). Finalmente, entre 15.63 ppm y 18.23 ppm se observa otra serie de señales la cual corresponde a los metilos de los isopropilos asignados como 12, 14 y 16; en esta última serie de señales se aprecia el mismo efecto que en la anterior por lo cual se puede concluir que la ruptura de simetría en el esqueleto del complejo POCOP influye de forma poco significativa en los efectos electrónicos en la molécula.

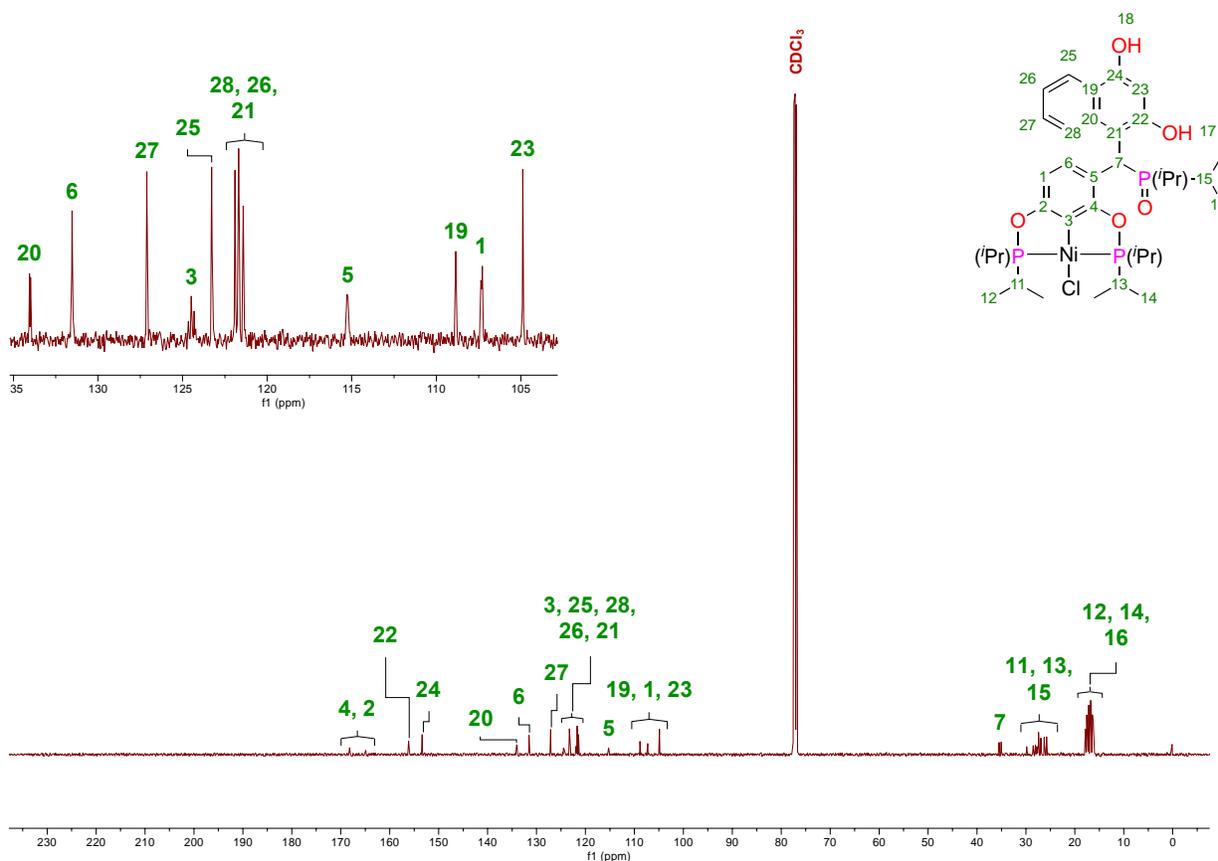


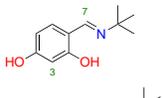
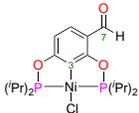
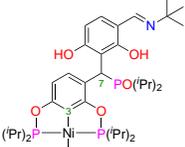
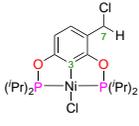
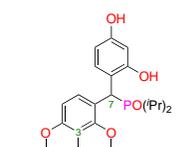
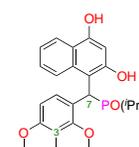
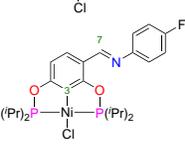
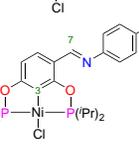
Figura IV-3 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de IIIb ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 25 °C)

En la **Tabla IV-5** se muestran los  $\delta$  para los carbonos más representativos de la serie de complejos sintetizados. Para carbono 3 que corresponde al átomo enlazado directamente al centro metálico se observa un efecto de desprotección al formarse el enlace metal-carbono debido a la demanda electrónica, se observa también que la formación de productos de adición tiene un efecto de protección en comparación con el complejo **la**, en el caso de la funcionalización con iminas electroattractoras se observa un ligero desplazamiento hacia mayores ppm por el efecto de desprotección que provocan los átomos de flúor.

Finalmente se muestra el carbono 7, cuyo  $\delta$  es indicativo del grupo funcional que se encuentra en la molécula y de nuevo, este es el motivo por el cual los valores de  $\delta$  son tan heterogéneos. Para el grupo de las iminas se observa un ligero efecto de desprotección para el compuesto **DHTBI** en comparación con las anilinas fluoradas, esto probablemente debido a que en el segundo caso el átomo de carbono se encuentra más

protegido por la presencia del fenilo en comparación con el *tert*-Butilo del primer caso. El carbono del compuesto **1a** se encuentra ligeramente protegido en comparación con el  $\delta$  teórico para los aldehídos  $\alpha$  sustituidos por un grupo fenilo (191.8 ppm), esto se debe probablemente al resto de grupos sustituyentes en el arilo. Para el resto de los compuestos que corresponden a productos de adición, el carbono 7 es de tipo alifático y se observa que los polifenoles en **IIIa** y **IIIb** provocan un efecto de protección en comparación con la anilina en **1b** o el cloruro de **II**.

Tabla IV-5 Desplazamientos químicos para carbonos selectos

Compuestos	$\delta$ [ppm]			
	C-3	C-7		
DHTBI	103.02	159.92		
1a	126.61	188.48		
1b	N.V.	55.15		
II	124.72	48.07	N.V. No Visible	
IIIa	124.63	40.67		
IIIb	124.41	35.25		
IVa	126.91	156.35		

#### d) Espectro de RMN-<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}

En la **Figura IV-4** se muestra el espectro de RMN-<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} en el cual se pueden apreciar tanto las señales correspondientes a los átomos de fósforo de la molécula (de las cuales se observan dos tipos), así como comprobar la pureza del compuesto. El primer tipo de señal se observa en un desplazamiento químico de 67.29 ppm típico de los óxidos de fosfina terciarios, aparece una señal intensa con multiplicidad s la cual corresponde al átomo de fósforo asignado como C, el cual se encuentra enlazado al carbono quiral y está electrónicamente protegido; el desplazamiento químico concuerda con lo reportado en la literatura para este tipo de átomos de fósforo.

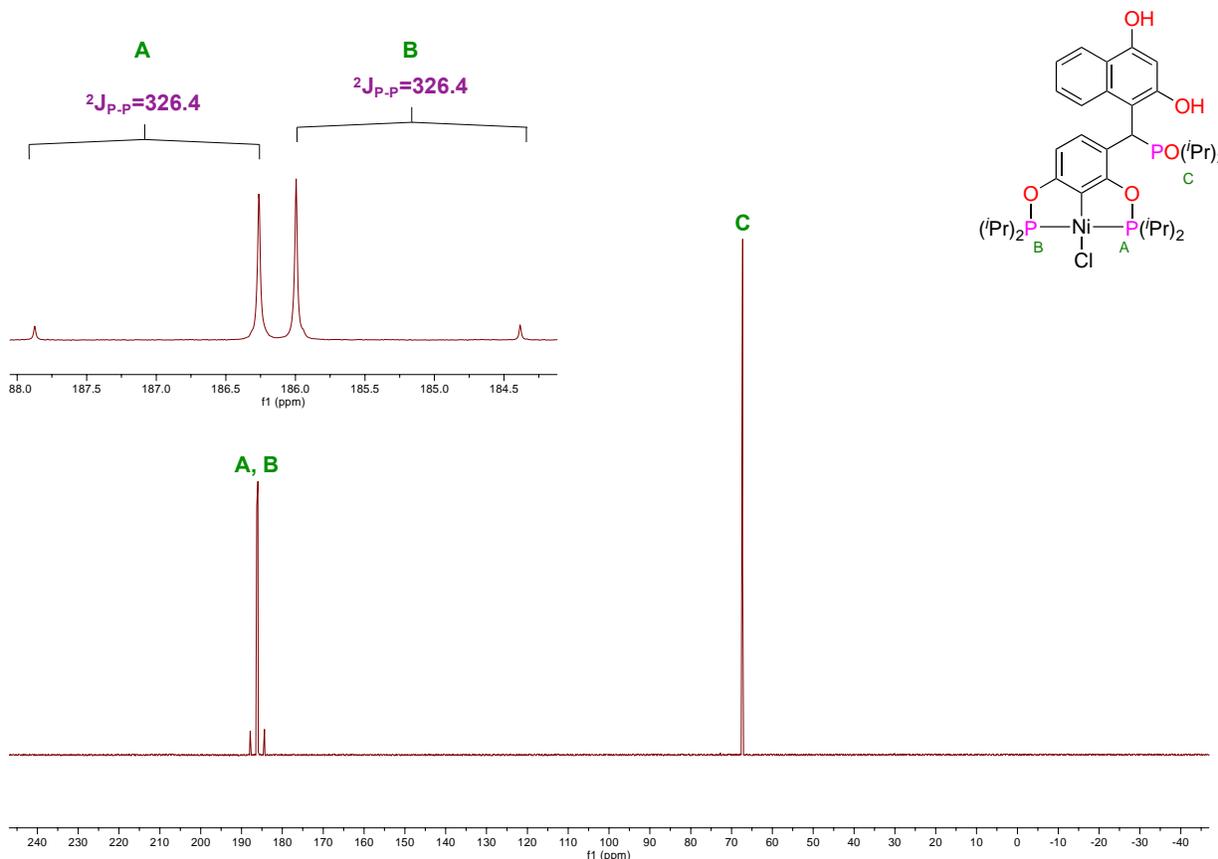


Figura IV-4 Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de IIIb ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz, 25 °C)

El segundo tipo de señales se observa en la expansión del espectro presentada en la parte superior izquierda de la figura en la cual se puede apreciar un sistema de espín del tipo AB con la característica particular de presentar el efecto techo común en espectros de segundo orden. Para este conjunto de señales en un desplazamiento químico de 187.07 ppm típico de fosfinitos unidos a un metal, aparece una señal con multiplicidad  $d$  correspondiente al fósforo asignado como B mientras que a un desplazamiento químico de 185.19 ppm aparece otra señal con multiplicidad  $d$  correspondiente al fósforo asignado como A, ambos con una constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}}=326.4$ .

En la **Tabla IV-6** se muestran de forma resumida los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para los átomos de fósforo; para ilustrar lo anterior, en la **Figura IV-5** se muestran los espectros de  $^{31}\text{P}$  apilados. Se observa que las  $^2J_{\text{P-P}}$  para el sistema AB se mantienen aproximadamente constantes a lo largo de la serie ya que los sustituyentes de los átomos de fósforo no están cambiando; también se observa una

diferenciación entre los dos átomos de fósforo que son parte del metalaciclo debido a la ruptura de la simetría por el sustituyente en la posición *-meta*, las interacciones intramoleculares del fósforo A con dichos sustituyentes provocan un efecto de desprotección haciendo que la señal de este átomo se desplace hacia mayores ppm en comparación con el fósforo B.

Como se puede ver en la **Figura IV-5** el primer grupo de compuestos se observa que el complejo **la** está sufriendo un efecto de desprotección en comparación con el complejo **lb** debido al carbonilo que atrae mayor densidad electrónica. En el segundo grupo se observa un ligero efecto de protección para los complejos funcionalizados con polifenoles en comparación con el funcionalizado con cloruro. El tercer grupo de compuestos presentan señales bastante ácidas solo por debajo de las del complejo **la** debido probablemente a la interacción con los átomos de flúor que abstraen densidad electrónica fuertemente, aunque entre ellos no se nota una diferencia significativa por lo cual se puede decir que el grupo sustituyente no influye. Finalmente se observa que, para los complejos con una fosfina terciaria oxidada en su estructura, el fósforo C se encuentra aproximadamente en un  $\delta$  similar, a excepción del complejo **II** en el cual se observa un efecto de protección.

Tabla IV-6 Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de átomos de fósforo

Compuesto	$\delta$ [ppm] ( $^2J_{P-P}$ [Hz])		
	A	B	C
la	193.67 (325.3)	189.88 (326.3)	---
lb	185.30 (324.7)	183.18 (325.1)	66.60
II	188.04 (327.0)	186.27 (326.7)	54.17
IIIa	186.16 (324.9)	184.18 (326.1)	65.12
IIIb	187.07 (326.4)	185.19 (326.4)	67.29
IVa	190.13 (330.0)	187.69 (330.7)	---
IVb	190.71 (326.7)	187.97 (326.7)	---

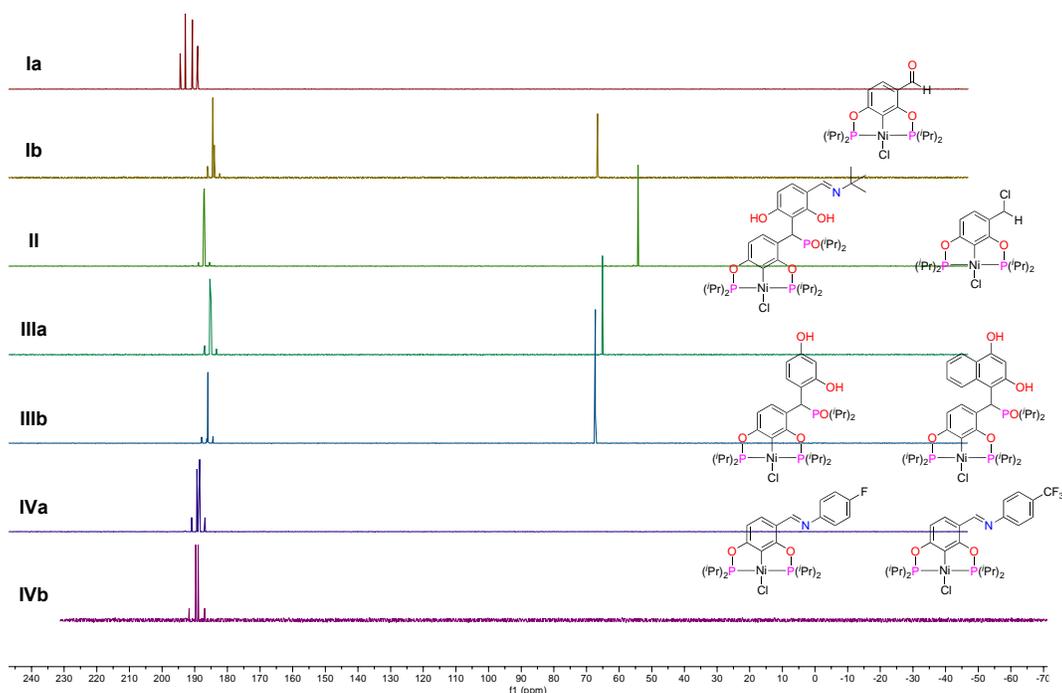


Figura IV-5 Análisis conjunto de los espectros de  $^{31}\text{P}$  de la serie de compuestos sintetizados

### e) Espectro de masas (DART<sup>+</sup>)

En la **Figura IV-6** se presenta el espectro de masas del complejo **IIIb** obtenido mediante la técnica DART en el cual se aprecia una serie de señales las cuales concuerdan con el patrón de fragmentación predicho y explican la estructura propuesta; por simplicidad únicamente se mencionarán las señales que corresponden al ion molecular y al pico base.

A la molécula propuesta le corresponde un ion molecular  $[\text{M}]^{++}$  con relación masa/carga ( $m/z$ ) de 738 u el cual no se aprecia en el espectro, sin embargo en  $m/z$  de 739 u aparece una señal que corresponde a la especie formada por el ion molecular unido a un protón  $[\text{M}+1]^{+}$ , mientras que la señal en  $m/z$  741 u se explica por la abundancia isotópica del átomo de cloro. El pico base (P.B.) del espectro aparece en una  $m/z$  de 154 u, el cual corresponde a la especie formada por una pérdida de 584 u de acuerdo con la regla de Stevenson, tras la deshidratación de uno de los alcoholes en el fragmento del naftoresorcinol y la ruptura de los enlaces del carbono 7 con el fósforo C y el carbono 5.

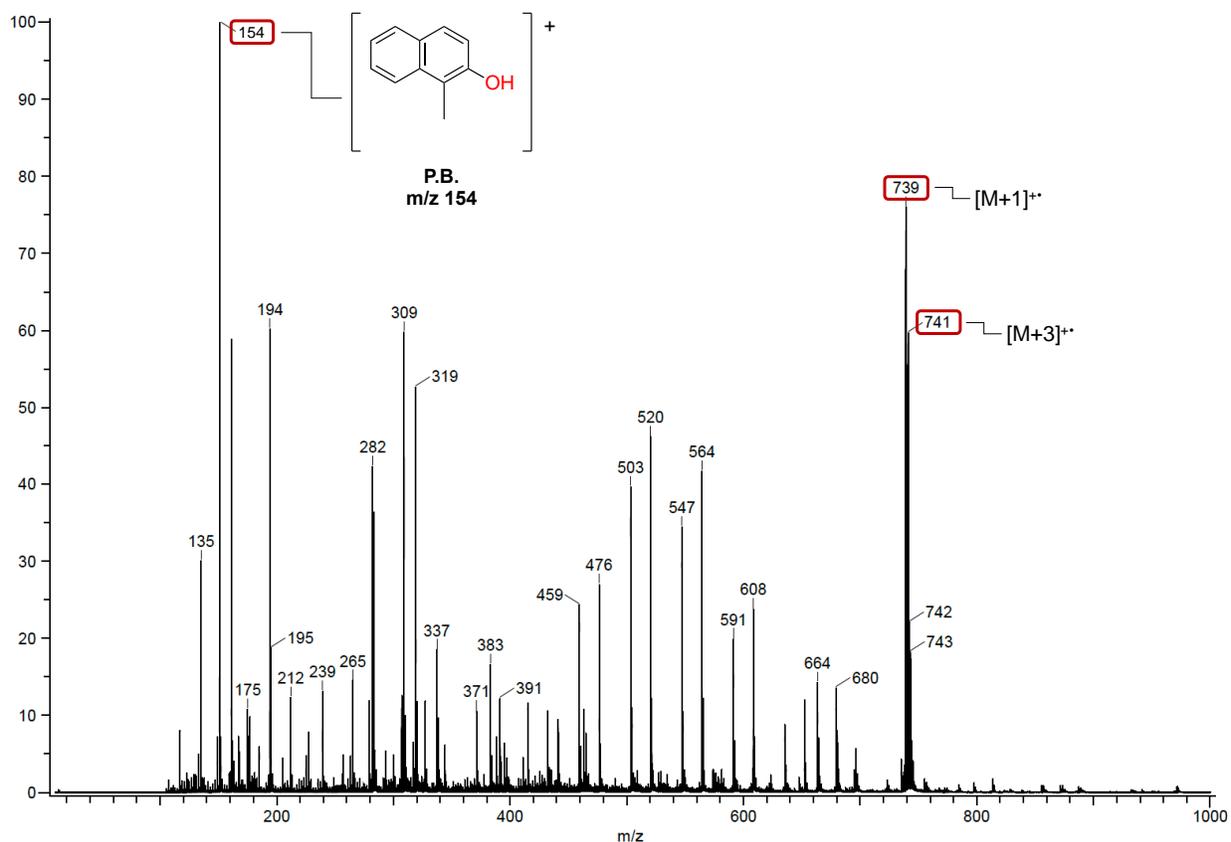


Figura IV-6 Espectro de masas de IIIb (DART<sup>+</sup>)

El mecanismo de fragmentación propuesto para la formación de la especie IV correspondiente al P.B. del espectro a partir del  $[M]^+$  tiene lugar en tres pasos y se muestra en la **Figura IV-7**. Tras la formación del ion-radical por la pérdida de un  $e^-$  en la ionización, en el primer paso la especie I sufre una ruptura homolítica a través de una transposición de hidrógeno en el enlace  $\delta$  al átomo de fósforo, esto provoca la pérdida de 134 u por la especie neutra  $[HPO(iPr)_2]$  y la formación del ion-radical II de  $m/z$  604 u. En el segundo paso, la especie II sufre una deshidratación por una transposición de hidrógeno en el enlace  $\delta$  al grupo hidroxilo en el fragmento del naftoresorcinol lo cual provoca una pérdida de 18 u y se forma el ion-radical III con  $m/z$  586 u. Finalmente, en el tercer paso la especie III sufre una ruptura bencílica en el enlace  $\beta$  al fragmento naftoresorcinol perdiendo 432 u por el radical  $[C_6HNiCl(PO(iPr)_2)_2]$  lo cual produce a la especie IV de  $m/z$  154 u que corresponde al P.B. del espectro. Adicionalmente se puede

observar que todos los fragmentos generados siguen la regla de paridad de las fragmentaciones.

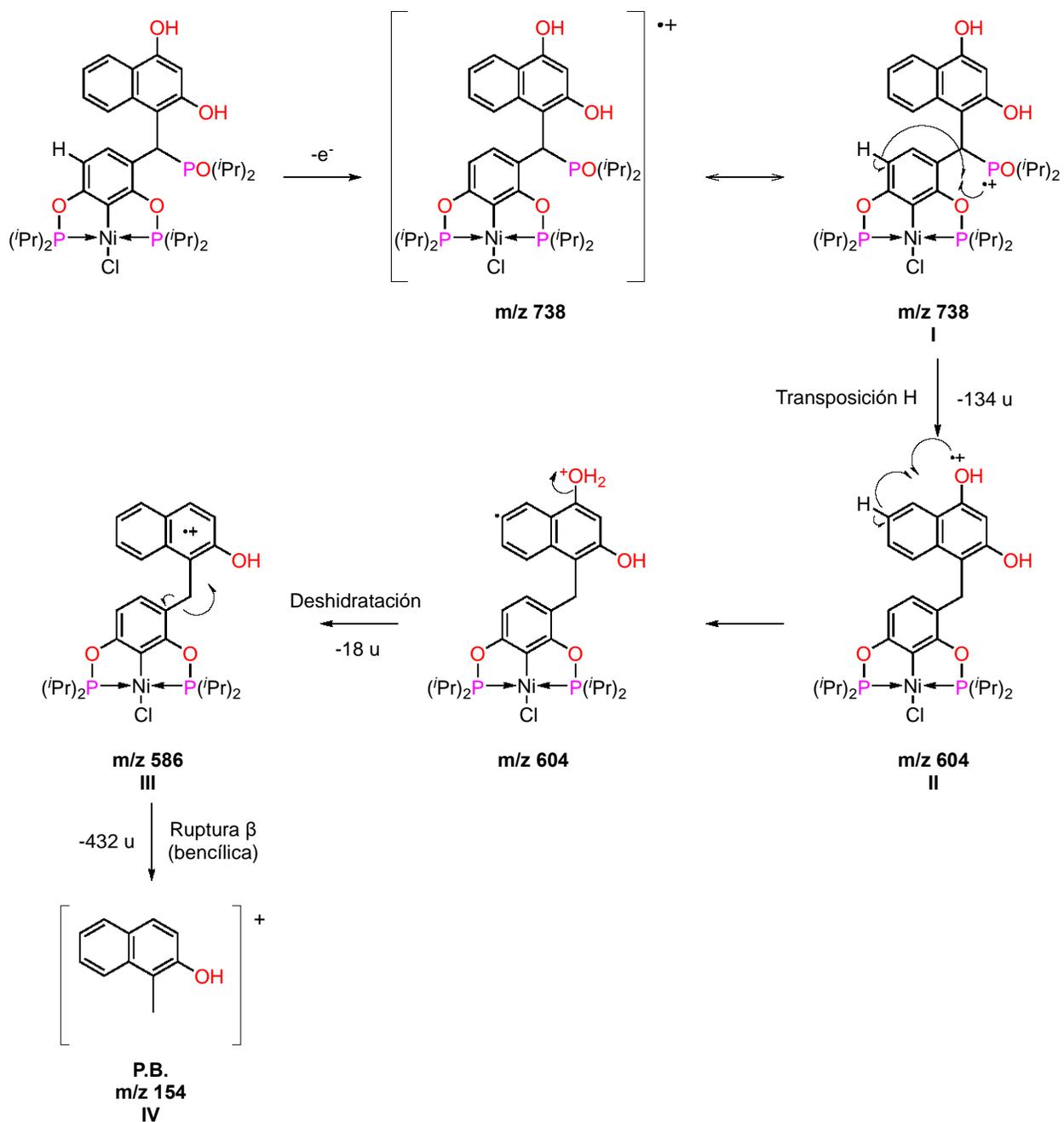


Figura IV-7 Mecanismo de fragmentación propuesto

#### f) Análisis elemental

En la **Tabla IV-7** se presenta el análisis elemental correspondiente a la serie de complejos sintetizados, los valores se presentan de la siguiente manera Valor

experimental  $\pm$  Sesgo porcentual (Valor teórico). Se observa que la mayoría de los complejos (a excepción del II y IVb) presentan un sesgo porcentual  $< 0.4\%$ , lo cual indica porcentajes de pureza aceptables.

