



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE
COMPLEJOS TIPO PINZA POCOP DE NI(II) *m*-FUNCIONALIZADOS CON
AMINOALCOHOLES**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. MARCO ANTONIO JESÚS GARCÍA CORRAL

TUTOR

TUTOR: DR. DAVID MORALES MORALES
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN CITOTÓXICA DE
COMPLEJOS TIPO PINZA POCOP DE NI(II) *m*-FUNCIONALIZADOS
CON AMINOALCOHOLES.**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA
Q. MARCO ANTONIO JESÚS GARCÍA CORRAL**

**TUTOR: DR. DAVID MORALES MORALES
INSTITUTO DE QUÍMICA**

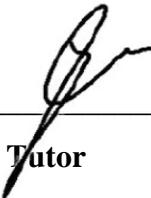


JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Norah Yolanda Barba Behrens	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Larissa Alexandrova	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Vocal	Dr. Daniel Mendoza Espinosa	UAE-Hidalgo
Secretario	Dr. Eduardo Hernández Vázquez	Instituto de Química, UNAM

Sustentante

Q. Marco Antonio Jesús García Corral



Tutor

Dr. David Morales Morales

Este trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio no. 3 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la asesoría del Dr. David Morales Morales; con financiamiento del CONACYT.

Los resultados obtenidos fueron presentados en los siguientes eventos:

- LatinXChem

Cartel “Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) *m*-funcionalizados con aminoalcoholes” [En línea] 28 de noviembre de 2022.

- Simposio 2022 del Instituto de Química

Cartel “Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de complejos tipo pinza POCOP de Ni(II) *m*-funcionalizados con aminoalcoholes” [Presencial] Ciudad de México, México, 13 de diciembre de 2022.

Agradecimientos

En primer lugar Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por abrirme sus puertas y confiar en mí desarrollo académico desde mis 15 años.

Al instituto de Química por permitirme desarrollar mi proyecto y darme todas las facilidades para el término de éste.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo otorgado (No. Becario 785676). Lograr este resultado sin este apoyo hubiera sido imposible.

A los miembros del jurado Dra. Norah Yolanda Barba Behrens, Dra. Silvia Elena Castillo Blum, Dra. Larissa Alexandrova, Dr. Daniel Mendoza Espinosa y al Dr. Eduardo Hernández Vázquez por sus observaciones y aportaciones para el enriquecimiento de este escrito.

A mi familia por su apoyo incondicional en todo momento, en especial a mi madre Norma por su valioso consejo y amor. A mi gran amiga Tere y a mi hermana Montse por su enorme ayuda.

Al Dr. David Morales Morales por darme la oportunidad de nuevamente pertenecer a su grupo de trabajo y por todo el apoyo brindado.

Al equipo del Laboratorio de Química Inorgánica 3, por todos los consejos compartidos y en especial a los doctores Antonino Arenaza y Ernesto Rufino, por su invaluable ayuda en este proyecto, tanto a nivel experimental como escrito.

Por último quisiera agradecer al personal técnico del Instituto de Química, a la Dra. Adriana Romo, Quím. María de la Paz Orta, M. en C. Simón Hernández, M. en C. María Teresa Ramírez, Dra. Beatriz Quiroz, M. en C. Elizabeth Huerta y a la Dra. María del Carmen García por su valiosa contribución para la culminación de este proyecto.

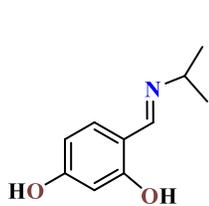
Índice

Símbolos y abreviaturas	VI
Índice de compuestos sintetizados	1
1. Introducción	2
2. Antecedentes	4
2.1 Compuestos tipo pinza	4
2.1.1 Influencia del grupo donador D	6
2.1.2 Síntesis de compuestos tipo pinza	7
2.2 Compuestos pinza asimétricos	8
2.3 Compuestos pinza PCP	11
2.4 Compuesto tipo pinza POCOP	12
2.5 Cáncer y metalofármacos	14
2.5.1 Compuestos tipo pinza con actividad anticancerígena	17
2.5.1.1 Compuestos tipo pinza de Ni(II) aplicados como anticancerígenos	18
3. Hipótesis y Objetivos	21
3.1 Hipótesis	21
3.2 Objetivo General	21
3.3 Objetivos específicos	21
4. Resultados y discusión	22
4.1 Síntesis y caracterización del precursor L ₁	22
4.2 Síntesis y caracterización de los compuestos 1-Ni, 2-Ni y 3-Ni	27
4.3 Síntesis y caracterización de los compuestos 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni y 9-Ni	37
4.4 Caracterización del producto de adición 3-Ni.	56
5 Análisis Cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal	63
6. Evaluación Citotóxica	77
7. Conclusiones	83
8. Sección experimental	84
8.1 Reactivos e instrumentación	84
8.2 Síntesis de compuesto L ₁	85
8.3 Síntesis de los compuestos 1-Ni, 2-Ni, 3-Ni a partir de L ₁	85
8.4 Síntesis de los compuestos (4, 5, 6, 7, 8, 9)-Ni a partir de 1-Ni, 2-Ni	87
8.5 Evaluación citotóxica	91
9. Referencias	93
10. Anexos	104

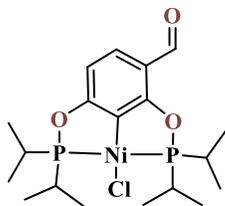
Símbolos y abreviaturas

ATR	<i>Attenuated total reflection</i>
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
°C	Grados Celsius
cm ⁻¹	Longitud de onda recíproca
eq	Equivalentes
FAB ⁺	<i>Fast atom bombardment</i>
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
g	Gramos
h	Horas
kcal	kilocalorías
IR	Infrarrojo
M ⁺	Ión molecular
MS	<i>Mass spectrometry</i>
min	Minutos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
Ph	Fenilo
P.f.	Punto de fusión
R	Sustituyente orgánico
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN de ¹⁹ F	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor 19
RMN de ³¹ P	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo 31
THF	Tetrahidrofurano
δ	Desplazamiento químico
v	Número de onda

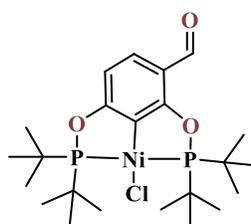
Índice de compuestos sintetizados



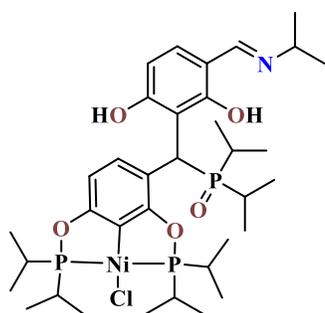
L_1



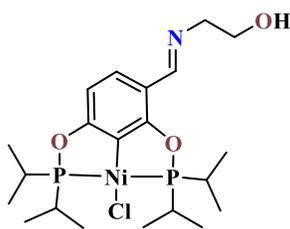
$1-Ni$



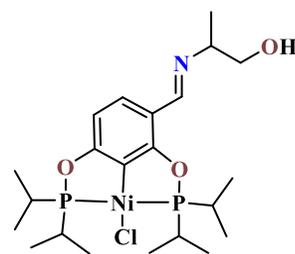
$2-Ni$



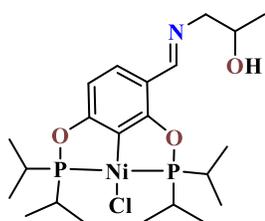
$3-Ni$



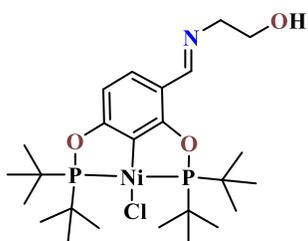
$4-Ni$



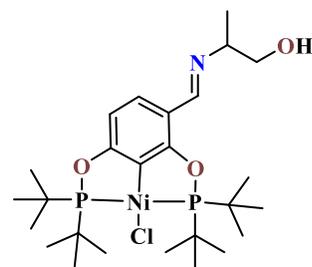
$5-Ni$



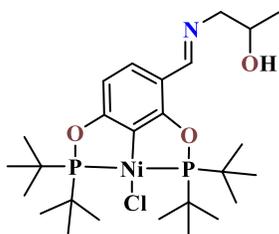
$6-Ni$



$7-Ni$



$8-Ni$



$9-Ni$

1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte en México. El INEGI registró en el periodo de enero-junio de 2021, 44 197 muertes a causa de tumores malignos.¹ A pesar de que en la actualidad se han identificado un número importante de compuestos con efectos anticancerígenos como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o nedaplatino (Figura 17).² Desafortunadamente, Estos fármacos han mostrado pérdida de eficacia de las células tumorales (resistencia) y efectos adversos como alopecia, anemia y nefrotoxicidad.^{3, 4} Actualmente, el desarrollo y estudio de nuevos compuestos que puedan mitigar estos problemas continúa. Como parte de esto, el empleo de compuestos tipo pinza como metalofármacos en años recientes, figura como una alternativa prometedora (Figura 1).⁵

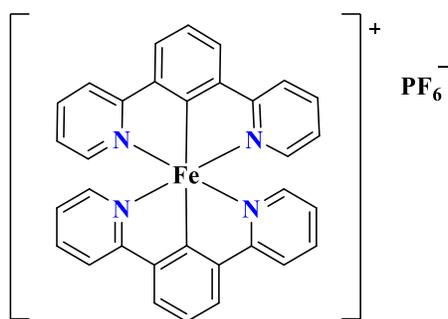


Figura 1. Compuesto tipo pinza empleado como agente anticancerígeno.

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente, los compuestos tipo pinza POCOP-M fueron reportados en el año 2000 por Morales, Jensen⁶ y a su vez Bedford⁷ de forma independiente, y estos sobresalen por su sencillez de síntesis, estabilidad y bajo costo. Recientemente el grupo de Morales-Morales ha sintetizado compuestos tipo pinza POCOP-M con grupos aldehído los cuales han mostrado actividad antibacteriana (Figura 2).⁸

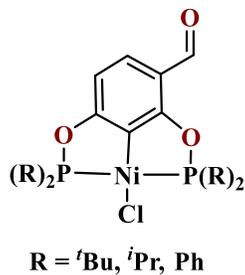


Figura 2. Compuesto tipo pinza POCOP-Ni(II) con actividad antibacteriana.

Este proyecto de investigación presenta la síntesis y caracterización de una serie de nuevos compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) *m*-funcionalizados con aminoalcoholes seleccionados (etanolamina, 2-amino-1-propanol, amino-2-propanol) como una propuesta de posibles metalofármacos anticancerígenos.

2. Antecedentes

2.1 Compuestos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza fueron reportados por primera vez a mediados de los años 70 por Moulton y Shaw⁹ y fueron definidos posteriormente como ligantes pinza por van Koten en 1989.¹⁰ Su estudio al principio era mera curiosidad; sin embargo, a principios de este siglo, la investigación de estos compuestos ha tomado una gran importancia debido al descubrimiento de su inusual estabilidad térmica y en disolución (la mayoría persistiendo sin una aparente descomposición por encima de los 200 °C),¹¹ así como sus interesantes propiedades catalíticas y citotóxicas.

La estructura de los compuestos tipo pinza (Figura 3) muestra una unión tridentada hacia un centro metálico, formada por dos enlaces heteroátomo-metal a través de dos grupos donadores (D) y un enlace tipo σ meridional carbono-metal (E-M), aunque también es común el empleo de heteroátomos como N y Si.^{12, 13} Las modificaciones sobre la estructura permiten variaciones sobre las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico.^{14, 15}

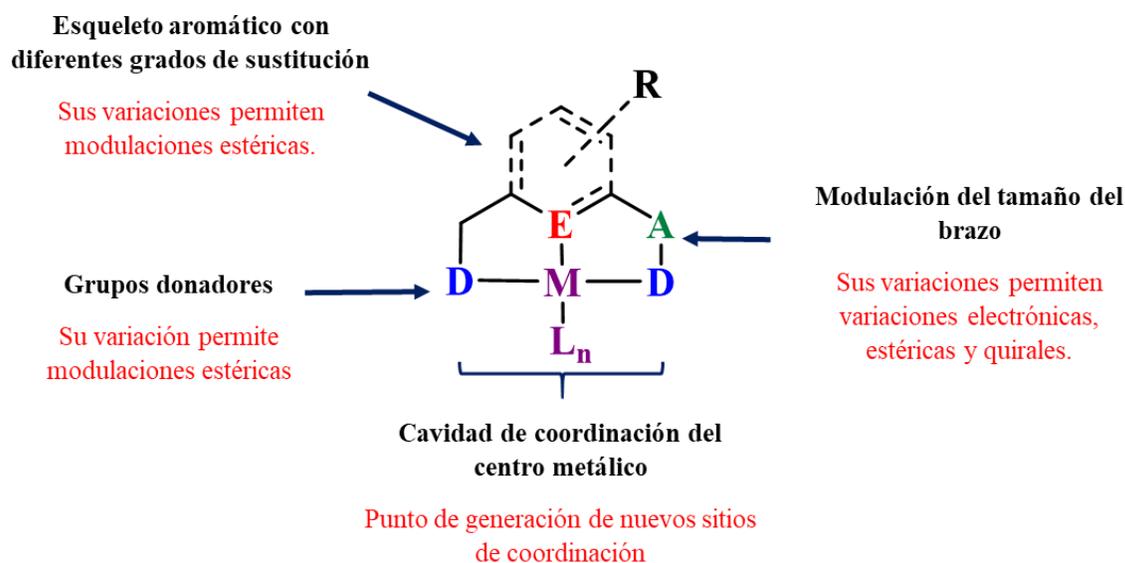


Figura 3. Estructura general de un compuesto tipo pinza.

Esta estructura base de los compuestos tipo pinza permite una amplia variedad de modulaciones en sus componentes:

A: Dependiendo de la naturaleza electrón atractora ó electrón donadora de los grupos, es posible hacer modulaciones tanto electrónicas así como estéricas (modificando el tamaño del brazo).

D: El tamaño de los sustituyentes puede modular el efecto estérico, dependiendo de su carácter electrón-donador o electrón-atractor se pueden modificar las propiedades electrónicas. La naturaleza asimétrica de los átomos donadores puede propiciar hemilabilidad en el compuesto.

R: Permite modulaciones electrónicas, así como la generación de sitios de anclaje a una matriz o soporte.

La formación de los enlaces entre los grupos donadores y el enlace σ meridional (E-M) con el centro metálico genera dos metalociclos, donde la posición del grupo D con respecto al átomo E determina el tamaño de éste. Generalmente la posición del grupo D con respecto al átomo E es 1,4 lo cual genera metalociclos de cinco miembros (Figura 4, compuestos **a** y **b**), también son posibles otras variaciones como las posiciones 1,5 que generan metalociclos más extensos (Figura 4, compuestos **c**, **d**).

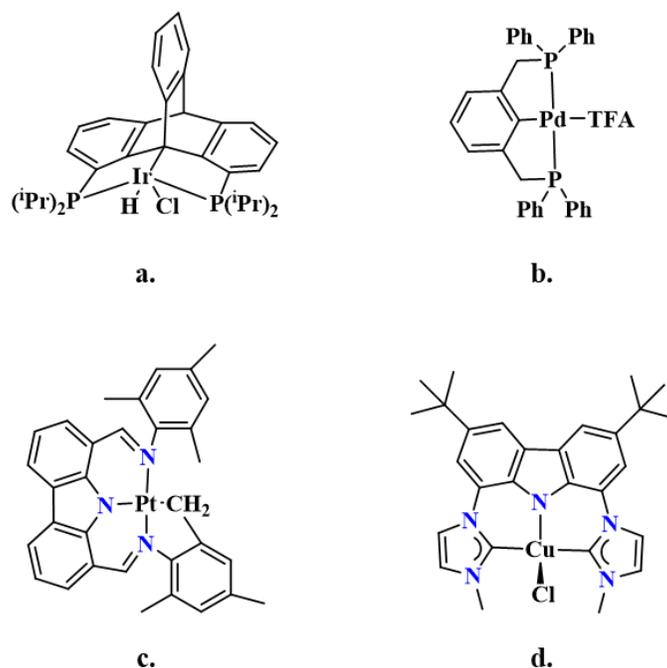


Figura 4. Ejemplos de diversos compuestos tipo pinza.^{16, 11, 17, 18}

2.1.1 Influencia del grupo donador D

La formación del enlace σ carbono-metal depende en gran medida de los grupos donadores ya que ellos son los primeros en coordinarse al centro metálico. La teoría de *Ácidos y Bases Duros y Blandos* de Pearson¹⁹ juega un papel importante en predecir la eficacia de la interacción de estos con el centro metálico, para así facilitar la formación del enlace σ carbono-metal.

Se observan en general buenas interacciones entre metales de transición de alta valencia con grupos donadores de centros duros (RO^- , ArO^- , R_3N). A su vez los metales considerados blandos (Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt) se enlazan de una manera más favorable con grupos donadores blandos (fosfina, sulfuros). Este comportamiento no es definitivo, por lo que se pueden encontrar interacciones donador blando-metal duro y viceversa.^{19, 20}

2.1.2 Síntesis de compuestos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza exhiben diversas rutas de síntesis en función principalmente de la naturaleza del centro metálico, los grupos donadores y el átomo responsable de formar el enlace tipo σ .²¹ Las vías de síntesis más comúnmente utilizadas se enlistan a continuación.

Ciclometalación: conlleva la activación directa de un enlace C-H.²²

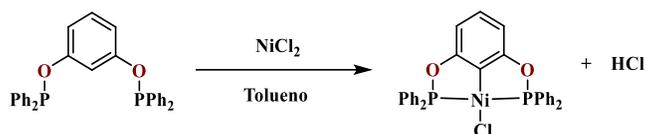


Figura 5. Ruta de síntesis a través de ciclometalación.

Adición oxidante: Se lleva a cabo con un precursor metálico en bajo estado de oxidación y el ligante tipo pinza.²³

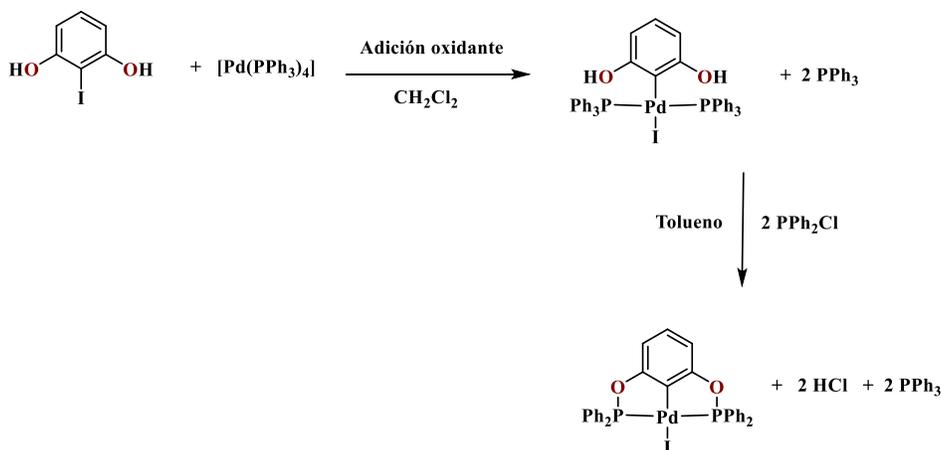


Figura 6. Ruta de síntesis a través de adición oxidante.

Transmetalación: Se produce primeramente llevando a cabo una litiación al compuesto tipo pinza para después hacer la respectiva transmetalación con el precursor metálico a trabajar. Este método es especialmente efectivo en ligantes tipo pinza NCN.²⁴

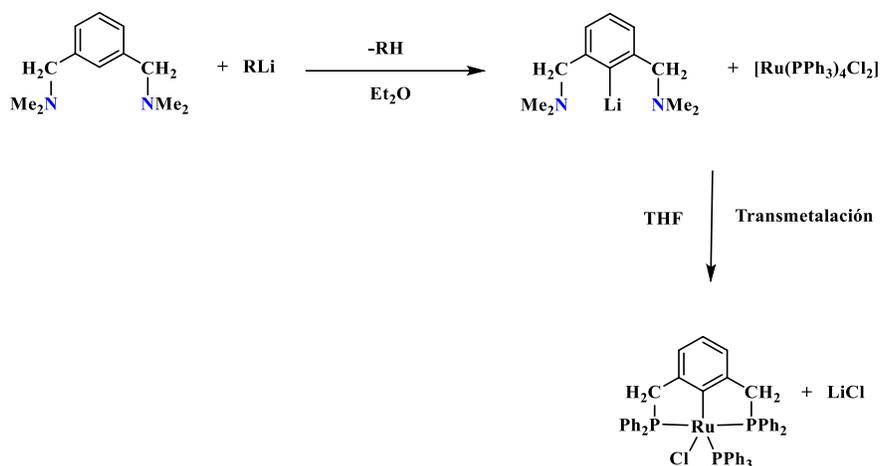


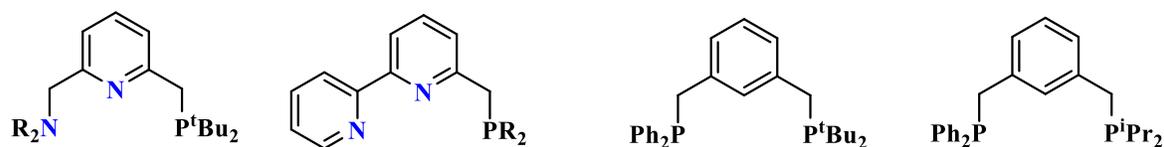
Figura 7. Ruta de síntesis de compuestos PCP- Ru(II) a través de transmetalación.

El proceso de ciclometalación utilizando níquel, por ejemplo, ocurre casi 5 veces más rápido en los ligantes del tipo PCP que en los del tipo POCOP; a su vez los esqueletos aromáticos reaccionan casi 100 veces más rápido que sus análogos alifáticos ($sp^2 > sp^3$). La preferencia por parte de los sistemas PCP para realizar el proceso de metalación está relacionado al efecto quelato por parte del grupo donador fosfina en comparación al grupo fosfinito, ya que éste tiene un carácter más electroattractor.²⁵

2.2 Compuestos pinza asimétricos

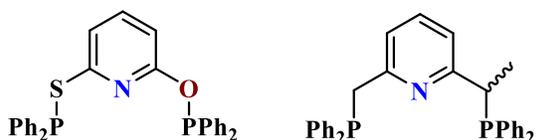
Los compuestos tipo pinza permiten una modulación más fina del entorno electrónico del centro metálico a través de la introducción de ligantes no simétricos. Estas modificaciones en dureza-blandura de los grupos donadores permite variaciones interesantes en el comportamiento quelante influyendo directamente en la reactividad del centro metálico.²⁶

Los compuestos tipo pinza se pueden clasificar de acuerdo con la posición donde sucede la asimetría:

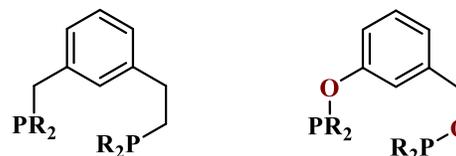


1. Asimetría con grupos donadores (D) diferentes

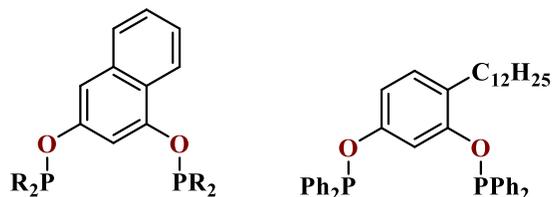
2. Asimetría con sustituyentes en grupos donadores (D) diferentes



3. Asimetría con diferentes grupos A



4. Asimetría con diferentes longitudes en grupos D



5. Asimetría con grupos R diferentes

Figura 8. Ejemplos de ligantes de compuestos tipo pinza con diferentes asimetrías.²⁶

Los compuestos pinza asimétricos son capaces de combinar características de sus predecesores simétricos. Esto se puede observar en el compuesto pinza asimétrico POCN, el cual puede ser obtenido a través de una ciclometalación, tal como compuestos PCP y a diferencia NCN los cuales generalmente son sintetizados a través de la ruta de transmetalación.²⁷ Sin embargo, su preparación es complicada ya que los métodos de obtención de estos compuestos conllevan muchos pasos, haciendo su obtención complicada²⁶ (Figura 9).

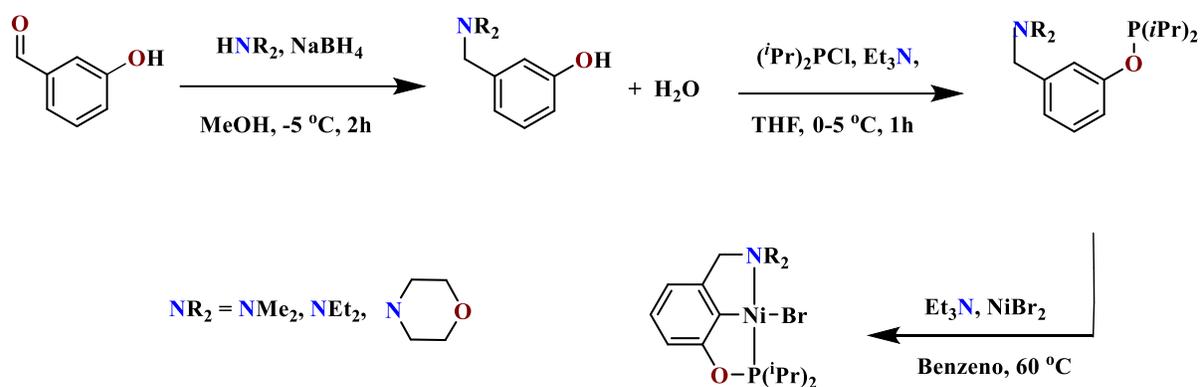


Figura 9. Síntesis de compuestos pinza POCN.²⁸

Un atractivo de esta clase de compuestos es su efectividad en catálisis, mostrando muchas veces una mayor efectividad a la de sus análogos simétricos. Un ejemplo es el compuesto tipo pinza PSCOP-Ni(II) (**f**) reportado por el grupo de Morales-Morales en 2018,²⁹ el cual produce un mayor rendimiento en reacciones de tiolación de yodobenceno (99 %), que su análogo POCOP-Ni(II) (**e**), reportado igualmente por Morales-Morales en 2006²² (86 %) (Figura 10).

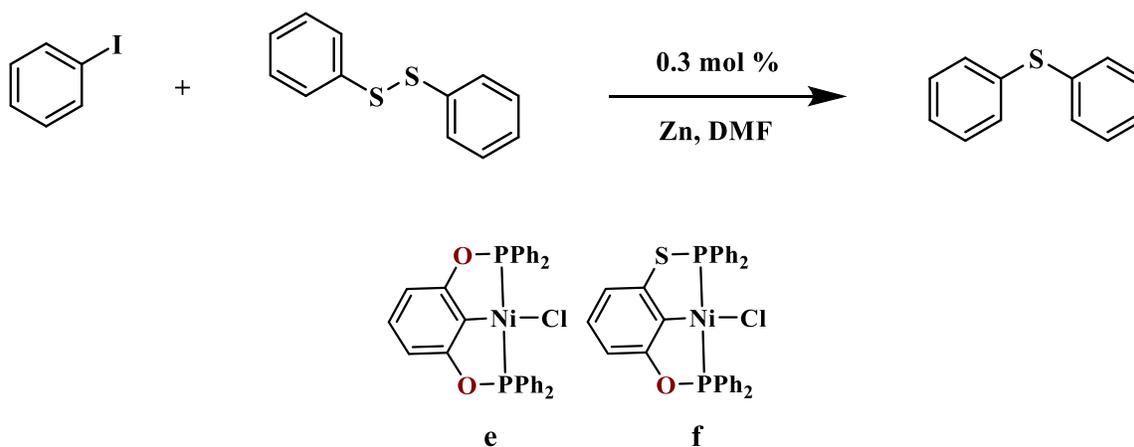


Figura 10. Reacción de acoplamiento C-S catalizada por compuestos pinza simétricos y asimétricos.

La asimetría generada en la posición meta se ha observado que también juega un papel importante en compuestos pinza aplicados como catalizadores. En el año 2021 el grupo de Morales-Morales presentó compuestos pinza asimétricos utilizando fragmentos benzotiazol

y bencimidazol. Estos mostraron una mayor eficiencia en la reacción de formación de arilcetonas, logrando rendimientos de 98 %, 96 %, (para g y h, respectivamente) lo cuales son superiores al 25.8 % logrado por su análogo simétrico **i**.³⁰ (Figura 11).

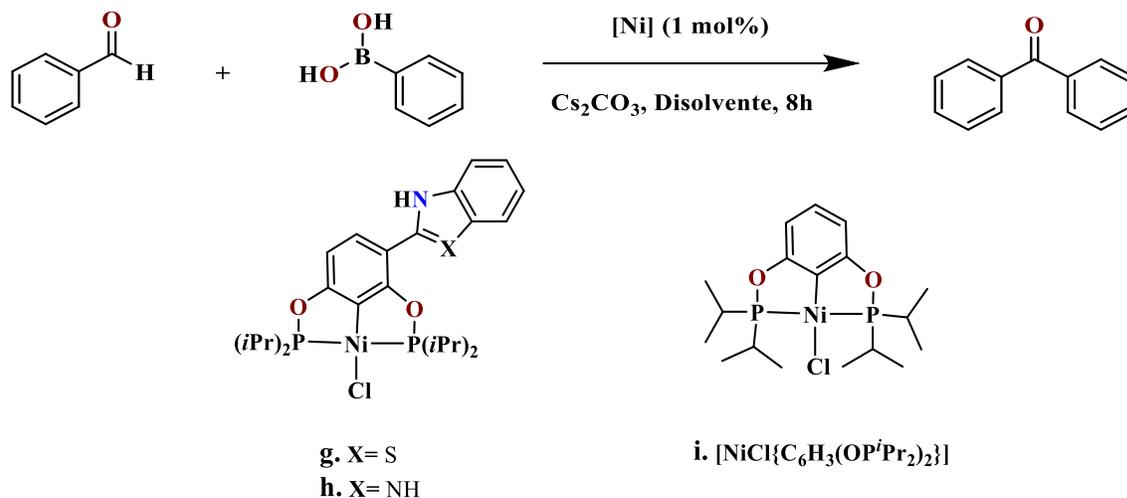


Figura 11. Catálisis de reacción de formación de diarilcetonas.

2.3 Compuestos pinza PCP

Los compuestos tipo pinza como se han mencionado previamente tienen importantes características catalíticas. Dentro de la amplia variedad de compuestos considerados como pinza, los compuestos PCP reportados en 1976 por Moulton y Shaw⁹, tienen un principal interés ya que han mostrado ser eficientes en diversas reacciones como Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki, acoplamiento carbono-azufre coordinados a centros metálicos del grupo 10 (Ni, Pd, Pt),^{31, 22} alquilación de aminas aromáticas con alcoholes primarios principalmente coordinados a centros metálicos de Cu,³² deshidrogenación de alcoholes coordinados a centros metálicos de Ir³³ y para procesos de transferencias de hidrógeno coordinados a centros metálicos de Ru.³⁴

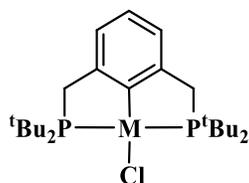


Figura 12. Estructura general de compuestos pinza PCP sintetizados por Moulton y Shaw.⁹

La obtención de esta clase de ligantes plantea la reacción de tipo S_N2 entre 1,2-bis(bromometil)benceno y una fosfina R₂PH, obteniéndose como subproducto HBr. Esta ruta está favorecida para grupos fosfina ricos en electrones.³⁵ En el año 2005 van Koten y colaboradores, proponen una ruta de síntesis que conlleva el uso de precursores tipo Grignard y fosfinas de tipo R₂PX³⁶ (Figura 13). La activación del enlace C-H en ambos casos implica el empleo de temperatura.

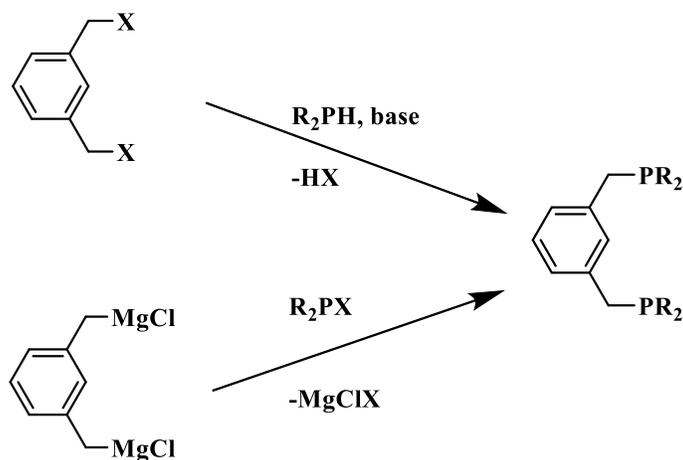
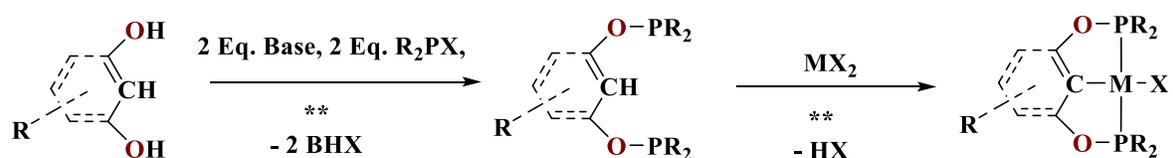


Figura 13. Dos rutas de síntesis comúnmente aplicadas para compuestos pinza tipo PCP.

2.4 Compuesto tipo pinza POCOP

Los compuestos POCOP, también llamados bifosfinitos, fueron sintetizados por primera vez por Morales-Morales, Jensen⁶ y a su vez Bedford⁷ de forma independiente en el año 2000. La estructura de un compuesto POCOP, se basa en átomos de oxígeno como puntos de unión (A) a los átomos electrodonadores de fósforo (D), además de un enlace covalente

central carbono-metal. Esta clase de compuestos pinza muestra una gran efectividad como catalizadores en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki, Suzuki-Miyaura, Negishi, α -arilación de cetonas, deshidrogenación de alcanos, ariltiolación entre otras, añadido a la sencillez en su síntesis los hace extremadamente atractivos. Esta consiste principalmente en el uso de un diol o un derivado de resorcinol al cual se adicionan 2 equivalentes de base y 2 equivalentes de R_2PX ($R = i\text{-Pr}^{37}$, $t\text{-Bu}^{22}$, Ph^7). La metalación se ve favorecida con el carácter blando de los átomos donadores de fósforo que permiten más fácilmente la formación de quelatos con metales como níquel, paladio, platino, iridio, rodio, rutenio, entre otros.



****Tolueno ó THF a Reflujo**

Figura 14. Síntesis de compuestos tipo pinza POCOP.³⁸

Zargarian y colaboradores propusieron en 2013 una ruta de síntesis más afín a la química verde la cual consiste en el empleo del níquel metálico, resorcinol y $CIPR_2$ el cual elimina el uso de bases. La formación del ligante POCOP libera como subproducto HCl el cual reacciona con níquel metálico formando $NiCl_2$ que al reaccionar con el ligante POCOP genera el producto esperado³⁷.

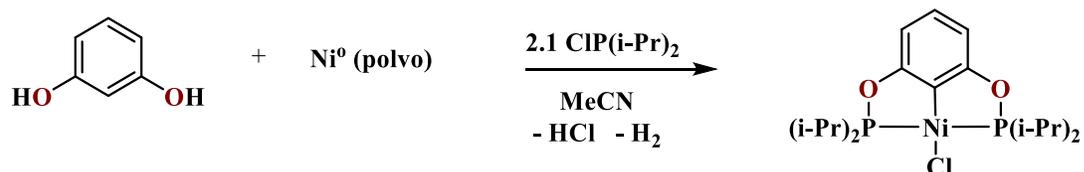


Figura 15. Ruta alternativa de síntesis de compuestos tipo pinza POCOP.

2.5 Cáncer y metalofármacos

El cáncer es una enfermedad en la que algunas de las células del cuerpo crecen sin control. Normalmente las células se multiplican cuando el cuerpo lo requiere, muriendo cuando se dañan o cuando ya no son necesarias, sin embargo, en un caso de un cuadro de cáncer este proceso es defectuoso, creciendo demasiado rápido y muriendo de manera anormal. Este cuadro atípico desencadena frecuentemente la formación de tumores, además de existir la posibilidad de migración de las células cancerosas hacia otro tejido u órgano a través del sistema circulatorio y/o linfático (metástasis), empeorando la condición del paciente.^{39, 40, 41}

Esta enfermedad genética afecta generalmente a tres tipos de genes los cuales son: los protooncogenes, los genes supresores tumorales y los genes de reparación de ADN, estos tienen un rol primordial en la formación, multiplicación y reparación de las células.⁴² Los cambios genéticos que pueden derivar en cancer pueden ser desarrollados tanto por factores hereditarios así como pueden ser “potenciados” por circunstancias externas como: un alto consumo de alcohol y/o tabaco, una alta exposición a químicos como benceno, alto consumo de alimentos procesados, una baja actividad física, obesidad, exposición a radiación, entre otros.^{40, 41}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. En 2020 se adjudicaron casi 10 millones de defunciones a esta enfermedad, donde los principales tipos de cáncer fueron: pulmón (1,8 millones de defunciones), colorrectal (916 000 defunciones), hepático (830 000 defunciones), gástrico (769 000 defunciones) y mama (685 000 defunciones).⁴³

El tratamiento que recibirá el paciente dependerá del tipo de cáncer y del progreso de este. Dentro de los principales tratamientos podemos encontrar:^{39, 44}

- Cirugía para extraer el tumor.
- Radioterapia, donde se usan altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.

- Quimioterapia, que usa fármacos para destruir a las células cancerosas.

Los metalofármacos son una clase de profármacos los cuales generalmente se activan vía sustitución de ligante o reacciones óxido-reducción. Estos son principalmente aplicados como anticancerígenos y antimicrobianos.^{45, 46} Uno de los metalofármacos que mejores resultados han mostrado como anticancerígeno es el *cis*-diaminodicloroplatino(II), conocido comúnmente como *cisplatino* (Figura 17). Este compuesto fue sintetizado por primera vez en 1844 por el químico italiano Michele Peyrone⁴⁷; sin embargo, no fue hasta 1965 cuando Barnett Rosenberg y colaboradores demostraron sus propiedades como inhibidor de división celular en *Escherichia coli*⁴⁸ y ,finalmente, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó su uso en 1978 para tratamiento de cáncer de ovario y vejiga.^{49, 50}

El mecanismo de acción del *cisplatino* aún no está completamente esclarecido, sin embargo, en un sentido general se sabe que la activación de cisplatino para su entrada en el citoplasma, implica el desplazamiento de los átomos de cloro por moléculas de agua, el enlace selectivo del *cisplatino* 1,2 intracadena hacia las bases púricas guanina principalmente, desencadena el bloqueo de la replicación celular, provocando apoptosis (Figura 16).⁵¹

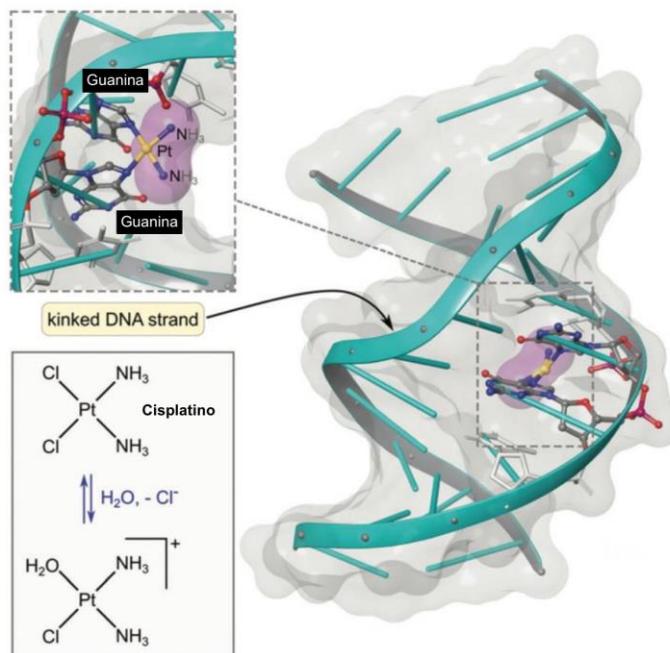


Figura 16. Mecanismo de acción de cisplatino.⁵²

A partir de estos descubrimientos el platino ha tenido protagonismo en el desarrollo de metalofármacos a lo largo de los años, desarrollándose compuestos como el *carboplatino* (el cual fue aprobado por la FDA en 1989, comúnmente aplicado para el tratamiento de carcinoma ovárico), *oxaliplatino* (aprobado en 2002, aplicado para el tratamiento de cáncer colorrectal) y *nedaplatino* (el cual fue aprobado en Japón desde 1996 y es habitualmente aplicado en tumores pequeños en zonas como cuello y cabeza) (Figura 17).⁵³

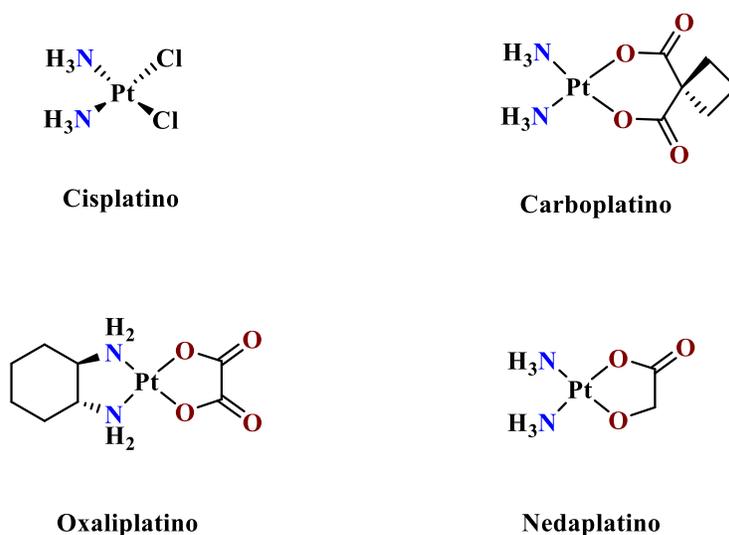
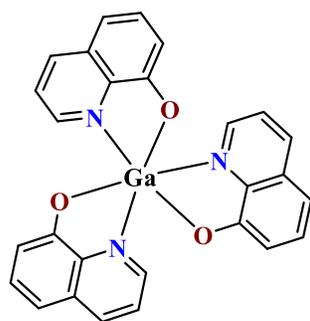
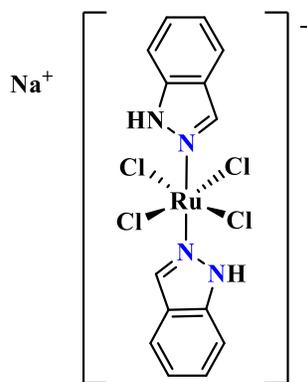


Figura 17. Compuestos derivados de platino con actividad anticancerígena.

No obstante, estos compuestos aun presentan efectos no deseados la alopecia, anemia y nefrotoxicidad y se ha observado generación de resistencia de las células tumorales.^{3,4} Esto ha llevado a los investigadores a continuar con el desarrollo de nuevos metalofármacos. Actualmente compuestos como KP46 y KP1339 se encuentran en pruebas clínicas (Figura 18).^{54, 55, 56}



KP46



KP1339

Figura 18. Metalofármacos en pruebas clínicas

2.5.1 Compuestos tipo pinza con actividad anticancerígena

Las interesantes características catalíticas que los compuestos pinza poseen, han provocado en los últimos años que los investigadores presten interés en las posibles aplicaciones que estos pueden tener como metalofármacos.⁵⁷ Che y colaboradores han reportado compuestos tipo pinza CNN-Pt(II) (**j**) y CNC-Au(III) (**k**) con citotoxicidad mayor a cisplatino en las líneas celulares HeLa (cáncer cervical) y HepG2 (cáncer de hígado).^{58, 59}

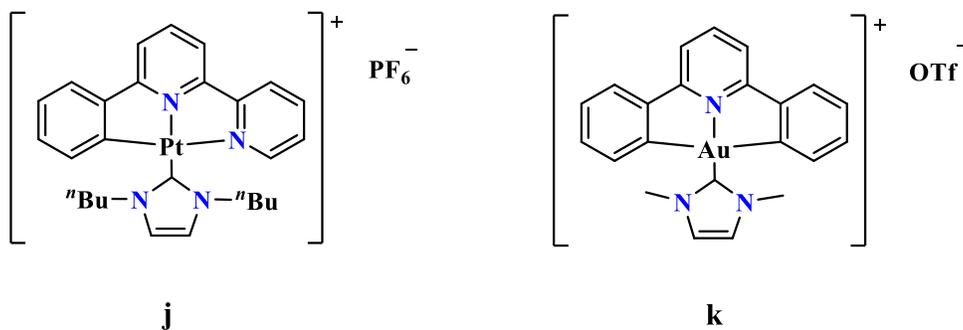


Figura 19. Compuestos tipo pinza con actividad citotóxica.

2.5.1.1 Compuestos tipo pinza de Ni(II) aplicados como anticancerígenos

La aplicación de compuestos tipo pinza de Ni(II) como metalofarmacos altamente selectivos a líneas cancerígenas, resulta idónea debido a la abundancia y bajo costo de este metal. Milenković y colaboradores reportaron el compuesto tipo pinza PNO-Ni(II) **1**, con una actividad citotóxica hacia líneas de K562 (leucemia) ($IC_{50} = 14.4 \pm 3.7 \mu\text{M}$) similar a *cisplatino* ($IC_{50} = 13.0 \pm 1.8 \mu\text{M}$).⁶⁰ A su vez los compuestos **m** (a,b,c) reportados igualmente por Milenković resultaron más activos contra células HeLa (cáncer cervical) ($IC_{50} = 8.10 \pm 3.69 \mu\text{M}$, $9.33 \pm 1.87 \mu\text{M}$, $7.27 \pm 1.80 \mu\text{M}$) que el compuesto **1** ($45.2 \pm 0.9 \mu\text{M}$). Pequeños cambios en la estructura del compuesto **m** mostraron significativas diferencias en la actividad biológica de los compuestos **1**.⁶¹ El compuesto **n** PNP-Ni(II) presentado por el grupo de investigación de Mohammadnezhad ha mostrado capacidad para generar muerte celular en líneas celulares cancerosas MCF-7 (cáncer de mama) ($IC_{50} = 58.2 \mu\text{M}$) mayor que el *cisplatino* ($IC_{50} = 67.0 \mu\text{M}$).⁶² También, el compuesto pinza ONO-Ni(II) **ñ** reportado por Li y colaboradores, adicionando el fragmento trifenilfosfina mostró actividad citotóxica ($IC_{50} = 9.8 \mu\text{M}$) superior a la reportada por *cisplatino* ($IC_{50} = 15.3 \mu\text{M}$) contra líneas celulares MCF-7 (cáncer de mama) (Figura 20).⁶³

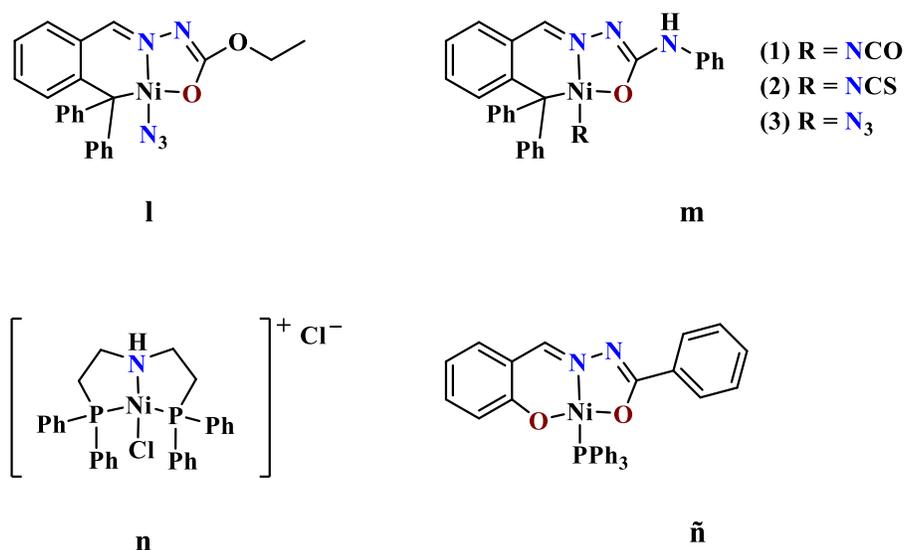
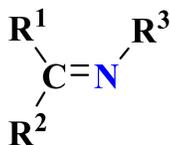


Figura 20. Compuestos pinza de Ni(II) con actividad citotóxica.

La incorporación de fragmentos de interés biológico y de fácil obtención en los compuestos pinza, es una de las alternativas que ha llamado importantemente la atención de los investigadores en los últimos años. En este aspecto las bases de Schiff,⁶⁴ se muestran como una alternativa promisoriosa. Estos compuestos nitrogenados estructuralmente similares a un aldehído o una cetona (Figura 21), se sintetizan principalmente a través de una reacción de condensación de una amina primaria con un aldehído o una cetona, catalizada por un ácido (Figura 22).⁶⁵ Estos compuestos también llamados iminas o azometinos⁶⁶ presentan una importante actividad antiviral, antifúngica y antibacteriana.^{64, 67} La presencia de las bases de Schiff bioactivas se puede encontrar en biomoléculas y derivados tanto de origen natural como sintéticos (Figura 23).^{65, 68, 69}



$\text{R}^1, \text{R}^2 =$ alquilo, arilo y/o H
 $\text{R}^3 =$ alquilo o arilo

Figura 21. Estructura general de una imina (base de Schiff).⁷⁰

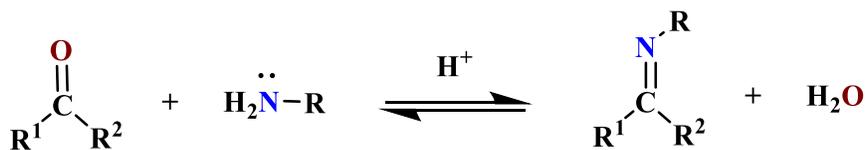
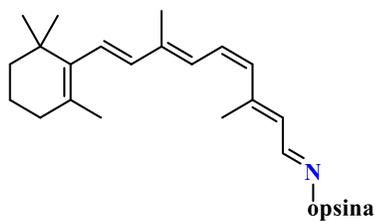
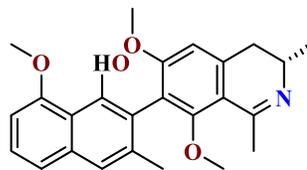


Figura 22. Reacción de formación de bases de Schiff.



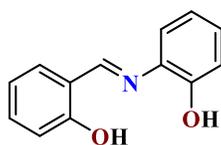
Rodopsina (Biomolécula)

Proteína que funciona como un receptor
fotolumínico en condiciones de baja
luminosidad



Ancistroclonadina (Producto natural)

Actividad antimalárica



N-(saliciliden)-2-hidroxiánilina (Producto sintético)

Actividad antibacteriana

Figura 23. Ejemplos de bases de Schiff bioactivas.

3. Hipótesis y Objetivos

3.1 Hipótesis

La incorporación de grupos imina derivados de aminoalcoholes en la posición *meta* del anillo aromático principal de los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II), podría generar productos con una buena actividad citotóxica sobre diferentes líneas celulares cancerígenas.

3.2 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) *m*-funcionalizados con aminoalcoholes y evaluar su actividad citotóxica en diversas líneas celulares cancerosas.

3.3 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) (precursor), a través de una reacción de condensación entre 2,4-dihidroxibenzaldehído e isopropilamina.
- Sintetizar y caracterizar los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) (R = *i*Pr, *t*Bu), incorporando en su estructura un grupo aldehído en posición *meta*.
- Sintetizar y caracterizar los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) funcionalizados en la posición *meta* a través de una reacción de condensación entre el grupo aldehído y etanolamina, 2-amino-1-propanol y amino-2-propanol.
- Evaluar la actividad anticancerígena de los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) frente a diversas líneas celulares.

4. Resultados y discusión

En este capítulo se muestra la síntesis y caracterización del compuesto **L₁**, mismo que se usó como precursor para la síntesis de los compuestos pinza **1-Ni**, **2-Ni**. Adicionalmente, se obtuvo un subproducto **3-Ni** como un producto de adición y por último se obtuvieron los productos finales *m*-funcionalizados con aminoalcoholes (**4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**), presentándose sus respectivos resultados de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, espectrometría de masas utilizando la técnica de ionización de FAB⁺, espectroscopia infrarroja por la técnica ATR y pastilla (utilizando KBr), análisis elemental y punto de fusión, según sea el caso. Adicionalmente se presentan en capítulos posteriores los resultados de difracción de rayos X de monocristal (capítulo 5) y evaluación citotóxica (capítulo 6). Los espectros individuales de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, COSY, HSQC, HBMC de cada compuesto se encuentran en la sección de Anexos, asimismo todos los valores de constantes de acoplamiento se encuentran en el capítulo 8 Sección Experimental.

4.1 Síntesis y caracterización del precursor **L₁**

El precursor **L₁** fue sintetizado a través de una reacción de condensación utilizando un equivalente de 2,4-dihidroxibenzaldehído con un equivalente de isopropilamina y ácido acético como catalizador en etanol a 78 °C, obteniendo un rendimiento de 95 %.

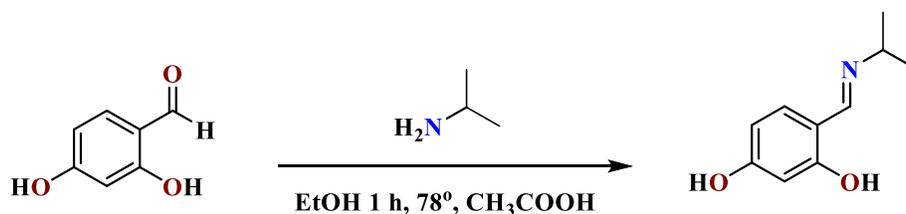


Figura 24. Síntesis de precursor **L₁**.

El espectro de FT-IR (Figura 25) mostró la presencia de los grupos hidroxilo O-H a una frecuencia de 3437 cm⁻¹, también fue posible observar la banda característica de

estiramiento C=N del grupo imina en 1639 cm^{-1} , el cual se ajusta al intervalo comúnmente informado para este grupo ($1645\text{-}1614$)⁷¹ y difiere de la señal de tensión de grupo aldehído C=O (1627) de 2,4-dihidroxibenzaldehído.⁷²

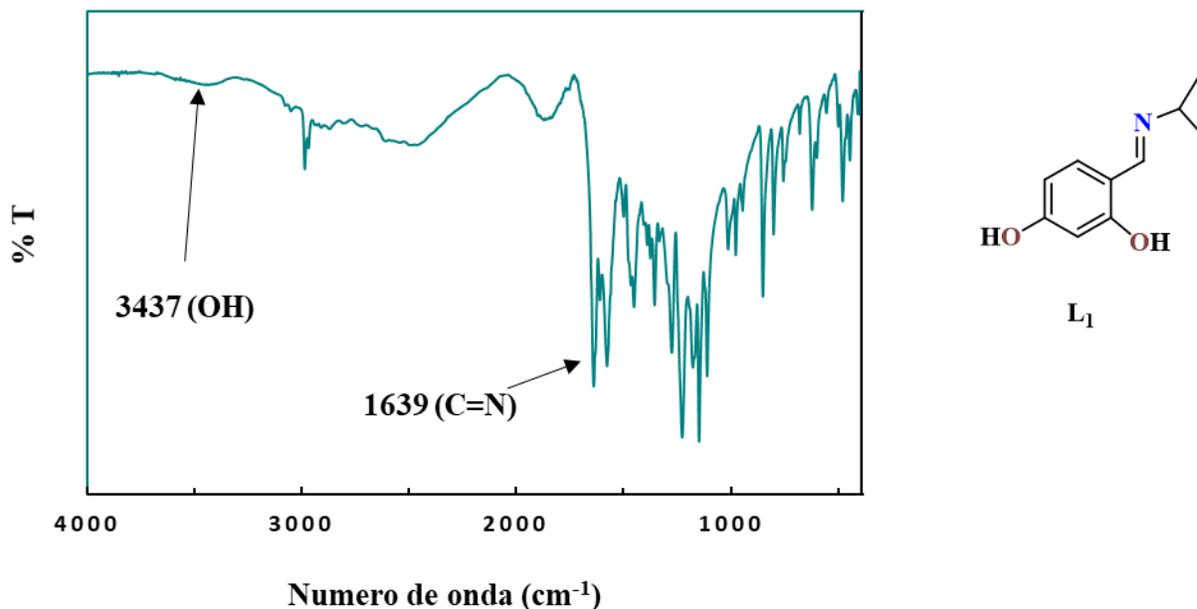


Figura 25. Espectro de FT-IR de L₁.

Mediante Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (Figura 26) se pudo observar la señal característica (singulete) correspondiente al hidrógeno del fragmento imina H7 a un desplazamiento (δ) de 8.34 ppm. Asimismo fue posible observar las señales del doble de dobles H5 a 6.25 ppm ($^3J = 8.4\text{ Hz}$, $^4J = 2.3\text{ Hz}$), el cual se genera por el acoplamiento con H4 y H1. Por otro lado, la zona alifática unida al átomo de nitrógeno se encontró un septuplete para H8 en 3.55 ppm ($^3J = 6.3\text{ Hz}$) y un doblete a 1.21 ppm ($^3J = 6.4\text{ Hz}$) correspondiente al hidrógeno H9 (Figura 26 y 27). La ausencia de la señal del grupo aldehído (δ de 10.0-9.7 ppm)⁷³ de la 2,4-dihidroxibenzaldehído indica que se dio una conversión efectiva al producto deseado.

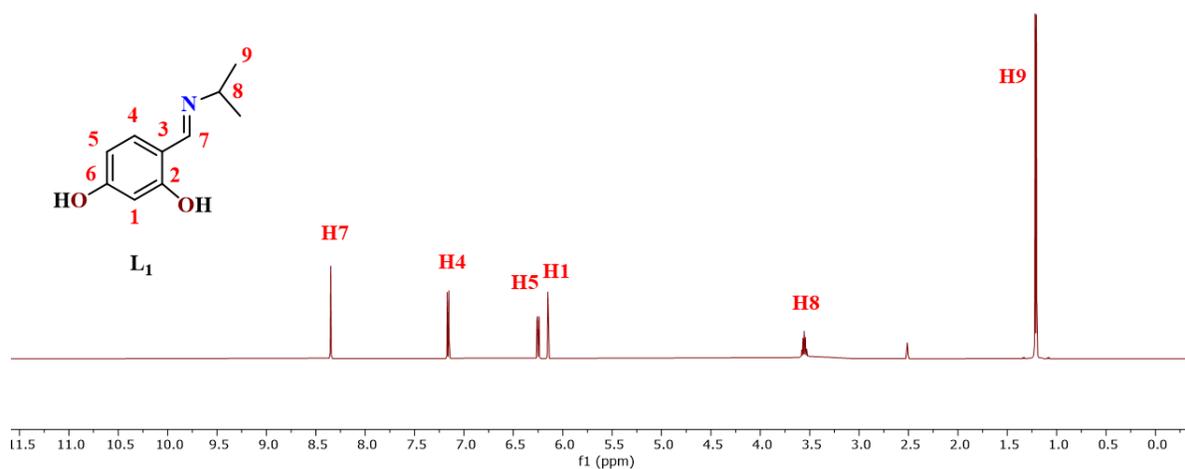


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H del compuesto L_1 . DMSO-d_6 , 25°C , 500 MHz.

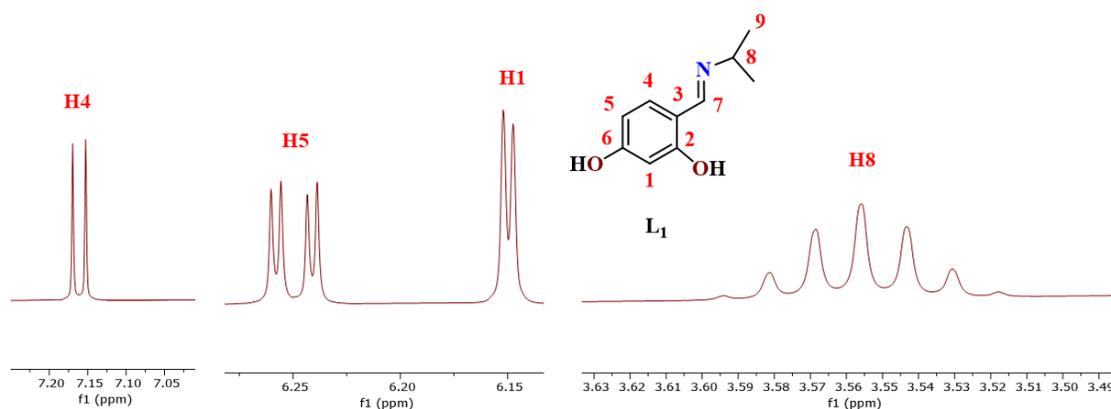


Figura 27. Ampliación espectro de RMN de ^1H del compuesto L_1 . DMSO-d_6 , 25°C , 500 MHz.

La caracterización por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, el espectro del compuesto L_1 (Figura 28) mostró la señal correspondiente para el carbono del grupo imina C7 a un δ de 162.70 ppm y la ausencia de la señal del grupo carbonilo, confirmando la formación del ligante. Los carbonos de la zona aromática fueron asignados con apoyo de experimentos HSQC y HMBC (Ver Anexos, Figura 78 y 79), encontrándose estos entre 165.92 ppm y 103.15 ppm. Los carbonos de la zona alifática unida al átomo de nitrógeno del grupo imina se encontraron entre 57.47 ppm y 24.42 ppm.

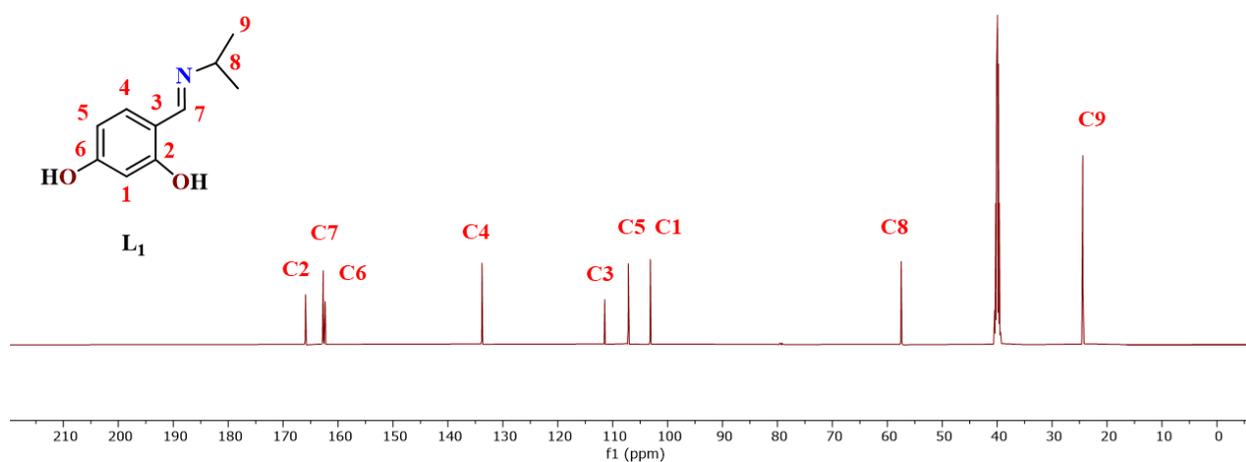


Figura 28. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L1**. DMSO- d_6 , 25°C, 125.76 MHz.

