



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica y Citotóxica de
Compuestos Pincer POCOP-Ni(II) Incluyendo Cromóforos en su
Estructura**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Juan Sebastián Serrano García

TUTOR

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química

Ciudad de México, Agosto 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Noé Zúñiga Villareal	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Jean-Michel Grevy Macquart	UAE Morelos

Sustentante

Q. Juan Sebastián Serrano García

Tutor

Dr. David Morales Morales

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

Los resultados obtenidos fueron presentados en los siguientes eventos:

- XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica
Cartel, “*Síntesis, caracterización y evaluación catalítica de compuestos pinza POCOP-Ni(II) incluyendo cromóforos en su estructura*”. [En línea] Ciudad de México, México, 2021.
- 25 Aniversario del Centro de investigaciones químicas (CIQ) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
Cartel, “*Síntesis, caracterización y evaluación catalítica y citotóxica de compuestos pinza POCOP-Ni(II) incluyendo cromóforos en su estructura*”. [En línea] Cuernavaca, Morelos, México, 2021.
- 2do Simposio Universitario de Investigación en Química.
Presentación oral, “*Síntesis, caracterización y evaluación catalítica y citotóxica de compuestos pinza POCOP-Ni(II) incluyendo cromóforos en su estructura*”. [En línea] Bogotá D.C., Colombia, 2021.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la oportunidad de formarme profesionalmente en este posgrado. Especialmente, al Instituto de Química UNAM donde desarrollé mi investigación, y a todo el personal técnico de servicios analíticos de este instituto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. Becario 997800).

Al Dr. David Morales Morales por la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación; por todos los consejos, guías y herramientas otorgadas en este proceso de formación.

Al Dr. Ernesto Rufino Felipe por su colaboración, paciencia y asesoría durante esta investigación.

A los miembros del jurado: Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens, Dr José Norberto Farfán García, Dr. Noé Zúñiga Villareal, Dr. Ronan Marie Le Lagadec y Dr. Jean-Michel Grevy Macquart; por todas las observaciones y sugerencias hechas con el fin de mejorar este escrito.

A mi madre Raquel, mi hermana Geraldine, a mi tía Sandra y a mi abuela; mujeres maravillosas y sabias que me han acompañado desde la distancia en Colombia, siempre con una voz de apoyo y comprensión. De igual manera a todos aquellos familiares que estuvieron atentos al desarrollo de mi formación.

Por último, a mis todos mis amigos, que me apoyaron incondicionalmente en este camino; enumerarlos sería extenso, así como las palabras que a cada cual expresaría. No obstante, quiero hacer un agradecimiento particular a Dominique Salazar Pizano quien me hizo parte de su familia y me apoyó incluso en los momentos más complicados.

Índice

Índice	5
Lista de abreviaturas	7
Capítulo 1. Introducción	8
Capítulo 2. Antecedentes	9
2.1. Compuestos tipo pinza	9
2.1.1. Estructura general de los compuestos tipo pinza	9
2.1.2. Síntesis de compuestos tipo pinza	15
2.2. Funcionalización de los complejos tipo pinza	17
2.3. Compuestos tipo pinza POCOP	19
2.3.1. Reacción de acoplamiento cruzado C-S catalizado por pinzas POCOP	21
2.3.2. Actividad biológica de los compuestos tipo pinza POCOP	23
Capítulo 3. Objetivos	25
3.1. Objetivo general	25
3.2. Objetivos específicos	25
Capítulo 4. Resultados y discusión	26
4.1. Síntesis de materias primas	26
4.2. Reacción de intercambio de halógeno	27
4.3. Funcionalización de los complejos pinza	31
4.4. Reacción de intercambio por tiol fluorado	39
Capítulo 5. Análisis cristalográfico	42
5.1. Análisis de los compuestos 1-Br y 2-Br	42
5.2. Análisis de los compuestos 1-Bn y 2-Bn	45
5.3. Análisis del compuesto 1-Bn(Cl)	48
5.4. Análisis del compuesto 1-APy y 2-MPy	49

Capítulo 6. Evaluación actividad citotóxica de los compuestos tipo pinza.....	54
Capítulo 7. Evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado C-S.....	58
Capítulo 8. Conclusiones.....	60
Capítulo 9. Sección experimental.....	61
9.1. Reactivos e instrumentación.....	61
9.2. Síntesis de materias primas.....	61
9.3. Reacción de intercambio de halógeno.....	63
9.4. Funcionalización de los compuestos tipo pinza.....	64
9.5. Reacción de intercambio por tioles fluorados.....	68
9.6. Evaluación citotóxica y determinación del IC ₅₀	70
Referencias.....	72
Anexos.....	87

Lista de abreviaturas

i. e.	<i>id est</i> (eso es)
ca.	<i>circa</i> (aproximadamente)
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
°C	grados Celsius
kcal	kilocalorías
THF	tetrahidrofurano
g	Gramos
ⁱ Pr	<i>iso</i> -propilo
IR	Infrarrojo
min.	Minutos
mg	Miligramos
mL	Militros
mmol	Milimol
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente orgánico
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1
RMN- ¹⁹ F	Resonancia magnética nuclear de flúor 19
RMN- ³¹ P	Resonancia magnética nuclear de fósforo 31

Capítulo 1. Introducción

Los compuestos tipo pinza (o simplemente pinzas, o pincers en inglés) son aquellos complejos que poseen ligantes tridentados donadores de 6 electrones ($6e^-$) en su estructura (modelo iónico); los cuales se coordinan de manera meridional a un centro metálico.¹⁻³ Una de las características más destacadas de estos complejos es su gran estabilidad térmica, que surge por la formación de dos ciclos en su estructura. Esto permite que las pinzas puedan ser utilizadas como catalizadores, eficientes en varias reacciones como reducción de halogenuros de alquilo⁴, hidrogenación regioselectiva⁵, y acoplamientos cruzados.⁶⁻⁸ Como consecuencia, ha habido un interés creciente de la comunidad científica por estos compuestos, desde el primer momento en que fueron sintetizados por Moulton y Shaw en 1976.⁹

De los compuestos tipo pinza sobresalen los compuestos POCOP-M, debido a su síntesis sencilla y su alta actividad catalítica. Particularmente, estos compuestos han sido capaces de catalizar la deshidrogenación de alcanos, la cual es poco favorecida por la alta energía del enlace $C_{sp^3} - H$ (ca. 98 kcal/mol).^{10,11} Sin embargo, otras aplicaciones de los compuestos pinza tales como fotocatalisis¹²⁻¹⁵ y actividad anticancerosa^{16,17} no han sido estudiadas a profundidad para los compuestos POCOP.

Por consiguiente, encontramos una oportunidad de investigación en el estudio de las propiedades fotocatalíticas y citotóxicas de estos compuestos tipo pinza. De ese modo, esta investigación podría conducir al diseño de fotosensores, fotocatalizadores y agentes anticancerosos; idealmente desarrollados con metales abundantes en la corteza terrestre y de bajo costo como el Ni.¹⁸ Con este fin, se planteó la síntesis y caracterización de compuestos tipo pinza POCOP de Ni(II) que incluyen en su estructura a cromóforos como el bencilo y el pireno. Adicionalmente, se hizo la evaluación de la actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado C – S utilizando un compuesto como modelo, y la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados frente a varias líneas celulares de cáncer.

Capítulo 2. Antecedentes

2.1. Compuestos tipo pinza

2.1.1. Estructura general de los compuestos tipo pinza

Los compuestos tipo pinza son especies que poseen un ligante tridentado donador de seis electrones ($6e^-$) (modelo iónico), el cual se coordina a un centro metálico (M) por medio de un átomo donador central (E) y dos grupos donadores (D, D'), dispuestos entre ellos en posición *trans* (Figura 1).⁶ Esto produce un compuesto estable debido al efecto quelato fuerte que surge por la formación de dos ciclos. Usualmente, uno o varios ligantes auxiliares (X) se añaden para completar la esfera de coordinación del metal.

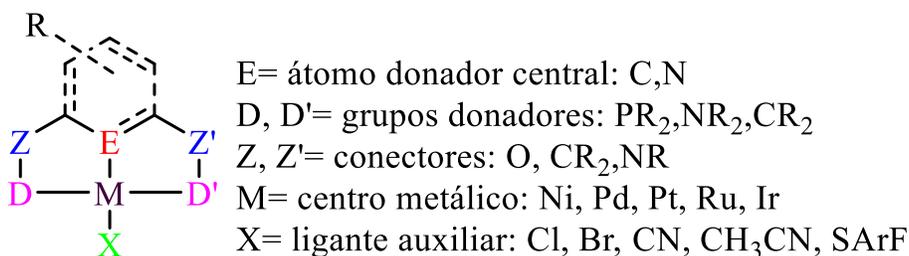


Figura 1. Representación general de compuestos tipo pinza.

Generalmente, este tipo de compuestos se suelen nombrar mencionando al átomo donador central (E) y a los grupos donadores (D, D'). De esta forma, para una pinza cuyo átomo donador central es C y los grupos donadores fosfinas (PR_3) se denominaría PCP. En algunos casos es necesario que los conectores (Z) se especifiquen; por lo tanto, si la pinza anteriormente mencionada tiene conectores de O se denominaría pinza POCOP, dando lugar a una gran variedad de diferentes tipos de compuestos pinza (Figura 2).

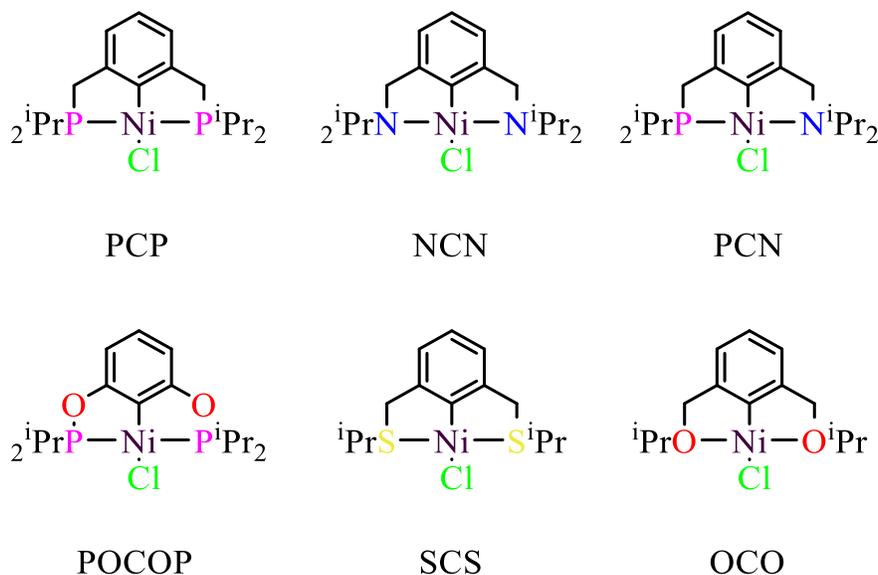
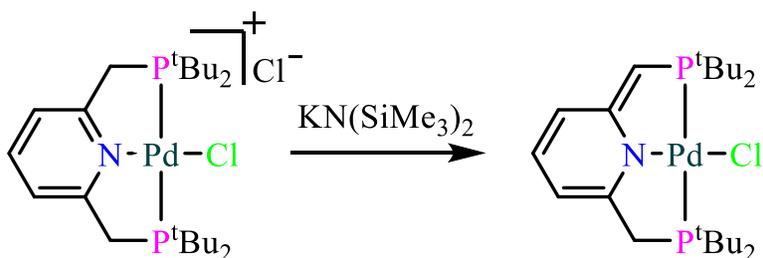


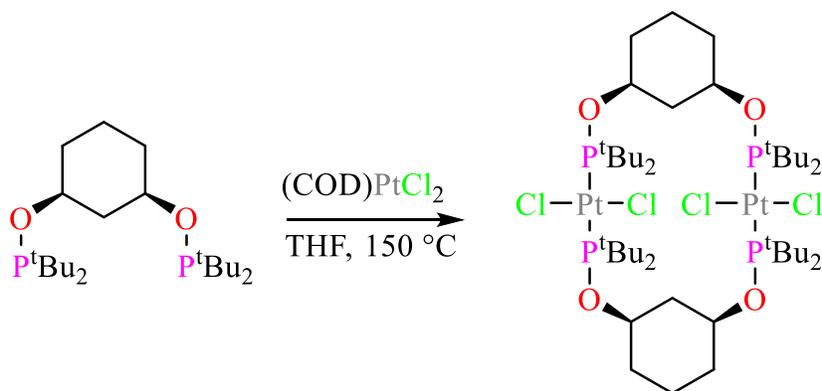
Figura 2. Ejemplos de complejos tipo pinza y su representación simplificada.

En estos compuestos, el átomo donador central (E) usualmente corresponde a un átomo de carbono (C) o nitrógeno (N). No obstante, se ha observado que las pinzas con carbono como átomo central son más estables que las que contienen un átomo de nitrógeno, ya que el C es un donador más fuerte al poseer una carga negativa. Por lo tanto, se explica la mayor estabilidad de las pinzas aromáticas con C como donador con respecto a las que tienen N (piridinas), las cuales pueden perder su aromaticidad por cambios en la hibridación del átomo de nitrógeno (Esquema 1).¹⁹ Adicionalmente, el átomo nitrógeno al donar menos densidad electrónica que el carbono ofrece una menor influencia *trans* al ligante auxiliar dispuesto en esa posición, por lo que dificultaría la sustitución de ese ligante en un proceso catalítico; lo cual favorecería que fueran los grupos donadores de la pinza (D) los que se disocian, es decir, que fueran potencialmente hemilábiles.²⁰



Esquema 1. Ruptura de la aromaticidad en una pinza basada en piridina.²⁰

La hibridación del carbono, como átomo donador central, es relevante para la reactividad y la estabilidad del complejo pinza. Generalmente, estos compuestos se diseñan de forma tal que un átomo de carbono del tipo C_{sp^2} perteneciente a un anillo aromático sea el que se coordine al metal, lo que favorece la interacción π entre el metal y el sistema aromático. Como consecuencia, modificaciones hechas en el anillo aromático varían el comportamiento del complejo. En el caso contrario, cuando el átomo donador es un carbono con hibridación C_{sp^3} , se ha observado que los complejos son más reactivos que sus semejantes aromáticos.^{21,22} Asimismo, este tipo de compuestos requieren condiciones más drásticas de síntesis en comparación con las pinzas aromáticas; debido a que se requiere de mayor energía para activar el enlace C-H,^{23,24} y evitar la formación de dímeros o polímeros en vez de la pinza (Esquema 2).²⁵⁻²⁸



Esquema 2. Formación de un dímero en el ensayo de síntesis de una pinza alifática.²⁸

Los átomos donadores (D, D') son comúnmente ligantes neutros tales como fosfinas (PR_2), aminas (NR_2), éteres (OR) o tioéteres (SR). Entre estos, se ha hecho hincapié en los grupos donadores por P y S, puesto que al ser blandos interactúan mejor con los metales de transición.²⁹ En el caso de las pinzas que contienen fósforo como grupos donadores se ha observado una mayor estabilidad, debido a la retrodonación entre el P y el metal mediante un enlace π (Figura 3).^{30,31}

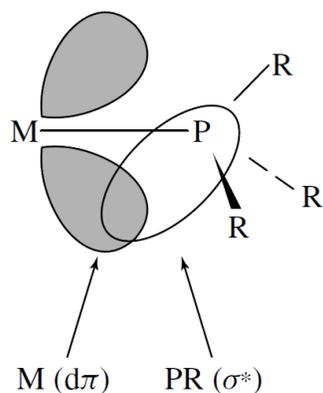


Figura 3. Retrodonación entre el metal y el átomo de fósforo por medio de un enlace π .³²

Los sustituyentes de los grupos donadores de fósforo son también importantes para el diseño de complejos tipo pinza; debido a que pueden modificar la capacidad donadora del grupo y, por lo tanto, la densidad electrónica del metal.³³ Igualmente, los sustituyentes son capaces de contribuir en la estabilización de determinados estados de oxidación del metal, ya sea por efectos electrónicos o estéricos.³⁴ Lo anterior se puede observar en el estudio hecho por Gu y colaboradores, quienes observaron que sustituyentes voluminosos como el grupo ^tBu o mesitilo (Mes) reducen el espacio disponible alrededor del metal (Figura 4) y, como consecuencia, se dificultaría la adición oxidativa de una molécula sobre el metal.³⁵