Tabla IV-7 Análisis elemental

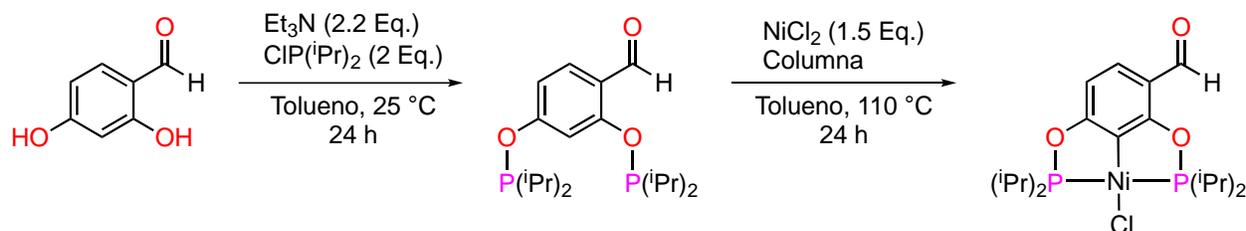
Compuesto	N [%]	C [%]	H [%]
Precursor	7.23 $\pm$ 0.28(7.25)	68.10 $\pm$ 0.39(68.37)	7.77 $\pm$ 0.64(7.82)
Ia	---	49.32 $\pm$ 0.18(49.23)	6.71 $\pm$ 0.45(6.74)
Ib	1.92 $\pm$ 6.08(1.81)	56.00 $\pm$ 0.11(55.94)	7.81 $\pm$ 1.56(7.69)
II	---	51.39 $\pm$ 5.46(48.73)	7.88 $\pm$ 7.07(7.36)
IIIa	---	54.58 $\pm$ 1.11(53.98)	7.34 $\pm$ 0.41(7.31)
IIIb	---	56.82 $\pm$ 0.00(56.82)	7.05 $\pm$ 0.42(7.08)
IVa	2.58 $\pm$ 2.38(2.52)	53.95 $\pm$ 0.02(53.94)	6.36 $\pm$ 0.32(6.34)
IVb	2.45 $\pm$ 6.06(2.31)	50.93 $\pm$ 1.07(51.48)	5.91 $\pm$ 1.55(5.82)

V.E.  $\pm$  S.P. (V.T.)

### 3. Análisis de la reactividad

En esta sección se explica detalladamente las observaciones experimentales que se realizaron en torno a la reactividad del grupo aldehído del complejo **Ia**. Inicialmente se intentó una síntesis directa del complejo **Ia** como se muestra en el **Esquema IV-1** obteniendo un rendimiento de 9 %, por este motivo se decidió realizar la síntesis como se muestra en la **Reacción IV-1** (on page 33) obteniendo rendimientos mucho más altos.

Tras realizar ambas reacciones se encontró que la activación del enlace C—H necesaria para llevar a cabo la ciclometalación se ve favorecida por grupos donadores de densidad electrónica, es por esto por lo que en la síntesis directa el rendimiento disminuye de una forma tan drástica y por lo tanto es necesario funcionalizar el aldehído mediante una reacción de condensación para formar la imina correspondiente.



Esquema IV-1 Síntesis directa de IIIb

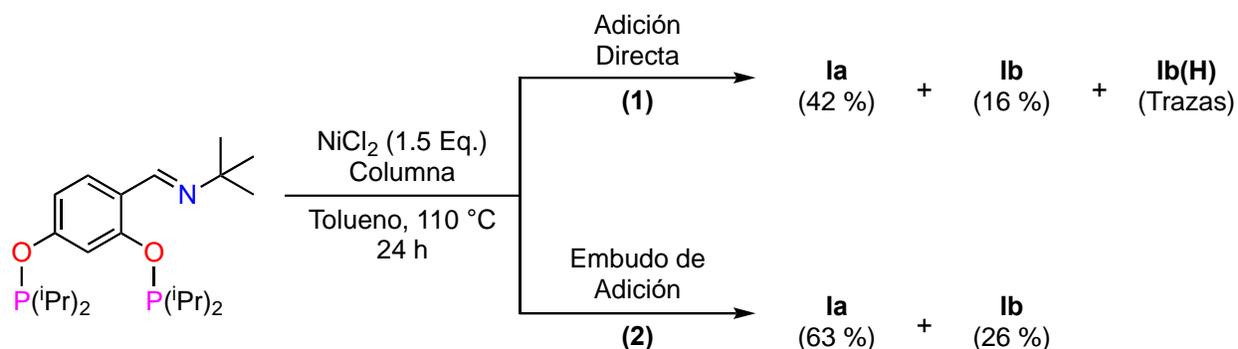
Al realizar una cromatografía en columna del crudo de la **Reacción IV-1** (on page 33) se encontró que la imina formada estaba sufriendo una hidrólisis debido a la acidez de la fase estacionaria, es por esta razón que el complejo **la** se obtuvo en la forma de aldehído y no de imina. Por otro lado se observó que el complejo **lb** resiste la hidrólisis lo cual permite obtenerlo en la forma de imina, esto debido probablemente a una estabilización electrónica en el compuesto. Aunque el complejo **lb** es más estable ante la hidrólisis, fue posible la obtención del producto hidrolizado en cantidades no cuantificables.

Ya que los complejos **la** y **lb** se obtenían con rendimientos bajos se exploraron diversos factores que pudieran contribuir a esto, finalmente se observó la formación de sólidos insolubles en el matraz de reacción tras la metalación; se piensa que dichos sólidos interfieren con el proceso de formación del complejo ya que disminuye la disponibilidad del metal para la activación del enlace C—H en el fosfinito, afectando el rendimiento final.

De esta manera, una vez formado el fosfinito se modificó la forma de adicionar el precursor metálico desarrollando dos métodos de síntesis para la obtención de los complejos **la** y **lb**, los cuales se muestran en el **Esquema IV-2**. En la metodología 1 tras terminar la filtración por cánula se adicionaba el  $\text{NiCl}_2$  directamente a la disolución

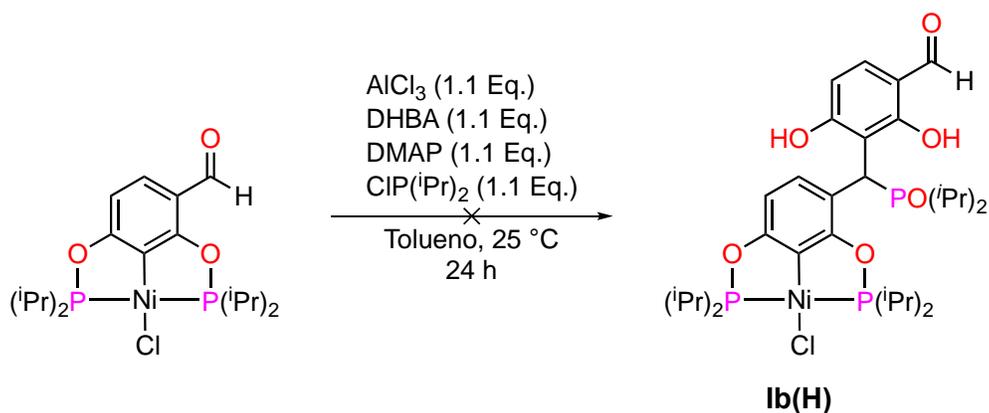
fosfinito/tolueno que se encontraba en agitación formándose una disolución heterogénea de color verde, es importante mencionar de sólidos no identificados. Finalmente tras realizar la separación por cromatografía en columna se observaban 3 productos, el complejo **la** (42 %), su producto de adición **lb** (16 %) y el producto de adición hidrolizado **lb(H)** (Trazas); como se puede ver la reacción no tenía buenos rendimientos lo cual se atribuye a la disminución de la disponibilidad del Ni (II) debido probablemente a la formación de sales insolubles.

Mientras que en la metodología 2 el  $\text{NiCl}_2$  se adicionaba en el matraz Schlenk el cual posteriormente se conectaba a un embudo de adición de presión compensada y este sistema se colocaba bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , posteriormente se agregaban 20 mL de tolueno al embudo de adición y se goteaban con un flujo de 1 gota cada 5 segundos y agitación suave para formar una suspensión de  $\text{NiCl}_2$ /tolueno de color anaranjado. Posteriormente para retirar las sales formadas como subproducto de la obtención del fosfinito, se realizaba una filtración por cánula de esta disolución hacia el embudo de adición. Una vez que la disolución de fosfinito se tenía en el embudo, se adicionaba a la suspensión de  $\text{NiCl}_2$ /tolueno bajo agitación media, con un flujo de 1 gota cada 10 segundos. Durante el reflujo el color de la disolución se volvía ámbar, y sólo tras realizar la filtración se podían observar trazas de sólidos insolubles de color verde en el fondo del matraz. Como se ya se mencionó, tras la purificación mediante cromatografía en columna, el rendimiento del complejo **la** (63 %) y su producto de adición **lb** (26 %) incrementa considerablemente además vale la pena mencionar que no se observa la formación del producto de adición hidrolizado **lb(H)**. Lo anterior se atribuye a una mayor disponibilidad de Ni (II) ya que una adición gradual del fosfinito permite que este reaccione completamente con el precursor de níquel, impidiendo la formación de sales insolubles y desplazando el equilibrio hacia los productos.



Esquema IV-2 Metodologías para la síntesis de la y lb

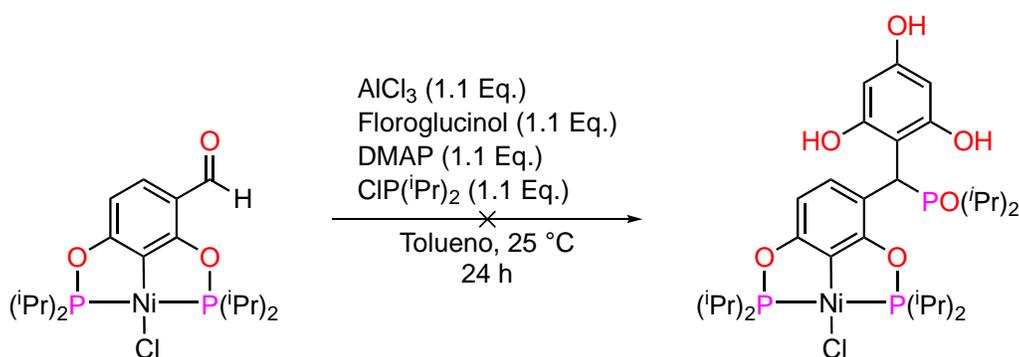
Una vez identificada la formación de productos de adición, se propuso la obtención directa del complejo **lb(H)** a partir de **la** tal como se muestra en el **Esquema IV-3**. Tras realizar la purificación del crudo de reacción se encontró que el complejo **lb(H)** no se había formado, en su lugar se obtuvo el complejo **II** tal como se mostró en la **Reacción IV-2** (en la en la página 34). Ya que el sustrato empleado (DHBA) para la sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) contenía grupos activantes y desactivantes se decidió probar la síntesis con el resorcinol ya que es un fragmento menos complejo en el cual únicamente hay grupos activantes.



Esquema IV-3 Propuesta de síntesis para la obtención de lb(H)

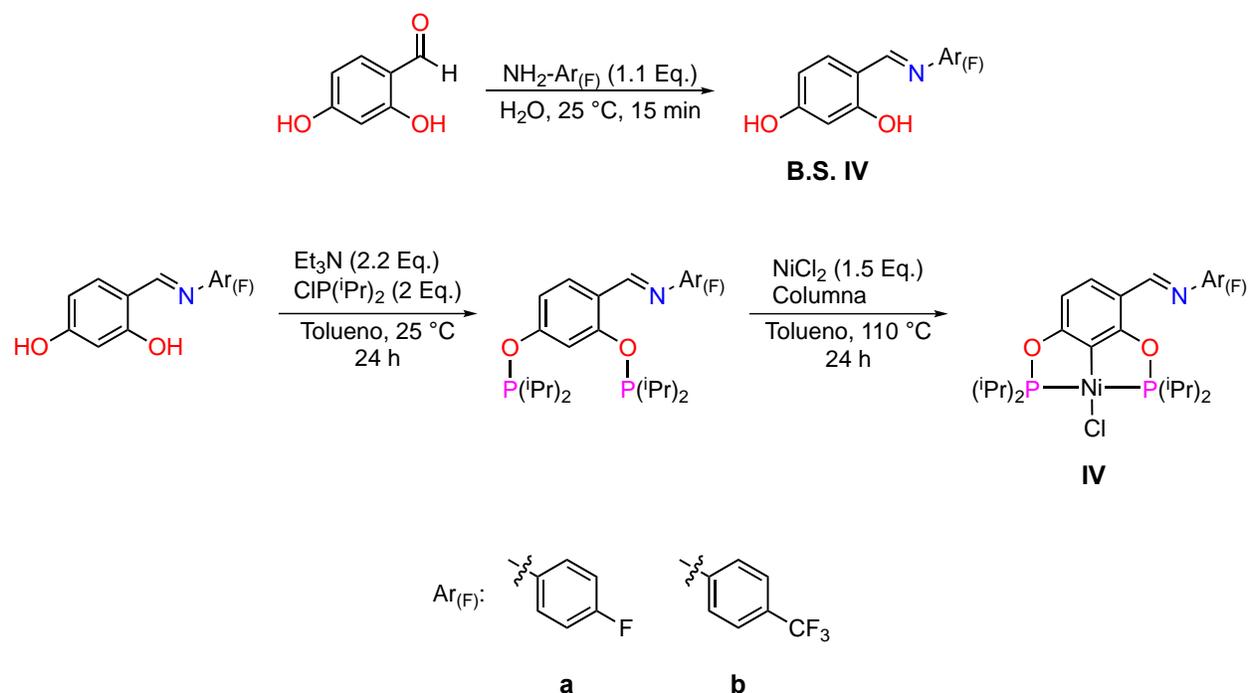
Debido a lo observado con la formación de **lb**, inicialmente se pensó que la  $S_{EAr}$  tendría lugar en la posición 2 del sustrato; pero al realizar la síntesis con el resorcinol, mediante RMN- $^1\text{H}$  se encontró que la sustitución se estaba dando en la posición 4 del anillo. Al repetir la síntesis empleando como sustrato naftoresorcinol, se confirmó mediante RMN- $^1\text{H}$  que la sustitución tenía lugar en la misma posición por lo cual se propuso como posible

explicación la combinación de efectos estéricos y electrónicos. Finalmente, se decidió probar esta síntesis empleando floroglucinol como sustrato de la  $S_EAr$  tal como se muestra en el **Esquema IV-4** ya que en este compuesto la posición donde se sospechaba que estaba ocurriendo la sustitución no está disponible y el resultado de la reacción proporcionaría evidencia suficiente para confirmar o descartar la propuesta anterior. Ya que tras la purificación únicamente se pudo recuperar la materia prima (complejo **la**), se tuvo evidencia contundente para confirmar que la sustitución estaba ocurriendo en la posición propuesta. De acuerdo con las observaciones realizadas hasta el momento, se puede afirmar que el aldehído en el complejo **la** se puede funcionalizar al emplearlo como electrófilo en reacciones de  $S_EAr$  y usando como sustrato nucleófilos con sustituyentes activantes no impedidos.



Esquema IV-4  $S_EAr$  con floroglucinol como sustrato

Finalmente, ya que se había realizado la síntesis del complejo **la** a partir de una imina se decidió sintetizar un complejo tipo pinza sustituido con una base de Schiff puesto que estas han probado tener actividad biológica en diversas áreas. Se siguió una metodología similar a la de la **Reacción IV-1** (en la en la página 33) realizando una síntesis en dos pasos como se muestra en el **Esquema IV-5**; en el primer paso se sintetizó la Base de Schiff a través de una condensación entre el grupo aldehído del DHBA y la anilina fluorada correspondiente. Posteriormente, se formó el fosfinito y se realizó la metalación; la purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna y se obtuvieron los complejos **IVa** y **IVb** con rendimientos de 23 % y 18 % respectivamente.



Esquema IV-5 Síntesis tradicional de IVa y IVb

Ya que por el método tradicional se obtenían bajos rendimientos, se decidió realizar la síntesis haciendo uso de calentamiento por microondas como se mostró anteriormente (ver en la página 35), de esta manera fue posible desarrollar una metodología directa la cual cumple algunos de los principios de la química verde (la disminución de residuos y del consumo de energía, la eliminación de subproductos y la economía atómica), para sintetizar los complejos **IVa** y **IVb**; en la **Tabla IV-8** se muestra una comparación del rendimiento obtenido mediante la síntesis tradicional y la síntesis verde. Como se puede observar, la síntesis verde tiene algunas ventajas sobre la síntesis tradicional como una disminución del tiempo de reacción (de 48 h a 3 h), el incremento del rendimiento, además de una disminución del uso de reactivos, energía y disolventes.

Tabla IV-8 Rendimiento de síntesis tradicional vs síntesis verde

Metodología	Compuesto			
	B.S. IVa	B.S. IVb	IVa	IVb
Tradicional	92 %	80 %	23 %	18 %
Verde	---	---	47 %	62 %

La optimización de las condiciones de reacción y los porcentajes de conversión de la metodología directa se muestran en la **Tabla IV-9**, para maximizar el porcentaje de conversión se tomaron como variables el disolvente, la temperatura, el tiempo y los equivalentes de anilina.

Tabla IV-9 Optimización de condiciones y porcentajes de conversión de la Reacción 4.3

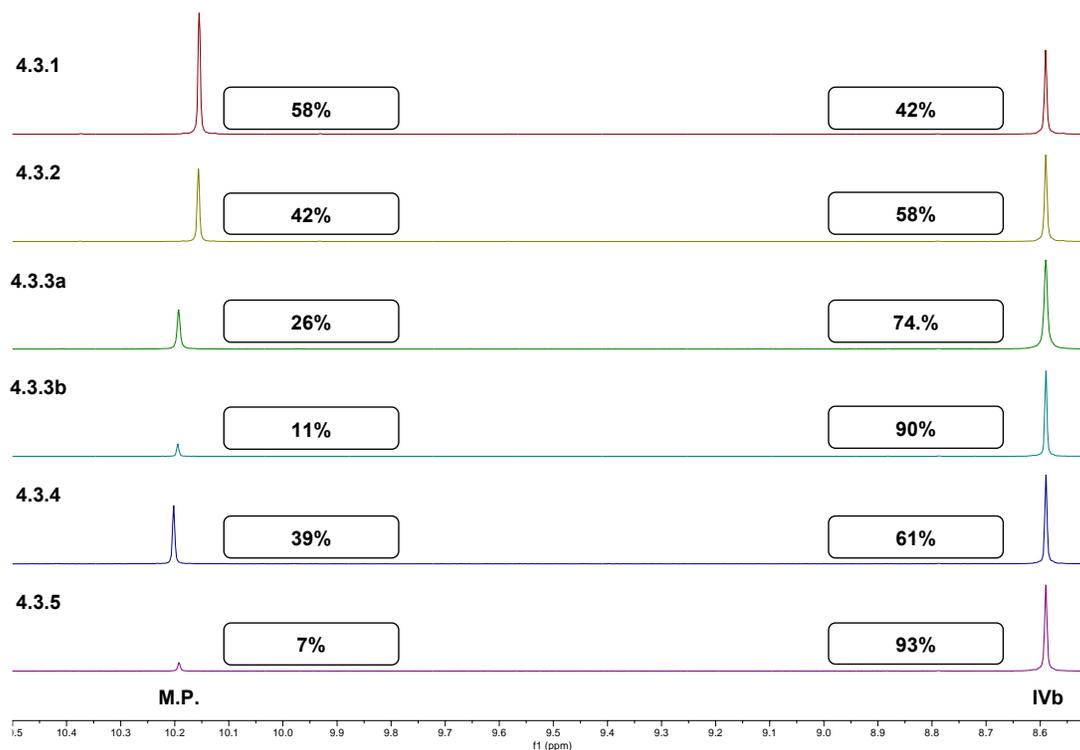
Condiciones	Reacción					
	4.3.1	4.3.2	4.3.3a	4.3.3b	4.3.4	4.3.5
Disolvente	CDCl <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	Tol-d <sub>8</sub>	Tol-d <sub>8</sub>	Tol-d <sub>8</sub>	Tol-d <sub>8</sub>
Temperatura [°C]	50	60	60	110	110	110
Tiempo [h]	3	3	3	1	3	3
Equivalentes de anilina	2	2	2	2	1.05	2
% de conversión	42	58	74	89	61	93
Remanente M.P.%	58	42	26	11	39	7
Remanente anilina%	76	68	62	54	19	51

M.P.: complejo la, anilina: 4-trifluorometilnilina

Inicialmente se usó como disolvente cloroformo pero los porcentajes de conversión eran bajos y posteriormente mediante RMN se descubrió que con el paso del tiempo la imina se descompone, por este motivo se decidió emplear tolueno el cual es menos reactivo, permite un incremento de la temperatura de calentamiento y además maximizó el porcentaje de conversión. Se encontró también que la reacción depende de la temperatura lo cual se confirmó con las reacciones 4.3.1, 4.3.2 y 4.3.3; esta última se realizó en dos partes, primero 3 horas a baja temperatura y posteriormente 1 hora a una temperatura mayor. El exceso de anilina que se agregaba a la reacción mostró contribuir de forma significativa al porcentaje de conversión, un exceso de dos equivalentes maximizaba el porcentaje de conversión con la desventaja de quedar remanentes muy

altos de la anilina en el crudo de reacción, al disminuir la anilina hasta una cantidad casi equimolar se observó que en efecto disminuye la cantidad remanente de anilina pero el porcentaje de conversión se minimiza; lo anterior proporcionó evidencia suficiente para respaldar la decisión del uso de anilina en exceso. Fue por esta razón que, a pesar de optimizar la reacción hasta porcentajes de conversión superiores al 90%, fue necesario realizar una purificación para obtener el complejo.

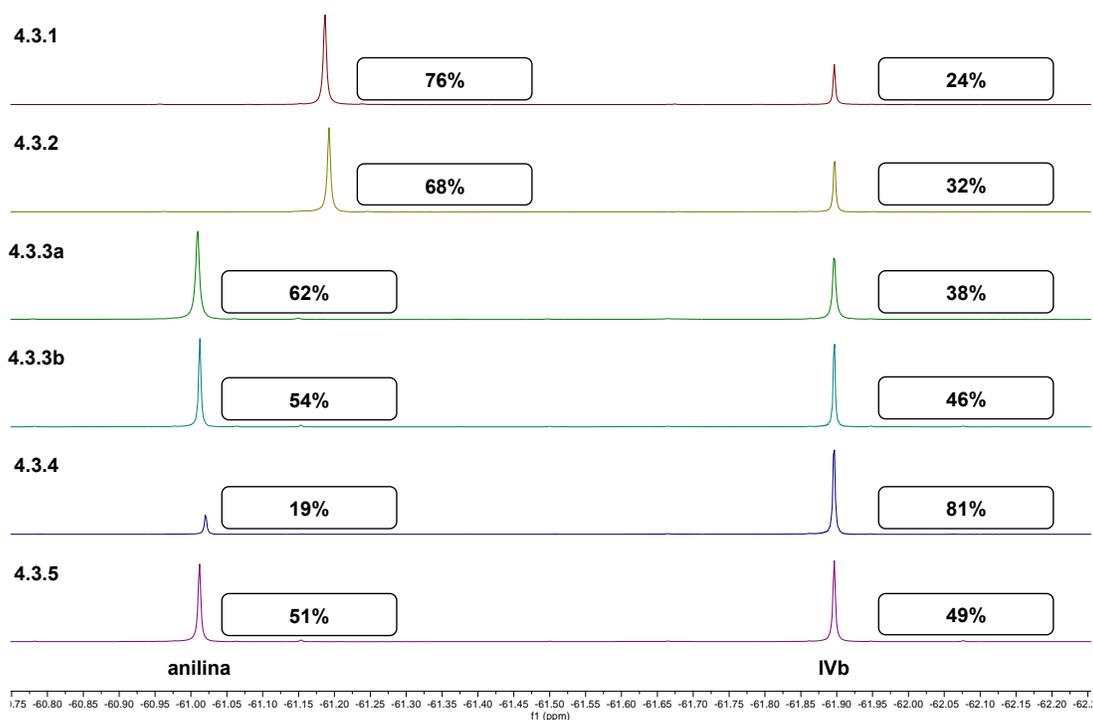
En la **Figura IV-8** y **Figura IV-9** se muestra de forma comparativa un extracto del espectro de resonancia magnética de  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  respectivamente. Se presentan apilados en orden descendente desde la reacción 4.3.1 hasta la reacción 4.3.5, la señal de lado izquierdo corresponde a la materia prima (complejo **la** en la **Figura IV-8** o 4-trifluorometilanilina en la **Figura IV-9**) y la señal de lado derecho corresponde al complejo **IVb**; finalmente el porcentaje de conversión fue calculado con el área bajo la curva de cada una de las señales el cual se coloca a un costado de estas.



4.3.1 y 4.3.2 tomados en  $\text{CDCl}_3$ , 4.3.3a, 4.3.3b, 4.3.4 y 4.3.5 tomados en Tolueno- $\text{d}_6$

M.P.=hidrógeno del aldehído en la materia prima; IVb=hidrógeno de la imina en el producto

*Figura IV-8 Comparación de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, 25 °C) del crudo de reacción*



4.3.1 y 4.3.2 tomados en  $\text{CDCl}_3$ , 4.3.3a, 4.3.3b, 4.3.4 y 4.3.5 tomados en Tolueno- $d_6$ ,  
 anilina=flúor en la 4-trifluorometilanilina; IVb=flúor en el producto

Figura IV-9 Comparación de los espectros de  $\text{RMN-}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  (400 MHz, 25 °C) del crudo de reacción

## V Pruebas biológicas

A lo largo de esta sección se presentan los resultados de las pruebas biológicas realizadas con la serie de complejos sintetizados, la descripción de los métodos empleados y la instrumentación requerida. Se evaluó la actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares cancerígenas de alta incidencia en el país y la actividad antioxidante mediante la peroxidación de lípidos la cual se cuantifica a través del método de Sustancias Reactivas al Ácido 2-Tiobarbitúrico (TBARS) ya que se tenía como antecedente de un trabajo previo del grupo de investigación que los complejos pinza actúan como especies antioxidantes. Todos los ensayos biológicos fueron realizados en el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, UNAM; las pruebas de citotoxicidad fueron realizadas por la M. en C. Ma. Teresa Ramírez Apan y la evaluación de la actividad antioxidante por el M. en C. Antonio Nieto Camacho. Los métodos empleados y la instrumentación pertinente a los ensayos de pruebas biológicas se encuentran descritos de forma detallada en la sección **IX - B Métodos e instrumentación en pruebas biológicas** (ver Anexos).

### 1. Evaluación de la actividad citotóxica

En primera instancia se realizó un cribado de los complejos a través de un estudio de porcentaje de la inhibición del crecimiento celular a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  con el objetivo de seleccionar los compuestos con la actividad más prometedora. A partir de este estudio la serie de complejos se dividió en dos grupos; aquellos con baja toxicidad hacia la línea de células sanas COS7 fueron etiquetadas como grupo 1, mientras que los compuestos altamente tóxicos hacia esta línea celular fueron etiquetados como grupo 2. Adicionalmente, los porcentajes de inhibición fueron comparados con los del *cisplatin* el cual es utilizado como referencia para conocer la efectividad de los compuestos y con los precursores empleados en las síntesis para conocer el efecto en la actividad de la formación del complejo pinza.