Por último, la espectrometría de masas por la técnica FAB^+ aplicada a **L1** (Figura 29) confirmó el ion molecular protonado (cuasimolecular) $[\text{M}+\text{H}]^+$, con una relación masa carga 180 m/z, siendo también el pico más estable (pico base); adicionalmente, fue posible observar en 154 m/z el pico correspondiente a la matriz protonada (alcohol-3-nitrobenzílico).⁷⁴

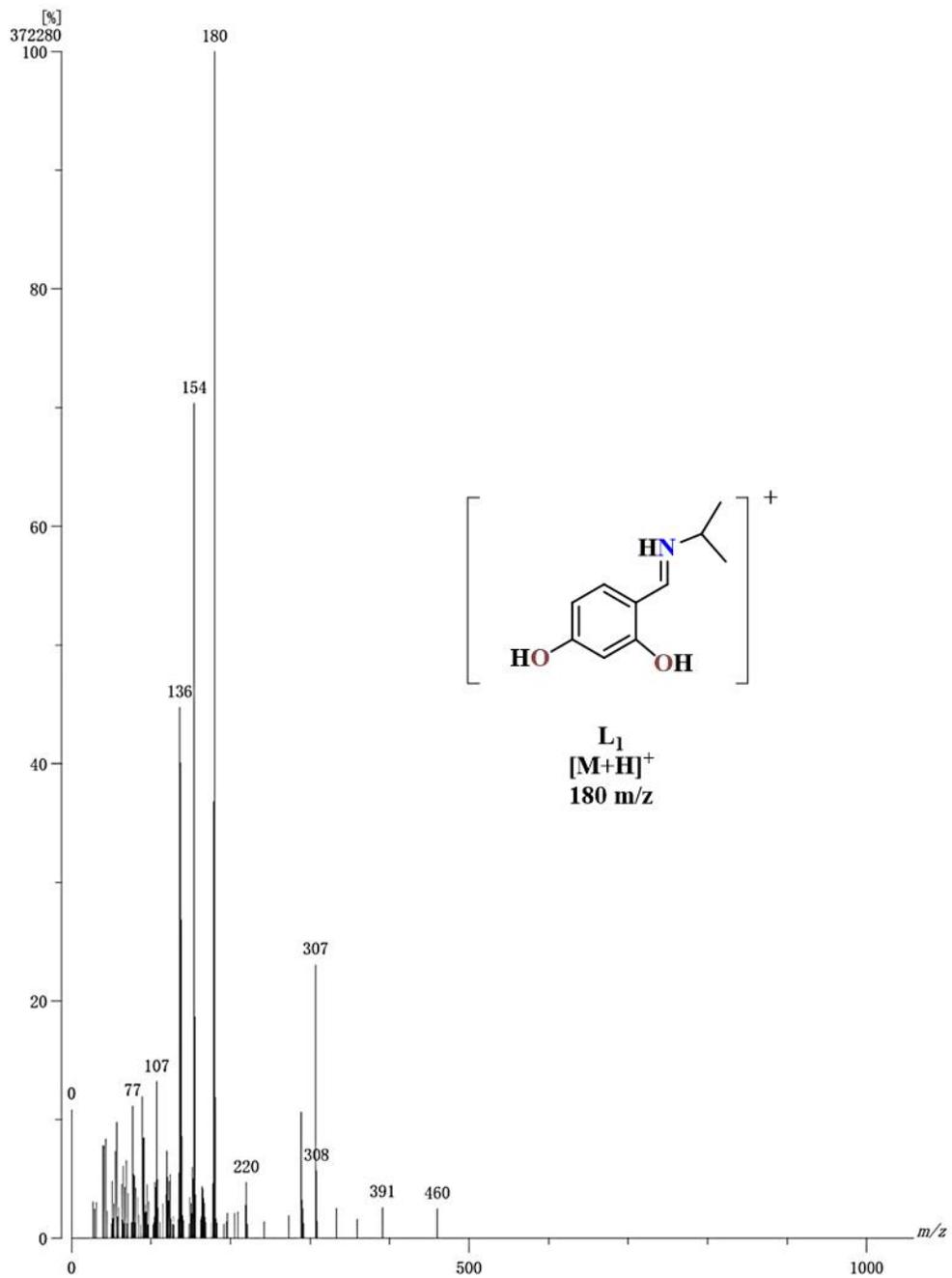


Figura 29. Espectro de masas FAB⁺ de **L₁**.

4.2 Síntesis y caracterización de los compuestos 1-Ni, 2-Ni y 3-Ni

Sintetizado el precursor **L₁**, el cual contiene en su estructura un fragmento isopropilo que actuara como un grupo protector de la imina, haciéndolo menos electropositivo e impidiéndolo a posibles ataques nucleofílicos. Esto con objetivo de facilitar la reacción entre los grupos hidroxilo y la clorofosfina PR₂Cl (R = *i*Pr, *t*Bu) obteniendo así el ligante tipo pinza. Posteriormente, al reaccionar este producto con NiCl₂ y realizándose una hidrólisis por columna cromatográfica es posible generar los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** los cuales contienen el grupo aldehído deseado en la posición *meta* del anillo principal. Adicionalmente, durante este proceso fue posible aislar y caracterizar un subproducto **3-Ni**, producto de la adición del compuesto tipo pinza **1-P** sobre el precursor **L₁**⁷⁵ (Figura 30).

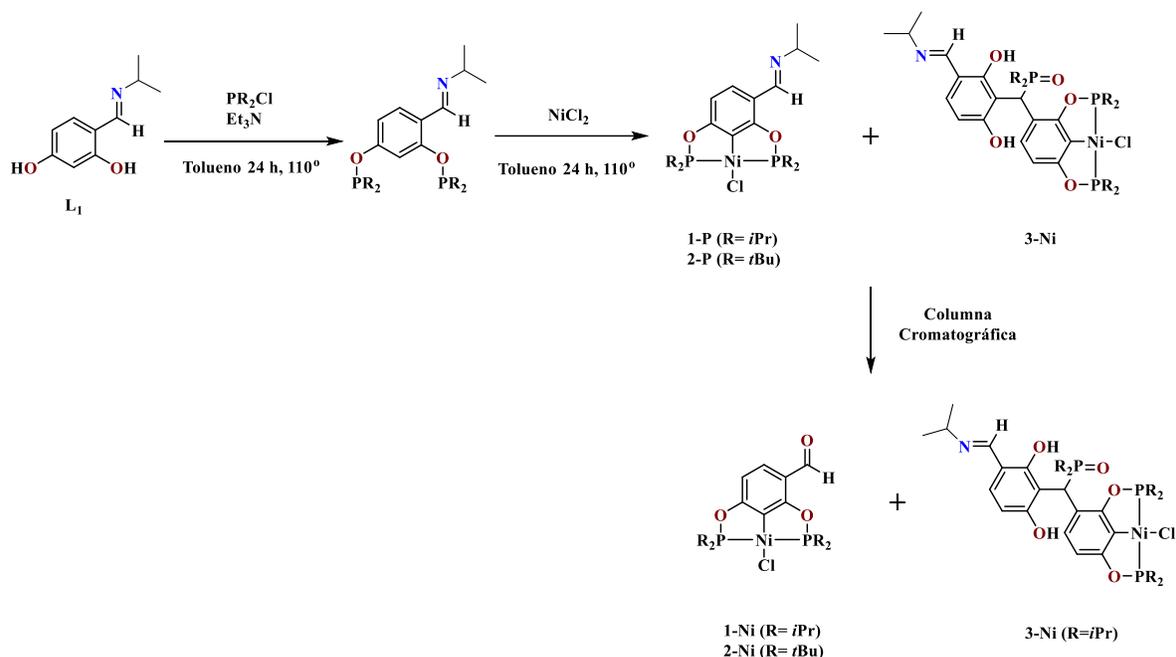


Figura 30. Síntesis de los compuestos **1-Ni**, **2-Ni** y **3-Ni**.

Se obtuvieron los puntos de fusión correspondientes para **1-Ni** y **2-Ni**., Observándose un valor más alto en **2-Ni**, lo cual posiblemente es debido a que el metilo extra en **2-Ni** propicia interacciones por puente de hidrógeno más efectivas, esto tomando en cuenta los resultados cristalográficos presentados por Oviedo-Ortiz, donde observa para **2-Ni** una

interacción por puente de hidrógeno débil mostrando una distancia 2.532 Å entre el hidrógeno de un grupo metilo y el átomo de oxígeno del grupo aldehído, en el caso de **1-Ni** se observa una interacción por puente de hidrógeno débil observándose una distancia 2.630 Å entre el hidrógeno de un grupo isotrópico y el átomo de cloro.⁷⁵ Los resultados de los puntos de fusión y análisis elemental se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos analíticos y físicos de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**.

Compuesto	P.f. (°C)	Anal. Elem. Teórico		Anal. Elem. Observado	
		C [%]	H [%]	C [%]	H [%]
1-Ni	148-151	49.23	6.74	49.37	6.88
2-Ni	234-236	53.16	7.56	53.33	7.64

Los espectros de FT-IR obtenidos para estos dos compuestos (Figura 31) mostraron las señales correspondientes al estiramiento C=O del grupo carbonilo en 1667 cm⁻¹ y 1689 cm⁻¹ respectivamente para **1-Ni** y **2-Ni**; esta señal se recorrió alrededor de 30 cm⁻¹ a mayor número de onda con respecto al precursor (imina), debido a que el enlace necesita más energía para su estiramiento. Conjuntamente fue posible observar las señales correspondientes a la tensión de hidrógeno-carbono en el grupo aldehído (O=C-H) en ambos compuestos en un intervalo de 2810-2736 cm⁻¹. De manera similar fue posible reconocer las señales de estiramiento -C-H de los grupos metilo en los sustituyentes de los fosfinitos en un intervalo de 2965-2825 cm⁻¹, así como las señales de estiramiento (P-O) en un intervalo de 1245-1224 cm⁻¹. Las señales correspondientes a los grupos hidroxilo que podrían pertenecer a **L1** no se localizaron en ambos espectros lo cual sirve como otro indicador de una conversión efectiva a los compuestos esperados.

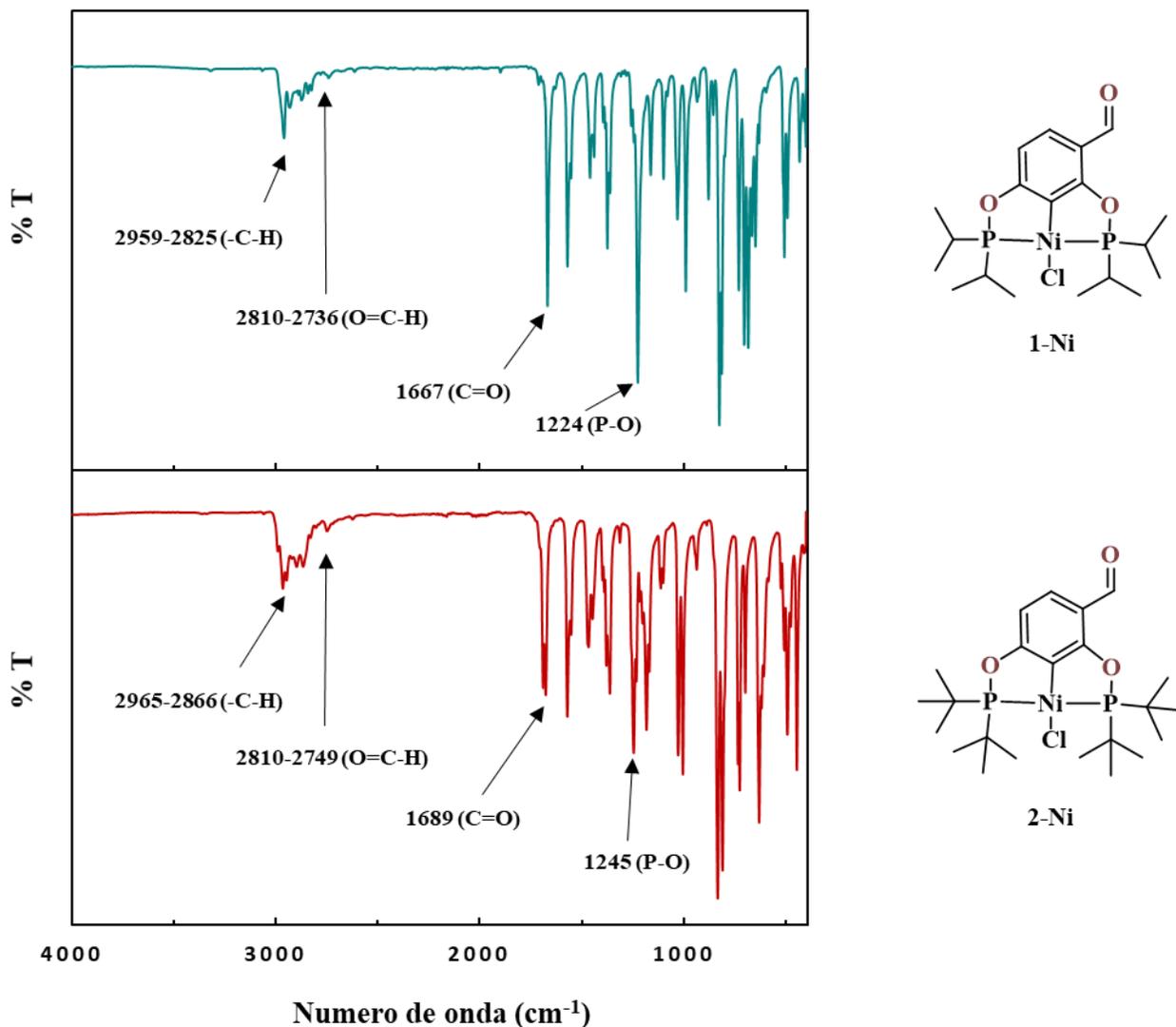


Figura 31. Espectros FT-IR de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**.

En los espectros de ^1H de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** (Figura 32) pudo observarse la señal característica del hidrógeno del aldehído en 10.14 ppm y 10.19 ppm,⁷⁶ respectivamente. Esta señal se encontró más desprotegida comparada con 2,4-dihidroxibenzaldehído (9.92 ppm)^{71, 77} debido a efectos electrónicos que presentan las pinzas una vez formadas. A su vez fue posible observar en ambos compuestos un par de dobletes correspondientes los hidrógenos H4 y H5 entre 7.54 ppm y 6.49 ppm, mostrando constantes de acoplamiento entre $^3J = 8.5$ Hz y $^3J = 8.4$ Hz. También se localizaron las señales correspondientes a los

grupos *iso*-propilo y *tert*-butilo unidos al átomo de fósforo, observándose que las señales de los hidrógenos de los grupos metilo (H9, H11) y metino (H8, H10) de ambos compuestos, no fueron equivalentes, presentándose como multipletes debido al acoplamiento con los átomos de fósforo (Figura 33). Las señales ausentes del hidrógeno del grupo imina de **L1** corroboran una conversión efectiva a los compuestos esperados.

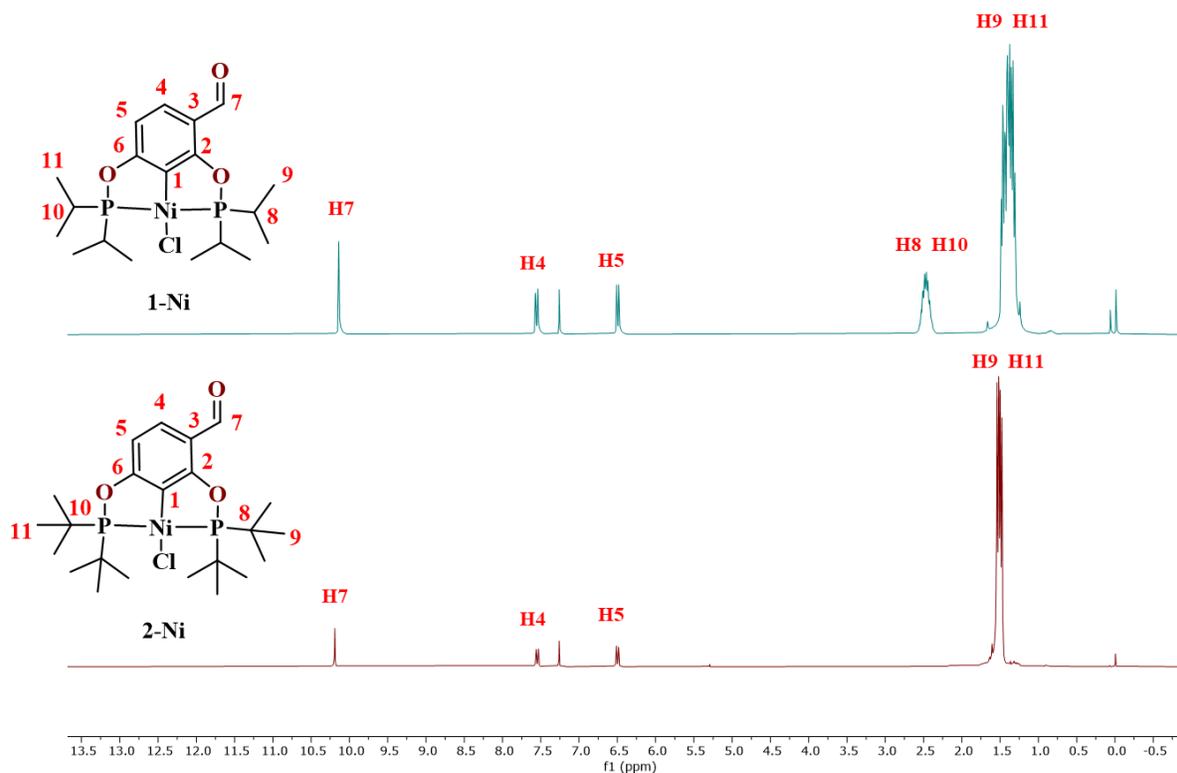


Figura 32. Espectros de RMN de ^1H de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 300 MHz.

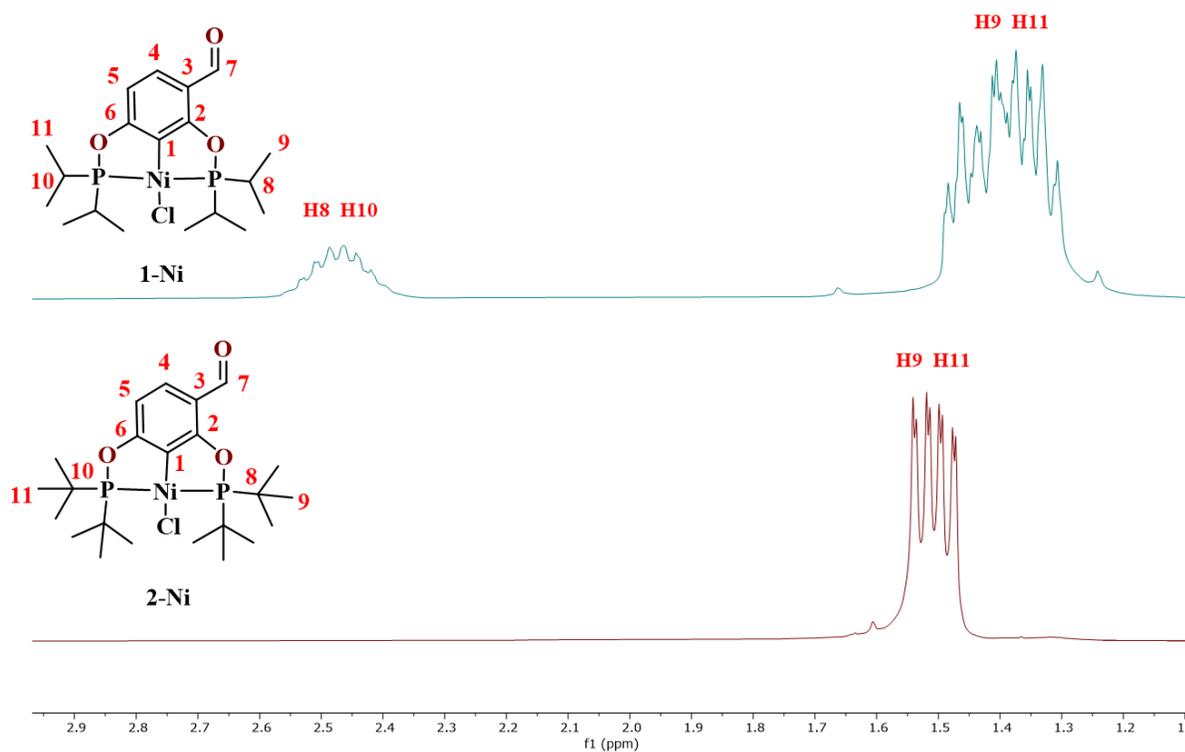


Figura 33. Ampliación de la región alifática en el espectro de RMN de ^1H de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 300 MHz.

El análisis por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** (Figura 34) permitió observar las señales correspondientes al carbono del grupo aldehído característico^{78, 73, 76} en 188.4 y 188.3 ppm, respectivamente. Para la asignación de señales de los carbonos cuaternarios y aromáticos se recurrió a experimentos HMBC y HSQC (ver Anexos). Las señales correspondientes a los carbonos C6 y C2 los cuales están unidos a los grupos fosfinitos se mostraron como doble de dobles entre 174.42 ppm y 171.26 ppm debido al acoplamiento con los átomos de fósforo a dos y tres enlaces (ampliación en Figura 35), observándose para **1-Ni** constantes de acoplamiento $^2J_{\text{C-P}} = 13.0$ Hz, $^3J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz para C6, $^3J_{\text{C-P}} = 13.4$, Hz, $^2J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz para C2 y para **2-Ni** observándose constantes de acoplamiento $^3J_{\text{C-P}} = 11.5$ Hz, $^2J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz para C6, $^3J_{\text{C-P}} = 12.5$, $^2J = 6.8$ Hz para C2. El acoplamiento del carbono C1 de ambos compuestos con los átomos de fósforo de los fosfinitos, genera tripletes $^2J_{\text{C-P}} = 21.0$ Hz (**1-Ni**), $^2J_{\text{C-P}} = 20.1$ Hz (**2-Ni**), de la misma forma C3 y C5 se mostraron como dobletes $^3J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz (**1-Ni**) $^3J_{\text{C-P}} = 12.0$ Hz (**1-Ni**), $^3J_{\text{C-P}} =$

9.5 Hz (**2-Ni**), $^3J_{C-P} = 11.5$ Hz (**2-Ni**) por el mismo fenómeno (ampliación Figura 35). La señales de los sustituyentes en los átomos de fósforo en **2-Ni** se mostraron más desprotegidas debido a que los grupos *t*Bu unidos a fósforo hacen a este ligante un fuerte donador σ y pobre aceptor π , por lo tanto los sustituyentes *t*Bu reciben menor densidad electrónica que los sustituyentes *i*Pr.⁷⁹

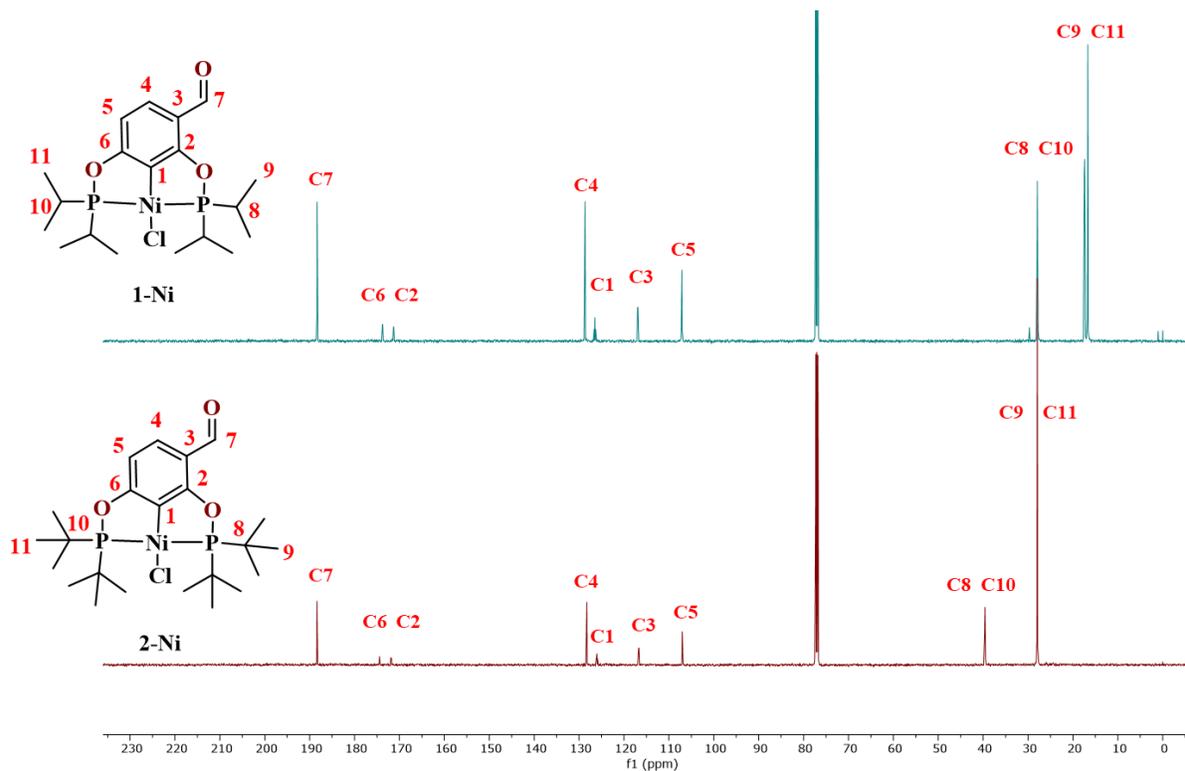


Figura 34. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 125.76 MHz.

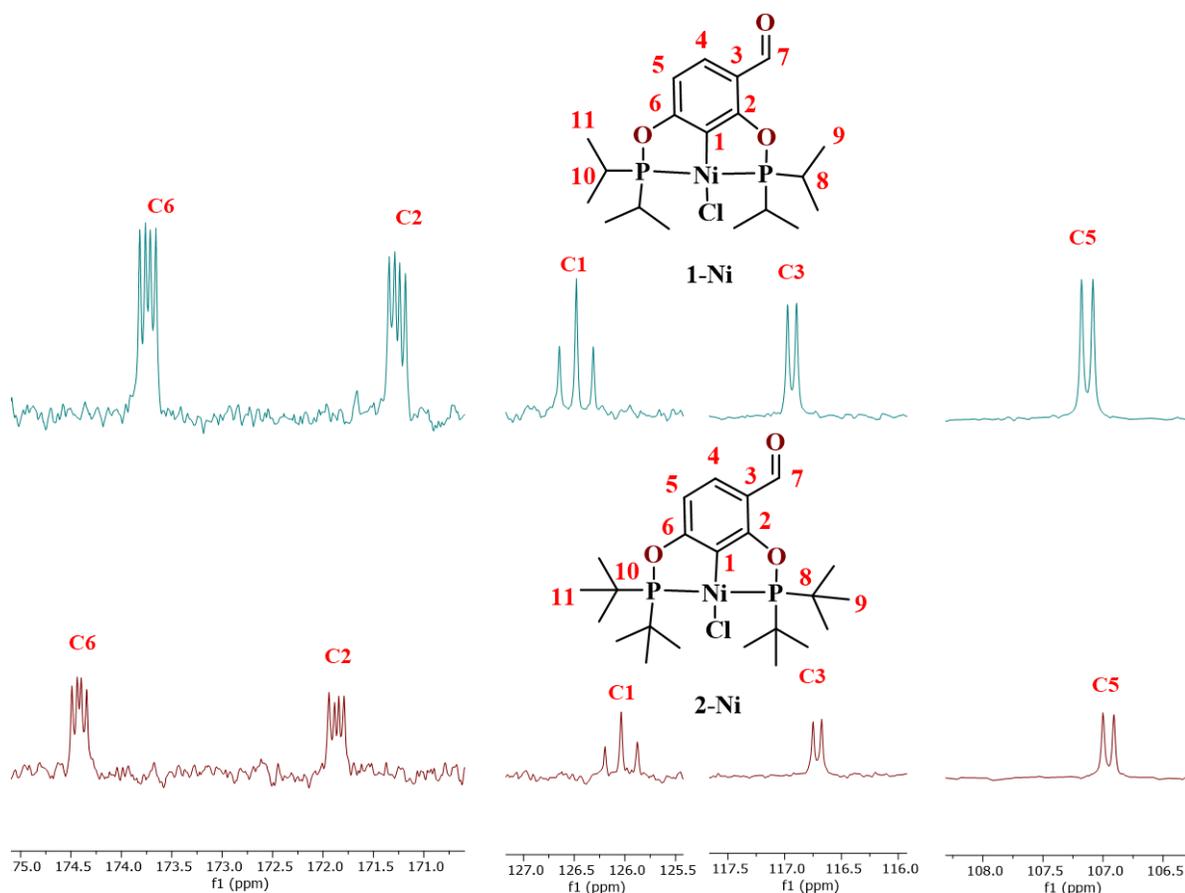


Figura 35. Ampliación espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**. Ni.CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz .

En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtenido para los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** (Figura 36) se encontraron dos señales dobles pertenecientes a un sistema AB en el rango de 195.04–189.87 ppm, mostrando el característico “efecto de tejado” debido al acoplamiento entre ellos.⁸⁰ El doblete del átomo de fósforo P_b se mostró más desprotegido debido a la proximidad al grupo electroatractor aldehído. Mientras que las señales en el compuesto **2-Ni** se mostraron más desplazadas radiofrecuencias altas, debido al fuerte carácter donador σ y bajo aceptor π que presentan los fósforos mencionado anteriormente.^{79,81} Los valores de las constantes de acoplamiento observadas para **1-Ni** fueron $^2J = 326.2\text{ Hz}$ (P_b), $^2J = 326.2\text{ Hz}$ (P_a), mientras que para **2-Ni** se observaron valores de $^2J = 300.4\text{ Hz}$ (P_b) y $^2J = 300.4\text{ Hz}$ (P_a).

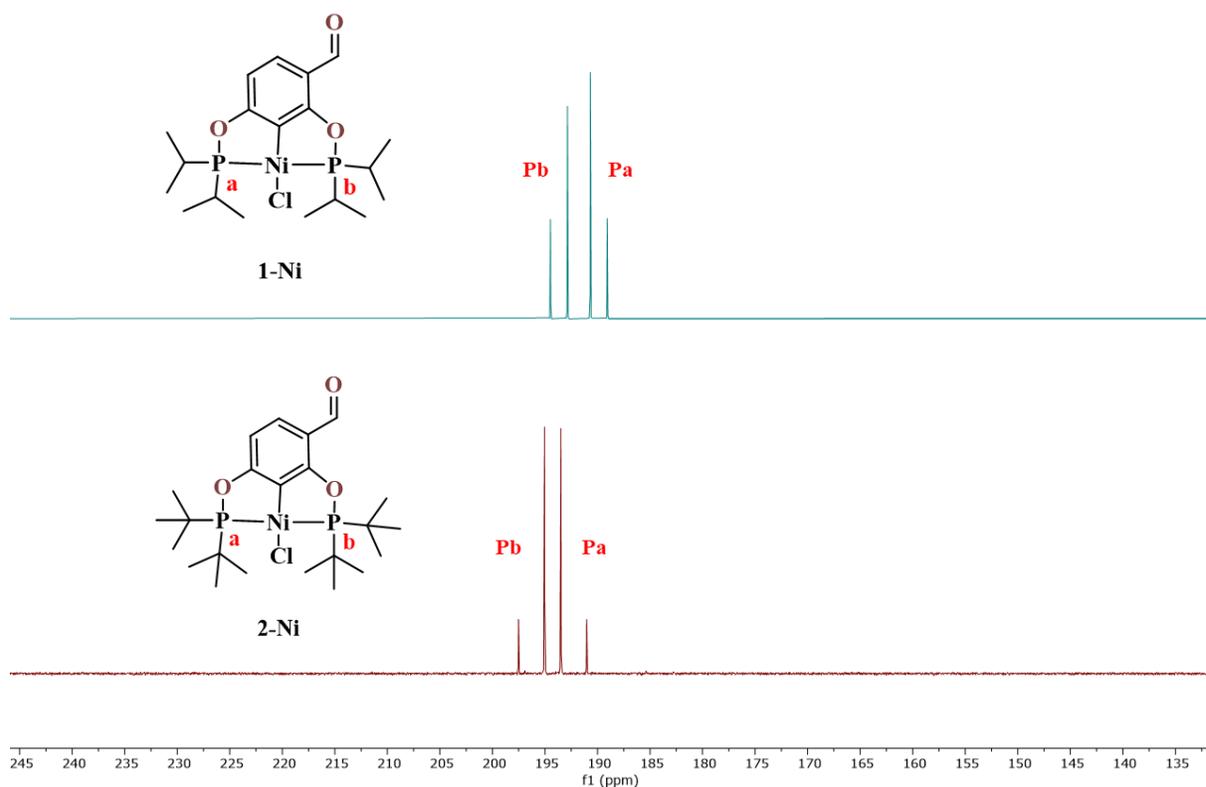


Figura 36. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 202.47 MHz.

La espectrometría de masas por la técnica de FAB^+ aplicada a los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** (Figura 37 y 38) mostró en ambos casos el ion molecular $[\text{M}]^+$, que además corresponde al pico base con una relación masa carga de 462 m/z y 418 m/z respectivamente. En ambos espectros también es posible observar el fragmento correspondiente al ion molecular al perder un átomo de cloro $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ en 427 m/z y 483 m/z. Tal cual como ocurre en el espectro del precursor **L₁**, es posible observar el pico del fragmento correspondiente a la matriz protonada (alcohol-3-nitrobenílico) en 154 m/z.⁷⁴

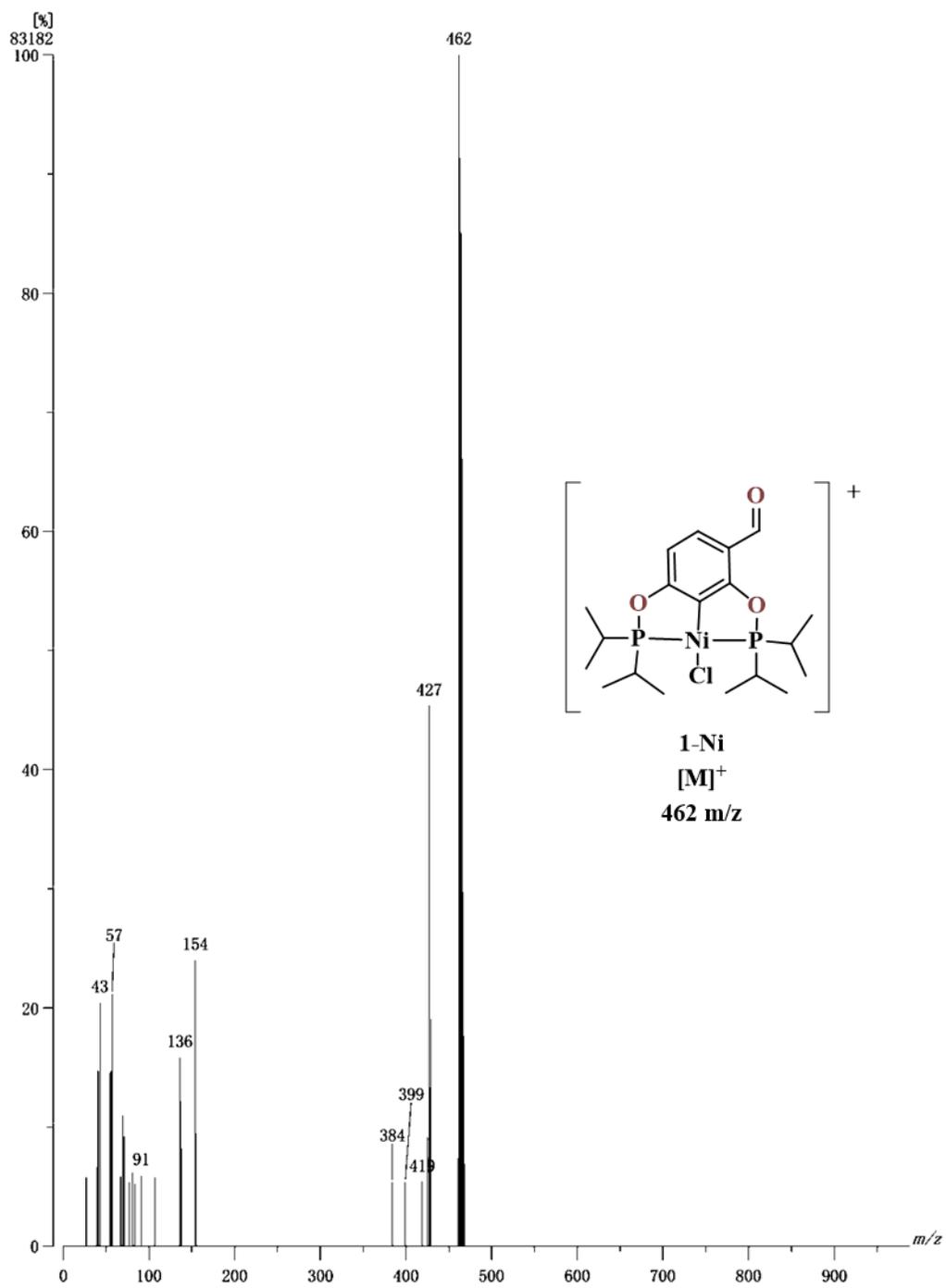


Figura 37. Espectro de masas FAB⁺ de 1-Ni.

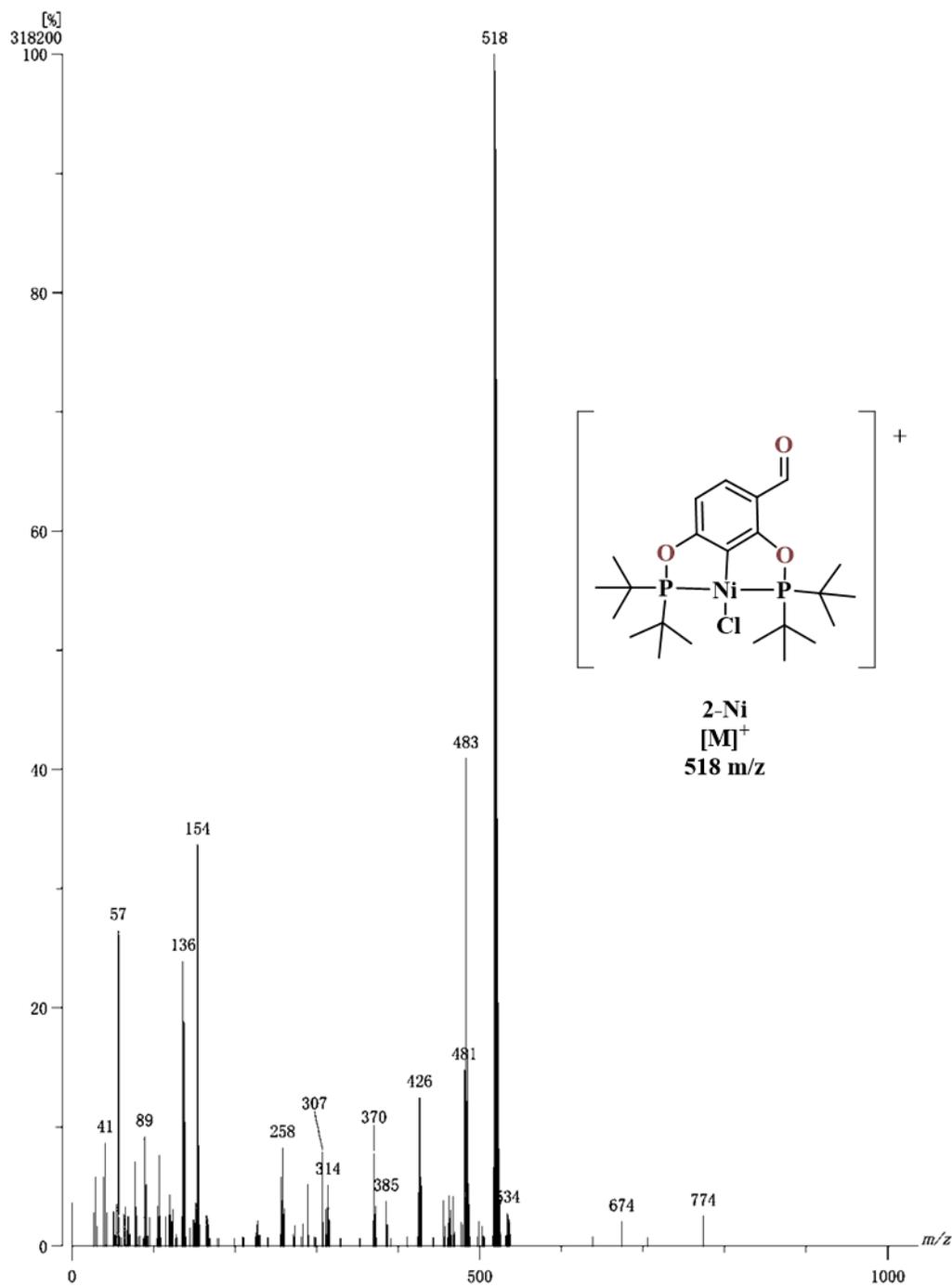


Figura 38. Espectro de masas FAB⁺ de 2-Ni.

4.3 Síntesis y caracterización de los compuestos 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni y 9-Ni

Una vez obtenidos los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) **1-Ni** y **2-Ni**, el grupo aldehído fue transformado a una imina vía condensación utilizando los aminoalcoholes: etanolamina, (\pm)-2-amino-1-propanol y (\pm)-amino-2-propanol; obteniéndose seis productos finales los cuales son: **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni** (Figura 39).

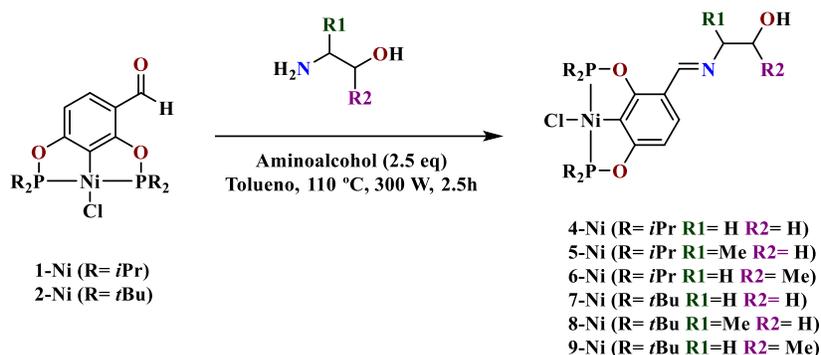


Figura 39. Síntesis de productos finales **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**.

En primer lugar se llevó a cabo la optimización de la metodología, en el cual se trabajó con la reacción de formación del compuesto **4-Ni** ya que se parte del aminoalcohol conteniendo con estructura más simple (etanolamina) y sustituyentes *tert*-butilo en los átomos de fósforo, ya que estos suelen mostrar mejores rendimientos que los sustituyentes *iso*-propilo de acuerdo a los resultados presentados previamente⁷⁵

Las pruebas de optimización (Tabla 2) fueron realizadas en microondas modificando las siguientes variables: equivalentes de aminoalcohol, disolvente, temperatura, potencia eléctrica, tiempo y en condiciones de reflujo modificando el tiempo. De acuerdo a los resultados obtenidos, la metodología de síntesis seleccionada para la formación del compuesto **4-Ni**, consiste en colocar un equivalente de **1-Ni** o **2-Ni** con 2.5 equivalentes del aminoalcohol seleccionado en tolueno, mismo que es irradiado por microondas con una potencia de 300 W a 110 °C por 2.5 horas (Tabla 2, entrada 10). Obteniendo los productos **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni** con rendimientos que van del 62 al 89%.

Entrada	Equivalentes aminoalcohol	Disolvente	Temperatura (C°)	Potencia eléctrica (W)	Tiempo (h)	Rendimiento
1	3	Tolueno	45	200	2.5	69
2	2.5	Tolueno	45	200	2.5	70
3	2	Tolueno	45	200	2.5	66
4	1.5	Tolueno	45	200	2.5	60
5	1	Tolueno	45	200	2.5	60
6	2.5	CHCl ₃	45	200	2.5	30
7	2.5	THF	45	200	2.5	69
8	2.5	CH ₂ Cl ₂	45	200	2.5	70
9	2.5	Acetona	45	200	2.5	49
10	2.5	Tolueno	110	300	2.5	88
11	2.5	Tolueno	110	200	2.5	81
12	2.5	Tolueno	90	200	2.5	72
13	2.5	Tolueno	35	200	2.5	63
14	2.5	Tolueno	45	300	2.5	84
15	2.5	Tolueno	45	100	2.5	49
16	2.5	Tolueno	45	200	3	70
17	2.5	Tolueno	45	200	2	68
18	2.5	Tolueno	45	200	1.5	64
19	2.5	Tolueno	45	200	1	61
20	2.5	Tolueno	110	**	2.5	55
21	2.5	Tolueno	110	**	24	63

** = Reflujo

Tabla 2. Optimización de condiciones de reacción.

El análisis elemental mostrado en la Tabla 3 permite observar una gran similitud entre los porcentajes obtenidos experimentalmente y los calculados de cada elemento en todos los compuestos. La Tabla 3 también muestra los puntos de fusión para cada compuesto

encontrándose en un intervalo de 128 a 254 °C. Los resultados obtenidos mostraron más estables a los compuestos *m*-funcionalizados con amino-2-propanol (**6-Ni**, **9-Ni**), seguidos por los *m*-funcionalizados con 2-amino-1-propanol (**5-Ni**, **8-Ni**) y por último los *m*-funcionalizados con etanolamina (**4-Ni**, **6-Ni**). Así mismo, fue posible observar que los grupos R de los átomos de fósforo también afectan los puntos de fusión, mostrándose en general puntos de fusión más altos en los compuestos con R = *tert*-butilo (**7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**) que los compuestos R = *iso*-propilo (**4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**). Las estructuras moleculares de **7-Ni** y **9-Ni** lograron ser obtenidas por difracción de rayos X de monocristal, presentándose más adelante en el capítulo 5 Análisis Cristalográfico.

Tabla 3. Datos analíticos y físicos de los compuestos **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**.

Compuesto	P.f. (°C)	Anal. Elem. Teórico			Anal. Elem. Observado		
		N [%]	C [%]	H [%]	N [%]	C [%]	H [%]
4-Ni	128-131	2.76	49.79	7.16	2.82	50.55	7.28
5-Ni	131-133	2.69	50.75	7.36	2.8	51.47	7.54
6-Ni	252-254	2.69	50.75	7.36	2.81	51.04	7.40
7-Ni	186-189	2.49	53.36	7.88	2.59	53.25	7.69
8-Ni	199-202	2.43	54.15	8.04	2.59	53.81	7.99
9-Ni	247-250	2.43	54.15	8.04	2.57	54.27	8.07

Los espectros FT-IR obtenidos para esta serie de compuestos (Figura 40 y 41) mostraron las señales correspondientes al estiramiento C=N del grupo imina en un rango de 1642-1630 cm⁻¹, coincidiendo con el intervalo ν(C=N) observado previamente de 1639-1628 cm⁻¹, para compuestos de tipo P-N formados con diversos aminoalcoholes⁸² y difiriendo de las bandas observadas, para la tensión C=O de los compuestos de partida (**1-Ni**, **2-Ni**) observadas en 1667 cm⁻¹ y 1689 cm⁻¹. También se lograron identificar las señales correspondientes a la tensión O-H en todos los compuestos de esta serie en un intervalo de 3217-3292 cm⁻¹, lo cuales encontraron carentes en **1-Ni**, **2-Ni**, dándonos otra prueba de una conversión efectiva a los productos esperados. Adicionalmente se evidencian las señales de estiramiento -C-H en un intervalo de 2966-2829 cm⁻¹ concernientes a los grupos metilo en los sustituyentes de los fosfinitos y las señales de estiramiento P-O de los grupos fosfinitos en un intervalo de 1230-1238 cm⁻¹.

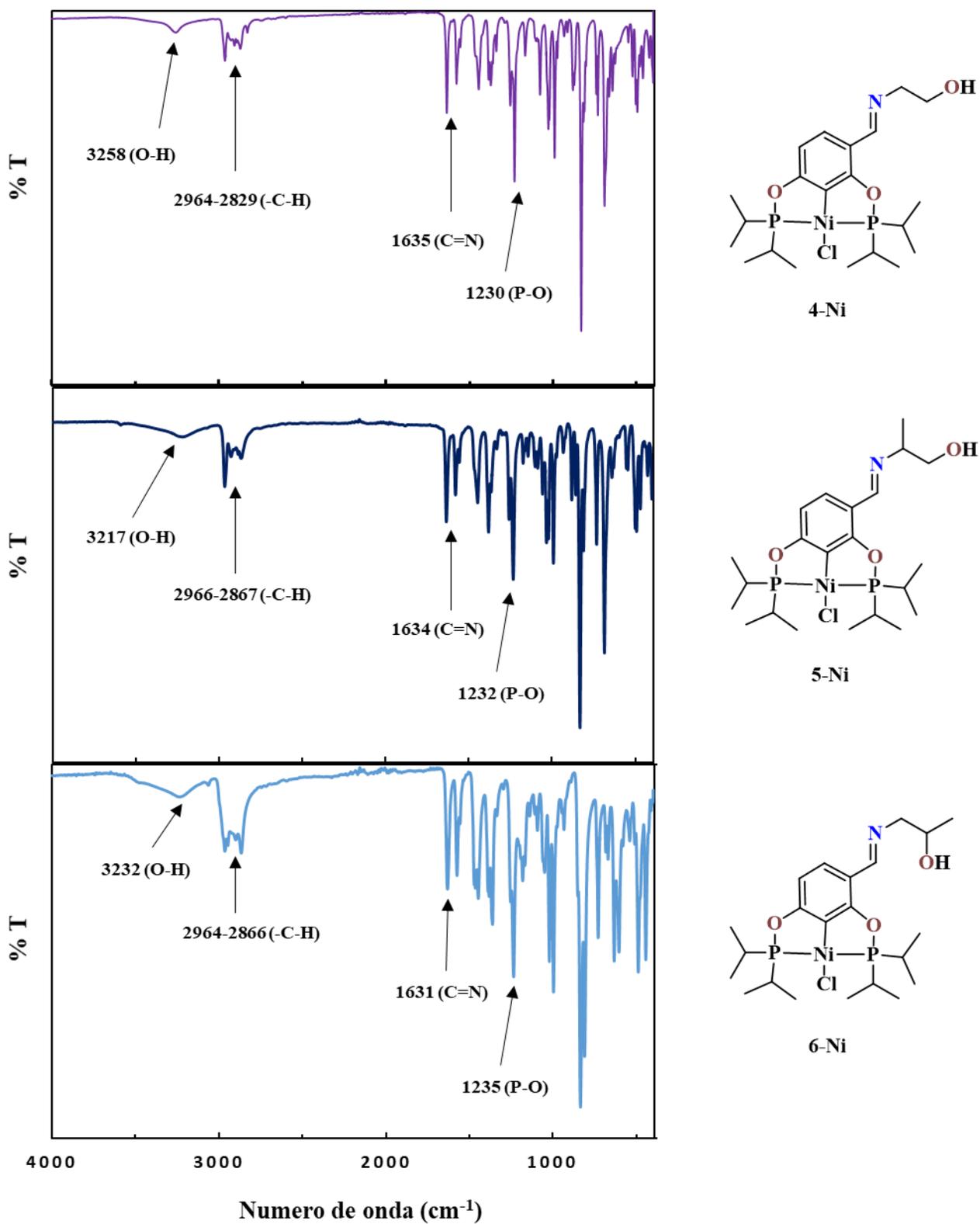


Figura 40. Espectros FT-IR de los compuestos 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni.

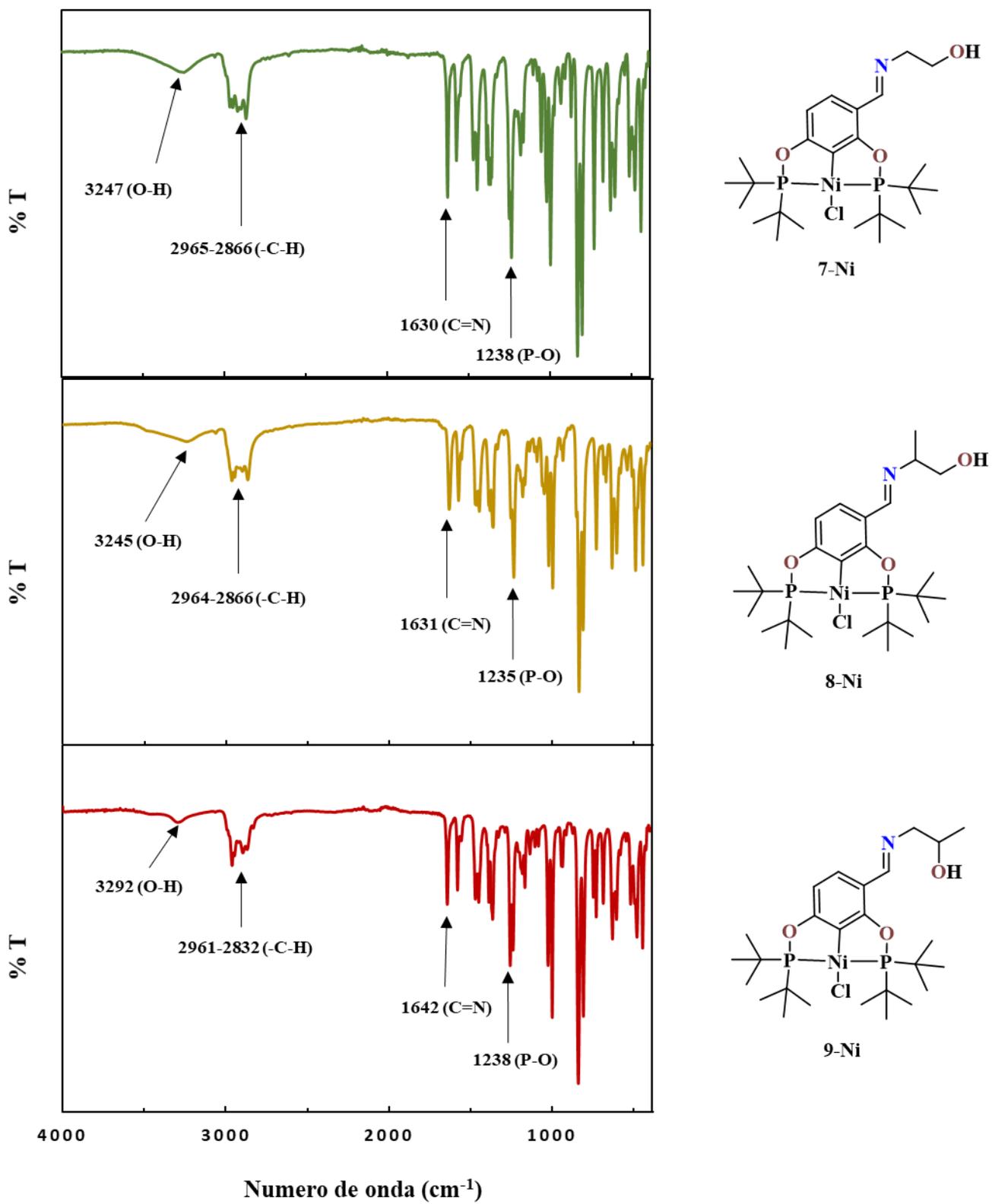


Figura 41. Espectros FT-IR de los compuestos 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni.

El análisis por RMN de ^1H de los compuestos **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni** (Figura 42) permitió observar la señal de hidrógeno del grupo imina H7 como un singulete entre 8.52-8.47 ppm. En todos los compuestos se pudo observar un par de dobletes correspondientes a los hidrógenos H4 y H5 en una región de 7.68-6.45 ppm con constantes de acoplamiento entre $^3J = 8.5\text{-}7.5$ Hz (los valores de J de cada compuesto se encuentran en el capítulo 8 Sección Experimental), estas señales se encontraron ligeramente más desplazadas hacia radiofrecuencias altas con respecto a los precursores POCOP-Ni(II) (**1-Ni**, **2-Ni**), esto posiblemente es debido a que los grupos imina derivados de los aminoalcoholes en la posición *meta* de los compuestos (**4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**)-Ni, actúan retirando densidad electrónica del anillo aromático, desprotegiendo a los hidrógenos H4 y H5. En los compuestos **6-Ni** y **9-Ni** fue posible observar que los dos hidrógenos H8 se muestran como diastereotópicos debido que se encuentran adyacentes a un centro estereogénico, esto significa que la sustitución de cada hidrógeno H8, generaría un diastereoisomero diferente, por lo cual no son equivalentes entre sí, mostrándose como dos multipletes entre 3.78-3.38 ppm (ampliación mostrada en Figura 43). Los hidrógenos de los grupos metilo localizados en los sustituyentes de los átomos de fósforo no fueron equivalentes, [H11, H13 (**4-Ni**, **7-Ni**) y H12, H14 (**5-Ni**, **6-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**)] debido a la asimetría provocada por la *meta*-sustitución de la pinza (ampliación mostrada en Figura 43). Las señales metilo de los compuestos con sustituyentes *tert*-butilo en fósforo se encontraron ligeramente más desplazadas a radiofrecuencias altas, debido al fuerte carácter donador que muestran las fosfinas con estos sustituyentes.^{79, 81} Los hidrógenos de los grupos metilo en el fragmento imina H9 (**5-Ni**) H10 (**6-Ni**), H9 (**8-Ni**), H10 (**9-Ni**) se mostraron como dobletes en un intervalo de 1.19-1.26 ppm con constantes de acoplamiento $^3J = 6.0\text{-}6.5$ Hz.

El análisis mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 44) permite identificar el carbono del grupo imina C7 en todos los compuestos como un singulete en un intervalo de 158.87-157.17 ppm. Los carbonos C6 y C2 (ampliación en figura 45) de los compuestos se mostraron como doble de dobles en un intervalo de δ de 171.68-168.16 ppm, con constantes de acoplamiento de $^2J_{\text{C-P}} = 10.6\text{-}12.9$ Hz y $^3J_{\text{C-P}} = 7.4\text{-}7.9$ Hz debido al acoplamiento con los átomos de fósforo, tal y como sucede con los precursores POCOP-Ni (**1-Ni**, **2-Ni**). De igual forma los carbonos C1, C3 y C5 (ampliación en figura 45) mostraron acoplamientos con los

átomos de fósforo de los grupos fosfinito en un intervalo de 125.43-106.39 ppm, mostrándose como un triplete para C1, con constantes de acoplamiento en un intervalo de $^2J_{C-P} = 21.0-21.2$ Hz y como dobletes para C3, C5 con intervalos $^3J_{C-P} = 8.9-9.6$ Hz y $^3J_{C-P} = 9.8-10.9$ Hz respectivamente (ampliación mostrada en Figura 45).

El espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ (Figura 46) mostró espectros de segundo orden, donde los sistemas AB se observaron de manera similar a los compuestos de partida POCOP-Ni(II) (**1-Ni**, **2-Ni**), exhibiendo un evidente “efecto de tejado”, revelando en todos los casos al átomo de fósforo P_b más desplazado a radiofrecuencias altas debido a la cercanía al grupo imina la cual tiene un carácter electroatractor. Los compuestos los cuales tienen grupos *tert*-butilos como sustituyentes sobre el átomo de fósforo (**7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**) se encontraron más desplazados hacia radiofrecuencias altas que los compuestos que tienen grupos *iso*-propilos como sustituyentes (**4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**), debido a un mayor carácter σ donador y menor carácter π aceptor, retirando mayor densidad electrónica que sus análogos con sustituyentes *iso*-propilos.^{79, 81} Las constantes de acoplamiento se observan en un intervalo de $^2J = 186.71-191.65$ Hz.

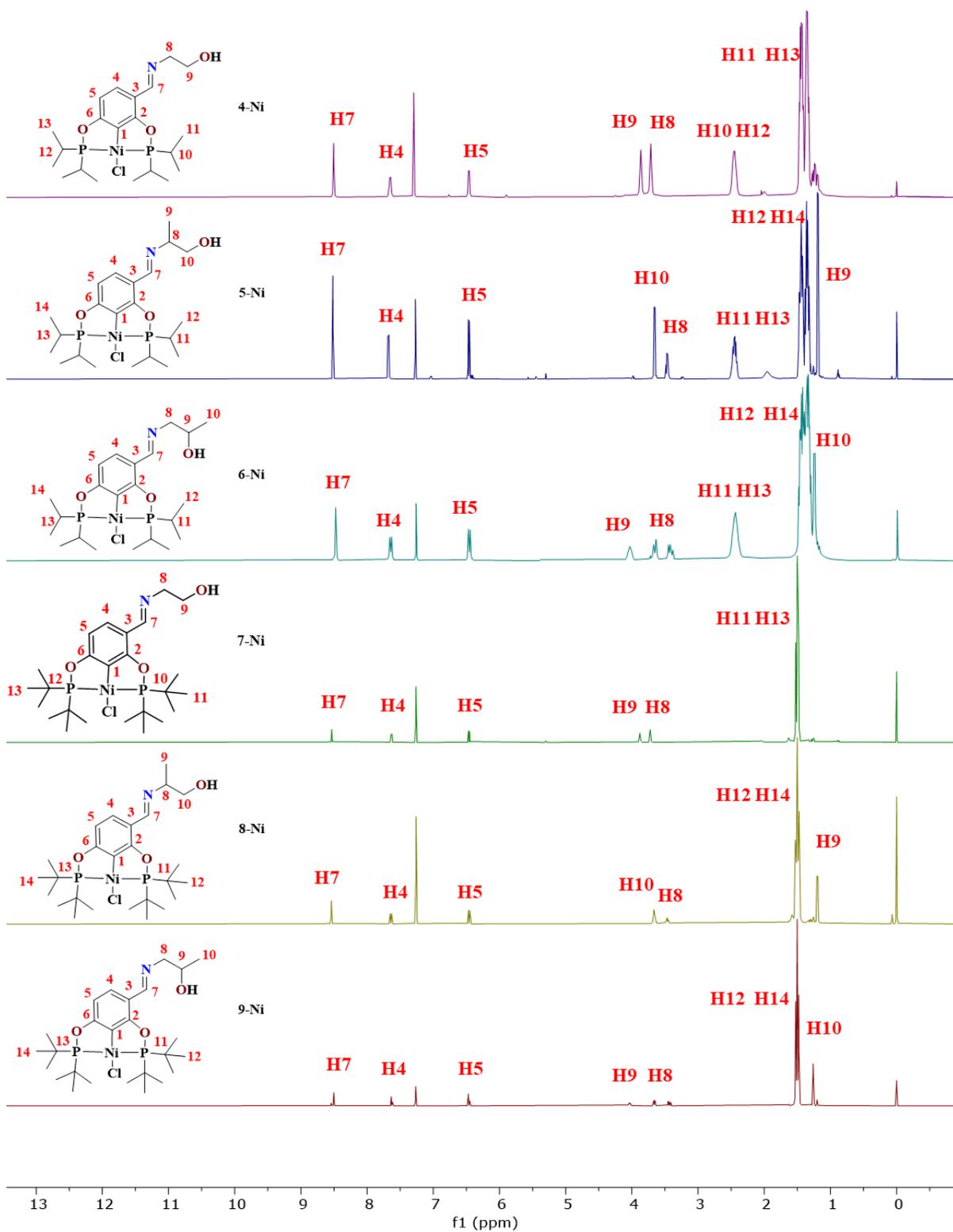


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H de los compuestos 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

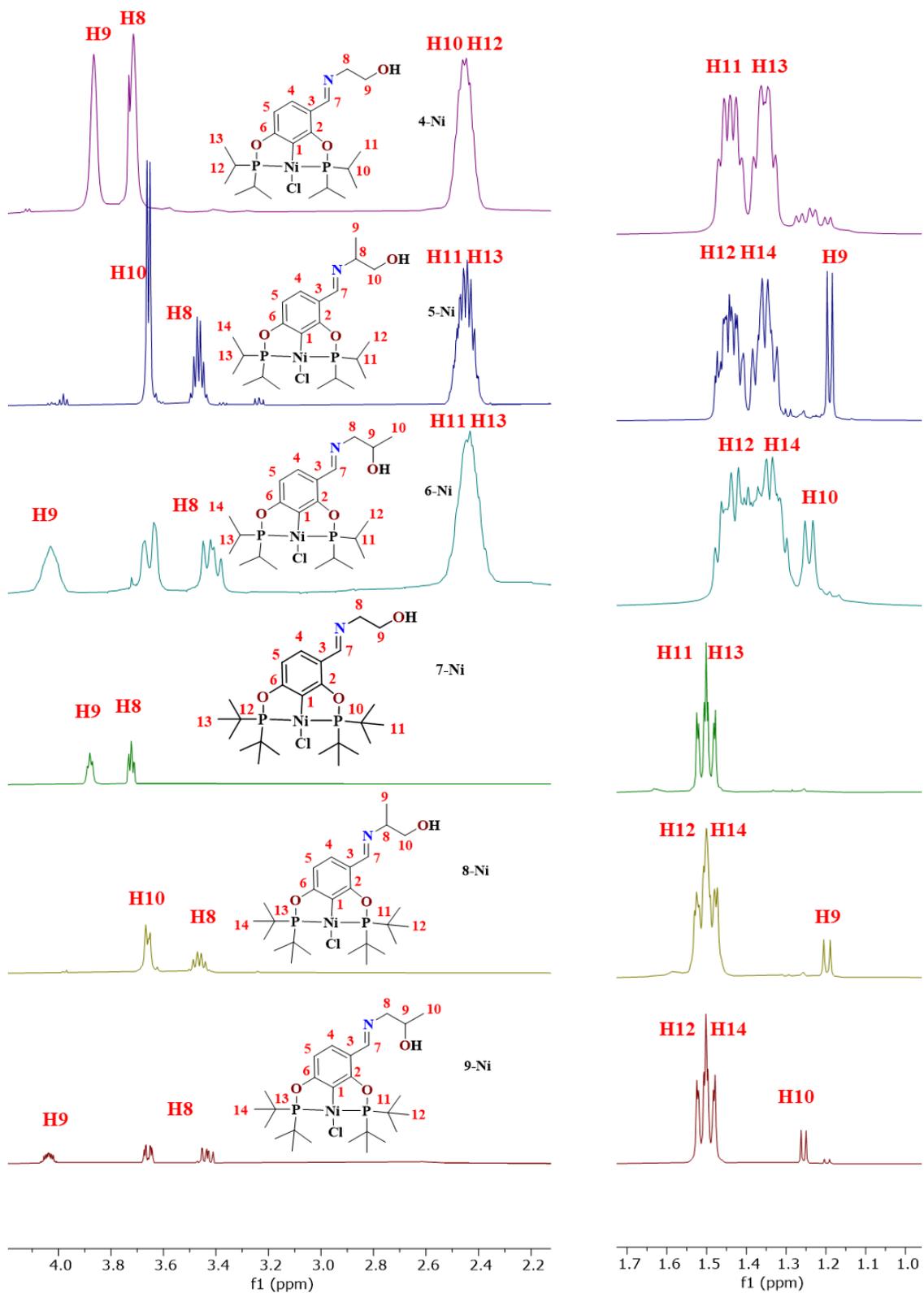


Figura 43. Ampliación de espectros de RMN de ^1H de los compuestos 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni. CDCl_3 , 25°C , 500 MHz.