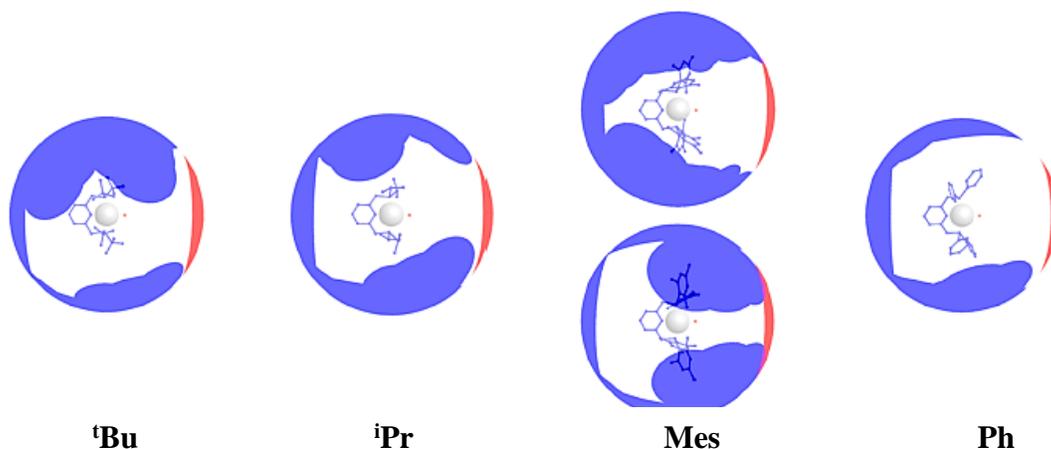


Figura 4. Impedimento estérico calculado en una pinza PNP de Ir según el sustituyente de la fosfina R=^tBu, ⁱPr, Mes, Ph. El apantallamiento del ligante es representado por el color azul, el del halógeno por el color rojo y el espacio libre por el blanco. Los cálculos se hicieron con base en las estructuras cristalinas correspondientes (Reproducción de los resultados de Gu y colaboradores).³⁵

Como se mencionó previamente, los complejos tipo pinza presentan una gran estabilidad, debido a los dos ciclos en su estructura, cuyo tamaño se controla mediante los conectores (Z).³⁶ Comúnmente, los ciclos se componen de 5 miembros que se posicionan de una forma casi planar. Sin embargo, uno de los anillos se puede ampliar a 6 miembros con el fin de relajar la tensión del mismo y otorgar hemilabilidad a la pinza.^{37,38} Estas características pueden afectar positiva o negativamente la actividad catalítica de la pinza dependiendo del proceso catalítico que se lleve a cabo.³⁹ Por ejemplo, en el caso de una pinza POCOP de Ni derivada del naftaleno, se ha observado que el rendimiento de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura fue menor en la pinza con un metalaciclo de seis miembros (53%) en comparación con aquella con metalaciclos de cinco miembros (78%) (Figura 5), siendo posiblemente la causa de esto la ampliación del anillo.^{40,41}

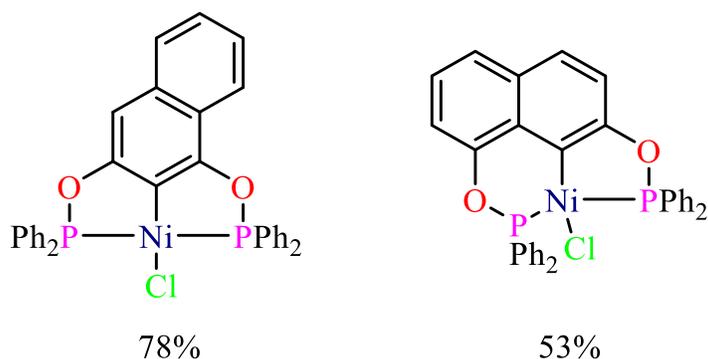


Figura 5. Rendimientos obtenidos con los compuestos tipo pinza POCOP de Ni en la reacción de Suzuki-Miyaura.^{40,41}

Por otra parte, el tipo de conector utilizado afecta la conformación y las propiedades electrónicas de la pinza.⁴² Por ejemplo, el ángulo de mordida (P – C – P) es dependiente del conector (Z=O, CR₂, NR). En este caso, el menor ángulo se observa con las pinzas POCOP (aprox. 160.6°).^{29,43} De esta manera, los metalaciclos son más planos y se beneficia la interacción electrónica entre el metal y los átomos donadores, y se modifica la reactividad de la pinza.⁴⁴ Sirva de ejemplo el estudio realizado por Fang y colaboradores, quienes llevaron a cabo la determinación de cargas electrostáticas por medio de un análisis de población natural (NPA)⁴⁵ para una pinza POCOP y una PNCNP de Ni(II) en donde observaron una mayor densidad electrónica sobre el metal en la pinza POCOP. (Figura 6).⁴⁶

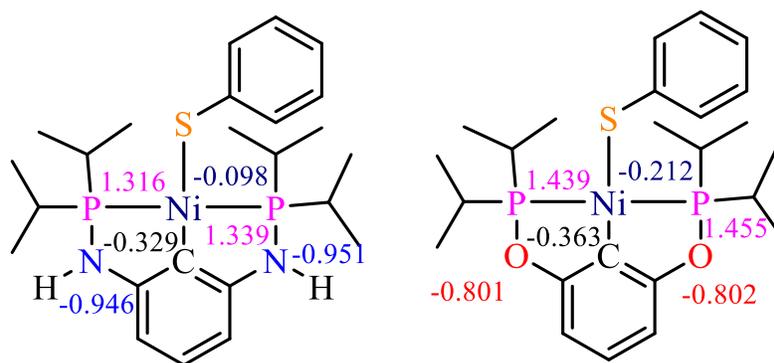


Figura 6. Cargas obtenidas por NPA de las pinzas PNCNP y POCOP de Ni. Por claridad solo se muestran cargas de átomos específicos.⁴⁶

El ligante auxiliar (X) en el compuesto tipo pinza estabiliza la carga del metal. Usualmente, los halógenos son los ligantes auxiliares más empleados porque provienen de la sal metálica utilizada para preparar la pinza. En este caso, los grupos halógenos pueden favorecer la cristalización de los productos debido a las interacciones supramoleculares como puentes de hidrógeno o halógeno-halógeno. Estas interacciones son dependientes tanto del halógeno como del grupo al que se encuentran unido.^{47,48} También, los ligantes auxiliares pueden alterar las propiedades electrónicas del metal. Sirva de ejemplo la investigación realizada por Gao y colaboradores, quienes observaron que en una pinza PNP de acridina al cambiar el ligante auxiliar de cloruro a un tiol aromático se pierde la fluorescencia del compuesto tipo pinza. Esto se debe a que los orbitales *p* del azufre interaccionan con el metal elevando la energía del HOMO, lo cual permite que la molécula se relaje por vías no radiativas (Figura 7).⁴⁹

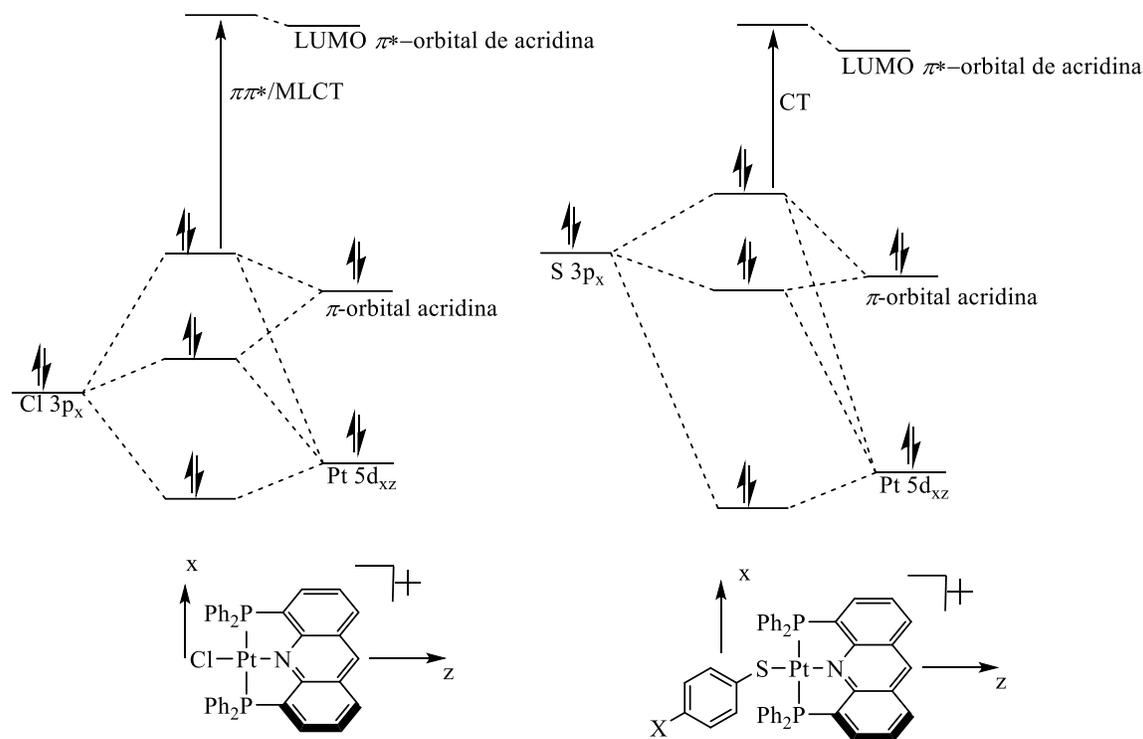
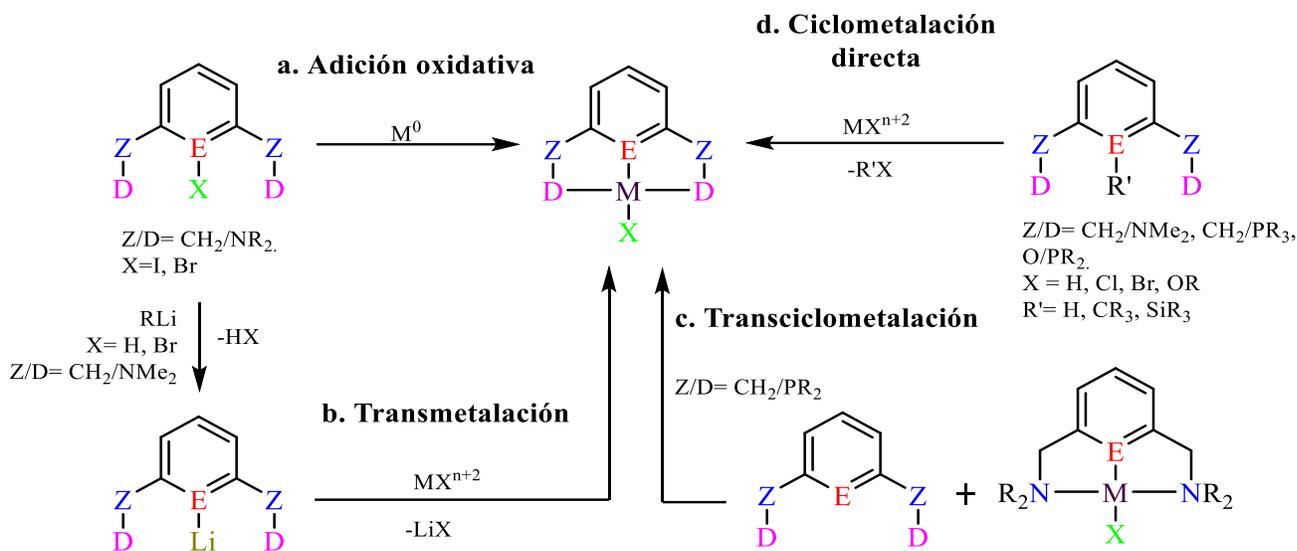


Figura 7. Representación cualitativa de las pinzas PNP de acridina con diferentes ligantes auxiliares.⁴⁹

2.1.2. Síntesis de compuestos tipo pinza

En el esquema 3 se presentan algunas de las metodologías más utilizadas para la síntesis de los compuestos tipo pinza, ejemplificadas para la formación de pinzas con geometría cuadrado plano; entre estos se encuentran: adición oxidativa (a), transmetalación (b), transciclometalación (c) y, ciclometalación directa (d).^{50,51} La síntesis por adición oxidativa es utilizada para evitar la formación de subproductos que puedan atacar a la pinza. Esta puede realizarse ya sea por la inserción del metal entre el enlace C-X, o por la formación de algún producto intermediario que reaccione con el metal, antes de realizar la ciclación.⁵² La transmetalación se prefiere para las pinzas NCN debido a que la formación del dímero $[\text{Li}_2(\text{NCN})_2]$ permite el intercambio del metal con facilidad.⁵³ En la transciclometalación se sustituye un ligante pinza coordinado por otro, sin formación de la sal metálica. La fuerza motriz de esta reacción es una mayor interacción del metal con los átomos donadores del ligante receptor. Este método es seleccionado preferiblemente para la síntesis de dendrímeros.

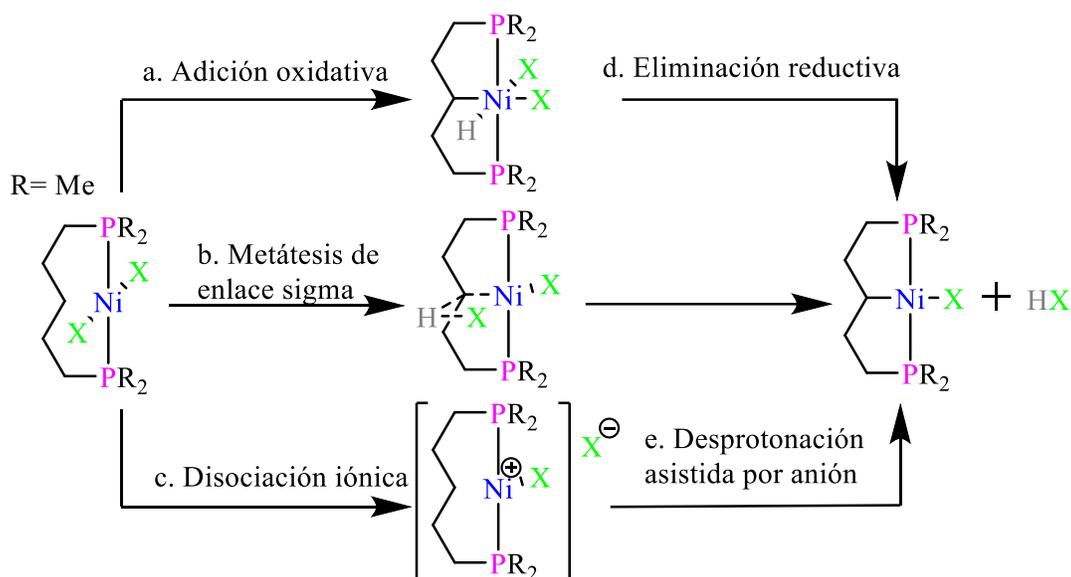


Esquema 3. Ejemplos de metodologías de síntesis de complejos tipo pinza.⁵⁰

La síntesis por ciclometalación directa es aquella en la que se activa un enlace C-R ($R = H, CH_3, SiR_3$) para formar un metalacilo, sin modificar el estado de oxidación del metal. En la mayoría de los casos la activación se realiza por medio de la coordinación del metal a un grupo donador, seguido de la activación intramolecular del enlace C-R. De esta manera no se requiere de la activación previa del ligante ni de reactivos adicionales; por lo tanto, se considera como un método de síntesis sencillo.⁵⁴ Esta metodología se prefiere para las pinzas PCP y SCS de metales del grupo 10;⁵¹ Lo cual implica que este también sea el protocolo seleccionado para la síntesis de pinzas POCOP de Ni, Pd y Pt.^{9,55}

El mecanismo para que se lleve a cabo la ciclometalación de los compuestos tipo pinza depende del metal empleado. En el caso de Pd y Pt, este mecanismo se asocia con una adición oxidativa del enlace C-H, favorecido por la formación de los enlaces fuertes M – C y M – H. A continuación, uno de los ligantes auxiliares del metal se elimina reductivamente con el hidruro. Por otra parte, para el níquel se observa que la fuerza del enlace Ni-C y Ni-H es menor que las de Pd y Pt; por lo tanto, no se esperaría que el mecanismo de adición oxidativa – eliminación reductiva sea el adecuado (Esquema 4.a, d). En el caso de la síntesis con níquel (niquelación), otros mecanismos como metátesis del enlace σ (Esquema 4.b) o disociación iónica deben ser considerados (Esquema 4c, e). En 2012, Vabre y colaboradores realizaron un estudio con Teoría de funcionales de densidad (DFT) en el que calcularon las energías de