El primer ensayo de porcentaje de la inhibición del crecimiento celular se llevó a cabo a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  usando DMSO como vehículo. En la **Tabla V-1** se muestran

los resultados del estudio. Además con el propósito de analizar el efecto de la formación de los complejos pinza, se muestran también los porcentajes de inhibición de los precursores empleados en la síntesis de los complejos.

Tabla V-1 Porcentaje de inhibición celular de complejos y precursores [10  $\mu$ M]

Compuesto	Línea Celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Ia	100	100	97.87	100	100	100	100
Ib	51.80	30.40	NC	5.75	20.61	NC	NC
II	100	100	73.75	100	100	100	100
IIIa	100	100	88.73	100	100	100	100
IIIb	100	100	60.41	100	100	100	100
IVa	25.80	15.50	19.38	7.64	8.60	NC	NC
IVb	19.30	12.00	NC	7.42	4.02	NC	NC
cisplatino	97.00	71.40	54.60	49.50	53.3	86.3	77.0
DHTBI*	12.20	50.40	48.59	9.37	8.78	NC	NC
DHBA*	10.40	4.60	NC	14.65	20.70	NC	1.3
Resorcinol*	14.14	56.40	34.38	16.99	NC	11.13	2.56
Naftoresorcinol*	22.66	28.50	12.00	NC	NC	9.71	NC
NiCl <sub>2</sub> *	9.90	6.80	NC	4.15	2.07	NC	NC

NC: No citotóxico

\* Precursor

La mayoría de los complejos fueron altamente citotóxicos contra la línea celular sana COS7 a excepción de **Ib**, **IVa** y **IVb** (grupo 1); en cuanto a las líneas celulares cancerosas los compuestos siguen la misma tendencia, **Ia**, **II**, **IIIa** y **IIIb** (grupo 2) tienen altos porcentajes de inhibición hacia todas las líneas celulares mientras que el grupo 1 presenta una baja toxicidad. En primera instancia el grupo 2 no es específico y el grupo 1 no tiene una actividad citotóxica significativa; aunque estos resultados no son los esperados, se pueden hacer conclusiones importantes al respecto.

En primer lugar, al comparar la actividad de los precursores con la de los complejos se encontró que la unión al esqueleto POCOP incrementa radicalmente la toxicidad; por ejemplo los polifenoles tenían porcentajes de inhibición menores al 3% contra la línea COS7, mientras que al formarse el complejo su porcentaje de inhibición es del 100% y en las líneas menos activas es mayor al 60%; con lo anterior se puede inferir que la estabilidad otorgada por el fragmento pinza del complejo es tan grande que le permite llegar intacto a la diana molecular donde el metal puede actuar totalmente siendo esta la causa de que los complejos se vuelvan menos específicos y más tóxicos.

El grupo de complejos con una base de Schiff en su estructura tuvo como desventaja una gran disminución en el porcentaje de inhibición contra las células cancerígenas (en la línea más activa es apenas del 51%) pero resultaron no ser citotóxicos contra la línea COS7; esto habla de un incremento de la especificidad de los complejos hacia células cancerígenas lo cual se atribuye directamente al fragmento imina

También se encontró que los átomos de fósforo tienen una influencia directa en el incremento de la actividad citotóxica del complejo, aquellos con un átomo de fósforo no coordinado presentaron porcentajes de inhibición más altos que los complejos que carecían de este como se observa al comparar los complejos del grupo 1, **Ib** tuvo mayor actividad que **IIIa** y **IIIb** aunque los tres tuvieran un fragmento imina. Los átomos de oxígeno no tuvieron una influencia directa en la actividad citotóxica lo cual se observa al comparar a los precursores con su complejo. El incremento de la lipofilicidad en la molécula realizado mediante la adición de átomos de flúor tampoco contribuyó de forma

importante en la actividad de los compuestos, se observa que los porcentajes de inhibición entre **IIIa** y **IIIb** son bastante similares.

Debido a lo anterior se decidió realizar un estudio de porcentaje de la inhibición con los complejos del grupo 2 disminuyendo la concentración hasta 1  $\mu\text{M}$ , esto con el objetivo de evaluar si la disminución de la concentración disminuía de forma significativa la toxicidad de los complejos; los resultados de este estudio se muestran en la **Tabla V-2**. Se encontró que el complejo **Ia** disminuyó significativamente su toxicidad hacia células sanas e incrementó su selectividad hacia líneas celulares como K562 y MCF-7 (leucemia y mama respectivamente), sin embargo, el resto de compuestos siguen siendo altamente tóxicos y poco selectivos por lo cual no son adecuados como anticancerígenos.

*Tabla V-2 Porcentaje de inhibición celular de compuestos del grupo 2 [1  $\mu\text{M}$ ]*

Compuesto	Línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Ia	53.04	45.05	80.44	15.72	99.92	42.10	26.60
II	100	86.58	98.09	95.21	100	100	100
IIIa	100	92.46	92.73	97.34	100	100	100
IIIb	100	67.55	84.75	85.06	99.99	90.50	100
cisplatino	79.60	46.90	33.60	43.50	49.50	79.70	33.60

Finalmente con el objetivo de ilustrar el comportamiento de los compuestos frente a las líneas celulares en función de la concentración, en la **Figura V-1** y **Figura V-2** se muestran gráficos de los ensayos de porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$  respectivamente. Se observa que los complejos con la actividad más prometedora son **Ia** a una concentración de 1  $\mu\text{M}$  contra las líneas U251, K562 y MCF-7 (glioblastoma de SNC, leucemia y mama respectivamente) y a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  los compuestos **Ib**, **IVa** y **IVb** presentaron la actividad más prometedora contra la línea U251 (glioblastoma de SNC) pero sobre todo por su ausencia de toxicidad frente a la línea de células sanas; por lo tanto estos cuatro compuestos son adecuados para realizar ensayos de  $\text{IC}_{50}$  en un futuro.

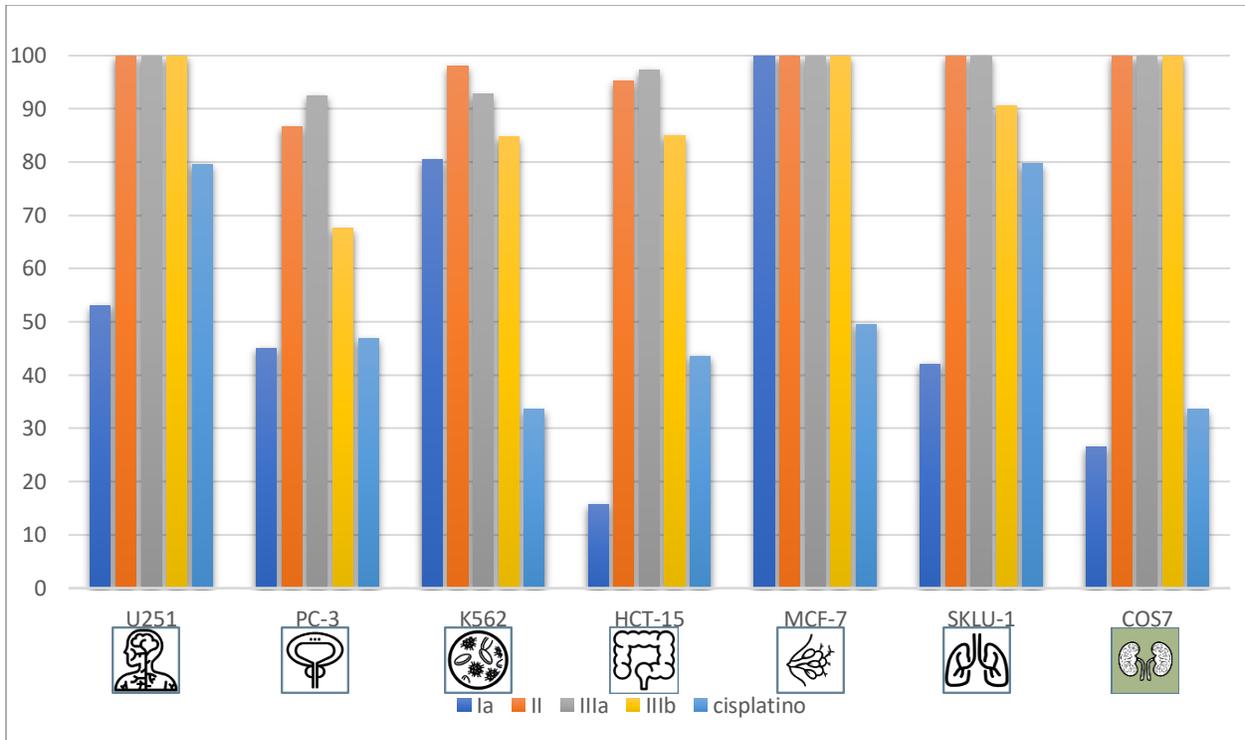


Figura V-1 Gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 1  $\mu\text{M}$

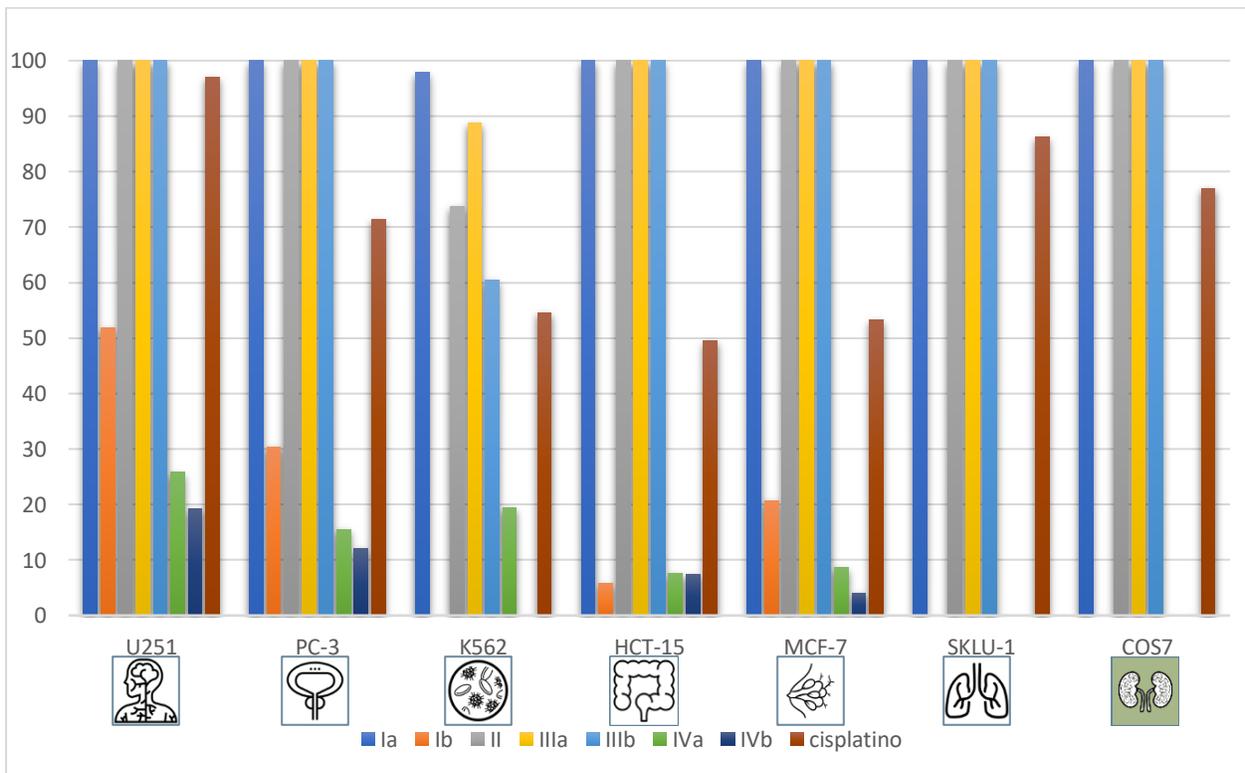


Figura V-2 Gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento celular a 10  $\mu\text{M}$

## 2. Evaluación de la actividad antioxidante

Ya que algunos de los complejos sintetizados contenían polifenoles o bases de Schiff en su estructura, se decidió realizar un cribado de su actividad antioxidante y de nuevo se comparó contra los fragmentos precursores para determinar de qué manera influye su unión al esqueleto POCOP. El estudio se llevó a cabo con tres concentraciones diferentes (1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ ), se usó  $\text{FeSO}_4$  10  $\mu\text{M}$  para inducir la peroxidación.

En la **Tabla V-3** se presentan los resultados del estudio de TBARS para los complejos y sus precursores; en general la actividad antioxidante de los compuestos es baja, para **Ib**, **IIIa**, **IIIb** y **IVa** esta incrementa al aumentar la concentración; mientras que para el resto (**Ia**, **II** y **IVb**) la actividad disminuye con el incremento de concentración. El comportamiento del primer grupo de compuestos se atribuye al grupo que poseen en su estructura, ya sea un hidroxilo o una imina; mientras que el segundo grupo carece de estos sustituyentes lo cual disminuye su actividad, la excepción es **IVb** cuyo comportamiento se atribuye a la gran cantidad de átomos de flúor en su estructura lo cual probablemente produce estrés oxidativo.

En cuanto a la actividad de los precursores, se observa que para los primeros tres compuestos esta es menor que la de los complejos; incluso hay especies prooxidantes. Se observa que la actividad del naftoresorcinol es mucho más alta que la de su complejo; además se encontró que el  $\text{NiCl}_2$  tiene una actividad favorable a bajas concentraciones y al incrementar la concentración, el níquel se vuelve un prooxidante.

De acuerdo con las observaciones anteriores, se encontró que el Ni tiene una actividad favorable a bajas concentraciones, pero se vuelve prooxidante al incrementar la concentración; esto podría ser parte del motivo por el cual en la evaluación de la actividad citotóxica se observó un incremento en el porcentaje de inhibición al unir al precursor con el esqueleto del POCOP ya que algunos mecanismos de muerte celular se ven favorecidos con la presencia de especies oxidantes. El comportamiento del níquel también explica por qué disminuye la actividad antioxidante una vez formados los complejos. Finalmente, se encontró que los polifenoles en efecto tienen cierta capacidad

antioxidante, ya que tanto los precursores como los complejos fueron los compuestos con los porcentajes de inhibición de TBARS más altos.

Tabla V-3 Porcentaje de inhibición TBARS de complejos y precursores

Compuesto	Concentración [ $\mu$ M]		
	1	10	100
Ia	2.51	6.60	22.09
Ib	1.99	1.11	10.46
II	8.82	3.16	9.18
IIIa	6.55	12.33	31.62
IIIb	12.62	34.25	58.44
IVa	3.49	5.77	34.18
DHTBI*	0.35	-0.64	0.12
DHBA*	4.06	2.60	-2.16
Resorcinol*	4.18	1.46	5.64
Naftoresorcinol*	13.13	51.49	94.03
NiCl <sub>2</sub> *	40.83	-1.97	-17.06

\* Precursores

Porcentajes negativos indican especies prooxidantes

## VI Conclusiones

Como se tenía planeado, se logró sintetizar un complejo tipo pinza POCOP de Ni(II) no simétrico *meta*-sustituido con un grupo aldehído el cual se funcionalizó para sintetizar una serie de complejos con tres grupos de sustituyentes distintos: iminas, polifenoles y cloro. Todos los complejos fueron totalmente caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Se pudo optimizar una metodología para obtener el complejo **1a** y adicionalmente se diseñó una nueva metodología que sigue algunos de los principios de la química verde para sintetizar complejos pinza POCOP funcionalizados con bases de Schiff.

Los sustituyentes auxiliares en el esqueleto del ligante pinza influyen directamente en el comportamiento de la ciclometalación. Mientras que los grupos electrodonadores activan la ciclometalación, los grupos electroattractores inhiben este proceso. La formación de productos de adición ocurre a través de una  $S_EAr$  en la cual el grupo aldehído actúa como el electrófilo; mientras que el sustrato debe ser un nucleófilo no impedido con sustituyentes activantes

Por otra parte, se evaluó la actividad anticancerígena de los complejos sintetizados y se encontró que el grupo de complejos con iminas en su estructura tienen mayor actividad contra la línea celular U251, además a una concentración de 10  $\mu M$  estos resultaron no citotóxicos contra la línea COS7, lo anterior es importante ya que este grupo de compuestos mostró selectividad hacia líneas celulares cancerígenas. El resto de los compuestos se probaron a una concentración de 1  $\mu M$  y se encontró que el complejo **1a** incrementa su selectividad hacia las líneas celulares K562 y MCF-7, además de disminuir su toxicidad contra la línea COS7. A pesar de la disminución en la concentración de los ensayos, el resto de los compuestos tienen porcentajes de inhibición cercanos al 100% en todas las líneas celulares, por lo tanto no son selectivos y no son adecuados para su posible uso como anticancerígenos.

Los compuestos prácticamente no fueron activos en los estudios de inhibición de TBARS. Al comparar la actividad de los complejos contra la de los precursores se encontró que la actividad antioxidante se reducía una vez formado el complejo como en el caso de **IVb** y su precursor, con lo cual se pudo deducir que el fragmento POCOP actúa como un prooxidante lo cual sea probablemente el motivo de la alta citotoxicidad de la mayoría de los compuestos. También se encontró que el níquel se vuelve prooxidante al incrementar la concentración lo cual explica el comportamiento de los compuestos en la evaluación citotóxica.

## VII Perspectivas a futuro

En cuanto a las perspectivas a futuro de esta investigación, tenemos planeado realizar estudios de concentración inhibitoria al 50% ( $IC_{50}$ ) para los complejos **Ib**, **IVa** y **IVb** con el objetivo de cuantificar su potencia como posibles agentes anticancerígenos. Además, se buscarán las condiciones adecuadas para su cristalización con el objeto de obtener monocristales para realizar difracción de rayos X de los compuestos, lo cual nos permitirá realizar estudios de docking con los complejos mencionados anteriormente para proponer un posible mecanismo de acción y si los distintos sustituyentes influyen de manera significativa en las preferencias de enlace y afinidad. Además, pensamos realizar ensayos de desplazamiento competitivo con bromuro de etidio (EB) para determinar si estos compuestos tienen la capacidad de actuar como intercaladores de ADN.

Adicionalmente se tiene planeado combinar las características de los complejos tipo pinza POCOP con fármacos actualmente disponibles en el mercado empleados en el tratamiento de cáncer que, como sustratos cumplan las características previamente mencionadas; con el propósito de potenciar su actividad anticancerígena y brindarle estabilidad a la estructura.

## VIII Referencias

- [1] D. Morales-Morales, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **5** (2008) 141–152.
- [2] G. van Koten, R. A. Gossage, Eds., *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry & Applications*, Springer, (2016), vol. 54.
- [3] S. Y. Park, Y. J. Oh, Y. Lho, J. H. Jeong, K. H. Liu, J. Song, S. H. Kim, E. Ha, Y. H. Seo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **143** (2018) 390–401.
- [4] D. Morales-Morales, R. Cruz Almanza, *Revista de la Sociedad Química de México*, **48** (2004) 338–346.
- [5] R. Ducray, I. Simpson, F. H. Jung, J. W. M. Nissink, P. W. Kenny, M. Fitzek, G. E. Walker, L. T. Ward, K. Hudson, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21** (2011) 4698–4701.
- [6] A. Gueiffier, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J. C. Teulade, A. Kerbal, E. M. Essassi, J. C. Debouzy, M. Witvrouw, Y. Blache, J. Balzarini, E. de Clercq, J. P. Chapat, *Journal of Medicinal Chemistry*, **39** (1996) 2856–2859.
- [7] C. Hamdouchi, J. de Blas, M. del Prado, J. Gruber, B. A. Heinz, L. Vance, *Journal of Medicinal Chemistry*, **42** (1998) 50–59.
- [8] M. A. Solano-Prado, F. Estudiante-Negrete, D. Morales-Morales, *Polyhedron*, **29** (2010) 592–600.
- [9] I. Dorina Vlaicu, R. Olar, G. Vasile, S. ȚețeanuȚețeanu, L. Silvestro, M. Maurer, N. Sta, M. Badea, , DOI:10.1007/s10973-018-7133-y.
- [10] N. Muñoz-Patiño, B. N. Sánchez-Eguía, D. Araiza-Olivera, M. Flores-Alamo, S. Hernández-Ortega, D. Martínez-Otero, I. Castillo, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **211** (2020) 111198.
- [11] B. Desguin, T. Zhang, P. Soumillion, P. Hols, J. Hu, R. P. Hausinger, *Science*, **349** (2015) 66–69.
- [12] D. Kışa, N. Korkmaz, P. Taslimi, B. Tuzun, Ş. Tekin, A. Karadag, F. Şen, *Bioorganic Chemistry*, **101** (2020) 104066.
- [13] P. Nithya, R. Rajamanikandan, J. Simpson, M. Ilanchelian, S. Govindarajan, *Polyhedron*, **145** (2018) 200–217.

- [14] A. C. Cope, R. W. Siekman, *Journal of the American Chemical Society*, **87** (1965) 3272–3273.
- [15] S. Trofimenko, *Inorganic Chemistry*, **12** (1973) 1215–1221.
- [16] M. I. Bruce, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **16** (1977) 73–86.
- [17] I. Omae, *Cyclometalation Reactions. Five-Membered Ring Products as Universal Reagents*, Springer, (2014).
- [18] J. Dehand, M. G. Pfeffer, *Coordination Chemistry Reviews*, **18** (1976) 327–352.
- [19] I. Omae, *Applied Organometallic Chemistry*, **24** (2010) 347–365.
- [20] I. Omae, *Journal of Organometallic Chemistry*, **696** (2011) 1128–1145.
- [21] M. E. van der Boom, D. Milstein, *Chemical Reviews*, **103** (2003) 1759–1792.
- [22] V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chemical Reviews*, **102** (2002) 1731–1770.
- [23] I. Omae, *Coordination Chemistry Reviews*, **248** (2004) 995–1023.
- [24] F. Basolo, R. Johnson, *Coordination Chemistry; The Chemistry of Metal Complexes*, Benjamin-Cummings Pub Co, (1964).
- [25] E. C. Constable, *Polyhedron*, **3** (1984) 1037–1057.
- [26] G. R. Newkome, W. E. Puckett, V. K. Gupta, G. E. Kiefer, *Chemical Reviews*, **86** (1986) 451–489.
- [27] I. Omae, *Coordination Chemistry Reviews*, **28** (1979) 97–115.
- [28] I. Omae, *Coordination Chemistry Reviews*, **42** (1982) 245–257.
- [29] I. Omae, *Chemical reviews*, **79** (1979) 287–321.
- [30] I. Omae, *Coordination Chemistry Reviews*, **42** (1980) 31–54.
- [31] C. J. Moulton, B. L. Shaw, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1976) 1020–1024.
- [32] H. D. Empsall, M. E. Hyde, B. L. Shaw, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1975) 1960–1966.
- [33] A. J. Cheney, B. L. Shaw, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, and Theoretical Chemistry*, (1971) 3833–3842.
- [34] B. L. Shaw, M. F. Uttley, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (1974) 918–919.
- [35] G. van Koten, *Pure and Applied Chemistry*, **61** (1989) 1681–1694.
- [36] I. Omae, *Coordination Chemistry Reviews*, **32** (1980) 235–271.

- [37] G. W. Parshall, *Accounts of Chemical Research*, **3** (1970) 139–144.
- [38] D. Morales-Morales, C. J. Jensen, Eds., *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, (2007).
- [39] G. van Koten, D. Milstein, Eds., *Organometallic Pincer Chemistry*, Springer Berlin, (2014).
- [40] D. Morales-Morales, Ed., *Pincer Compounds Chemistry and Applications*, Elsevier, (2018).
- [41] E. Peris, R. H. Crabtree, *Chemical Society Reviews*, **47** (2018) 1959–1968.
- [42] G. van Koten, K. Timmer, J. G. Noltes, A. L. Spek, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (1978) 250–252.
- [43] D. Benito-Garagorri, K. Kirchner, *Accounts of Chemical Research*, **41** (2008) 201–213.
- [44] N. Selander, K. J. Szabó, *Chemical Reviews*, **111** (2011) 2048–2076.
- [45] M. E. van der Boom, H.-B. Kraatz, L. Hassner, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics*, **18** (1999) 3873–3884.
- [46] R. J. Cross, A. R. Kennedy, K. W. Muir, *Journal of Organometallic Chemistry*, **487** (1995) 227–233.
- [47] F. Gorla, L. M. Venanzi, *Organometallics*, **13** (1994) 43–54.
- [48] M. A. Bennett, H. Jin, A. C. Willis, *Journal of Organometallic Chemistry*, **451** (1993) 249–256.
- [49] H. Rimml, L. M. Venanzi, *Journal of Organometallic Chemistry*, **259** (1983) C6.
- [50] A. D. Ryabov, *Chemical Reviews*, **90** (1990) 403–424.
- [51] P. Steenwinkel, R. A. Gossage, G. van Koten, *Chemistry – A European Journal*, **4** (1998) 759–762.
- [52] L. A. van de Kuil, H. Luitjes, D. M. Grove, J. W. Zwikker, J. G. M van der Linden, A. M. Roelofsen, L. W. Jenneskens, W. Drenth, G. van Koten, *Organometallics*, **13** (1994) 468–477.
- [53] G. Rodríguez, M. Albrecht, J. Schoenmaker, A. Ford, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *Journal of the American Chemical Society*, **124** (2002) 5127–5138.
- [54] N. J. Hovestad, A. Ford, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *Journal of Organic Chemistry*, **65** (2000) 6338–6344.