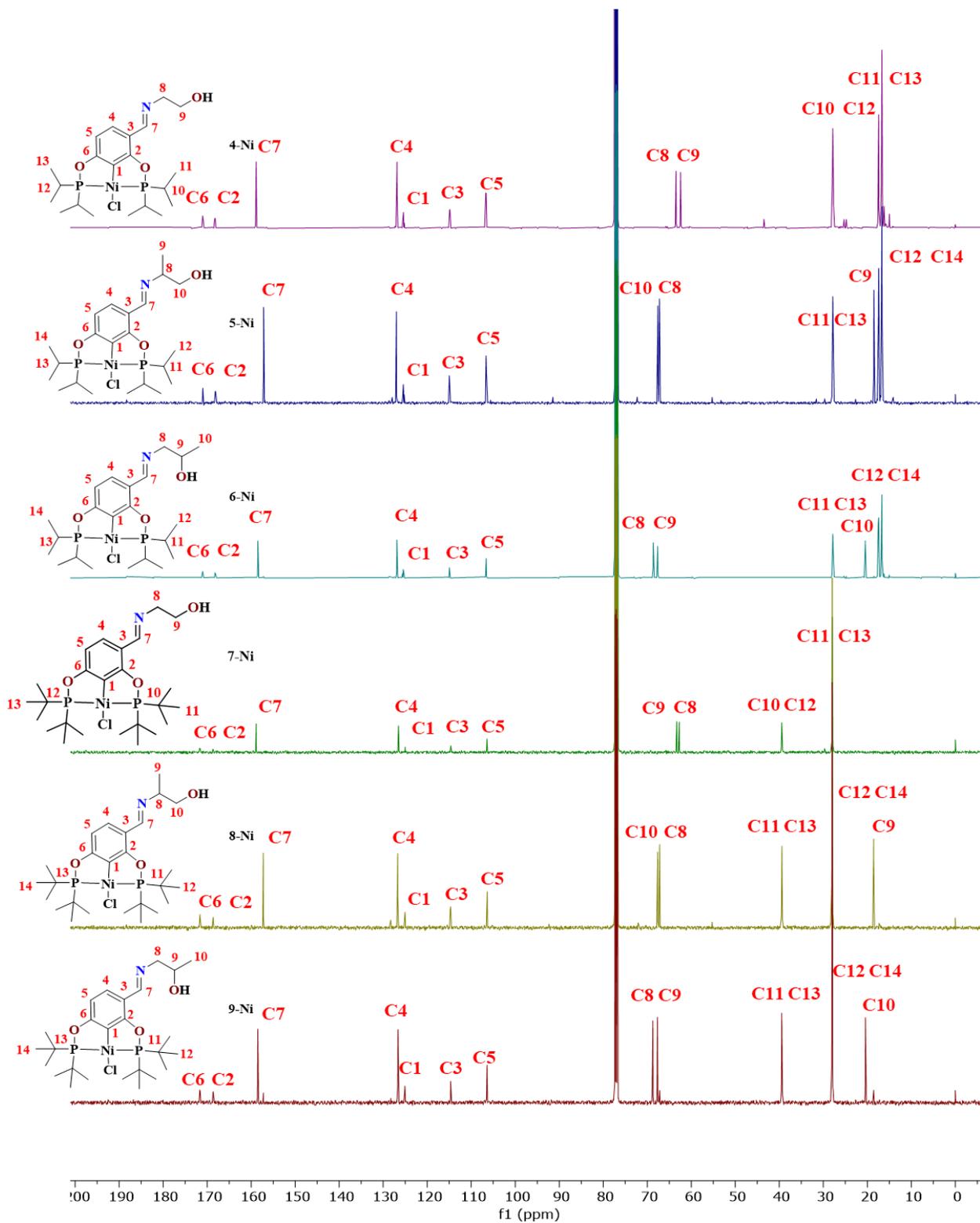


Figura 44. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

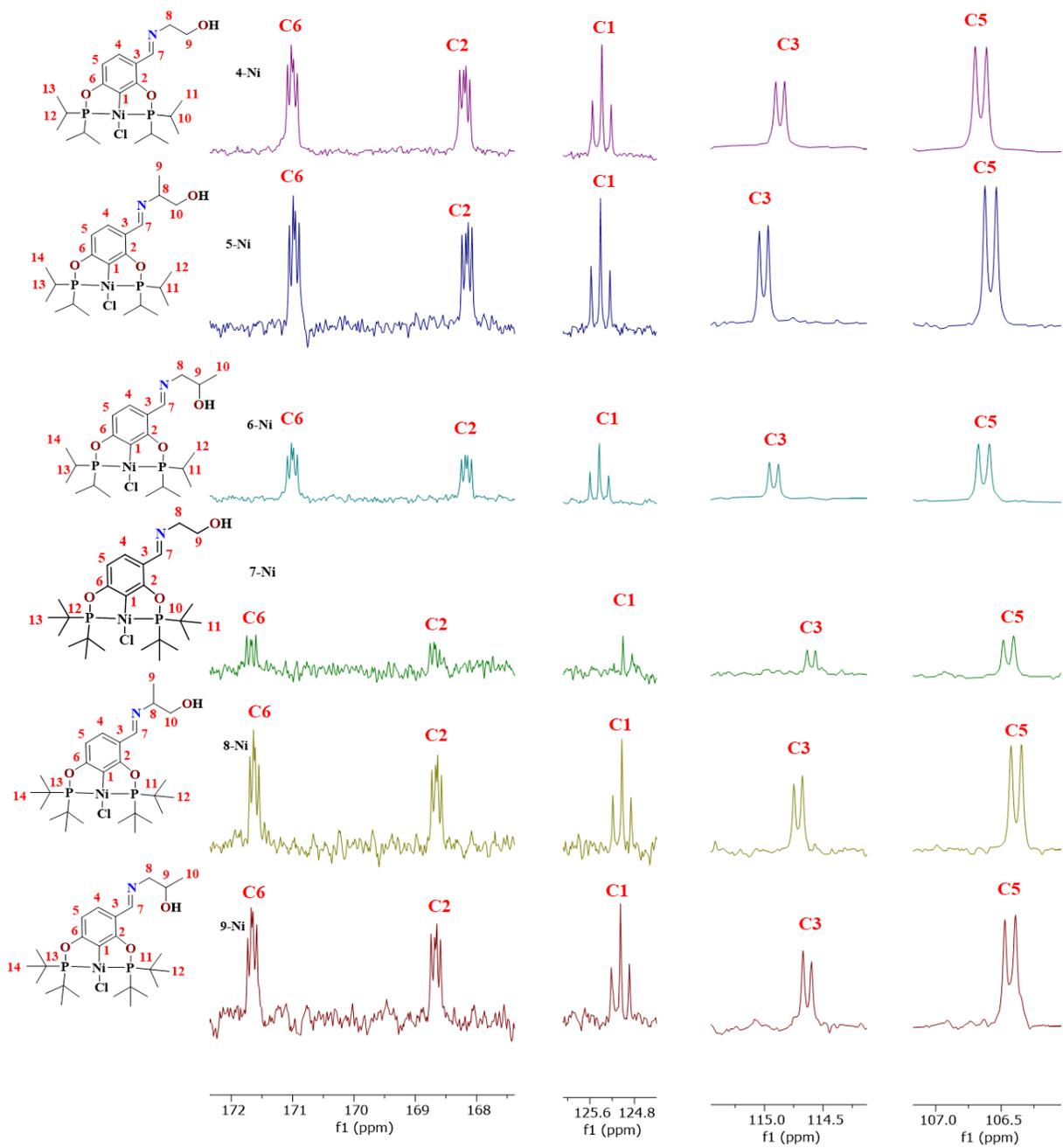


Figura 45. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

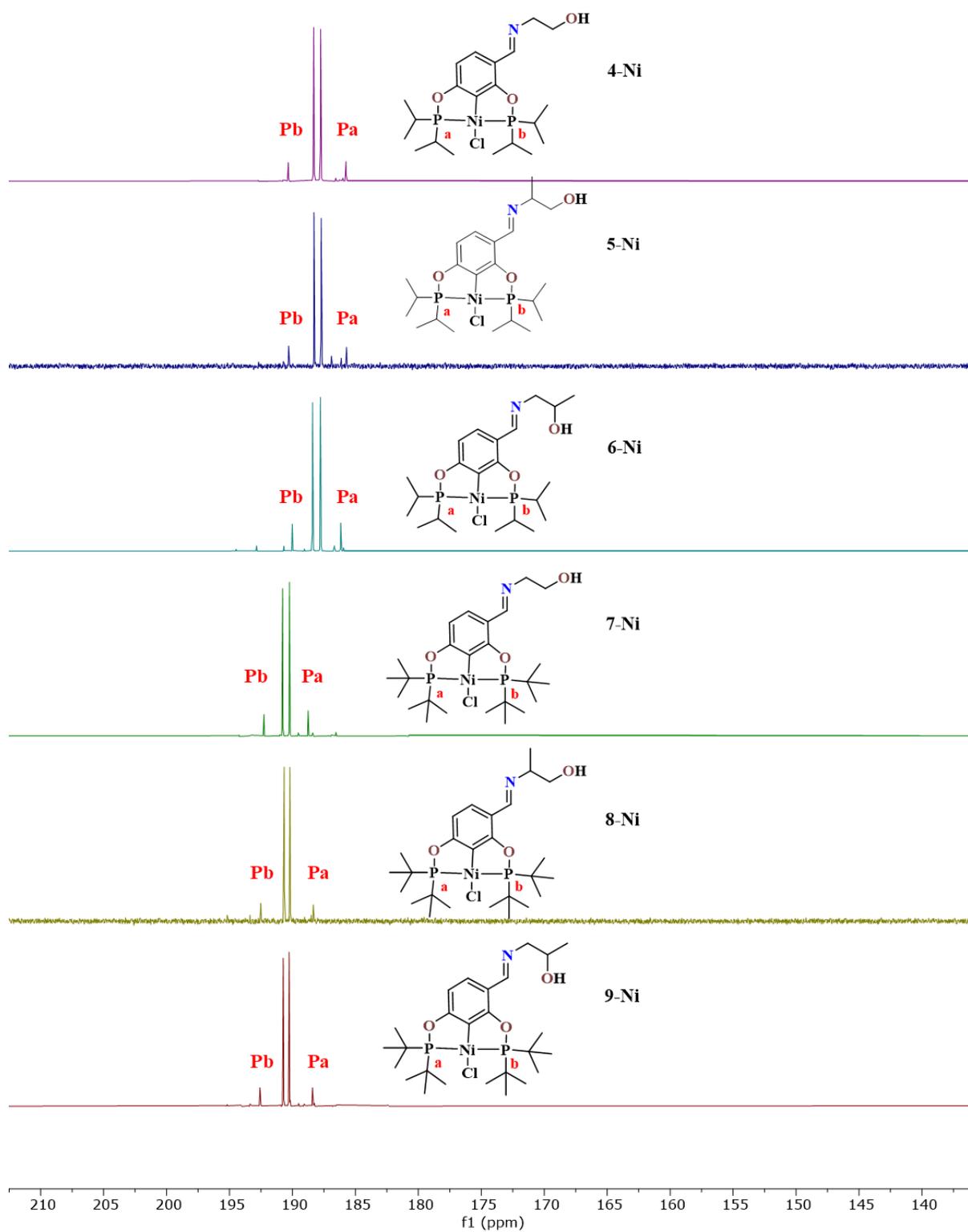


Figura 46. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 202.47 MHz.

Se analizaron los compuestos por espectrometría de masas por la técnica FAB⁺ (Figura 47 a 52) en donde se muestran los picos correspondientes a los iones cuasimoleculares, es decir, [M+H]⁺, en 506 m/z (**4-Ni**), 520 m/z (**5-Ni**), 520 m/z (**6-Ni**), 562 m/z (**7-Ni**), 576 m/z (**8-Ni**), 576 m/z (**9-Ni**). En todos los espectros se posible detectar los picos característicos de matriz (alcohol-3-nitrobencílico = ANB), donde el pico en 154 m/z correspondiente a la matriz protonada [ANB+H]⁺, así como las señales en 136 la cual corresponde al alcohol-3-nitrobencílico deshidratado protonado [ANB+H-H₂O]⁺ y 307 correspondiente al dímero protonado [2ANB+H]⁺.⁷⁴ También se pudo observar en **4-Ni** el pico correspondiente a la fragmentación del ion molecular al perder un grupo *iso*-propilo [M-CH(CH₃)₂]⁺ en 463 m/z. En **5-Ni** y **6-Ni** se observaron los fragmentos de los respectivos iones moleculares al perder un átomo de cloro [M-Cl]⁺ en 484 m/z en ambos casos. En **7-Ni**, **8-Ni** y **9-Ni** se observaron igualmente los fragmentos correspondientes al ion molecular perdiendo un átomo de cloro [M-Cl]⁺ en 526 m/z, 540 m/z y 540 m/z en el orden dado, así mismo, se lograron observar los fragmentos concernientes al ion molecular perdiendo un grupo *tert*-butilo [M-C(CH₃)₃]⁺, en 505 m/z, 519 m/z y 519 m/z respectivamente.

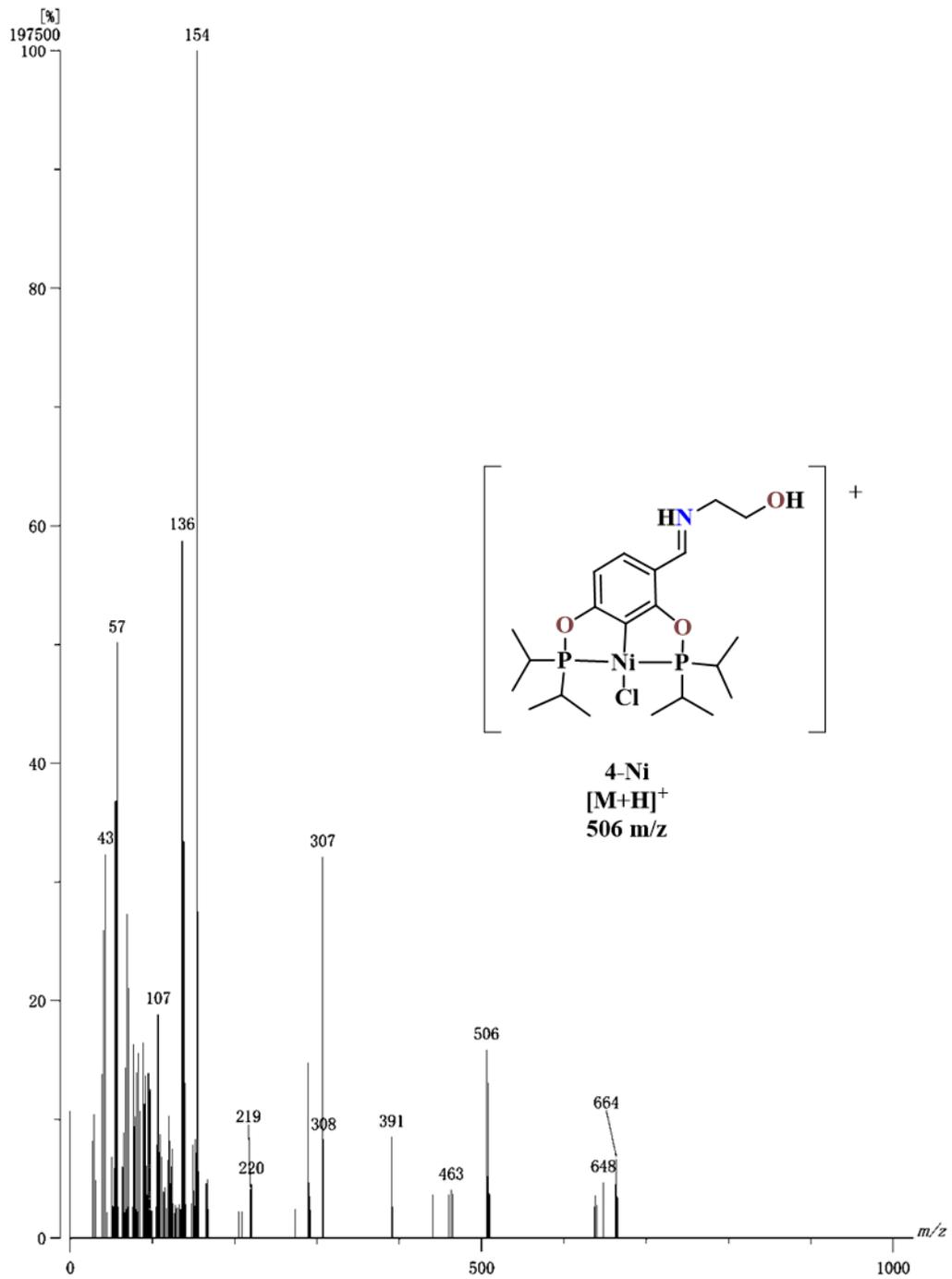


Figura 47. Espectro de masas FAB⁺ de 4-Ni.

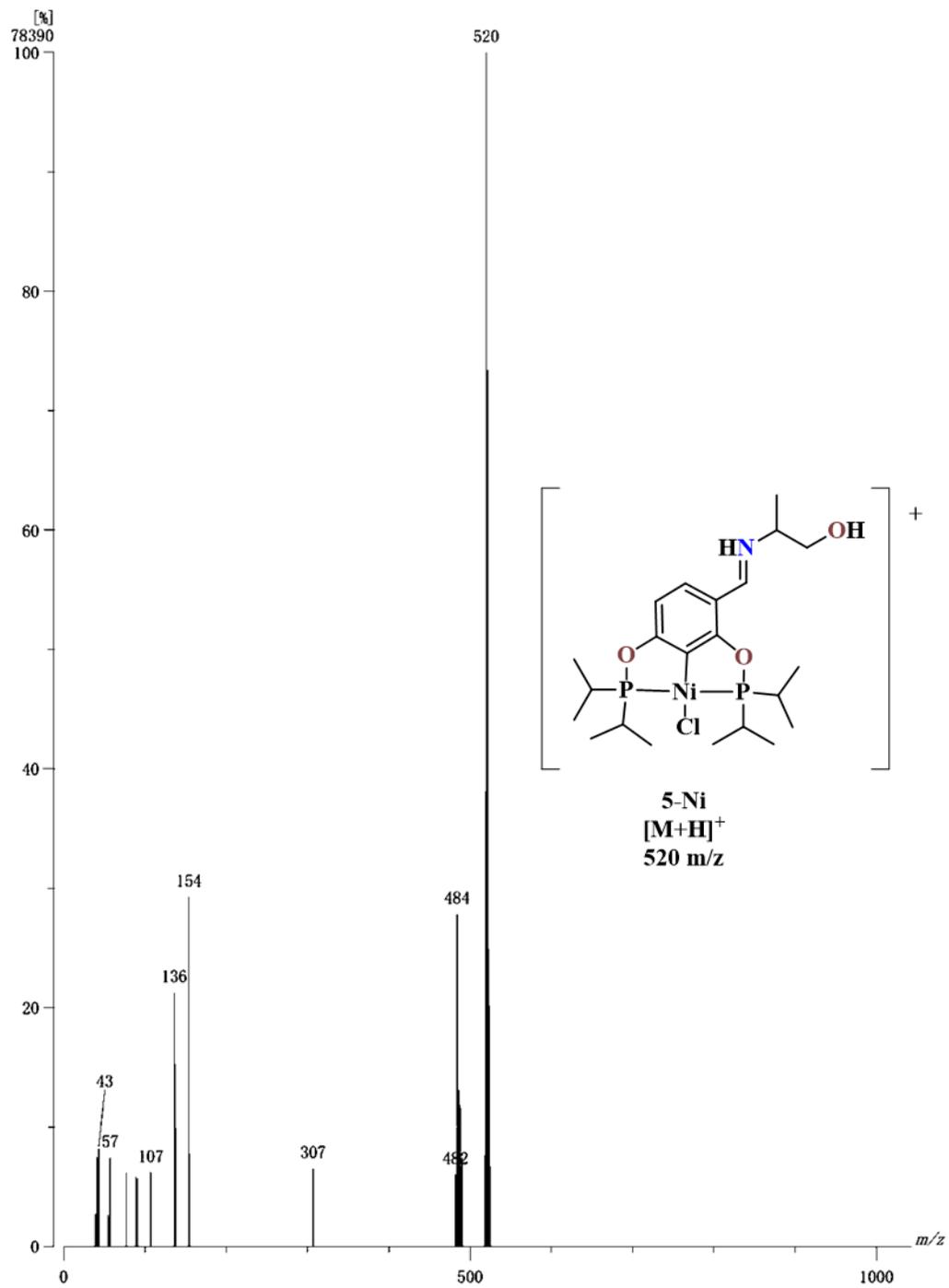


Figura 48. Espectro de masas FAB⁺ de 5-Ni.

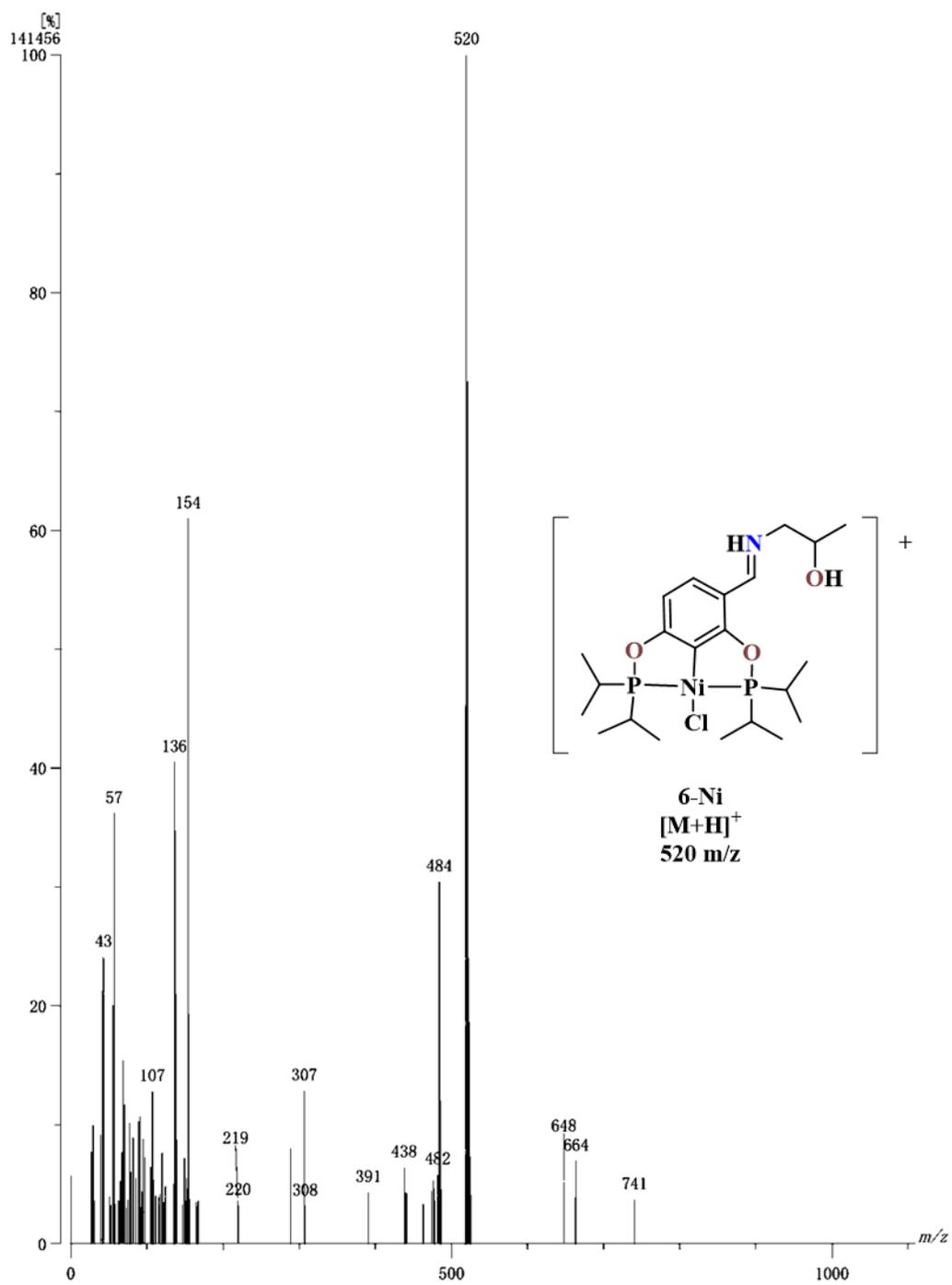


Figura 49. Espectro de masas FAB⁺ de 6-Ni.

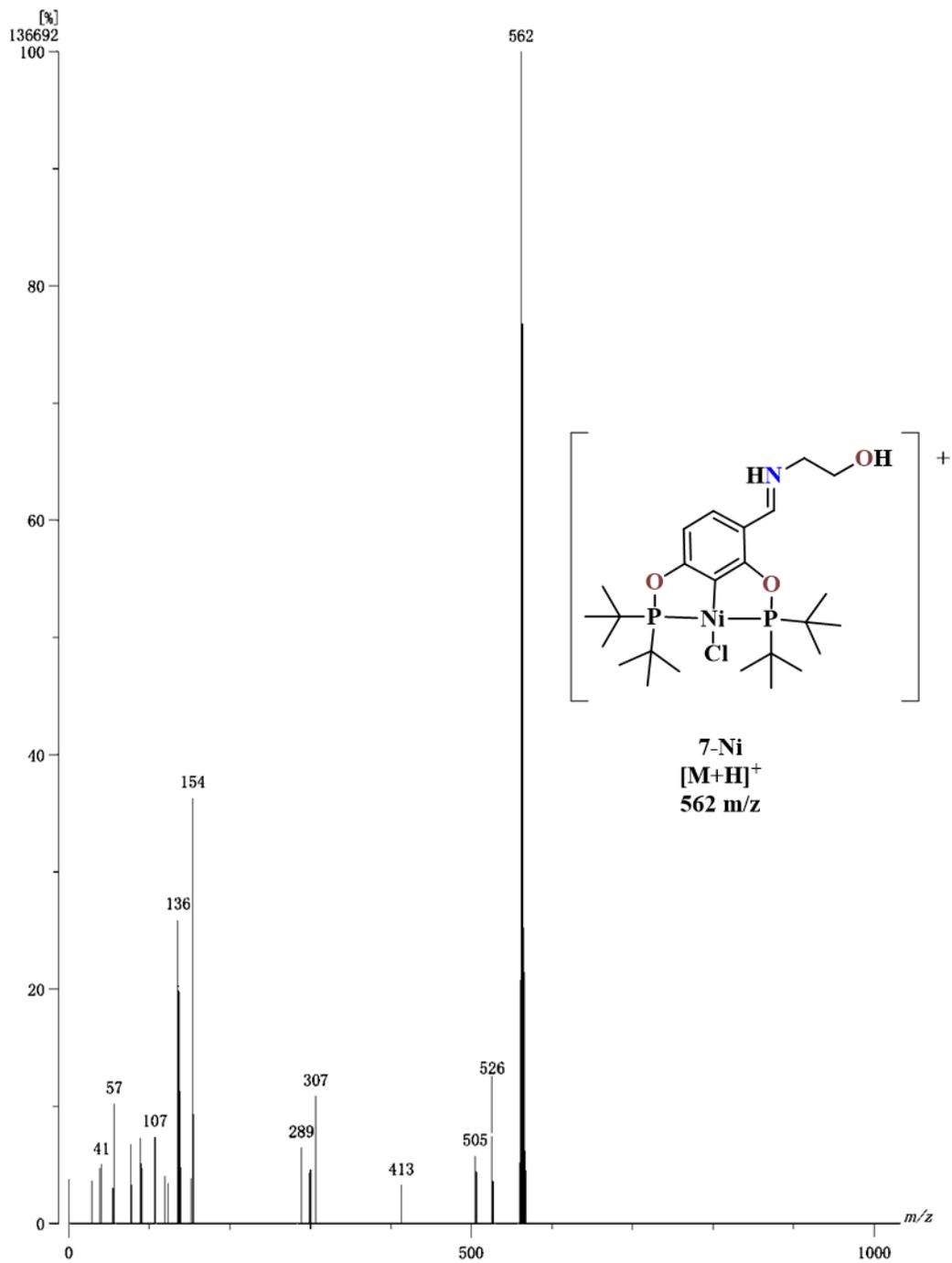


Figura 50. Espectro de masas FAB⁺ de 7-Ni.

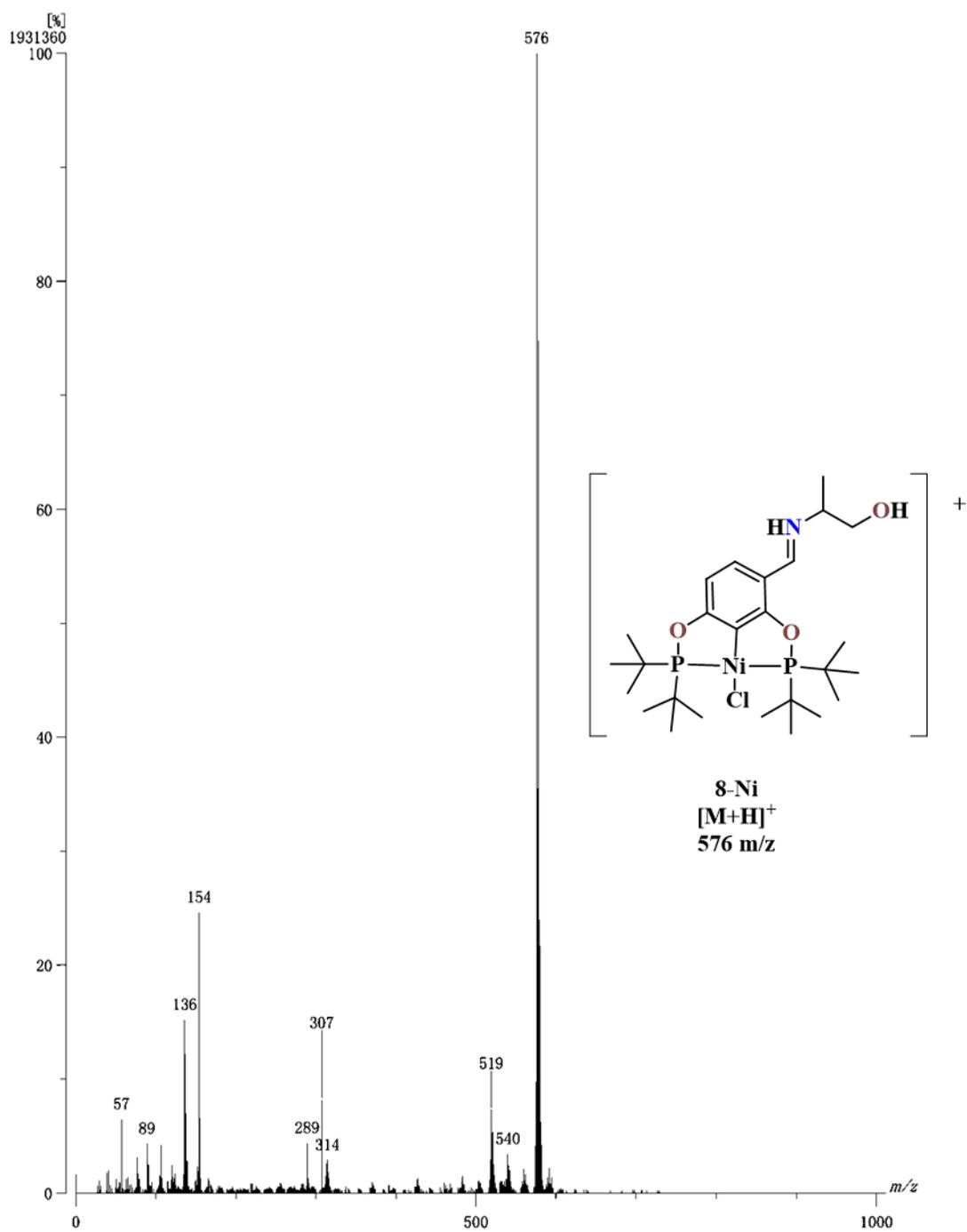


Figura 51. Espectro de masas FAB⁺ de 8-Ni.

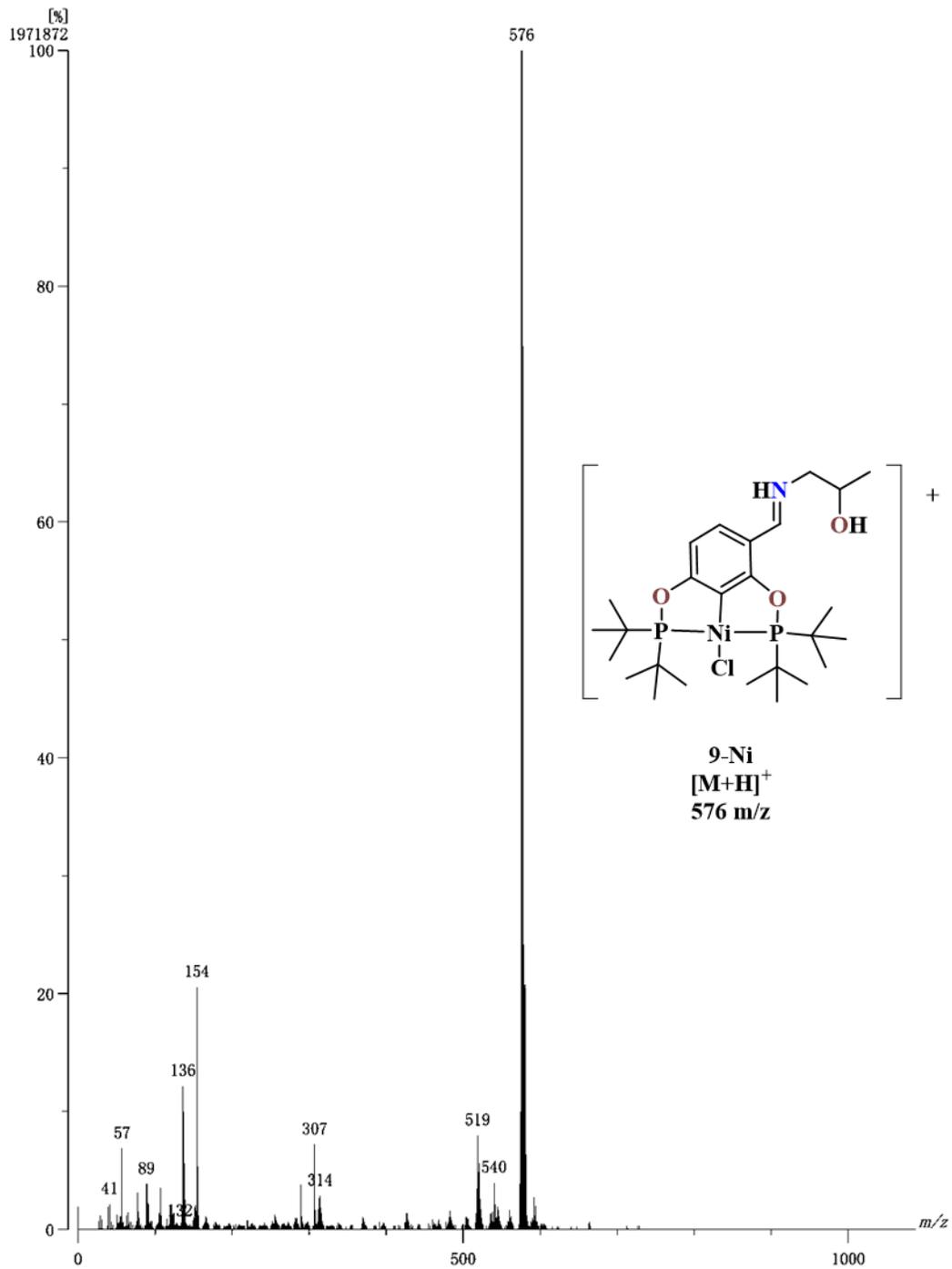


Figura 52. Espectro de masas FAB⁺ de **9-Ni**.

4.4 Caracterización del producto de adición 3-Ni.

Como un subproducto en la síntesis de los compuestos **1-Ni** y **2-Ni** se obtuvo **3-Ni**, el cual es obtenido como un producto de la adición del precursor **L1** al compuesto **1-P**. Esta clase de compuestos han sido recientemente obtenidos por el grupo de investigación de Morales^{75, 83}, mostrando interesantes resultados en pruebas de citotoxicidad. De este compuesto fue posible obtener su estructura molecular por difracción de rayos X de monocristal, la cual es presentada en el capítulo 5 Análisis Cristalográfico.

Compuesto	P.f. (°C)	Anal. Elem. Teórico			Anal. Elem. Observado		
		N [%]	C [%]	H [%]	N [%]	C [%]	H [%]
3-Ni	217-219	1.85	55.39	7.57	1.9	55.57	7.63

Tabla 4. Datos analíticos y físicos del compuesto **3-Ni**.

El espectro FT-IR obtenido (Figura 53) mostró las señales correspondientes al estiramiento C=N del grupo imina en 1612 cm^{-1} , observando la señal de estiramiento del enlace O-H en 2561 cm^{-1} . También fue posible localizar las señales de estiramiento -C-H de los grupos metilo en el intervalo de $2959\text{-}2871\text{ cm}^{-1}$, además de la señal de estiramiento P=O en 1226 cm^{-1} .

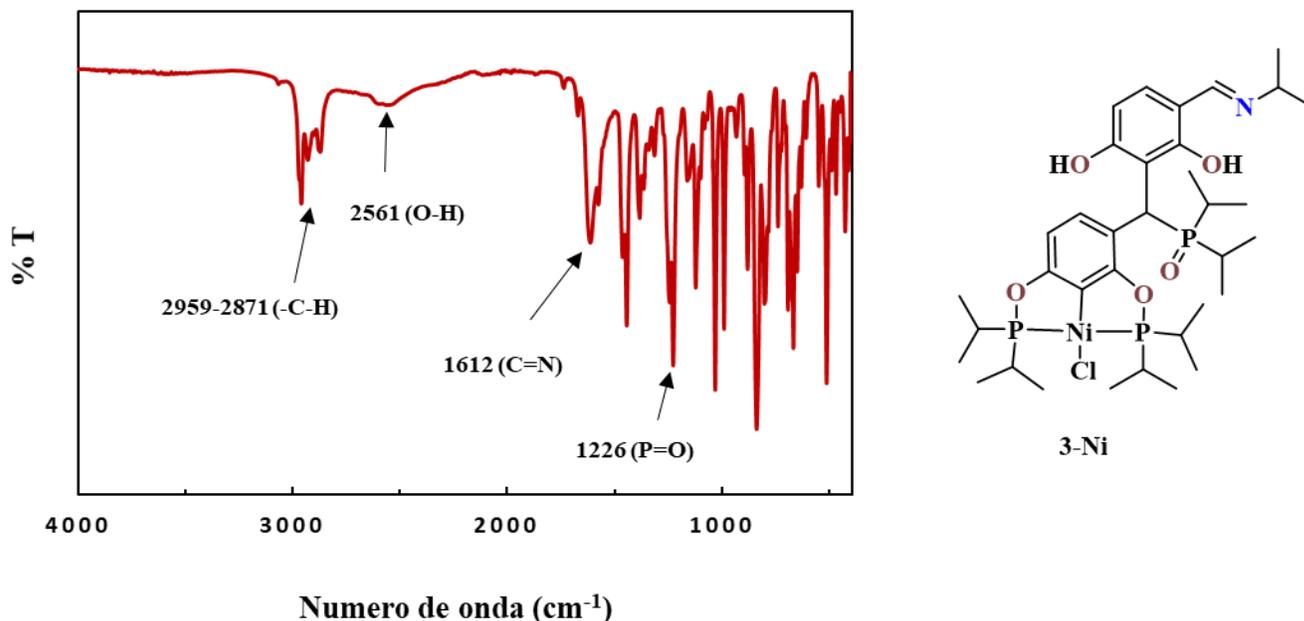


Figura 53. Espectro FT-IR del compuesto **3-Ni**.

El espectro RMN de ^1H (Figura 54) mostró las señales de los grupos hidroxilo H13 y H9 entre 14.65-12.39 ppm, esto posiblemente es debido a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares con el grupo imina y con el óxido de fosfina. El hidrógeno del grupo imina H14 se observó a radiofrecuencias bajas en comparación al precursor (**L1**) y los compuestos *meta*-funcionalizados con aminoalcoholes (**4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**) esto es debido a la protección del grupo *iso*-propilo. También fue observado el par de dobletes del sistema compuesto por los hidrógenos H5, H4 del anillo principal de la pinza y los hidrógenos H12, H11 del anillo directamente conectado al grupo imina, en un intervalo de 7.64-5.75 ppm, observándose un traslape de las señales de los hidrógenos H5 y H12, razón por la cual la señal del doblete observado es más intensa. El sistema descrito mostró constantes de acoplamiento $^3J = 8.4$ Hz (H4), $^3J = 8.6$ Hz (H11), $^3J = 8.5$ Hz (H5, H12) (ampliación en Figura 55). El hidrógeno H7 se observó como doblete debido al acoplamiento con el átomo de fósforo del óxido de fosfina exhibiendo una constante de acoplamiento de $^2J = 10.8$ Hz.

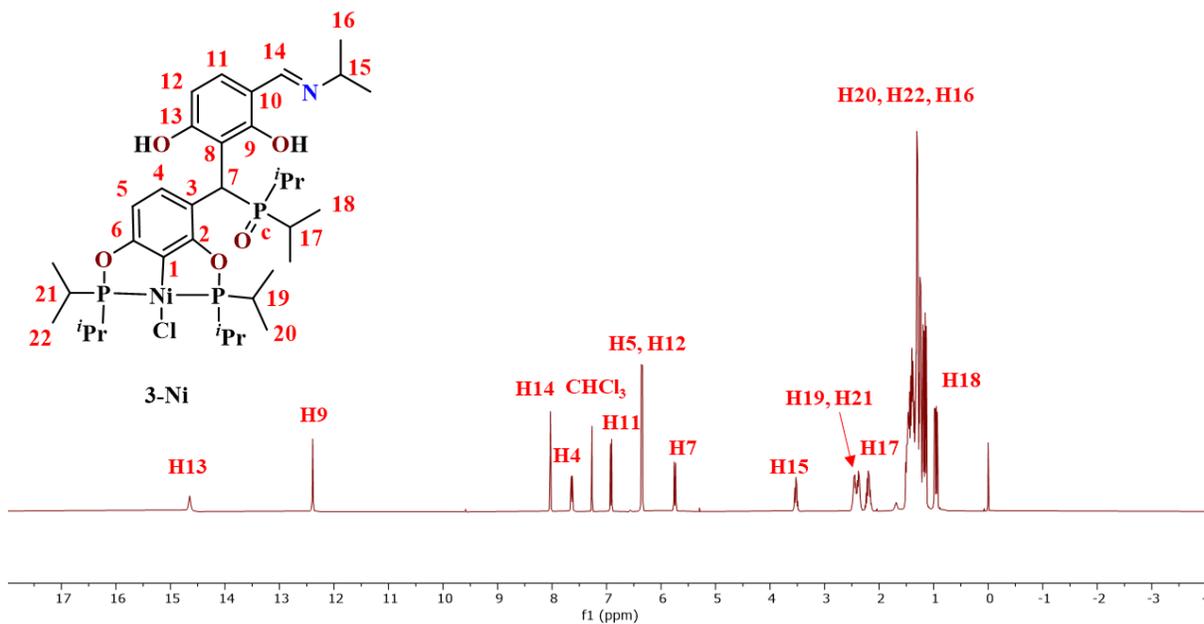


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 400 MHz.

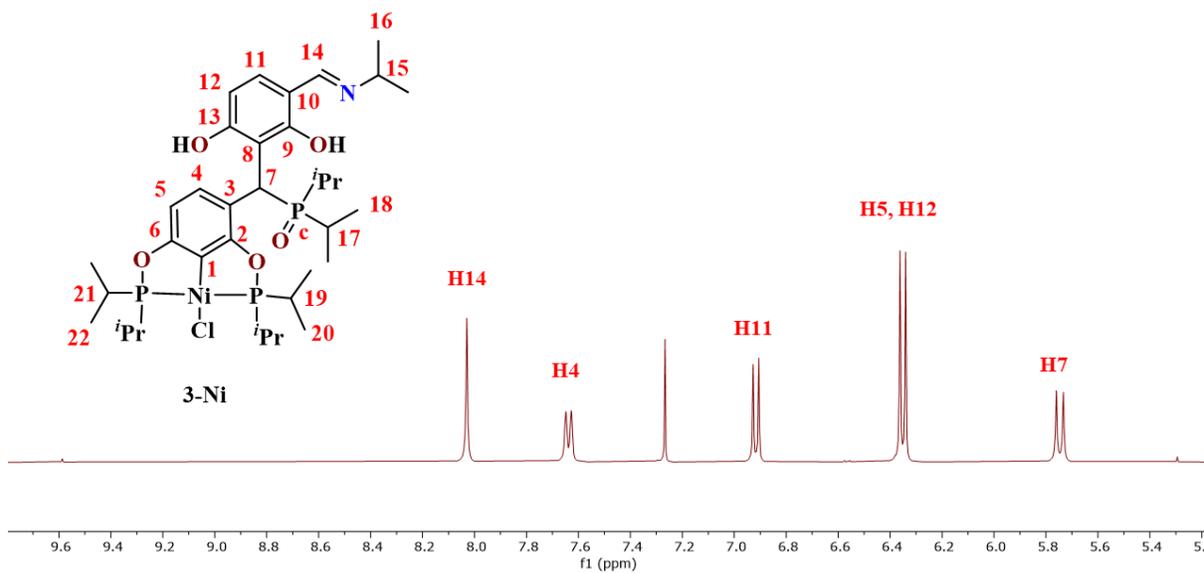


Figura 55. Ampliación espectro de RMN de ^1H del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 400 MHz.

El análisis por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 56) permitió distinguir la señal correspondiente al carbono del grupo imina C14 en 160.96 ppm. El carbono C1 se mostró como triplete en 124.44 ppm ($^2J_{\text{C-P}} = 21.4$ Hz) debido al acoplamiento con los átomos de fósforo, de igual modo el doblete observado para C7 en 31.78 ($^1J_{\text{C-P}} = 57.6$ Hz) se debe al acoplamiento con el átomo de fósforo del óxido de fosfina (Figura 57). Las señales correspondientes a los grupos *i*Pr se observaron en el intervalo de 57.08-15.39 ppm. La elucidación de los carbonos cuaternarios y aromáticos requirió experimentos HMBC y HSQC los cuales se muestran en la sección de Anexos.

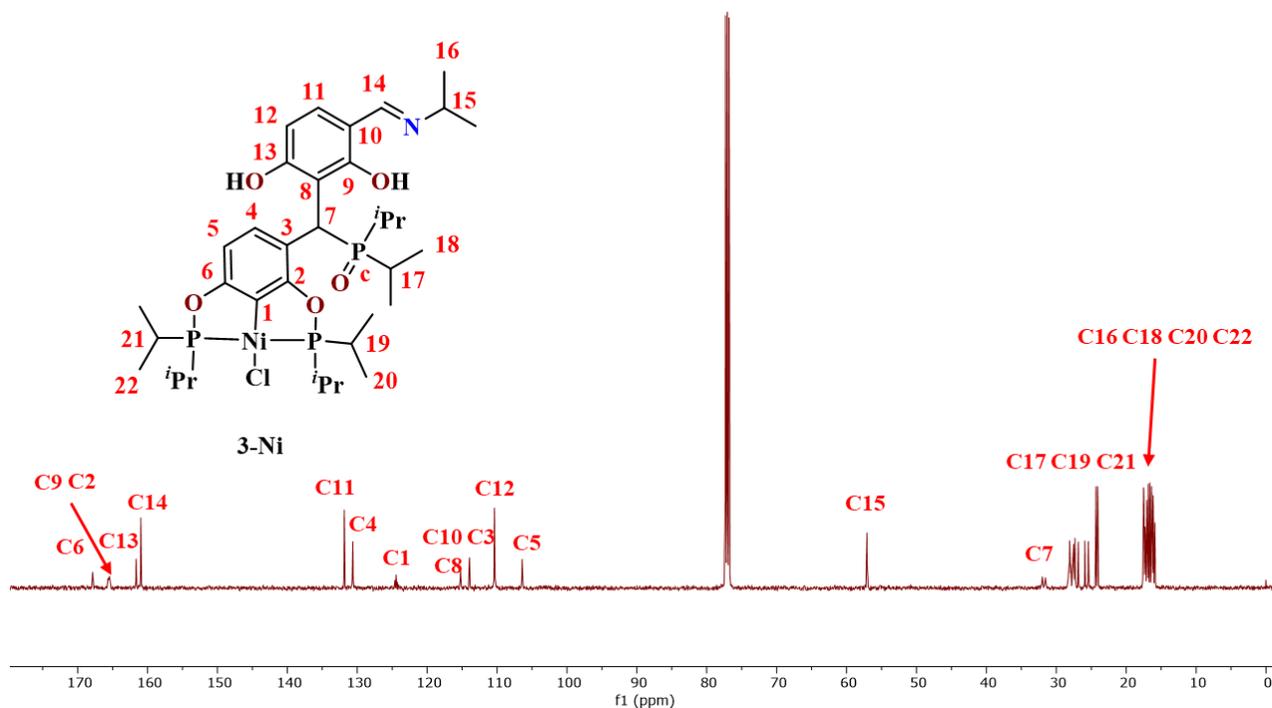


Figura 56. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

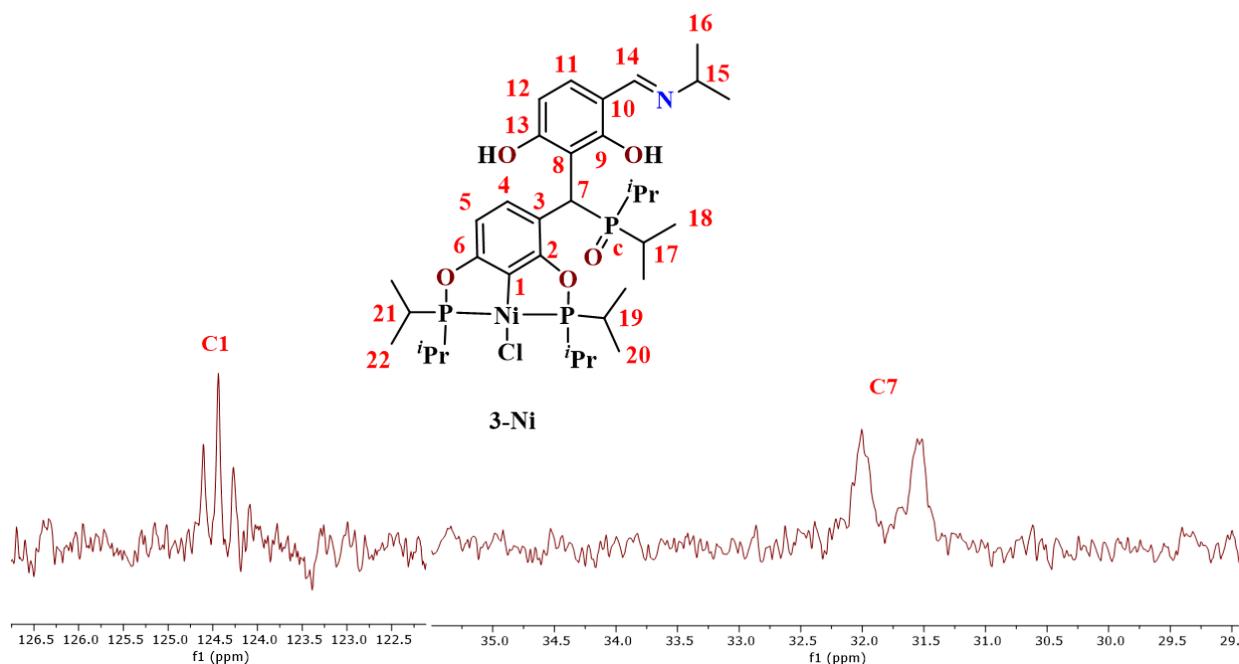


Figura 57. Ampliación espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

El análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 58) permitió identificar el par de dobletes entre 185.53-183.09 ppm en sistema AB mostrando el “efecto de tejado” característico de los compuestos asimétricos *meta*-funcionalizados,^{30, 84, 85} con constantes de acoplamiento $^2J = 324.9 \text{ Hz (P}_b)$ $^2J = 324.5 \text{ Hz (P}_a)$. Adicionalmente es detectado un singlete correspondiente al átomo de fósforo del óxido de fosfina en 66.53 ppm.

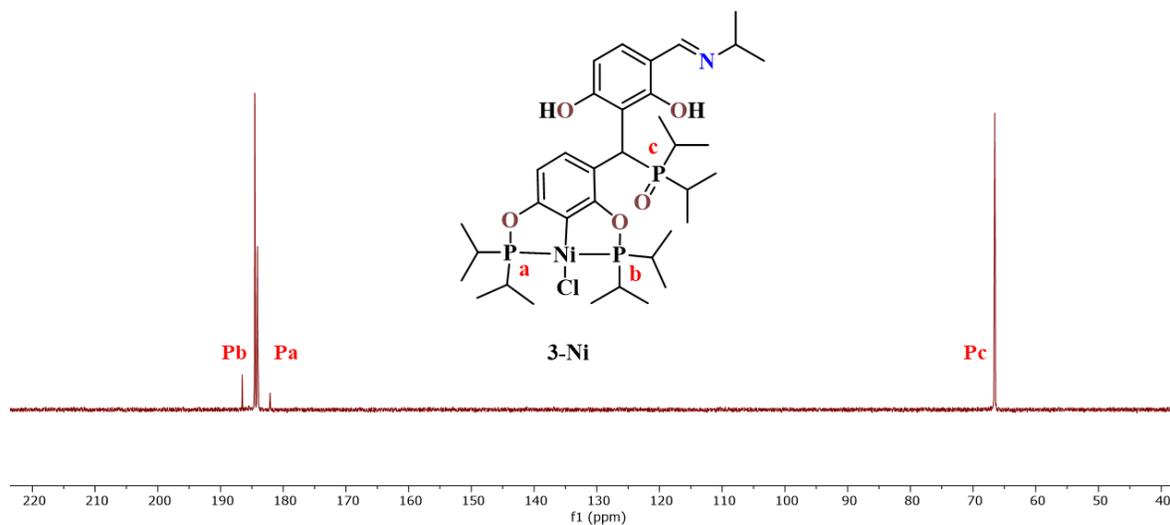


Figura 58. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 161.97 MHz.

La espectrometría de masas por la técnica FAB^+ aplicada al compuesto **3-Ni** (Figura 59) mostró el ion molecular protonado $[\text{M}+\text{H}]^+$, señal la cual también corresponde el pico base, con una relación masa carga de 758 m/z. También fue posible localizar el pico correspondiente al remanente de **1-Ni** en 462 m/z. Adicionalmente observándose el pico correspondiente al ion molecular al perder al grupo que contenía al oxido de fosfina $[\text{M}-\text{O}=\text{P}(\text{iPr})_2]^+$ en 624 m/z. Asimismo fue posible observar al fragmento relativo al ion molecular sin los grupos hidroxilo $[\text{M}-2\text{OH}]^+$ en 723 m/z.

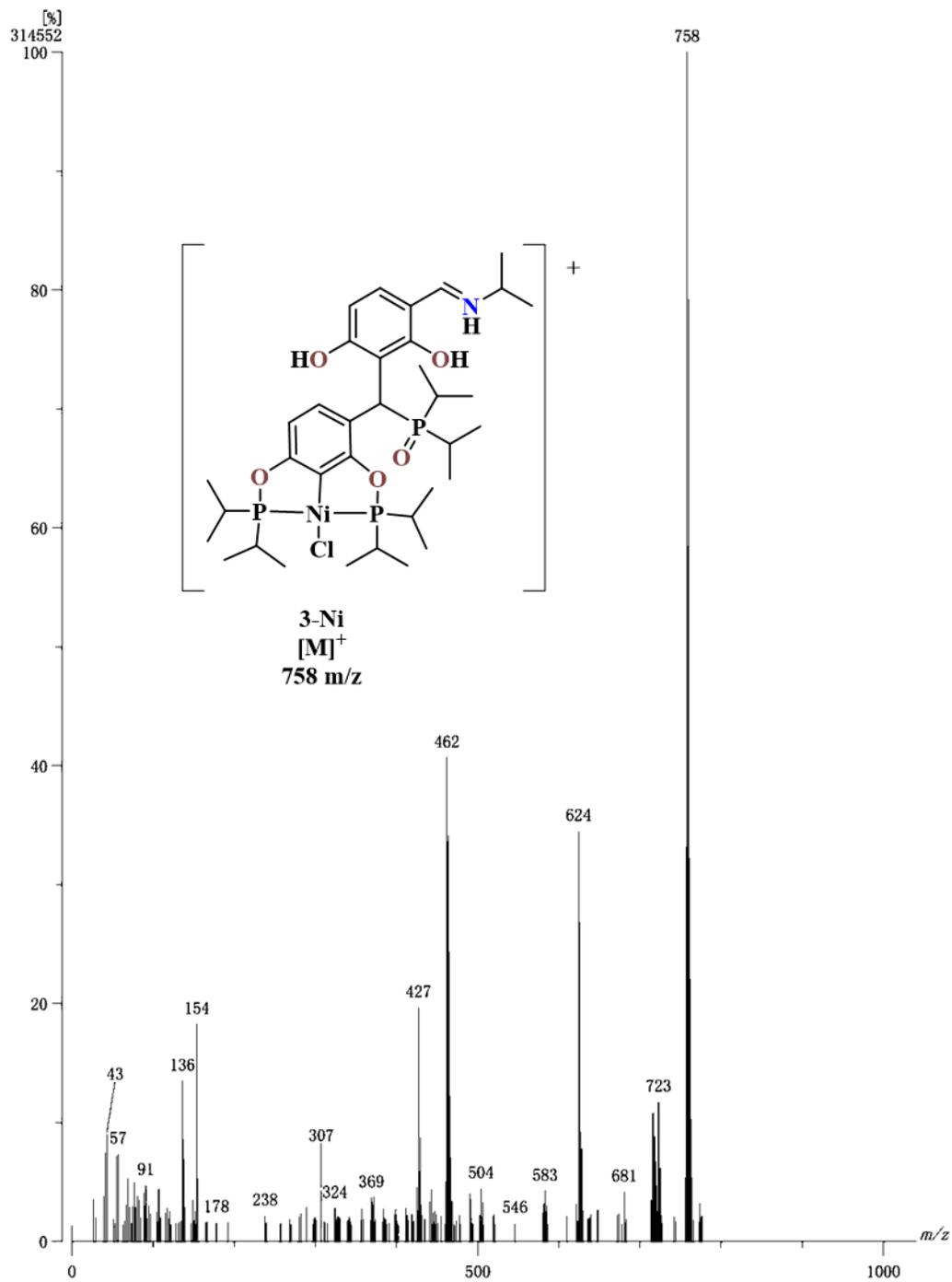


Figura 59. Espectro de masas FAB⁺ de 3-Ni.

5 Análisis Cristalográfico por difracción de rayos X de monocristal

Para este trabajo se lograron obtener tres cristales adecuados para determinar sus estructuras moleculares mediante difracción de rayos X de monocristal (**3-Ni**, **7-Ni**, **5-Ni**). En este capítulo se llevó a cabo el análisis cualitativo de las interacciones que presentan dichas estructuras, así como las condiciones en las fue posible obtener dichos cristales. Los datos cristalográficos de estos compuestos se encuentran en la sección de Anexos.

Los cristales del compuesto **7-Ni** fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una mezcla de disolventes $\text{CHCl}_3/\text{Hexano}$ [1:4] a temperatura ambiente. Éste cristalizó en un sistema monoclinico en el grupo espacial $P2_1/c$. El compuesto presenta un átomo de níquel tetracoordinado por átomos cloro, carbono y dos de fósforo, los cuales se encuentran posicionados en una disposición *trans*. El sistema descrito presenta 2 metalociclos, donde el átomo de carbono y los dos de fósforo generan con el centro metálico un arreglo meridional (Figura 60).

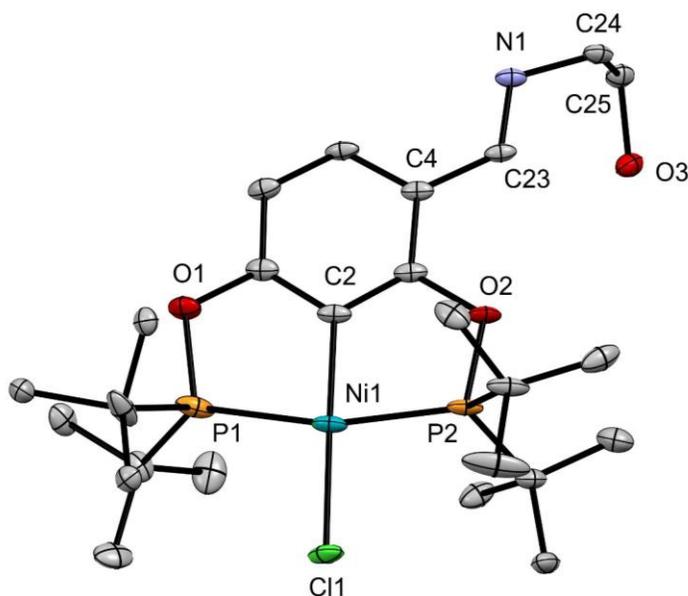


Figura 60. Estructura molecular del compuesto **7-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

Las longitudes observadas de los enlaces formados con el centro metálico Ni fueron: Ni-C(2) 1.885(2) Å, Ni-Cl 2.1961(6) Å, mientras que entre níquel y los átomos de fósforo, se observaron los siguientes: Ni-P(1) 2.1807(8) Å, Ni-P(2) 2.1679(7) Å. Los ángulos de enlace que mostraron los grupos de átomos C(2)-Ni-Cl(1) y P(2)-Ni-P(1) fueron 178.05(6)° y 164.34(2)°, mientras que los ángulos entre los enlaces C(2)-Ni-P(2), C(2)-Ni(1)-P(1), P(2)-Ni-Cl(1), P(1)-Ni-Cl(1) las cuales son 82.43(7)°, 81.93(7)°, 96.90(3)° y 98.71(3)°, estos resultados permiten observar que hay una distorsión en los ángulos alrededor al centro metálico, comparada a una geometría cuadrado plana habitual. Igualmente las distancias y ángulos obtenidos son comparables con otros compuestos pinza POCOP-Ni(II) con asimetría en la posición meta.^{30, 84}

Longitud (Å) de enlace		Ángulos (°) de enlace	
Ni(1)-C(2)	1.885(2)	C(2)-Ni(1)-P(2)	82.43(7)
Ni(1)-P(2)	2.1679(7)	C(2)-Ni(1)-P(1)	81.93(7)
Ni(1)-P(1)	2.1807(8)	P(2)-Ni(1)-P(1)	164.34(2)
Ni(1)-Cl(1)	2.1961(6)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	178.05(6)
P(2)-O(2)	1.6606(14)	P(2)-Ni(1)-Cl(1)	96.90(3)
O(1)-P(1)	1.6544(15)	P(1)-Ni(1)-Cl(1)	98.71(3)
C(4)-C(23)	1.462(3)		
N(1)-C(23)	1.277(3)		
O(3)-C(25)	1.422(3)		

Tabla 5. Datos de longitud y ángulo más relevantes del compuesto **7-Ni**.