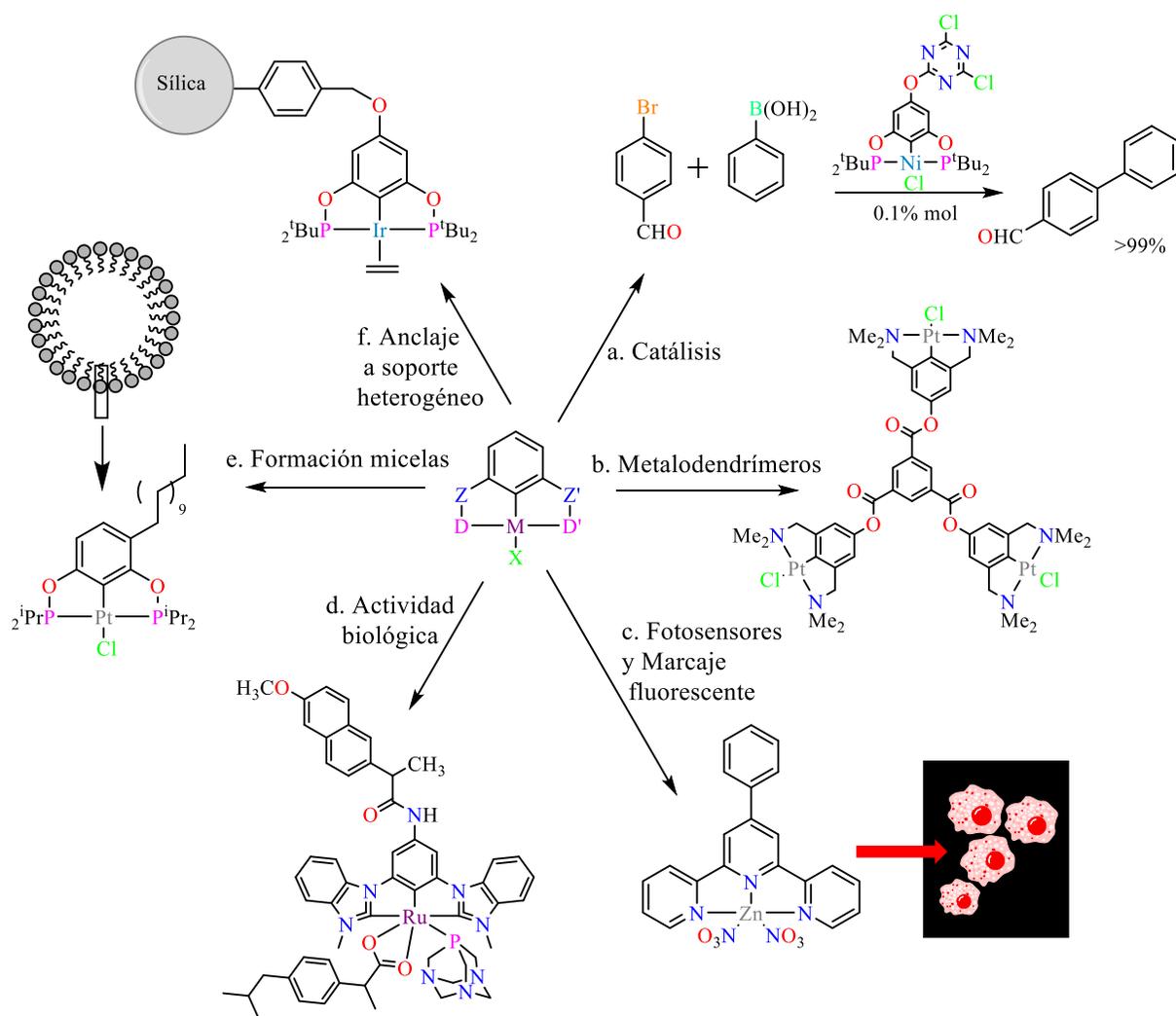
los mecanismos mencionados. Aunque sus resultados eran aplicados a pinzas con C_{sp^3} , estos mostraron que el mecanismo de menor energía era el de disociación iónica junto con la desprotonación asistida por anión (Esquema 4c, e). En este mecanismo se genera un centro metálico electrofílico que reacciona preferiblemente con ligantes electrodonadores. Esto concuerda con lo observado para la niquelación de ligantes POCOP aromáticos, ya que sustituyentes electrodonadores en el anillo favorecen la reacción.⁵⁶



Esquema 4. Mecanismos propuestos para la metalación de pinzas $PC_{sp^3}P$ de $Ni(II)$ calculadas por DFT: a. Adición oxidativa/d. Eliminación reductiva, b. Metátesis de enlace sigma y, c. Disociación iónica/ e.Desprotonación asistida por anión.⁵⁶

2.2. Funcionalización de los complejos tipo pinza

Una vez que los compuestos tipo pinza fueron sintetizados, creció el interés de la comunidad científica en funcionalizar estos compuestos, por medio del anillo aromático, para otorgar características específicas a los mismos. De esta manera, se utilizaron algunas de las posiciones disponibles en el anillo, dos en posición *meta* y una en posición *para* al metal, para enlazar a la pinza con otra especie química (Esquema 5).



Esquema 5. Funcionalizaciones de compuestos tipo pinza aplicadas a: a. Catálisis, b. Metalodendrimeros, c. Fotosensores y Marcaje fluorescente, d. Actividad biológica, e. Formación micelas, y f. Anclaje a soporte heterogéneo.^{14,50,57-61}

La funcionalización permite, por ejemplo, que varios compuestos tipo pinza se enlacen o interaccionen para formar sistemas polimetálicos, tales como los metalodendrimeros (Esquema 5b).^{62,63} De esta manera, van Koten y colaboradores reportaron la síntesis de metalodendrimeros de pinzas NCN de Pt(II); los cuales fueron evaluados como sensores de SO₂, con límite de detección de 8.5 (±0.5) µg cm⁻³.⁵⁷ Por otra parte, la funcionalización con cadenas alifáticas largas permite también la formación de sistemas polimetálicos. En este caso, las cadenas alifáticas favorecen la formación de micelas, que ubican a las pinzas en el exterior de esta (Esquema 5e).⁵⁹

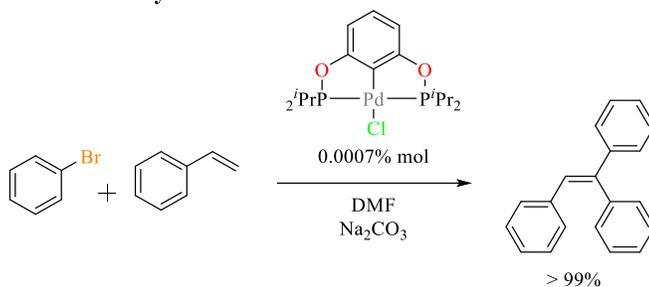
La actividad catalítica de los compuestos tipo pinza puede modificarse o ajustarse cuando son funcionalizados. Sirva de ejemplo la investigación desarrollada por García-Eleno y colaboradores, quienes sintetizaron pinzas POCOP de Ni(II) enlazadas al cloruro cianúrico, en la posición *para* del anillo, y evaluaron su actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki - Miyaura. Es de aclarar que los rendimientos obtenidos son altos en comparación con aquellas pinzas que no fueron funcionalizadas (Esquema 5a).^{50,64} Igualmente, los compuestos tipo pinza pueden ser funcionalizados de tal manera que queden anclados a un soporte heterogéneo, que facilite la recuperación del material luego de algún proceso catalítico (Esquema 5f).⁵⁸

Los fotosensores son aquellos compuestos o sistemas macromoleculares que son capaces de cambiar sus propiedades fotofísicas y/o fotoquímicas proporcionalmente con la concentración de un compuesto o la variación de una propiedad del sistema.^{65,66} Usualmente, los fotosensores se encuentran enlazados a cromóforos como el pireno, que mejoran el proceso de absorción y emisión de luz.⁶⁷⁻⁶⁹ Por este motivo, se ha explorado la funcionalización de compuestos tipo pinza con moléculas que pueden alterar la estructura electrónica de la pinza, con el fin de mejorar sus propiedades fotofísicas. Esto ha permitido que se puedan emplear las pinzas como compuestos para marcaje a nivel celular (Esquema 5c).⁶⁰ Adicionalmente, las funcionalizaciones se pueden realizar con moléculas de interés biológico o médico, de manera tal que se puedan diseñar compuestos con actividades citotóxicas altas para varias líneas celulares de cáncer (Esquema 5d).^{14,61}

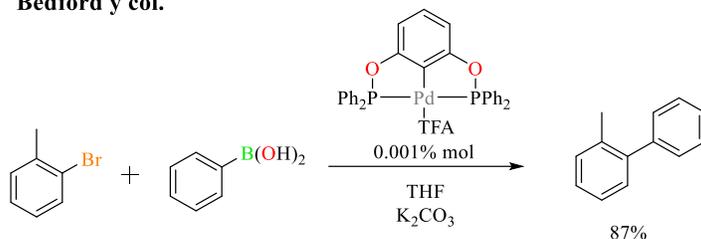
2.3. Compuestos tipo pinza POCOP

Los compuestos tipo pinza POCOP se han resaltado de las demás pinzas por su síntesis sencilla y su alta actividad catalítica.^{7,70} En el año 2000, Morales-Morales y colaboradores sintetizaron la primera pinza POCOP por medio de ciclometalación directa. Esta pinza de Pd fue capaz de catalizar la formación de alquenos trisustituídos mediante reacciones de acoplamiento de Heck.⁷⁰ Paralelamente, Bedford y colaboradores reportaron una pinza POCOP de Pd aplicada a la catálisis de la reacción de acoplamiento de Suzuki de biarilos.⁷¹

Morales-Morales y col.



Bedford y col.



Esquema 6. Reacción de acoplamiento cruzado Heck (Morales y col.) y de Suzuki (Bedford y col.) con los primeros compuestos tipo pinza. TFA = ácido trifluoroacético.

Posteriormente, una serie de compuestos tipo pinza fueron sintetizados con varios centros metálicos, tales como Ru, Ir, Co, Ni, Pt, etc.^{48,72} En particular, los metales del grupo 10 (Ni, Pd, Pt) han llamado la atención de la comunidad científica porque poseen alta actividad catalítica y algunos de ellos se pueden emplear como agentes anticancerosos. Desde el año 2000, se ha observado un mayor número de investigaciones referentes a las pinzas de Ni (Figura 8), debido a su bajo costo y mayor abundancia con respecto a los otros metales del grupo.

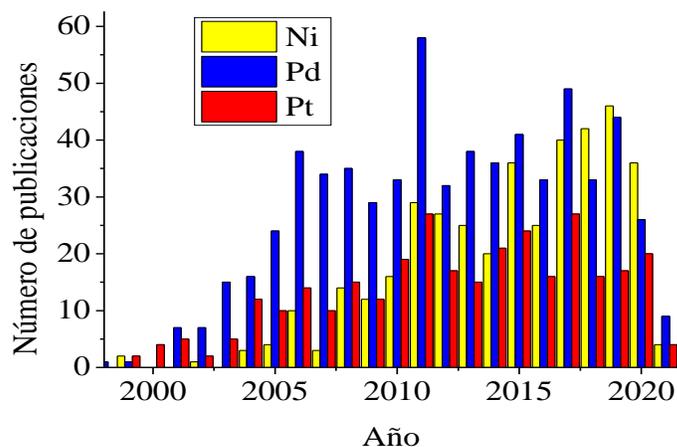
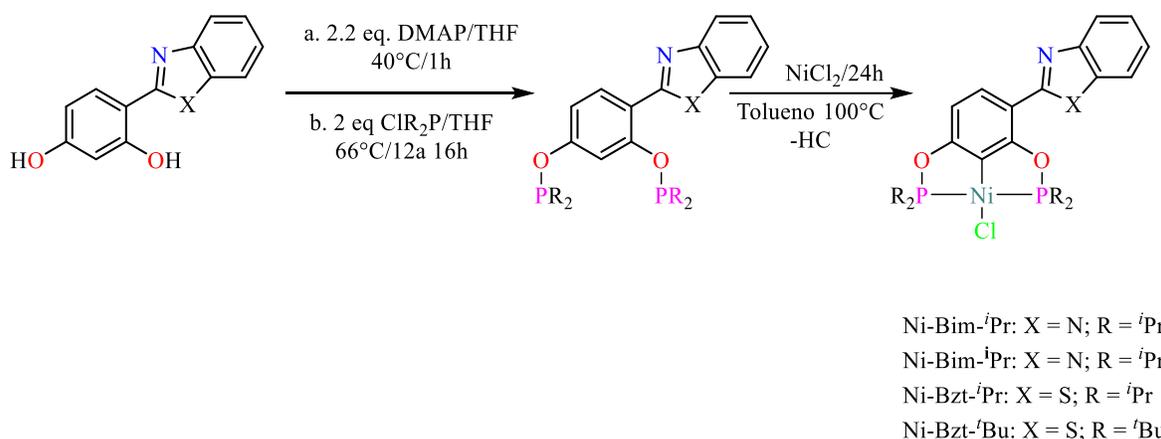


Figura 8. Número de publicaciones asociadas con el término "M pincer complex" con M=Ni, Pd, Pt; en la base de datos SciFinder® hasta abril de 2021.

El primer complejo POCOP de níquel fue reportado por Gómez-Benítez y colaboradores en 2006, así como su actividad catalítica en el acoplamiento cruzado C-S. Cabe mencionar que este complejo tenía fenilos como sustituyentes en el fosfinito y cloro como contraión.⁷³ En el año siguiente, Pandarus y colaboradores reportaron una serie de POCOP de Ni con sustituyentes diferentes, las cuales fueron evaluadas como catalizadores en la reacción de Karasch.^{23,24} Seguidamente, Castillo-García produjo una serie de complejos pinza POCOP de Ni con benzotiazol y benzimidazol (Esquema 7), con el fin de emplearlos como agentes antitumorales, inhibidores enzimáticos, entre otros. Adicionalmente, la funcionalización se hizo en la posición *meta* al metal para generar compuestos no simétricos; esta asimetría se ha reportado que puede influir mejorando la regioselectividad de las catálisis que así lo requieren.⁷⁴



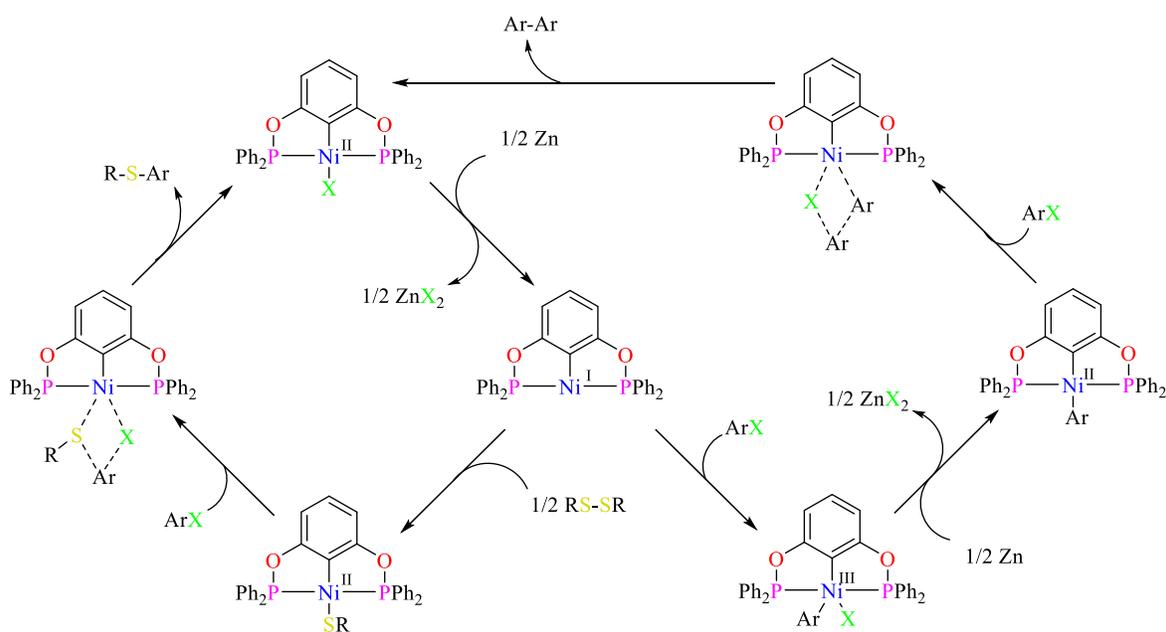
Esquema 7. Síntesis de compuestos POCOP de Ni funcionalizados con benzimidazol y benzotiazol.⁷⁴

2.3.1. Reacción de acoplamiento cruzado C-S catalizado por pinzas POCOP

Interesantemente, los compuestos tipo pinza han sido utilizados comúnmente como catalizadores de reacciones de acoplamiento cruzado. En el caso de las pinzas POCOP, los primeros reportes hacen referencia a reacciones de acoplamiento cruzado C-C en reacciones tales como la de Suzuki-Miyaura^{40,71,75-77} y Heck-Mizoroki^{70,77,78}, donde los catalizadores son tan robustos que pueden estabilizar estados de oxidación altos en el metal (e. g. Pd⁴⁺)⁷⁹⁻

En síntesis orgánica se ha observado un interés creciente en el acoplamiento cruzado C-S, ya que los compuestos azufrados son auxiliares de procesos tan importantes como la transferencia de quiralidad y la síntesis de medicamentos.⁸²⁻⁸⁴ En 1980, Migita y colaboradores reportaron por primera vez la catálisis homogénea del acople mediante un catalizador de paladio (1% mol).⁸⁵ Por otra parte, se ha reportado que el níquel puede funcionar como catalizador en esta reacción de acoplamiento, ofreciendo así una opción más económica para este proceso.⁸⁶

El grupo de Morales-Morales fue uno de los primeros en reportar la catálisis utilizando una pinza POCOP de Ni.⁷³ En este proceso se hizo reaccionar un halogenuro de arilo y un disulfuro en presencia del catalizador y polvo de zinc. En la mayoría de los casos el rendimiento fue mayor al 90%, aunque para aquellos disulfuros con sustituyentes voluminosos el homoacoplamiento fue mayormente favorecido. Cabe aclarar que el polvo de zinc es requerido para realizar la reducción del níquel, de forma tal que el disulfuro se pueda adicionar oxidativamente sobre el metal. Posteriormente, se sugiere que ocurre una metátesis σ entre la pinza y el halogenuro del arilo, generando el producto del acoplamiento (Esquema 8).^{87,88}



Esquema 8. Mecanismo propuesto para el acoplamiento cruzado C-S catalizado por pinza POCOP.