- [55] J. A. M. van Beek, G. van Koten, M. J. Ramp, N. C. Coenjaarts, D. M. Grove, K. Goubitz, M. C. Zoutberg, C. H. Stam, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorganic Chemistry*, **30** (1991) 3059–3068.
- [56] D. M. Grove, G. van Koten, H. J. C. Ubbels, R. Zoet, A. L. Spek, *Organometallics*, **3** (1984) 1003–1009.
- [57] A. J. Canty, J. Patel, B. W. Skelton, A. H. White, *Journal of Organometallic Chemistry*, **599** (2000) 195–199.
- [58] M. Albrecht, G. van Koten, *Angewandte Chemie International Edition*, **40** (2001) 3750–3781.
- [59] A. Pape, M. Lutz, G. Müller, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **33** (1994) 2281–2284.
- [60] A. J. Canty, J. Patel, B. W. Skelton, A. H. White, *Journal of Organometallic Chemistry*, **599** (2000) 195–199.
- [61] R. A. Gossage, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *Angewandte Chemie International Edition*, **44** (2005) 1448–1454.
- [62] M. Albrecht, B. M. Kocks, A. L. Spek, G. van Koten, *Journal of Organometallic Chemistry*, **624** (2001) 271–286.
- [63] A. J. Canty, R. T. Honeyman, B. W. Skelton, A. H. White, *Journal of Organometallic Chemistry*, **389** (1990) 277–288.
- [64] E. B. Bauer, G. T. Senthil Andavan, T. K. Hollis, R. J. Rubio, J. Cho, G. R. Kuchenbeiser, T. R. Helgert, C. S. Letko, F. S. Tham, *Organic Letters*, **10** (2008) 1175–1178.
- [65] R. J. Rubio, G. T. S. Andavan, E. B. Bauer, T. K. Hollis, J. Cho, F. S. Tham, B. Donnadieu, *Journal of Organometallic Chemistry*, **690** (2005) 5353–5364.
- [66] S. W. Reilly, C. E. Webster, T. K. Hollis, H. U. Valle, *Dalton Transactions*, **45** (2016) 2823–2828.
- [67] P. Dani, T. Karlen, R. A. Gossage, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten, *Journal of the American Chemical Society*, **119** (1997) 11317–11318.
- [68] P. Dani, T. Karlen, R. A. Gossage, S. Gladiali, G. van Koten, *Angewandte Chemie International Edition*, **39** (2000) 743–745.

- [69] P. Dani, M. Albrecht, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Organometallics*, **19** (2000) 4468–4476.
- [70] M. Albrecht, P. Dani, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *Journal of the American Chemical Society*, **122** (2000) 11822–11833.
- [71] H. P. Dijkstra, M. Albrecht, S. Medici, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **344** (2002) 1135–1141.
- [72] P. A. Shaw, G. J. Clarkson, J. P. Rourke, *Journal of Organometallic Chemistry*, **851** (2017) 115–121.
- [73] P. A. Shaw, J. M. Phillips, C. P. Newman, G. J. Clarkson, J. P. Rourke, *Chemical Communications*, **51** (2015) 8365–8368.
- [74] L. González-Sebastián, D. Morales-Morales, *Journal of Organometallic Chemistry*, **893** (2019) 39–51.
- [75] M. Albrecht, P. Dani, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *Journal of the American Chemical Society*, **122** (2000) 11822–11833.
- [76] A. D. Ryabov, A. K. Yatsimirsky, *Inorganic Chemistry*, **23** (1984) 789–790.
- [77] A. D. Ryabov, *Inorganic Chemistry*, **26** (1987) 1252–1260.
- [78] D. Morales-Morales, C. Grause, K. Kasaoka, R. Redón, R. E. Cramer, C. M. Jensen, *Inorganica Chimica Acta*, **300–302** (2000) 958–963.
- [79] R. B. Bedford, S. M. Draper, P. N. Scully, S. L. Welch, *New Journal of Chemistry*, **24** (2000) 745–747.
- [80] T. Kimura, Y. Uozumi, *Organometallics*, **25** (2006) 4883–4887.
- [81] J. Rumble, Ed., in *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Taylor & Francis Group, (2022), pp. 14-1-14–50.
- [82] J. Jover, J. Cirera, *Dalton Transactions*, **48** (2019) 15036–15048.
- [83] H. Clavier, S. P. Nolan, *Chemical Communications*, **46** (2010) 841–861.
- [84] K. Wu, A. G. Doyle, *Nature Chemistry*, **9** (2017) 779–784.
- [85] C. A. Tolman, *Chemical Reviews*, **77** (1977) 313–348.
- [86] D. Cremer, E. Kraka, *Dalton Transactions*, **46** (2017) 8323–8338.
- [87] S. Gu, R. J. Nielsen, K. H. Taylor, G. C. Fortman, J. Chen, D. A. Dickie, W. A. Goddard, T. B. Gunnoe, *Organometallics*, **39** (2020) 1917–1933.

- [88] J. M. Goldberg, G. W. Wong, K. E. Brastow, W. Kaminsky, K. I. Goldberg, D. M. Heinekey, *Organometallics*, **34** (2015) 753–762.
- [89] A. Castonguay, C. Sui-Seng, D. Zargarian, A. L. Beauchamp, *Organometallics*, **25** (2006) 602–608.
- [90] V. Gómez-Benítez, O. Baldovino-Pantaleón, C. Herrera-Álvarez, R. A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Letters*, **47** (2006) 5059–5062.
- [91] V. Pandarus, D. Zargarian, *Organometallics*, **26** (2007) 4321–4334.
- [92] A. B. Salah, D. Zargarian, *Dalton Transactions*, **40** (2011) 8977–8985.
- [93] M. Asay, D. Morales-Morales, in *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry & Applications*, eds. G. van Koten, R. A. Gossage, Springer International Publishing, (2015), vol. 54, pp. 239–268.
- [94] V. Pandarus, D. Zargarian, *Chemical Communications*, (2007) 978–980.
- [95] B. Vabre, F. Lindeperg, D. Zargarian, *Green Chemistry*, **15** (2013) 3188–3194.
- [96] X. Lefèvre, D. M. Spasyuk, D. Zargarian, *Journal of Organometallic Chemistry*, **696** (2011) 864–870.
- [97] J. Zhang, C. M. Medley, J. A. Krause, H. Guan, *Organometallics*, **29** (2010) 6393–6401.
- [98] S. Chakraborty, Y. J. Patel, J. A. Krause, H. Guan, *Polyhedron*, **32** (2012) 30–34.
- [99] M. A. García-Eleno, E. Padilla-Mata, F. Estudiante-Negrete, F. Pichal-Cerda, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano, D. Morales-Morales, *New Journal of Chemistry*, **39** (2015) 3361–3365.
- [100] D. Gallego, A. Brück, E. Irran, F. Meier, M. Kaupp, M. Driess, J. F. Hartwig, *Journal of the American Chemical Society*, **135** (2013) 15617–15626.
- [101] B. Vabre, D. M. Spasyuk, D. Zargarian, *Organometallics*, **31** (2012) 8561–8570.
- [102] J. Hao, B. Vabre, D. Zargarian, *Organometallics*, **33** (2014) 6568–6576.
- [103] G. L. O. Wilson, M. Abraha, J. A. Krause, H. Guan, *Dalton Transactions*, **44** (2015) 12128–12136.
- [104] A. Salah, M. Corpet, N. Ul-Hassan Khan, D. Zargarian, D. M. Spasyuk, *New Journal of Chemistry*, **39** (2015) 6649–6658.
- [105] A. Salah, D. Zargarian, *Acta Crystallographica Section E*, **67** (2011) m437.
- [106] D. Zargarian, A. Salah, *Acta Crystallographica Section E*, **67** (2011) m940.

- [107] M. L. Kwan, S. J. Conry, C. S. Carfagna, L. P. Press, O. v. Ozerov, N. W. Hoffman, R. E. Sykora, *Acta Crystallographica Section E*, **68** (2012) m1282–m1283.
- [108] M. Asay, D. Morales-Morales, *Dalton Transactions*, **44** (2015) 17432–17447.
- [109] F. Estudiante-Negrete, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorganica Chimica Acta*, **387** (2012) 58–63.
- [110] N. Á. Espinosa-Jalapa, S. Hernández-Ortega, X. F. le Goff, D. Morales-Morales, J. P. Djukic, R. le Lagadec, *Organometallics*, **32** (2013) 2661–2673.
- [111] M. A. Roque-Ramires, L. Shen, R. le Lagadec, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2020** (2020) 2700–2708.
- [112] R. Favela-Mendoza, E. Rufino-Felipe, H. Valdés, R. A. Toscano, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorganica Chimica Acta*, **512** (2020) 119920.
- [113] E. G. Morales-Espinoza, R. Coronel-García, H. Valdés, R. Reyes-Martínez, J. M. German-Acacio, B. A. Aguilar-Castillo, R. A. Toscano, N. Ortiz-Pastrana, D. Morales-Morales, *Journal of Organometallic Chemistry*, **867** (2018) 155–160.
- [114] Á. Ramos-Espinoza, H. Valdés, E. Rufino-Felipe, D. Morales-Morales, *Journal of Organometallic Chemistry*, **919** (2020) 121295.
- [115] P. Hasche, M. Joksch, G. Vlachopoulou, H. Agarwala, A. Spannenberg, T. Beweries, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2018** (2018) 676–680.
- [116] J. Alberto Rosas-Ortiz, J. R. Pioquinto-Mendoza, L. González-Sebastián, S. Hernandez-Ortega, M. Flores-Alamo, D. Morales-Morales, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2021** (2021) 2452–2463.
- [117] A. Aragón-Muriel, B. A. Aguilar-Castillo, E. Rufino-Felipe, H. Valdés, L. González-Sebastián, R. Nayely Osorio-Yáñez, Y. Liscano, V. Gómez-Benítez, D. Polo-Cerón, D. Morales-Morales, *Polyhedron*, **227** (2022) 116115.
- [118] N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Transactions*, **39** (2010) 8113–8127.
- [119] M. J. Piccart, H. Lamb, J. B. Vermorken, *Annals of Oncology*, **12** (2001) 1195–1203.
- [120] S. Wu, Z. Wu, Q. Ge, X. Zheng, Z. Yang, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **19** (2021) 5254–5273.

- [121] S. Jurgens, F. E. Kuhn, A. Casini, *Current Medicinal Chemistry*, **25** (2018) 437–461.
- [122] M. Milenković, A. Bacchi, G. Cantoni, J. Vilipić, D. Sladić, M. Vujčić, N. Gligorijević, K. Jovanović, S. Radulović, K. Andeignelković, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **68** (2013) 111–120.
- [123] M. Milenkovic, A. Pevec, I. Turel, M. Vujcic, M. Milenkovic, K. Jovanovic, N. Gligorijevic, S. Radulovic, M. Swart, M. Gruden-Pavlovic, K. Adaila, B. Cobeljic, K. Andeignelković, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **87** (2014) 284–297.
- [124] G. Mohammadnezhad, S. Abad, H. Farrokhpour, H. Görls, W. Plass, *Applied Organometallic Chemistry*, **35** (2021) e6092.
- [125] Y. Li, Y. Li, N. Wang, D. Lin, X. Liu, Y. Yang, Q. Gao, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **38** (2019) 4977–4996.
- [126] M. Hosseini-Kharat, D. Zargarian, A. M. Alizadeh, K. Karami, M. Saeidifar, S. Khalighfard, L. Dubrulle, M. Zakariazadeh, J. P. Cloutier, Z. Sohrabijam, *Dalton Transactions*, **47** (2018) 16944–16957.
- [127] M. Hosseini-Kharat, R. Rahimi, D. Zargarian, Z. Mehri Lighvan, A. A. Momtazi-Borojeni, T. Sharifi, E. Abdollahi, H. Tavakol, T. Mohammadi, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **37** (2019) 3788–3802.
- [128] S. H. Hassanpour, M. Dehghani, *Journal of Cancer Research and Practice*, **4** (2017) 127–129.
- [129] P. Richardson, *Journal of Crustacean Biology*, **8** (1997) 27–29.
- [130] L. Foulds, *Journal of Chronic Diseases*, **8** (1958) 2–37.
- [131] D. Hanahan, *Cancer Discovery*, **12** (2022) 31–46.
- [132] B. W. Stewart, C. P. Wild, Eds., *World cancer report 2014*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, (2014).
- [133] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71** (2021) 209–249.
- [134] S. Dilruba, G. v. Kalayda, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77** (2016) 1103–1124.

- [135] A. M. Breglio, A. E. Rusheen, E. D. Shide, K. A. Fernandez, K. K. Spielbauer, K. M. McLachlin, M. D. Hall, L. Amable, L. L. Cunningham, *Nature Communications* , **8** (2017) 1–9.
- [136] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Chemical Reviews*, **116** (2016) 3436–3486.
- [137] V. Stojanovska, R. McQuade, E. Rybalka, K. Nurgali, *Current Medicinal Chemistry*, **24** (2017) 1520-1536.
- [138] B. Biersack, R. Schobert, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1152** (2019) 253–270.
- [139] M. Treskes, W. J. F. van der Vijgh, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **33** (1993) 93–106.
- [140] S. Dasari, P. Bernard Tchounwou, *European Journal of Pharmacology*, **740** (2014) 364–378.
- [141] M. Fuertes, J. Castilla, C. Alonso, J. Pérez, *Current Medicinal Chemistry*, **10** (2012) 257–266.
- [142] M. Kartalou, J. M. Essigmann, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **478** (2001) 1–21.
- [143] H. Newell, E. Sausville, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* , **77** (2015) 1–1.
- [144] E. Rufino-Felipe, R. Colorado-Peralta, V. Reyes-Márquez, H. Valdés, D. Morales-Morales, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **21** (2020) 938–948.
- [145] S. N. Bhatia, X. Chen, M. A. Dobrovolskaia, T. Lammers, *Nature Reviews Cancer* , **22** (2022) 550–556.
- [146] A. Lujambio, S. W. Lowe, *Nature 2012* , **482** (2012) 347–355.
- [147] D. E. Malarkey, M. Hoenerhoff, R. R. Maronpot, in *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*, eds. W. M. Haschek, C. G. Rousseaux, M. A. Wallig, Academic Press, 3rd edn., (2013), vol. I, pp. 107–146.
- [148] H. C. Pitot, *Cancer*, **72** (1993) 962–970.
- [149] S. M. Cohen, L. L. Arnold, *Toxicological Sciences*, **120** (2011) S76–S92.
- [150] S. H. Moolgavkar, E. G. Luebeck, *Genes, Chromosomes and Cancer*, **38** (2003) 302–306.

- [151] K. Z. Guyton, T. W. Kensler, *British Medical Bulletin*, **49** (1993) 523–544.
- [152] N. Hattori, T. Ushijima, *Genome Medicine*, **8** (2016) 1-13.
- [153] D. R. Green, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **14** (2022) a041103.
- [154] A. Persidis, *Nature Biotechnology*, **17** (1999) 94–95.
- [155] H. Liu, L. Lv, K. Yang, *American Journal of Cancer Research*, **5** (2015) 880–893.
- [156] J. Gutiérrez C., *Revista Médica Clínica las Condes*, **17** (2006) 44–48.
- [157] M. Rahman, M. R. Hasan, *Metabolites*, **5** (2015) 571–600.
- [158] J. S. Oviedo-Ortiz, UNAM, (2022).
- [159] K. Nakanishi, P. H. Solomon, *Infrared absorption spectroscopy*, Emerson-Adams Press, 2nd edn., (1977).
- [160] Wilfred. L. F. Armarego, C. L. Lin. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, 6th edn., (2009).
- [161] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-wolff, M. Gray-goodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd, *Journal of the National Cancer Institute*, **83** (1991) 757–766.
- [162] M. Domínguez, A. Nieto, J. C. Marin, A.-S. Keck, E. Jeffery, C. L. Céspedes, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53** (2005) 5889–5895.
- [163] J. I. Rossato, L. A. Ketzer, F. B. Centurião, S. J. N. Silva, D. S. Lüdtkke, G. Zeni, A. L. Braga, M. A. Rubin, J. B. T. Rocha, *Neurochemical Research*, **27** (2002) 297–303.
- [164] O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall, *Journal of Biological Chemistry*, **193** (1951) 265–275.
- [165] T. B. Ng, F. Liu, Z. T. Wang, *Life Sciences*, **66** (2000) 709–723.
- [166] H. Esterbauer, K. H. Cheeseman, in *Methods in Enzymology*, eds. L. Packer, A. N. Glazer, Academic Press, (1990), vol. 186, pp. 407–421.
- [167] H. Ohkawa, N. Ohishi, K. Yagi, *Analytical Biochemistry*, **95** (1979) 351–358.

## IX Anexos

### A Sección experimental

Todos los reactivos empleados en las síntesis y los disolventes deuterados para los experimentos de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  y  $\text{Acetona-d}_6$ ) fueron obtenidos de manera comercial de Sigma-Aldrich y a menos que se indique lo contrario se emplearon sin purificación previa; los disolventes empleados se obtuvieron de grado reactivo o mayor del distribuidor J. T. Baker y en caso de así requerirlo, previo a su uso fueron sometidos a las técnicas de purificación adecuadas descritas en el libro *Purification of Laboratory Chemicals* [160]; finalmente a menos que se indique lo contrario, las síntesis fueron realizadas mediante técnicas estándar Schlenck.

#### A-1 Síntesis de la y lb

En un matraz bola de 50 mL se adicionaron 4 g de 2,4-dihidroxibenzaldehído los cuales se disolvieron en la mínima cantidad (10 mL) de etanol y se adicionaron 5 mL extra para lavar boca y paredes, esta disolución se dejó bajo agitación por 5 minutos. Pasado este tiempo se añadieron bajo agitación y gota a gota (1 gota cada 5 segundos aproximadamente) 1.1 equivalentes de *N-tert*-Butilamina (3.4 mL) y 4 gotas de ácido acético glacial como catalizador.

Posteriormente se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite previamente calentado a 79 °C para llevar la reacción a reflujo por 10 minutos (casi inmediatamente después de iniciar el reflujo se observa la formación de un precipitado amarillo pálido). Una vez finalizado el reflujo, se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo/sal por 5 minutos. Finalmente se filtró al vacío y se realizaron tres lavados con hexano frío; el compuesto obtenido se dejó secando en un horno de vacío a 50 °C por 12 h. La imina correspondiente se obtuvo con un rendimiento del 86%.

Una vez obtenido el precursor, se realizó una síntesis en dos pasos como se muestra en la **Reacción IV-1b** para obtener los complejos **la** y **lb**. Con el objetivo de formar el fosfinito correspondiente, en el primer paso 1 g del precursor se disolvió en 20 mL de tolueno anhidro y se dejó bajo agitación por 5 minutos, posteriormente a la reacción se le adicionaron 2.2 equivalentes de trietilamina previamente destilada (1.6 mL) y se dejó bajo agitación por una hora. Pasado este tiempo se adicionaron 2 equivalentes de (diisopropil)clorofosfina (1.7 mL) y 10 mL de tolueno adicionales para lavar las paredes del matraz; la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h formándose una disolución amarilla con un precipitado blanco.

En el segundo paso de la reacción, con ayuda de un embudo de adición se realizó una suspensión de 1.5 equivalentes de NiCl<sub>2</sub> anhidro (1.0060 g) en tolueno anhidro (20 mL) y posteriormente se llevó a cabo una filtración por cánula de la disolución anterior para separar las sales formadas del fosfinito el cual se colectó en el embudo de adición y se adicionó gota a gota (1 gota cada 10 segundos aproximadamente) a la suspensión de NiCl<sub>2</sub>/tolueno; la mezcla de reacción se calentó a 111 °C por 24 h para llevar a cabo la niquelación por ciclometalación directa.

El crudo de reacción se filtró con celita para retirar las impurezas insolubles y se realizaron tres lavados con tolueno, posteriormente se evaporó a sequedad. Para separar los complejos obtenidos, se realizó una cromatografía en columna usando como fase móvil CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para eluir el complejo **la** en la primera fracción, a continuación se realizó un gradiente de polaridad en la fase móvil usando la mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (relación 8:2) para eluir el complejo **lb** en la segunda fracción; cabe mencionar que al incrementar la polaridad de la mezcla hasta una relación 6:4 fue posible eluir el complejo **lb** hidrolizado pero este se obtuvo en trazas y no fue cuantificable. Finalmente, las fracciones se llevaron a sequedad y se dejaron secar en el horno de vacío a 110 °C por 12 h. Los complejos **la** (p.f.=145.9 °C – 146.5 °C) y **lb** (p.f.=231.5 °C – 232.3 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 63% y 26% respectivamente.

## A-2 Síntesis de II, IIIa y IIIb

En un matraz Schlenck de 100 mL se disolvieron 0.4 g del complejo **Ia** en 25 mL de tolueno anhidro y se dejó bajo agitación por 5 minutos para formar una disolución amarilla. Pasado este tiempo se agregaron 1.1 equivalentes de  $\text{AlCl}_3$  (0.1266 g) a la mezcla de reacción la cual se dejó agitando por 10 minutos formando una disolución de color rojo. Posteriormente se añadieron 1.1 equivalentes de R, 1.1 equivalentes de DMAP (0.1160 g) y 10 mL de tolueno adicionales para lavar las paredes del matraz, tras 30 minutos bajo agitación esta disolución se tornó de color verde. Finalmente a la mezcla de reacción se le adicionaron 1.1 equivalentes de (diisopropil)clorofosfina (0.15 mL), 10 mL de tolueno adicionales y se calentó a 111 °C por 24 h para obtener el crudo de reacción.

El crudo de reacción se filtró con celita para retirar las impurezas insolubles y se realizaron tres lavados con tolueno, posteriormente se evaporó a sequedad. Para separar los complejos obtenidos, se realizó una cromatografía en columna usando como fase móvil  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para eluir los remanentes del complejo **Ia** en la primera fracción, a continuación se realizó un gradiente de polaridad en la fase móvil usando la mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (relación 8:2) para eluir al complejo de interés (**II**, **IIIa** o **IIIb**) en la segunda fracción; cabe mencionar que las fracciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina para asegurar su pureza. Finalmente, las fracciones se llevaron a sequedad y se dejaron secar en el horno de vacío a 110 °C por 12 h. Los complejos **II** (p.f.=130.0 °C – 130.7 °C), **IIIa** (p.f.=255.3 °C – 256.5 °C) y **IIIb** (p.f.=257.9 °C – 258.2 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 54%, 57% y 57% respectivamente.

## A-3 Síntesis de IVa y IVb

En un tubo de microondas de 5 mL se disolvieron 0.05 g del complejo **Ia** en 0.8 mL de tolueno anhidro y se dejó bajo agitación por 5 minutos para formar una disolución amarilla. Posteriormente se agregaron 2 equivalentes de la anilina correspondiente e

inmediatamente se colocó en el microondas previamente configurado con los parámetros que se muestran en la **Tabla IV-1**.

Posteriormente se evaporó el disolvente y se realizaron lavados con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (1:9) y una posterior evaporación hasta que se obtuvo un precipitado amarillo; finalmente el sólido se redisolvió en la mínima cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionó hexano y se dejó bajo refrigeración hasta que se observó la formación de un sólido amarillo el cual se filtró al vacío y se lavó 3 veces con hexano frío, finalmente el sólido se dejó secar en el horno de vacío a 95 °C por 12 h. Los complejos **IVa** (p.f.=162.5 °C – 163.3 °C) y **IVb** (p.f.=187.3 °C – 187.8 °C) se obtuvieron con un rendimiento de 47% y 62% respectivamente.

#### A-4 Instrumentación para la caracterización

Para los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, COSY, NOESY, HSQC y HMBC se empleó el equipo Bruker 500 Ascend con automuestreador mientras que para los experimentos de <sup>19</sup>F se hizo uso del equipo Bruker Avance III 400 MHz con automuestreador. Para los experimentos de infrarrojo se empleó un Espectrómetro FT-IR Bruker Tensor 27. Para realizar los experimentos de espectrometría de masas por la técnica DART se empleó el espectrómetro The AccuTOF JMS-T100LC, por la técnica FAB<sup>+</sup> el espectrómetro The MStation JMS-700 y por la técnica ESI el espectrómetro Bruker Esquire 6000. Para realizar el análisis elemental las muestras se introdujeron en un horno a 950 °C, se hizo uso de la microbalanza marca Mettler Toledo modelo XP6 y del analizador elemental marca Thermo Scientific modelo Flash 2000; para la calibración y verificación del analizador elemental se emplearon como estándares de referencia metionina (Thermo Scientific, certificado: 338962), BBOT (Elemental Microanalysis, certificado: 314878) y sulfanilamida (Elemental Microanalysis, certificado: 369527).

## **B Métodos e instrumentación en pruebas biológicas**

### **B-1 Cultivo de líneas celulares y medio de cultivo**

Los compuestos fueron escaneados in vitro contra las líneas celulares cancerosas humanas HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal humano), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano), K562 (leucemia mielógena crónica humana), U251 (glioblastoma humano), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano). Las líneas celulares fueron suministradas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI USA por sus siglas en inglés). Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI-1640 complementado con suero fetal bovino al 10%, 2mM de L-glutamina, 10000 unidades/mL de penicilina G sódica, 10000 µg/mL de sulfato de estreptomicina y 25 µg/mL de anfotericina B (invitrogen/Gibco™), así como 1% de aminoácidos no esenciales (invitrogen/Gibco™). Se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. La disponibilidad de las células utilizadas en los experimentos excede el 95% según lo determinado con azul tripán

### **B-2 Ensayo de citotoxicidad**

Tras el tratamiento de las células tumorales y las células sanas con los compuestos de prueba, la citotoxicidad tumoral humana fue determinada utilizando el agente de tinción enlazante a proteínas SRB en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular como se describe en los protocolos establecidos por el NCI [161]. Las células fueron removidas de los matraces de cultivo de tejidos mediante tratamiento con tripsina y diluidos con medio fresco. De esta suspensión celular, 100 µL de una solución del compuesto obtenido al diluir los stocks fueron añadidos a cada pocillo. Los cultivos fueron expuestos por 48 h al compuesto a concentraciones de 50 µM. Tras el periodo de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético acuoso frío al 50%.

Las microplacas fueron incubadas a 4 °C por 1h, lavadas con agua corriente y secadas al aire. Las células fijadas con el ácido tricloroacético fueron teñidas mediante la adición

de 0.4% de SRB. La solución de SRB libre fue removida mediante un lavado con ácido acético acuoso al 1%. Las microplacas fueron secadas al aire y el colorante de enlace a proteínas se disolvió mediante la adición de base tris no tamponada 10 mM (100  $\mu$ L). Las microplacas se colocaron en un agitador por 10 min y la absorción fue determinada a 515 nm empleando un lector de microplacas ELISA Ultra Microplate (Synergy/HT BIOTEK Instrument, Inc.).

### B-3 Técnica para determinar el contenido de TBARS

El fundamento de esta técnica fue basado en la literatura [162–167] y consiste en tres pasos, la disección y homogeneizado de cerebro, la cuenta de proteínas y el ajuste de concentración y finalmente la inducción del estrés oxidativo. Para realizar la disección y homogeneizado de cerebro se aplicó la eutanasia en cámara de CO<sub>2</sub> para extraer el cerebro completo el cual se lavó con agua destilada y se colocó en una solución salina fría al 0.9%. Posteriormente se lavó nuevamente el cerebro para retirar restos de sangre, se pesó el cerebro y se le agregó 10 mL de buffer de fosfatos (9.5mM, pH=7.4) por cada gramo de cerebro. Se realizó un homogeneizado por 60 s y finalmente se centrifugó por 10 min a 3000 rpm para recuperar el sobrenadante.