Las interacciones intermoleculares que estabilizan la red cristalina que se pudieron observar en el compuesto **7-Ni** fueron por puente de hidrógeno de carácter moderado y débil acuerdo a la clasificación de Jeffrey,^{86, 87, 88} e interacciones de tipo T (CH \cdots π). Mostrando para la interacción entre los átomos N(1) \cdots H(3) de carácter mayormente electrostático una longitud de enlace de 2.101 Å exhibiendo un patrón de cadena C(4).⁸⁹ Adicionalmente se pudo observar otra interacción por puente de hidrógeno de carácter débil, exponiendo un patrón

de anillo $R_2^1(6)$,⁸⁹ con distancias de 2.710 Å entre los átomos Cl(1) ⋯H(18B) y 2.886 Å entre los átomos Cl(1) ⋯H(17B) (Figura 61).

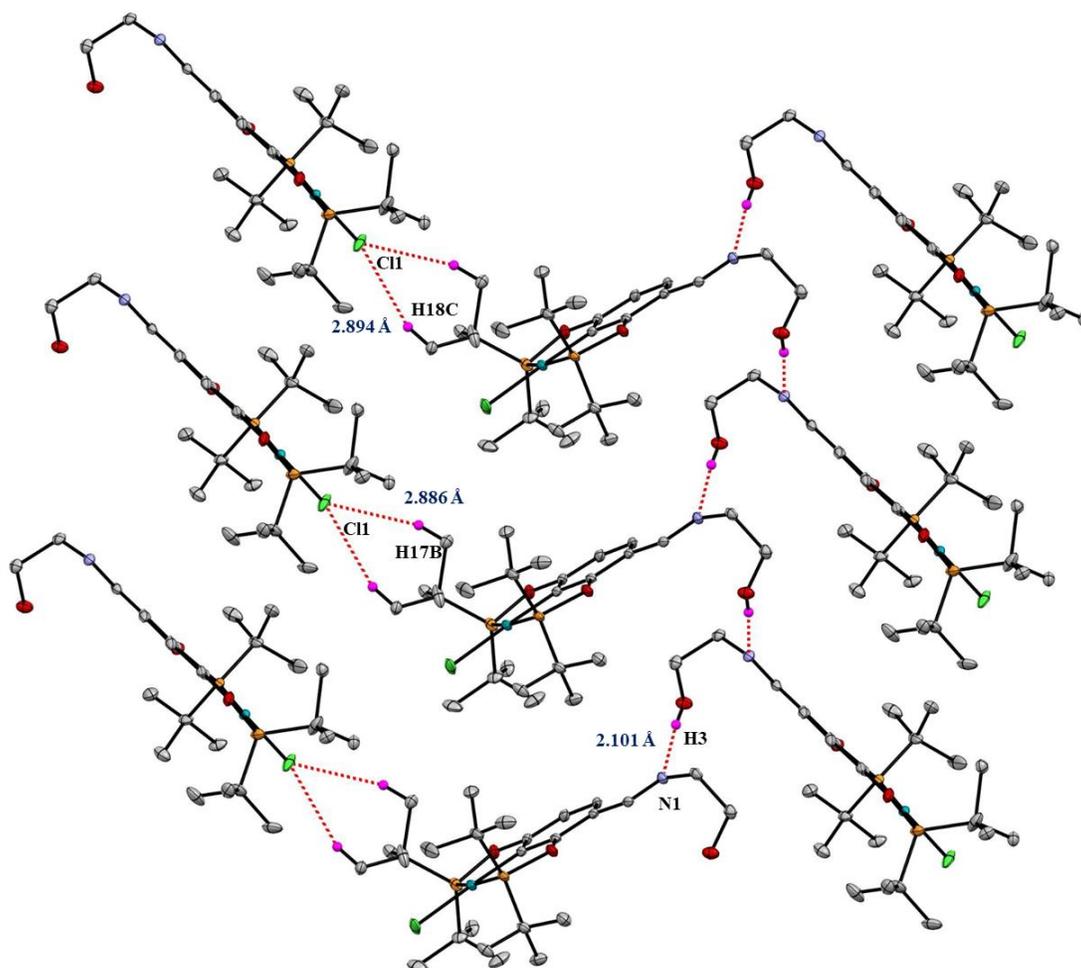


Figura 61. Interacción por puente de hidrógeno entre los átomos N(1) ⋯H(3), Cl(1) ⋯H(17B) y H(18C) del compuesto **7-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

Con respecto a las interacciones de tipo T (CH ⋯ π), éstas se lograron observar entre los átomos H(20A) de uno grupos *tert*-butilo enlazados a P(1) y el centroide anillo aromático del esqueleto del POCOP. Esta interacción mostró una distancia de 3.176 Å (Figura 62) y un ángulo de 116.20° (Figura 63), lo cual es muy cercano a los rangos aceptados en interacciones CH ⋯ π que consideran distancias entre 3.2-3.8 Å y ángulos entre 120°-140°.⁹⁰

91, 92

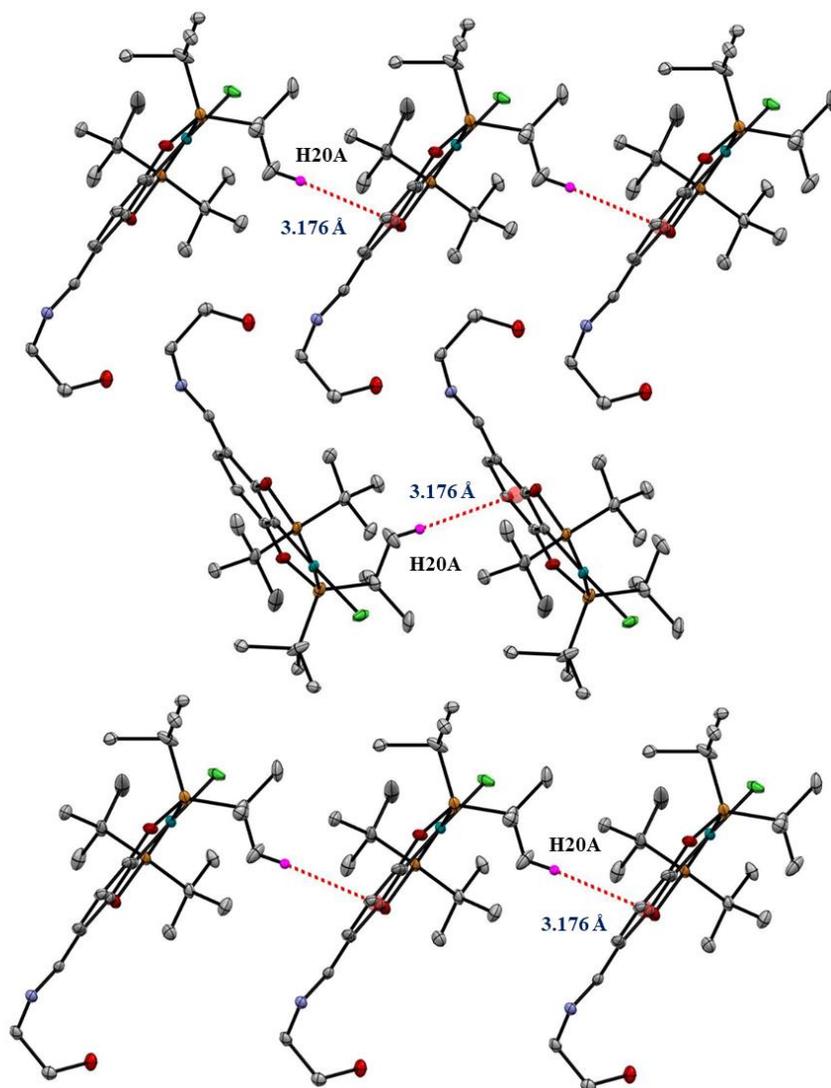


Figura 62. Interacciones C-H... π entre los átomos H(20A) y el centroide del anillo aromático del compuesto **7-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

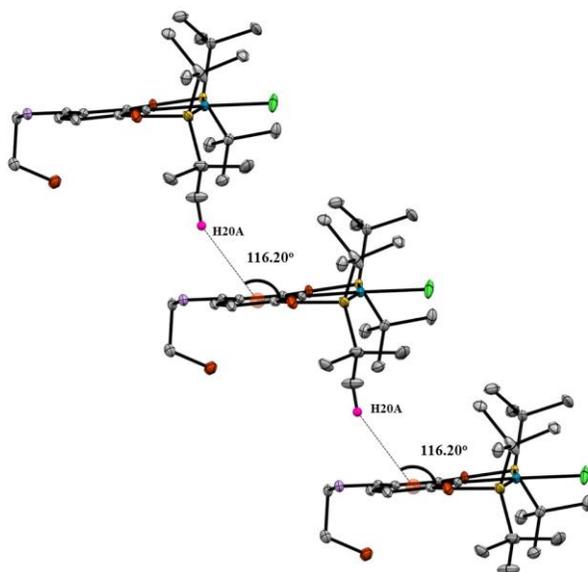


Figura 63. Ángulo de las interacciones C-H... π entre los átomos H(20A) y el centroide del anillo aromático del compuesto **7-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

Los cristales de **9-Ni** fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una mezcla 1:4 CHCl₃/Hexano a temperatura ambiente. El compuesto **9-Ni** cristalizó en un sistema monoclinico en el grupo espacial P2₁/m. La estructura del compuesto presenta un átomo de níquel tetracoordinado por átomos cloro, carbono y dos de fósforo, estos últimos posicionados en disposición *trans*. El sistema que compone los dos átomos de fósforo, el átomo de carbono y el centro metálico presenta un arreglo meridional (Figura 64).

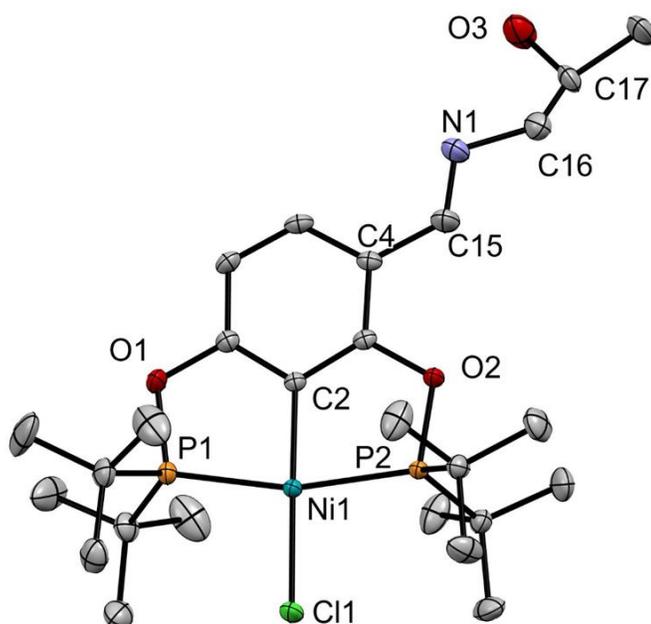


Figura 64. Estructura del compuesto **9-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

Las longitud de enlace observada para Ni-C(2) es de 1.892(3) Å, mientras que las observadas para los enlaces Ni-P(1), Ni-P(2) y Ni-Cl son 2.1776(8) Å, 2.1734(8) Å y 2.2059(9) Å respectivamente. Los ángulos de enlace que mostraron los grupos de átomos C(2)-Ni-Cl(1) y P(2)-Ni-P(1) son 179.14(9)° y 164.21(3)°, en tanto que para los grupos de átomos C(2)-Ni-P(2), C(2)-Ni-P(1), P(2)-Ni-Cl(1), P(1)-Ni-Cl(1) se observan ángulos de 82.20(9)°, 82.01(10)°, 96.93(3)° y 98.86(3)° en el orden dado. Estos resultados permiten advertir que la geometría de este sistema es cuadrado plana distorsionada. Los valores de distancias y ángulos obtenidos son similares a otros compuestos pinza POCOP-Ni(II) con asimetría en la posición meta.^{30, 84}

Longitud (Å) de enlace		Ángulos (°) de enlace	
Ni(1)-C(2)	1.892(3)	C(2)-Ni(1)-P(2)	82.20(9)
Ni(1)-P(2)	2.1734(8)	C(2)-Ni(1)-P(1)	82.01(10)
Ni(1)-P(1)	2.1776(8)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	179.14(9)
Ni(1)-Cl(1)	2.2059(9)	P(2)-Ni(1)-Cl(1)	96.93(3)
P(2)-O(2)	1.655(2)	P(1)-Ni(1)-Cl(1)	98.86(3)
O(1)-P(1)	1.654(2)	P(2)-Ni(1)-P(1)	164.21(3)
C(4)-C(15)	1.459(5)		
C(15)-N(1)	1.258(5)		
C(17)-O(3)	1.364(7)		

Tabla 6. Datos de longitud y ángulo más relevantes del compuesto **9-Ni**.

Las interacciones intermoleculares que estabilizan la red cristalina que se pudieron observar en el compuesto **9-Ni** son por puente de hidrógeno débil^{86, 87, 88} de 2.572 Å el cual se encuentra entre los átomos O(3)⋯H(14B) mostrando un patrón de cadena C(13).⁸⁹ También se pudo observar otra interacción por puente de hidrógeno de carácter débil con una longitud de 2.710 Å entre los átomos Cl(1) ⋯H(18B) y H(18B), mostrando un patrón de anillo R₂¹(6).⁸⁹ Además fue posible observar una interacción por puente de hidrógeno débil intramolecular entre los átomos H(3)⋯N(1) con una distancia de 2.280 Å, mostrando un patrón intermolecular S(5)⁸⁹ (Figura 65).

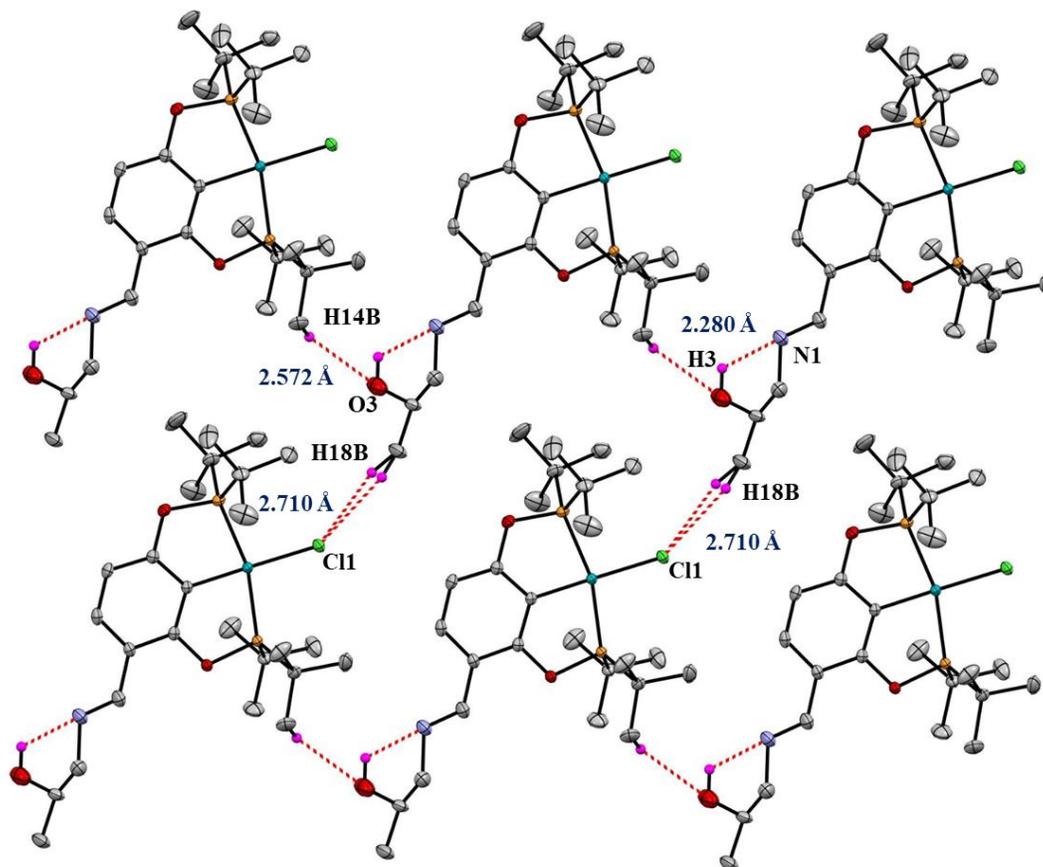


Figura 65. Interacción por puente de hidrógeno entre los átomos O(3)···H(14B), Cl(1)···H(18B) y H(18B) del compuesto **9-Ni**. Elipsoides representados con un 30 % de probabilidad.

Adicionalmente se lograron observar interacciones de tipo CH··· π (T) (Figura 66) entre H(10C) de uno grupos *tert*-butilo enlazados a P(1) y el centroide anillo aromático del esqueleto del POCOP. Esta interacción mostró una distancia de 3.656 Å y un ángulo de 133.47°, lo cual concuerda con los valores de la interacción C-H··· π que oscilan entre 3.2-3.8 Å y ángulos entre 120°-140° (Figura 67).^{90, 91, 92}

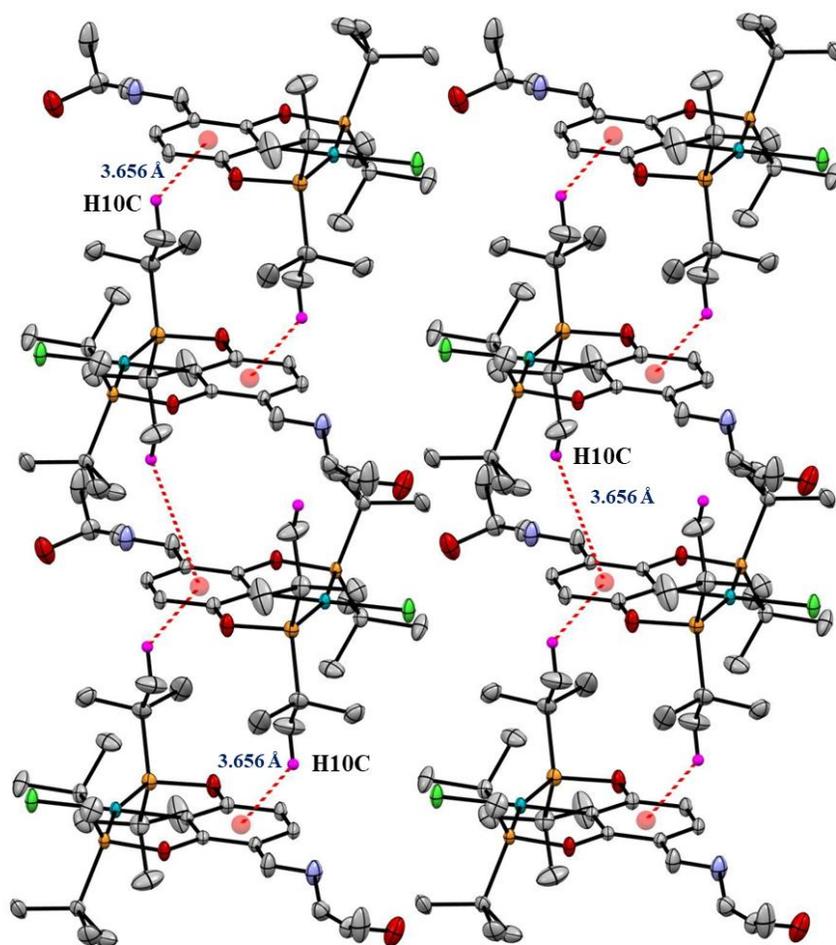


Figura 66. Interacciones C-H... π entre los átomos H(10C) y el centroide del anillo aromático del compuesto **9-Ni**. Elipsoides representados con un 30 % de probabilidad.

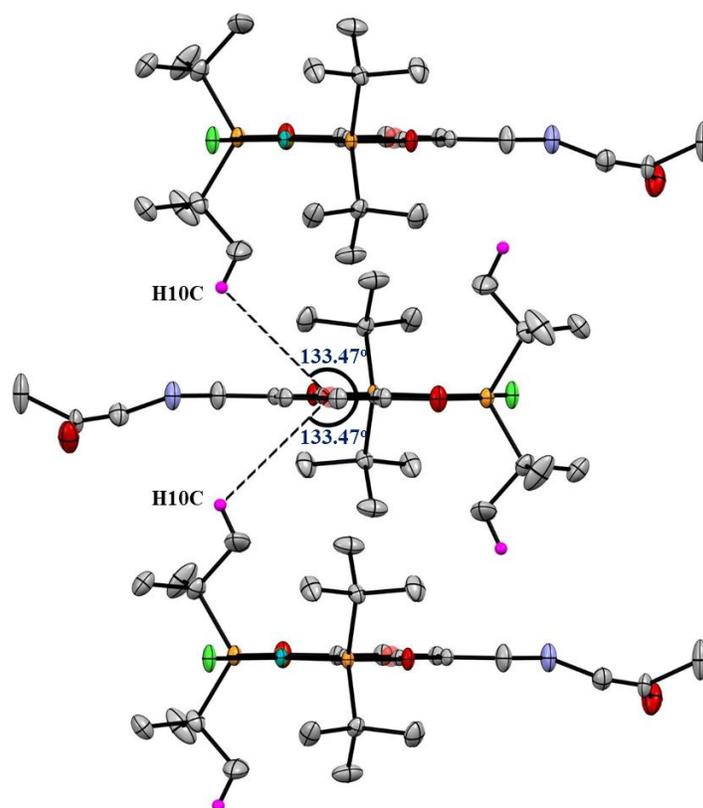


Figura 67. Ángulo en las interacciones C-H \cdots π entre los átomos H(10C) y el centroide del anillo aromático del compuesto **9-Ni**. Elipsoides representados con un 30 % de probabilidad.

Los cristales de **3-Ni** fueron obtenidos de en una mezcla 1:9 AcoEt/CHCl₂ a temperatura ambiente. El compuesto **3-Ni** cristalizó en un sistema triclínico en el grupo espacial P-1. El compuesto presenta un átomo de níquel tetracoordinado mediante un átomo de cloro, uno de carbono y dos átomos de fósforo, estos últimos se encuentran ubicados en posición *trans*, a su vez, generando 2 metalociclos contiguos de cinco miembros en un arreglo meridional. Adicionalmente se puede observar la adición en C(19) de los grupos PO(*i*Pr)₂ y difenol sustituido en la posición *meta* (Figura 68).

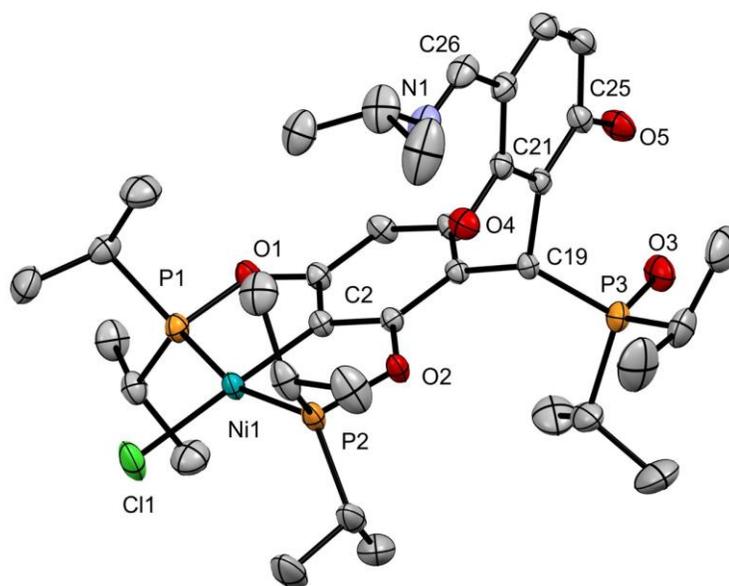


Figura 68. Estructura del compuesto **3-Ni**, los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

La longitud de enlace observada para Ni-C(2) fue de 1.8816(15) Å, mientras que las observadas para los enlaces Ni-P(1) 2.1549(5) Å, Ni-P(2) 2.1571(5) Å y Ni-Cl 2.1890(5) Å respectivamente. Los ángulos de enlace que mostraron los grupos de átomos C(2)-Ni-Cl(1) y P(2)-Ni-P(1) fueron 178.51(5)° y 163.83(19)°. Mientras que los ángulos entre los enlaces C(2)-Ni-P(2), C(2)-Ni-P(1), P(2)-Ni-Cl(1), P(1)-Ni-Cl(1) son de 82.40(5)°, 82.15(5)°, 97.85(2)° y 97.72(2)° respectivamente presentando una geometría cuadrado plana distorsionada alrededor del centro metálico. Las distancias y ángulos obtenidos se resumen en la Tabla 5 y esos son comparables con otros compuestos pinza POCOP con asimetría en la posición meta con sustituyentes en fósforo *i*Pr.^{30, 84}

Longitud (Å) de enlace		Ángulos (°) de enlace	
Ni(1)-C(2)	1.8816(15)	C(2)-Ni(1)-P(1)	82.15(5)
Ni(1)-P(1)	2.1549(5)	C(2)-Ni(1)-P(2)	82.40(5)
Ni(1)-P(2)	2.1571(5)	P(1)-Ni(1)-P(2)	163.83(19)
Ni(1)-Cl(1)	2.1890(5)	C(2)-Ni(1)-Cl(1)	178.51(5)
P(1)-O(1)	1.6545(12)	P(1)-Ni(1)-Cl(1)	97.72(2)
P(2)-O(2)	1.6514(11)	P(2)-Ni(1)-Cl(1)	97.85(2)
C(4)-C(19)	1.5180(2)		
P(3)-C(19)	1.8229(15)		
C(19)-C(20)	1.5270(2)		

Tabla 7. Datos de longitud y ángulo más relevantes del compuesto 3-Ni.

El análisis de las interacciones no covalentes que estabilizan la red cristalina en el compuesto **3-Ni** se encontró que una de ellas corresponde a un enlace de hidrógeno débil^{86, 87, 88} el cual se encontró entre los átomos H(16)···O(3) con una distancia de 2.391 Å, mostrando un patrón de cadena C(8).⁸⁹ Asimismo se identificaron interacciones de hidrógeno intramolecular debido a una interacción mayormente electrostática de acuerdo a la clasificación hecha por Jeffrey.^{86, 87, 88} Observándose entre los átomos H(5A)···O(3) con una distancia de de 1.754 Å, mostrando un patrón intramolecular S(7)⁸⁹ y entre los átomos H(4A)···N(1) con una distancia de 1.771 Å, mostrando un patrón intramolecular S(7)⁸⁹ (Figura 69).

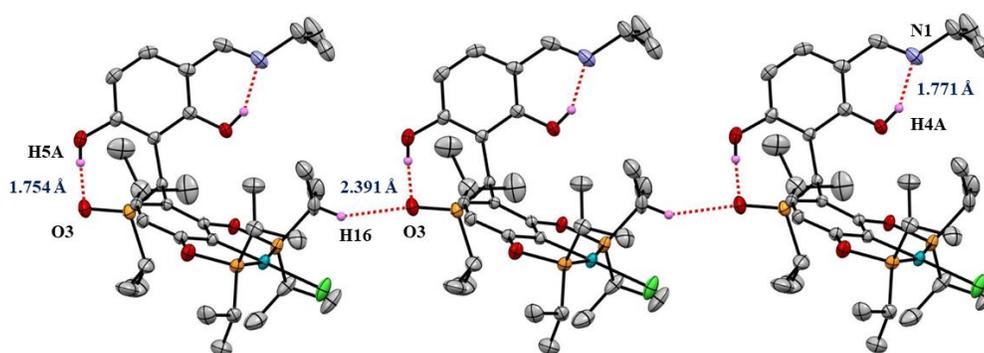


Figura 69. Interacción por puente de hidrógeno entre los átomos O(3)···H(5A), O(3)···H(16), N(1)···H(4A) del compuesto **3-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

En el mismo arreglo cristalino, también se encontraron interacciones tipo $\text{CH}\cdots\pi$ específicamente de la forma T (Figura 70) entre H(26) correspondiente al hidrógeno de la imina y el centroide anillo aromático del esqueleto del POCOP (Figura 70), mostrando una distancia de 3.465 Å y un ángulo de 135.16°. Asimismo se observa una interacción $\pi\cdots\pi$ de tipo desplazamiento paralelo entre los dos difenilos enlazados a C(19) la cual mostró una distancia entre planos de 3.443 Å, un ángulo interplanar de 0.0° y una distancia entre centroides de 3.957 Å como se muestra en la Figura 71.^{90,91}

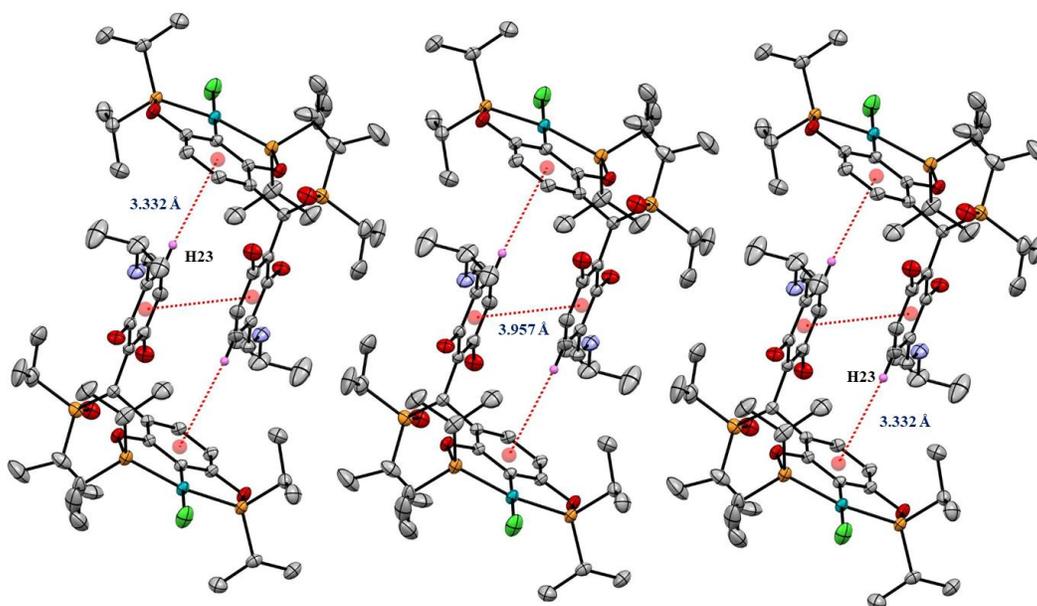


Figura 70. Interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ entre los átomos H(23) y el centroide del anillo aromático e interacciones $\pi\cdots\pi$ entre centroides del compuesto **3-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30 % de probabilidad.

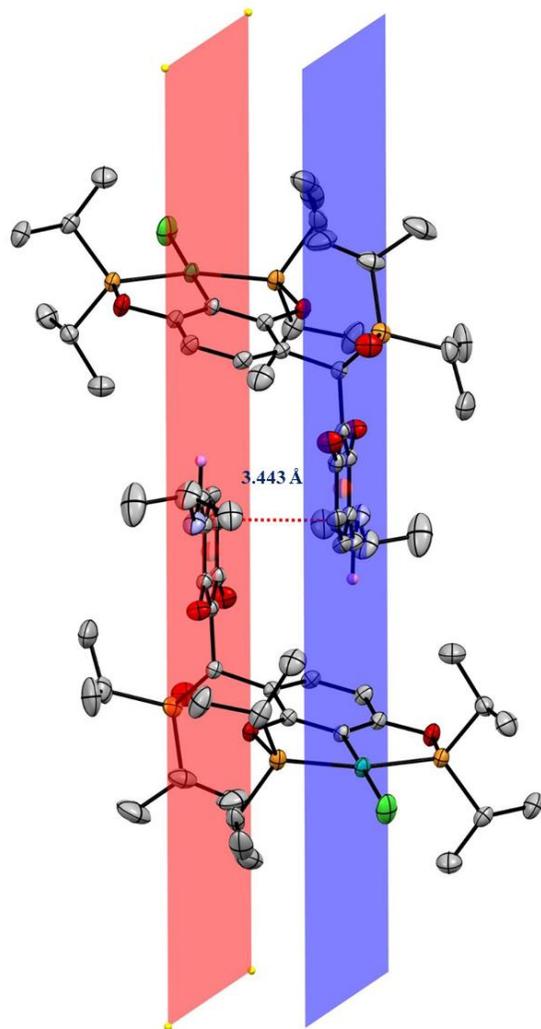


Figura 71. Distancia entre los centroides implicados en la interacción $\pi \cdots \pi$ del compuesto **3-Ni**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad.

6. Evaluación Citotóxica

Se llevó a cabo la evaluación citotóxica de los precursores POCOP-Ni(II) **1-Ni**, **2-Ni**, el producto de adición **3-Ni** y los productos *meta* funcionalizados con aminoalcoholes **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**, sobre seis líneas cancerosas humanas; glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1), así como línea celular de riñón de mono no cancerosa COS-7. Esta evaluación se realizó por medio de un *screening* primario, utilizando como vehículo metanol, a una concentración de 10 μ M y un tiempo de incubación de 48 h. Los resultados se compararon con los obtenidos por *cisplatino*. Para su mejor análisis los resultados se presentan en un inicio en la Tabla 8 y separados en tres graficas en el siguiente orden: Compuestos POCOP-Ni(II) con grupo aldehído en posición *meta* **1-Ni**, **2-Ni** (Figura 72), producto de adición **3-Ni** (Figura 73) y compuestos *meta* funcionalizados con aminoalcoholes **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni** (Figura 74).

Los compuestos POCOP-Ni(II) **1-Ni**, **2-Ni** mostraron diferentes resultados entre sí, lo cual permite ver una fuerte influencia de los sustituyentes en los átomos de fósforo. En general, el compuesto con sustituyentes *iso*-propilo (**1-Ni**) resultó ser el más citotóxico, el cual mostró altos porcentajes de inhibición de crecimiento celular con valores entre 100-78.4 % en todas las líneas con excepción de la línea de leucemia (K562) con 35.7 %, es importante remarcar que este compuesto también se mostró extremadamente citotóxico a la línea celular de riñón de mono no cancerosa COS-7. Con respecto al compuesto **2-Ni** este mostró bajos porcentajes de inhibición llegando a no observar ningún porcentaje de inhibición en la línea de leucemia (K562), sin embargo es posible notar una selectividad a las líneas de mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1), observándose porcentajes de inhibición de 59.34 % y 41.8 % respectivamente.

El producto de adición obtenido **3-Ni**, presentó un alto porcentaje de inhibición en todas las líneas (incluyendo la línea celular de riñón de mono no cancerosa COS-7), teniendo su porcentaje más bajo en línea de leucemia (K562) con 72.1 %, por lo cual podemos concluir que no es selectiva únicamente a líneas cancerígenas.

Finalmente los compuestos *meta*-funcionalizados con aminoalcoholes **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**, exhibieron un amplio espectro de resultados en un intervalo de 0 a 97.9 % de inhibición. Los resultados permiten ver una mayor toxicidad en compuestos tipo pinza con sustituyentes *tert*-butilo en los grupos fosfinito (**7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**), los cuales mostraron ser selectivos a las líneas de mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1), todos con valores de citotoxicidad mayores a *cisplatino* en estas líneas y menores en la línea de riñón de mono no cancerosa. El compuesto **8-Ni** mostró el mayor porcentaje de inhibición (97.90 % para SKLU-1), mientras el compuesto **7-Ni** reveló una menor toxicidad a la línea celular de riñón de mono no cancerosa COS-7 con un porcentaje de inhibición de 31.65.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) *meta*-funcionalizados por aminoalcoholes mostraron mayor selectividad hacia líneas cancerosas que los compuestos con grupos aldehído en la misma posición (**1-Ni**, **2-Ni**) y el compuesto de adición (**3-Ni**). Observándose que los compuestos con sustituyentes *tert*-butilo en los grupos fosfinito (**7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**) mostraron los mejores resultados.

Adicionalmente se calcularon los índices de selectividad de los compuestos analizados, observándose en general los mejores resultados para los compuestos **2-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni** y **9-Ni** con una marcada tendencia contra las líneas de mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) mostrando índices de selectividad que oscilan entre 3.90 – 2.56. Esto se sustenta que entre mayor es la relación entre citotoxicidad de las células sanas y las cancerosas (deseablemente mayor a 1) hay una mayor probabilidad de efectividad del compuesto.

Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
1-Ni	99.22	98.16	35.70	78.40	100	100	100
2-Ni	13.85	17.96	NC	25.10	59.34	41.80	15.20
3-Ni	100	100	72.10	98.40	100	100	100
4-Ni	37.01	40.33	NC	14.50	16.50	50.86	25.01
5-Ni	45.49	48.26	10.40	24.90	12.90	50.50	41
6-Ni	5.88	7.09	NC	7.20	NC	6.69	5.56
7-Ni	23.83	43.80	NC	56.20	94.37	90.52	31.65
8-Ni	30.89	54.96	NC	58.30	88.80	97.90	34.70
9-Ni	NC	47.57	NC	73.30	93.77	95.03	31.95
Cisplatino	92.30	42.90	66.40	38.30	56.20	85.10	66.30

NC = No citotóxico

Tabla 8. Porcentaje de inhibición de crecimiento (%) de las líneas celulares cancerosas de los compuestos pinza **1-Ni, 2-Ni, 3-Ni, 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni** a 10 μ M con tiempo de incubación de 48 h.

Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
1-Ni	0.99	0.98	0.36	0.78	1.00	1.00
2-Ni	0.91	1.18	0	1.65	3.90	2.75
3-Ni	1.00	1.00	0.72	0.98	1.00	1.00
4-Ni	1.48	1.61	0	0.58	0.66	2.03
5-Ni	1.11	1.18	0.25	0.61	0.31	1.23
6-Ni	1.06	1.28	0	1.29	0	1.20
7-Ni	0.75	1.38	0	1.78	2.98	2.86
8-Ni	0.89	1.58	0	1.68	2.56	2.82
9-Ni	0	1.49	0	2.29	2.93	2.97
Cisplatino	1.39	0.65	1.00	0.58	0.85	1.28

Tabla 9. Índice de selectividad de las líneas celulares cancerosas de los compuestos pinza **1-Ni, 2-Ni, 3-Ni, 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni** a 10 μ M con tiempo de incubación de 48 h.

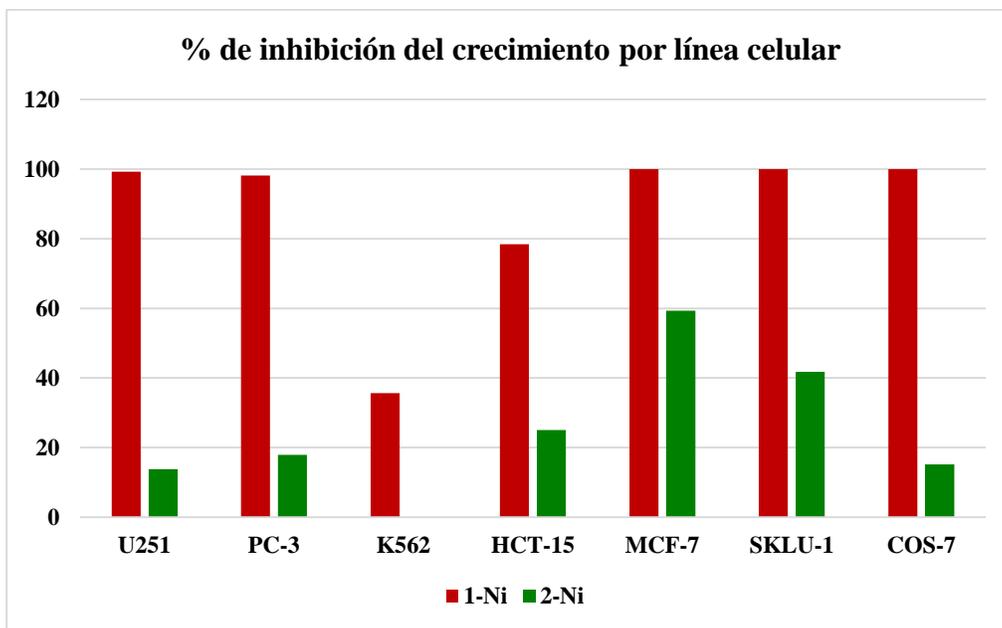


Figura 72. Porcentaje de inhibición de crecimiento (%) de las líneas celulares cancerosas de los compuestos pinza **1-Ni**, **2-Ni** a 10 µM con tiempo de incubación de 48 h.

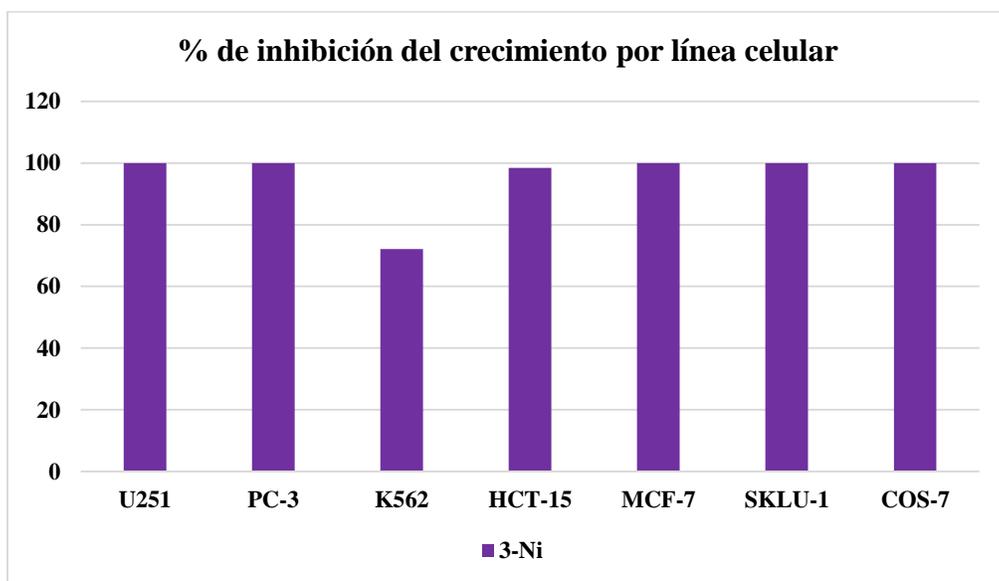


Figura 73. Porcentaje de inhibición de crecimiento (%) de las líneas celulares cancerosas del compuesto pinza **3-Ni** a 10 µM con tiempo de incubación de 48 h.

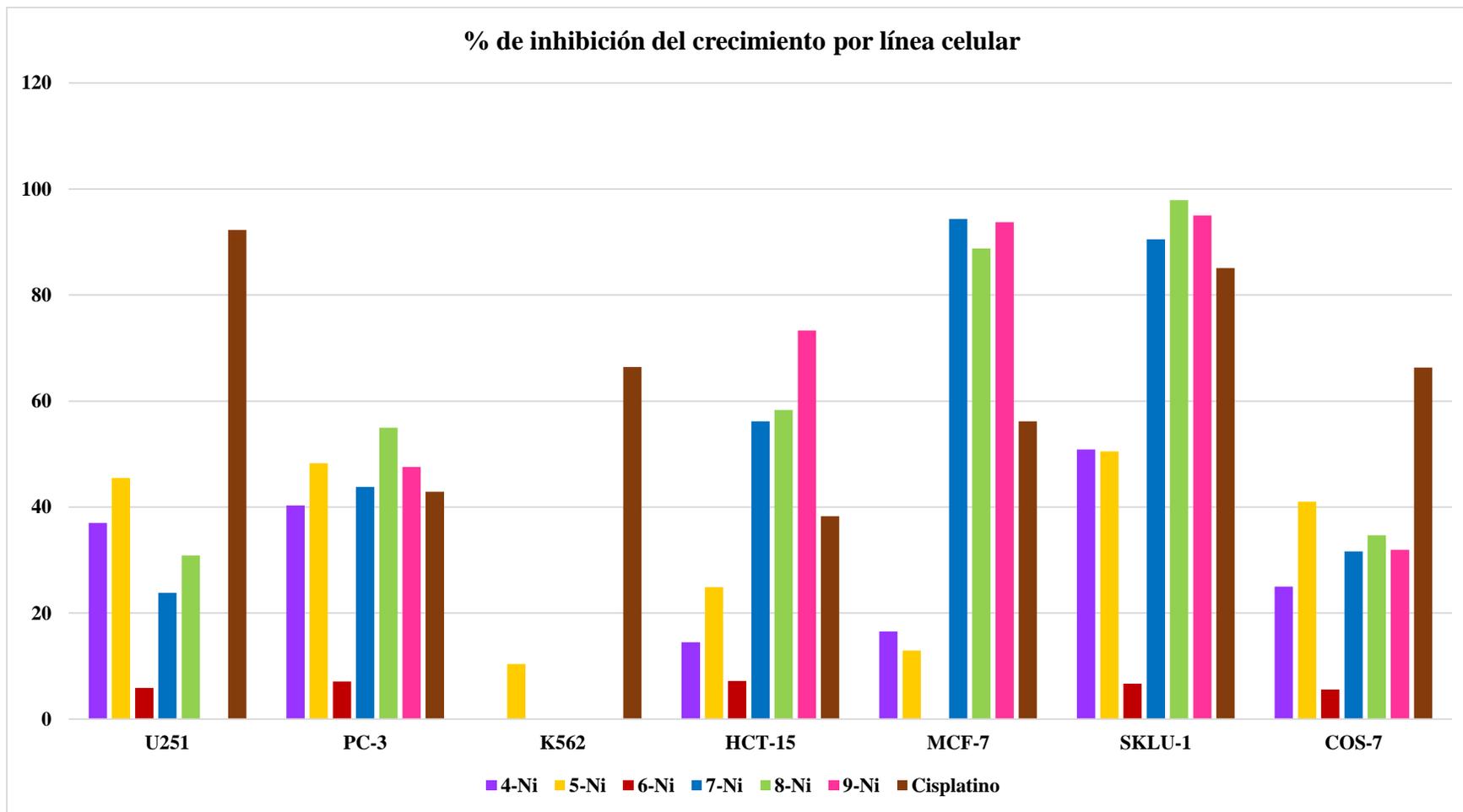


Figura 74. Porcentaje de inhibición de crecimiento (%) de las líneas celulares cancerosas de los compuestos pinza 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni a 10 μ M con tiempo de incubación de 48 h.

Acorde a los altos valores de citotoxicidad y selectividad obtenidos, se decidió determinar los valores de IC₅₀ de los compuestos **2-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni** y **9-Ni** para las líneas celulares MCF-7 y SKLU-1, comparándose los respectivos resultados con valores reportados del fármaco *cisplatino*.^{93, 94}

Los resultados obtenidos ponen al descubierto mejores valores de IC₅₀ en la línea MCF-7 de todos los compuestos evaluados sobre *cisplatino*. En el caso de la línea SKLU-1 el compuesto **2-Ni** muestra un valor considerablemente más alto de IC₅₀ en comparación a *cisplatino*, mientras que el compuesto **7-Ni** mostró un valor ligeramente más alto comparado al compuesto antes mencionado, sin embargo los compuestos **8-Ni** y **9-Ni** revelaron valores superiores de IC₅₀ en comparación con este medicamento.

Compuesto	MCF-7	SKLU-1
2-Ni	10.38±1.9	6.88±0.6
7-Ni	3.32±0.4	3.53±0.07
8-Ni	1.74±0.01	2.69±0.08
9-Ni	3.67±0.7	2.48±0.1
<i>Cisplatino</i>	17.9±0.7 ⁹³	3.4±0.5 ⁹⁴

Tabla 10. Valores de IC₅₀ para los compuestos **7-Ni**, **8-Ni** y **9-Ni** comparadas con *cisplatino* en las líneas celulares MCF-7 y SKLU-1.

7. Conclusiones

- Se desarrolló una metodología en la cual, obteniendo inicialmente los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) con un grupo aldehído en la posición *meta* (**1-Ni**, **2-Ni**), se pueden obtener mediante una condensación los compuestos *m*-funcionalizados con aminoalcoholes (**4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**), los cuales se caracterizaron por métodos convencionales. Adicionalmente fue posible obtener la estructura molecular de **7-Ni**, **9-Ni** y **3-Ni** por difracción de rayos X de monocristal, observándose principalmente interacciones de tipo puente de hidrógeno de carácter débil, así como interacciones de tipo CH \cdots π .
- Se realizó un estudio para encontrar las condiciones que favorecieran la formación de los compuestos pinza *m*-funcionalizados, encontrándose que 2.5 equivalentes del aminoalcohol seleccionado en medio tolueno, irradiado por microondas a una potencia de 300 W, a 110 °C de temperatura por 2.5 horas, generan los mayores rendimientos.
- Se llevó a cabo la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) **1-Ni**, **2-Ni**, **4-Ni**, **5-Ni**, **6-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**. En este análisis se observaron en general más selectivos los compuestos con sustituyentes *tert*-butilo en los átomos de fósforo (**2-Ni**, **7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**), observándose dentro de éstos, valores superiores de IC₅₀ en los compuestos *m*-funcionalizados con aminoalcoholes (**7-Ni**, **8-Ni**, **9-Ni**) que a su vez muestran una mejoría al añadirse grupos metilo en su estructura, esto se muestra en mejores valores de IC₅₀ en los derivados de 2-amino-1-propanol y amino-2-propanol que en el derivado de etanolamina.
- Fue posible obtener aislar el producto de adición **3-Ni**, el cual no se había logrado obtener en trabajos previos. Éste producto se añade a la familia de compuestos previamente reportados por el equipo de Morales⁷⁵. El compuesto **3-Ni** muestra una alta citotoxicidad en todas las líneas celulares en las que se probó, incluyendo las células de riñón de mono no cancerosas.

8. Sección experimental

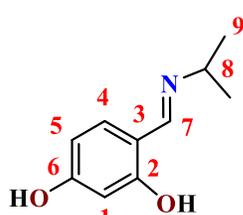
8.1 Reactivos e instrumentación

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos por Sigma-Aldrich, utilizándose sin purificación posterior, con la excepción del disolvente tolueno el cual fue secado en tamiz molecular de 4 Å y destilado con Na/benzofenona para procedimientos estándares bajo atmosfera de nitrógeno. El compuesto NiCl_2 fue sometido a deshidratación en un horno con una temperatura de 110°C.

Los puntos de fusión fueron determinados utilizando tubos capilares en un fusiómetro MELT-TEMP II Laboratory Devices, equipado con termómetro de mercurio con escala de 0-400 °C. Los experimentos de FT-IR, fueron realizados en un equipo FT-IR NICOLET IS-50, Thermo Fisher Scientific, empleando la técnica de reflectancia total atenuada, equipado con un accesorio de ATR diamante y pastilla de KBr. Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, HSQC, HMBC y COSY se realizaron en los equipos Bruker advance III 300 MHz, Bruker advance III 400 MHz y Bruker advance III 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) correspondientes a ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, están reportados en ppm a radiofrecuencias altas con relación a TMS. Los análisis de espectrometría de masas se realizaron mediante la técnica de FAB^+ en un espectrómetro The MStation JMS-700. Los experimentos de difracción de rayos-X, se llevaron a cabo mediante el método de monocristal en un equipo Bruker Smart Apex, equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073$) a 285 K. Los datos de las estructuras obtenidas fueron analizados con el software Mercury 2022.1.0. Las reacciones en microondas se realizaron en el equipo MicroWave Syntesizer Discover CEM.

8.2 Síntesis de compuesto L₁

En un matraz de fondo redondo se colocaron 3 mL de *iso*-propilamina (1 eq) y 2.1016 g de 2,4-dihidroxibenzaldehído, agregando 15 gotas ácido acético como catalizador en medio etanol en condiciones de reflujo durante 1 hora. Una vez transcurrido el tiempo el producto se filtró a vacío.



L₁

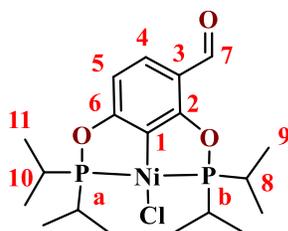
Compuesto L₁

Sólido amarillo tenue. **Rendimiento:** 95 %. **P.f.**= 184-185 °C. **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H, H7), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H4), 6.25 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H5), 6.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H1), 3.55 (s, *J* = 6.3 Hz, 1H, H8), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, H9).

RMN de ¹³C (125.76 MHz, DMSO-d₆) δ 165.92 (s, C2), 162.70 (s, C7), 162.34 (s, C6), 133.79 (s, C4), 111.45 (s, C3), 107.15 (s, C5), 103.15 (s, C1), 57.47 (s, C8), 24.42 (s, C9).

8.3 Síntesis de los compuestos 1-Ni, 2-Ni, 3-Ni a partir de L₁

En un matraz Schlenk seco con una barra de agitación magnética se añadieron bajo atmosfera inerte 1 g (1 eq) de L₁, dejando este sistema a vacío por 20 min. Terminado el tiempo en condiciones de atmosfera de nitrógeno se agregaron 45 mL de tolueno anhidro y 1.5554 mL (2 eq) de Et₃N, dejando la reacción en agitación durante 1 hora. Posteriormente se agregaron 2 equivalentes de la clorofosfina correspondiente PR₂Cl (R = *i*Pr, *t*Bu), dejando la mezcla reaccionar durante 24 horas. Pasado el tiempo mencionado la mezcla se filtró vía cánula a otro matraz Schlenk previamente secado, añadiendo después a este filtrado 1.1088 g (1.5 eq) de NiCl₂ anhidro. La mezcla se dejó reaccionar por 24 horas nuevamente. Una vez transcurrido este tiempo el producto se filtró a vacío, posteriormente se evaporó en rotavapor y se purificó a través de una cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y como fases móviles: CH₂Cl₂ para obtener 1-Ni y 2-Ni y CH₂Cl₂/AcOEt 9:1 para obtener 3-Ni.



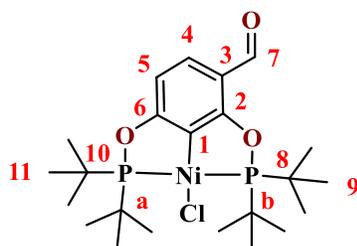
1-Ni

Compuesto 1-Ni

Sólido naranja **Rendimiento** 46 % **P.f.**= 148-151 °C. **Anal. Elem.**

Observado C [%] 49.3 **H [%]** 6.88. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H7), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4), 6.49 (d, $J = 8.4$, 1H, H5), 2.47 (ddtd, $J = 17.1, 12.3, 10.0, 6.2, 2.5$ Hz, 4H, H8), 1.50 – 1.29 (m, 24H, H9). **RMN de ^{13}C**

(125.76 MHz, CDCl_3) δ 188.34 (s, C7), 173.74 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, C6), 171.26 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, C2), 128.66 (s, C4), 126.48 (t, $J = 21.0$ Hz, C1), 116.94 (d, $J = 10.1$ Hz, C3), 107.13 (d, $J = 12.0$ Hz, C5), 27.94 (ddd, $J = 17.9, 14.0, 4.3$ Hz, C8), 16.70 (d, $J = 6.2$ Hz, C9). **RMN de ^{31}P** (202.47 MHz, CDCl_3) δ 193.67 (d, $J = 326.2$ Hz, P_b), 189.87 (d, $J = 326.2$ Hz, P_a).



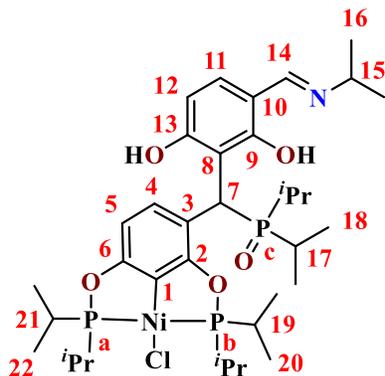
2-Ni

Compuesto 2-Ni

Sólido verde **Rendimiento** 63 % **P.f.**= 234-236 °C. **Anal. Elem. Observado C [%]** 53.33 **H [%]** 7.64. **RMN de ^1H** (301

MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H, H7), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H4), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5), 1.51 (ddd, $J = 12.7, 6.6, 1.7$ Hz, 36H, H9). **RMN de ^{13}C** (125.76 MHz, CDCl_3) δ 188.36 (s,

C7), 174.42 (dd, $J = 11.5, 6.7$ Hz, C6), 171.85 (dd, $J = 12.5, 6.8$ Hz, C2), 128.27 (s, C4), 126.04 (t, $J = 20.1$ Hz, C1), 116.71 (d, $J = 9.5$ Hz, C3), 106.95 (d, $J = 11.5$ Hz, C5), 39.58 (td, $J = 9.7, 4.1$ Hz, C8), 27.93 (d, $J = 4.6$ Hz, C9). **RMN de ^{31}P** (121.65 MHz, CDCl_3) δ 195.04 (d, $J = 300.4$ Hz, P_b), 193.50 (d, $J = 300.4$ Hz, P_a).



3-Ni

Compuesto 3-Ni

Sólido café-naranja **Rendimiento** 8 % **P.f.**= 217-219. **Anal.**

Elem. Observado N [%] 1.9 C [%] 55.57 H [%] 7.63.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 14.65 (s, 1H, H13), 12.39

(s, 1H, H9), 8.03 (s, 1H, H14), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4),

6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H11), 6.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H5,

H12), 5.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H7), 3.53 (p, $J = 6.4$ Hz,

1H, H15), 2.48 – 2.35 (m, 4H, H19, H21), 2.24 – 2.15 (m,

2H, H17), 1.50 – 1.14 (m, 39H, H20, H22, H16), 0.96 (dd, J

= 14.4, 7.1 Hz, 3H, H18). **RMN de ^{13}C** (125.76 MHz, CDCl_3) δ 167.91 (d, $J = 10.6$ Hz,

C6), 165.52 (s, C9, C12), 161.62 (d, $J = 2.7$ Hz, C13), 160.96 (s, C14), 131.85 (s, C11),

130.63 (s, C4), 124.44 (t, $J = 21.4$ Hz, C1), 115.20 (d, $J = 6.7$ Hz, C8), 113.94 (s, C10, C3),

110.35 (d, $J = 8.1$ Hz, C12), 106.42 (d, $J = 9.9$ Hz, C5), 57.08 (s, C15), 31.78 (d, $J = 57.6$

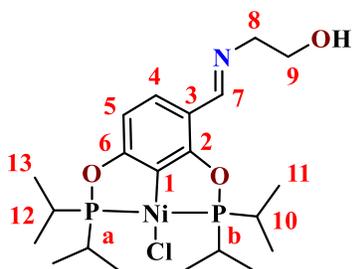
Hz, C7), 29.55 – 23.36 (m, C17, C19, C21), 18.45 – 15.39 (m, C16, C18, C20, C22). **RMN**

de ^{31}P (161.97 MHz, CDCl_3) δ 185.53 (d, $J = 324.9$ Hz, P_b) 183.09 (d, $J = 324.5$ Hz, P_a),

66.53 (s, P_c).

8.4 Síntesis de los compuestos (4, 5, 6, 7, 8, 9)-Ni a partir de 1-Ni, 2-Ni

En un tubo para microondas se colocó un equivalente de **1-Ni** o **2-Ni** (según sea el caso) con 2.5 equivalentes del aminoalcohol seleccionado en 1.5 mL tolueno. La mezcla se colocó en el microondas a una potencia de 300 W a 110 °C de temperatura por 2.5 horas. Transcurrido el tiempo el producto se colocó en el rotavapor hasta observar la formación de un precipitado, posteriormente el producto se filtró a vacío, haciendo lavados con hexano.



4-Ni

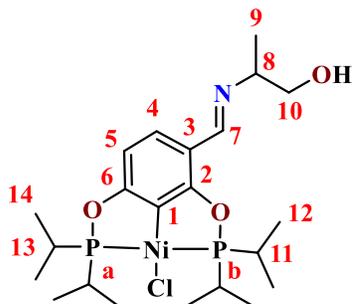
Compuesto 4-Ni

Sólido verde. **Rendimiento:** 80 %. **P.f.** = 128-131 °C. **Anal.**

Elem. Observado N [%] 2.82 C [%] 50.55 H [%] 7.28.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.51 (s, 1H, H7), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H4), 6.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H5), 3.87 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, H9), 3.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H8), 2.45 (dh, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 4H, H10), 1.52 – 1.16 (m, 24H, H11).

RMN de ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ 171.00 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, C6), 168.19 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, C2), 158.87 (s, C7) 126.86 (s, C4), 125.39 (t, $J = 21.1$ Hz, C1), 114.87 (d, $J = 9.5$ Hz, C3), 106.66 (d, $J = 10.8$ Hz, C5), 63.45 (s, C8), 62.44 (s, C9), 27.84 (ddd, $J = 16.0, 10.3, 5.6$ Hz, C10), 16.72 (d, $J = 13.0$ Hz, C11). **RMN de ^{31}P** (161.97 MHz, CDCl_3) δ 189.31 (d, $J = 326.1$ Hz, P_b) 186.75 (d, $J = 326.1$ Hz, P_a).



5-Ni

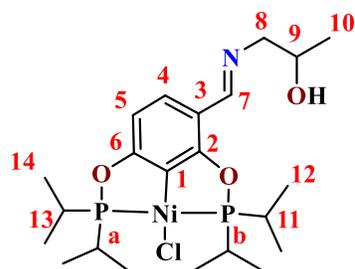
Compuesto 5-Ni

Sólido verde **Rendimiento** 63 % **P.f.**= 131-133 °C. **Anal.**

Elem. Observado N [%] 2.8 C [%] 51.47 H [%] 7.54.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H, H7), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5), 3.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H10), 3.47 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H, H8), 2.45 (dddtd, $J = 16.6, 9.4, 7.2, 4.4, 2.2$ Hz, 4H, H11), 1.48 – 1.32

(m, 24H, H12), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H9). **RMN de ^{13}C** (125.76 MHz, CDCl_3) δ 170.97 (dd, $J = 12.3, 7.8$ Hz, C6), 168.16 (dd, $J = 12.9, 7.6$ Hz C2), 157.17 (s, C7), 127.01 (s, C4), 125.41 (t, $J = 21.2$ Hz, C1), 115.01 (d, $J = 9.6$ Hz, C3), 106.58 (d, $J = 10.9$ Hz, C5), 67.59 (s, C10), 67.22 (s, C8), 27.87 (td, $J = 14.9, 6.2$ Hz, C11), 18.52 (s, C9), 16.95 – 16.54 (m, C12). **RMN de ^{31}P** (161.97 MHz, CDCl_3) δ 189.29 (d, $J = 326.1$ Hz, P_b), 186.71 (d, $J = 326.1$ Hz, P_a).