Paralelamente se presenta un mecanismo alternativo responsable del homoacoplamiento.⁷³

2.3.2. Actividad biológica de los compuestos tipo pinza POCOP

El níquel es un metal del que se supone es esencial en trazas para la vida de los humanos.⁸⁹ No obstante, aunque lo utilicemos en muchos utensilios que tenemos a nuestro alrededor, un exceso de este metal es tóxico para el ser humano.⁹⁰ De esta manera, los iones libres de níquel en exceso en el cuerpo humano son capaces de reemplazar metales esenciales tales como Fe^{2+} y Mg^{2+} ; esto causa desactivación de procesos enzimáticos y de procesos químicos vitales. Además, se ha encontrado que el níquel es capaz de causar estrés oxidativo, hematotoxicidad e inmunotoxicidad; incluso, el níquel puede influir en la expresión de los RNA mensajeros (*mRNA*) tanto supresores de tumores como oncogénicos.⁹¹

Sin embargo, el comportamiento del níquel a nivel celular varía cuando se encuentra coordinado a un ligante específico.⁹² Así, por ejemplo, Hosseini y colaboradores han demostrado que pinzas SPS de Ni(II) poseen actividad citotóxica selectiva para las líneas celulares MCF7 y MC4L2 de cáncer de mama.^{93,94} Esta investigación fue tan viable que llegó a estudios *in vivo* en ratas, donde se visualizó una recuperación completa del animal que había sido tratado con el complejo de níquel (Figura 9).

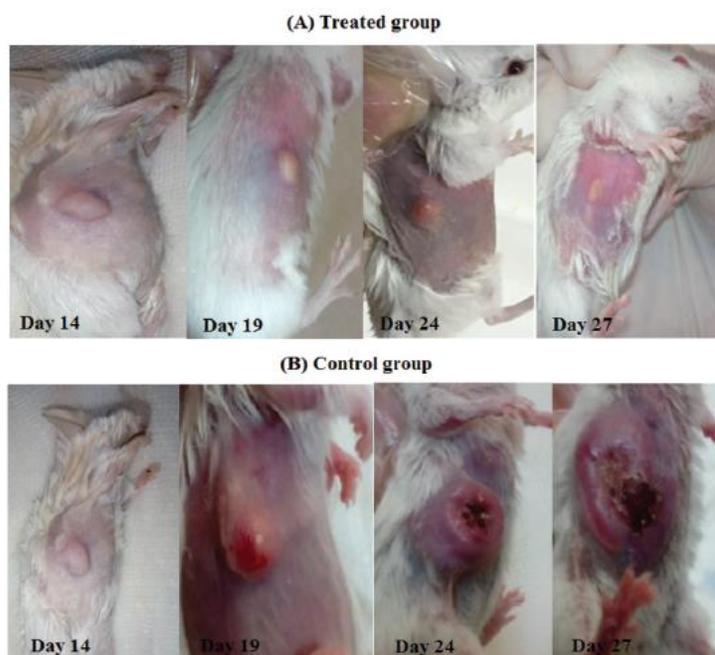


Figura 9. Ratones tratados con el complejo tipo pinza SPS de Ni(II) (A) y el grupo de control (B) en diferentes días.⁹⁴

A pesar del éxito del experimento que desarrolló Hosseini y colaboradores, pocos estudios de complejos tipo pinza de níquel se encuentran reportados, siendo la mayoría de éstos pinzas PNN o SCS de Pd, Pt, Ru.^{15,16,95,96} Igualmente, no se encuentra reportado ningún estudio en el que se utilicen los compuestos tipo pinza POCOP. Por este motivo, se decide en esta investigación realizar la evaluación de la actividad citotóxica de compuestos tipo pinza POCOP de Ni(II) en varias líneas celulares cancerosas; tales como cáncer de pulmón, de próstata, de mama, de colon, entre otros.

Capítulo 3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar compuestos tipo pinza POCOP de Ni(II) funcionalizados con cromóforos (bencilo y pireno) para la evaluación de su actividad catalítica y citotóxica.

3.2. Objetivos específicos

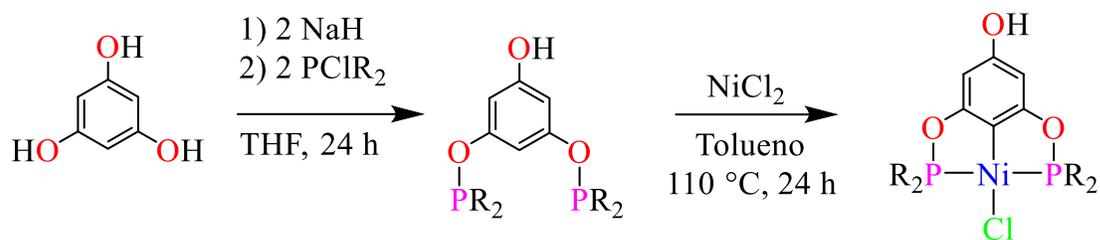
- Sintetizar y caracterizar una serie de compuestos tipo pinza funcionalizados con bencilo, metilpireno y acetilpireno.
- Evaluar la actividad anticancerosa de los compuestos tipo pinza sintetizados y sus derivados con tioles fluorados frente a varias líneas celulares de cáncer.
- Evaluar la actividad catalítica de los compuestos tipo pinza sintetizados en la reacción de acoplamiento cruzado C-S.

Capítulo 4. Resultados y discusión

Este capítulo se encuentra dividido en cuatro secciones. La primera corresponde a la síntesis y caracterización de los compuestos tipo pinza POCOP de Ni(II) con ligante auxiliar cloro (materias primas) (**1-3**). La caracterización de estos compuestos se omite dado que los resultados concuerdan con lo reportado en la literatura para ellos.^{50,64} En la sección dos, se explica la metodología por la cual se hace el intercambio de halógenos en la esfera de coordinación del metal. A continuación, en la tercera sección se explica la metodología de la funcionalización de los compuestos tipo pinza por medio de la formación del enlace tipo éter, así como la caracterización de los productos. Por último, se explica la metodología de la reacción de intercambio por tiol fluorado para mejorar la actividad citotóxica de las pinzas. Debido a que los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son muy similares entre los compuestos de cada sección, se discutirá únicamente un espectro para ejemplificar en cada caso. Una descripción de las señales observadas en los espectros de RMN y en espectrometría de masas (MS) para todos los compuestos sintetizados puede ser encontrada en el capítulo de Sección Experimental.

4.1. Síntesis de materias primas

Las pinzas POCOP-Ni(II) fueron sintetizadas de acuerdo a los estudios realizados previamente dentro del grupo de investigación (Esquema 9).⁵⁰ En esta metodología un equivalente de floroglucinol se hace reaccionar con 2 equivalentes de NaH y 2 equivalentes de la clorofosfina correspondiente (PClR_2 , $\text{R} = \text{}^t\text{Bu}$, $\text{}^i\text{Pr}$, Ph), en THF anhidro a temperatura ambiente por 24h. A continuación, se adiciona la sal del metal (NiCl_2 anhidro) en tolueno a $110\text{ }^\circ\text{C}$ por 24h, dando como productos los compuestos **1** (76%), **2** (43%) y **3** (11%), respectivamente. Una vez purificados, los productos se obtuvieron como un sólido amarillo. La caracterización de los compuestos **1-3** se realizó por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 ; al igual que por espectrometría de masas FAB^+ . Los resultados obtenidos fueron similares a los reportados en la literatura.^{50,97}

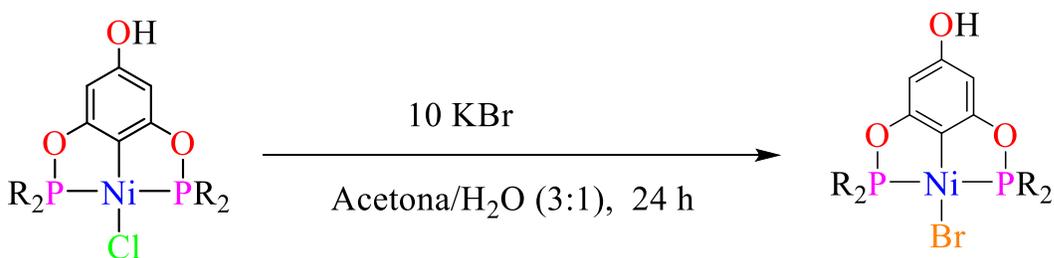


R = ^tBu (**1**, 76%), ⁱPr, (**2**, 43%), Ph (**3**, 10%).

Esquema 9. Síntesis de los complejos pinza POCOP **1-3**. Toda la síntesis se realiza bajo atmósfera inerte de N₂.

4.2. Reacción de intercambio de halógeno

Cuando se realizaron los ensayos de funcionalización de los complejos tipo pinza con los bromuros de bencilo, metilpireno y acetilpireno, se observó que existía una mezcla de productos, ocasionada por la competencia entre los halógenos de bromo y cloro. Estos provienen de la materia prima de la pinza y del bromuro correspondiente. Por ello, se planteó una metodología para realizar un intercambio de los halógenos previo a la funcionalización, de manera tal que el producto bromado fuera el mayoritario.



R = ^tBu (**1-Br**, 95%), ⁱPr (**2-Br**, 85%), Ph (**3-Br**, 46%)

Esquema 10. Metodología para la reacción de intercambio de halógeno.

La reacción de bromación se llevó a cabo mediante la adición de 10 equivalentes de KBr y un equivalente de la pinza clorada en una mezcla de acetona/agua (3:1) por 24h a temperatura ambiente (Esquema 10). Los productos (**1-Br**, **2-Br**, **3-Br**) fueron purificados por cromatografía de columna usando CH₂Cl₂ como eluyente. Asimismo, fueron caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P{¹H} en CDCl₃; al igual que por espectrometría de masas

FAB⁺. Dada la similitud entre los espectros, se presenta como modelo los espectros del compuesto **1-Br** (Figuras 10-12).

En la Figura 10 se muestra el espectro de RMN de ¹H del compuesto **1-Br**. El número e integración de las señales presentes en el espectro concuerdan con la estructura propuesta. Este al igual que todos los compuestos sintetizados posee un singulete alrededor de 6.00 ppm (**1-Br** = 5.99 ppm), que corresponde al hidrógeno ubicado en la posición tres del anillo de la pinza. Debido a que el intercambio del halógeno no es completo, se observa una señal adicional en esa región, que corresponde al H-3 del compuesto tipo pinza clorado (**1-Br** = 5.97 ppm). La relación entre el área de las señales del H-3 de los compuestos clorados y bromados se relaciona con el rendimiento del intercambio (**1-Br** = 95%, **2-Br** = 86%, **3-Br** = 45%). Por otro lado, se observa la señal correspondiente al sustituyente del fosfinito. En el caso de **1-Br** se presenta como un multiplete en 1.51 – 1.46 ppm.

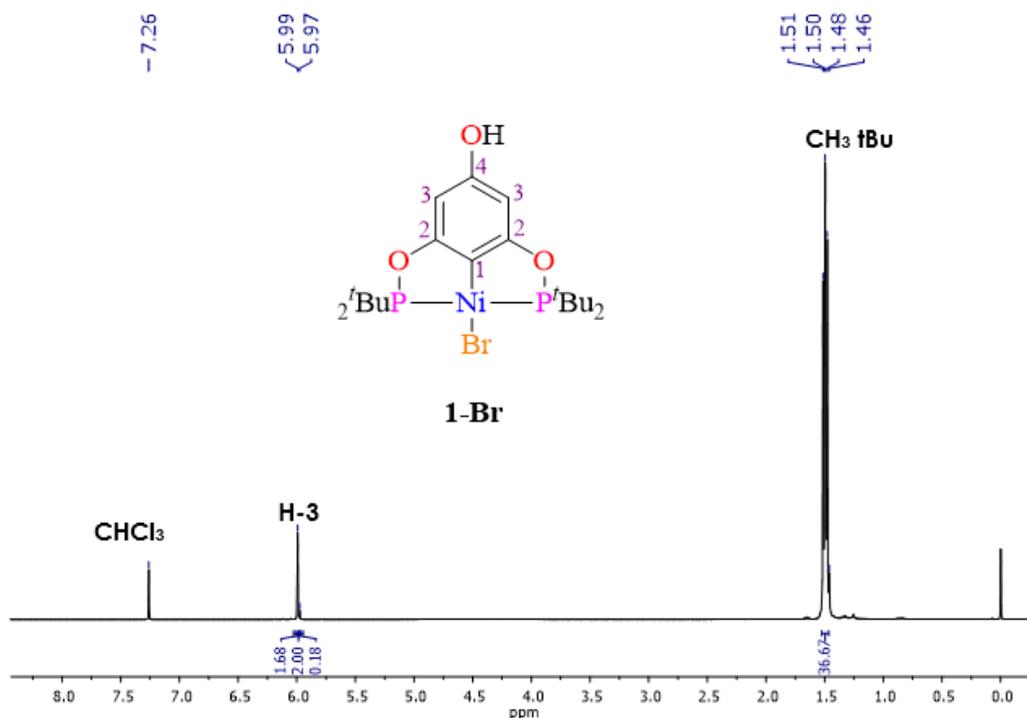


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **1-Br**. (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C)

Los rendimientos de la reacción de intercambio de halógeno son dependientes del sustituyente en el fosfinito. De esta manera, los rendimientos más altos son obtenidos con los

sustituyentes donadores de densidad electrónica tales como el ^tBu (**1-Br** = 95%) y el ⁱPr (**2-Br** = 85.5%). Por otra parte, en la pinza con el sustituyente electroattractor de fenilo (**3-Br**), la conversión no supera el 50%. Esto se explicaría debido a que parte de la fuerza motriz de la reacción es la afinidad entre el níquel y el bromo. El bromo al ser más blando electrónicamente que el cloro tendría mayor afinidad por un centro metálico con mayor densidad electrónica. Es por ello por lo que cuando el sustituyente es fenilo la densidad en el centro metálico disminuye y se reduce a su vez la afinidad hacia el bromo. Debido a que la separación de las pinzas con diferentes halógenos no fue posible, en la funcionalización se añade un exceso de KBr con el fin de garantizar la formación solo del producto bromado.

La Figura 11 muestra el espectro de ¹³C{¹H} del compuesto **1-Br**, donde se identifican las señales del anillo de la pinza. La señal desplazada a campo más bajo en 169.42 ppm corresponde al carbono cuaternario C-4, puesto que está enlazado al oxígeno que no participa en el metalociclo. Adicionalmente, este carbono presenta un acoplamiento con los fósforos de la pinza ubicados a cuatro enlaces de distancia (⁴J_{C-P} = 9.5 Hz). La señal correspondiente a los carbonos C-2 se encuentra como singulete en 157.05 ppm, lo cual podría asociarse con un acoplamiento muy bajo o nulo con los fósforos. La tercera señal ubicada en 116.93 ppm corresponde al carbono C-1, que se encuentra enlazado con el Ni, y presenta un acoplamiento a dos enlaces de distancia con los fósforos del metalociclo (²J_{C-P} = 21.0 Hz). La señal del anillo ubicada a campos más altos corresponde a la señal de los carbonos C-3 (93.37 ppm). Estos carbonos presentan un acoplamiento a tres enlaces de distancia con los fósforos de la pinza (³J_{C-P} = 6.1 Hz). Particularmente, para el compuesto **1-Br** se observan dos multipletes correspondientes a los carbonos del grupo ^tBu (39.78 ppm, 28.41 ppm), los cuales también presentan un acoplamiento con los átomos de fósforo del fosfinito a uno y dos enlaces de distancia, respectivamente (¹J_{C-P} = 7.1 Hz, ²J_{C-P} = 2.8 Hz).