La cuenta de proteínas se llevó a cabo mediante el método de Lowry el cual se describe a continuación. En primer lugar se tomaron 5  $\mu$ L del sobrenadante y se colocó por duplicado en la placa de 96 pocillos, se le adicionaron 20  $\mu$ L de agua destilada y 150  $\mu$ L de una mezcla de 49 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 2% en NaOH 0.1 N, 0.5 mL de tartrato de Na/K al 2% y 0.5 mL de CuSO<sub>4</sub> al 1%; los pocillos fueron incubados 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente se agregaron 25  $\mu$ L del reactivo de Folin disuelto en agua con una proporción 1:1 y se dejó incubar por 30 min a temperatura ambiente. Se midió la absorbancia a 540 nm para obtener el contenido de proteína en el homogenizado y este se ajustó a 2.666 mg/mL con PBS (9.5 mM, pH=7.4).

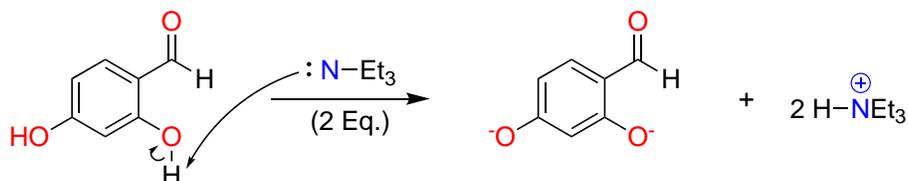
Para realizar la inducción del estrés oxidativo con FeSO<sub>4</sub> 10  $\mu$ M se colocaron por duplicado 375  $\mu$ L del sobrenadante en tubos de 1.5 mL y se les adicionó 50  $\mu$ L de una

disolución 2  $\mu\text{M}$  de EDTA en PBS. Se adicionaron 25  $\mu\text{L}$  de la muestra y se incubó a 37  $^{\circ}\text{C}$  por 30 min. Posteriormente se adicionaron 50  $\mu\text{L}$  de  $\text{FeSO}_4$  100  $\mu\text{M}$  y se incubó por 1 h a 37  $^{\circ}\text{C}$ . Pasado este tiempo se agregaron 500  $\mu\text{L}$  del reactivo TBA y se incubó en baño de hielo por 10 min. Se centrifugó a 12000 rpm por 5 min a temperatura ambiente, a continuación se incubó por 30 min en baño de agua a 70  $^{\circ}\text{C}$ -80  $^{\circ}\text{C}$  y se enfrió hasta llegar a temperatura ambiente. De cada tubo se tomaron 200  $\mu\text{L}$  por duplicado y se colocaron en la placa; finalmente se midió la absorbancia a 540 nm para obtener la concentración de TBARS en solución.

## C Mecanismos de reacción propuestos

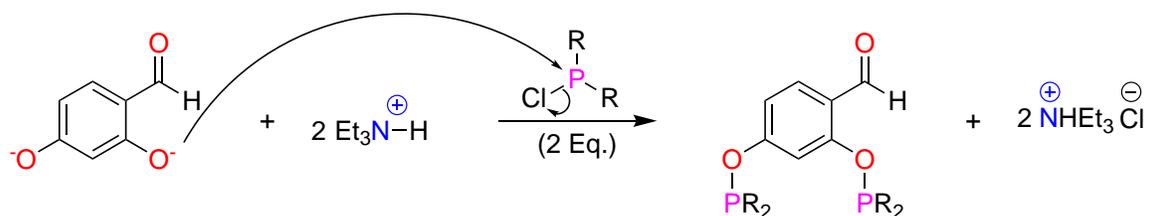
### I. Desprotonación del grupo hidroxilo

Desprotonación del grupo hidroxilo

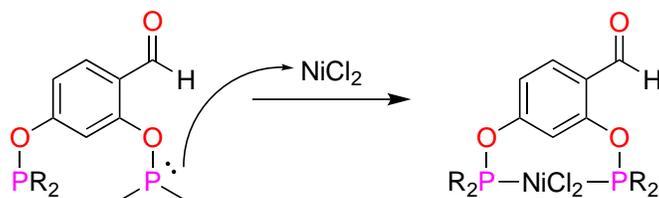


### II. Formación del fosfito

Formación del fosfito

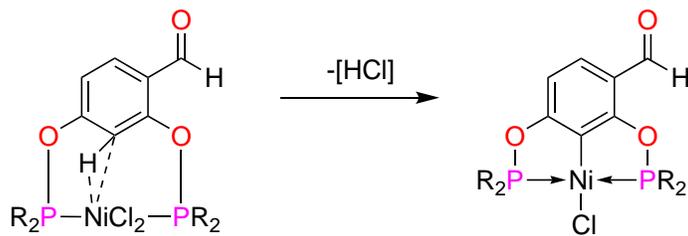


### III. Coordinación P—Ni



Activación del Ni

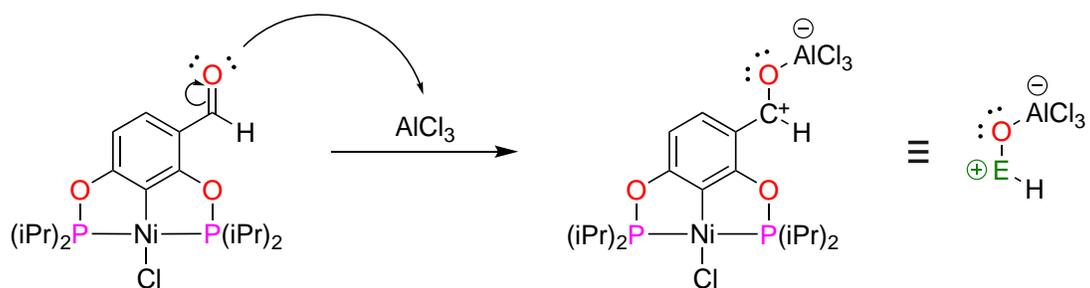
### IV. Bisciclometalación por activación C—H



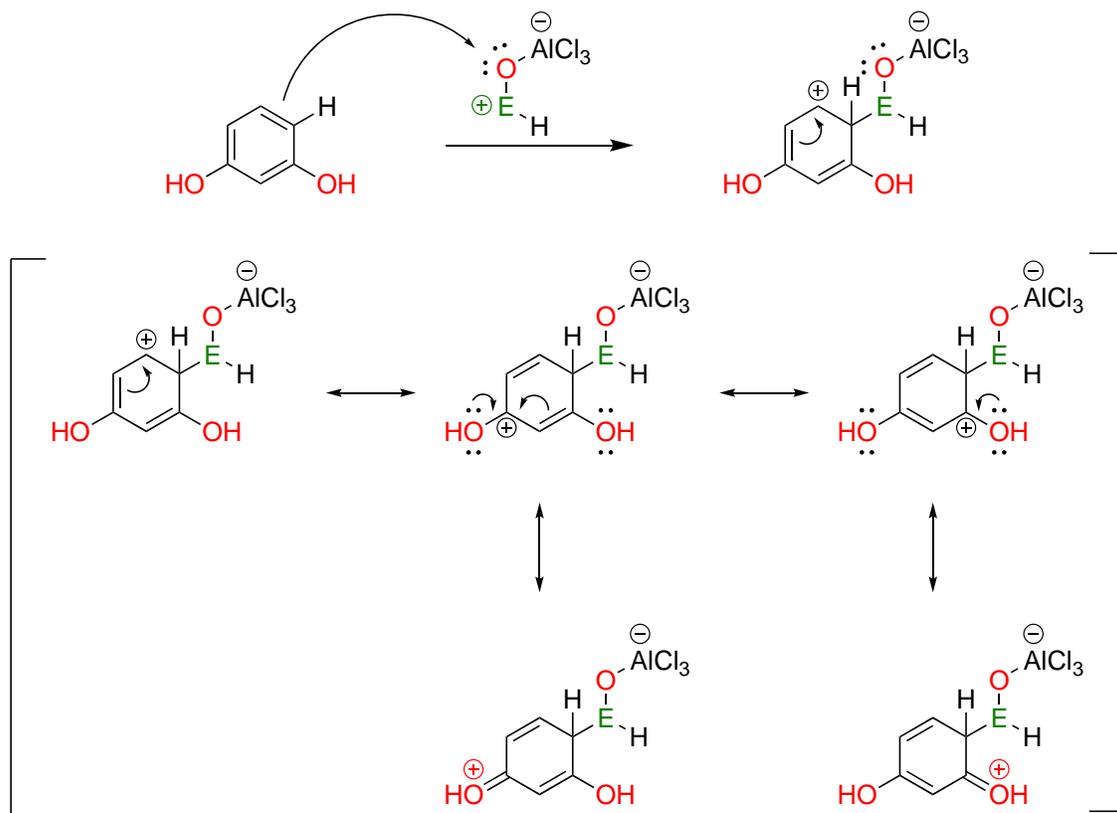
Interacción agóstica

Figura IX-1 Mecanismo de reacción para la formación de la

I. Activación del carbonilo por el  $\text{AlCl}_3$



II. Ataque del sustrato al electrófilo (Formación del complejo  $\sigma$ )



III. Pérdida del protón y regeneración de la aromaticidad

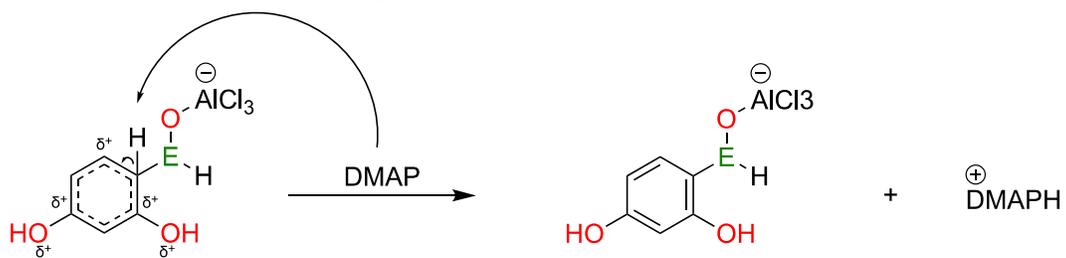
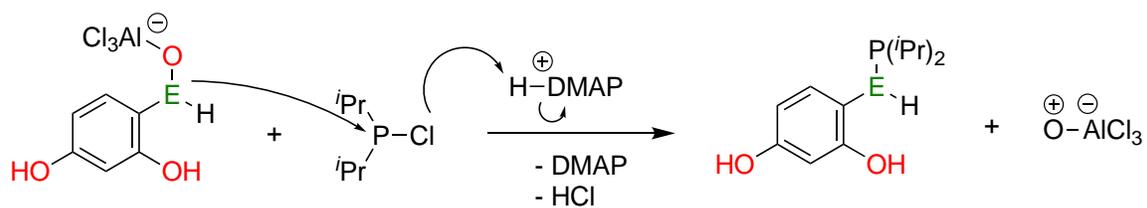


Figura IX-2 Mecanismo de reacción para la formación de II, IIIa y IIIb

IV. Ataque a la fosfina y restitución de la base (Concertado)



V. Oxidación de la fosfina

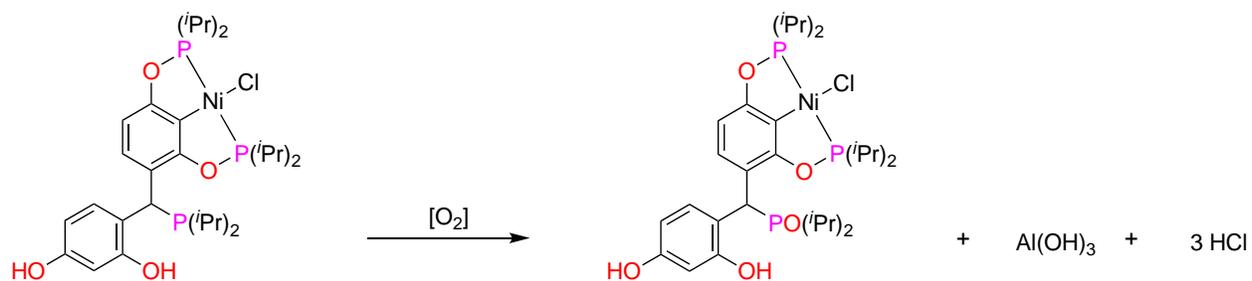
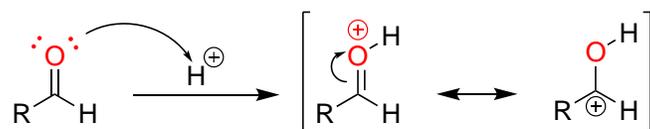
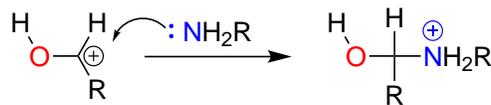


Figura IX-3 Mecanismo de reacción para la formación de II, IIIa y IIIb (Continuación)

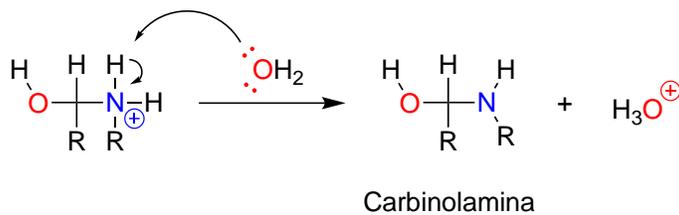
I. Activación del carbonilo catalizada por ácido



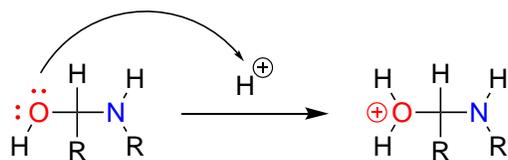
II. Adición de la imina al carbonilo



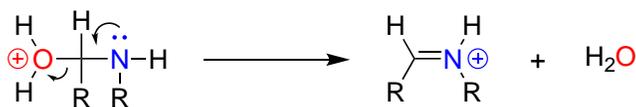
III. Desprotonación



IV. Protonación del hidroxilo



V. Deshidratación



VI. Desprotonación

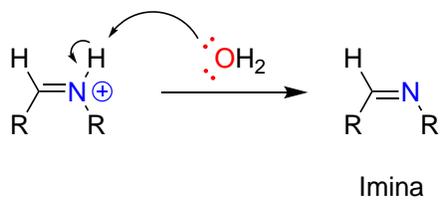
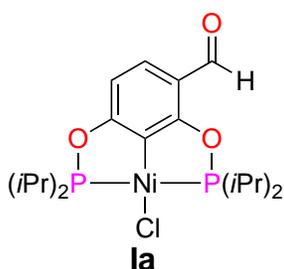


Figura IX-4 Mecanismo de reacción para la formación de iminas

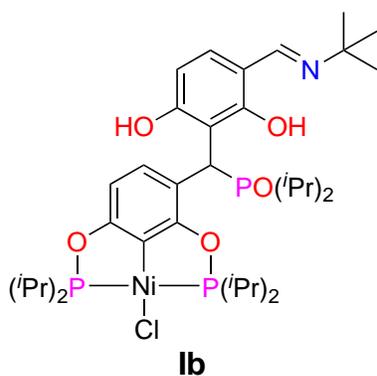
## D Información adicional



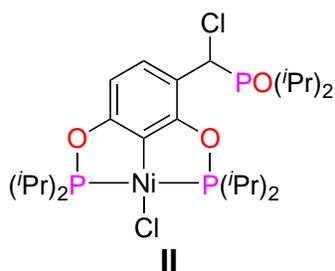
**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.28 (s, 9H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167.81, 162.20, 159.92, 133.82, 110.95, 106.28, 103.02, 55.35, 29.41. **A.E.** N% 7.23, C% 68.10, H% 7.77. **DART<sup>+</sup> MS**  $m/z$  193



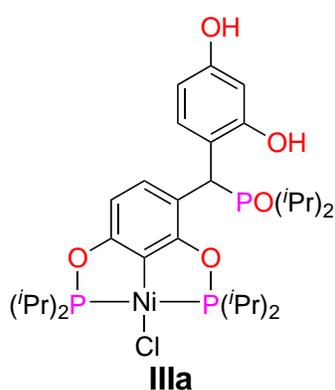
**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.59 – 2.37 (m, 6H), 1.44 (ddd,  $J = 16.8, 9.4, 7.3$  Hz, 10H), 1.36 (td,  $J = 13.1, 6.9$  Hz, 9H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  188.48, 173.88 (dd,  $J = 13.3, 7.2$  Hz), 171.40 (dd,  $J = 13.6, 7.1$  Hz), 128.81, 126.61 (t,  $J = 21.0$  Hz), 117.08 (d,  $J = 9.8$  Hz), 107.26 (d,  $J = 11.9$  Hz), 28.08 (t,  $J = 15.5$  Hz), 17.59 (d,  $J = 5.5$  Hz), 17.50 (d,  $J = 5.5$  Hz), 16.81 (d,  $J = 6.0$  Hz).  **$^{31}\text{P NMR}$**  (202 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  193.67 (d,  $J = 325.3$  Hz), 189.88 (d,  $J = 326.3$  Hz). **A.E.** C% 49.32, H% 6.71. **DART<sup>+</sup> MS**  $m/z$  462



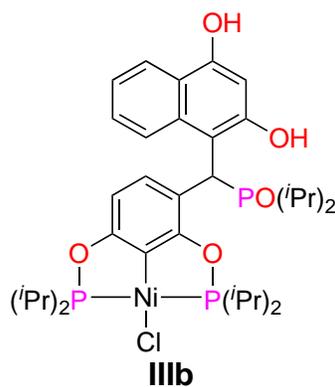
**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  15.06 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.53 – 2.31 (m, 4H), 1.33 (s, 8H), 1.52 – 1.08 (m, 23H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  162.32, 158.29, 132.38, 130.86, 115.62, 114.49, 110.20, 110.05, 106.57, 55.15, 31.09, 29.97, 27.21 (d,  $J = 60.5$  Hz), 17.22.  **$^{31}\text{P NMR}$**  (202 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  185.30 (d,  $J = 324.7$  Hz), 183.18 (d,  $J = 325.1$  Hz), 66.60. **A.E.** N% 1.92, C% 56.00, H% 7.81. **DART<sup>+</sup> MS**  $m/z$  771



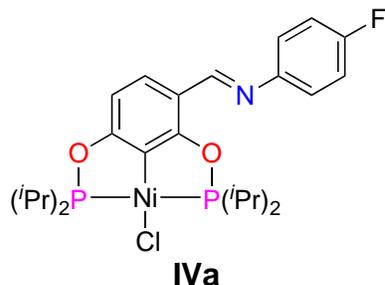
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.61 – 2.34 (m, 4H), 2.05 (tq, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.51 – 1.27 (m, 26H), 1.08 (ddd, *J* = 22.0, 14.8, 7.2 Hz, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 169.36, 165.20, 131.22, 124.72 (t, *J* = 21.2 Hz), 112.92, 107.07 (d, *J* = 9.4 Hz), 48.07 (d, *J* = 58.5 Hz), 28.43 – 27.63 (m), 26.51 (d, *J* = 63.0 Hz), 17.78 – 16.18 (m). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, Cloroformo-*d*) δ 188.04 (d, *J* = 327.0 Hz), 186.27 (d, *J* = 326.7 Hz), 54.17. **A.E.** C% 51.39, H% 7.88. **DART<sup>+</sup> MS** *m/z* 614



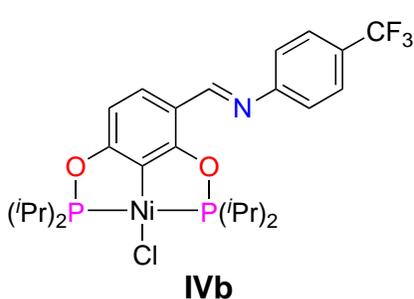
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.00, 165.03, 157.25, 156.99, 132.78 (d, *J* = 8.7 Hz), 129.54, 124.63, 116.99, 115.08, 107.38, 106.65, 106.36, 40.67 (d, *J* = 57.1 Hz). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, Cloroformo-*d*) δ 186.16 (d, *J* = 324.9 Hz), 184.18 (d, *J* = 326.1 Hz), 65.12. **A.E.** C% 54.58, H% 7.34. **DART<sup>+</sup> MS** *m/z* 688



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12.06 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.60 – 2.17 (m, 6H), 1.60 – 0.91 (m, 31H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.21, 164.89, 156.14, 153.36, 134.02 (d, *J* = 7.9 Hz), 131.53, 127.11, 124.41, 123.28, 121.90, 121.69, 121.42, 115.25, 108.86, 107.28, 104.89, 35.25 (d, *J* = 55.6 Hz), 30.19 – 25.15 (m), 18.23 – 15.63 (m). **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, Cloroformo-*d*) δ 187.07 (d, *J* = 326.4 Hz), 185.44 (d, *J* = 326.4 Hz), 67.29. **A.E.** C% 56.82, H% 7.05. **DART<sup>+</sup> MS** *m/z* 738



**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 8.3, 5.3, 2.8$  Hz, 3H), 7.14 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.52 (hept,  $J = 7.3, 7.1, 5.4$  Hz, 4H), 1.45 (dtd,  $J = 15.6, 7.1, 2.2$  Hz, 12H), 1.38 (dddd,  $J = 12.3, 10.1, 7.0, 2.0$  Hz, 12H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  172.37 (d,  $J = 12.6$  Hz), 169.95 (d,  $J = 13.3$  Hz), 161.70 (d,  $J = 241.9$  Hz), 156.35, 150.07, 128.03, 126.91 (t,  $J = 21.0$  Hz), 123.29 (d,  $J = 8.4$  Hz), 116.46 (d,  $J = 22.6$  Hz), 107.44, 28.59 (ddd,  $J = 16.9, 12.4, 5.4$  Hz), 17.70 (dd,  $J = 8.9, 5.2$  Hz), 17.00 (d,  $J = 8.9$  Hz).  **$^{31}\text{P NMR}$**  (202 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  190.13 (d,  $J = 330.0$  Hz), 187.69 (d,  $J = 330.7$  Hz).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (376 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  -119.89. **A.E.** N% 2.58, C% 53.95, H% 6.36.



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 2.47 (dp,  $J = 12.0, 5.6$  Hz, 4H), 1.45 (ddt,  $J = 14.7, 7.2, 4.6$  Hz, 12H), 1.36 (ddd,  $J = 6.9, 2.9, 2.2, 2.0$  Hz, 12H).  **$^{31}\text{P NMR}$**  (162 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  190.71 (d,  $J = 326.7$  Hz), 187.97 (d,  $J = 326.7$  Hz).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (376 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  -61.93. **A.E.** N% 2.45, C% 50.93, H% 5.91. **DART<sup>+</sup> MS**  $m/z$  605

## E Espectros

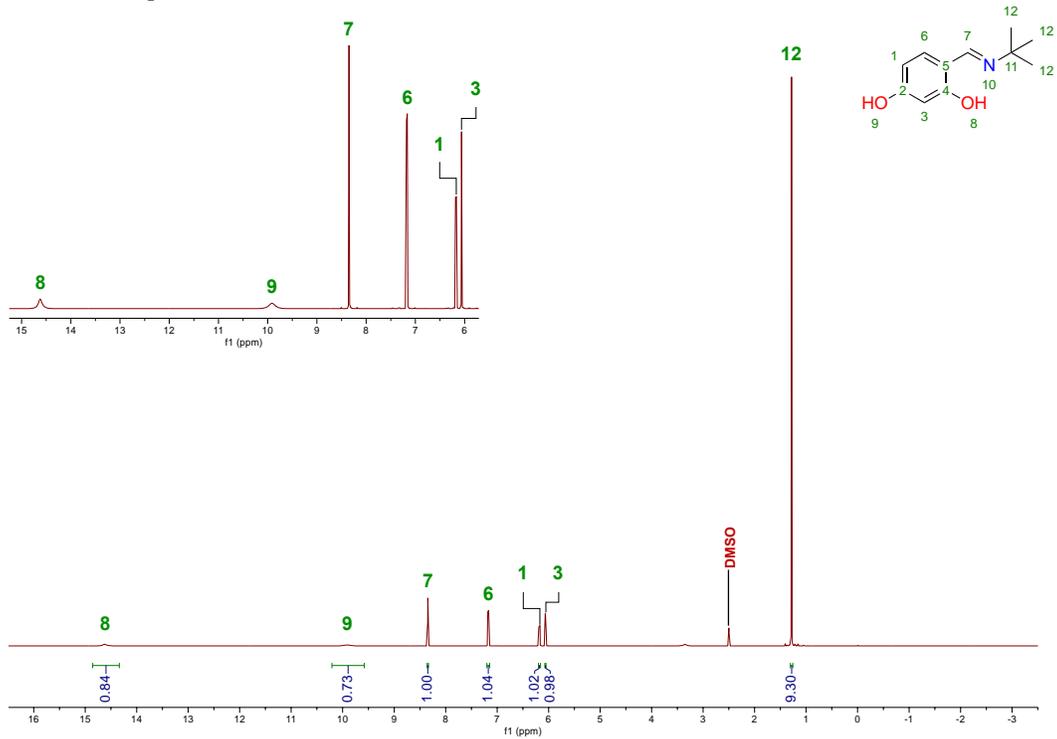


Figura IX-5 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbenzimidina (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, 25 °C)