6-Ni

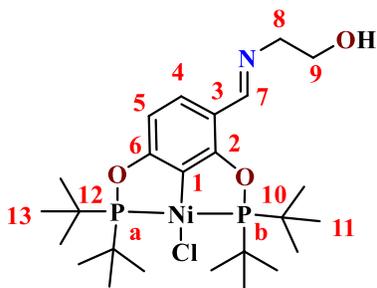
Compuesto 6-Ni

Sólido verde. Rendimiento 62 % P.f.= 252-254 °C. Anal.

Elem. Observado N [%] 2.81 C [%] 51.04 H [%] 7.40.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H, H7), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H4), 6.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H5), 4.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H9), 3.78 – 3.56 (m, 1H, H8), 3.44-3.38 (m, 1H, H8), 2.52 – 2.37 (m, 4H, H11), 1.49 – 1.28 (m, 24H, H12), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H10).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 171.00 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, C6), 168.17 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, C2), 158.47 (s, C7) 126.90 (s, C4), 125.43 (t, $J = 21.0$ Hz, C1), 114.92 (d, $J = 9.5$ Hz, C3), 106.63 (d, $J = 10.6$ Hz, C5), 68.63 (s, C8), 67.63 (s, C9), 27.83 (q, $J = 9.6$ Hz, C11), 20.45 (s, C10), 16.89 – 16.44 (m, C12). **RMN de ^{31}P** (202.47 MHz, CDCl_3) δ 189.20 (d, $J = 325.9$ Hz, P_b), 186.96 (d, $J = 325.9$ Hz, P_a).



7-Ni

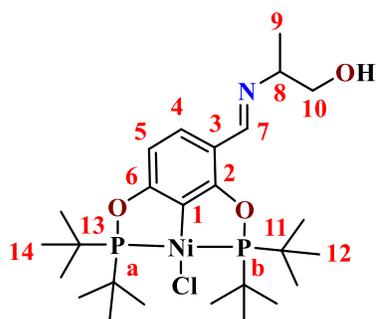
Compuesto 7-Ni

Sólido verde. Rendimiento 88 % P.f.= 186-189 °C. Anal.

Elem. Observado N [%] 2.59 C [%] 53.25 H [%] 7.69.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H7), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H4), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5), 3.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, H9), 3.72 (ddd, $J = 6.2, 4.4, 1.4$ Hz, 2H, H8), 1.50 (ddd, $J = 11.8, 9.3, 2.4$ Hz, 36H, H11).

RMN de ^{13}C (125.76 MHz, CDCl_3) δ 171.68 (dd, $J = 11.1, 7.9$ Hz, C6), 168.69 (dd, $J = 11.33, 7.73$ Hz, C2), 158.87 (s, C7), 126.52 (s, C4), 125.01 (t, $J = 20.41$ Hz, C1), 114.60 (d, $J = 8.9$ Hz, C3), 106.44 (d, $J = 9.8$ Hz, C5), 63.28 (s, C9), 62.72 (s, C8), 39.41 (dt, $J = 9.6, 5.3$ Hz, C10), 27.97 (dd, $J = 7.7, 4.3$ Hz, C11). **RMN de ^{31}P** (202.47 MHz, CDCl_3) δ 191.52 (d, $J = 300.3$ Hz, P_b), 189.49 (d, $J = 300.4$ Hz, P_a).



8-Ni

Compuesto 8-Ni

Sólido verde. Rendimiento 89 % P.f.= 199-202 °C. Anal.

Elem. Observado N [%] 2.59 C [%] 53.81 H [%] 7.99.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H, H7), 7.64

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H4), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H5), 3.69

– 3.64 (m, 2H, H10), 3.50 – 3.44 (m, 1H, H8), 1.54 – 1.47

(m, 36H, H12), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H9). **RMN de ^{13}C**

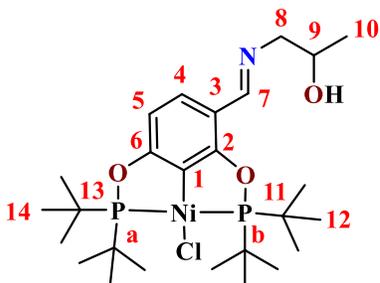
(125.76 MHz, CDCl_3) δ 171.62 (dd, $J = 10.7, 7.4$ Hz, C6),

169.65 (dd, $J = 11.7, 7.7$ Hz, C2), 157.24 (s, C7), 126.70 (s, C4), 125.03 (t, $J = 20.4$ Hz,

C1), 114.71 (d, $J = 9.0$ Hz, C3), 106.39 (d, $J = 10.0$ Hz, C5), 67.64 (s C10), 67.19 (s, C8),

39.42 (q, $J = 6.4$ Hz, C11), 27.98 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, C12), 18.56 (s, C9). **RMN de ^{31}P**

(161.97 MHz, CDCl_3) δ 191.58 (d, $J = 300.3$ Hz, P_b), 189.27 (d, $J = 300.4$ Hz, P_a).



9-Ni

Compuesto 9-Ni

Sólido verde. Rendimiento 84 % P.f.= 247-202 °C. Anal.

Elem. Observado N [%] 2.57 C [%] 54.27 H [%] 8.07.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H,

H7), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H4), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H,

H5), 4.07 – 4.01 (m, 1H, H9), 3.69 – 3.62 (m, 1H, H8),

3.49 – 3.39 (m, 1H, H8), 1.53 – 1.48 (m, 36H, H12), 1.26

(d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H10). **RMN de ^{13}C** (125.76 MHz,

CDCl_3) δ 171.66 (dd, $J = 10.6, 7.4$ Hz, C6), 169.66 (dd, $J = 11.6, 7.5$ Hz, C2), 157.23 (s,

C7), 126.64 (s, C4), 125.05 (t, $J = 20.4$ Hz, C1), 114.63 (d, $J = 9.1$ Hz, C3), 106.43 (d, $J =$

10.2 Hz, C5), 68.72 (s, C8), 67.68 (s, C9), 39.42 (dt, $J = 9.3, 5.3$ Hz, C11), 27.98 (dd, $J =$

7.7, 4.3 Hz, C12), 20.42 (s, C10). **RMN de ^{31}P** (161.97 MHz, CDCl_3) δ 191.62 (d, $J =$

300.4 Hz, P_b), 189.33 (d, $J = 300.4$ Hz, P_a).

8.5 Evaluación citotóxica

Las evaluaciones de citotoxicidad se realizaron en el laboratorio de pruebas biológicas del instituto de Química de la UNAM. Los compuestos **1-Ni, 2-Ni, 3-Ni 4-Ni, 5-Ni, 6-Ni, 7-Ni, 8-Ni, 9-Ni** se trabajaron en un cultivo *in vitro* contra las líneas celulares glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1) y riñón de mono no cancerosa (COS-7). Las líneas fueron proporcionadas por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América (NCI). La citotoxicidad se determinó empleando el colorante de unión a la proteína sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, reportado en los protocolos del NCI.⁹⁵ Las líneas celulares fueron cultivadas en medio RPMI-1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal, 2mM de L-glutamina, 10,000 unidades/mL de penicilina G de sodio, 10,000 µg/mL de estreptomicina sulfato y 25 µg/mL de anfotericina B (Gibco) y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco), en atmosfera humidificada en 5 % de CO₂ a 37 °C. La incubación o exposición al compuesto duró 48h.

Una vez realizado el tratamiento de las células tumorales con los compuestos de prueba, se determinó la citotoxicidad utilizando el colorante de unión a la proteína sulforodanamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular.⁹⁵ Las células fueron retiradas del matraz de cultivo mediante un tratamiento con tripsina y se diluyeron con el medio reciente. De esta suspensión de células, se tomaron 100 µL que contenían entre 5000-10,000 células las cuales se pipetearon en una microplaca de 96 pocillos y el material se incubó a 37 °C durante 24h en una atmosfera de CO₂ al 5%. Más adelante, se añadieron a cada pocillo 100 µL de una disolución de los compuestos a analizar. Los cultivos se expusieron durante un periodo de 48h con una concentración de 10 µM en MeOH. Después de este periodo, las células se fijaron al sustrato plástico mediante la adición de 50 µL de ácido tricloroacético acuoso 50% frío. Las placas se incubaron a 4°C durante 1h, se lavó con agua del grifo y se secó al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron con la adición de 0.4 % de SRB. La solución de SRB libre se eliminó mediante lavado con ácido acético acuoso al 1 %. Las placas se secaron al aire y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de un buffer tris (100 µL). Las placas se agitaron durante 10 min, y la

adsorción se determinó a 515 nm usando un detector de placas ELISA (Bio-Tex-Instruments).

9. Referencias

- (1) INEGI. Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 (preliminar) <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf> (acceso Sep 25, 2022).
- (2) Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 3436–3486. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>
- (3) Shen, D. W.; Pouliot, L. M.; Hall, M. D.; Gottesman, M. M. Cisplatin Resistance: A Cellular Self-Defense Mechanism Resulting from Multiple Epigenetic and Genetic Changes. *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64* (3), 706–721. <https://doi.org/10.1124/PR.111.005637>.
- (4) Breglio, A. M.; Rusheen, A. E.; Shide, E. D.; Fernandez, K. A.; Spielbauer, K. K.; McLachlin, K. M.; Hall, M. D.; Amable, L.; Cunningham, L. L. Cisplatin Is Retained in the Cochlea Indefinitely Following Chemotherapy. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1). <https://doi.org/10.1038/S41467-017-01837-1>.
- (5) Estrada-Montaña, A. S.; Ryabov, A. D.; Gries, A.; Gaidon, C.; Le Lagadec, R. Iron(III) Pincer Complexes as a Strategy for Anticancer Studies. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017* (12), 1673–1678. <https://doi.org/10.1002/EJIC.201601350>.
- (6) Morales-Morales, D.; Grause, C.; Kasaoka, K.; Redón, R.; Cramer, R. E.; Jensen, C. M. Highly Efficient and Regioselective Production of Trisubstituted Alkenes through Heck Couplings Catalyzed by a Palladium Phosphinito PCP Pincer Complex. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *300–302* (302), 958–963. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00616-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00616-7).
- (7) Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch, S. L. Palladium Bis(Phosphinite) ‘PCP’-Pincer Complexes and Their Application as Catalysts in the Suzuki Reaction. *New J. Chem.* **2000**, *24* (10), 745–747. <https://doi.org/10.1039/B004793G>.
- (8) Aragón-Muriel, A.; Aguilar-Castillo, B. A.; Rufino-Felipe, E.; Valdés, H.; González-Sebastián, L.; Nayely Osorio-Yáñez, R.; Liscano, Y.; Gómez-Benítez, V.; Polo-Cerón, D.; Morales-Morales, D. Antibacterial Activity and Molecular Studies of

- Non-Symmetric POCOP-Pd(II) Pincer Complexes Derived from 2,4-Dihydroxybenzaldehyde (2,4-DHBA). *Polyhedron* **2022**, 227, 116115. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2022.116115>.
- (9) Moulton, C. J.; Shaw, B. L. Transition Metal–Carbon Bonds. Part XLII. Complexes of Nickel, Palladium, Platinum, Rhodium and Iridium with the Tridentate Ligand 2,6-Bis[(Di-*t*-Butylphosphino)Methyl]Phenyl. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, (11), 1020–1024. <https://doi.org/10.1039/DT9760001020>.
- (10) van Koten, G. Tuning the Reactivity of Metals Held in a Rigid Ligand Environment. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61 (10), 1681–1694. <https://doi.org/10.1351/PAC198961101681>.
- (11) Morales-Morales, D. Recent Applications of Phosphinite POCOP Pincer Complexes Towards Organic Transformations. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2008**, 5 (2), 141–152. <https://doi.org/10.2174/157019308784223578>.
- (12) Morales-Morales, D.; Jensen, C. M. *The Chemistry of Pincer Compounds*; Elsevier, Amsterdam, 2007.
- (13) Suh, H. W.; Guard, L. M.; Hazari, N. Synthesis and Reactivity of a Masked PSiP Pincer Supported Nickel Hydride. *Polyhedron* **2014**, 84, 37–43. <https://doi.org/10.1016/J.POLY.2014.05.078>.
- (14) Peris, E.; Crabtree, R. H. Key Factors in Pincer Ligand Design. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry March 21, 2018, 47 (6) 1959–1968. <https://doi.org/10.1039/c7cs00693d>.
- (15) Vogt, M.; Langer, R. The Pincer Platform Beyond Classical Coordination Patterns. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 2020 (41), 3885–3898. <https://doi.org/10.1002/EJIC.202000513>.
- (16) Lyons, T. W.; Bézier, D.; Brookhart, M. Iridium Pincer-Catalyzed Dehydrogenation of Ethers Featuring Ethylene as the Hydrogen Acceptor. *Organometallics* **2015**, 34 (16), 4058–4062. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00501>.
- (17) DeMott, J. C.; Dekarske, J. R.; McCulloch, B. J.; Ozerov, O. V. Cyclometallation of the NNN Pincer Ligand in Complexes of Platinum. *Inorg. Chem. Front.* **2015**, 2 (10), 912–916. <https://doi.org/10.1039/c5qi00102a>.
- (18) Jürgens, E.; Back, O.; Mayer, J. J.; Heinze, K.; Kunz, D. Synthesis of Copper(II) and

- Gold(III) Bis(NHC)-Pincer Complexes. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2016**, *71* (10), 1011–1018. <https://doi.org/10.1515/znb-2016-0158>.
- (19) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539. https://doi.org/10.1021/JA00905A001/ASSET/JA00905A001.FP.PNG_V03.
- (20) Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica: Principios de Estructura y Reactividad*, 4ta ed.; Oxford University Press, México D.F., 1997.
- (21) van Koten, G.; Milstein, D. *Organometallic Pincer Chemistry*; Springer: Berlin, 2013.
- (22) Gómez-Benítez, V.; Baldovino-Pantaleón, O.; Herrera-Álvarez, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. High Yield Thiolation of Iodobenzene Catalyzed by the Phosphinite Nickel PCP Pincer Complex: $[\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_3\text{-}2,6\text{-(OPPh}_2\text{)}_2\}]$. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (29), 5059–5062. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2006.05.094>.
- (23) Kimura, T.; Uozumi, Y. PCP Pincer Palladium Complexes and Their Catalytic Properties: Synthesis via the Electrophilic Ligand Introduction Route. *Organometallics* **2006**, *25* (20), 4883–4887. <https://doi.org/10.1021/om060506b>.
- (24) Sutter, J. P.; James, S. L.; Steenwinkel, P.; Karlen, T.; Grove, D. M.; Veldman, N.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; Van Koten, G. Versatile N,C,N Coordination Behavior of a Monoanionic Aryldiamine Ligand in Ruthenium(II) Complexes: Syntheses and Crystal Structures of $[\text{RuII}\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{NMe}_2)\text{-}2,6\}\text{X(L)}]$ (L = Norbornadiene, X = Cl, SO_3CF_3 ; L = PPh_3 , X = I). *Organometallics* **1996**, *15* (3), 941–948. <https://doi.org/10.1021/om950700q>.
- (25) Vabre, B.; Lambert, M. L.; Petit, A.; Ess, D. H.; Zargarian, D. Nickelation of PCP- and POCOP-Type Pincer Ligands: Kinetics and Mechanism. *Organometallics* **2012**, *31* (17), 6041–6053. <https://doi.org/10.1021/OM3003784>.
- (26) Asay, M.; Morales-Morales, D. Non-Symmetric Pincer Ligands: Complexes and Applications in Catalysis. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (40), 17432–17447. <https://doi.org/10.1039/C5DT02295A>.
- (27) Gafurov, Z. N.; Kantuyukov, A. O.; Kagilev, A. A.; Kagileva, A. A.; Sakhapov, I. F.; Mikhailov, I. K.; Yakhvarov, D. G. Recent Advances in Chemistry of

- Unsymmetrical Phosphorus-Based Pincer Nickel Complexes: From Design to Catalytic Applications. *Molecules* **2021**, Vol. 26, Page 4063 **2021**, 26 (13), 4063. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26134063>.
- (28) Spasyuk, D. M.; Zargarian, D.; Van Der Est, A. New POCN-Type Pincer Complexes of Nickel(II) and Nickel(III). *Organometallics* **2009**, 28 (22), 6531–6540. https://doi.org/10.1021/OM900751F/SUPPL_FILE/OM900751F_SI_001.CIF.
- (29) Serrano-Becerra, J. M.; Valdés, H.; Canseco-González, D.; Gómez-Benítez, V.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. C-S Cross-Coupling Reactions Catalyzed by a Non-Symmetric Phosphinito-Thiophosphinito PSCOP-Ni(II) Pincer Complex. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (36), 3377–3380. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2018.07.063>.
- (30) Castillo-García, A. A.; González-Sebastián, L.; Lomas-Romero, L.; Hernandez-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. Novel Meta-Benzothiazole and Benzimidazole Functionalised POCOP-Ni(II) Pincer Complexes as Efficient Catalysts in the Production of Diarylketones. *New J. Chem.* **2021**, 45 (23), 10204–10216. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01348C>.
- (31) Benito-Garagorri, D.; Kirchner, K. Modularly Designed Transition Metal PNP and PCP Pincer Complexes Based on Aminophosphines: Synthesis and Catalytic Applications. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (2), 201–213. <https://doi.org/10.1021/ar700129q>.
- (32) Mastalir, M.; Tomsu, G.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. Co(II) PCP Pincer Complexes as Catalysts for the Alkylation of Aromatic Amines with Primary Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, 18 (14), 3462–3465. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.6B01647>.
- (33) Morales-Morales, D.; Redón, R.; Wang, Z.; Lee, D. W.; Yung, C.; Magnuson, K.; Jensen, C. M. Selective Dehydrogenation of Alcohols and Diols Catalyzed by a Dihydrido Iridium PCP Pincer Complex. *Can. J. Chem.* **2001**, 79 (5–6), 823–829. <https://doi.org/10.1139/V01-070>.
- (34) Gagliardo, M.; Chase, P.; Brouwer, S.; Van Klink, G.; Van Koten*, G. Electronic Effects in PCP-Pincer Ru(II)-Based Hydrogen Transfer Catalysis. *Organometallics* **2007**, 26 (9), 2219–2227. <https://doi.org/10.1021/OM060874F>.

- (35) Kozhanov, K. A.; Bubnov, M. P.; Cherkasov, V. K.; Vavilina, N. N.; Efremova, L. Y.; Artyushin, O. I.; Odinets, I. L.; Abakumov, G. A. O-Semiquinonic PCP-Pincer Nickel Complexes with Alkyl Substituents: Versatile Coordination Sphere Dynamics. *Dalton Trans.* **2008**, No. 21, 2849–2853.
<https://doi.org/10.1039/B801350K>.
- (36) Chase, P. A.; Gagliardo, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Van Klink, G. P. M.; Van Koten, G. Electron-Poor Pentafluorophenyl-Substituted PCP - Palladium Pincer Complexes. *Organometallics* **2005**, *24* (9), 2016–2019.
https://doi.org/10.1021/OM0500063/SUPPL_FILE/OM0500063SI20050223_090610.PDF.
- (37) Vabre, B.; Lindeperg, F.; Zargarian, D. Direct, One-Pot Synthesis of POCOP-Type Pincer Complexes from Metallic Nickel. *Green Chem.* **2013**, *15* (11), 3188–3194.
<https://doi.org/10.1039/C3GC40968F>.
- (38) García Eleno, M. A. Estudio de La Reactividad de Los Compuestos Tipo Pinza POCOP Para-Hidroxi Sustituidos [Tesis], Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.
- (39) American Cancer Society. What Is Cancer?
<https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/what-is-cancer.html>
 (acceso Oct 1, 2022).
- (40) Torpy, J. M.; Lynn, C.; Glass, R. M. Cancer: The Basics. *JAMA* **2010**, *304* (14), 1628–1628. <https://doi.org/10.1001/JAMA.304.14.1628>.
- (41) Cáncer: MedlinePlus enciclopedia médica
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001289.htm> (acceso Jan 31, 2023).
- (42) ¿Qué es el cáncer? - NCI <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
 (acceso Feb 4, 2023).
- (43) World Health Organization. Cancer <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (acceso Oct 1, 2022).
- (44) Fink, D. J. Cancer Overview. **1979**, *39* (7), 2819–2821.
- (45) Anthony, E. J.; Bolitho, E. M.; Bridgewater, H. E.; Carter, O. W. L.; Donnelly, J. M.; Imberti, C.; Lant, E. C.; Lermite, F.; Needham, R. J.; Palau, M.; Sadler, P. J.; Shi, H.; Wang, F. X.; Zhang, W. Y.; Zhang, Z. Metallodrugs Are Unique:

- Opportunities and Challenges of Discovery and Development. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (48), 12888–12917. <https://doi.org/10.1039/D0SC04082G>.
- (46) Ray, S.; Mohan, R.; Singh, J. K.; Samantaray, M. K.; Shaikh, M. M.; Panda, D.; Ghosh, P. Anticancer and Antimicrobial Metallopharmaceutical Agents Based on Palladium, Gold, and Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (48), 15042–15053. https://doi.org/10.1021/JA075889Z/SUPPL_FILE/JA075889ZSI20071002_112811.PDF.
- (47) Kauffman, G. B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; Hall, M. D. Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of Cisplatin. *Platin. Met. Rev.* **2010**, *54* (4), 250–256. <https://doi.org/10.1595/147106710X534326>.
- (48) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nat.* **1965**, *205* (4972), 698–699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>.
- (49) Rosenberg, B. Cisplatin: Its History and Possible Mechanisms of Action. *Academic Press* **1980**, 9–20. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-565050-2.50006-1>.
- (50) National Cancer Institute. The “Accidental” Cure-Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin#:~:text=Cisplatin was also approved by,against testicular cancer is phenomenal.> (acceso Oct 1, 2022).
- (51) Tchounwou, P. B.; Dasari, S.; Noubissi, F. K.; Ray, P.; Kumar, S. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. *J. Exp. Pharmacol.* **2021**, *13*, 303–328. <https://doi.org/10.2147/JEP.S267383>.
- (52) Van Der Westhuizen, D.; Bezuidenhout, D. I.; Munro, O. Q. Cancer Molecular Biology and Strategies for the Design of Cytotoxic Gold(i) and Gold(Iii) Complexes: A Tutorial Review. *Dalton Trans.* **2021**, *50* (47), 17413–17437. <https://doi.org/10.1039/D1DT02783B>.
- (53) Ul-Islam, S.; Hashmi, A.; Khan, S. *Advances in Metallodrugs: Preparation and Applications in Medicinal Chemistry*, 2nd ed.; Wiley, 2020.
- (54) Peña, Q.; Wang, A.; Zaremba, O.; Shi, Y.; Scheeren, H. W.; Metselaar, J. M.;

- Kiessling, F.; Pallares, R. M.; Wuttke, S.; Lammers, T. Metallo drugs in Cancer Nanomedicine. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (7), 2544–2582.
<https://doi.org/10.1039/D1CS00468A>.
- (55) Enyedy, É. A.; Dömötör, O.; Bali, K.; Hetényi, A.; Tuccinardi, T.; Keppler, B. K. Interaction of the Anticancer Gallium(III) Complexes of 8-Hydroxyquinoline and Maltol with Human Serum Proteins. *Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *20* (1), 77–88.
<https://doi.org/10.1007/S00775-014-1211-9>.
- (56) Egger, A. E.; Theiner, S.; Kornauth, C.; Heffeter, P.; Berger, W.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. Quantitative Bioimaging by LA-ICP-MS: A Methodological Study on the Distribution of Pt and Ru in Viscera Originating from Cisplatin- and KP1339-Treated Mice. *Metallomics.* **2014**, *6* (9), 1616–1625.
<https://doi.org/10.1039/C4MT00072B>.
- (57) Wu, S.; Wu, Z.; Ge, Q.; Zheng, X.; Yang, Z. Antitumor Activity of Tridentate Pincer and Related Metal Complexes. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (24), 5254–5273.
<https://doi.org/10.1039/D1OB00577D>.
- (58) Sun, R. W. Y.; Chow, A. L. F.; Li, X. H.; Yan, J. J.; Chui, S. S. Y.; Che, C. M. Luminescent Cyclometalated Platinum(II) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands with Potent in Vitro and in Vivo Anti-Cancer Properties Accumulate in Cytoplasmic Structures of Cancer Cells. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (4), 728–736. <https://doi.org/10.1039/C0SC00593B>.
- (59) Yan, J. J.; Chow, A. L. F.; Leung, C. H.; Sun, R. W. Y.; Ma, D. L.; Che, C. M. Cyclometalated Gold(III) Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands as Topoisomerase I Poisons. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (22), 3893–3895.
<https://doi.org/10.1039/C001216E>.
- (60) Milenković, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Vilipić, J.; Sladić, D.; Vujčić, M.; Gligorijević, N.; Jovanović, K.; Radulović, S.; Andeignelković, K. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Three Square-Planar Complexes of Ni(II) with Ethyl (2E)-2-[2-(Diphenylphosphino)Benzylidene]Hydrazinecarboxylate and Monodentate Pseudohalides. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 111–120.
<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.07.039>.
- (61) Milenkovic, M.; Pevec, A.; Turel, I.; Vujcic, M.; Milenkovic, M.; Jovanovic, K.;

- Gligorijevic, N.; Radulovic, S.; Swart, M.; Gruden-Pavlovic, M.; Adaila, K.; Cobeljic, B.; AnCelkovic, K. Synthesis, Characterization, DFT Calculation and Biological Activity of Square-Planar Ni(II) Complexes with Tridentate PNO Ligands and Monodentate Pseudohalides. Part II. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 284–297. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.06.079>.
- (62) Mohammadnezhad, G.; Abad, S.; Farrokhpour, H.; Görls, H.; Plass, W. Electrocatalytic Property, Anticancer Activity, and Density Functional Theory Calculation of [NiCl(P^NN^P)]Cl.EtOH. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35* (2), e6092. <https://doi.org/10.1002/AOC.6092>.
- (63) Li, Y.; Li, Y.; Wang, N.; Lin, D.; Liu, X.; Yang, Y.; Gao, Q. Synthesis, DNA/BSA Binding Studies and in Vitro Biological Assay of Nickel(II) Complexes Incorporating Tridentate Aroylhydrazone and Triphenylphosphine Ligands. *J. Biomol. Struct.* **2019**, *38* (17), 4977–4996. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1694995>.
- (64) Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, Â. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.* **2011**, *2* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2010.05.004>.
- (65) Smith, J. G. *Organic Chemistry*, Third Edit.; McGraw-Hill, Hawaii, 2011.
- (66) Hussain, Z.; Yousif, E.; Ahmed, A.; Altaie, A. Synthesis and Characterization of Schiff's Bases of Sulfamethoxazole. *Org. Med. Chem. Lett.* **2014**, *4* (1), 1. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-4-1>.
- (67) Przybylski, P.; Huczynski, A.; Pyta, K.; Brzezinski, B.; Bartl, F. Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13* (2), 124–148. <https://doi.org/10.2174/138527209787193774>.
- (68) Bringmann, G.; Dreyer, M.; Faber, J. H.; Dalsgaard, P. W.; Stärk, D.; Jaroszewski, J. W.; Ndangalasi, H.; Mbago, F.; Brun, R.; Christensen, S. B. Ancistrotanzanine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus Tanzaniensis*1. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (5), 743–748. <https://doi.org/10.1021/NP0340549>.
- (69) De Souza, A. O.; Galetti, F. C. S.; Silva, C. L.; Bicalho, B.; Parma, M. M.; Fonseca,

- S. F.; Marsaioli, A. J.; Trindade, A. C. L. B.; Freitas Gil, R. P.; Bezerra, F. S.; Andrade-Neto, M.; De Oliveira, M. C. F. Antimycobacterial and Cytotoxicity Activity of Synthetic and Natural Compounds. *Quim. Nova* **2007**, *30* (7), 1563–1566. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000700012>.
- (70) Raczuk, E.; Dmochowska, B.; Samaszko-Fiertek, J.; Madaj, J. Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification. *Molecules* **2022**, *27* (3). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27030787>.
- (71) Dutta Gupta, S.; Revathi, B.; Mazaira, G. I.; Galigniana, M. D.; Subrahmanyam, C. V. S.; Gowrishankar, N. L.; Raghavendra, N. M. 2,4-Dihydroxy Benzaldehyde Derived Schiff Bases as Small Molecule Hsp90 Inhibitors: Rational Identification of a New Anticancer Lead. *Bioorg. Chem.* **2015**, *59*, 97–105. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2015.02.003>.
- (72) Kaya, I.; Avci, A. Synthesis, Characterization, and Thermal Stability of Novel Poly(Azomethine-Urethane)s and Polyphenol Derivatives Derived from 2,4-Dihydroxy Benzaldehyde and Toluene-2,4-Diisocyanate. *Mater. Chem. Phys.* **2012**, *133* (1), 269–277. <https://doi.org/10.1016/J.MATCHEMPHYS.2012.01.021>.
- (73) Richards, S. A.; Hollerton, J. C. *Essential Practical NMR for Organic Chemistry*, 1st ed.; Wiley, West Sussex, 2011.
- (74) Reddy, A. M.; Mykytyn, V. V.; Schram, K. H. Deuterium-Labeled 3-Nitrobenzyl Alcohol as a Matrix for Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry1. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **1989**, *18* (12), 1087–1095. <https://doi.org/10.1002/BMS.1200181209>.
- (75) Oviedo Ortiz, J. S. Síntesis y Caracterización de Complejos Tipo Pinza POCOP M-Funcionalizados de Ni(II), Universidad Nacional Autónoma de México [Tesis], 2022.
- (76) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press, New York, 2012.
- (77) 2,4-Dihydroxybenzaldehyde 98 95-01-2 https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/aldrich/168637?gclid=Cj0KCQjwk5i bBhDqARIsACzmGLRYFmDoFsveWAgkRw2ACTqkyWFxEknbyyRa0xtWS96oI WGr1h4Nb6QaApxuEALw_wcB&gclid=aw.ds (acceso Nov 5, 2022).

- (78) Gilbert, M. *Experimental Organic Chemistry A Miniscale & Microscale Approach*, 5th ed.; CENGAGE Learning, Boston, 2011.
- (79) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th ed.; Wiley, New Jersey, 2014.
- (80) Friebolin, H. *Basic One and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th ed.; WILEY-YCH, Weinheim, 2005.
- (81) Phosphines
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Organometallic_Chemistry_\(Evans\)/Organometallic_Ligands/Phosphines](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Organometallic_Chemistry_(Evans)/Organometallic_Ligands/Phosphines) (acceso Nov 6, 2022).
- (82) Ortega-Gaxiola, J. I. Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica Y Citotóxica de Compuestos Quelato PNR(H₂O) de Metales Del Grupo 10, Universidad Nacional Autónoma de México, 2022.
- (83) Rosas Ortiz, J. A. Síntesis y Caracterización de Ligantes Tipo Base de Schiff Derivados de 2,4-Dihidroxibenzaldehído y Anilinas Cloradas. Un Procedimiento Novedoso Para La Obtención de Compuestos Tipo Pinza POCOP No-Simétricos, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.
- (84) Alberto Rosas-Ortiz, J.; Pioquinto-Mendoza, J. R.; González-Sebastián, L.; Hernandez-Ortega, S.; Flores-Alamo, M.; Morales-Morales, D. Schiff Bases as Inspirational Motif for the Production of Ni(II) and Pd(II) Coordination and Novel Non-Symmetric Ni(II)-POCOP Pincer Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021 (25), 2452–2463. <https://doi.org/10.1002/EJIC.202100146>.
- (85) Morales-Espinoza, E. G.; Coronel-García, R.; Valdés, H.; Reyes-Martínez, R.; German-Acacio, J. M.; Aguilar-Castillo, B. A.; Toscano, R. A.; Ortiz-Pastrana, N.; Morales-Morales, D. Synthesis, Characterization and Catalytic Evaluation of Non-Symmetric Pd(II)-POCOP Pincer Compounds Derived from 2',4'-Dihydroxyacetophenone. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 867, 155–160. <https://doi.org/10.1016/J.JORGANCHEM.2017.11.030>.
- (86) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press, 1997.
- (87) Grabowski, S. J. *Hydrogen Bonding—New Insights*, 1st ed.; Springer, New York, 2006.
- (88) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**,

- 41, 48–76. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1%3C48::aid-anie48%3E3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1%3C48::aid-anie48%3E3.0.co;2-u).
- (89) Howard, J. A. K.; Allen, F. H.; Shields, G. P. *Implications of Molecular and Materials Structure for New Technologies*, 1st ed.; Springer Dordrecht, 1999.
- (90) Steiner, T.; Koellner, G. Hydrogen Bonds with π -Acceptors in Proteins: Frequencies and Role in Stabilizing Local 3D Structures. *J. Mol. Biol.* **2001**, *305* (3), 535–557. <https://doi.org/10.1006/JMBI.2000.4301>.
- (91) Malenov, D. P.; Zarić, S. D. Parallel Interactions of Aromatic and Heteroaromatic Molecules. *Hem. Ind.* **2016**, *70* (6), 649–659. <https://doi.org/10.2298/HEMIND151009003M>.
- (92) Kumar, M.; Balaji, P. V. C-H... π Interactions in Proteins: Prevalence, Pattern of Occurrence, Residue Propensities, Location, and Contribution to Protein Stability. *J. Mol. Model.* **2014**, *20* (2), 1–14. <https://doi.org/10.1007/S00894-014-2136-5>.
- (93) Štarha, P.; Vančo, J.; Trávníček, Z.; Hošek, J.; Klusáková, J.; Dvořák, Z. Platinum(II) Iodido Complexes of 7-Azaindoles with Significant Antiproliferative Effects: An Old Story Revisited with Unexpected Outcomes. *PLoS One* **2016**, *11* (12), e0165062. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0165062>.
- (94) Muñoz-Patiño, N.; Sánchez-Eguía, B. N.; Araiza-Olivera, D.; Flores-Alamo, M.; Hernández-Ortega, S.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Bis(Benzimidazole)Amino Thio- and Selenoether Nickel Complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *211*, 111198. <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2020.111198>.
- (95) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-wolff, A.; Gray-goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83* (11), 757–766. <https://doi.org/10.1093/JNCI/83.11.757>.

10. Anexos

Tabla 11. Datos Cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **3-Ni**.

Formula empírica	C ₃₅ H ₅₇ ClNNiO ₅ P ₃
Peso molecular (uma)	758.88
Temperatura	296(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.8032(2) Å α = 101.1840(10)°. b = 10.9555(2) Å β = 91.6870(10)°. c = 17.5305(3) Å γ = 96.8100(10)°.
Volumen	2018.12(6) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.249 Mg/m ³
Coefficiente de adsorción	0.703 mm ⁻¹
F(000)	808
Tamaño del cristal	0.367 x 0.351 x 0.227 mm ³
Rango θ para la colección de datos	1.901 a 25.390°
Rango de los índices	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21
Reflexiones colectadas	38233
Reflexiones independientes	7389 [R(int) = 0.0229]
Completitud para θ = 25.242°	99.9 %
Corrección de Absorción	Semiempírico de equivalentes
Transmisión max. y min.	0.7452 and 0.6997
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos / Restricciones / Parámetros	7389 / 98 / 465
Calidad de ajuste de F²	1.037
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0281, wR2 = 0.0785
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0304, wR2 = 0.0804
Diferencia mayor pico/hueco	0.423 y -0.320 e

Tabla 12. Datos Cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **7-Ni**.

Formula empírica	C ₂₅ H ₄₄ CINNiO ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	562.71
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 19.9202(8) Å α = 90°. b = 7.8637(3) Å β = 114.3170(10)°. c = 20.1927(8) Å γ = 90°
Volumen	2882.5(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.297 Mg/m ³
Coefficiente de adsorción	0.902 mm ⁻¹
F(000)	1200
Tamaño del cristal	0.378 x 0.310 x 0.140 mm ³
Rango θ para la colección de datos	2.028 to 25.568°
Rango de los índices	-24 ≤ h ≤ 24, -9 ≤ k ≤ 9, -24 ≤ l ≤ 24
Reflexiones colectadas	26036
Reflexiones independientes	5393 [R(int) = 0.0267]
Completitud para θ = 25.242°	99.9 %
Corrección de Absorción	Semiempírico de equivalentes
Transmisión max. y min.	0.7452 and 0.6952
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos / Restricciones / Parámetros	5393 / 222 / 384
Calidad de ajuste de F²	1.033
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0347, wR2 = 0.0765
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0393, wR2 = 0.0794
Diferencia mayor pico/hueco	0.437 and -0.809 e.Å ⁻³

Tabla 13. Datos Cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **9-Ni**.

Formula empírica	C ₂₆ H ₄₆ ClNNiO ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	576.74
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /m
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.3653(3) Å α = 90°. b = 12.2472(4) Å β = 92.0940(10)°. c = 11.7025(4) Å γ = 90°.
Volumen	1484.59(8) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.290 Mg/m ³
Coefficiente de adsorción	0.877 mm ⁻¹
F(000)	616
Tamaño del cristal	0.357 x 0.355 x 0.186 mm ³
Rango θ para la colección de datos	1.966 to 25.390°
Rango de los índices	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas	16772
Reflexiones independientes	2866 [R(int) = 0.0366]
Compleitud para θ = 25.242°	99.9 %
Corrección de Absorción	Semiempírico de equivalentes
Transmisión max. y min.	0.7452 and 0.6559
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos / Restricciones / Parámetros	2866 / 3 / 199
Calidad de ajuste de F²	1.071
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0364, wR2 = 0.1107
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0381, wR2 = 0.1123
Diferencia mayor pico/hueco	0.634 and -0.395 e.Å ⁻³

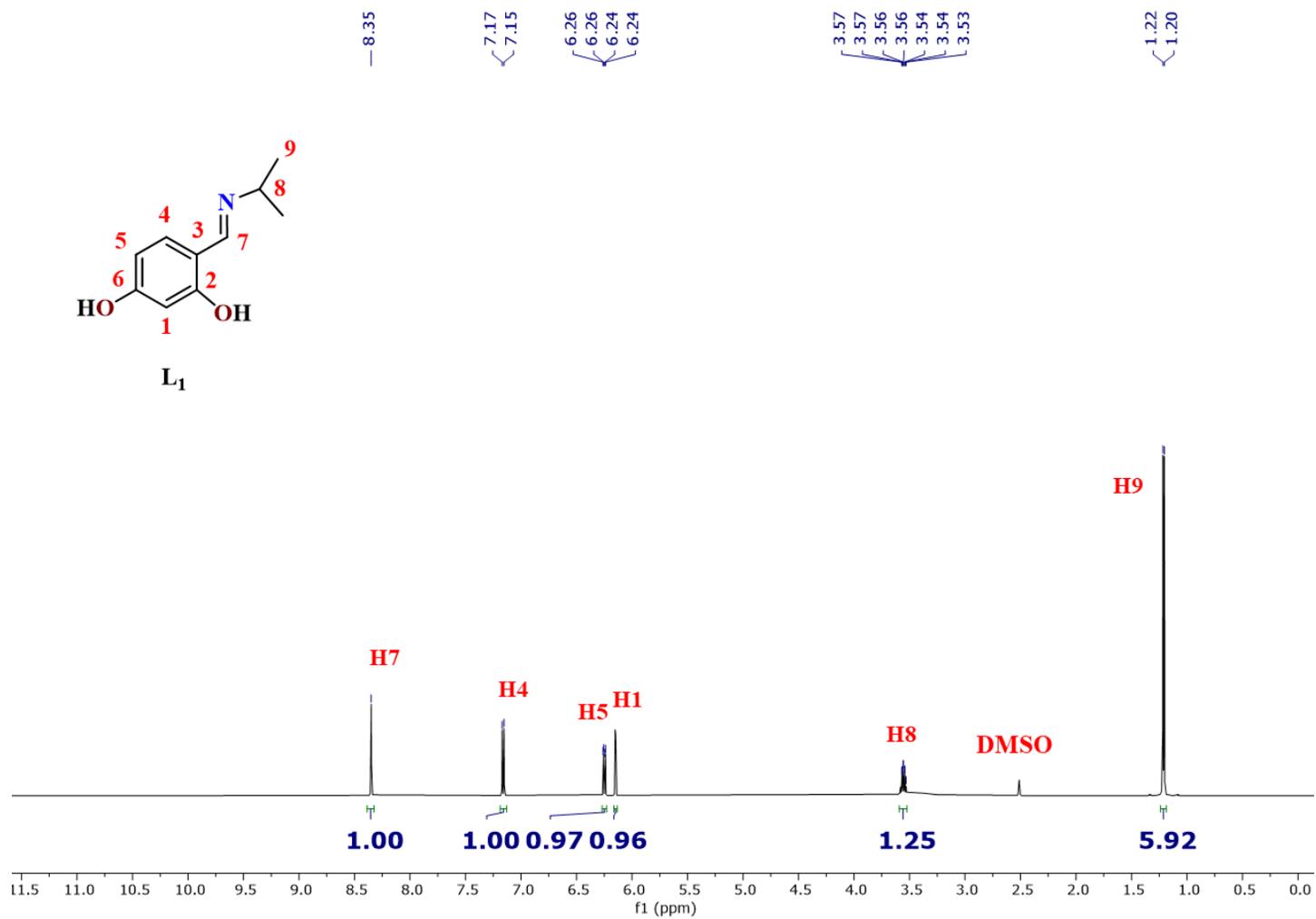


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H de los compuestos **L₁**. DMSO-d₆, 25°C, 500 MHz.

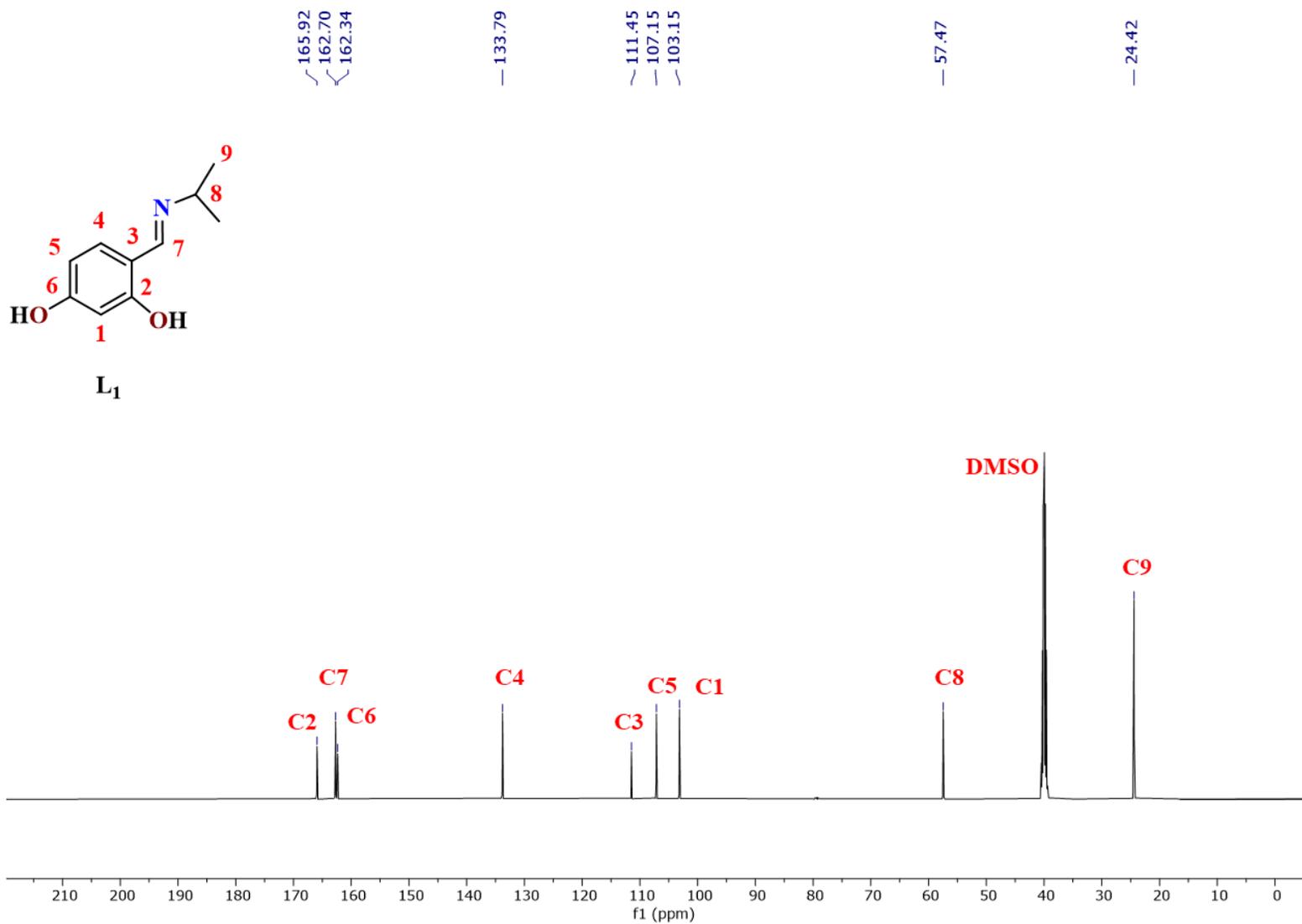


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C{¹H} de los compuestos **L₁**. DMSO-d₆, 25°C, 125.76 MHz.

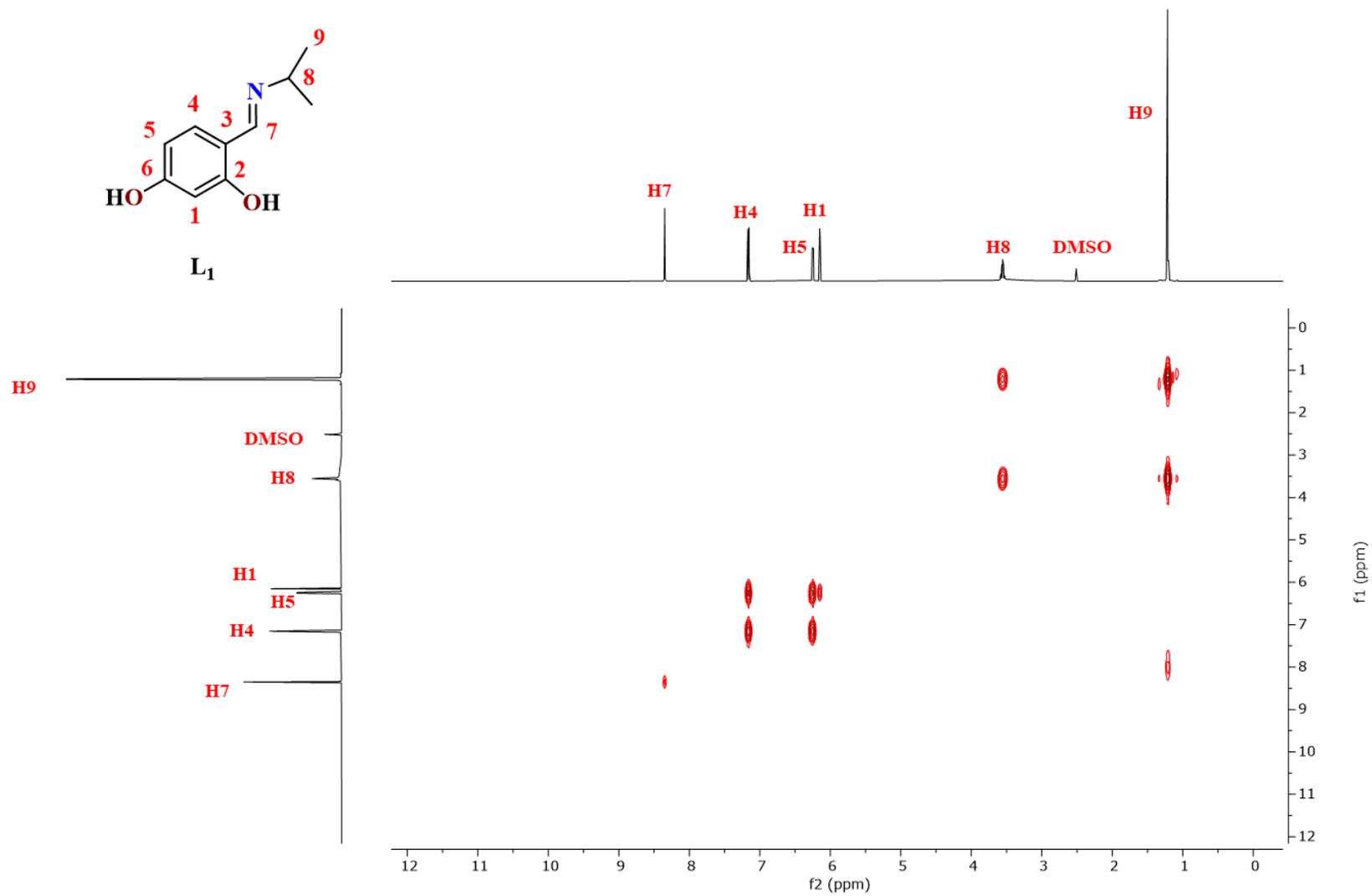


Figura 77. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **L1**. DMSO- d_6 , 25°C, 500 MHz.

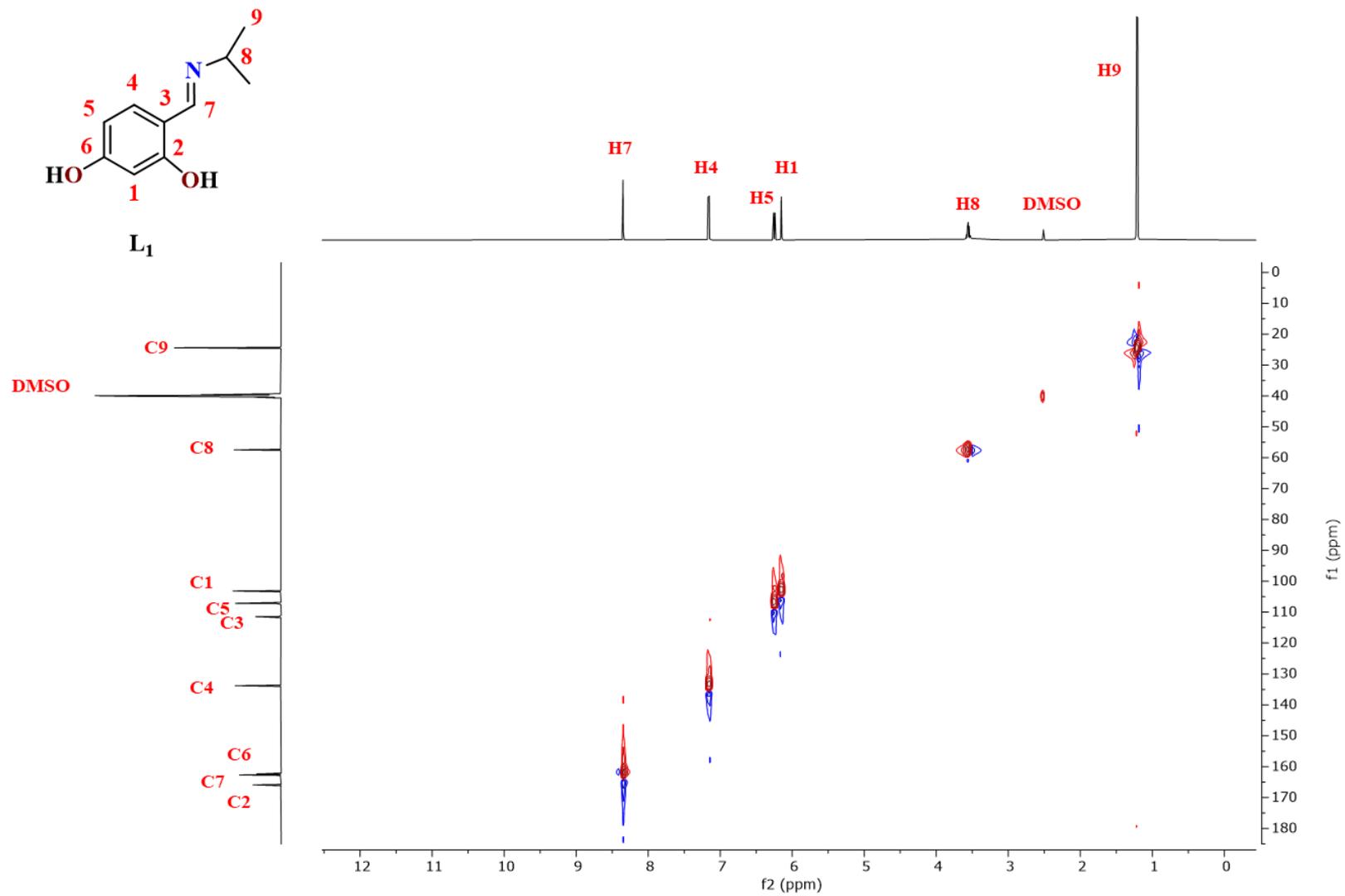


Figura 78. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [¹H-¹³C] del compuesto **L₁**. DMSO-d₆, 25°C, 500, 125.76 MHz.

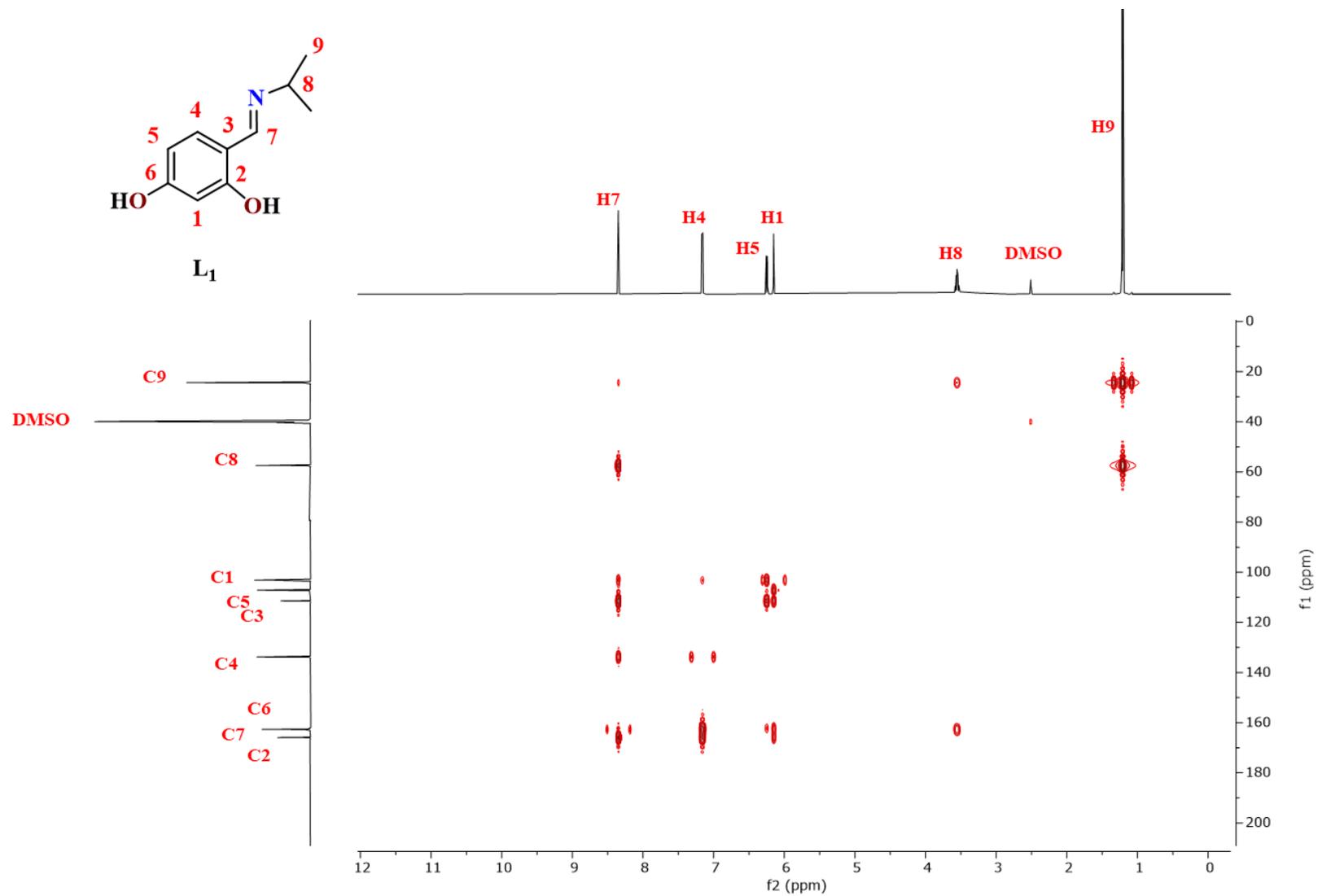


Figura 79. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **L1**. DMSO- d_6 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

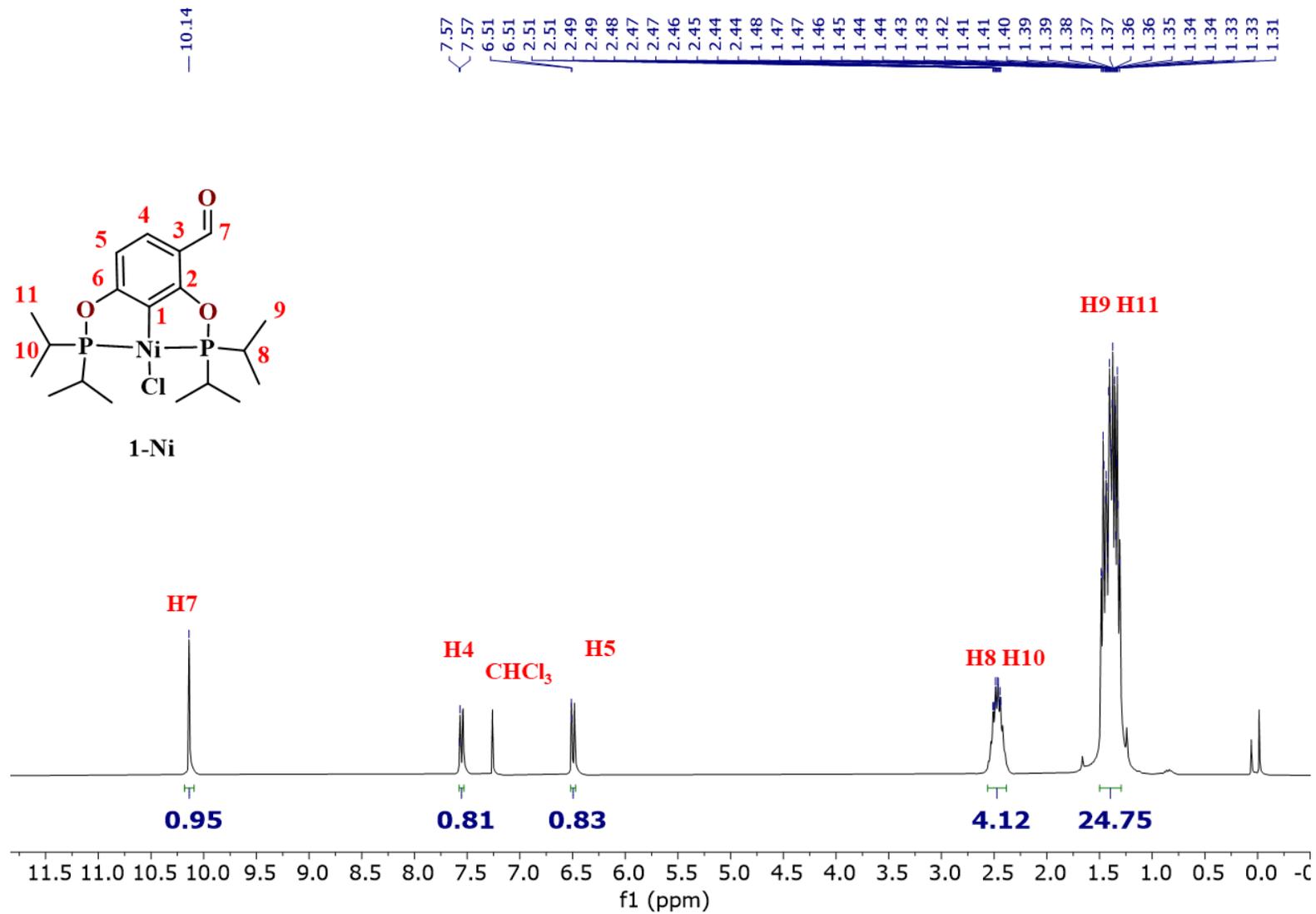


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-Ni**. CDCl₃, 25°C, 300 MHz.

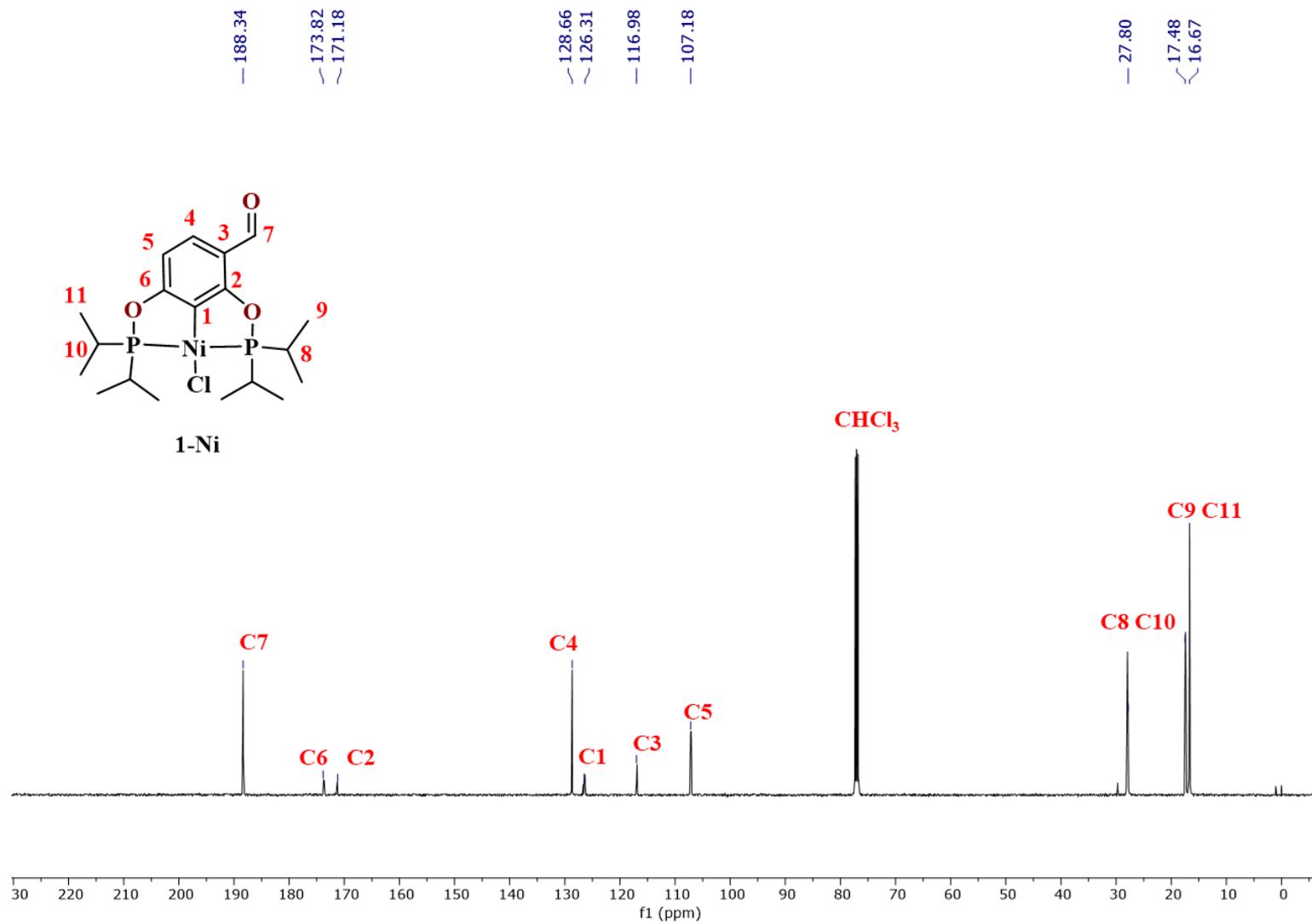


Figura 81. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

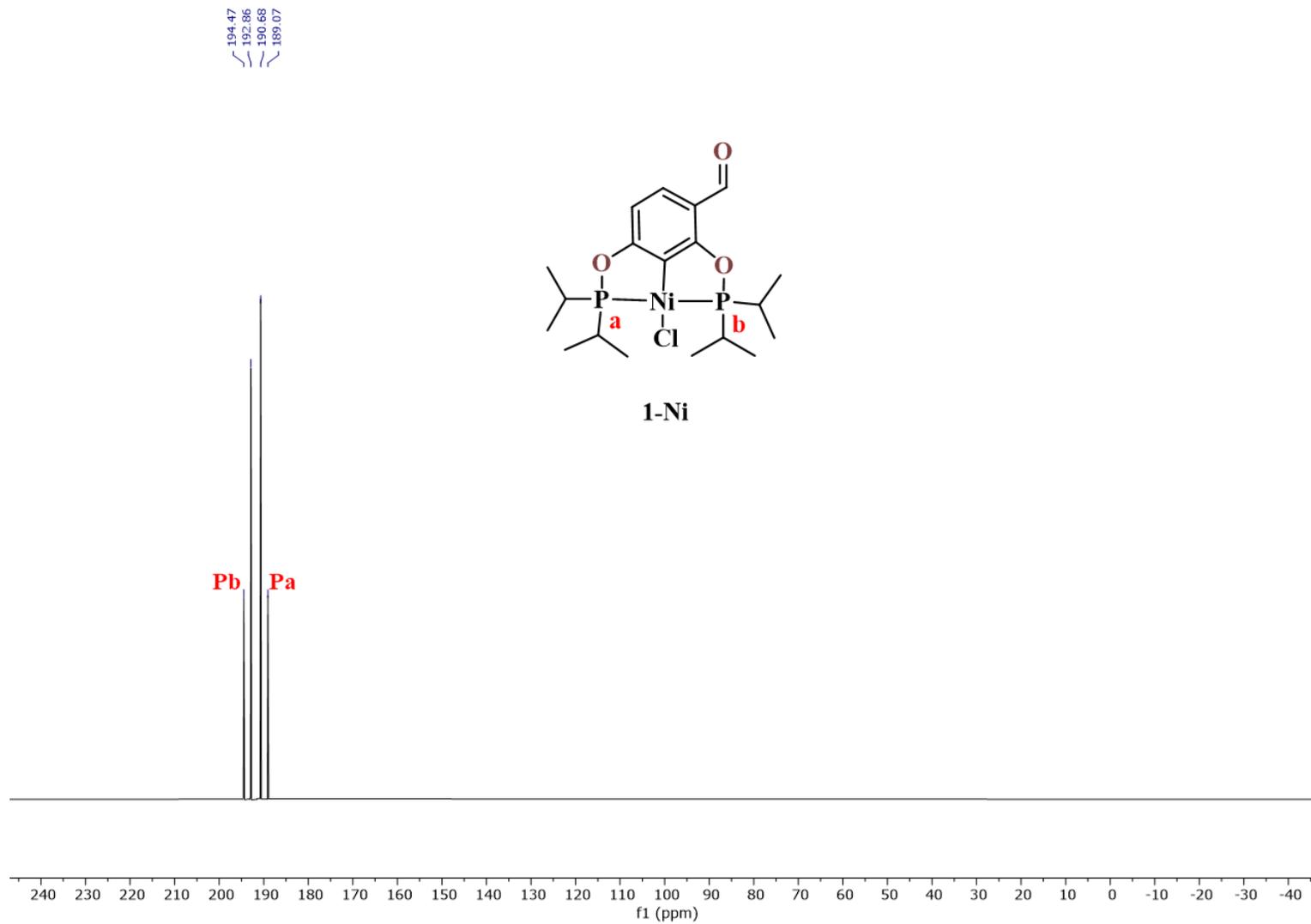


Figura 82. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 202.47 MHz.