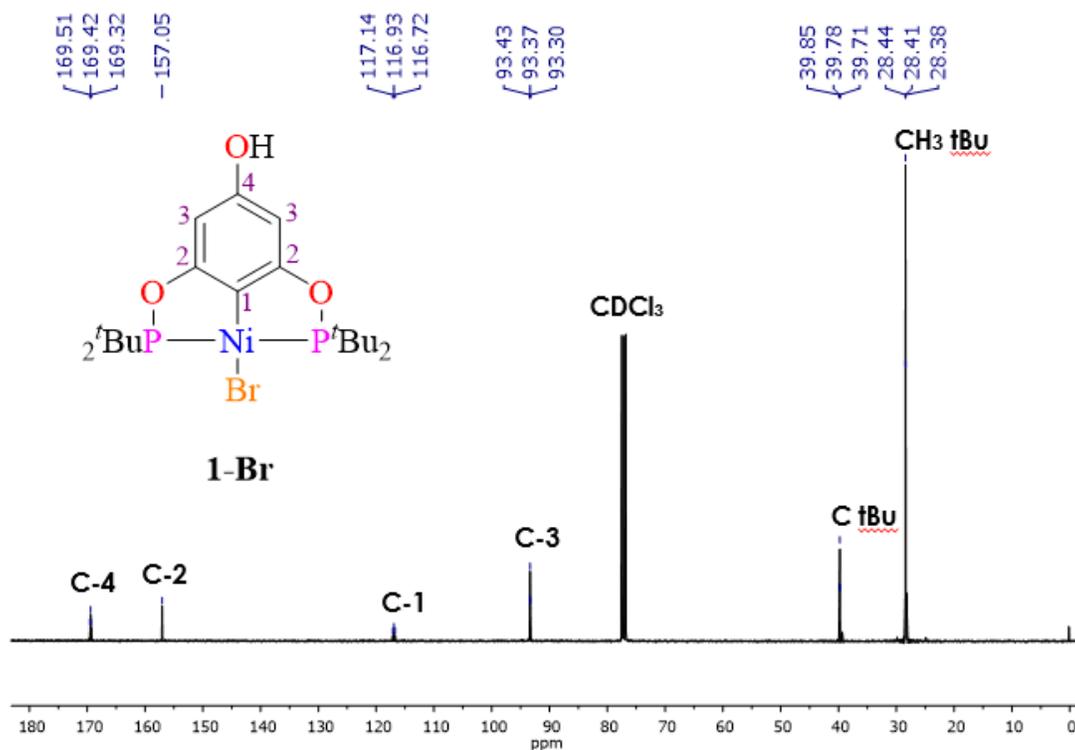


Figura 11. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Br**. (CDCl_3 , 100.6 MHz, 25 °C)

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Br** se presenta en la Figura 12. La molécula tiene simetría C_{2v} , por lo tanto, los átomos de fósforo de la pinza son equivalentes entre sí, mostrando un singulete en 191.71 ppm. Como fue mencionado, el intercambio de cloro por bromo no fue completo, por lo que se observa también la señal de la pinza clorada en 189.32. A partir de estos resultados, se observa un leve desplazamiento de las señales de RMN de ^{31}P a campo bajo cuando se intercambia el cloro por el bromo, tal como ocurre en el espectro de RMN de ^1H . Esto ocurre ya que el bromo es menos electronegativo que el cloro por lo que atrae menos densidad electrónica del níquel. Como consecuencia, el enlace π de retrodonación que tiene el fósforo con el níquel se fortalece y mayor densidad electrónica se encontraría en el orbital σ^* del fosfinito, lo cual debilita el enlace entre el P y los sustituyentes de ^tBu , desprotegiendo al núcleo y llevando a la señal a mayor ppm.

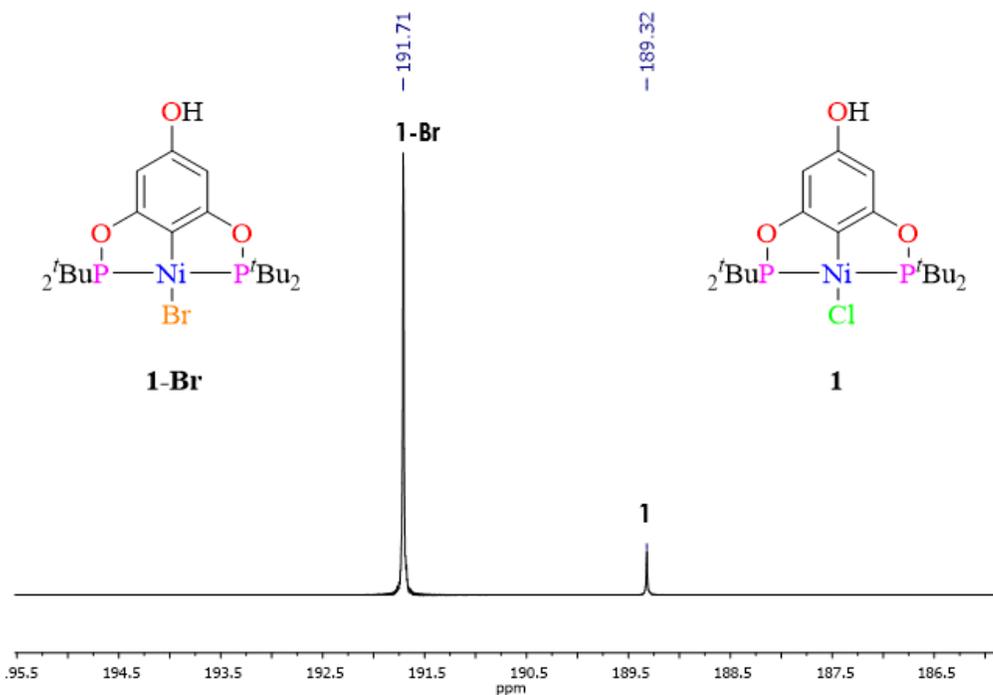
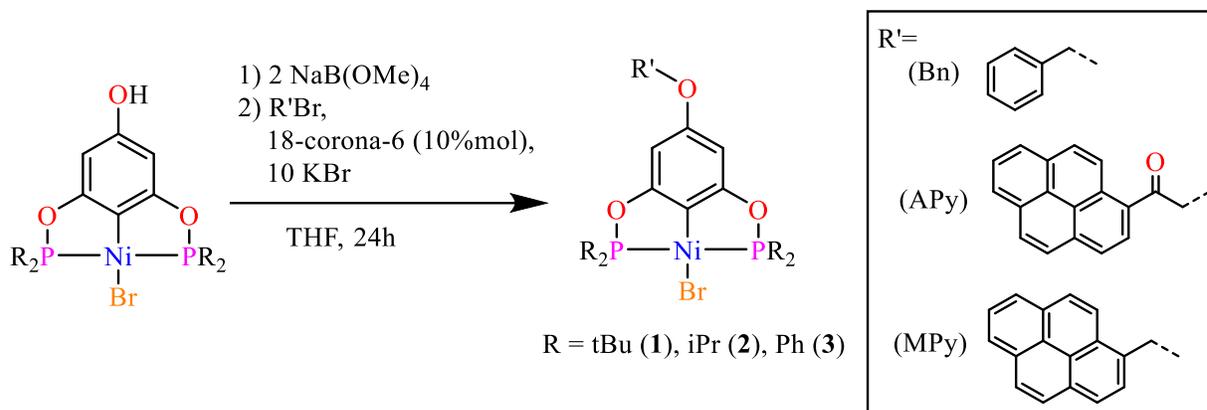


Figura 12. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Br**, con una pequeña presencia del compuesto **1**. (CDCl_3 , 162.1 MHz, 25 °C)

4.3. Funcionalización de los complejos pinza

La metodología para la funcionalización de los compuestos pinza se llevó a cabo haciendo reaccionar la pinza bromada con $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ para desprotonar el grupo hidroxilo. Posteriormente, se adicionaron 10 equivalentes de KBr para garantizar el intercambio de halógeno; 10% mol de éter corona (18-corona-6) para interaccionar con el Na^+ y favorecer el carácter nucleofílico del oxígeno; y un equivalente del bromuro del cromóforo (bencilo, metilpireno o acetilpireno). La mezcla de reacción se dejó reaccionar por 24h en THF bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente; una vez purificados, los compuestos obtenidos fueron sólidos amarillos. Estos fueron caracterizados por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, HSQC y COSY; al igual que por espectrometría de masas FAB^+ . Además, fue posible obtener muestras óptimas para difracción de rayos X de monocristal de algunos de estos compuestos (**1-Bn**, **2-Bn**, **1-APy**), su análisis cristalográfico se presenta en el siguiente capítulo.



Esquema 11. Metodología para la funcionalización de complejos tipo pinza. R = ^tBu (**1**), ⁱPr (**2**), Ph (**3**). R' = Bn, APy, MPy. Los compuestos obtenidos fueron **1-Bn** (99%), **2-Bn** (80.23%), **3-Bn** (87.2%), **1-APy** (69.49%), **2-APy** (45.15%), **1-MPy** (66.35%), **2-MPy** (37.5%). Toda la síntesis se realiza bajo atmósfera inerte de N₂.

En la Figura 13 se presenta el espectro de RMN de ¹H del compuesto **1-Bn**, en este se observó la señal correspondiente a los protones metilenos (H-5) -OCH₂- en 4.96 ppm. Asimismo, se observaron las señales de los protones H-7, H-8 y H-9, pertenecientes al anillo del bencilo, en 7.45 – 7.31 ppm. Por otro lado, las señales correspondientes al H-3 y a los átomos de hidrógeno del ^tBu se ubicaron en 6.17 ppm y 1.53 – 1.49 ppm, respectivamente.

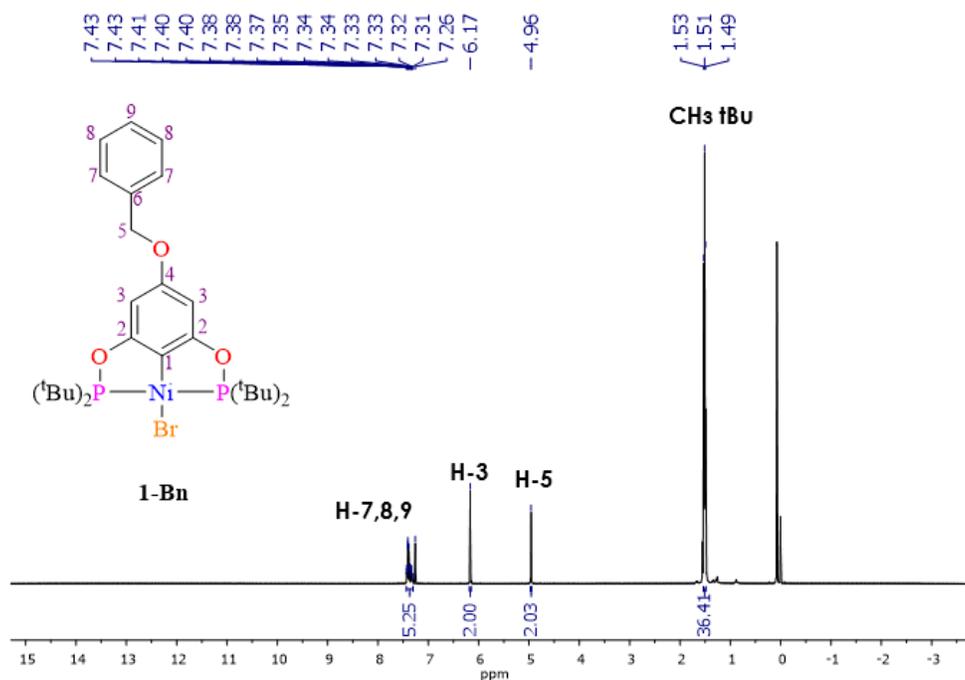


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **1-Bn**. (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C)

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Bn** se muestra en la Figura 15. En este se observan las señales esperadas para la región de la pinza en 117.50 (C-1, $^2J_{\text{C-P}} = 21.0$ Hz), 160.72 (C-2), 92.62 (C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 169.50 (C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 39.79 (C_{tBu}, $^1J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz) y 28.43 (CH₃_{tBu}) ppm. Además, se observan las señales correspondientes al bencilo en 70.30 (C-5), 137.12 (C-6), 127.77 (C-7), 128.09 (C-8) y 128.67 (C-9). Cabe resaltar que las señales del anillo de bencilo que se ubican en campo más alto corresponden al carbono enlazado al grupo metileno y a aquellas posiciones que se encuentran en posición *orto* y *para*. Por otra parte, el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Bn** presentó un singulete en 191.34 ppm (Figura 15). Cabe aclarar que se observa una pequeña señal correspondiente al compuesto clorado en 188.94 ppm; no obstante, el producto fue purificado por cristalización y cristales aptos para difracción de rayos X (DRX) de monocristal fueron obtenidos (ver capítulo Análisis cristalográfico).

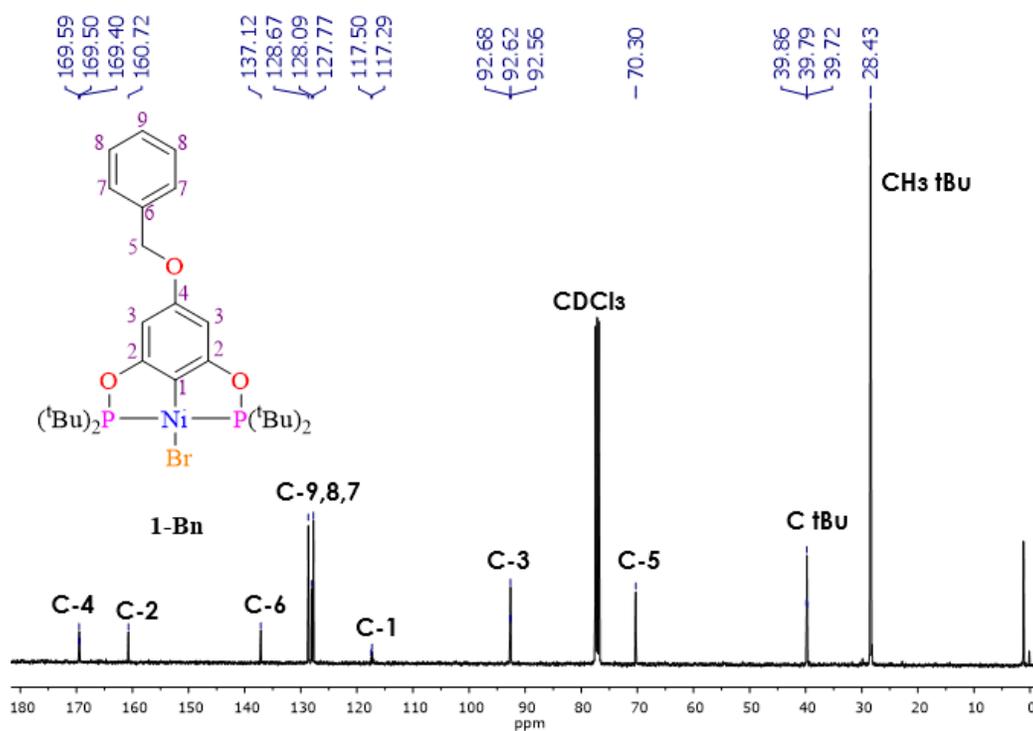


Figura 14. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Bn**. (CDCl_3 , 100.6 MHz, 25 °C)

Los desplazamientos químicos de los compuestos funcionalizados con bencilo (**1-Bn**, **2-Bn** y **3-Bn**) indican que cuando se forma el enlace tipo éter se mejora levemente la electrodonación del oxígeno hacia el anillo aromático. Eso se observa, por ejemplo, en las

señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del anillo de la pinza, ya que se desplazan levemente a menores ppm, como consecuencia de una mayor densidad electrónica en el anillo. Por otra parte, las señales correspondientes al metileno $-\text{CH}_2\text{O}-$ (H-5 y C-5) se desplazan muy poco cuando se varía el sustituyente en el fosfinito (*e. g.* H-5: δ **1-Bn** = 4.96, **2-Bn** = 4.95, **3-Bn** = 5.00), siendo entonces una variación unidireccional.

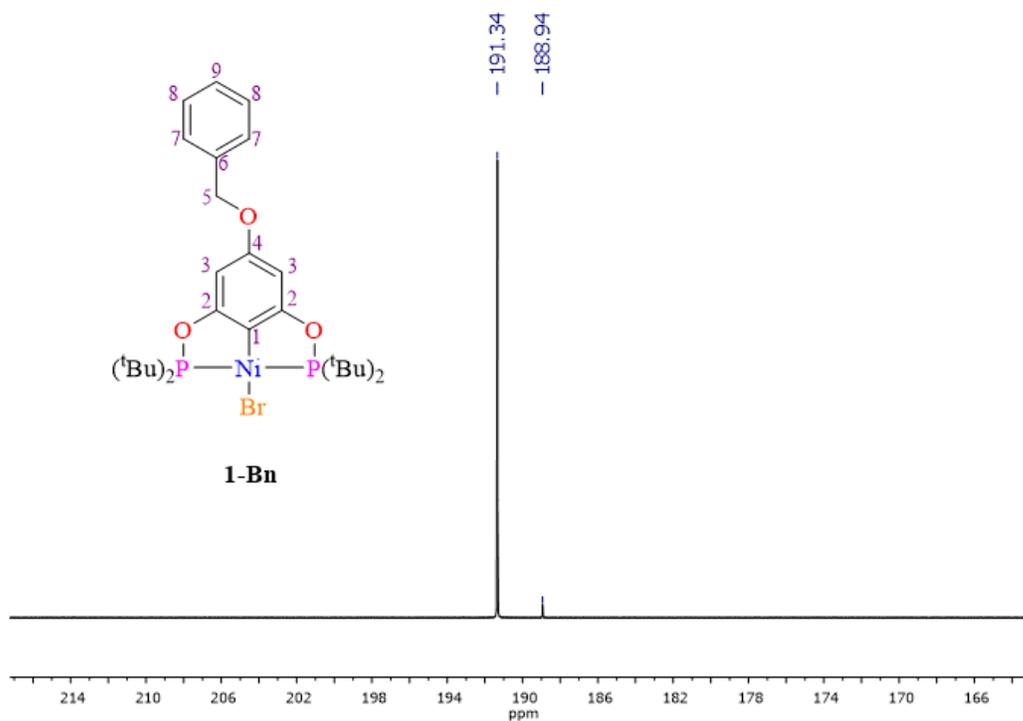


Figura 15. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-Bn**. (CDCl_3 , 162.1 MHz, 25 °C)

En la Figura 16 se presenta el espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-APy**. En este espectro se observan las señales esperadas para la pinza en 6.09 ppm (H-3) y 1.46-1.41 ppm (CH_3 tBu). Igualmente, se observaron las señales correspondientes a los protones metilenos $-\text{OCH}_2-$ en 5.35 ppm (H-5) y al pireno en δ 8.30 (H-7, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz), 8.20 (H-8, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz), 8.20 (H-9, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz), 8.09 (H-10, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz), 8.27 (H-11,13, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz), 8.08 (H-12, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz), 8.21 (H-14, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz) y 8.93 (H-15, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz).