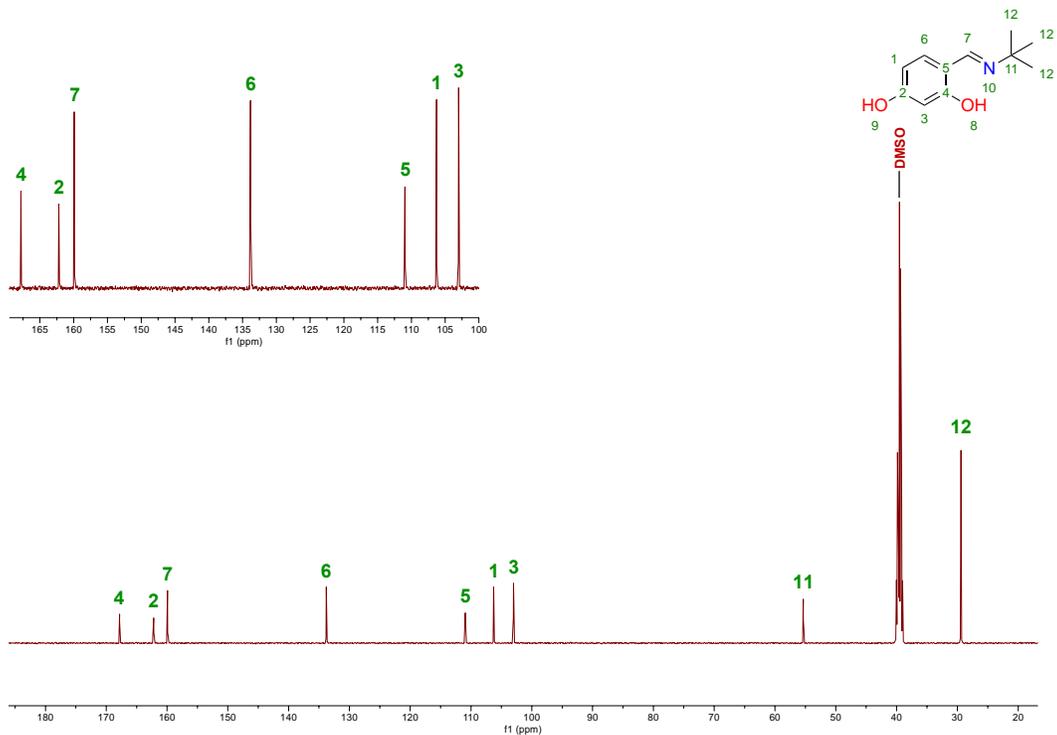


Figura IX-6 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbenzimidina (DMSO-d<sub>6</sub>, 126 MHz, 25 °C)

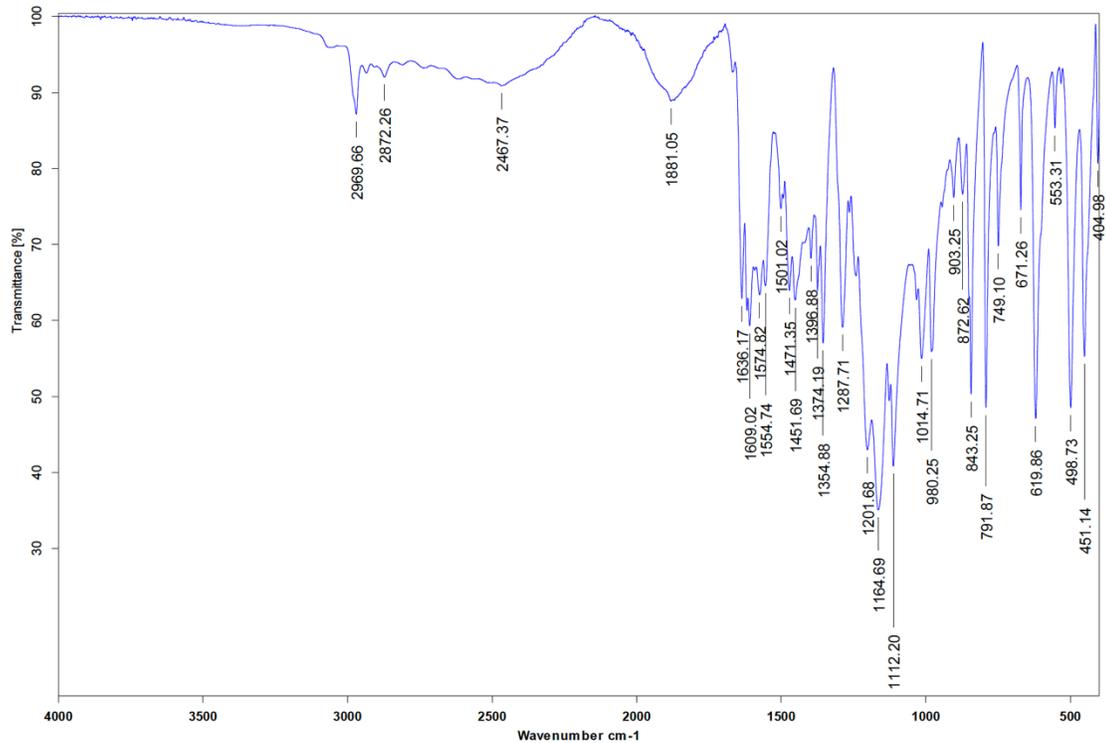


Figura IX-7 Espectro de IR de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbenzilimina (FTIR-ATR)

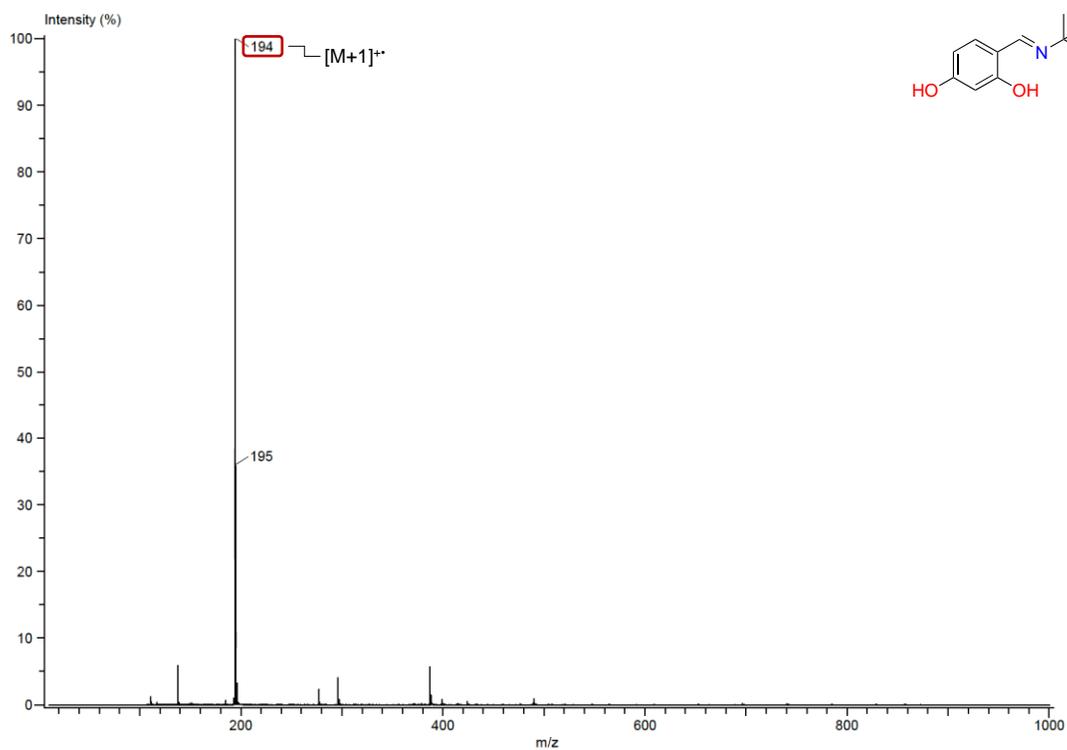


Figura IX-8 Espectro de masas de 2,4-dihidroxi-N-tert-butilbenzilimina (DART<sup>+</sup>)

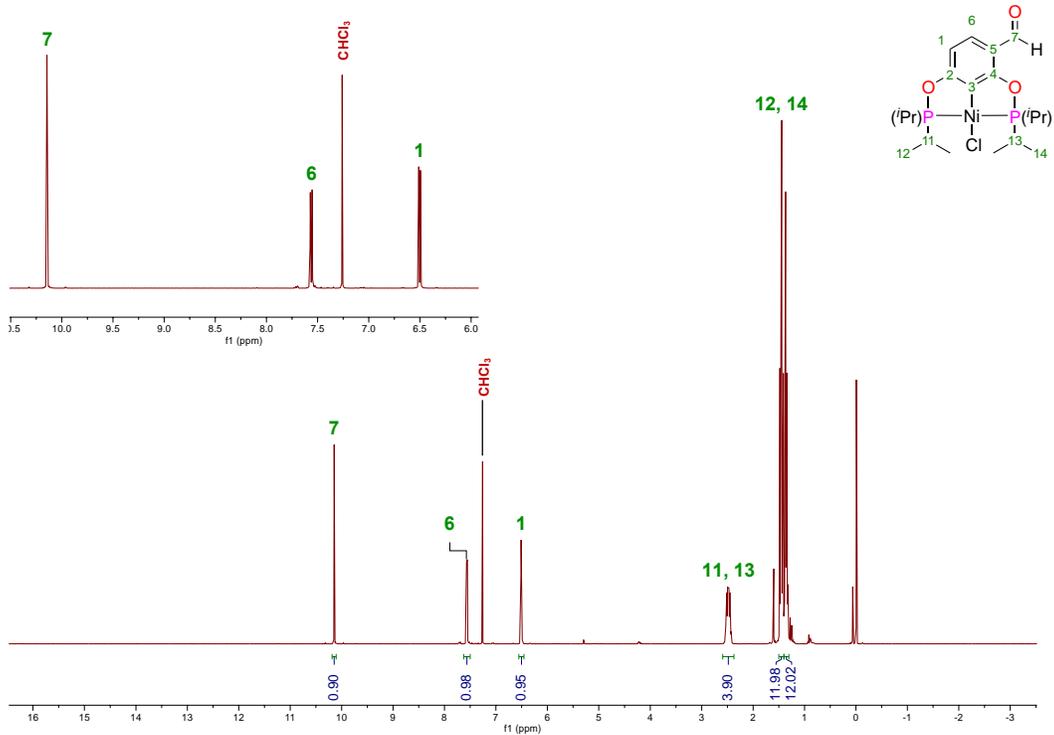


Figura IX-9 Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C)

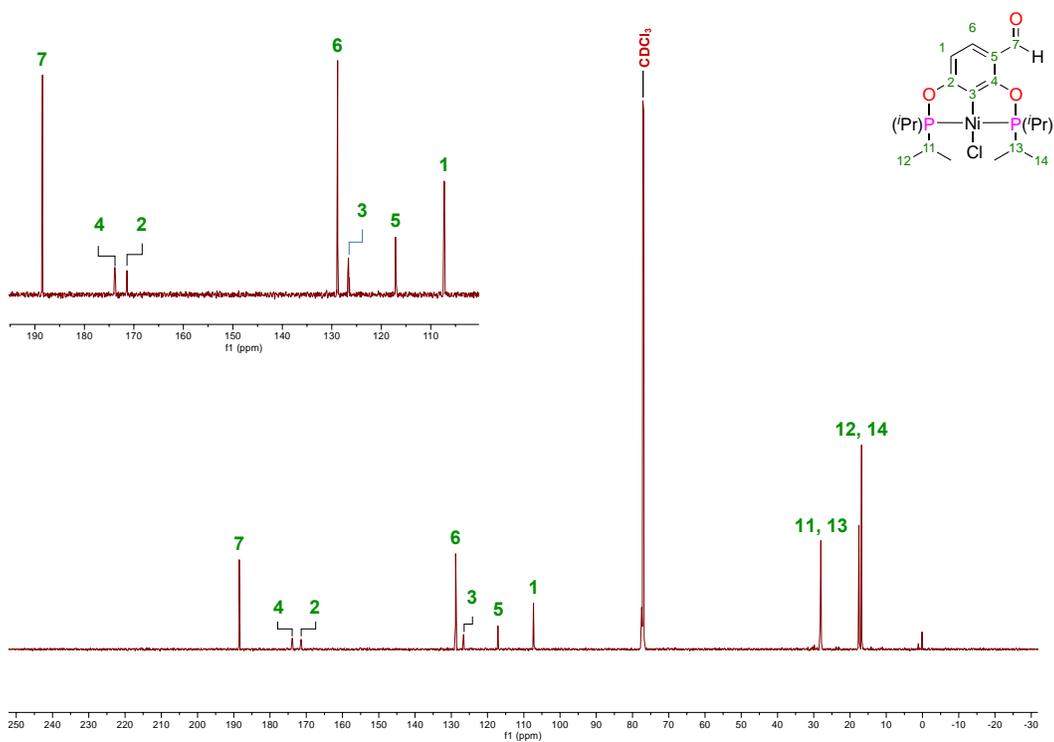


Figura IX-10 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, 25 °C)

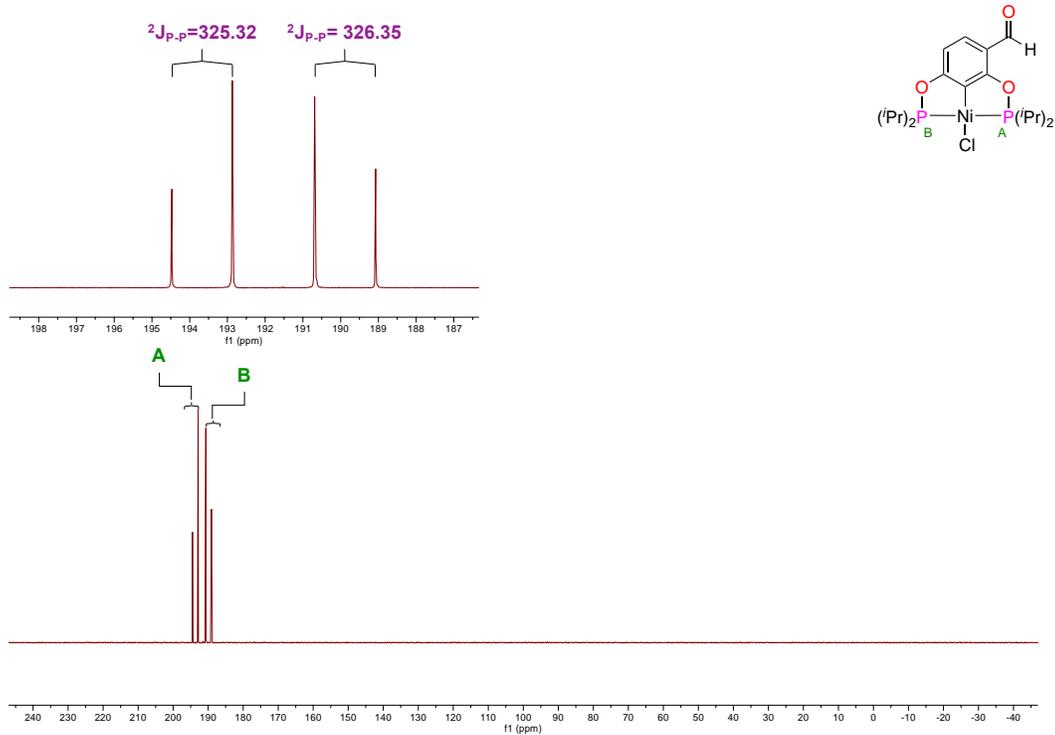


Figura IX-11 Espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$  de 1a (CDCl<sub>3</sub>, 202 MHz, 25 °C)

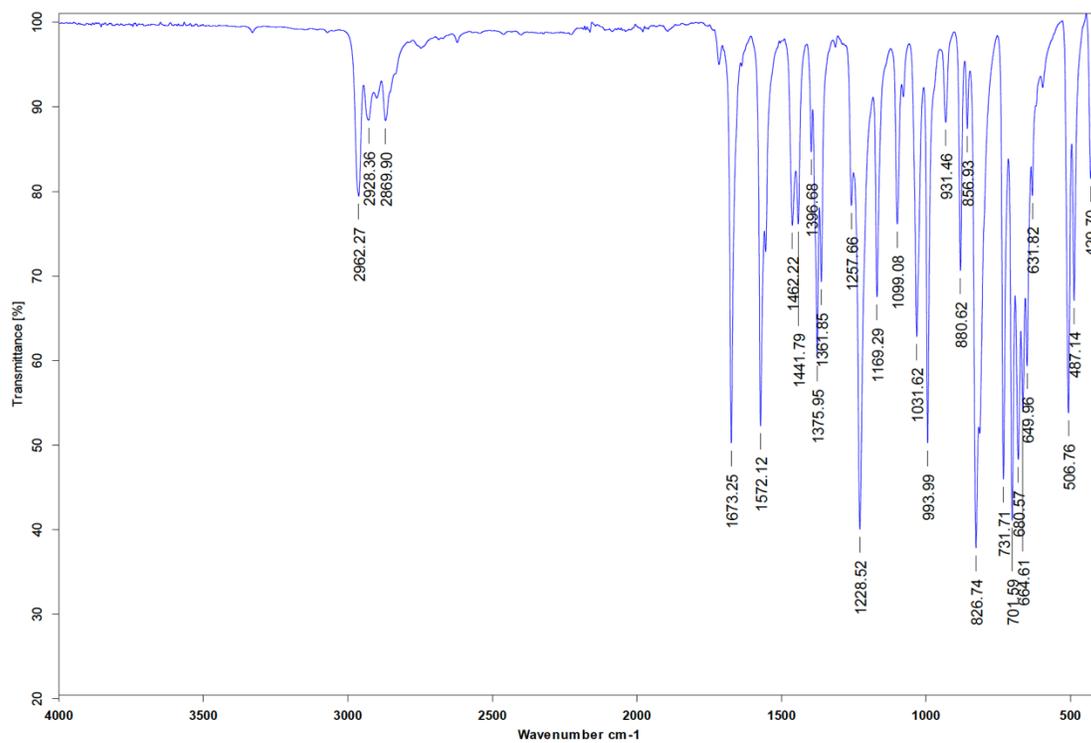


Figura IX-12 Espectro de IR de 1a (FTIR-ATR)

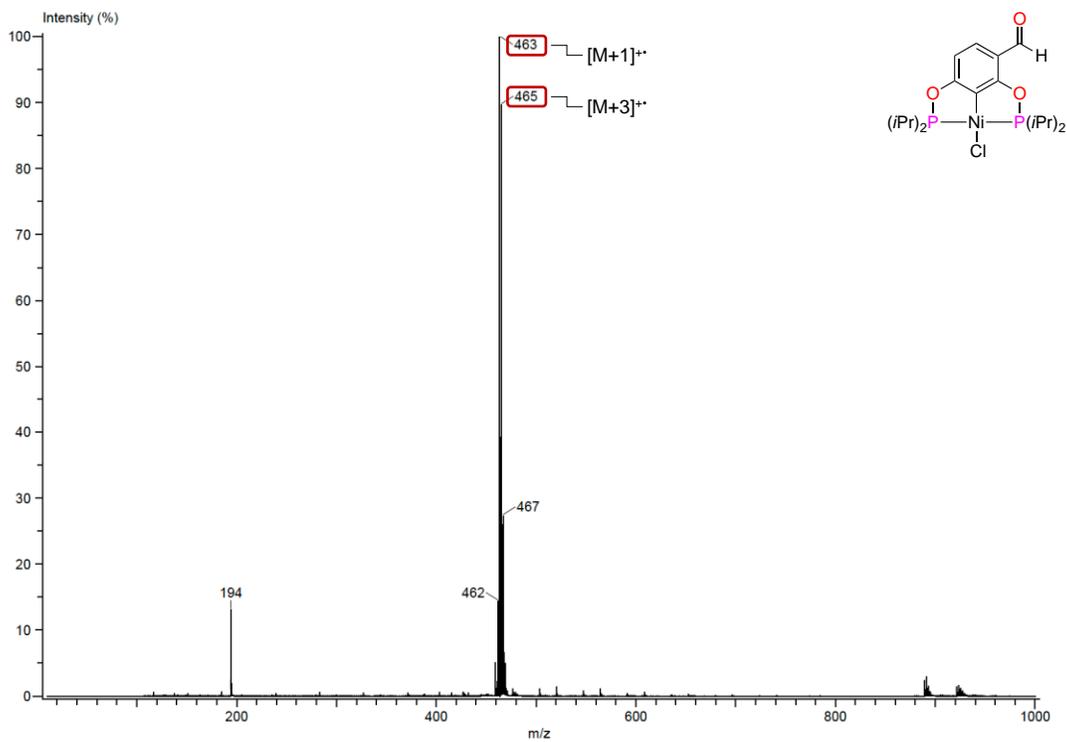


Figura IX-13 Espectro de masas de 1a (DART+)

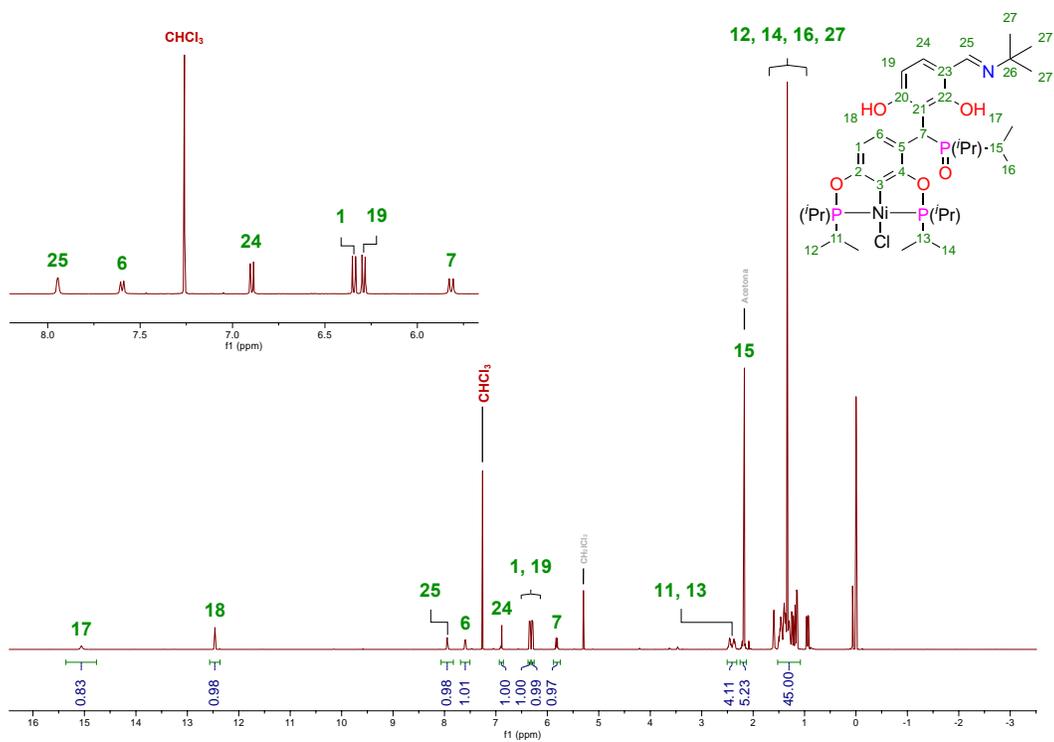


Figura IX-14 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 1b (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C)

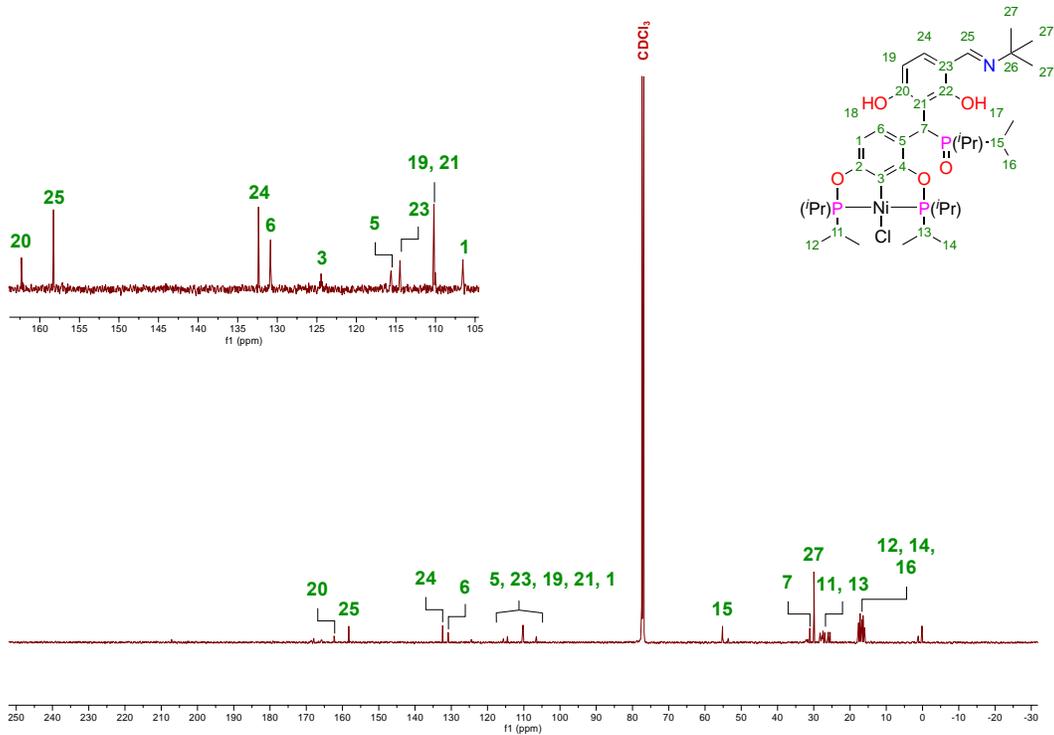


Figura IX-15 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de Ib ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, 25 °C)

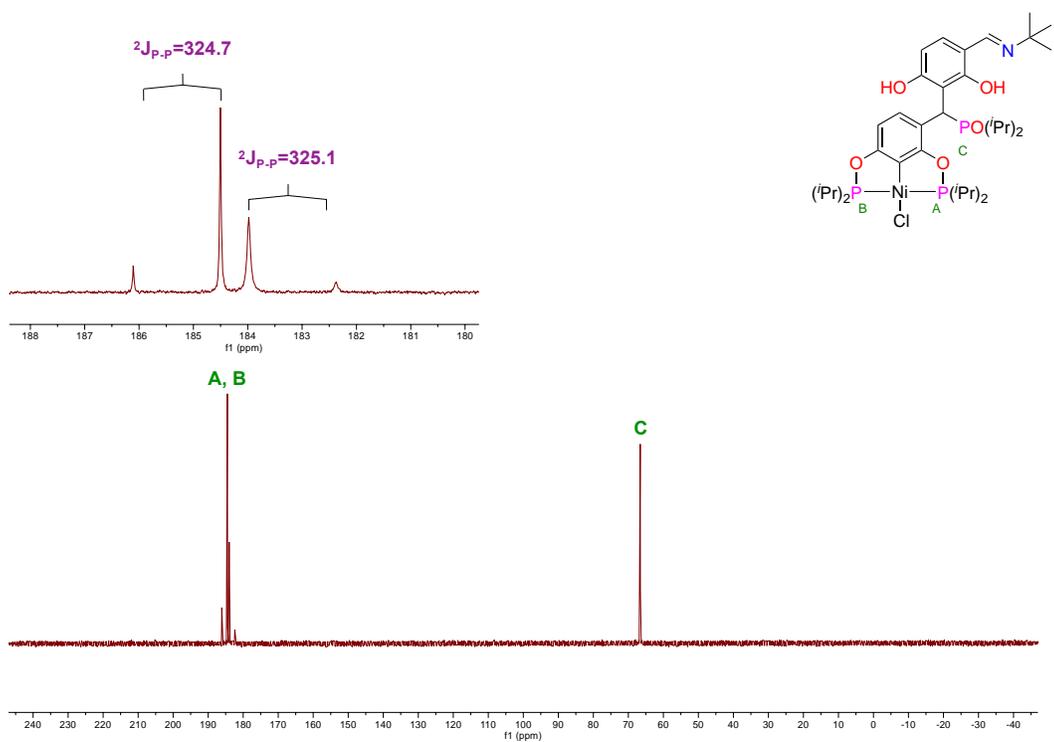


Figura IX-16 Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de Ib ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz, 25 °C)