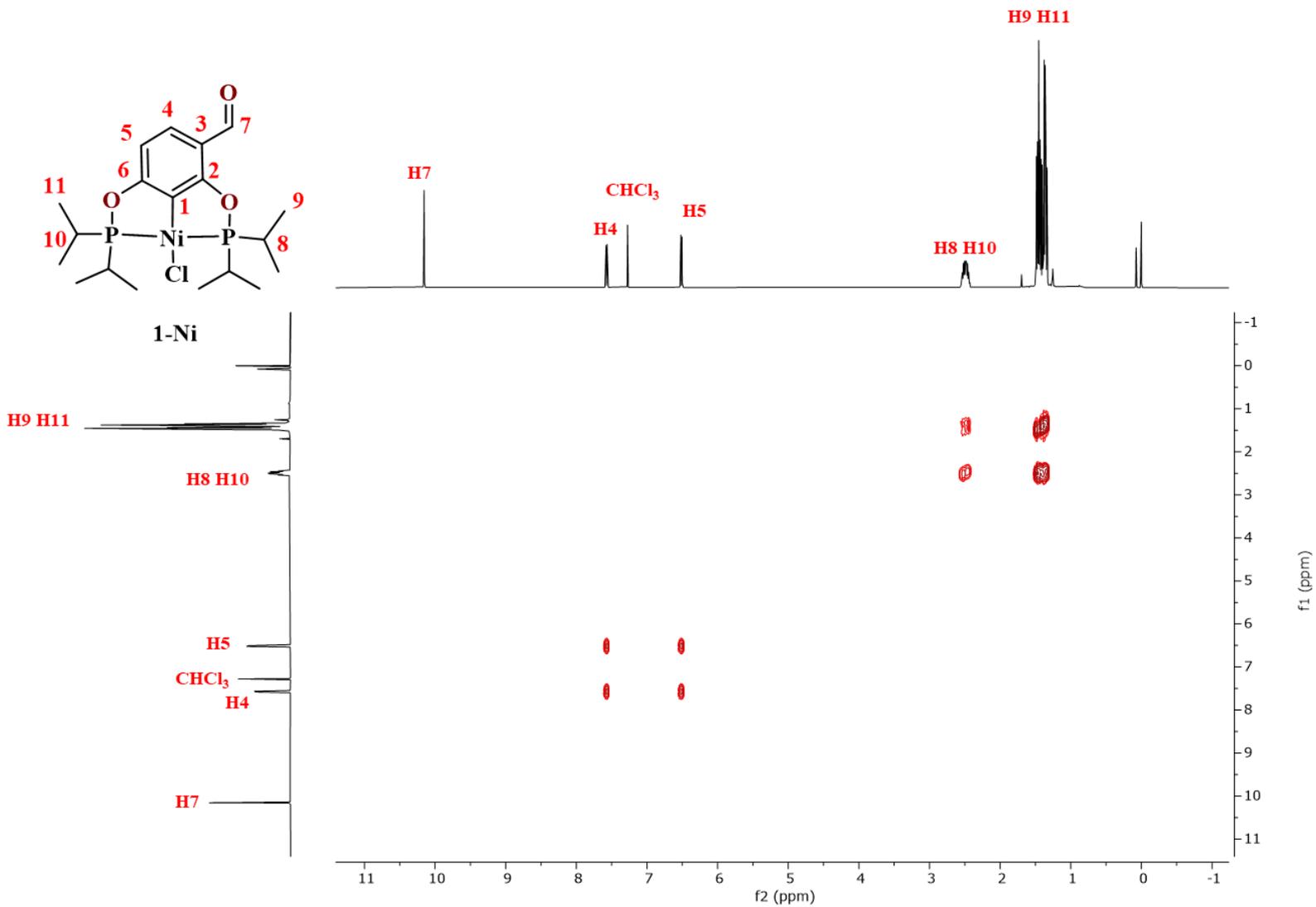


Figura 83. Espectro de correlación heteronuclear COSY [¹H-¹H] del compuesto 1-Ni. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

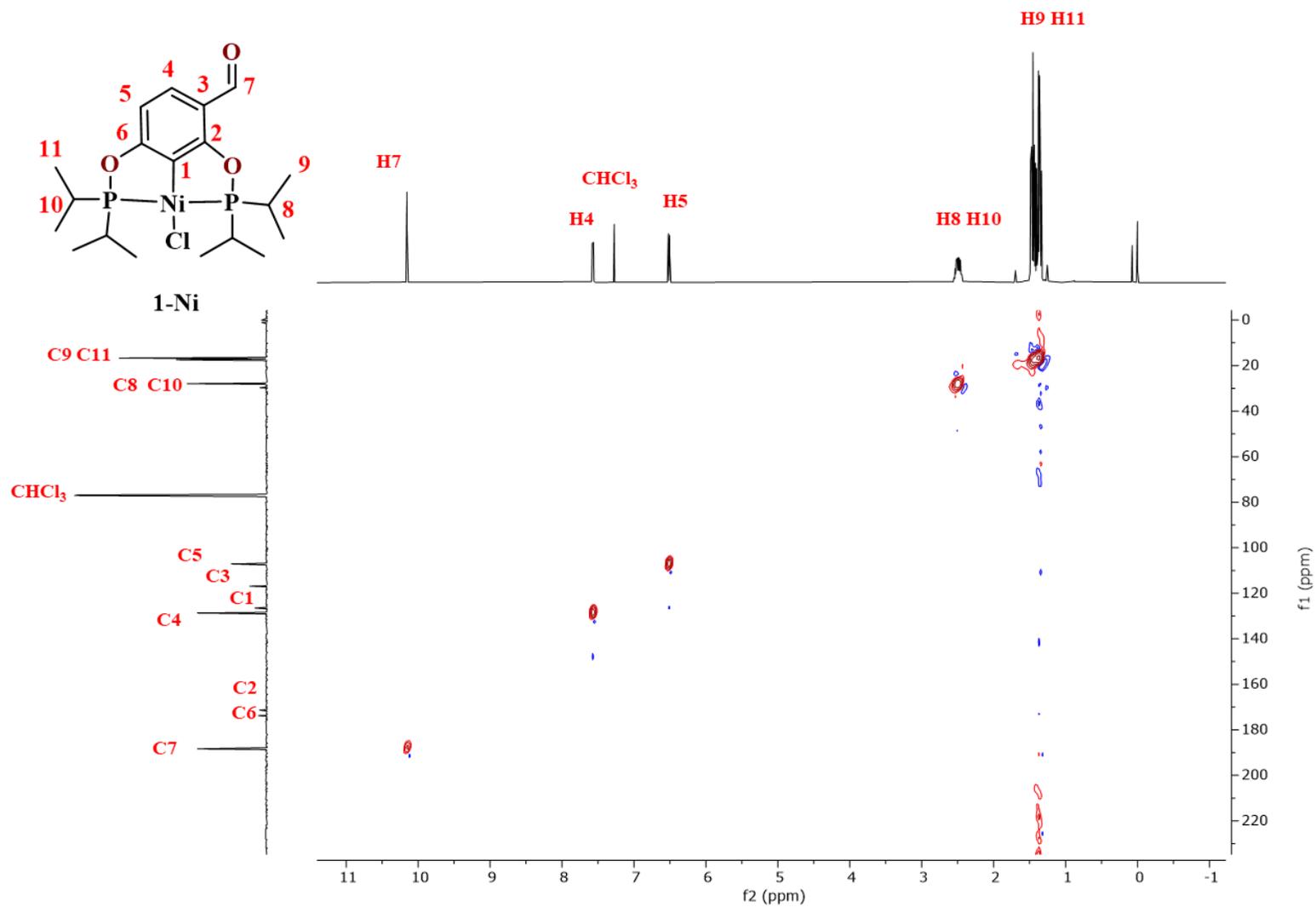


Figura 84. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto 1-Ni. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

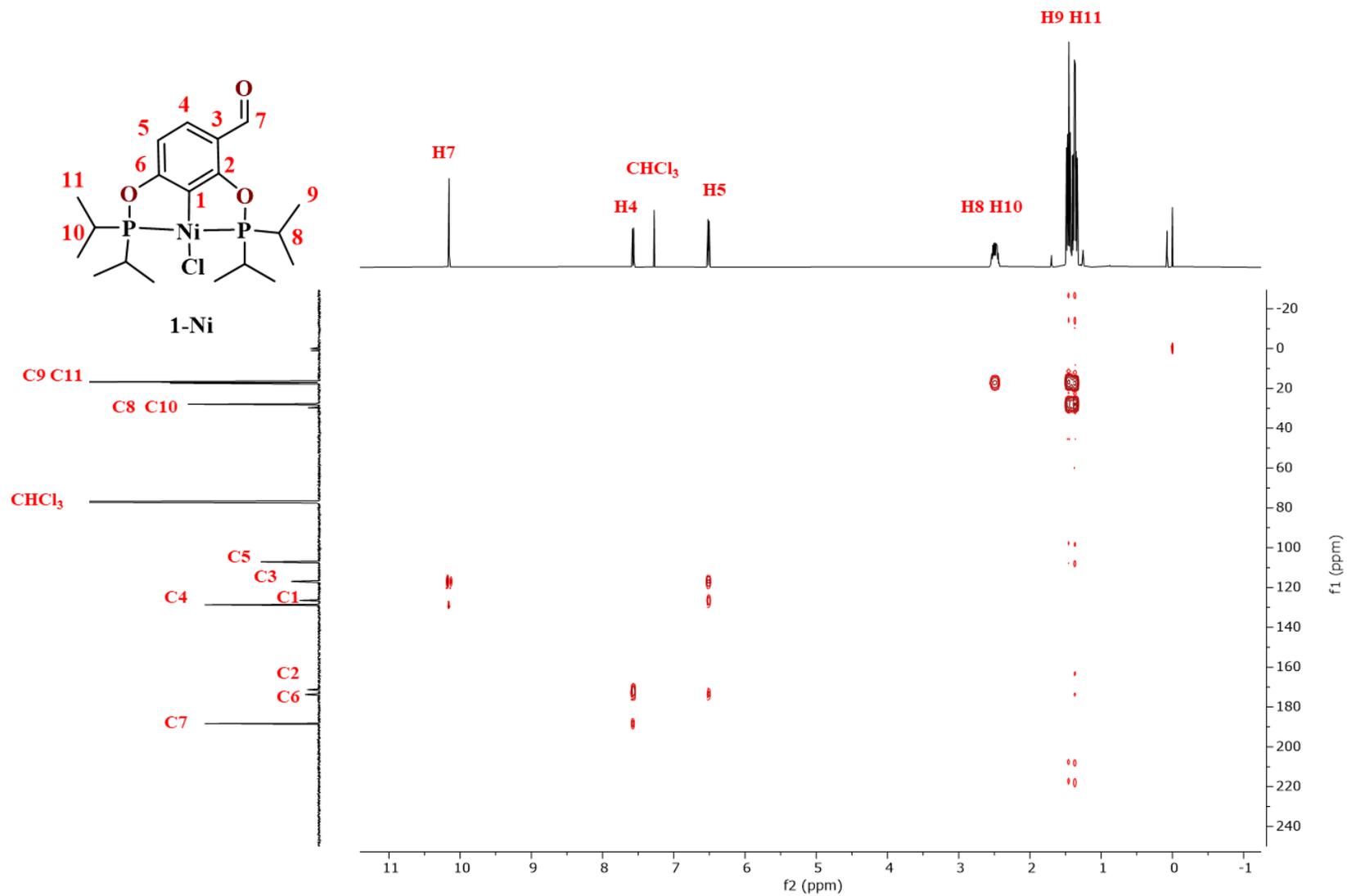


Figura 85. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **1-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

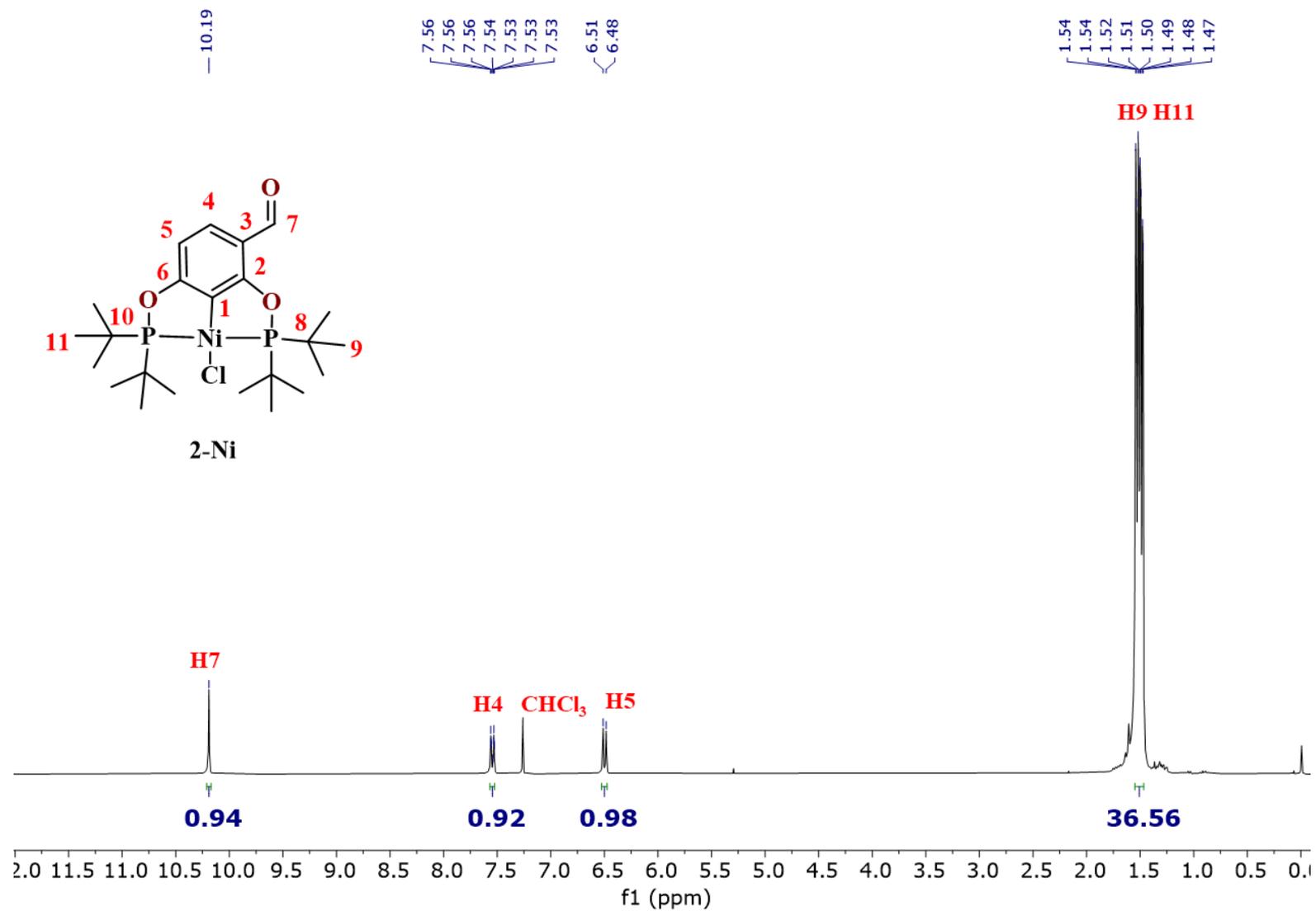


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **2-Ni**. CDCl₃, 25°C, 300 MHz.

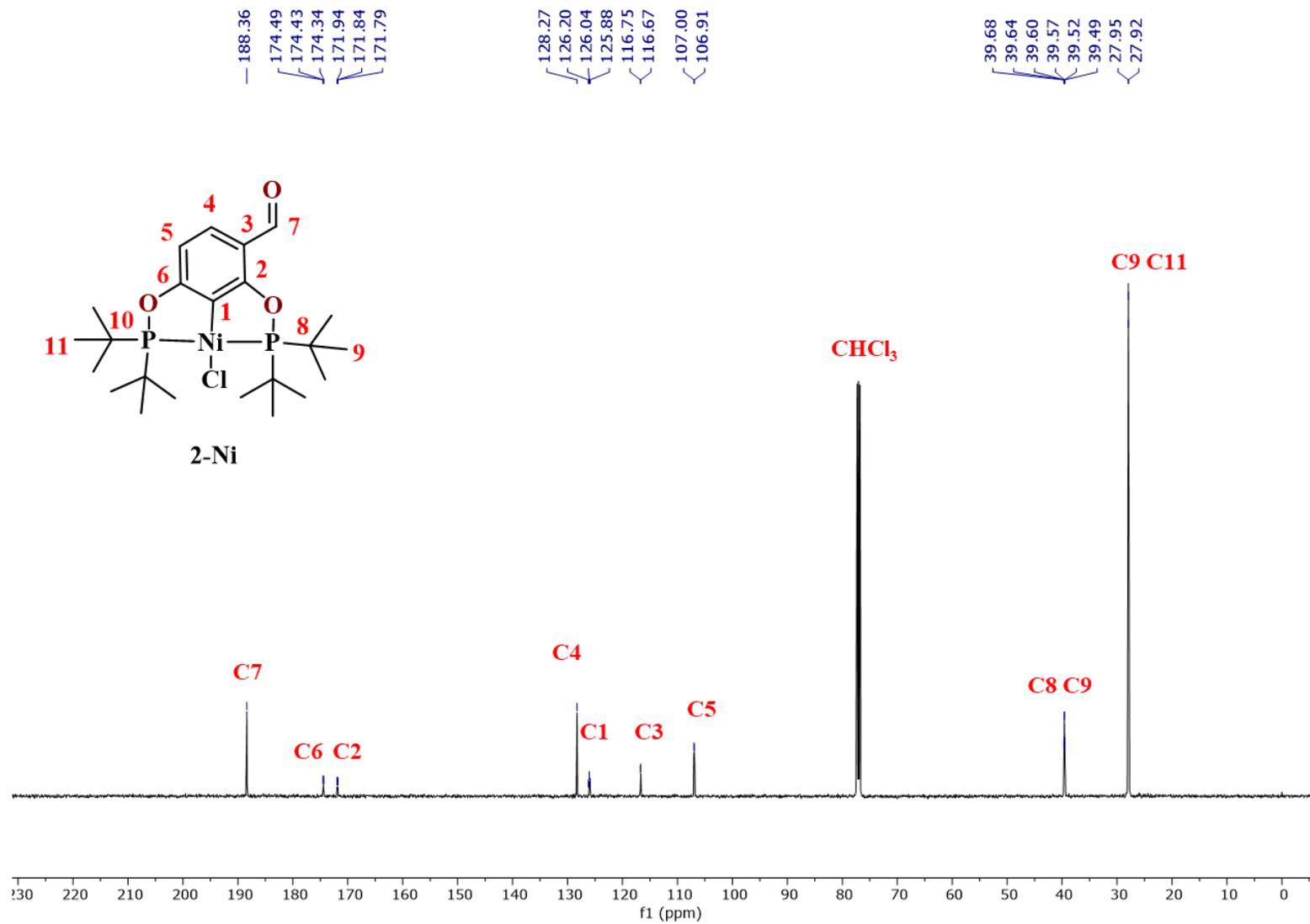


Figura 87. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 125.76 MHz.

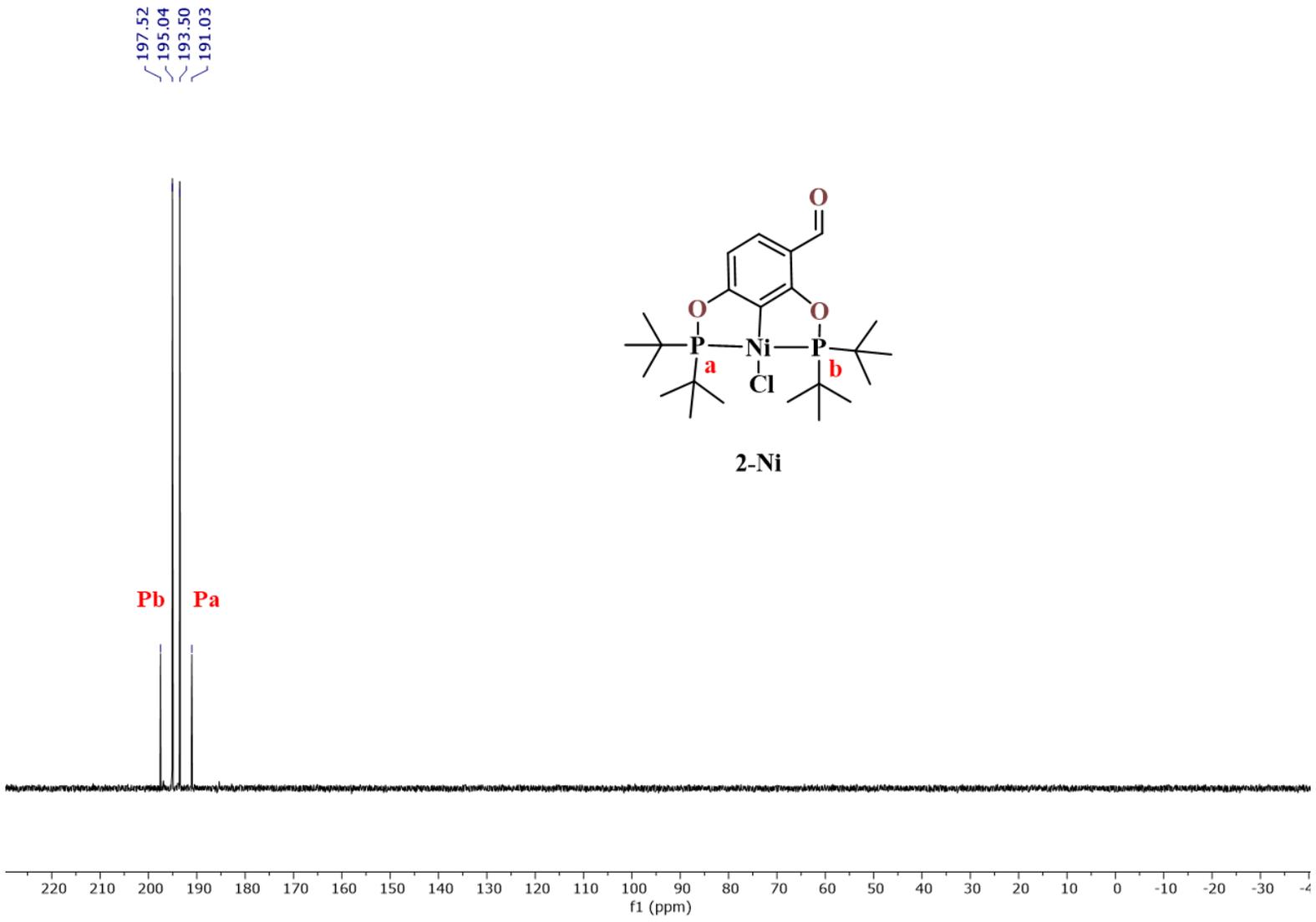


Figura 88. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 121.65 MHz.

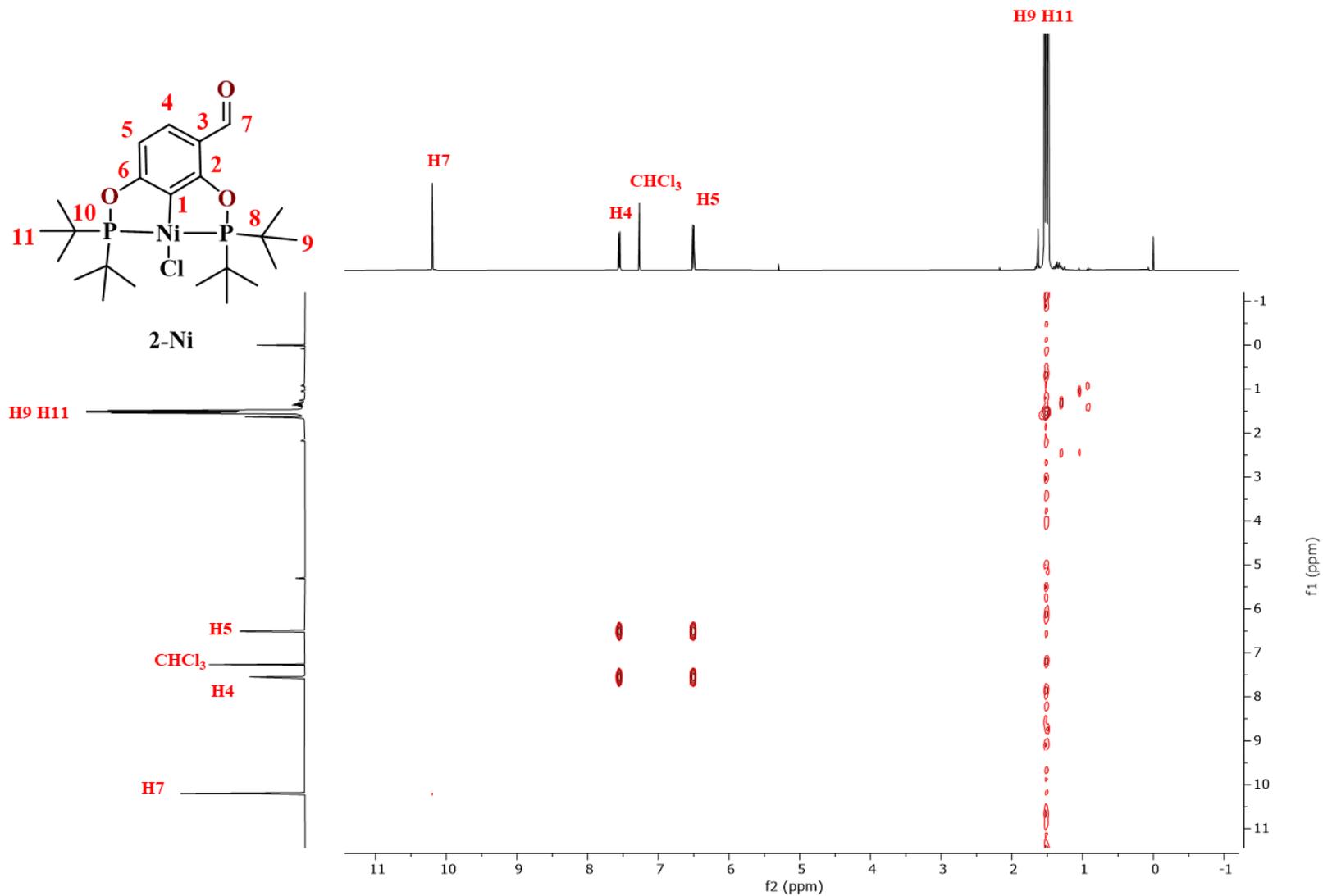


Figura 89. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **2-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

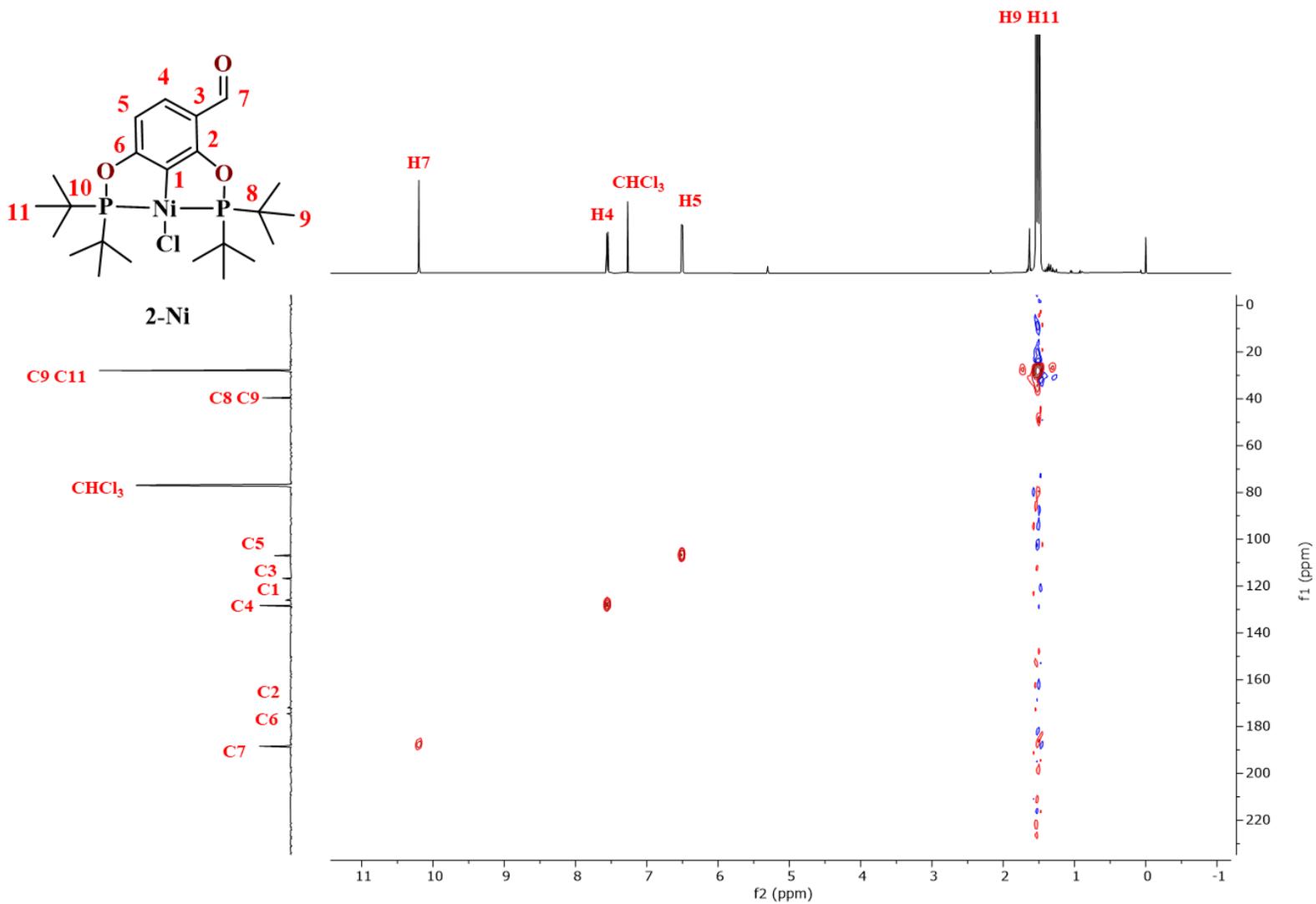


Figura 90. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [¹H-¹³C] del compuesto **2-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

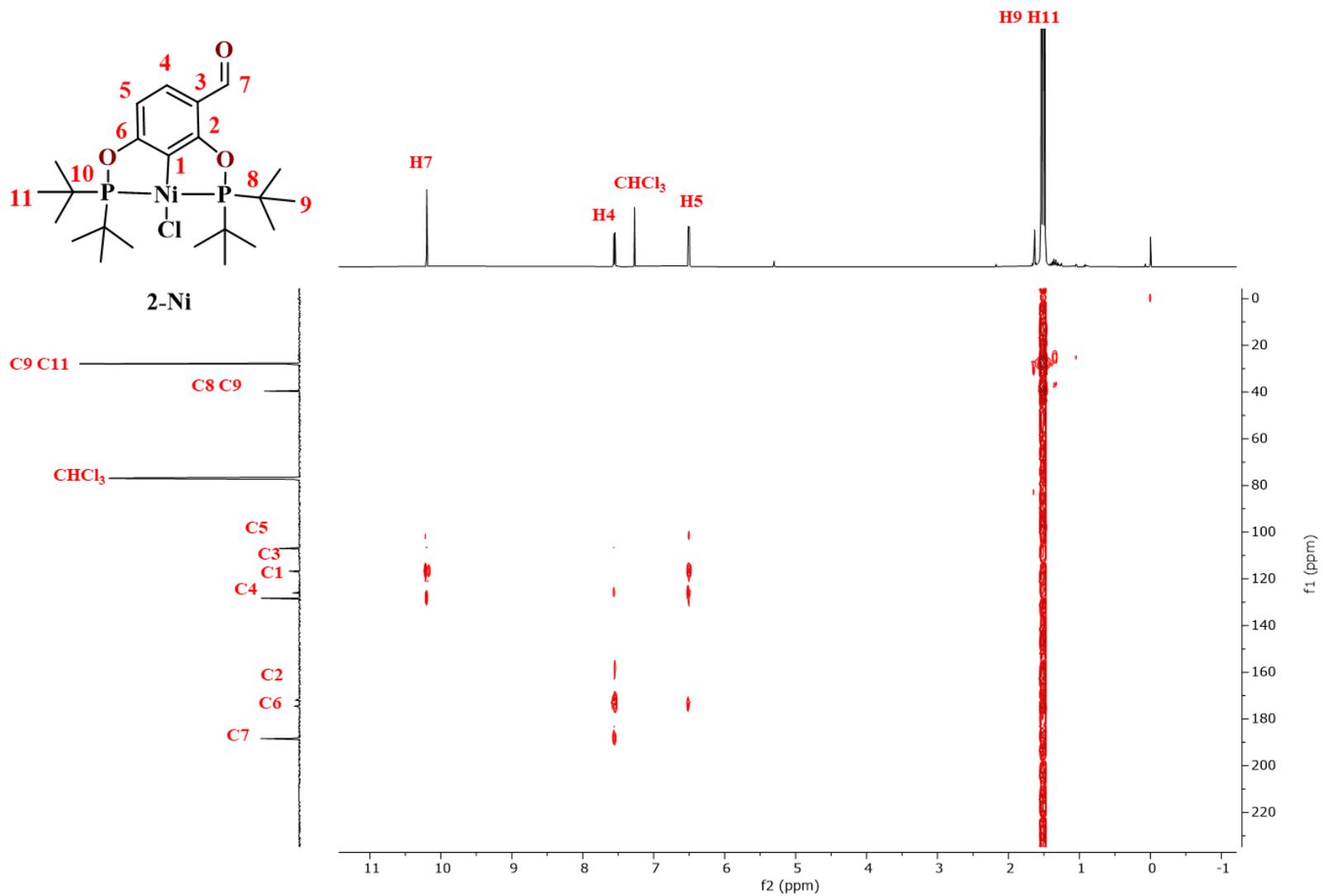


Figura 91. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **2-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

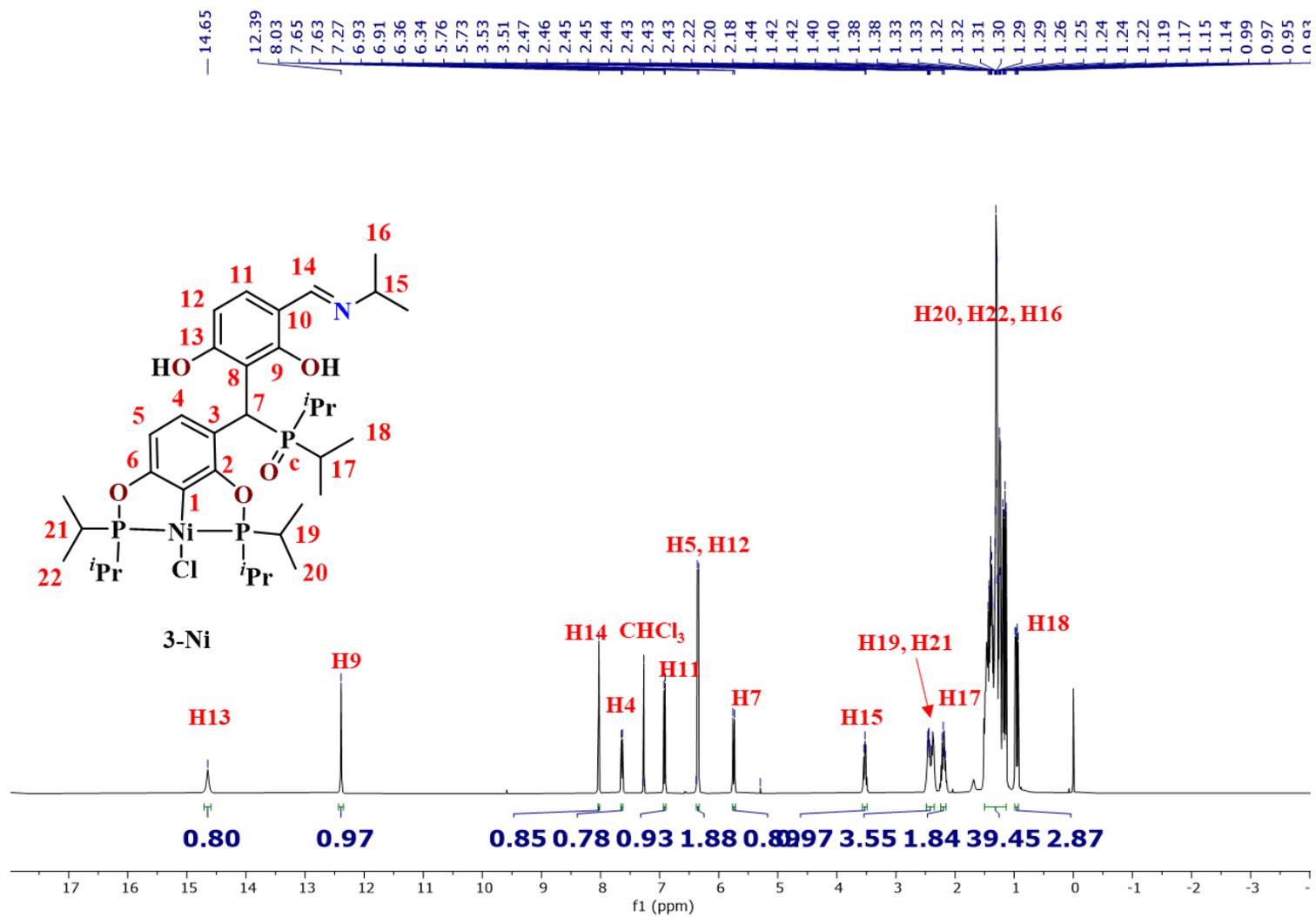


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 400 MHz.

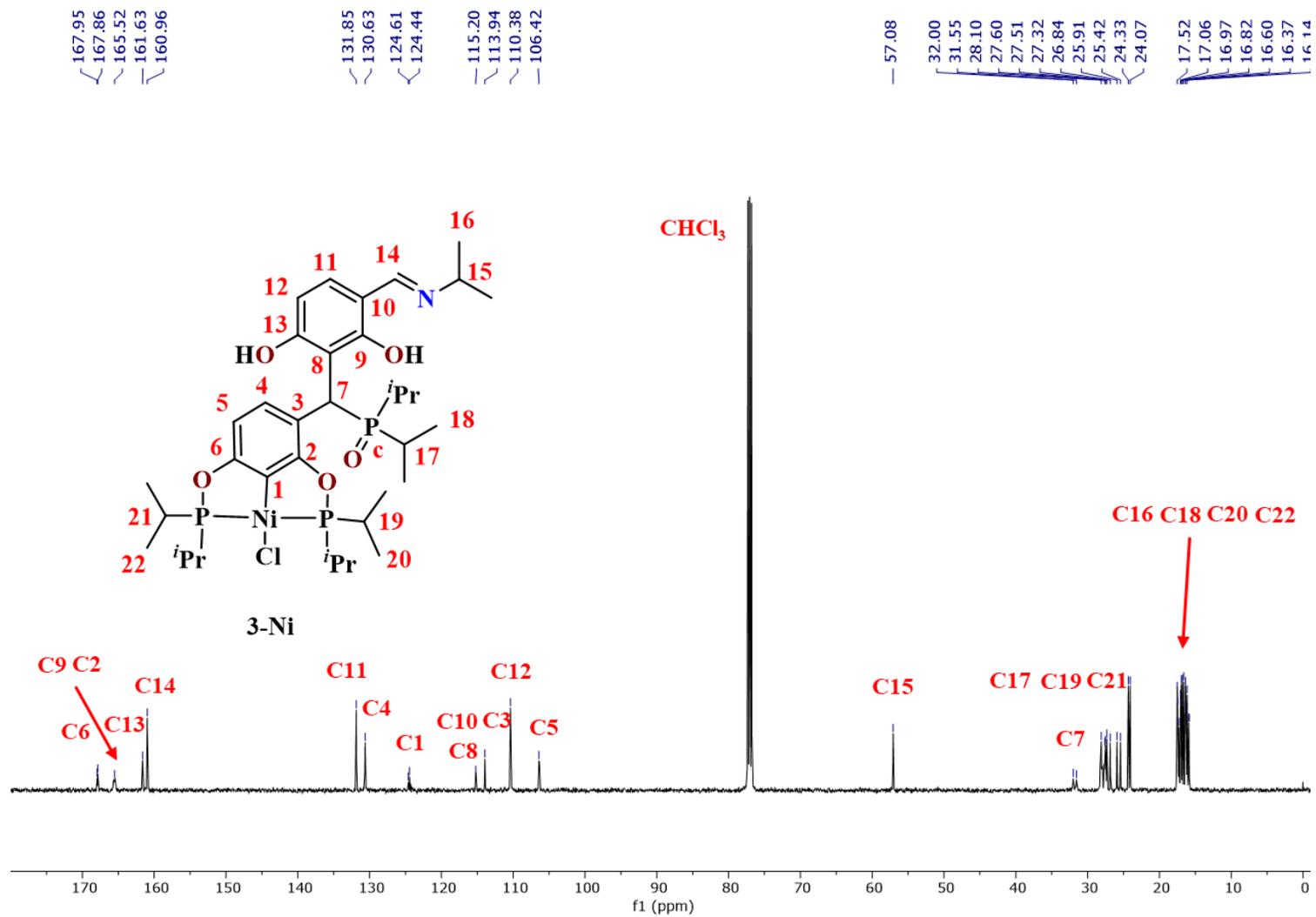


Figura 93. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

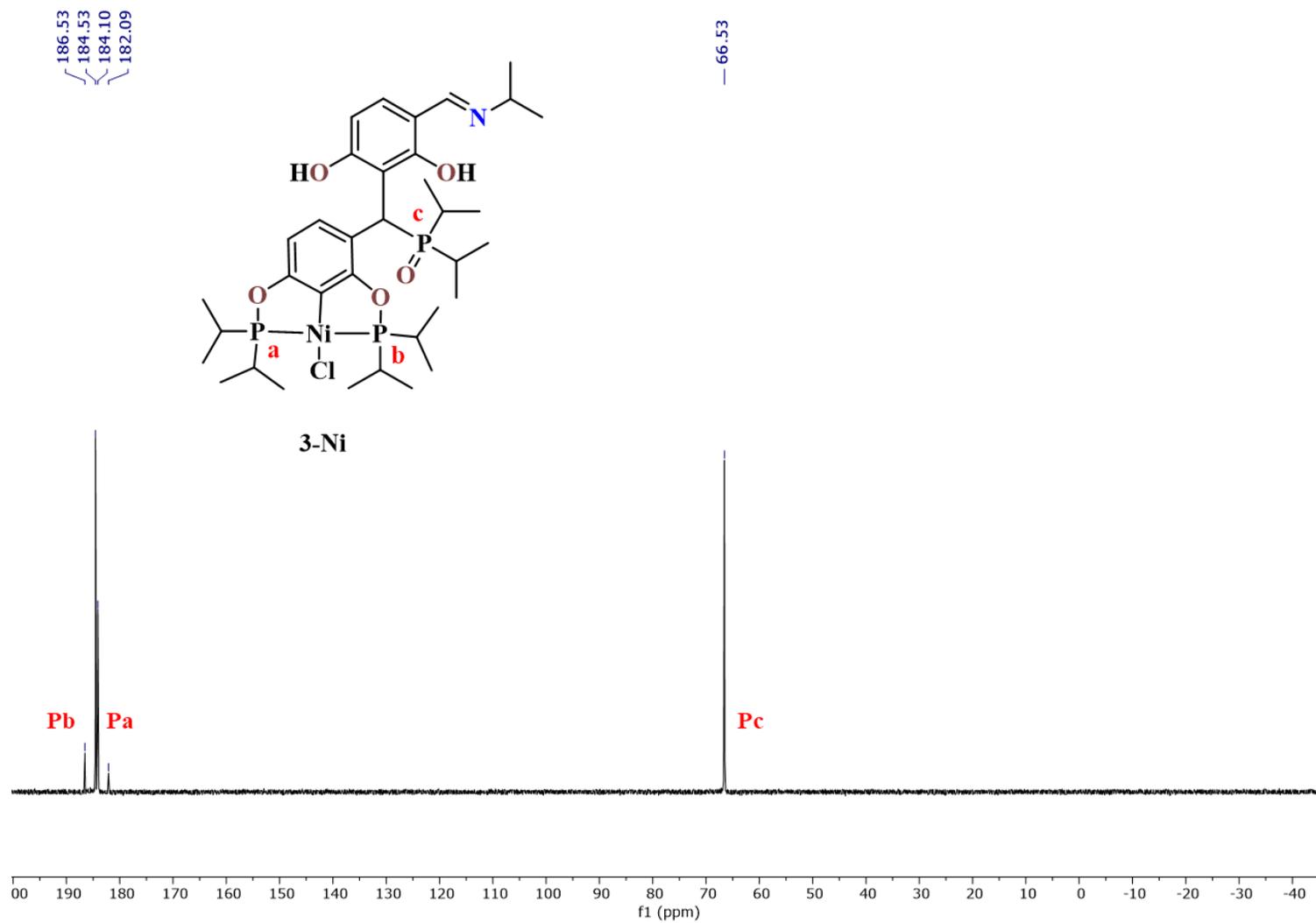


Figura 94. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 161.76 MHz.

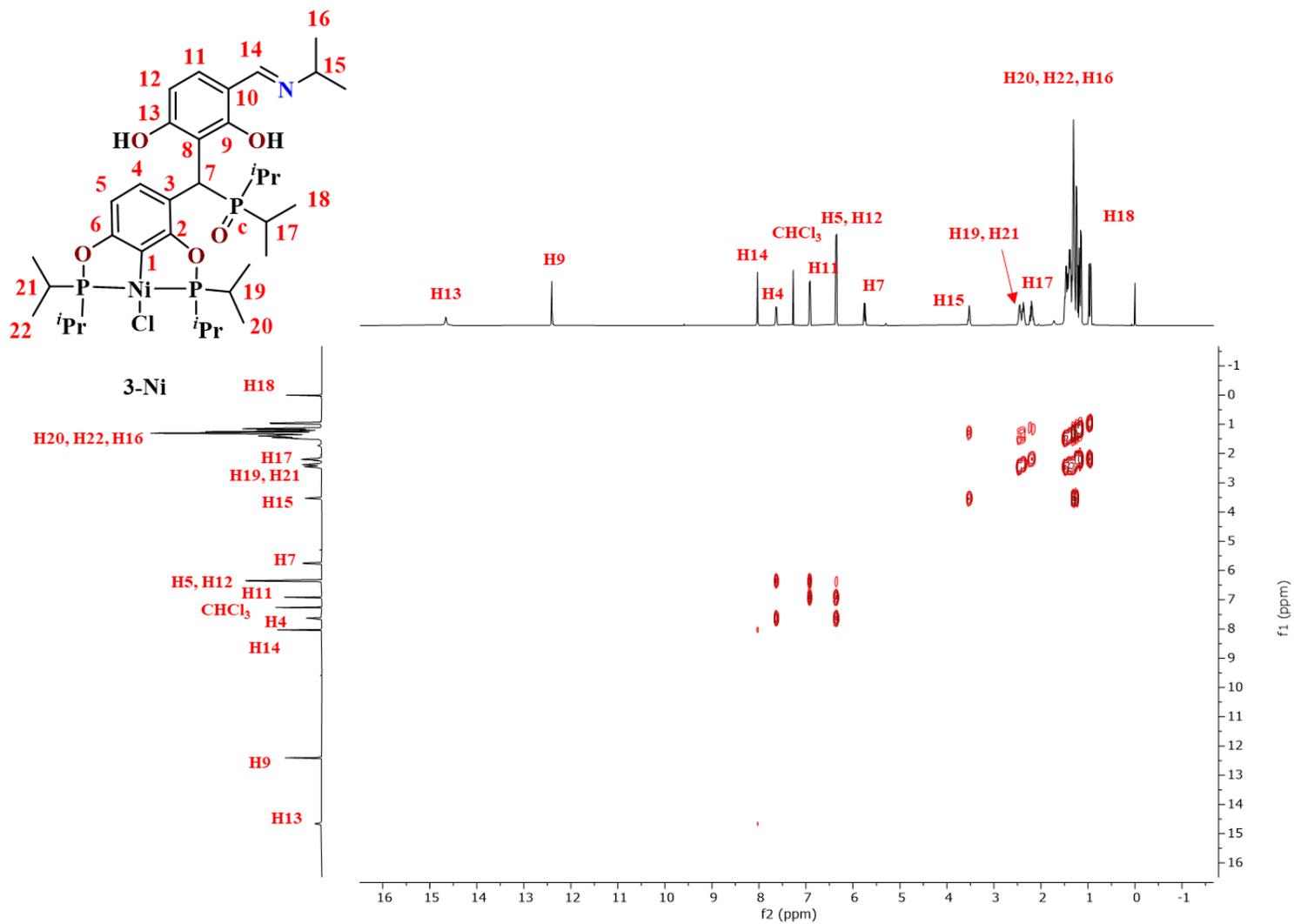


Figura 95. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500 MHz.

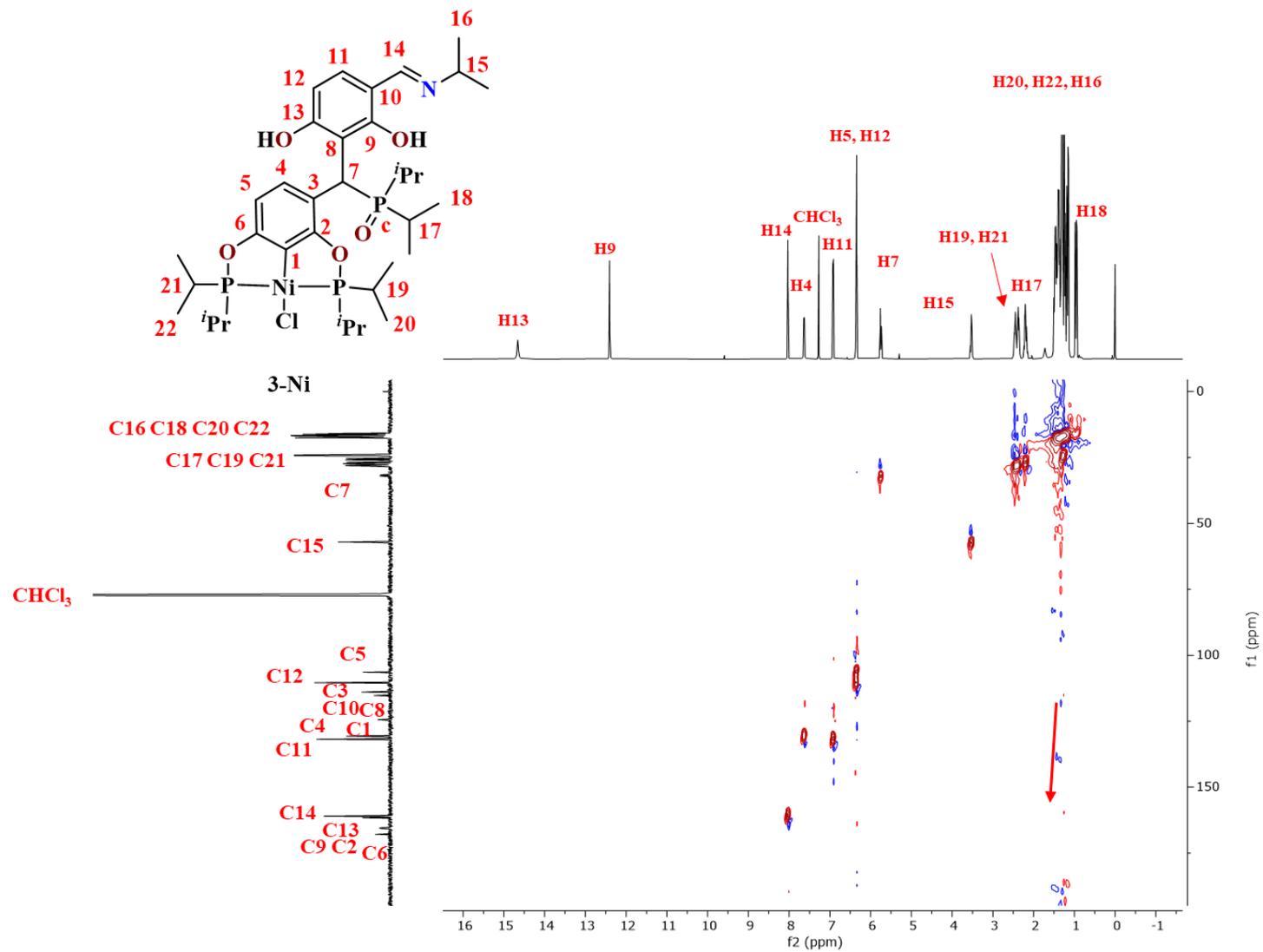


Figura 96. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **3-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500, 125.76 MHz.

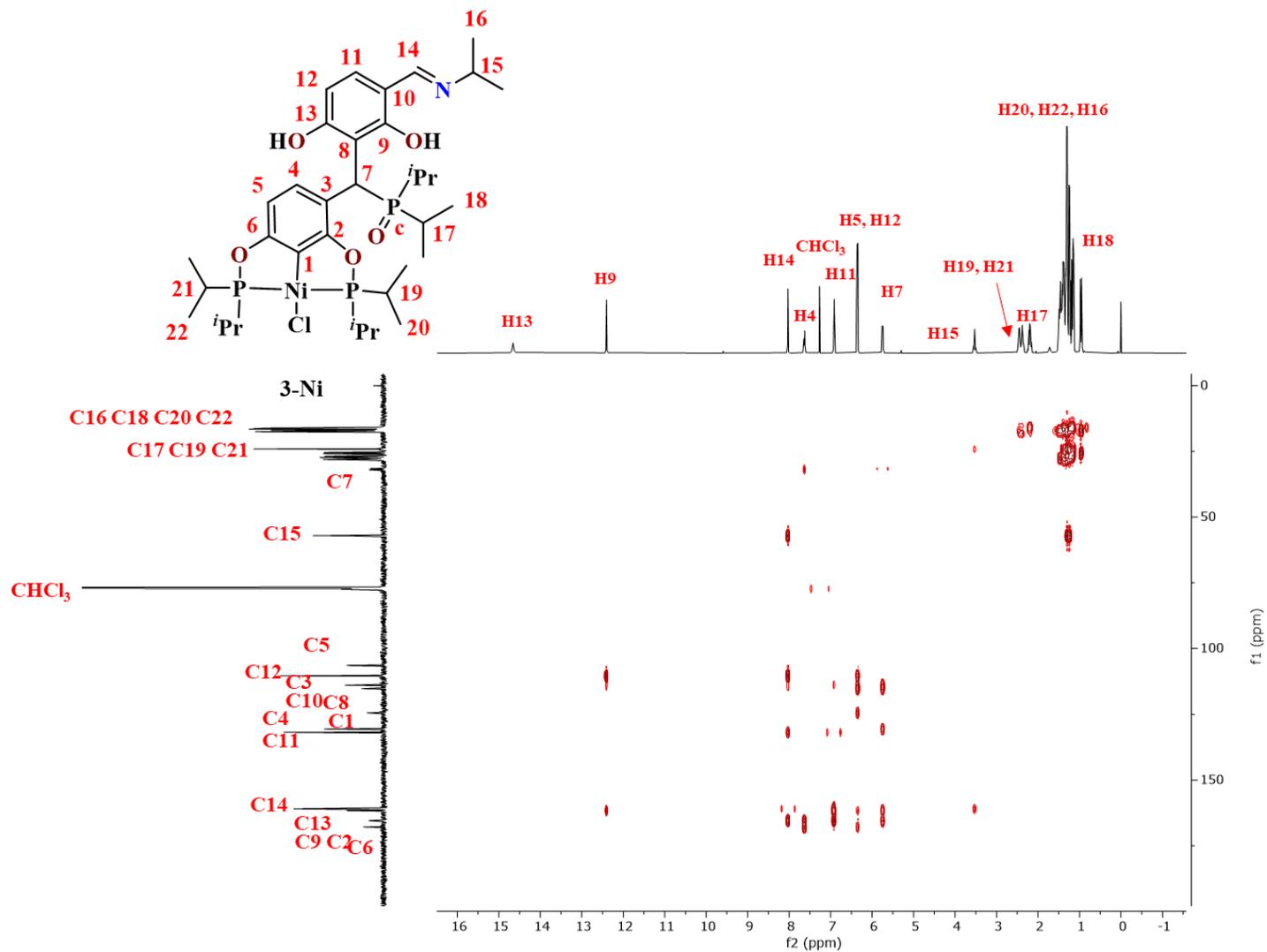


Figura 97. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [¹H-¹³C] del compuesto **3-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

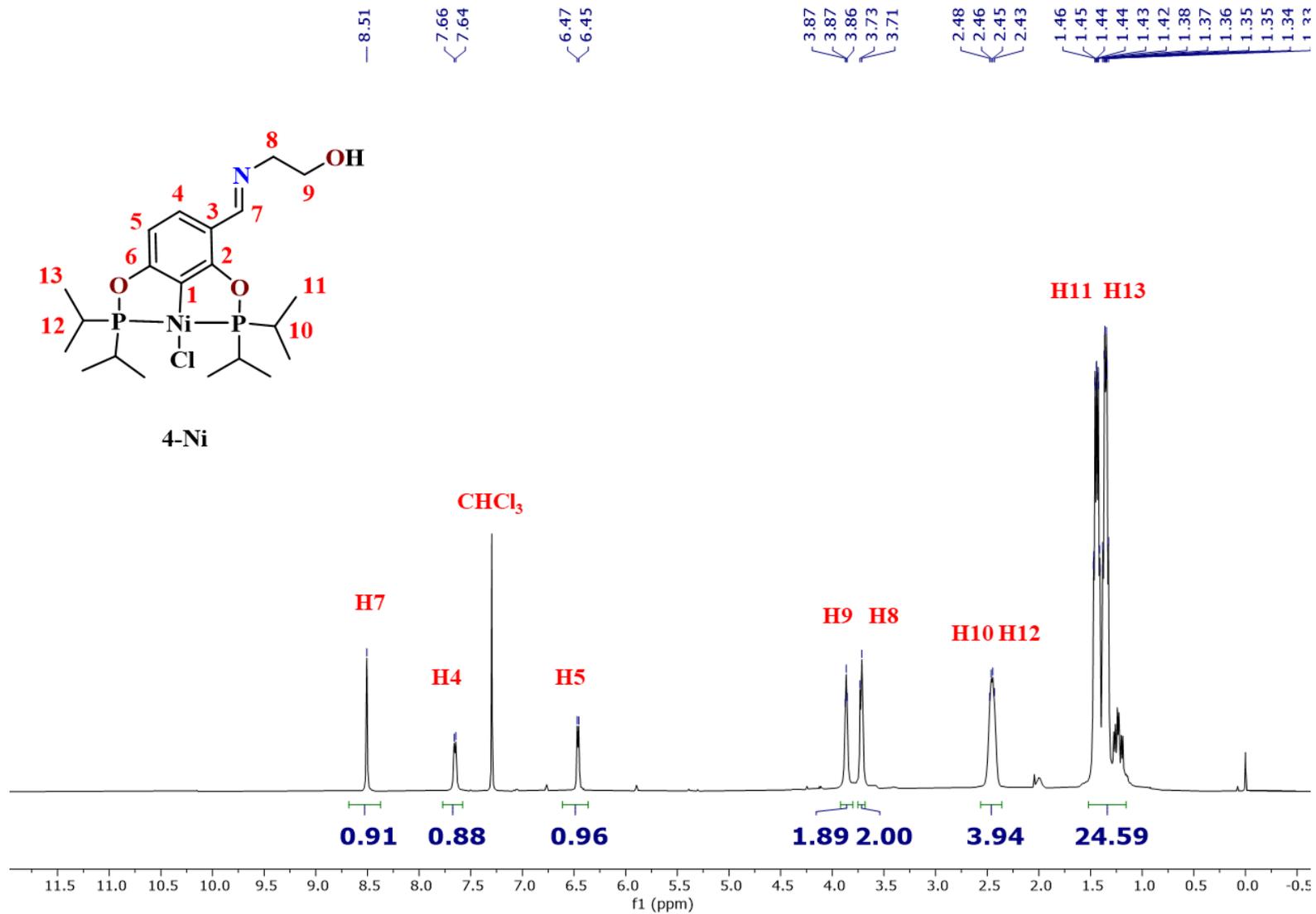


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **4-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

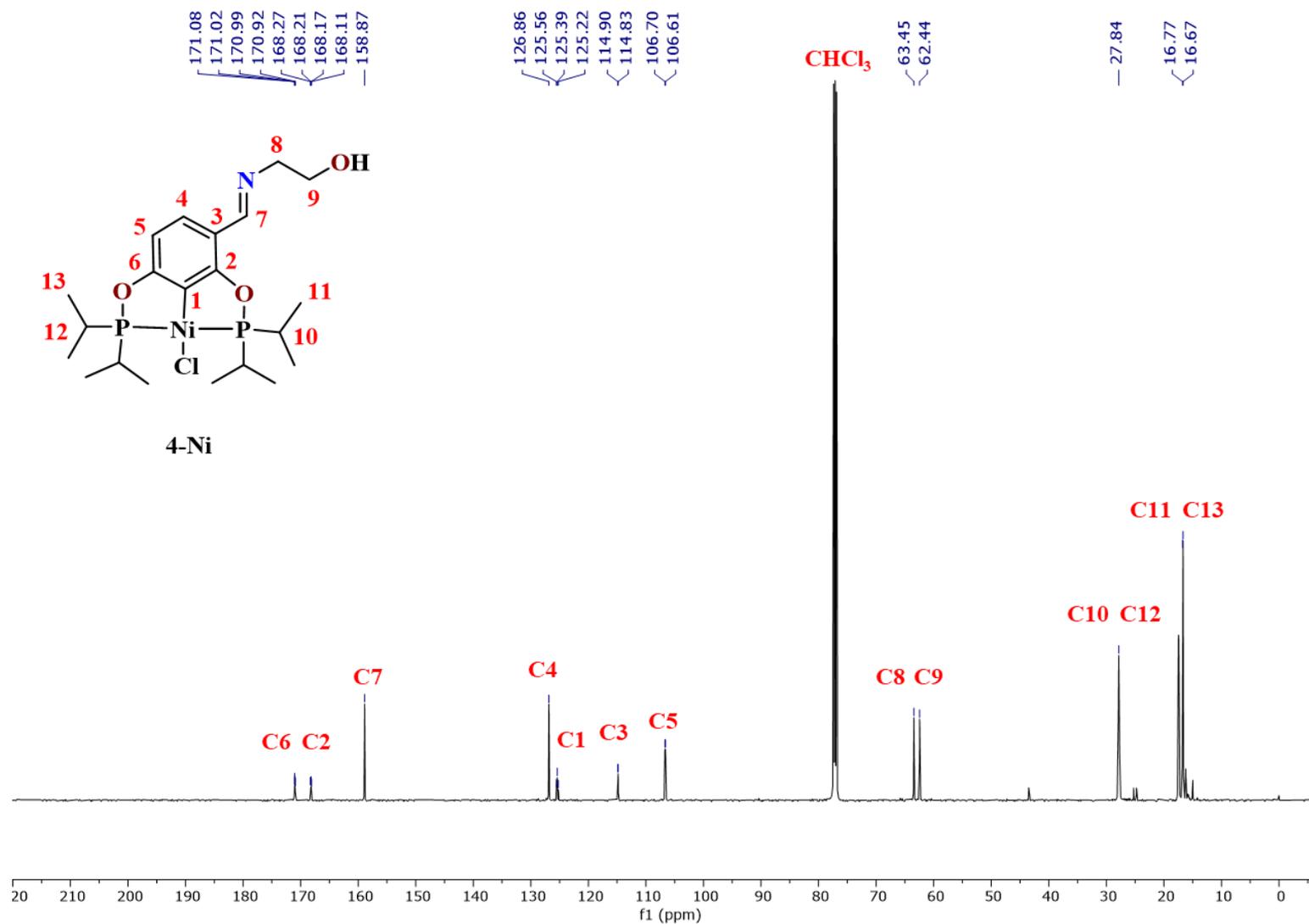


Figura 99. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **4-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

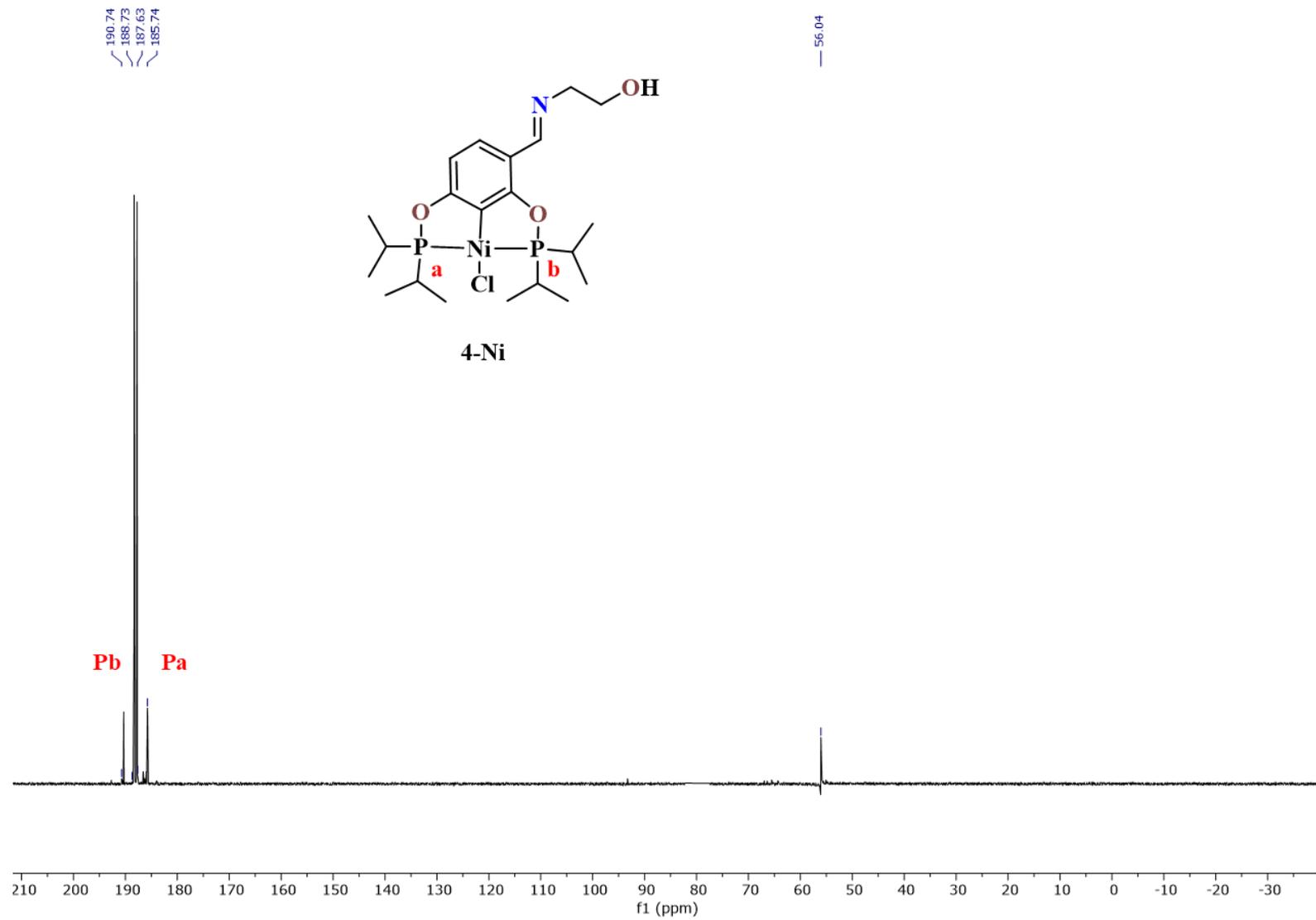


Figura 100. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **4-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 161.97 MHz.