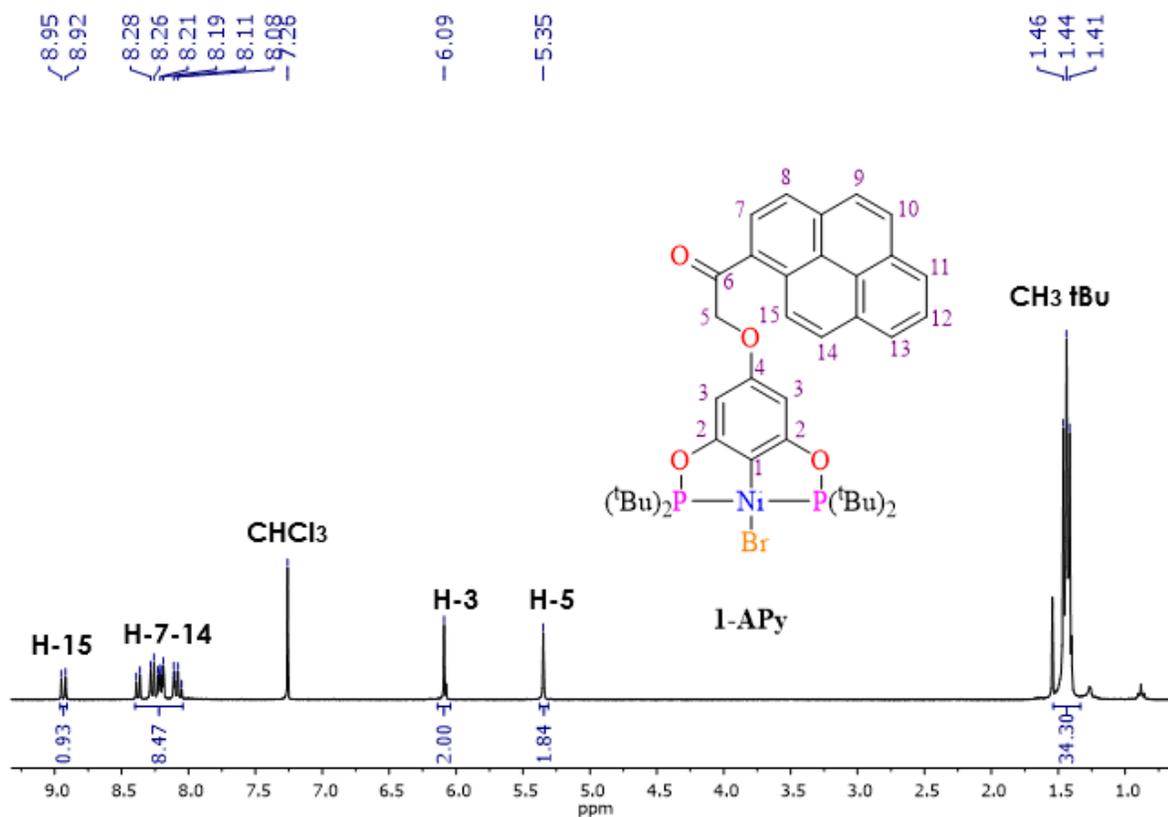


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-APy**. (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C)

El espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-APy** se muestra en la Figura 17. En este espectro se observan las señales características del compuesto pinza en δ 118.11 (C-1), 159.68 (C-2), 92.83 (C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 169.37 (C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 9.4$ Hz), 39.75 (C tBu, $^1J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz) y 28.36 (CH_3 tBu). De igual manera, se observa la señal de la cetona en 199.49 ppm (C-6), la del metileno en 72.77 ppm (C-5) y las correspondientes al pireno en 131 – 124 ppm (C - 7-22). Por otra parte, el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para el compuesto **1-APy** mostró un singulete en 191.68 ppm y una pequeña señal por parte del remanente de la pinza clorado en 189.26 ppm (Figura 18).

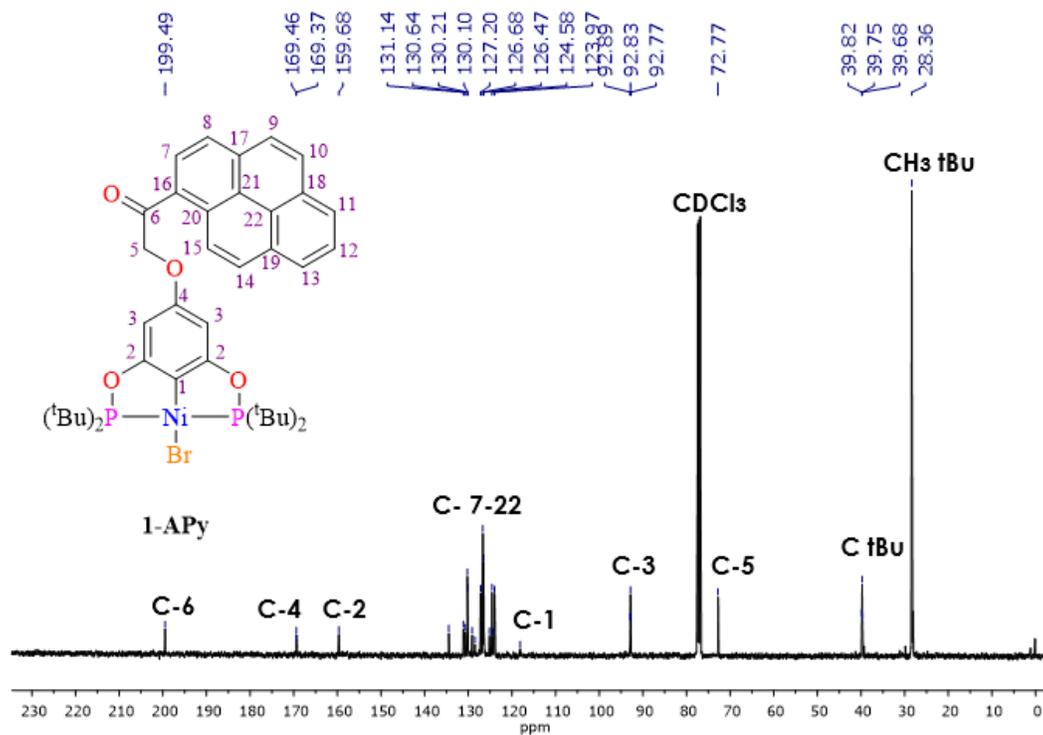


Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-APy**. (CDCl_3 , 100.6 MHz, 25 °C)

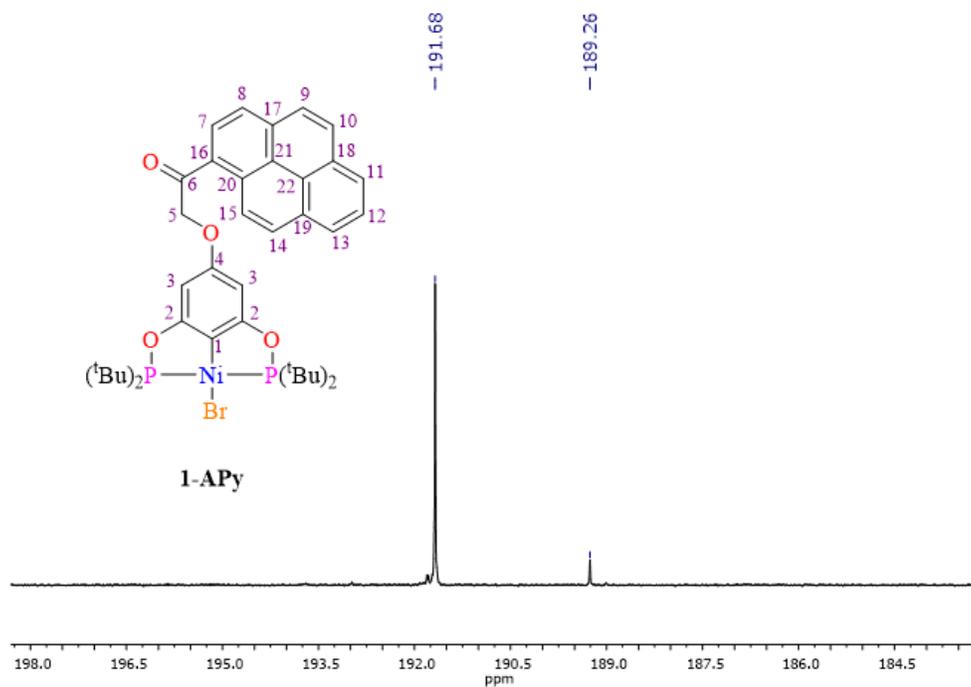


Figura 18. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-APy**. (CDCl_3 , 162.1 MHz, 25 °C)

En la Figura 19 se presenta el espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-MPy**. En este espectro se observan las señales esperadas para la pinza en 6.30 ppm (H-3) y 1.55-1.51 ppm (CH_3 $t\text{Bu}$). Igualmente, se observaron las señales correspondientes a los protones metilenos $-\text{OCH}_2-$ en 5.66 ppm (H-5) y al pireno en δ 8.21 (H-6, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz), 8.19 (H-7, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz), 8.12-8.06 (H-8,9), 8.22 (H-10,12, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz), 8.03 (H-11, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz), 8.15 (H-13, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz) y 8.32 (H-14, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz).

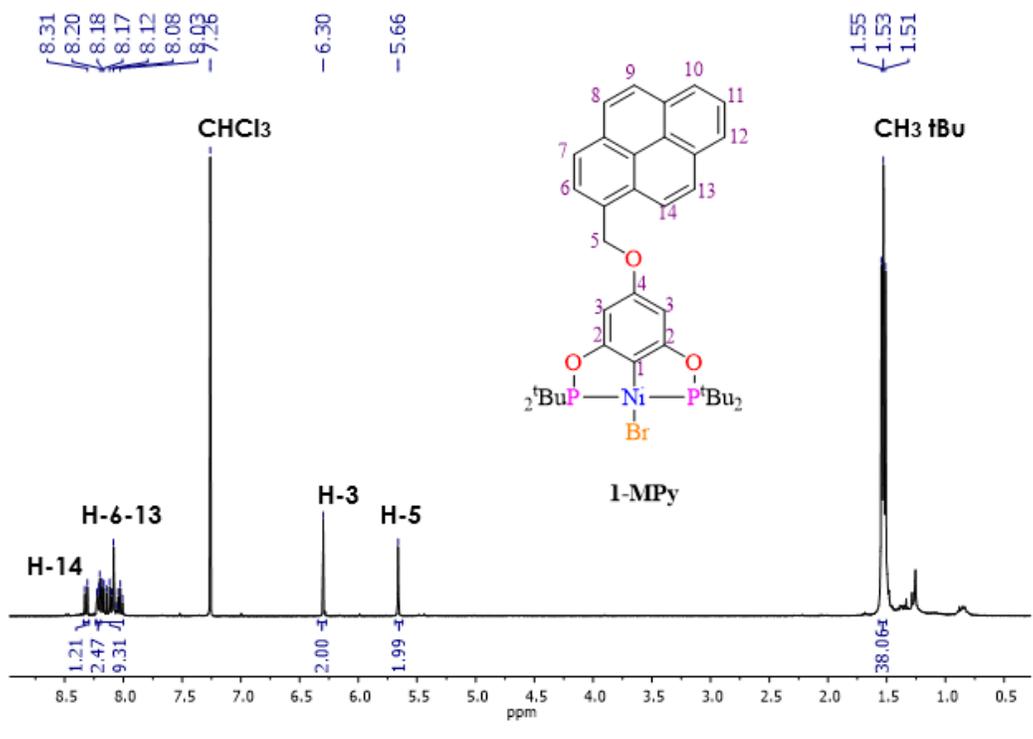


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-MPy**. (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C)

El espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-MPy** se muestra en la Figura 20. En este espectro se observan las señales características del compuesto pinza en δ 117.77 (C-1), 160.86 (C-2), 92.82 (C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 169.57 (C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 39.83 (C $t\text{Bu}$) y 28.36 (CH_3 $t\text{Bu}$, $^2J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz). De igual manera, la del metileno en 69.06 ppm (C-5) y las correspondientes al pireno en 131.72 – 123.39 ppm (C – 6-20). Por otra parte, el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para el compuesto **1-MPy** mostró un singulete en 191.44 ppm y una pequeña señal por parte del remanente de la pinza clorado en 189.03 ppm (Figura 21).

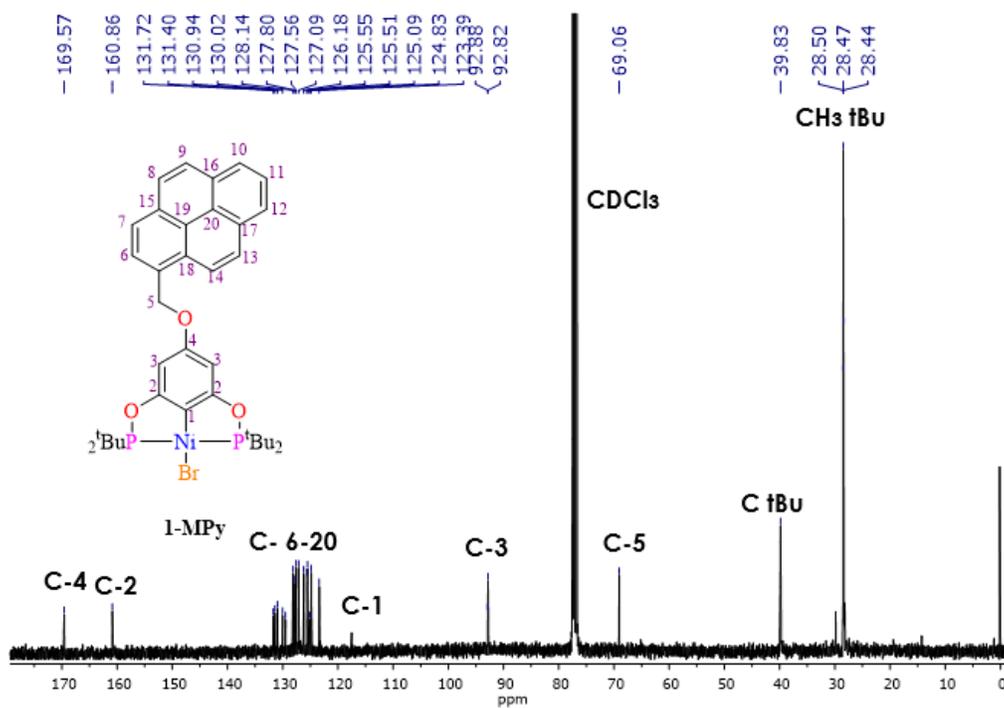


Figura 20. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto 1-MPy. (CDCl₃, 100.6 MHz, 25 °C)

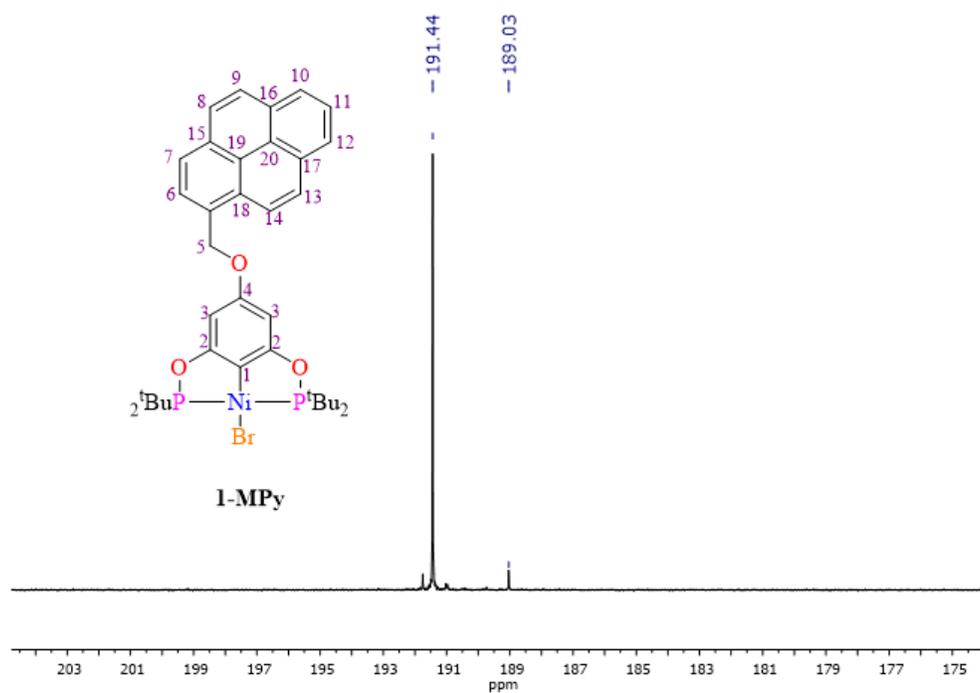
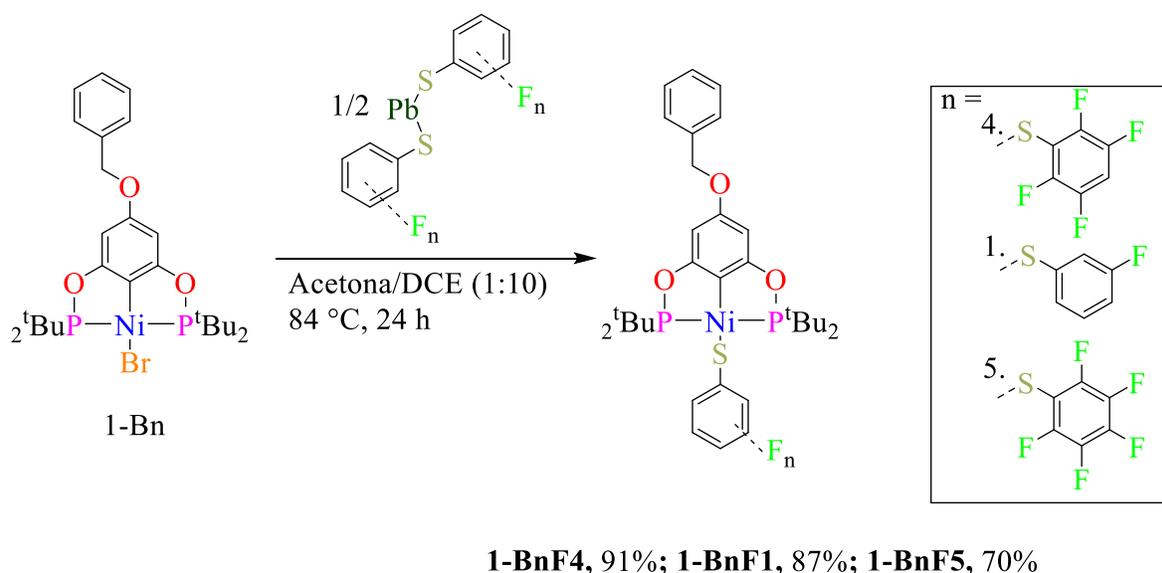