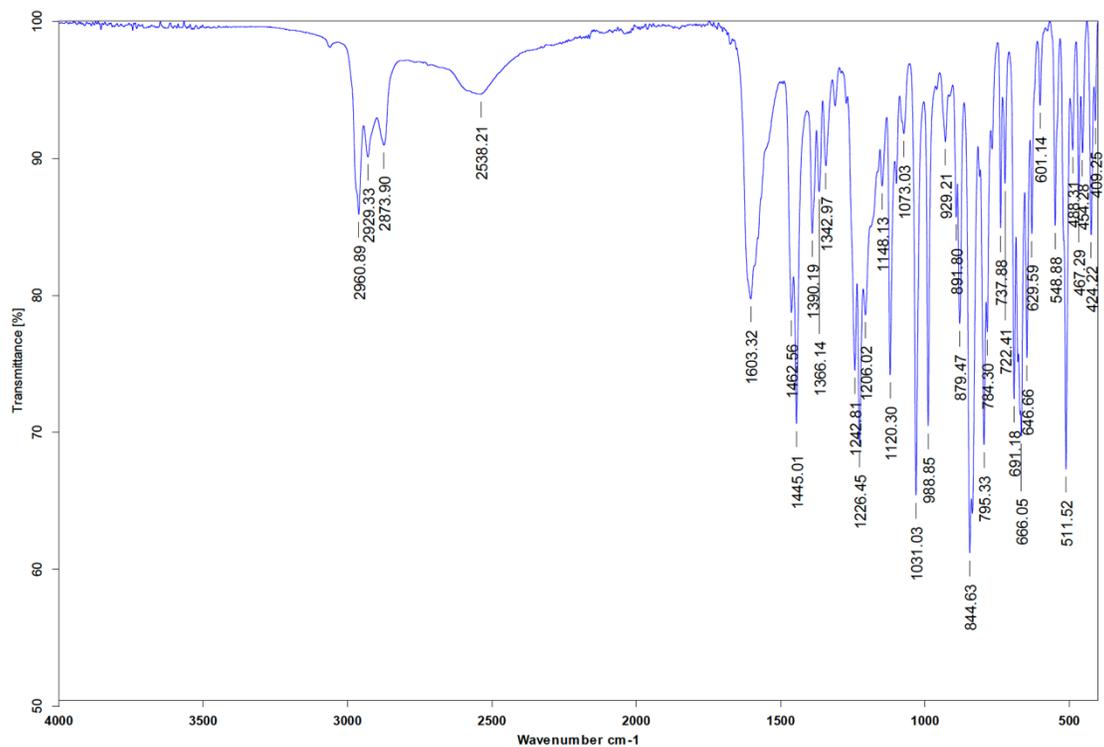


Figura IX-17 Espectro de IR de Ib (FTIR-ATR)

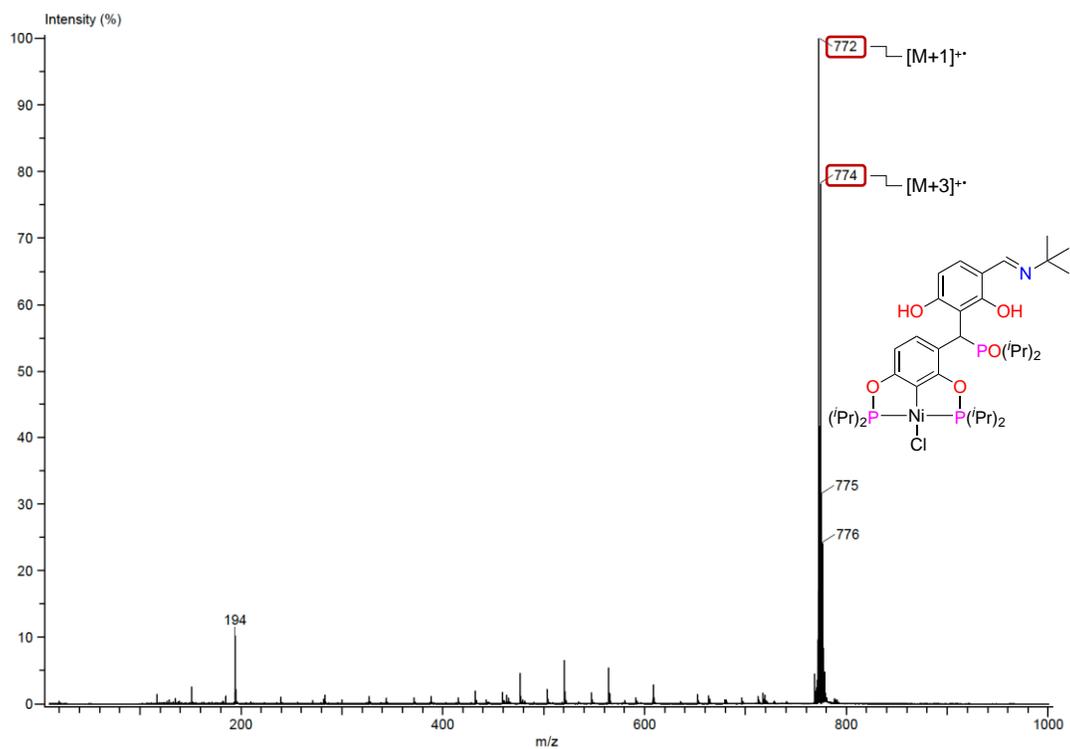


Figura IX-18 Espectro de masas de Ib (DART+)

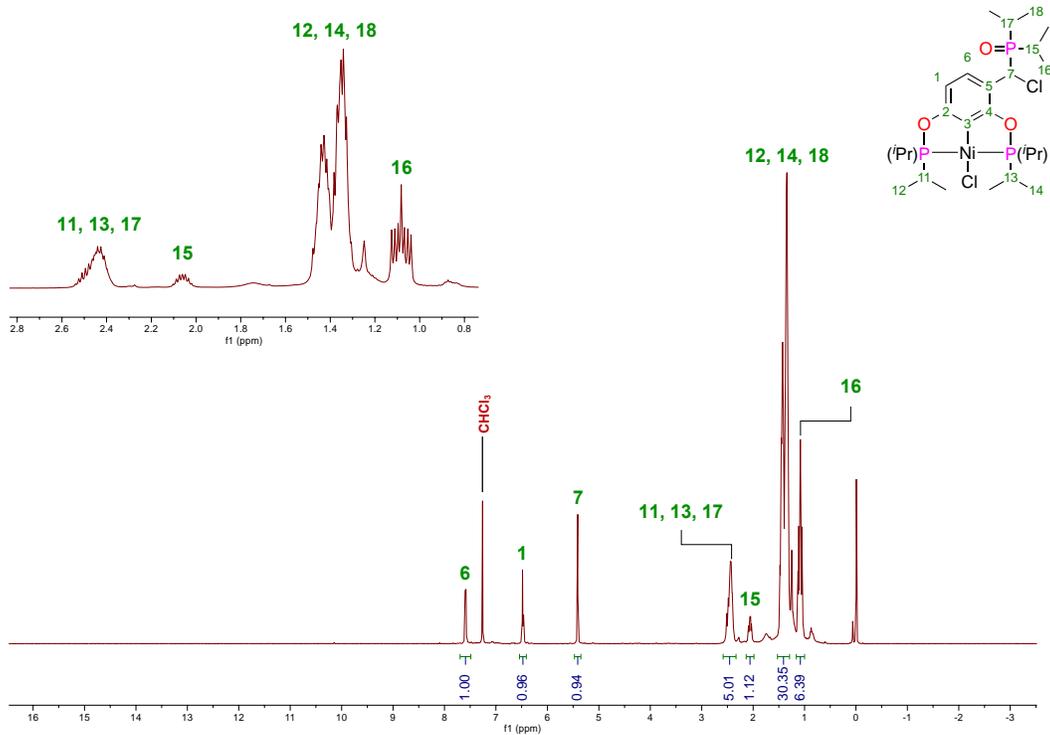


Figura IX-19 Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de II ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 25 °C)

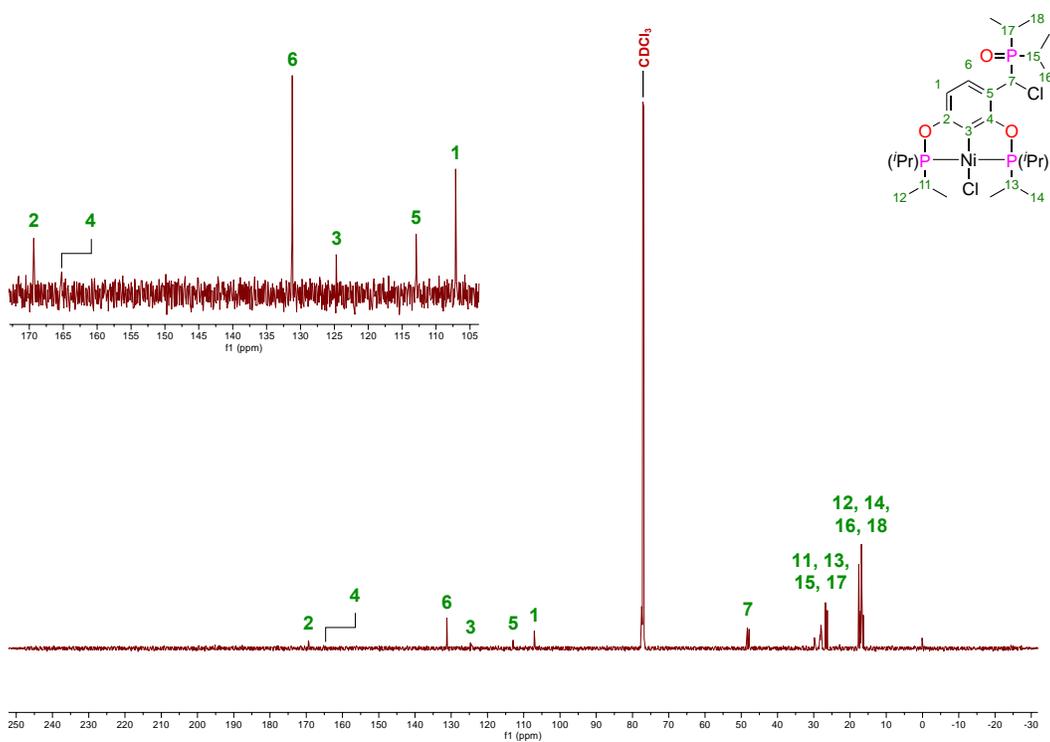


Figura IX-20 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de II ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, 25 °C)

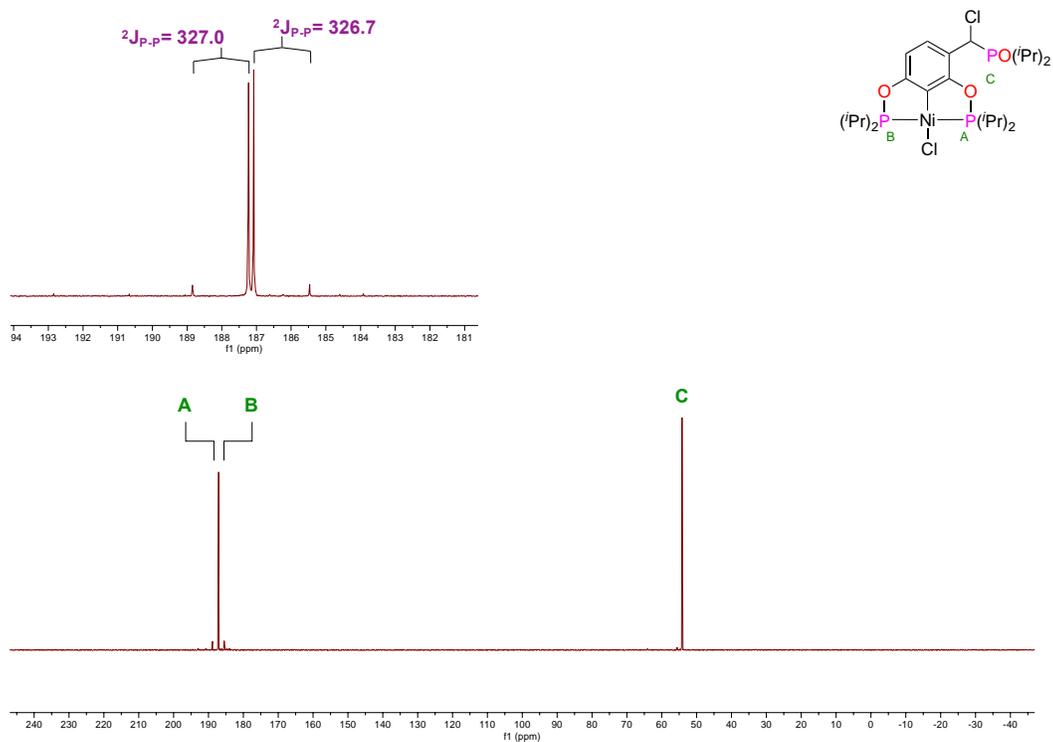


Figura IX-21 Espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$  de II ( $CDCl_3$ , 202 MHz, 25 °C)

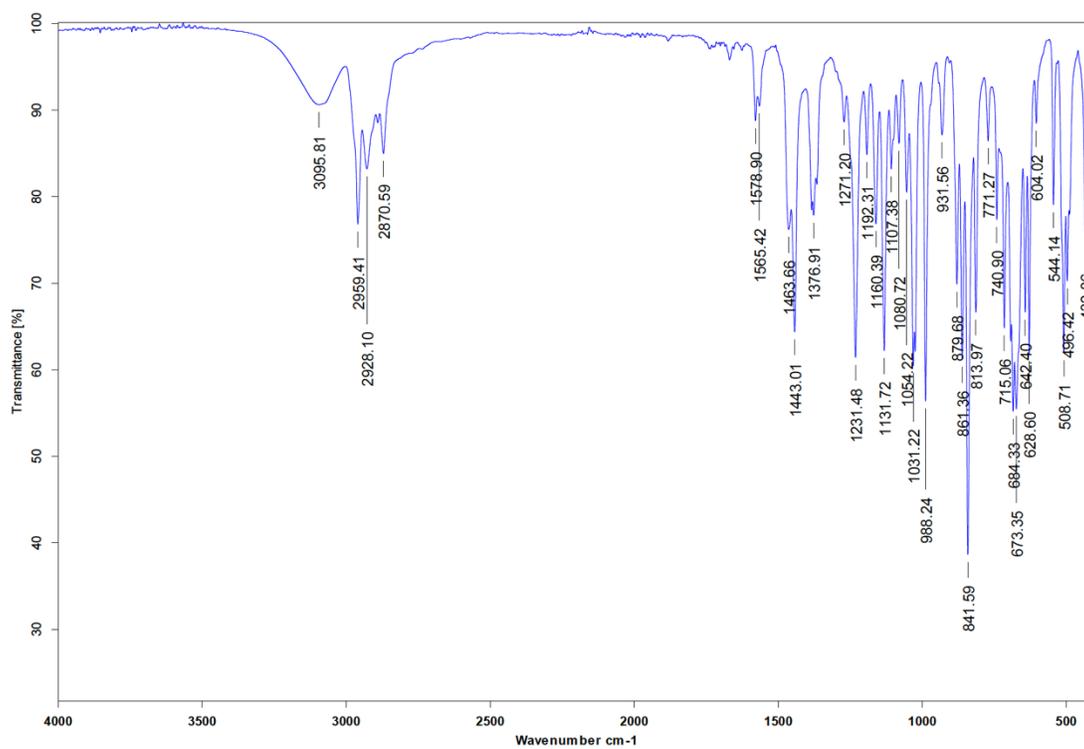


Figura IX-22 Espectro de IR de II (FTIR-ATR)

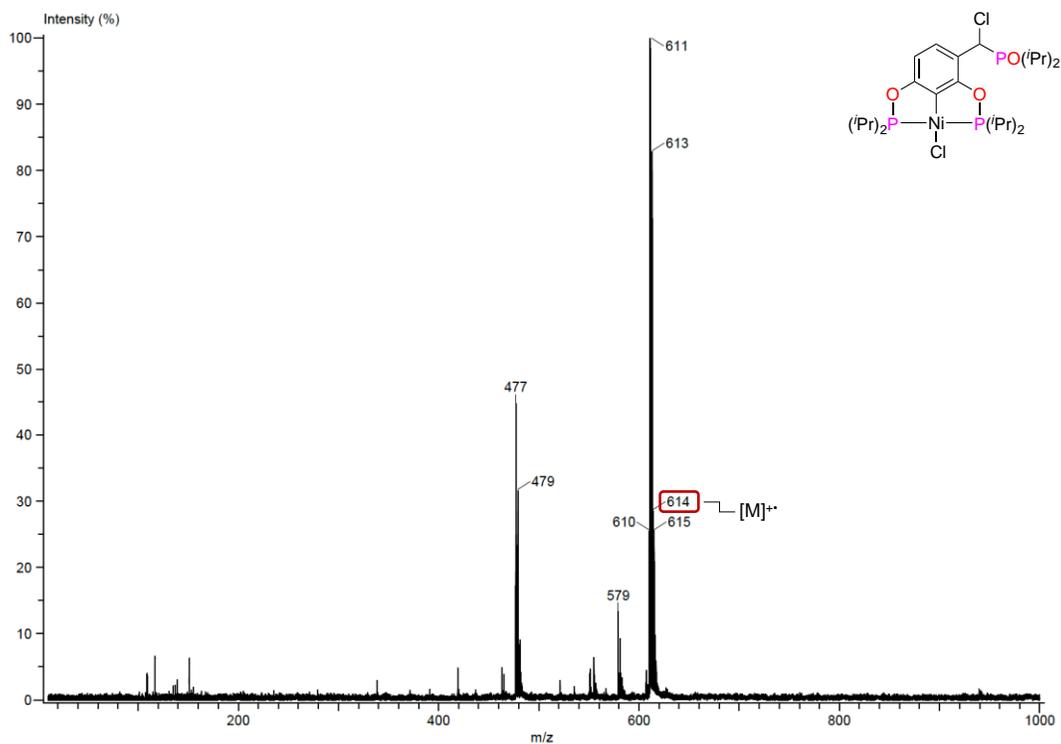


Figura IX-23 Espectro de masas de II (DART+)

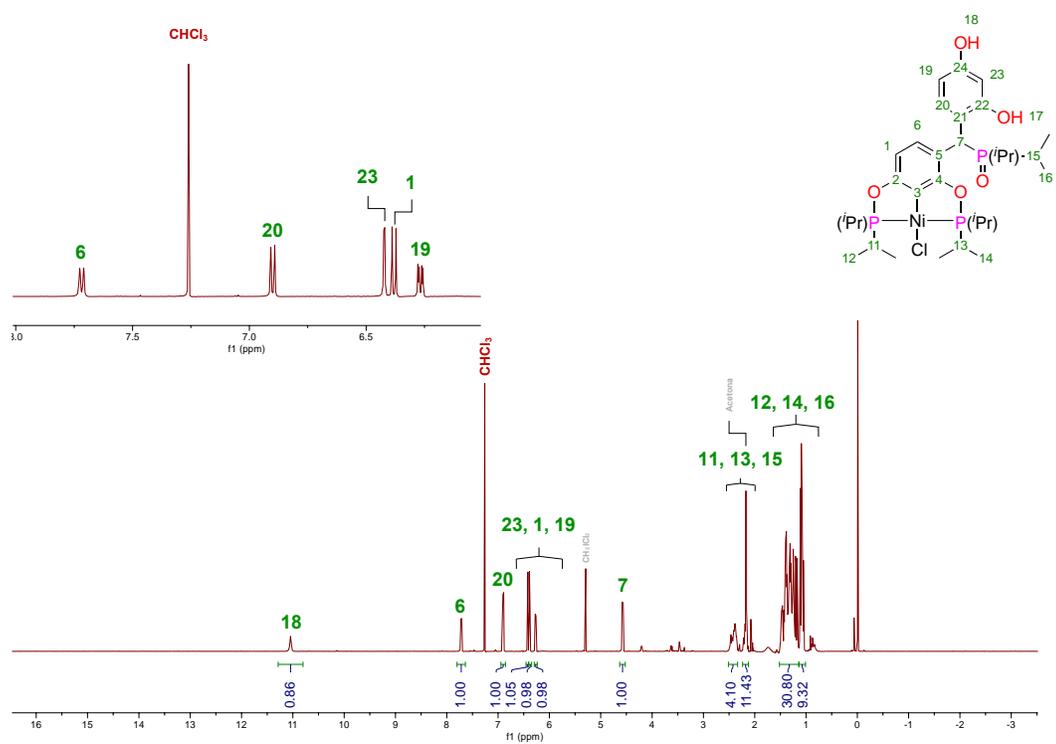


Figura IX-24 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de IIIa (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C)

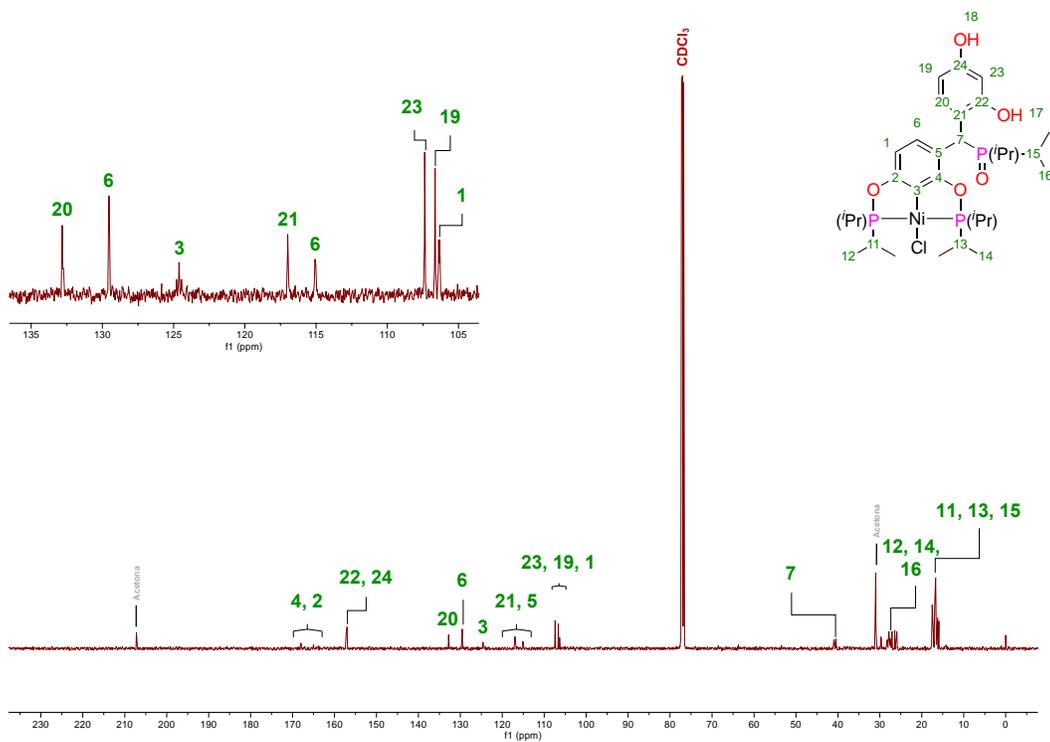


Figura IX-25 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de IIIa ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, 25 °C)

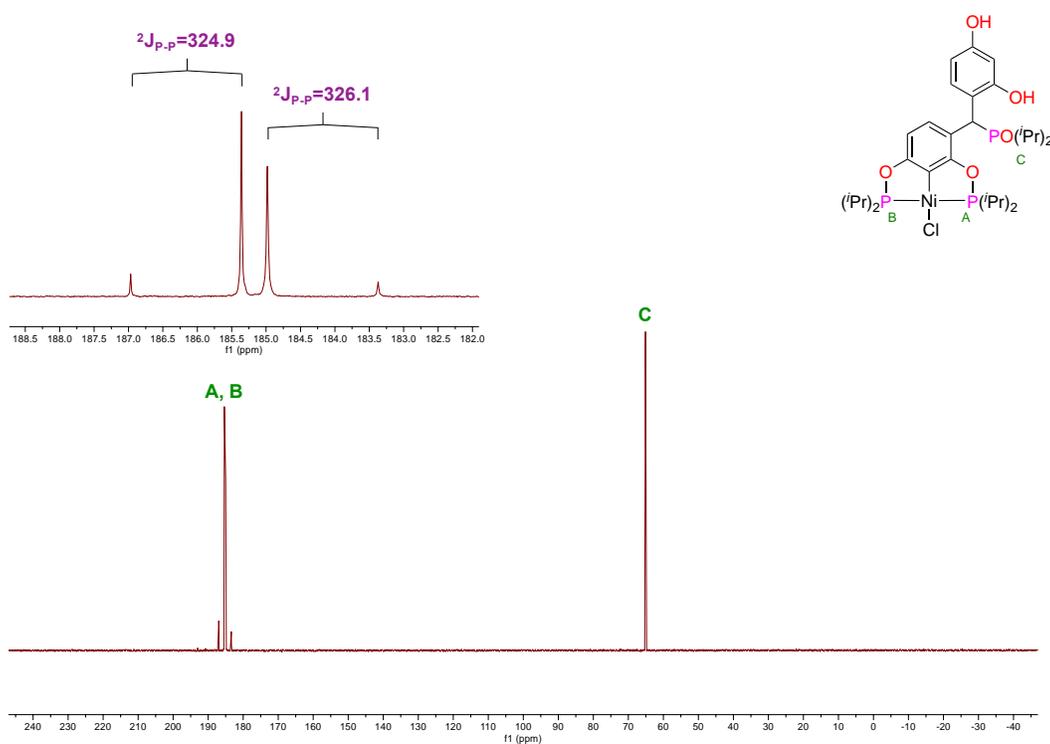


Figura IX-26 Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de IIIa ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz, 25 °C)