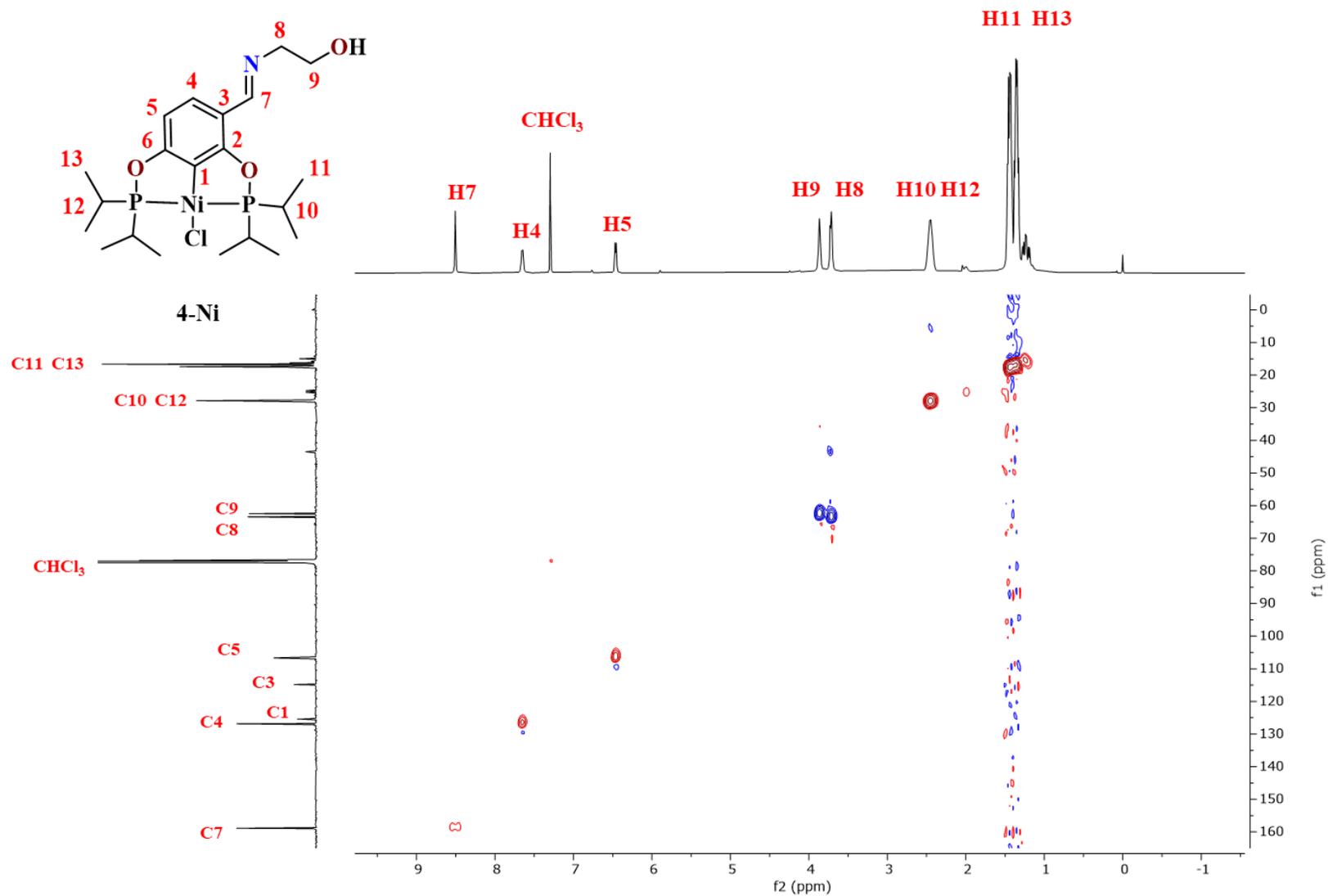


Figura 102. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **4-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

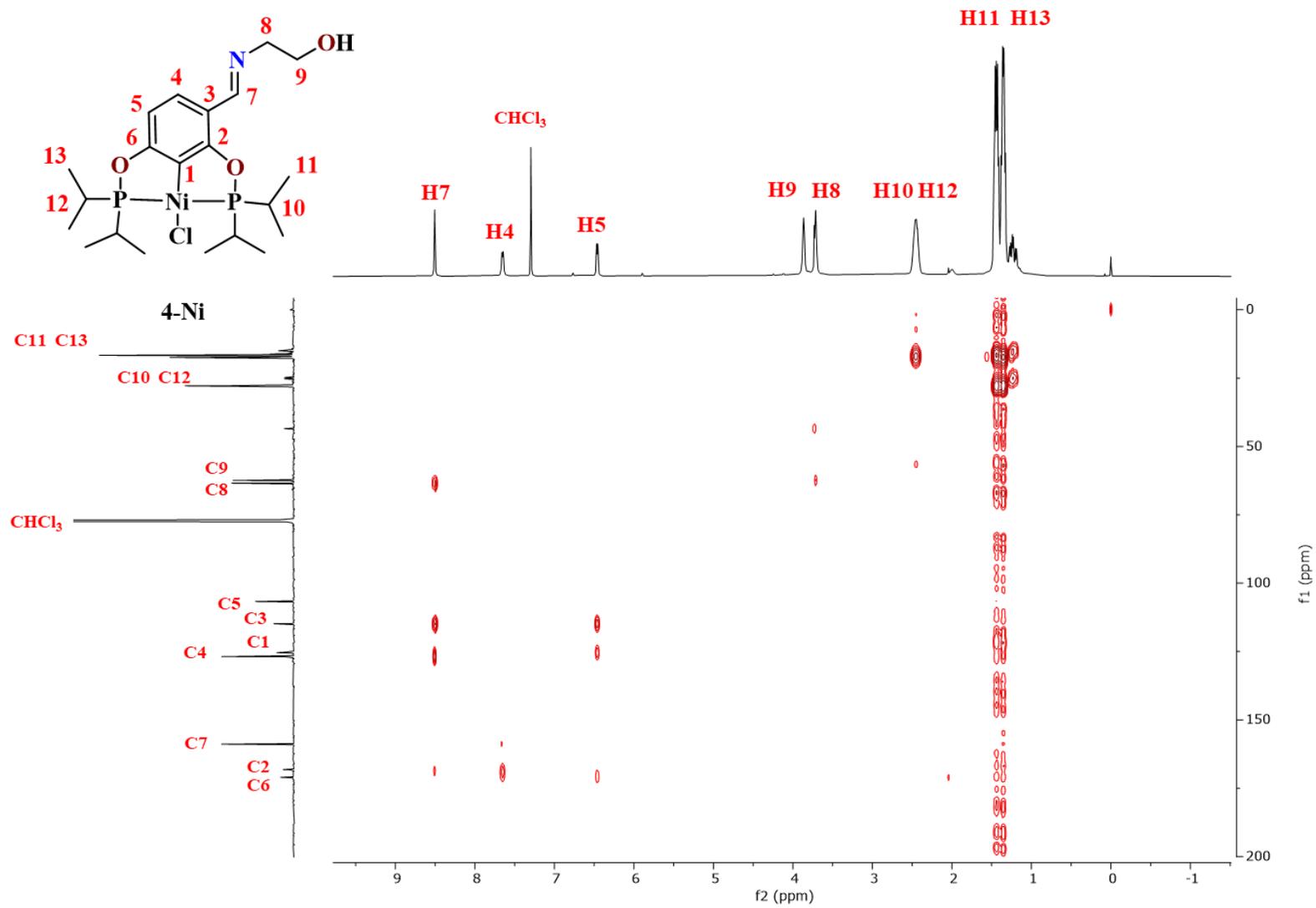


Figura 103. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **4-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500, 125.76 MHz.

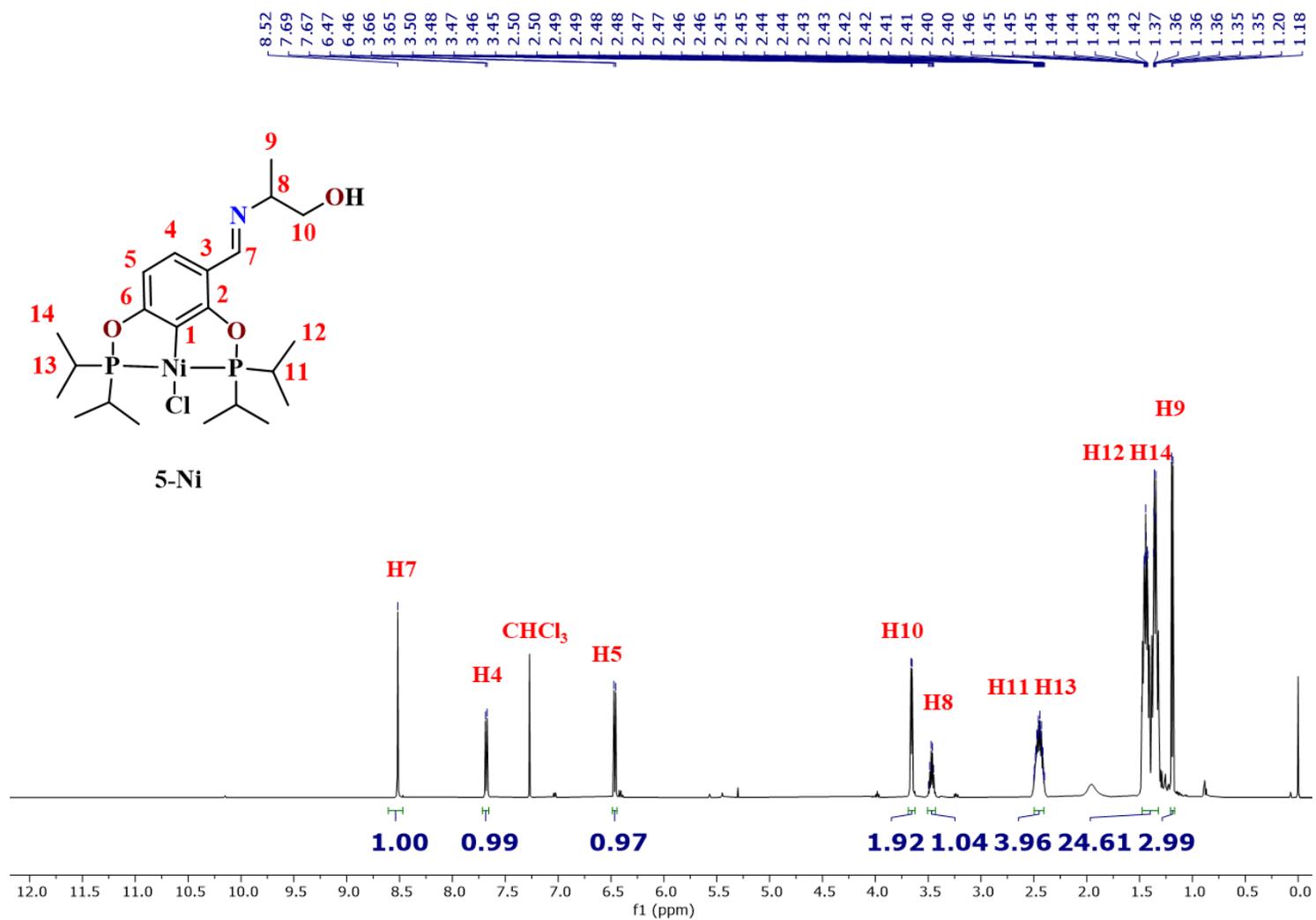


Figura 104. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

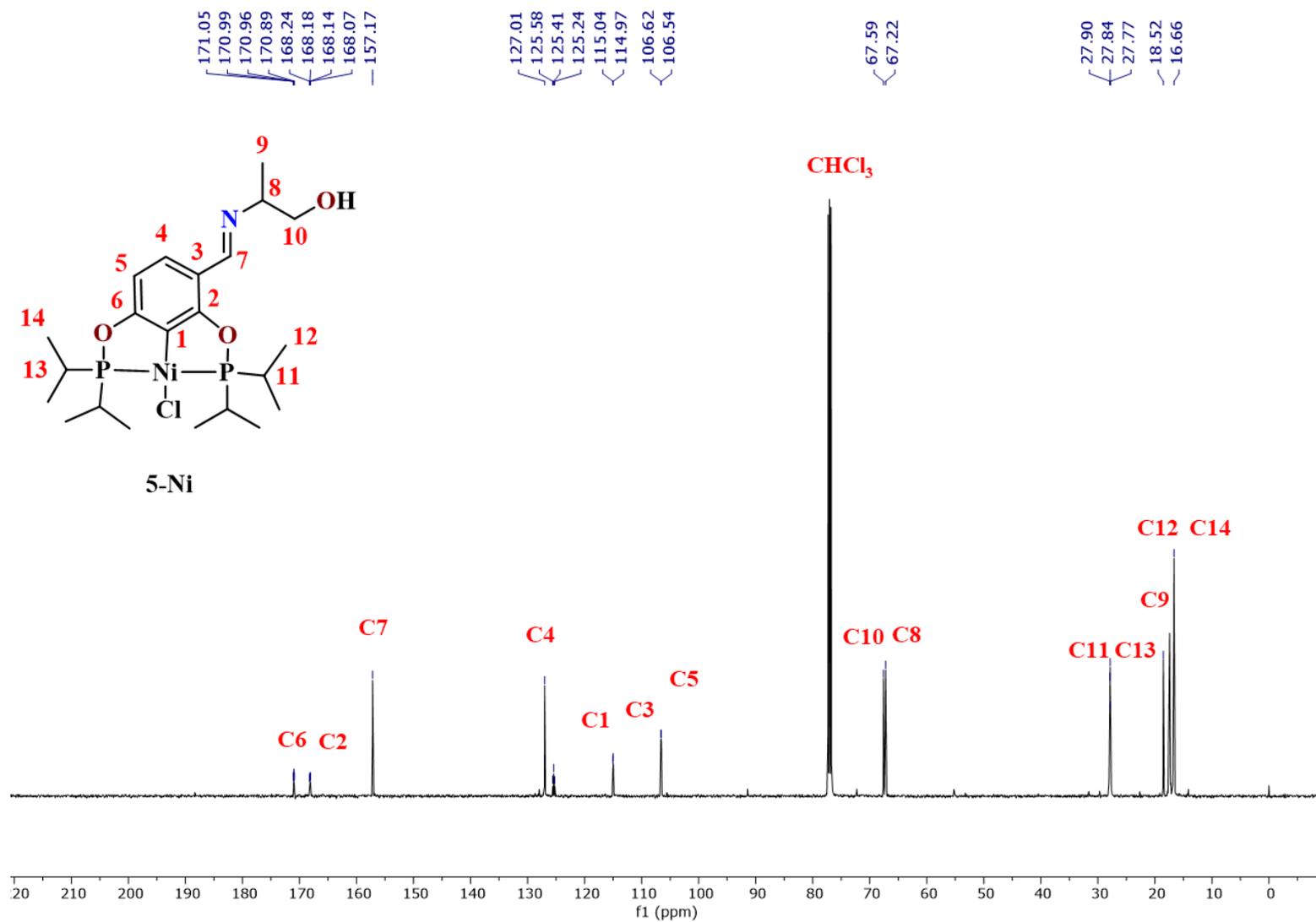


Figura 105. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

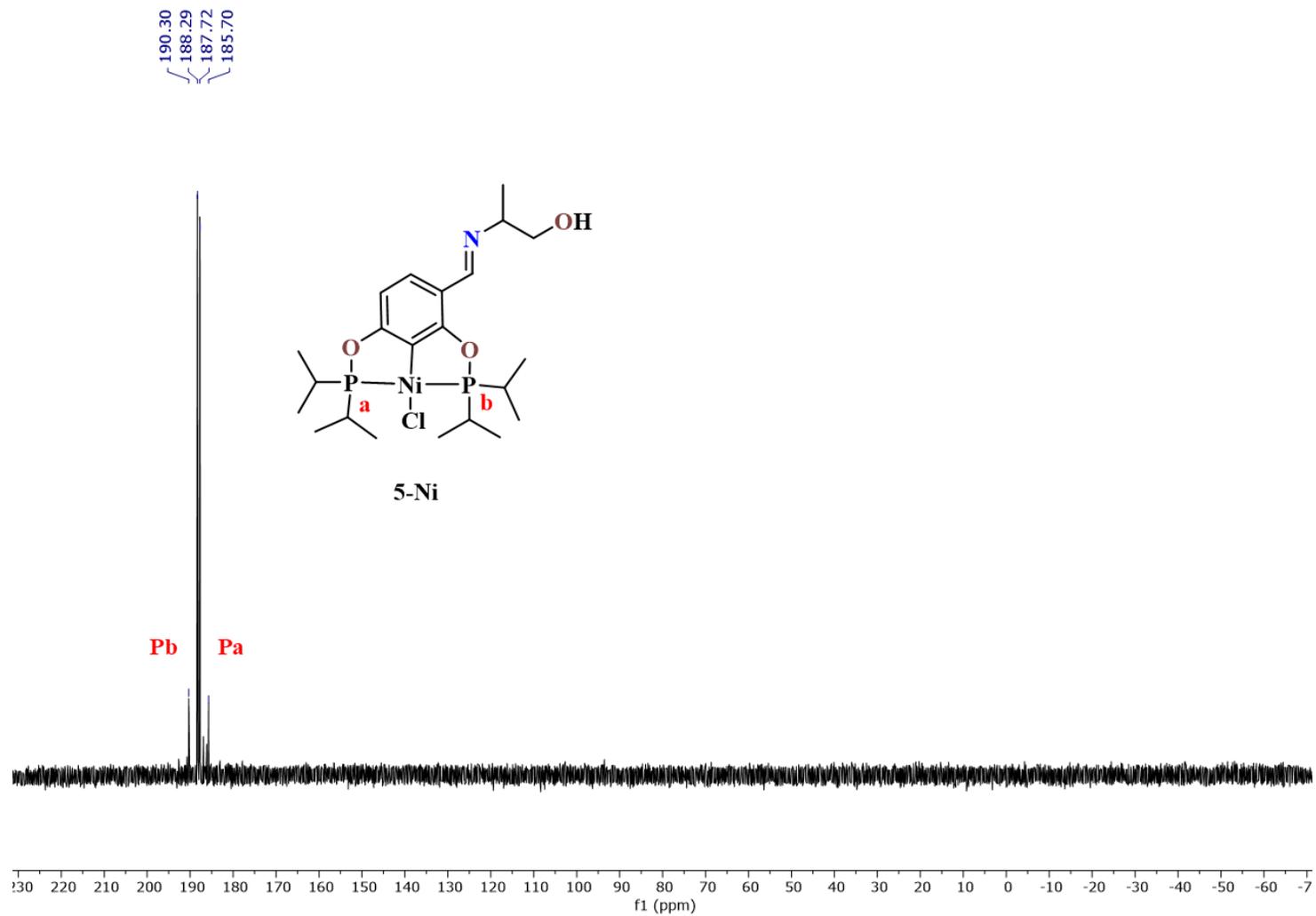


Figura 106. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **5-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 161.65 MHz.

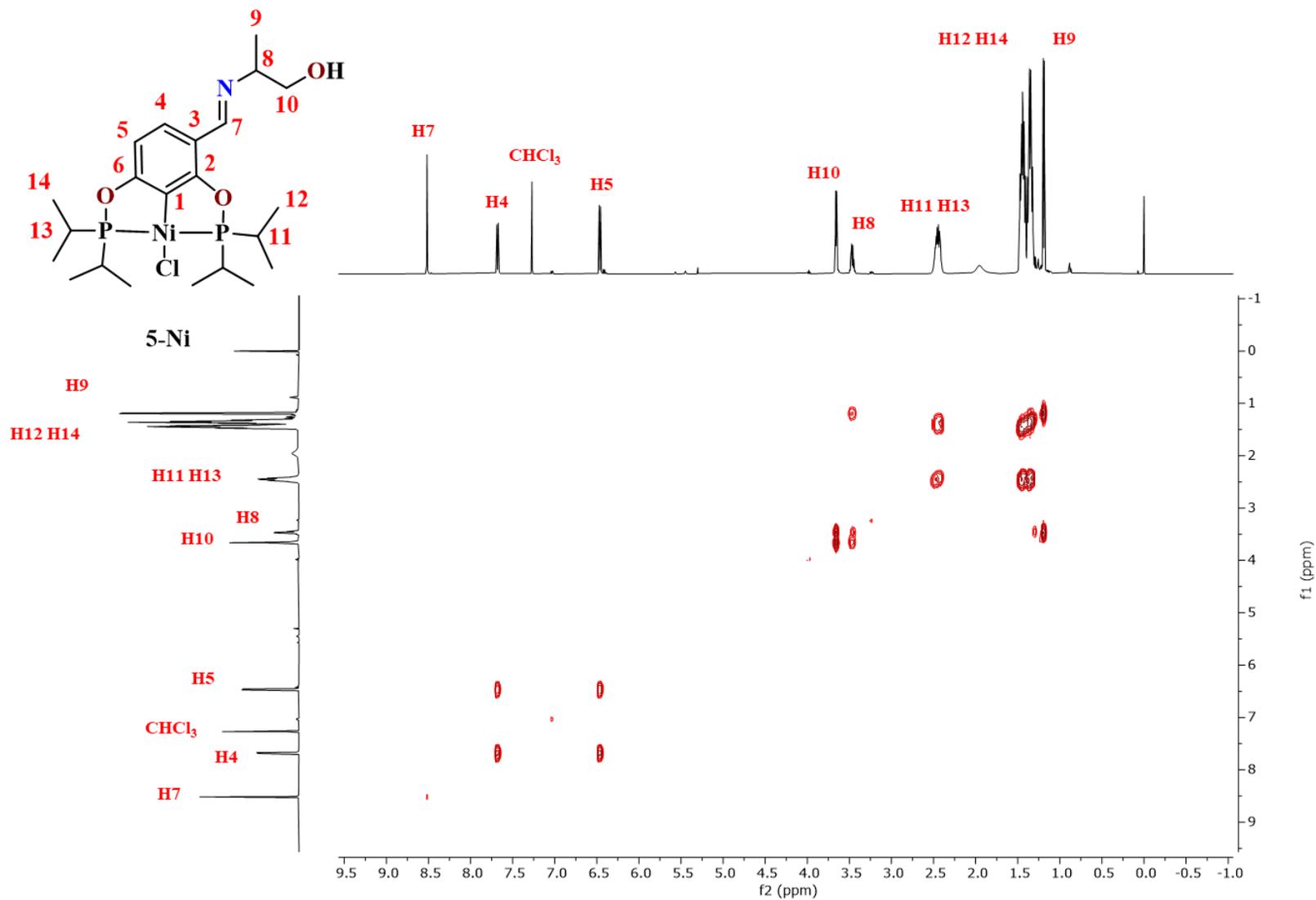


Figura 107. Espectro de correlación heteronuclear COSY [¹H-¹H] del compuesto **5-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

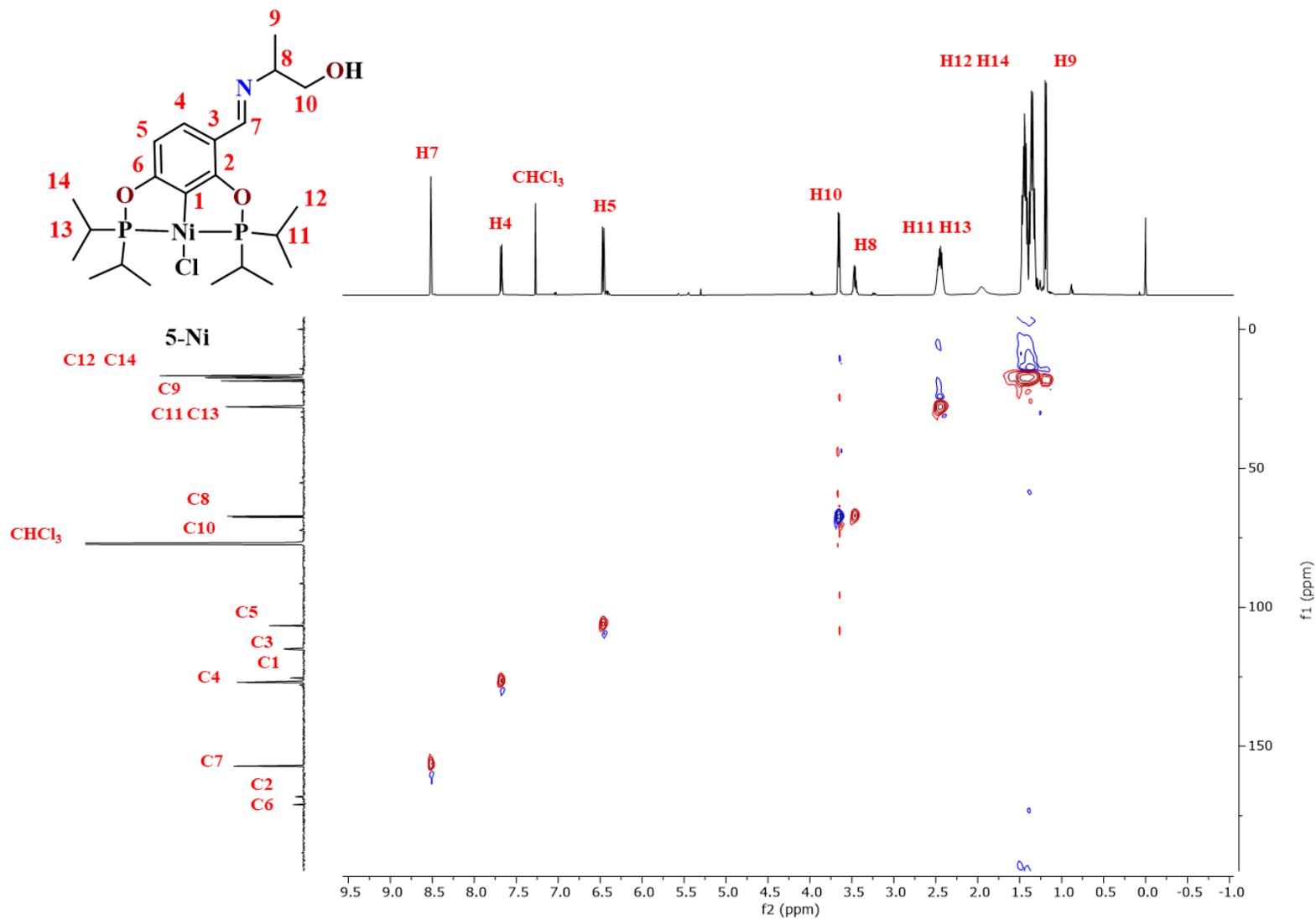


Figura 108. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **5-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

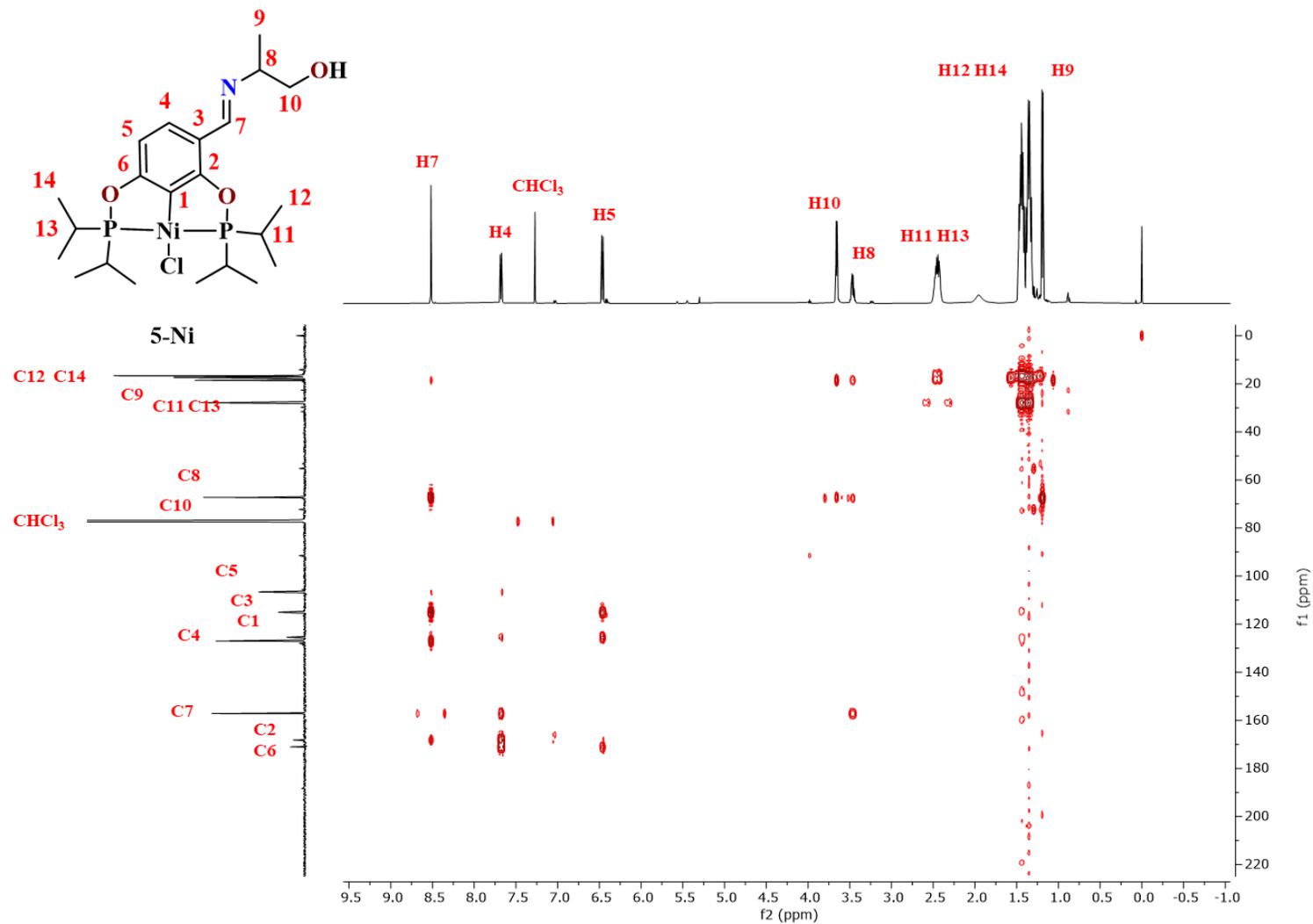


Figura 109. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **5-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500, 125.76 MHz.

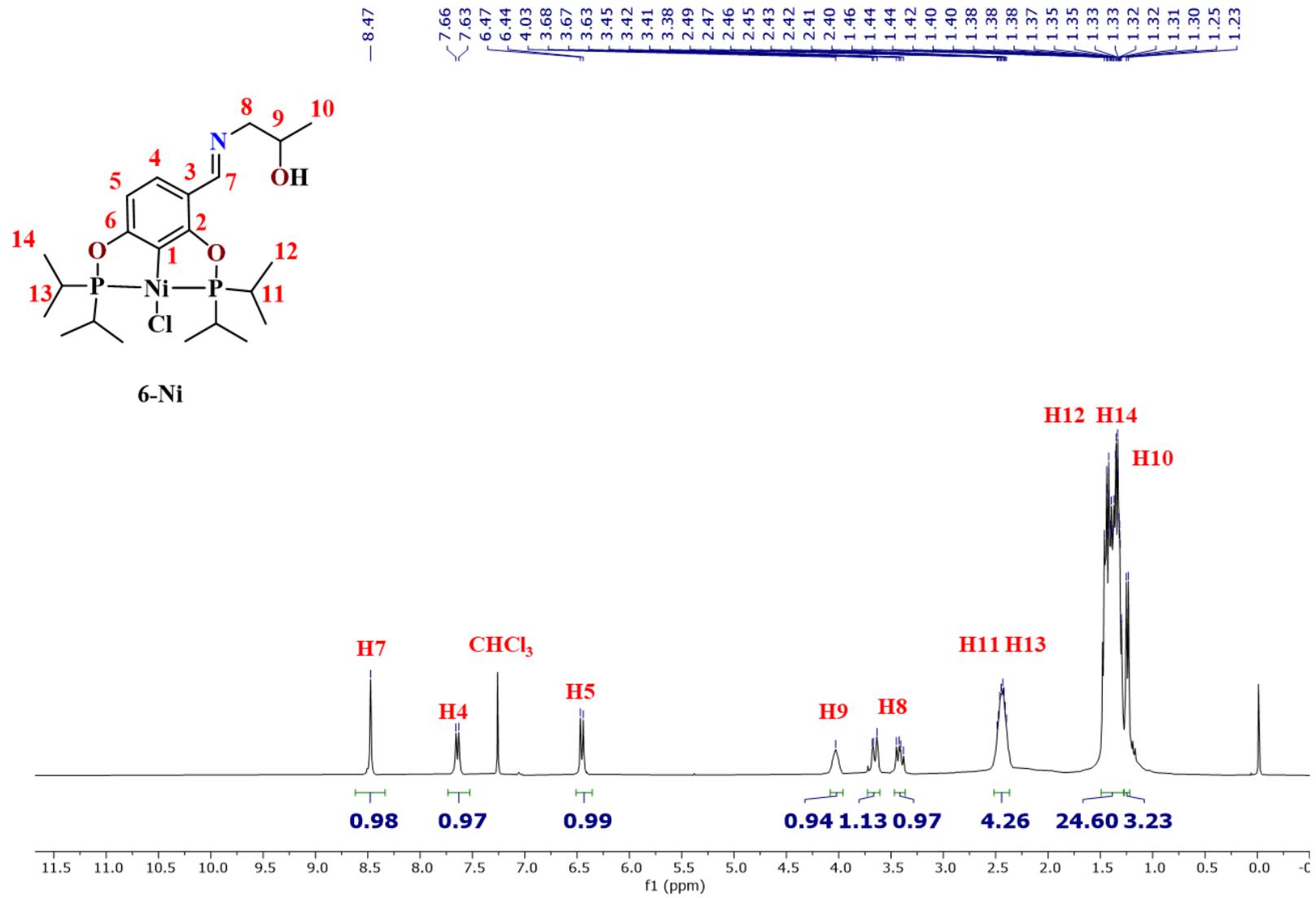


Figura 110. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **6-Ni**. CDCl₃, 25°C, 300 MHz.

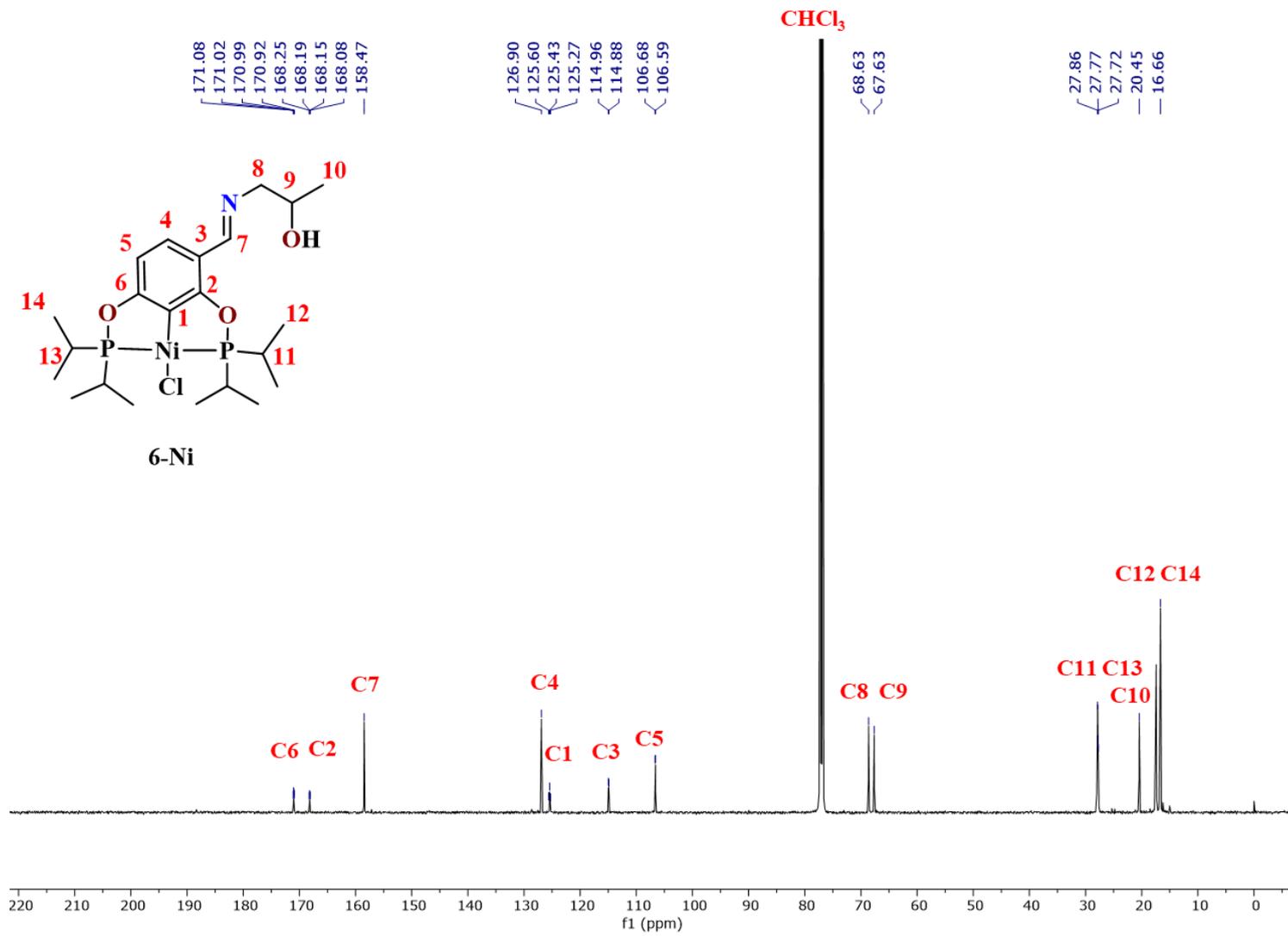


Figura 111. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **6-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

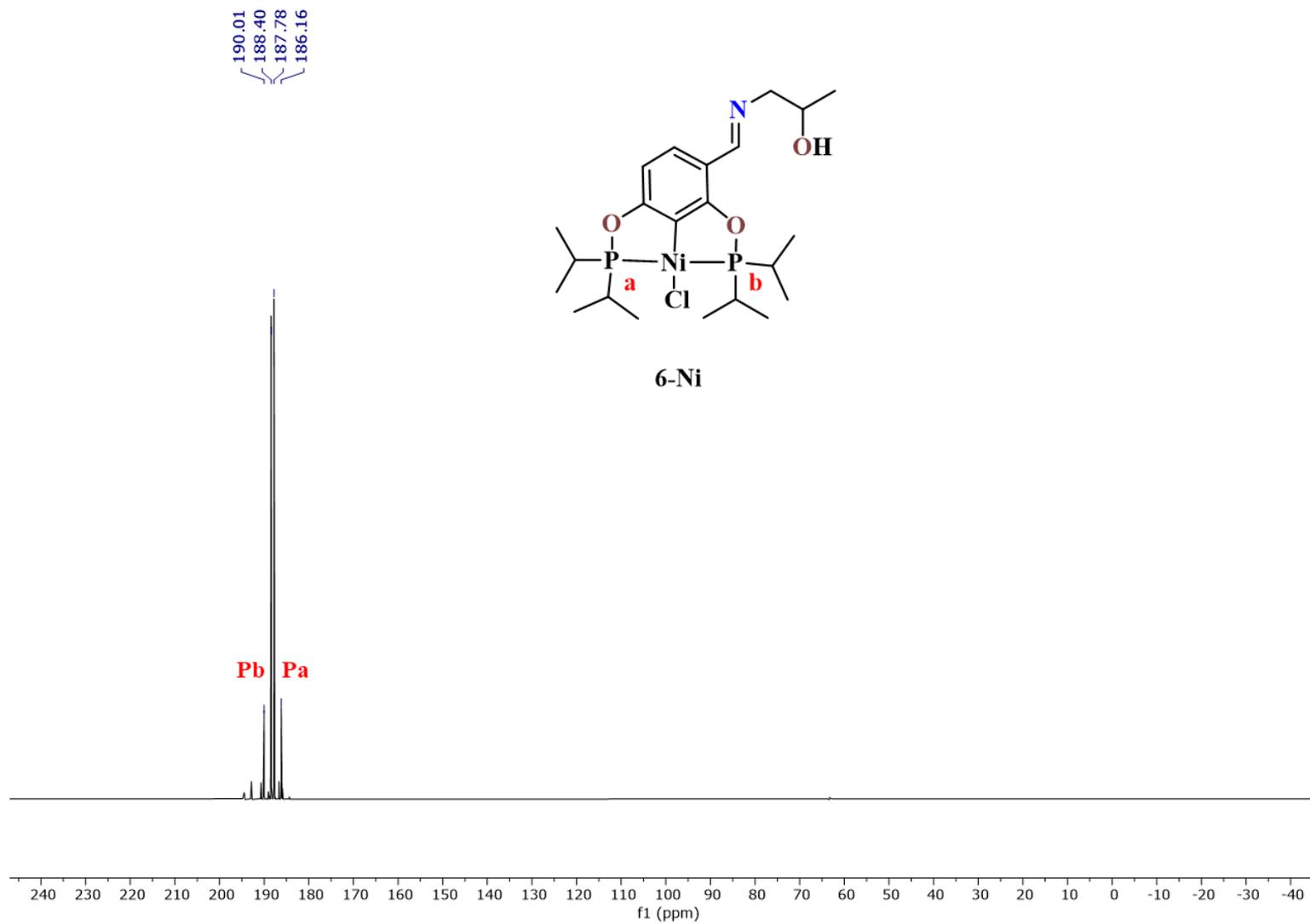


Figura 112. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **6-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 202.47 MHz.

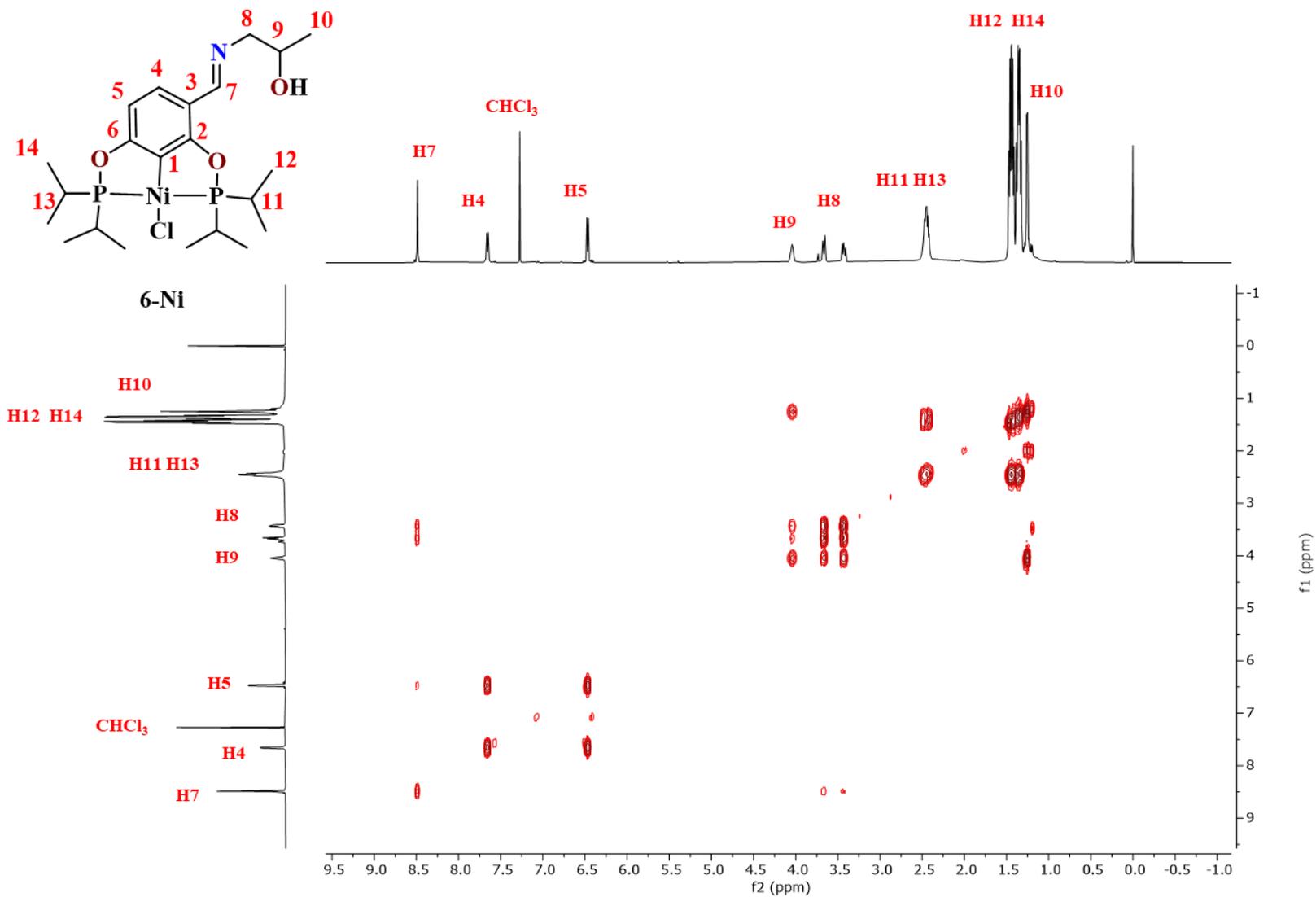


Figura 113. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **6-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500 MHz.

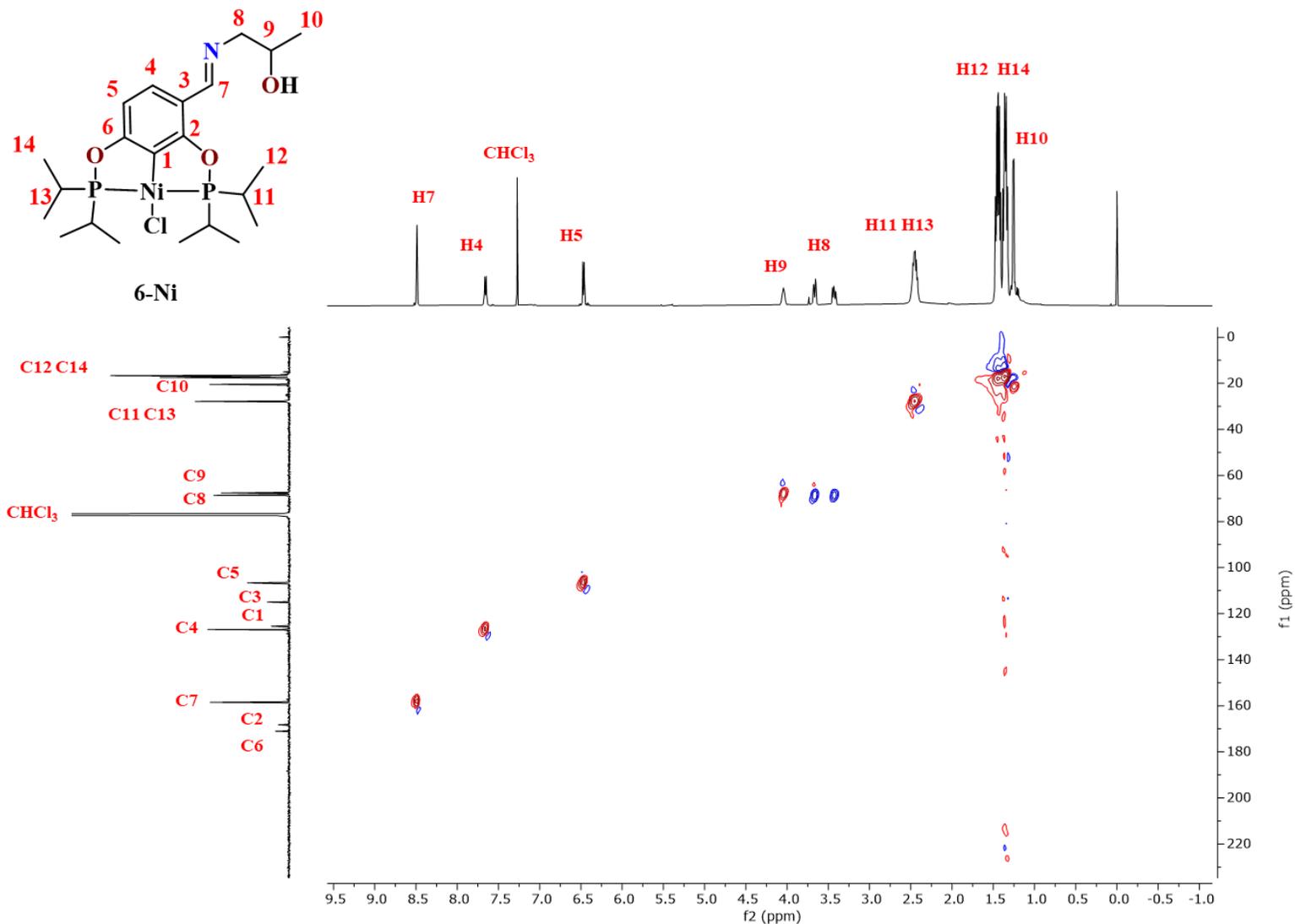


Figura 114. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **6-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

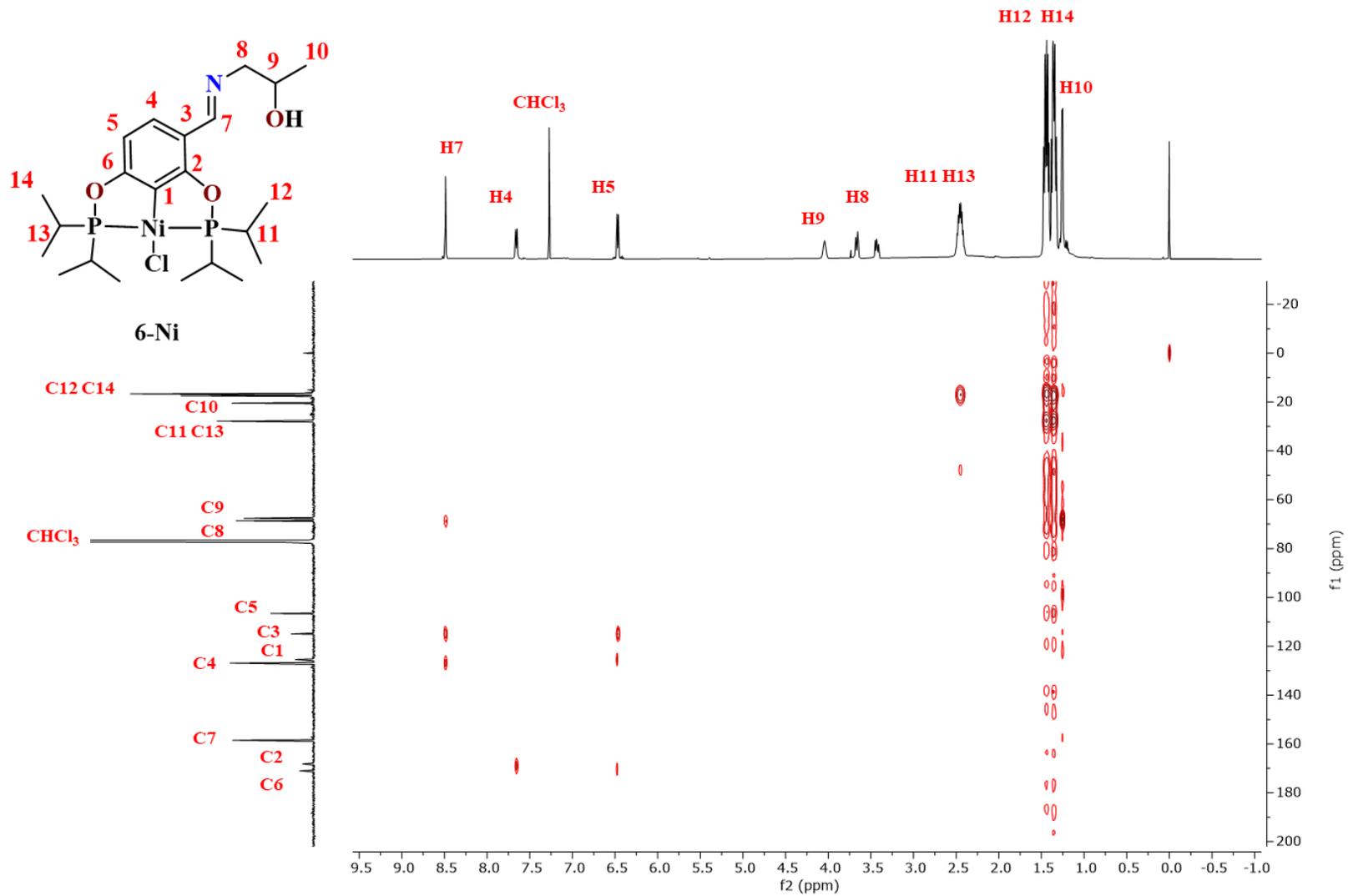


Figura 115. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [¹H-¹³C] del compuesto **6-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

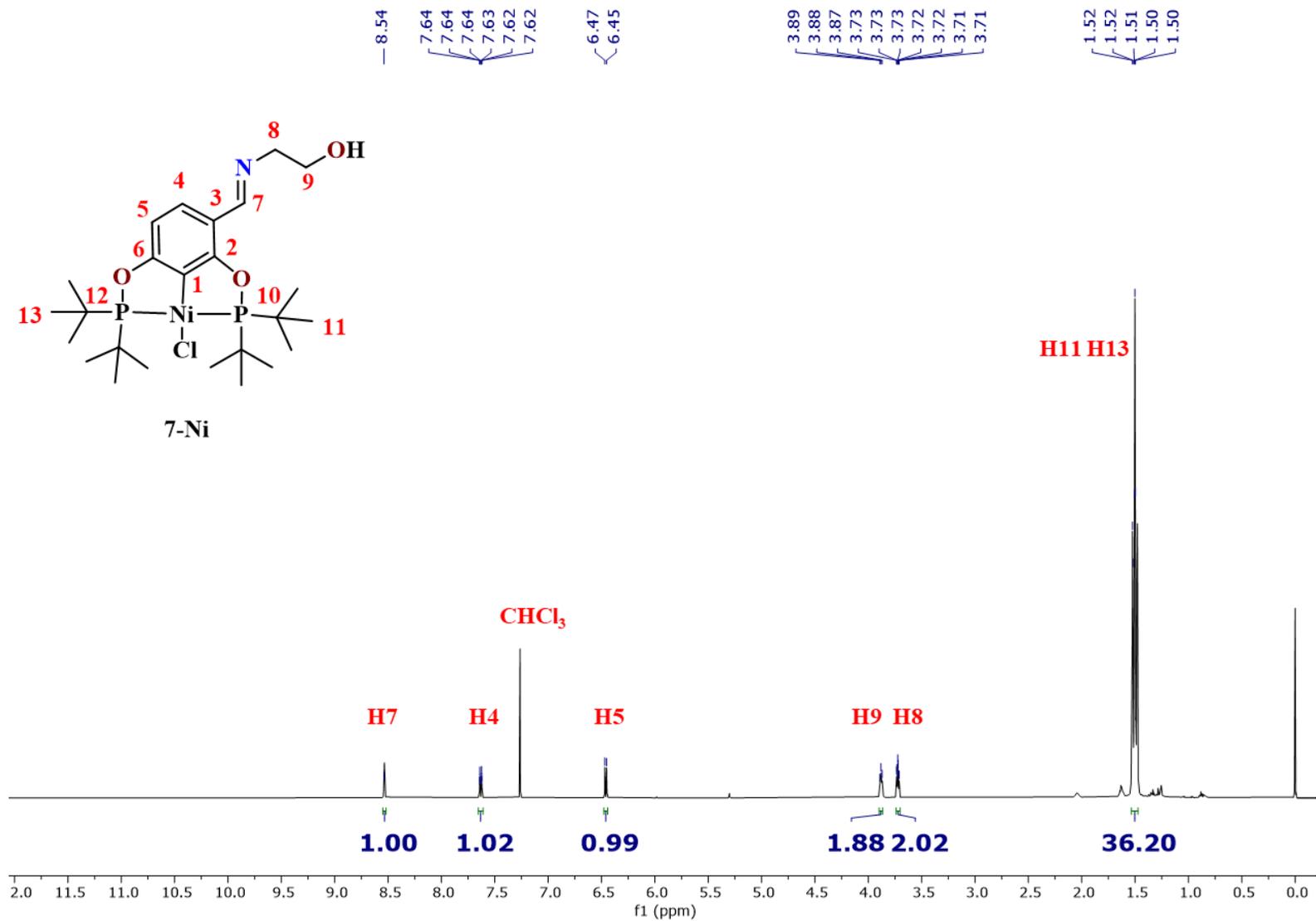


Figura 116. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **7-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

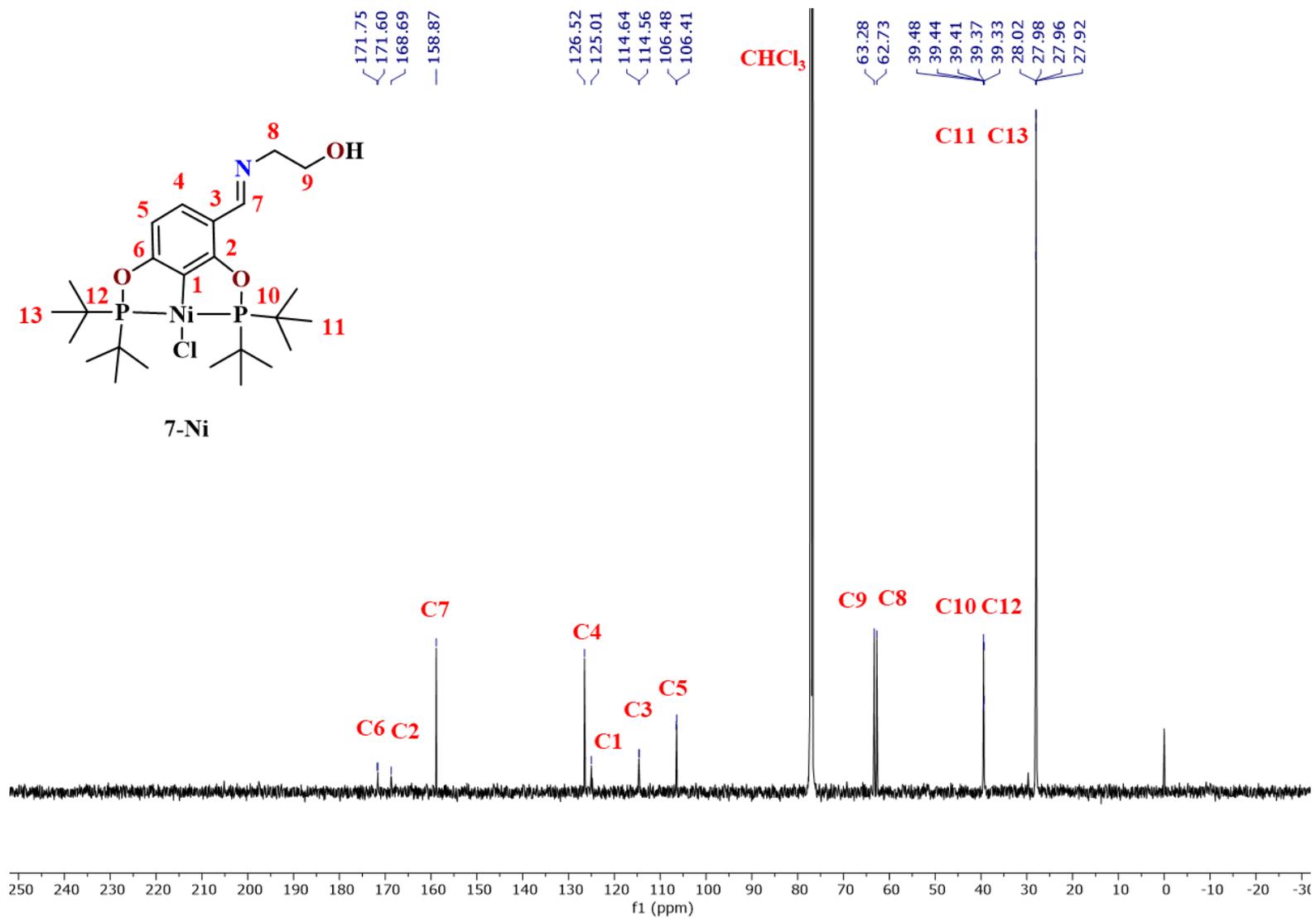


Figura 117. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **7-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

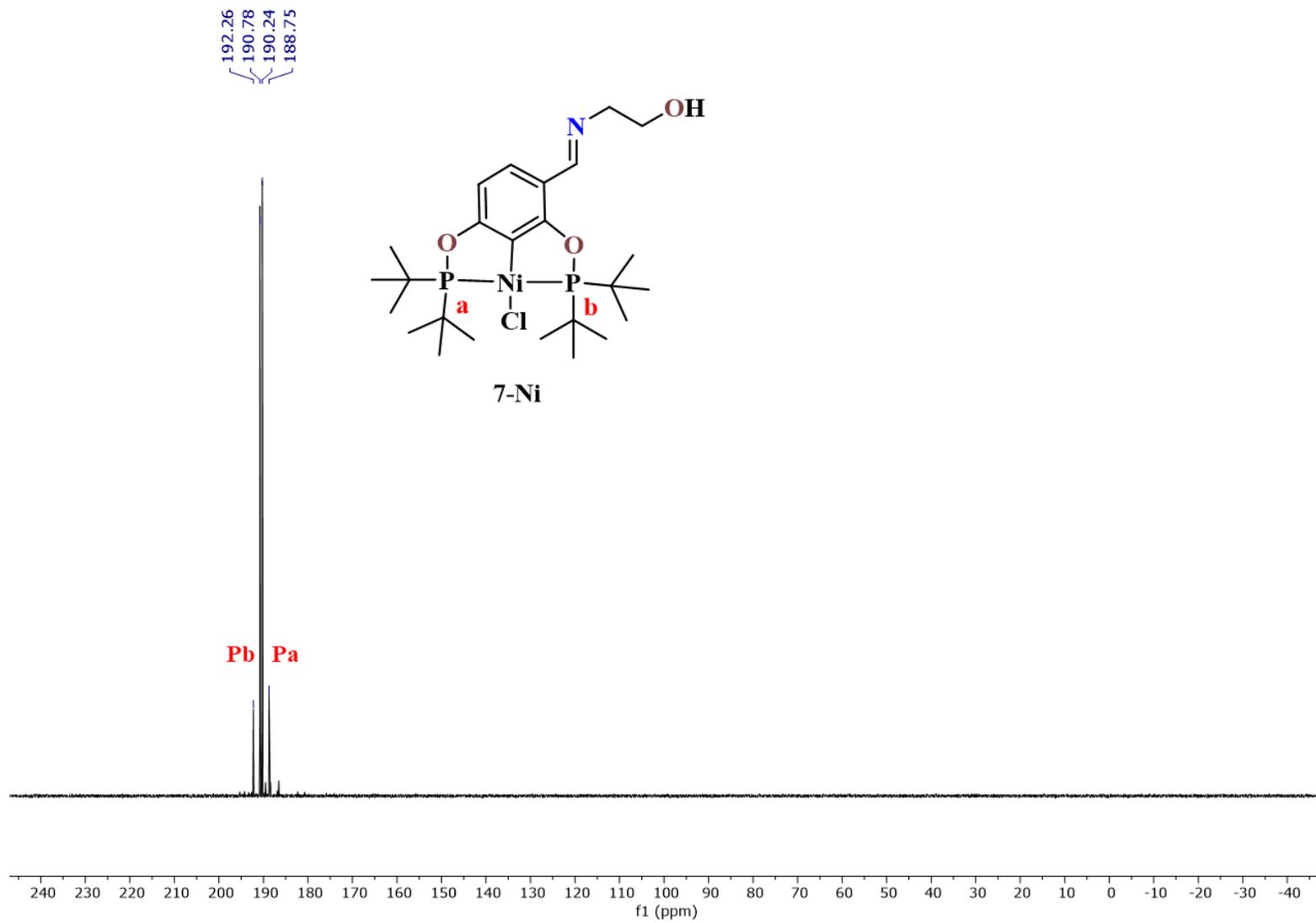


Figura 118. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **7-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 202.47 MHz.