Figura 21. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del compuesto 1-MPy. (CDCl₃, 162.1 MHz, 25 °C)

A diferencia del compuesto **1-Bn**, los desplazamientos químicos de los compuestos **1-MPy** y **1-APy** indican que cuando se forma el enlace tipo éter con el pireno se disminuye la capacidad donadora del oxígeno. Eso se observa, por ejemplo, en las señales de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del anillo de la pinza, ya que se desplazan levemente a campo bajo, como consecuencia de una menor densidad electrónica en el anillo.

4.4.Reacción de intercambio por tiol fluorado

Los tioles fluorados aromáticos han reportado un incremento tanto en la actividad citotóxica como solubilidad de complejos de coordinación.⁹⁸⁻¹⁰¹ Por este motivo, se realizó el intercambio del ligante auxiliar (Br) por tioles fluorados aromáticos en pinzas ya funcionalizadas. La metodología propuesta consistió en una reacción entre la pinza funcionalizada (**1-Bn**) y la sal de plomo del tiol fluorado correspondiente, en una mezcla de acetona/dicloroetano (1:10). La mezcla se dejó reaccionar a 84 °C por 24h (Esquema 12). Posteriormente, el producto se purificó por cromatografía de columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 . El solvente fue eliminado por evaporación al vacío con rotavapor y fue obtenido un sólido amarillo. Los productos obtenidos fueron **1-BnF4** (90.76%), **1-BnF1** (87.39%) y **1-BnF5** (69.47%).



Esquema 12. Metodología para la síntesis de complejos tipo pinza con tioles fluorados como ligantes auxiliares.

En la Figura 22 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-BnF4**. El número e integración de las señales presentes en el espectro concuerdan con la estructura propuesta. Inclusive, las señales se desplazan muy poco cuando el ligante auxiliar es remplazado por el tiol fluorado; lo cual indicaría una semejanza en la capacidad de atracción electrónica entre el bromo y el tiol. Por otra parte, la señal correspondiente al protón del tiol fluorado (H-12) no se visualiza claramente debido a que se encuentra incluida en la región del bencilo. No obstante, la integración resulta para 6 protones, de los cuales 5 serían del bencilo y uno del tiol fluorado. Por ello, para identificar la formación del producto se utilizó RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$.

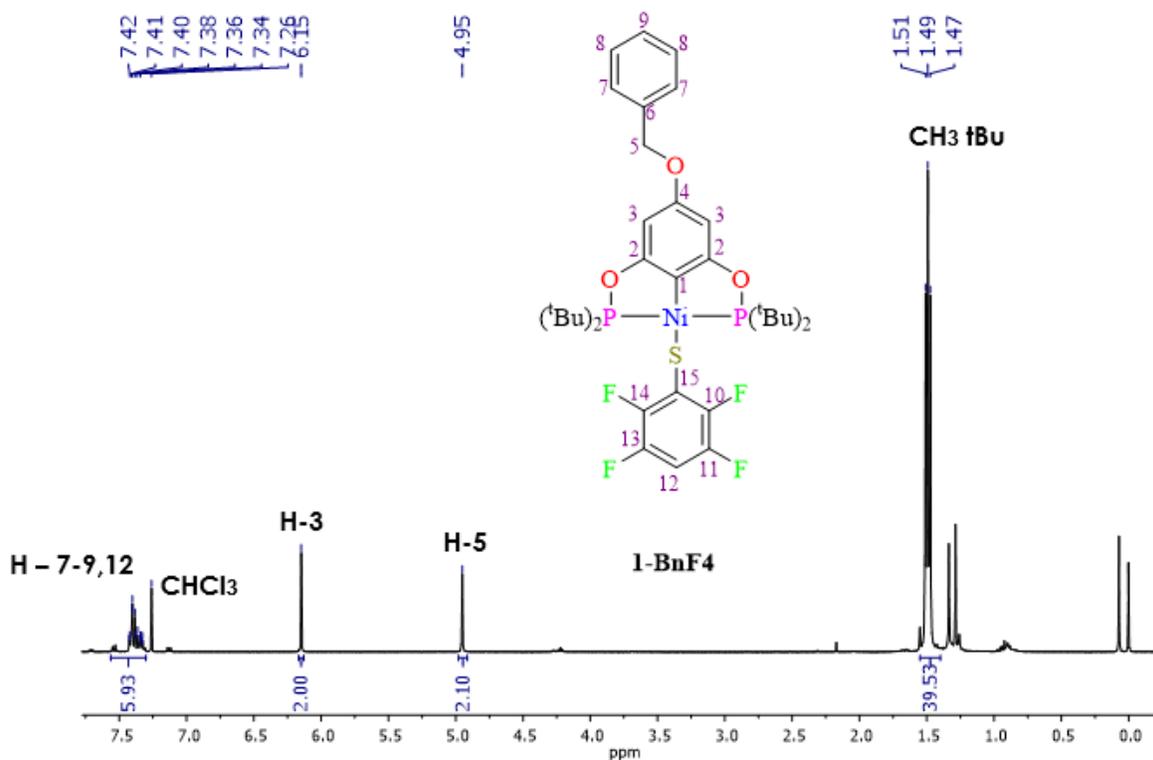


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1-BnF4**. (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C)

Los espectros de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos **1-BnF4**, **1-BnF1** y **1-BnF5** se muestran en la Figura 23. Las señales observadas son concordantes con las esperadas para los compuestos. Así, para el compuesto **1-BnF4** se observan dos señales debido a la simetría de los átomos de flúor en el anillo del tiol (δ -133.40, -133.60).

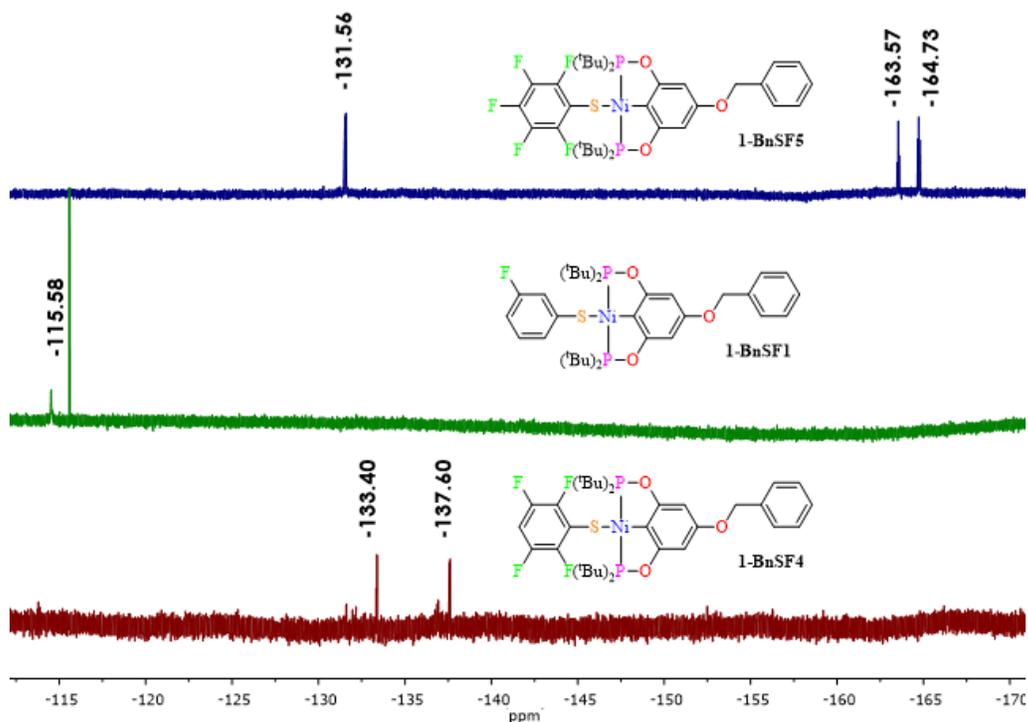


Figura 23. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1-BnF5**, **1-BnF1**, **1-BnF4**. (CDCl_3 , 376.3 MHz, 25 °C)

Por otra parte, ensayos previos del intercambio realizados utilizando como disolvente acetona-dicloroetano (10:1) y agregando LiCl (1.5 eq) a temperatura ambiente. No obstante, este experimento condujo a la formación de la pinza clorada (**1-Bn(Cl)**). De este subproducto se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X de monocristal, cuyo análisis se incluye en el siguiente capítulo.

Capítulo 5. Análisis cristalográfico

En este capítulo se presentan los datos cristalográficos de las estructuras de los compuestos **1-Br**, **2-Br**, **1-Bn**, **2-Bn**, **1-APy**, **1-MPy**, **2-MPy** y **1-Bn(Cl)**. Estos compuestos pudieron ser cristalizados por evaporación lenta de diclorometano (**1-Br**, **2-Br**), benceno-diclorometano 1:1 (**1-Bn**, **2-Bn**, **1-APy**, **1-MPy**, **2-MPy**) y hexano (**1-Bn(Cl)**). Los cristales obtenidos fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos completos de cada compuesto se encuentran en la sección de anexos.

5.1. Análisis de los compuestos **1-Br** y **2-Br**

Los compuestos fueron sintetizados por intercambio de halógeno en una mezcla acetona/agua con KBr en exceso. Los cristales de los productos fueron obtenidos a partir de una disolución saturada en diclorometano. Las estructuras de los compuestos **1-Br** y **2-Br** se presentan en la Figuras 24 y 25.

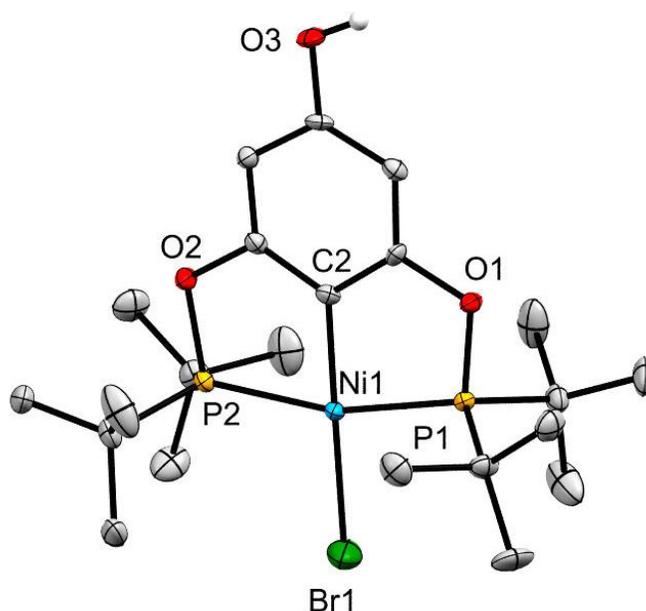


Figura 24. Estructura del compuesto **1-Br**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

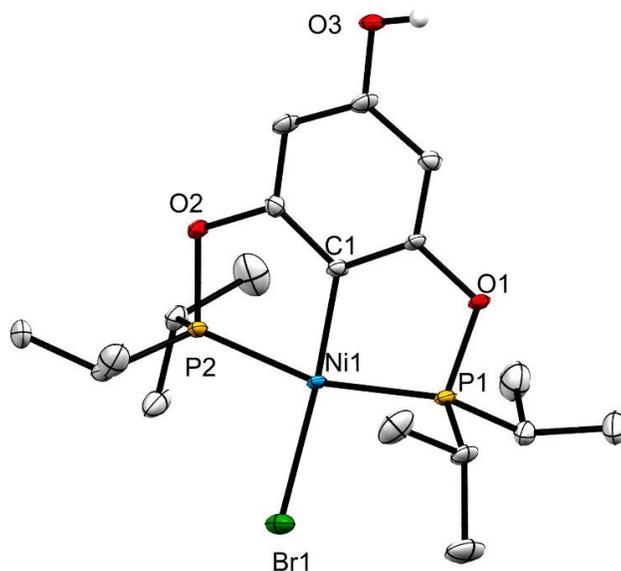


Figura 25. Estructura del compuesto **2-Br**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

Como se observa en la Figura 24 y 25, las estructuras de los compuestos corresponden a la estructura de un complejo cuadrado planar, ligeramente distorsionado. Asimismo, se observó que los sustituyentes del fosfinito influyen en la simetría de los complejos en los cristales, debido a que los compuestos **1-Br** y **2-Br** cristalizaron en sistemas cristalinos diferentes (monoclínico y triclínico, respectivamente); siendo el compuesto que tenía a ^tBu como sustituyente el más simétrico. Igualmente, los ángulos de torsión del enlace O-P-Ni-X son del mismo signo para el compuesto **1-Br** (-177.6° , -179.9°) mientras que para el compuesto **2-Br** son de signo contrario (165.9° , -174.2°). Esto implica que los átomos de oxígeno de la pinza de ^tBu se encuentran casi dentro del mismo plano, mientras que los de la pinza de ⁱPr se encuentran en planos más separados. Asimismo, se visualiza que los complejos con ^tBu (**1**, **1-Br**) tienen ángulos C2-Ni-X más cercanos a 180° (e. g. **1-Br** = 179.1° ; **2-Br** = 172.0°).