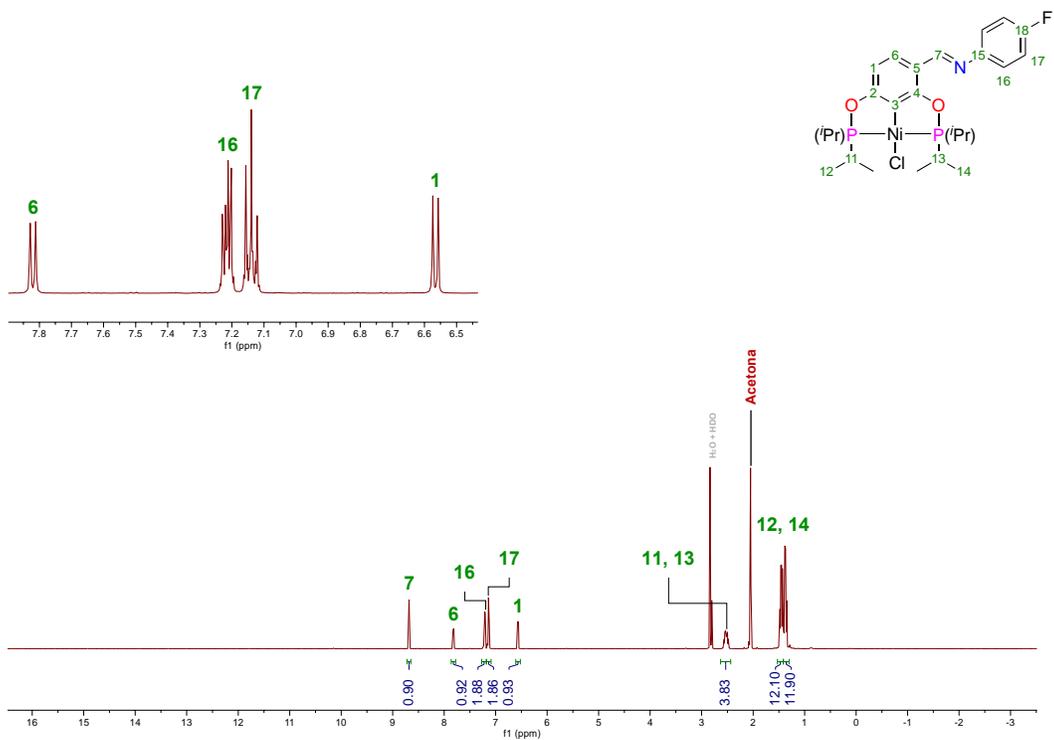


Figura IX-29 Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de IVa ( $\text{Acetona-d}_6$ , 500 MHz, 25 °C)

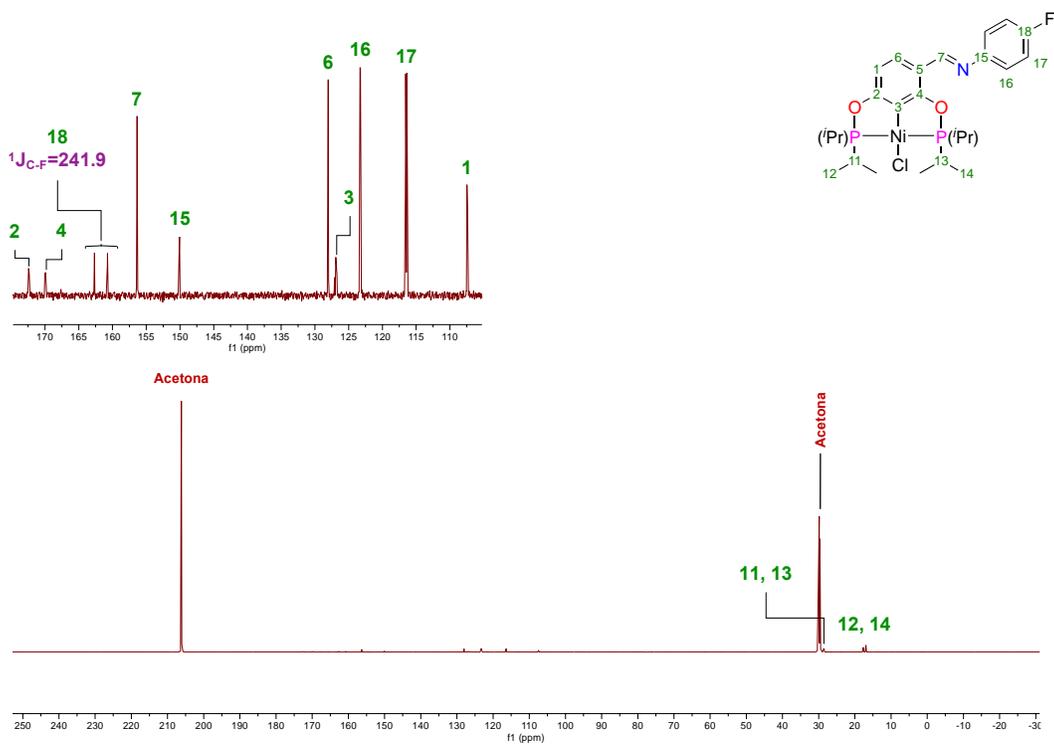


Figura IX-30 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de IVa ( $\text{Acetona-d}_6$ , 126 MHz, 25 °C)

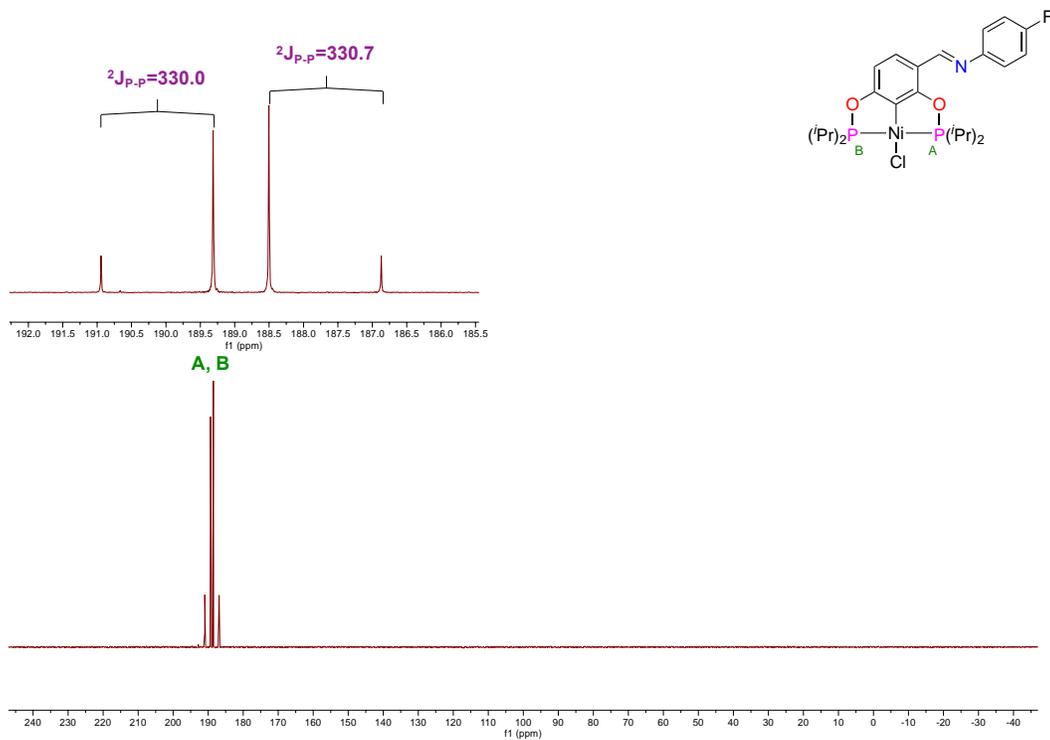


Figura IX-31 Espectro de RMN- ${}^{31}P\{^1H\}$  de IVa (Acetona- $d_6$ , 202 MHz, 25 °C)

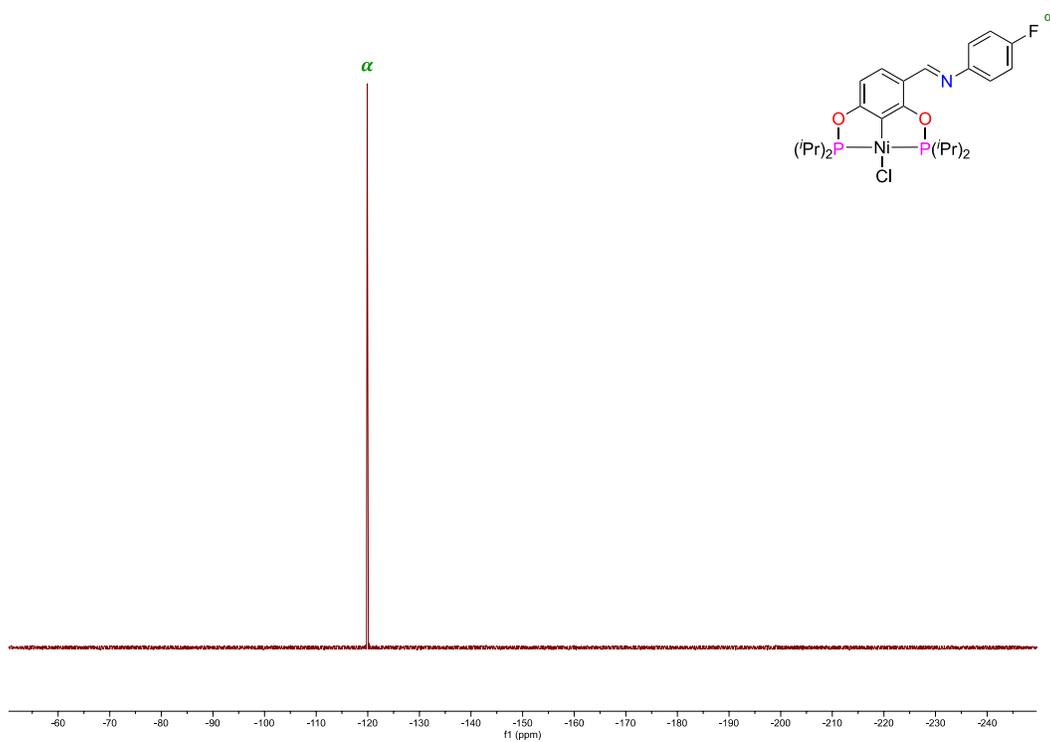


Figura IX-32 Espectro de RMN- ${}^{19}F\{^1H\}$  de IVa (Acetona- $d_6$ , 202 MHz, 25 °C)

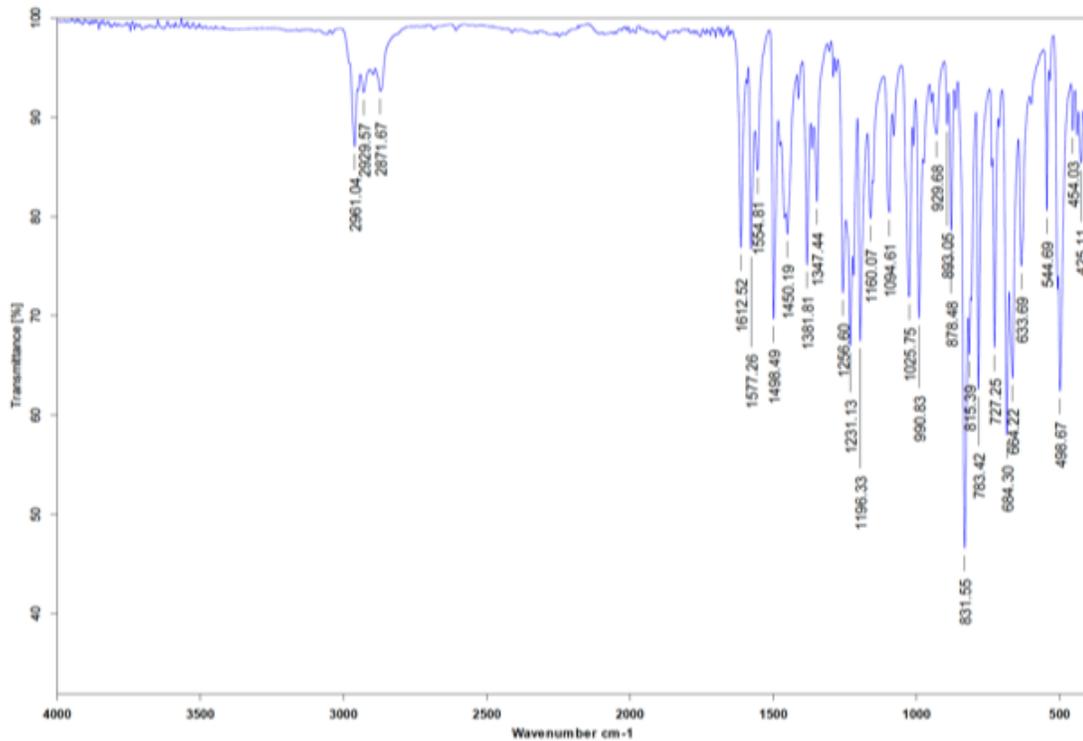


Figura IX-33 Espectro de IR de IVa (FTIR-ATR)

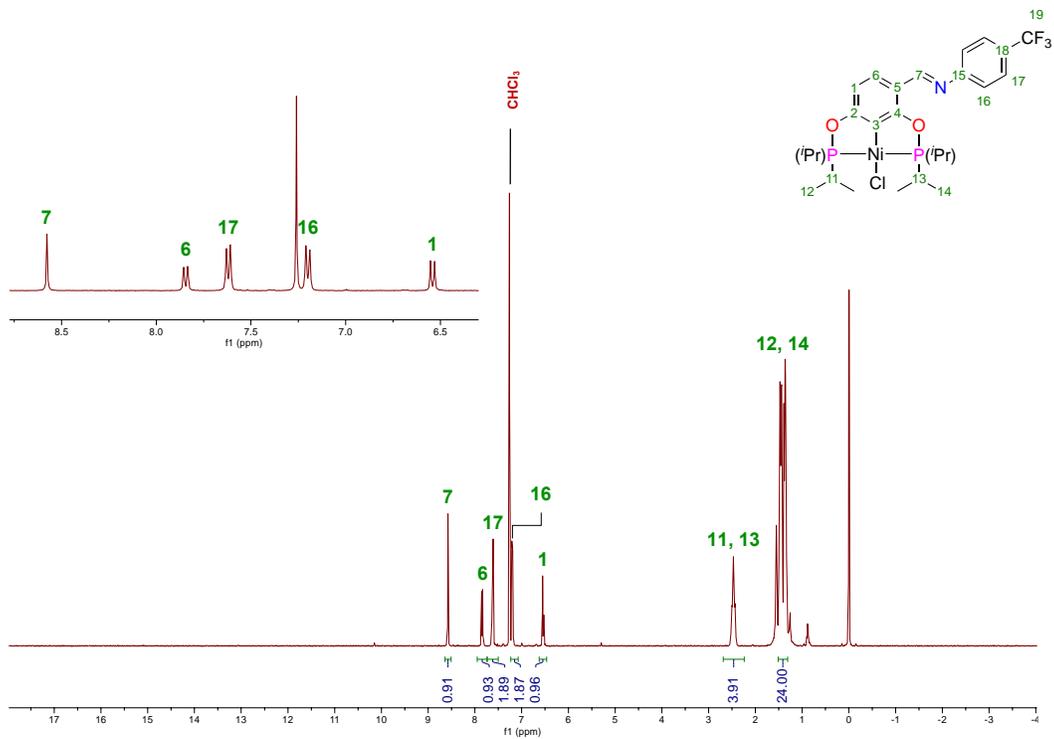


Figura IX-34 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de IVb (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 25 °C)

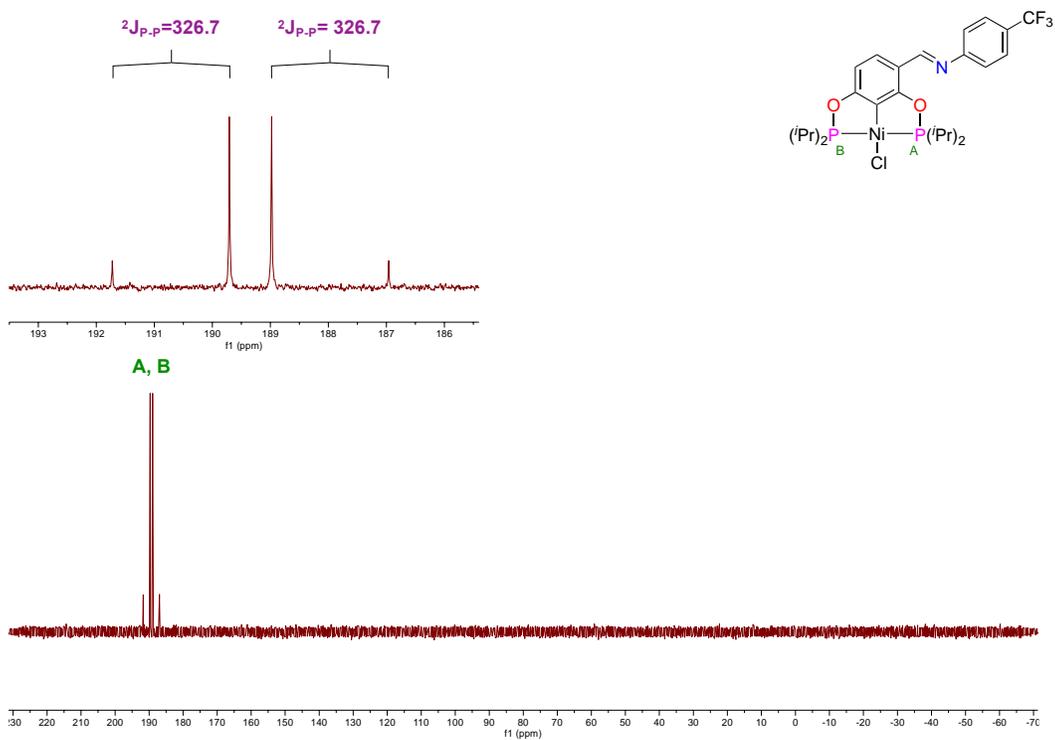


Figura IX-35 Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de IVb ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz, 25 °C)

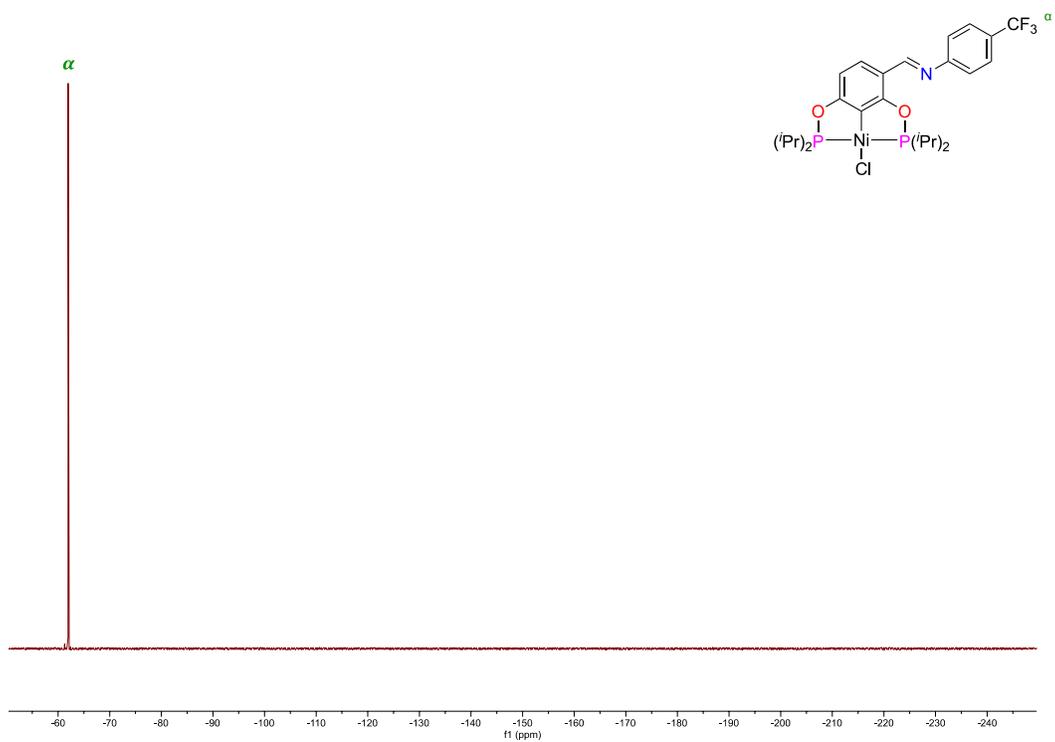


Figura IX-36 Espectro de RMN- $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  de IVb ( $\text{CDCl}_3$ , 202 MHz, 25 °C)

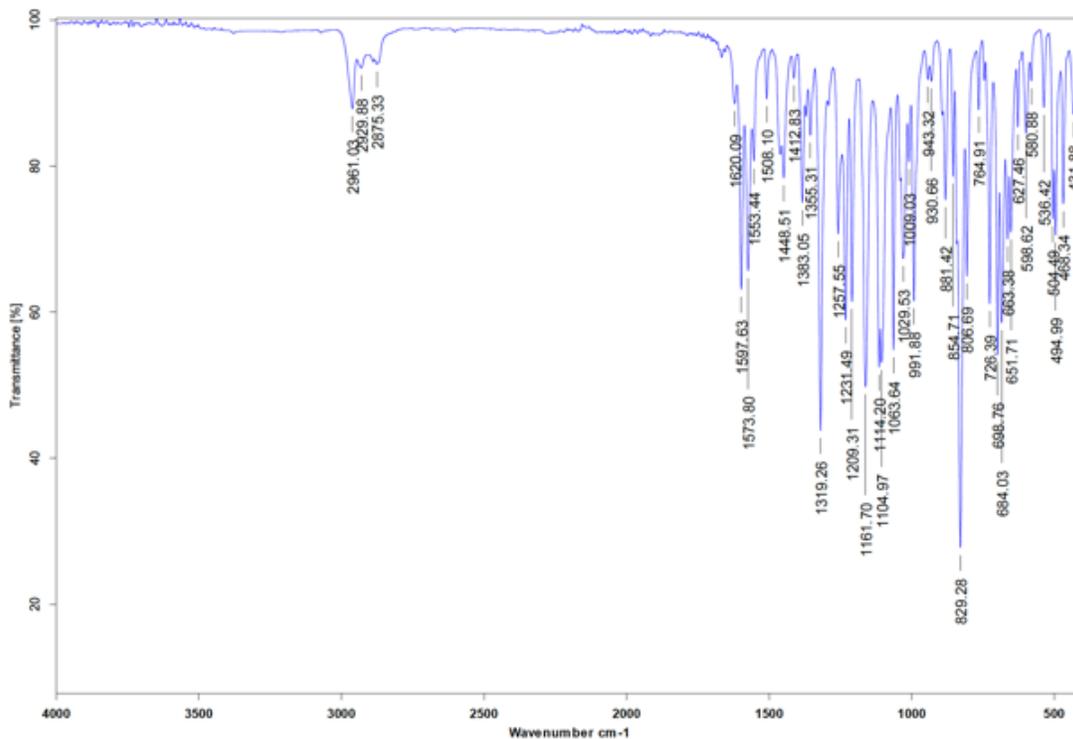


Figura IX-37 Espectro de IR de IVb (FTIR-ATR)

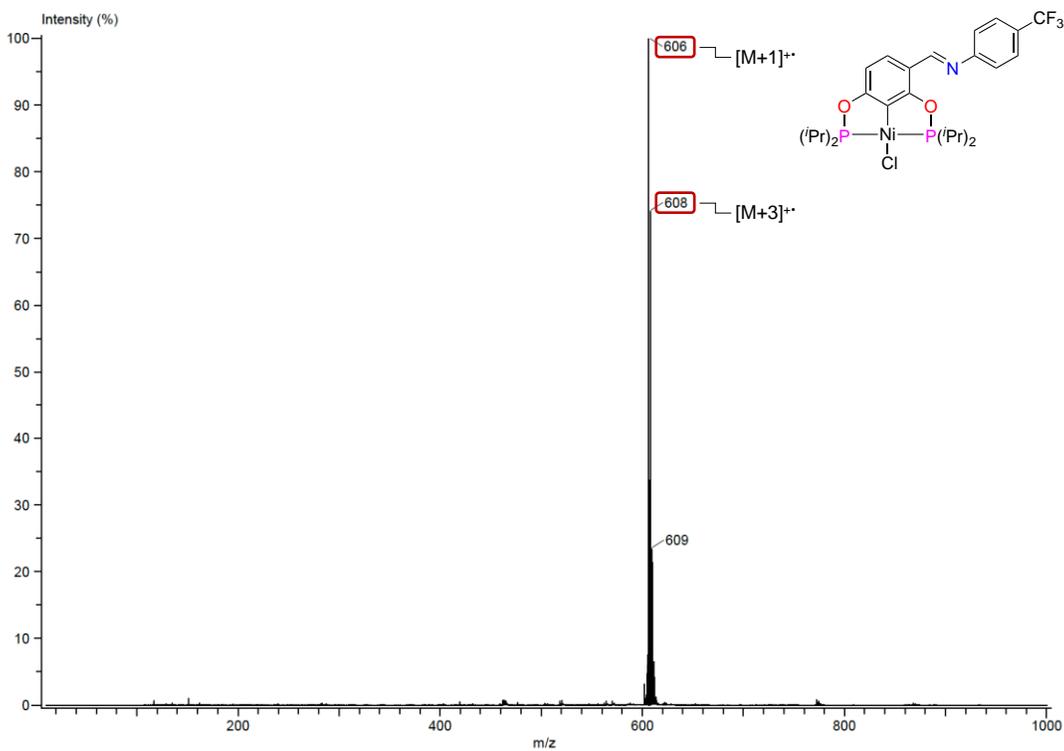


Figura IX-38 Espectro de masas de IVb (DART+)