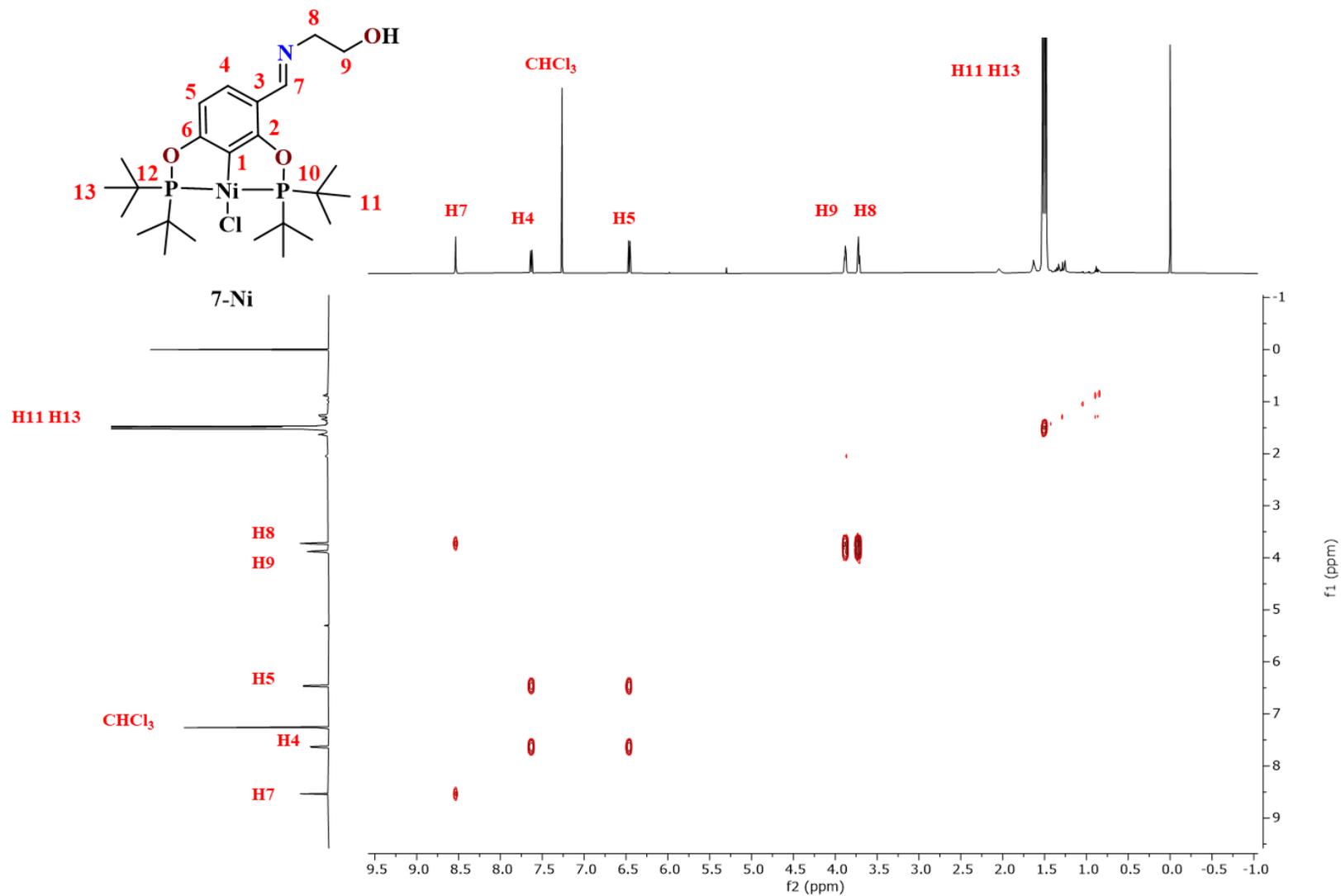


Figura 119. Espectro de correlación heteronuclear COSY [¹H-¹H] del compuesto **7-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500 MHz.

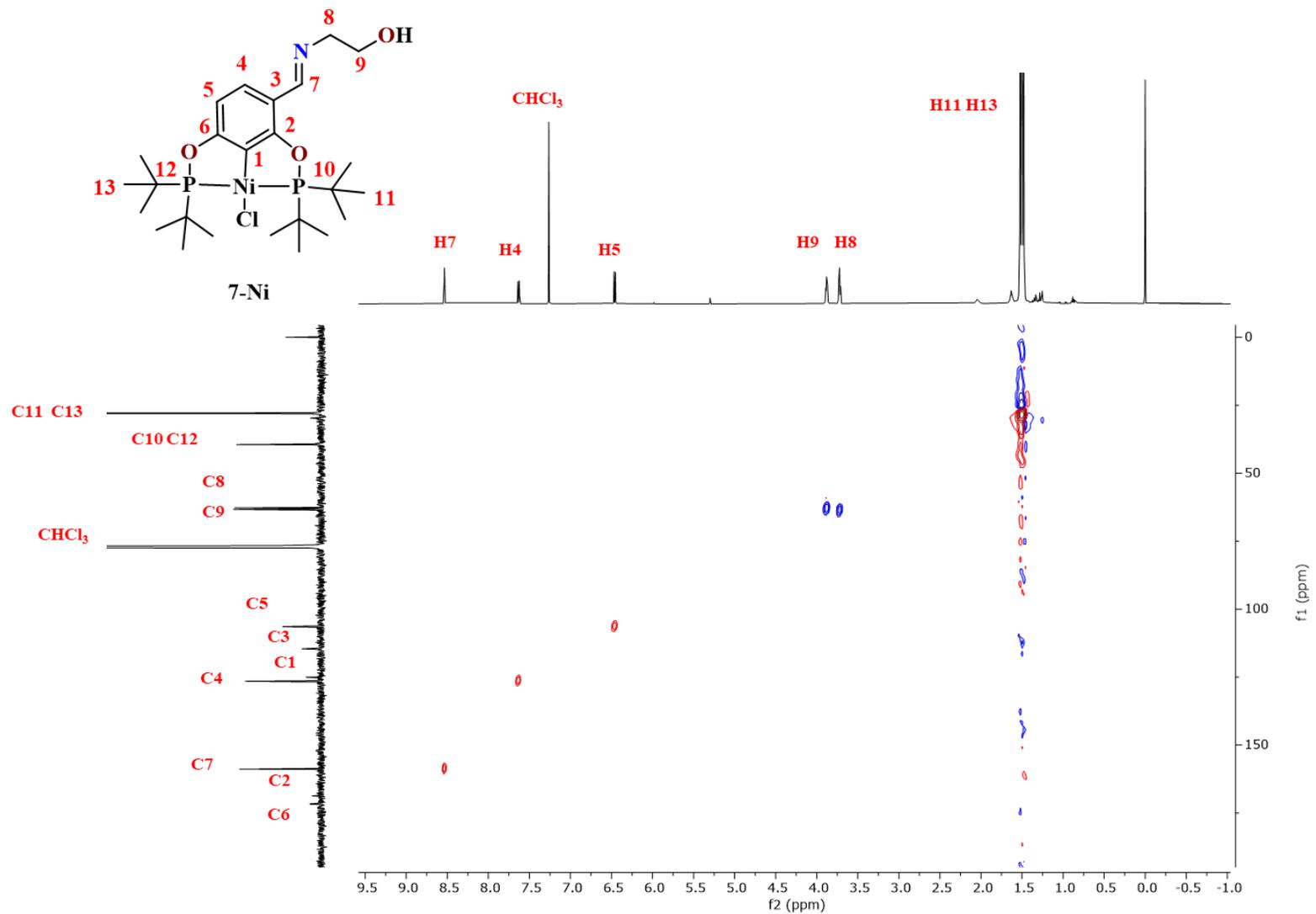


Figura 120. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **7-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.

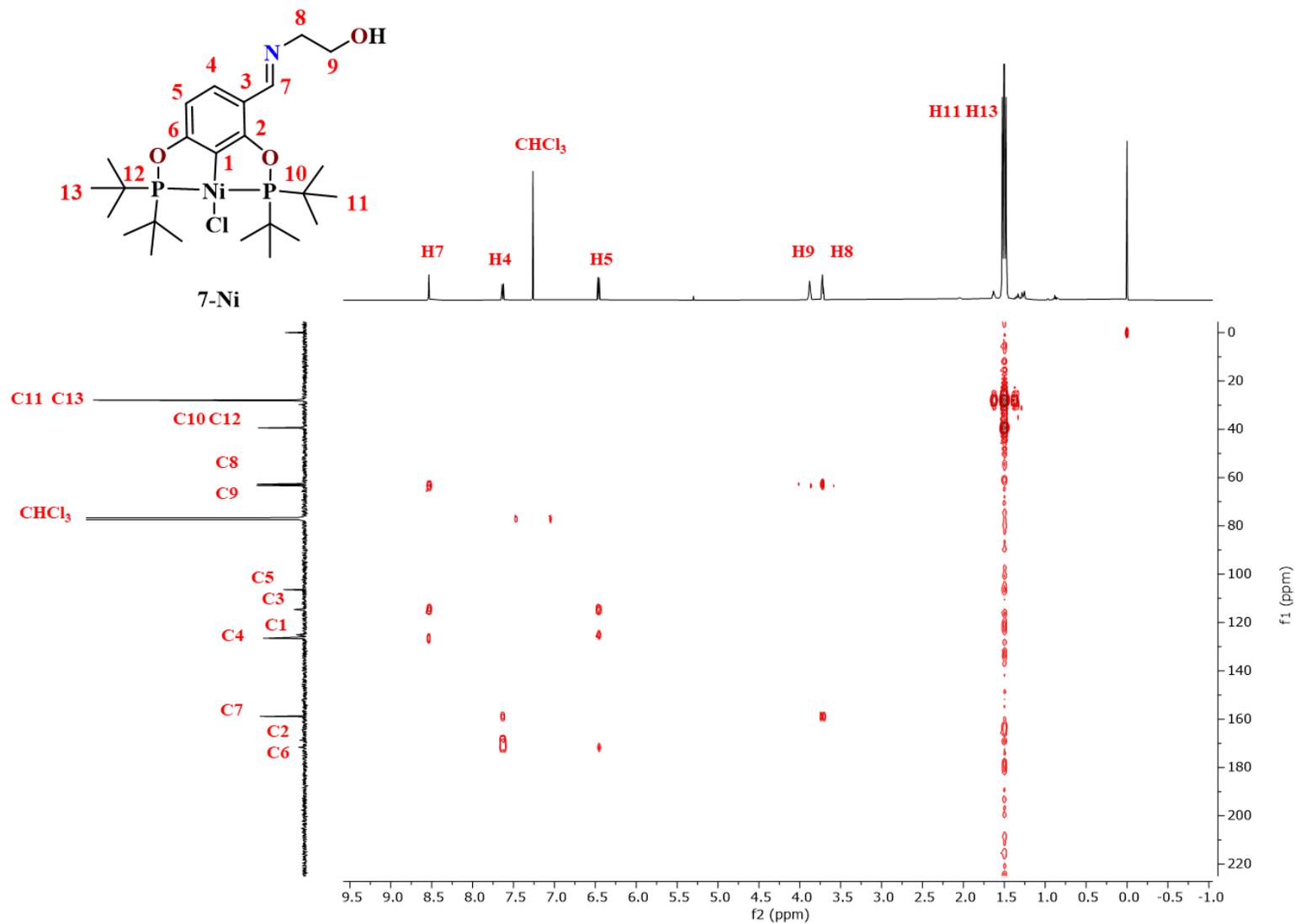


Figura 121. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **7-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

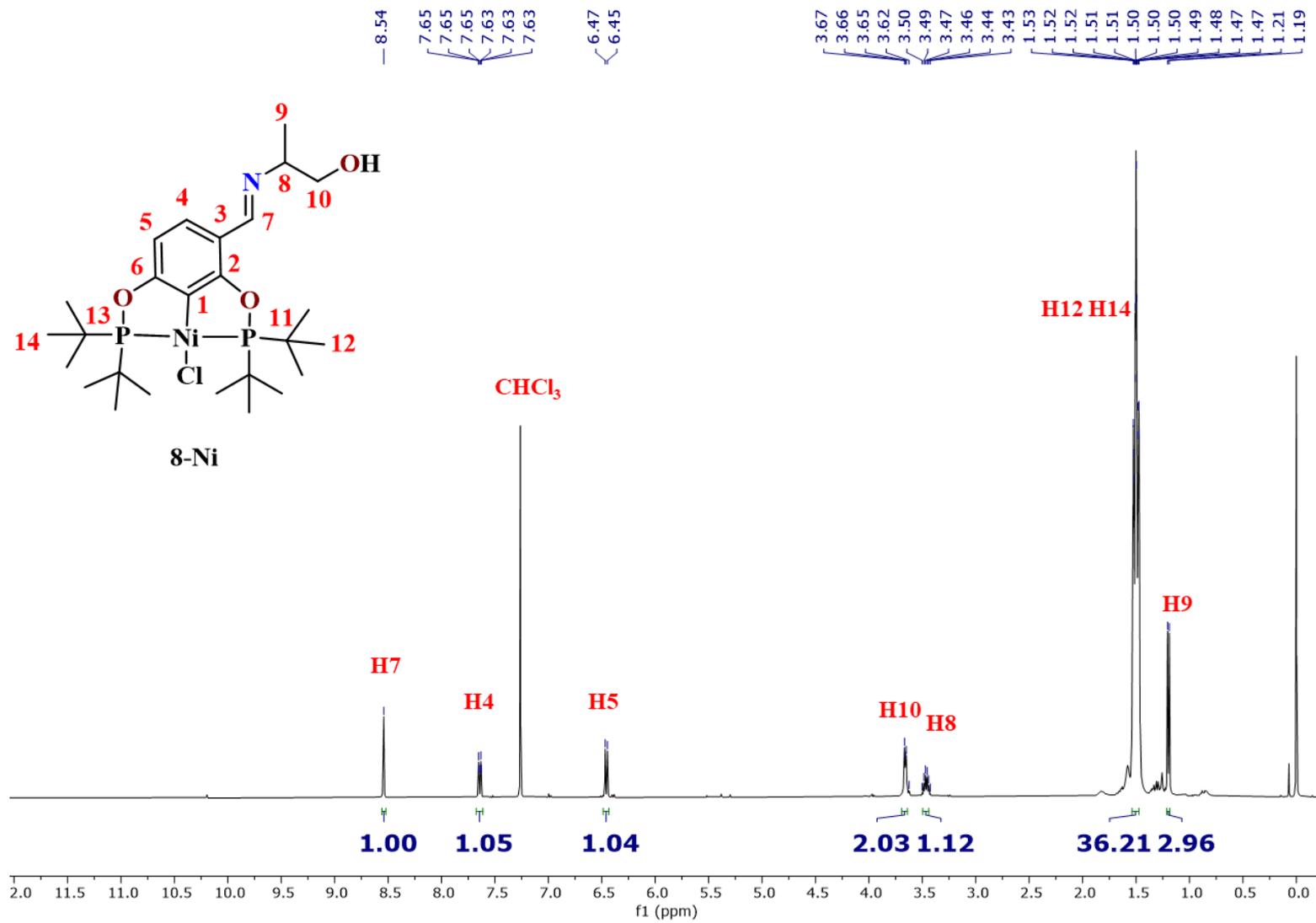


Figura 122. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 400 MHz.

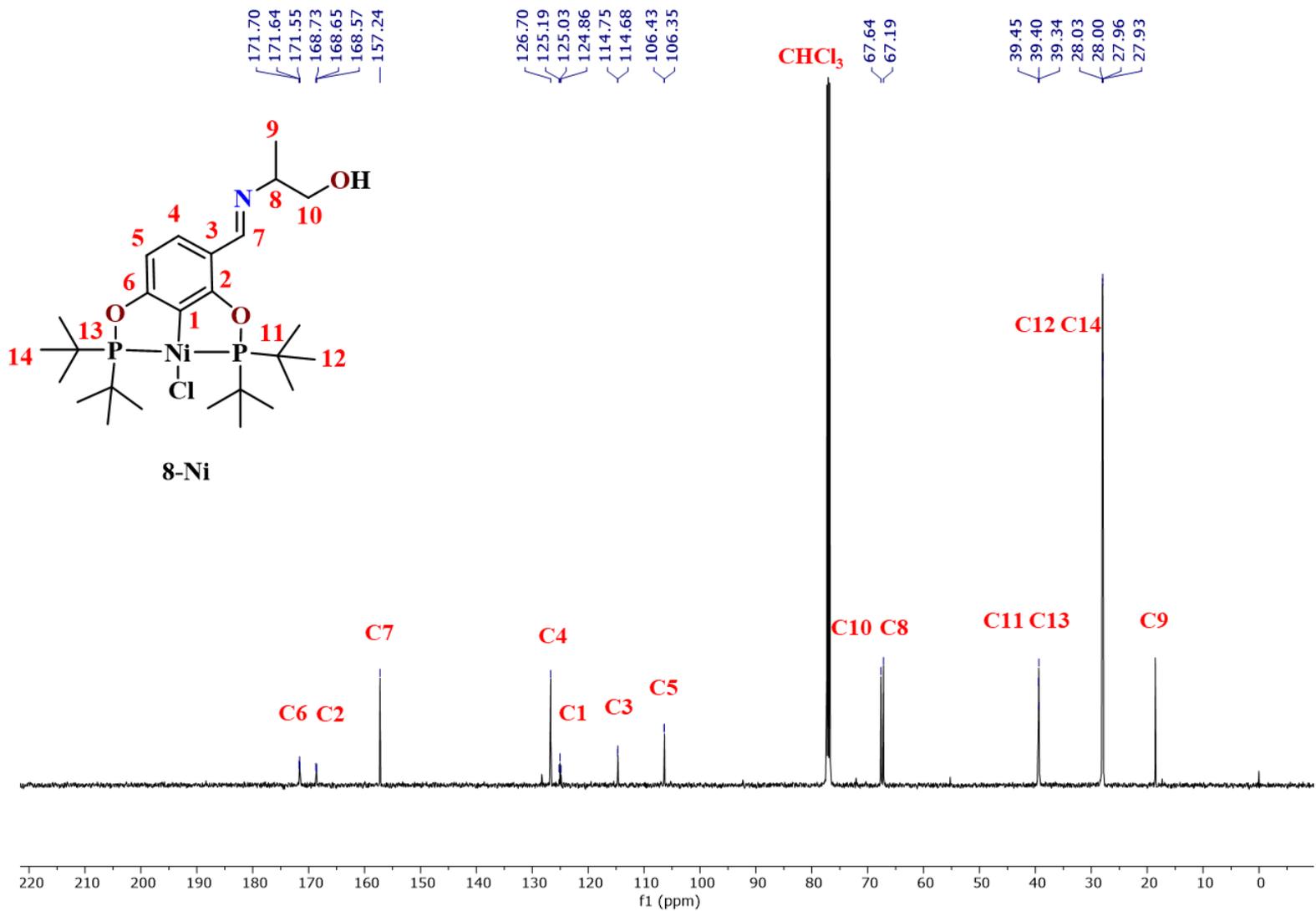


Figura 123. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

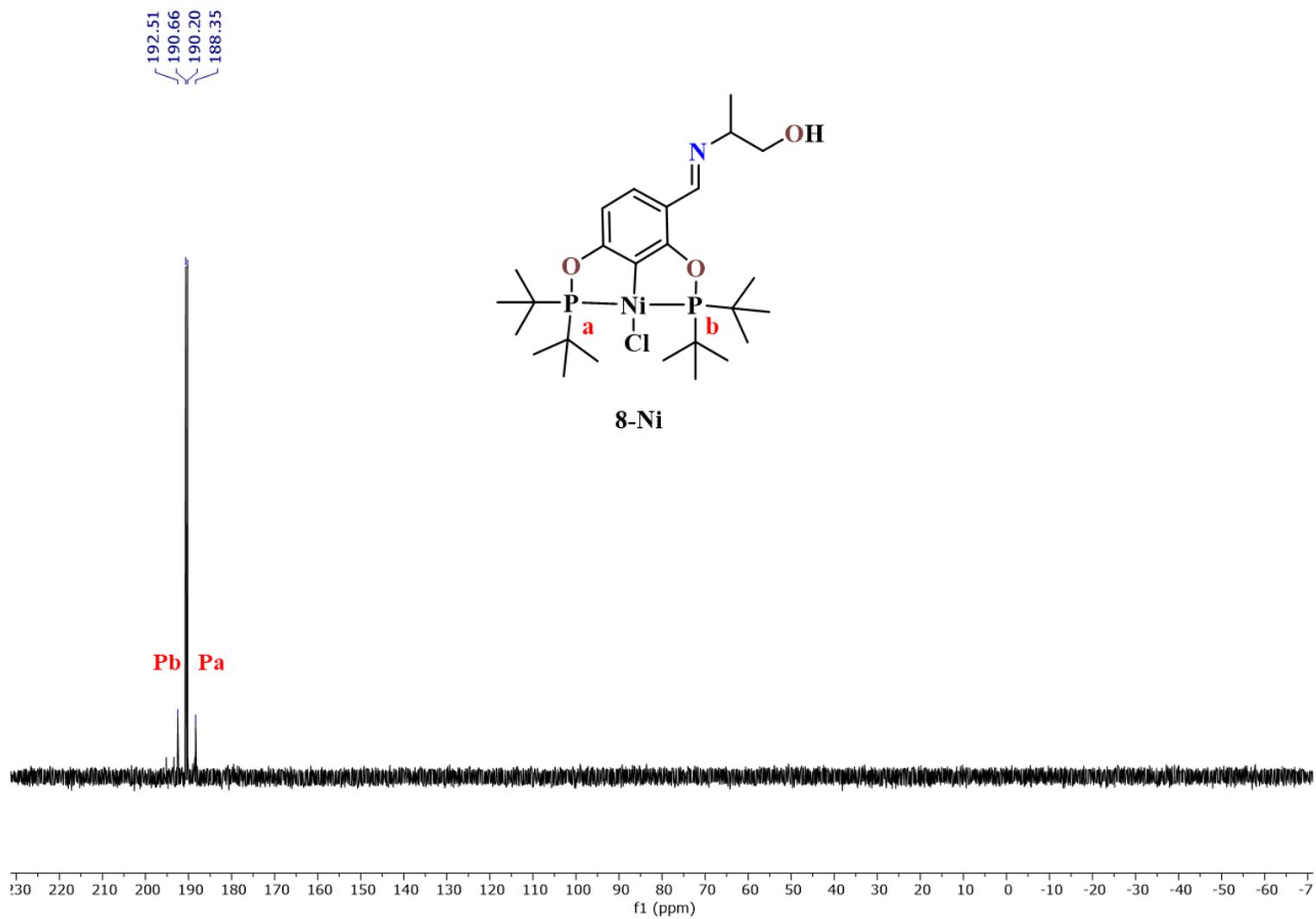


Figura 124. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 161.97 MHz.

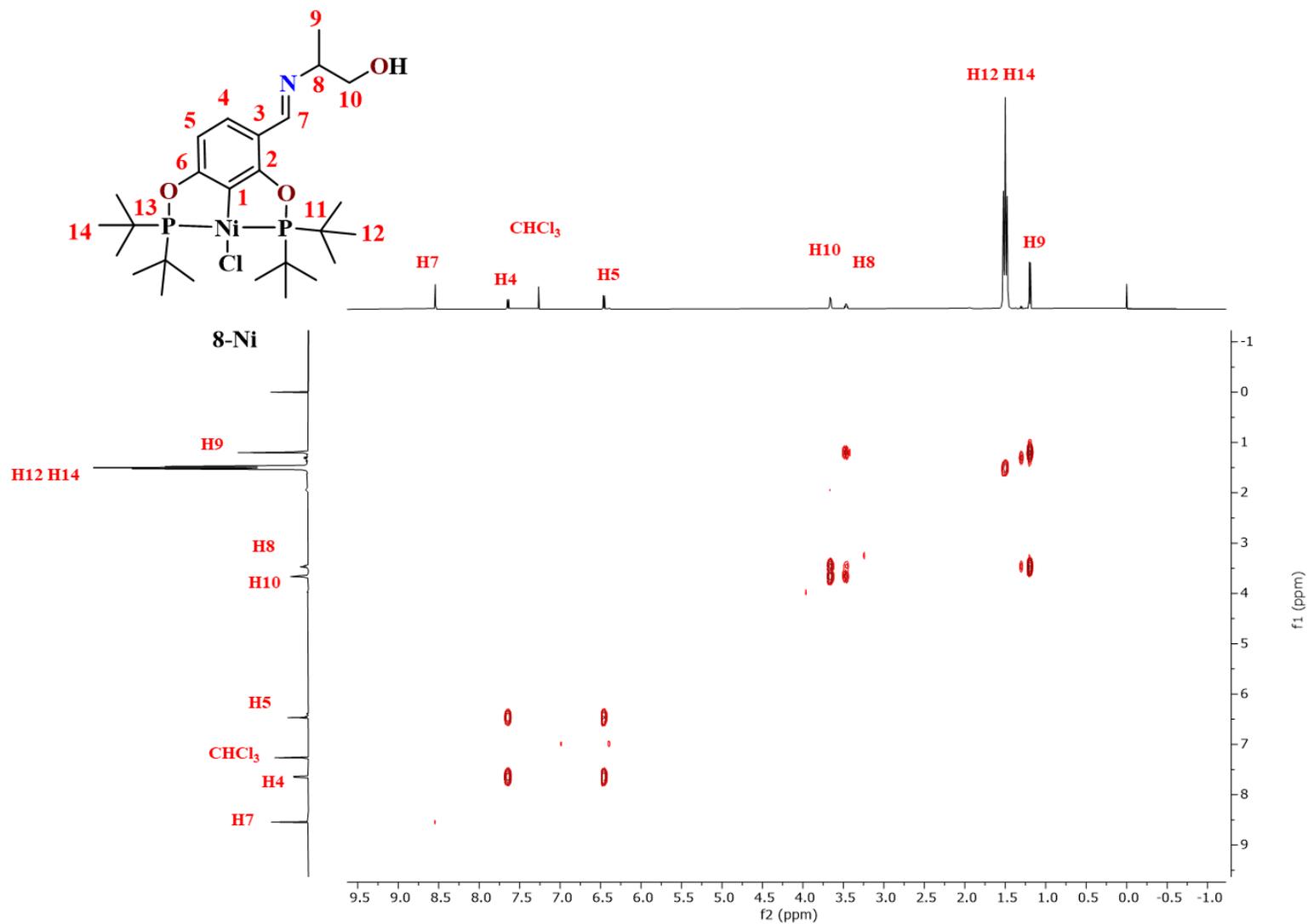


Figura 125. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500 MHz.

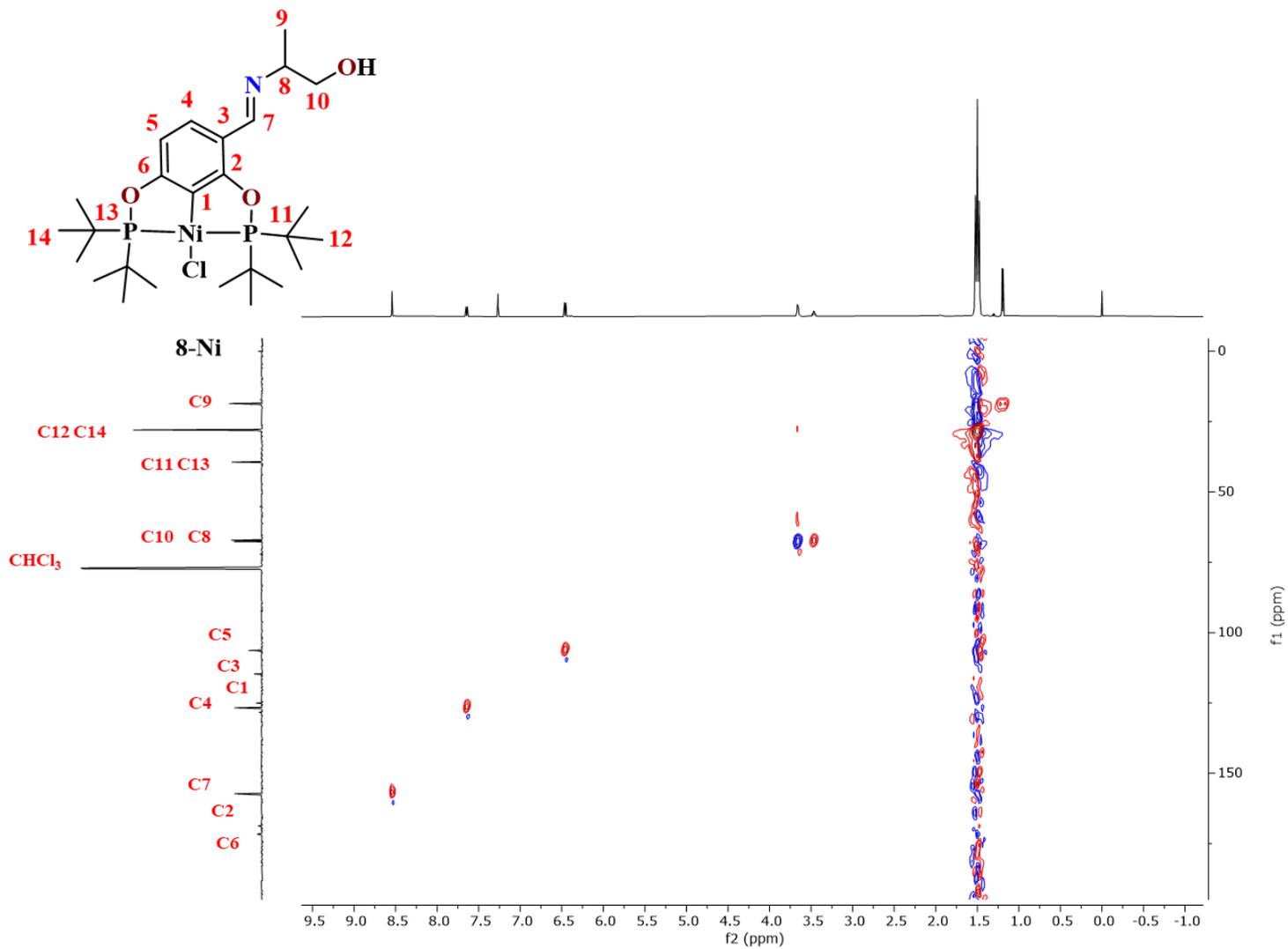


Figura 126. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [^1H - ^{13}C] del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500, 125.76 MHz.

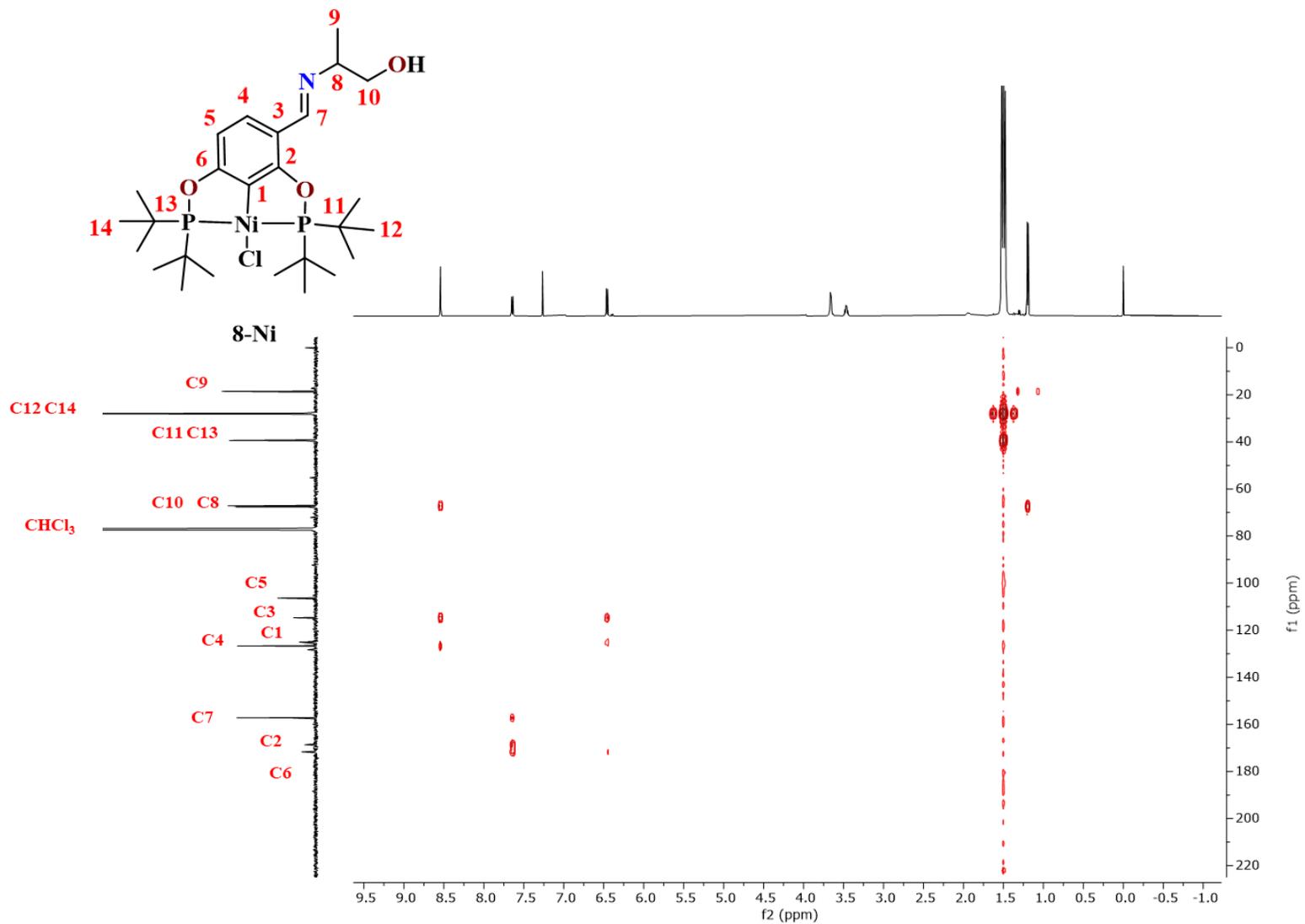


Figura 127. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **8-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500, 125.76 MHz.

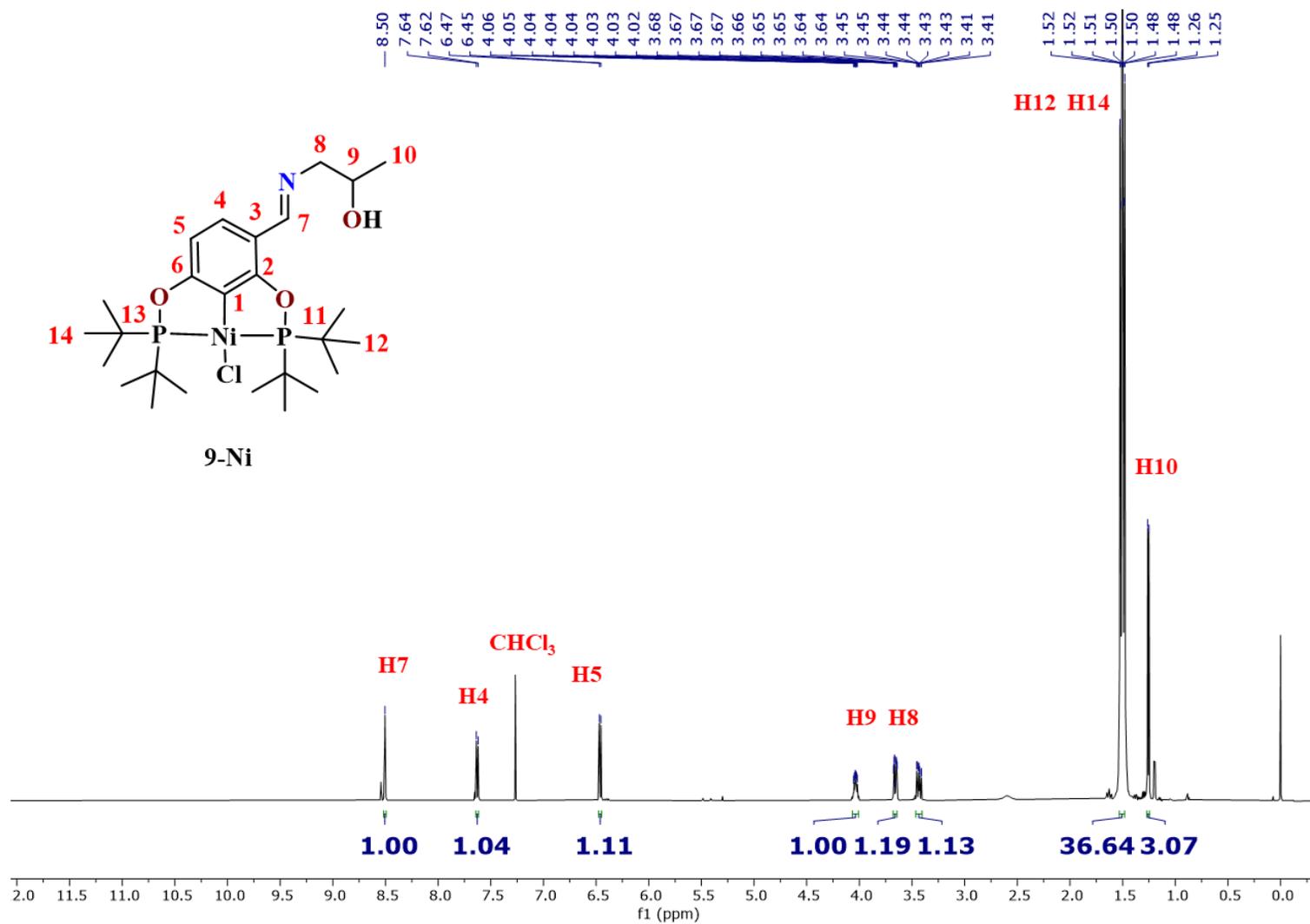


Figura 128. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 500 MHz.

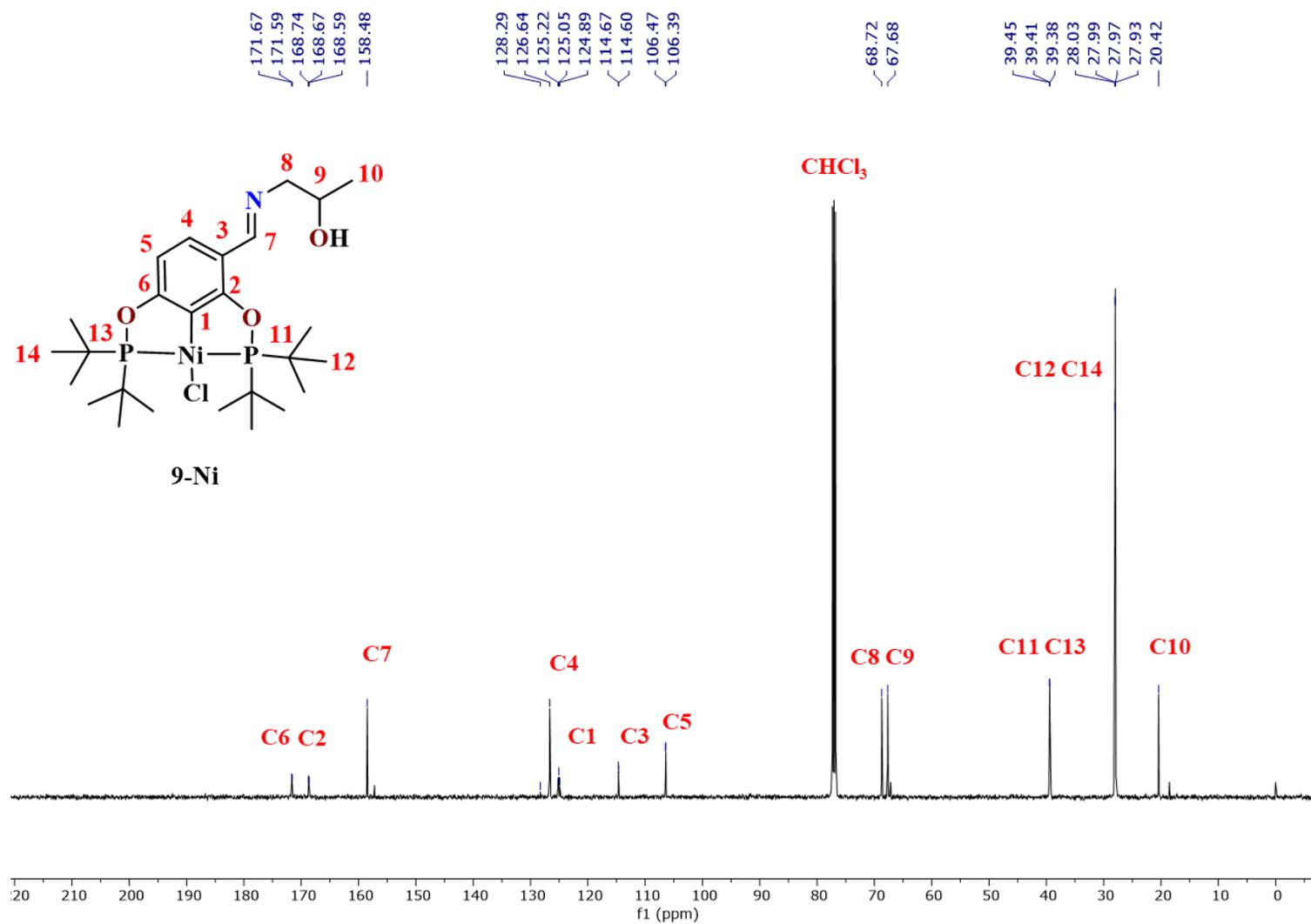


Figura 129. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C , 125.76 MHz.

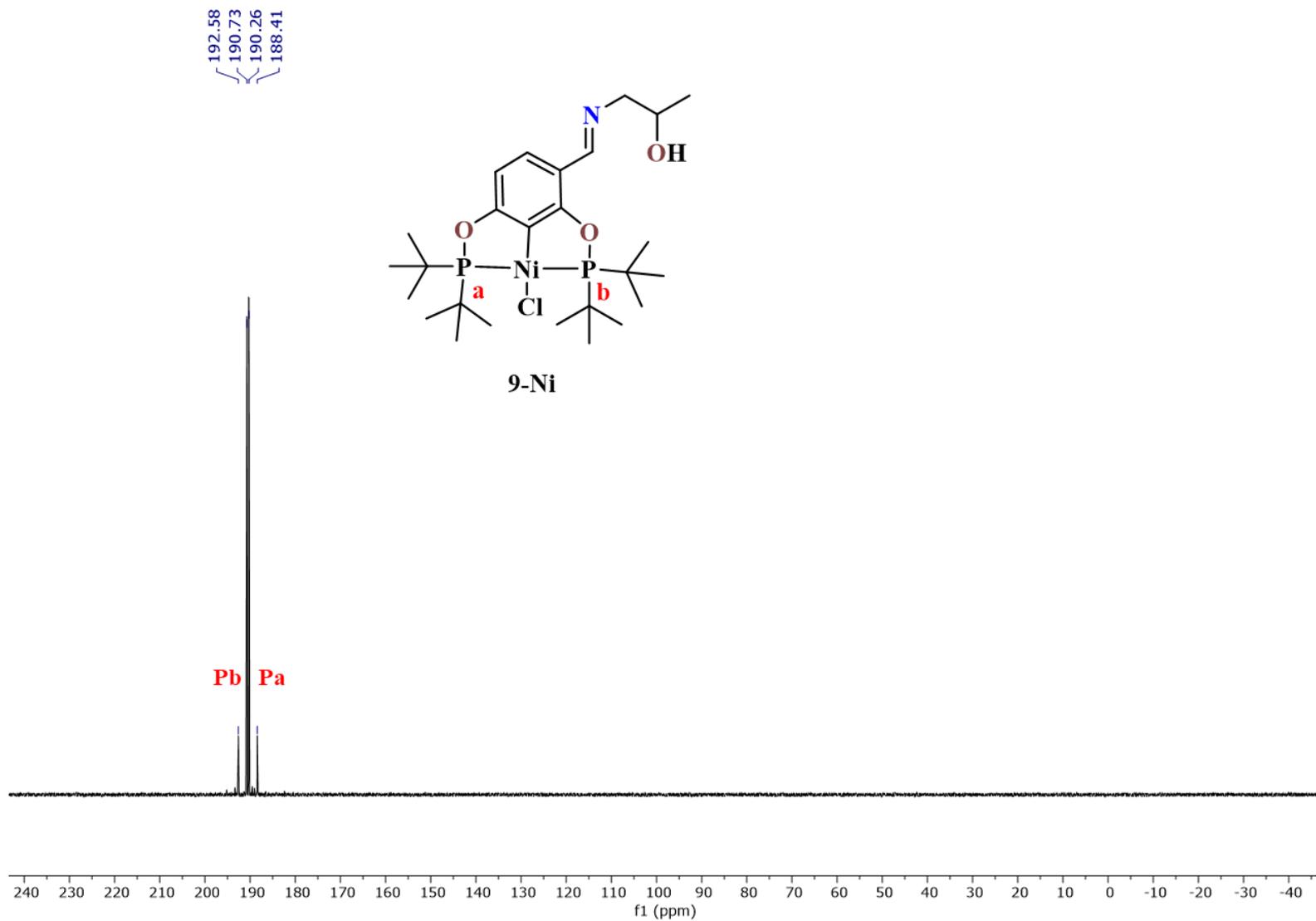


Figura 130. Espectro de RMN de ³¹P{¹H} del compuesto **9-Ni**. CDCl₃, 25°C, 161.97 MHz.

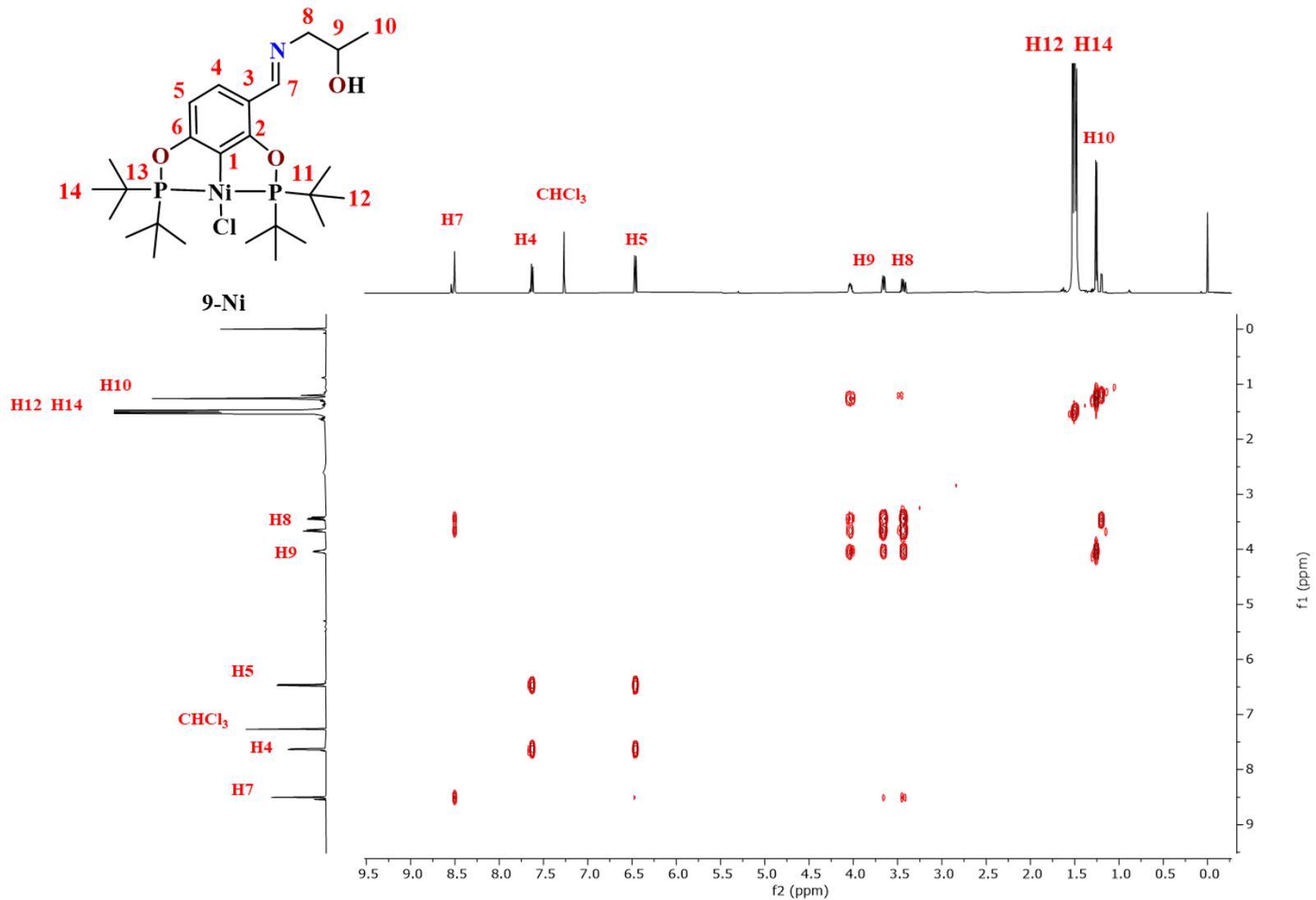


Figura 131. Espectro de correlación heteronuclear COSY [^1H - ^1H] del compuesto **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500 MHz.

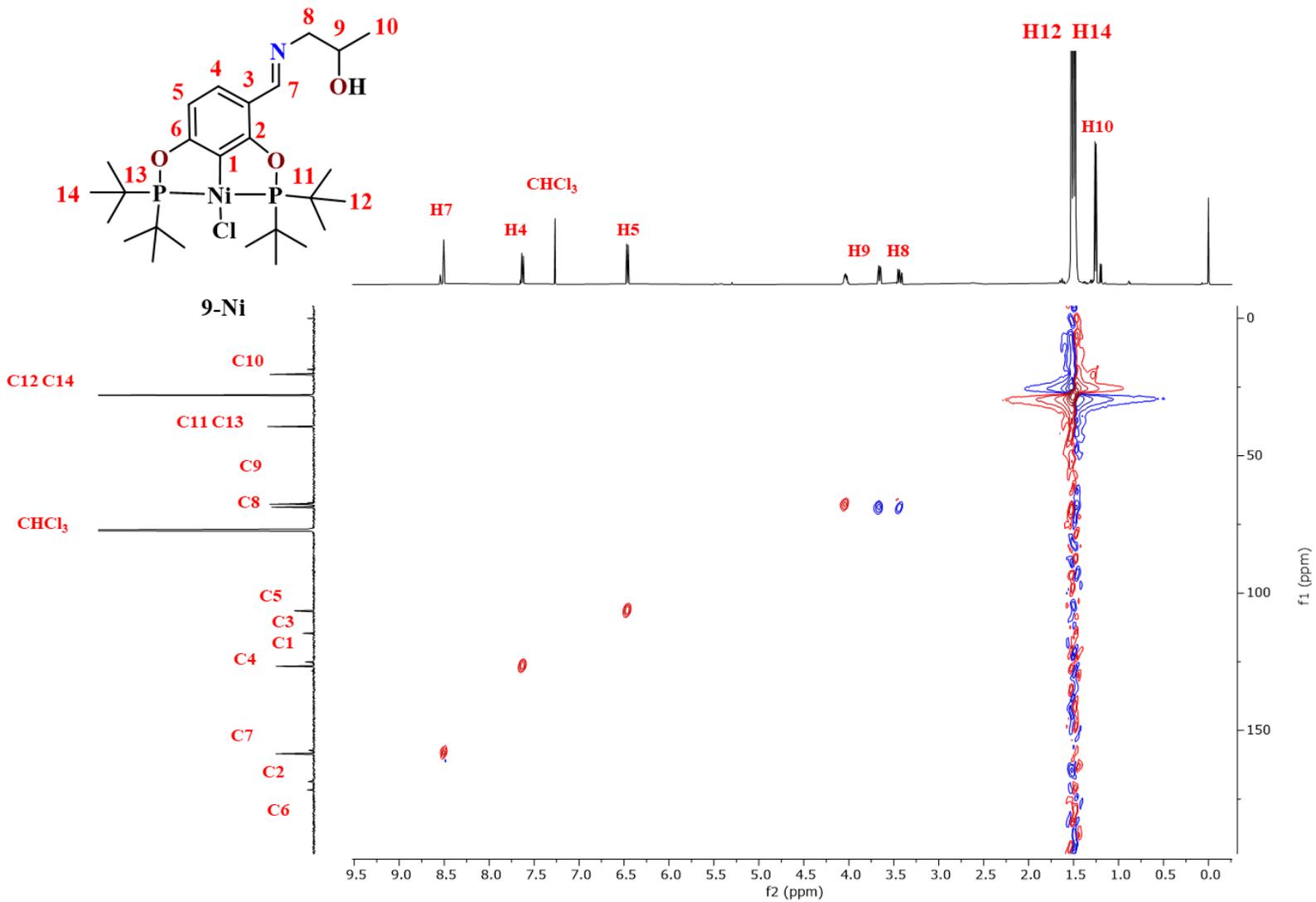


Figura 132. Espectro de correlación heteronuclear HSQC [¹H-¹³C] del compuesto **9-Ni**. CDCl₃, 25°C, 500, 125.76 MHz.

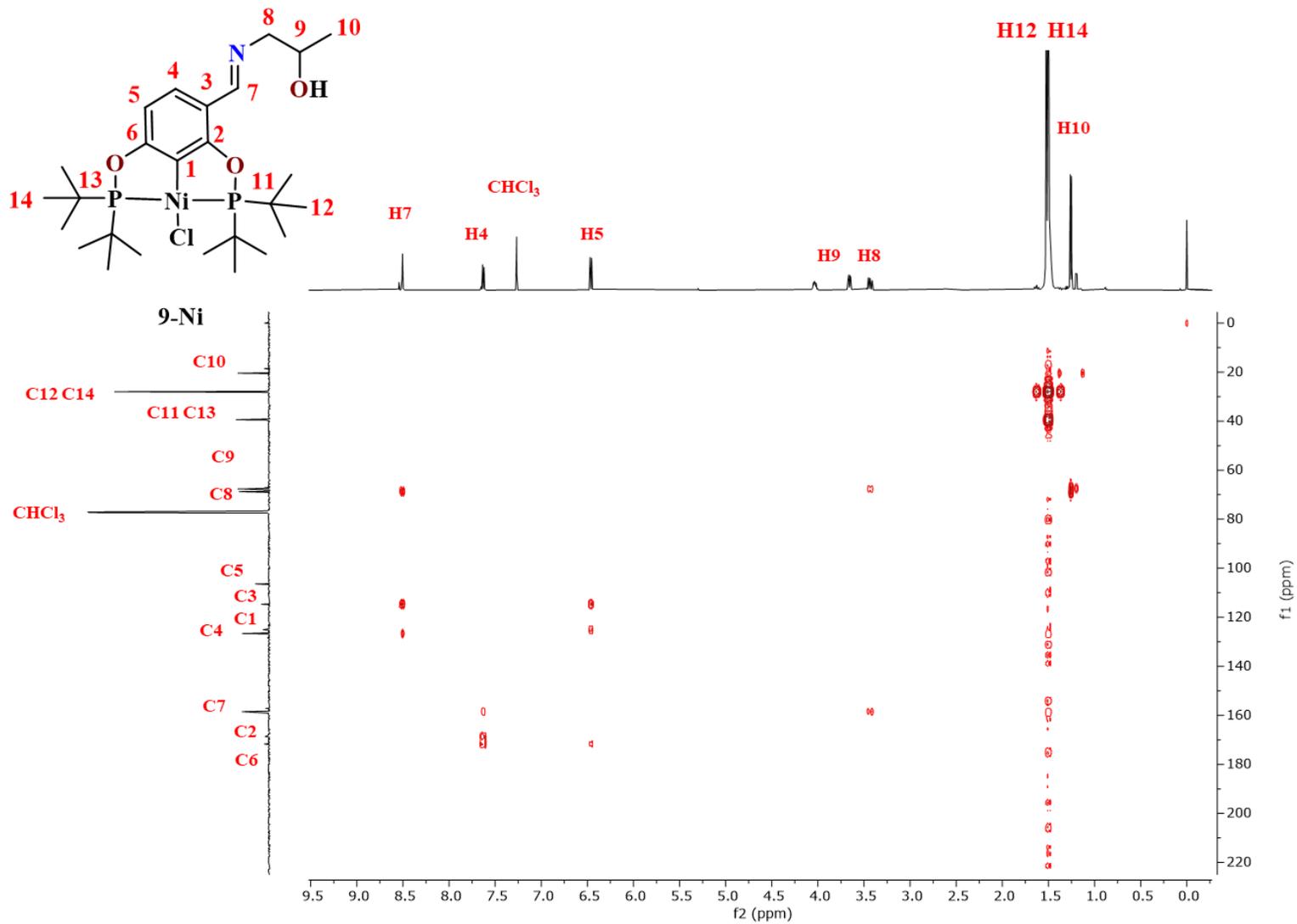


Figura 133. Espectro de correlación heteronuclear HMBC [^1H - ^{13}C] del compuesto **9-Ni**. CDCl_3 , 25°C, 500, 125.76 MHz.