El ligante auxiliar varía también las interacciones y simetría del complejo. Para su análisis cristalográfico se hace comparación con las estructuras de las pinzas POCOP de Ni(II) cloradas de ^tBu (**1**) e ⁱPr (**2**), las cuales fueron publicadas anteriormente por el grupo de investigación del Dr. Morales-Morales.⁶⁴ En el caso del volumen de la celda, este es levemente menor (aprox. 3%) para las pinzas que tenían al bromo como ligante auxiliar (**1-Br**, **2-Br**), lo que resultaría en un mayor empaquetamiento. El bromo es un elemento más

grande y menos electronegativo que el cloro, por lo que fue normal que la distancia entre el níquel y el halógeno se incrementara al hacer la sustitución (aprox. 5%). Sin embargo, esto permite que haya mayor densidad electrónica en el metal, la cual favorece la interacción de retrodonación entre el metal y el P. Como consecuencia, se observaron distancias Ni-P y ángulos de mordida (P1-C2-P2) levemente menores para las pinzas bromadas (*e. g.* **1** = 107.9°; **1-Br** = 107.6°)

En los compuestos **1**, **2**, **1-Br** y **2-Br** se observa la presencia de puentes de hidrógeno entre el halógeno (Cl, Br) y el hidrógeno de grupo hidroxilo de la pinza. Este se cuantificó por medio de la distancia X-O3, con un valor promedio de 3.25 Å. Para el compuesto **2-Br**, el puente de hidrógeno fue la única interacción no covalente relevante que afecta significativamente el empaquetamiento de la pinza (Figura 26). Por otro lado, el compuesto **1-Br** presentó adicionalmente una interacción tipo CH/ π , que se caracteriza por una distancia menor a 2.9 Å entre el centroide de un anillo y el hidrógeno de un enlace C-H (2.876 Å), ver Figura 27.¹⁰²

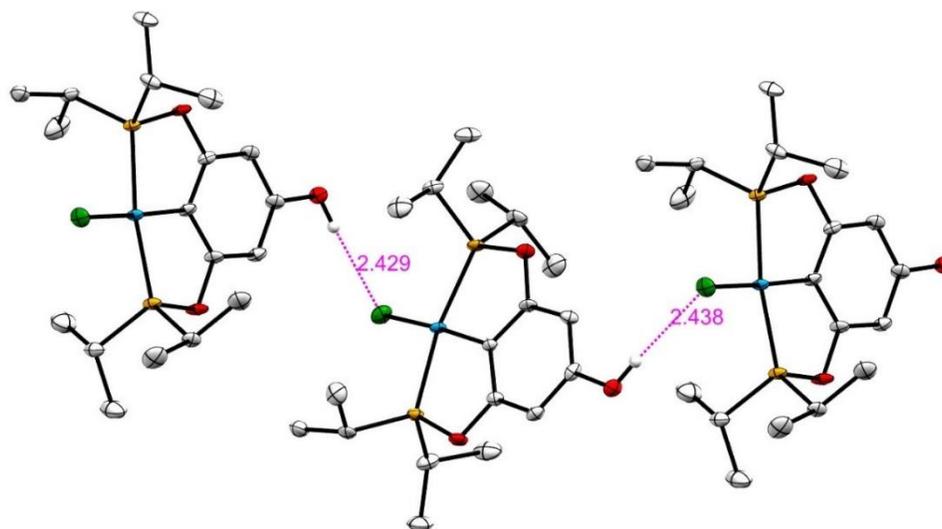


Figura 26. Puentes de hidrógeno del compuesto **2-Br** (2.438 Å). Los elipsoides se muestran con 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

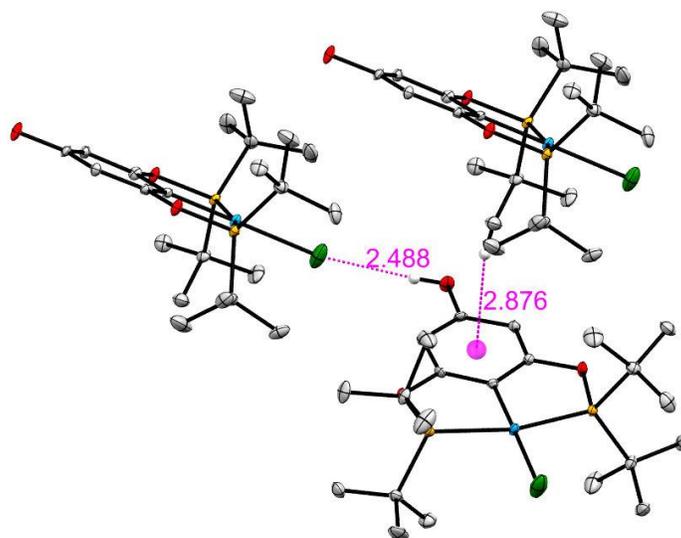


Figura 27. Interacciones intermoleculares del compuesto **1-Br**: CH/ π (2.876 Å) y puente de hidrógeno (2.488 Å). Los elipsoides se muestran con un 35% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

5.2. Análisis de los compuestos **1-Bn** y **2-Bn**

Los compuestos **1-Bn** y **2-Bn** fueron sintetizados mediante la formación de un enlace tipo éter entre la pinza y el bromuro de bencilo, a temperatura ambiente. Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada en diclorometano. Las estructuras de los compuestos **1-Bn** y **2-Bn** se presentan en las Figuras 28 y 29.

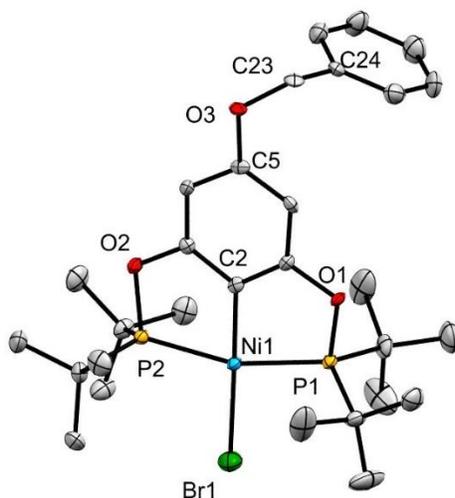


Figura 28. Estructura del compuesto **1-Bn**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

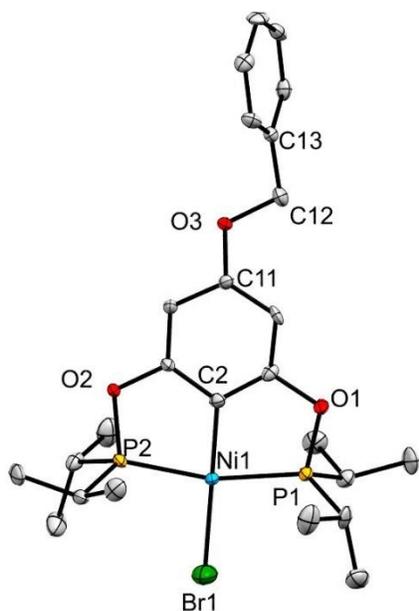


Figura 29. Estructura del compuesto **2-Bn**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

El compuesto **1-Bn** cristaliza en un sistema cristalino monoclinico, mientras que el compuesto **2-Bn** cristaliza en un sistema cristalino triclinico. Esto muestra que los compuestos poseen la misma simetría que sus respectivas pinzas sin funcionalizar (**1-Br**, **2-Br**). No obstante, hay una reducción del volumen de celda en cada caso cuando la pinza se funcionaliza. Esto se explicaría por un incremento de las interacciones supramoleculares que inducen a un mayor empaquetamiento, como consecuencia de la presencia del bencilo.

En el compuesto **1-Bn** se observa que los planos del anillo de la pinza y el anillo del bencilo se encuentran casi perpendiculares (89.27°). Esto permite que dos anillos del bencilo de diferentes moléculas se posicionen paralelamente, de forma tal que se origina una interacción de tipo π - π . Esta interacción de corto alcance surge principalmente por fuerzas de dispersión entre las dos anillos aromáticos paralelos, siempre y cuando se encuentren a una distancia entre los planos menor a 4.0 \AA y a una distancia entre los centroides de los anillos menor a 6.0 \AA .^{103,104} En el caso del compuesto **1-Bn** la distancia entre planos es de 3.637 \AA y la distancia entre centroides es de 4.851 \AA (Figura 30).

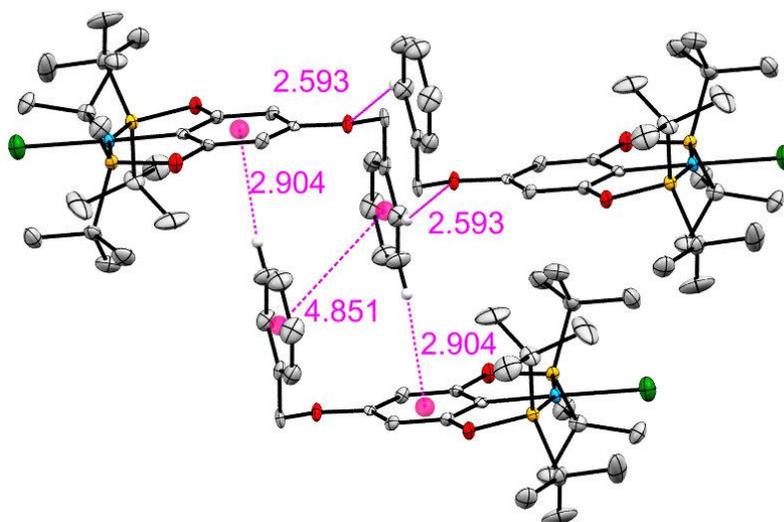


Figura 30. Interacciones intermoleculares del compuesto **1-Bn**: CH/ π (2.904 Å), CH/O (2.593 Å) y π - π (4.851 Å). Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

Otras interacciones supramoleculares de la estructura del compuesto **1-Bn** son de tipo CH/ π y CH/O, siendo los átomos de hidrógeno que interactúan los pertenecientes al anillo de bencilo. La interacción tipo CH/ π surge entre un hidrógeno en posición *meta* del anillo de bencilo y el anillo de la pinza. La distancia entre el átomo de hidrógeno y el centroide del anillo de la pinza es de 2.904 Å. Por otro lado, la interacción tipo CH/O es una interacción débil de tipo puente de hidrógeno que requiere, en el caso de CH de anillos aromáticos, que el centroide del anillo y el átomo de hidrógeno se encuentren a una distancia menor a 2.9 Å y un ángulo C-H...O mayor a 110°. ^{105,106} Para el compuesto **1-Bn** se tiene una distancia H-O de 2.593 Å y un ángulo C-H...O de 148.17° (Figura 30).

En el compuesto **2-Bn** se observa que los planos del anillo de bencilo y el anillo de la pinza no son perpendiculares (75.02°). A pesar de esto, los anillos de bencilos se posicionan de forma paralela. No obstante, la distancia entre los centroides es mayor a 6.0 Å (7.196 Å), lo cual impide que surja una interacción de tipo π - π . Por otra parte, las interacciones supramoleculares que están presentes en el compuesto **2-Bn** corresponden a interacciones de tipo CH/ π y CH/O, siendo los átomos de hidrógenos los pertenecientes al anillo de bencilo. En la interacción CH/ π se visualiza que la distancia entre el átomo de hidrógeno del bencilo y el anillo de la pinza es de 2.813 Å. En la interacción tipo CH/O se observa una distancia de 2.857 Å y un ángulo C-H...O de 151.32° (Figura 31).

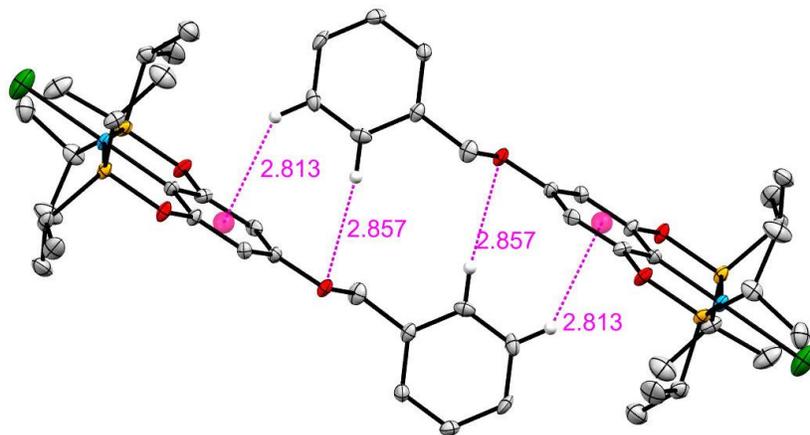


Figura 31. Interacciones intermoleculares del compuesto **2-Bn**: CH/ π (2.813 Å) y CH/O (2.857 Å). Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

5.3. Análisis del compuesto **1-Bn(Cl)**

El compuesto **1-Bn(Cl)** fue obtenido como subproducto en los ensayos de intercambio por tiol fluorado del compuesto **1-Bn** con los tioles fluorados, a temperatura ambiente. Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada en hexano. La estructura del compuesto **1-Bn(Cl)** se presenta en la Figura 32.

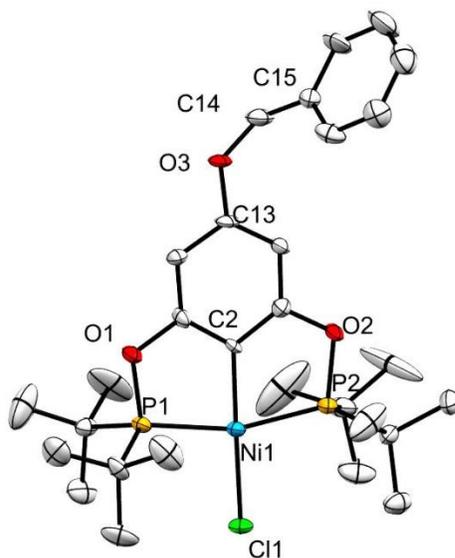


Figura 32. Estructura del compuesto **1-Bn(Cl)**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

A diferencia del compuesto **1-Bn**, el compuesto **1-Bn(Cl)** cristaliza en un sistema ortorrómbico. Como consecuencia, la presencia del Cl como ligante auxiliar incrementa la simetría de los complejos en el cristal. No obstante, los planos del anillo de la pinza y del anillo del bencilo no son perpendiculares (72.74°), por lo que no se observan interacciones tipo π - π . Las interacciones intermoleculares más relevantes son las de interacción C-H/O, con una distancia H-O de 2.495 \AA .

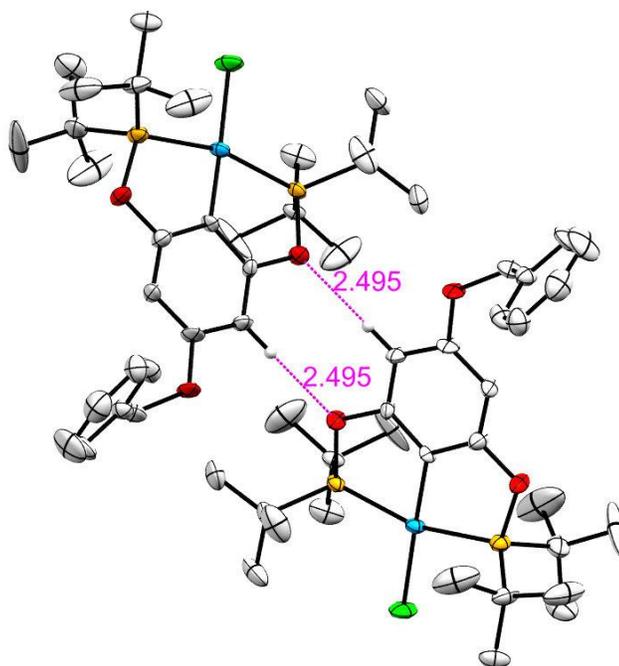


Figura 33. Interacciones intermoleculares del compuesto **1-Bn(Cl)**: CH/O (2.495 \AA). Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

5.4. Análisis del compuesto **1-APy** y **2-MPy**

El compuesto **1-APy** fue sintetizado mediante la formación de un enlace tipo éter entre la pinza **1-Br** y el bromuro de acetilpireno, a temperatura ambiente. Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada en benceno – diclorometano (1:1). La estructura del compuesto **1-APy** se presentan en la Figura 34.

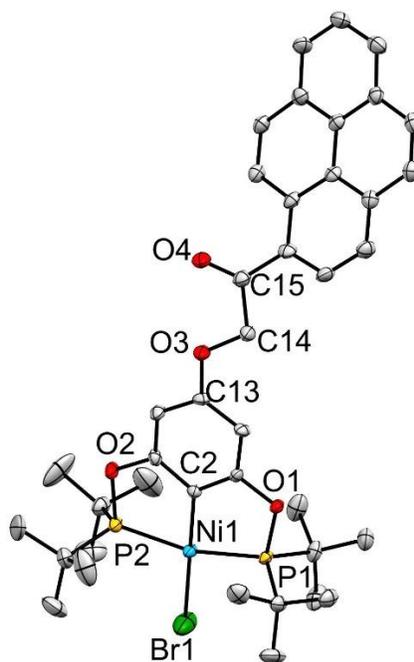


Figura 34. Estructura del compuesto **1-APy**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

El complejo **1-APy** cristaliza en un sistema cristalino monoclinico, semejante al que tiene la pinza sin funcionalizar (**1-Br**). A diferencia de los compuestos **1-Br** y **1-Bn**, el ángulo de mordida del compuesto **1-APy** es un poco más amplio (108.3°), y los oxígenos O1 y O2 se encuentran en planos diferentes tal como en el compuesto **1**, según se muestra en los ángulos de torsión O1-P1-Ni-Br (178.3°) y O2-P2-Ni-Br (-178.9°).

El ángulo entre el plano del anillo de la pinza y el plano del pireno es de 34.42° , es decir, los planos no son perpendiculares entre sí. A pesar de esto, unidades de pireno de moléculas diferentes son capaces de alinearse paralelamente e interactuar por medio de un apilamiento π - π paralelo desplazado. En el caso de sistemas poliaromáticos se ha observado que los planos de las moléculas se ubican a distancias menores a 3.5 \AA .^{107,108} Esta distancia en el complejo **1-APy** se muestra a 3.371 \AA .

Al igual que el compuesto **1-Bn**, se observan en el compuesto **1-APy** interacciones intermoleculares de tipo CH/ π y CH/O. No obstante, en el compuesto **1-APy** ni el anillo de la pinza ni los oxígenos que están enlazados a él participan en estas interacciones, sino que son observadas únicamente en la región del pireno. En el caso de la interacción tipo CH/ π en moléculas que contienen la unidad de pireno, la distancia entre el carbono del enlace C-H y

el plano del pireno tiene que ser menor o igual a 3.5 Å, desarrollándose incluso de manera polidentada sobre los anillos aromáticos.¹⁰⁹ Para el complejo 4a, la interacción se encuentra entre dos átomos de hidrógeno del pireno y una unidad de pireno, con distancias H-plano pireno de 3.371 Å y 3.507 Å. La interacción de tipo CH/O se realiza por medio del oxígeno de la cetona (O4) y un átomo de hidrógeno del pireno, con distancia H-O de 2.723 Å y un ángulo C-H...O de 154.04° (Figura 35). De igual manera, se observa una interacción intramolecular entre el O4 y un átomo de hidrógeno del pireno, con distancia H-O de 2.362 Å

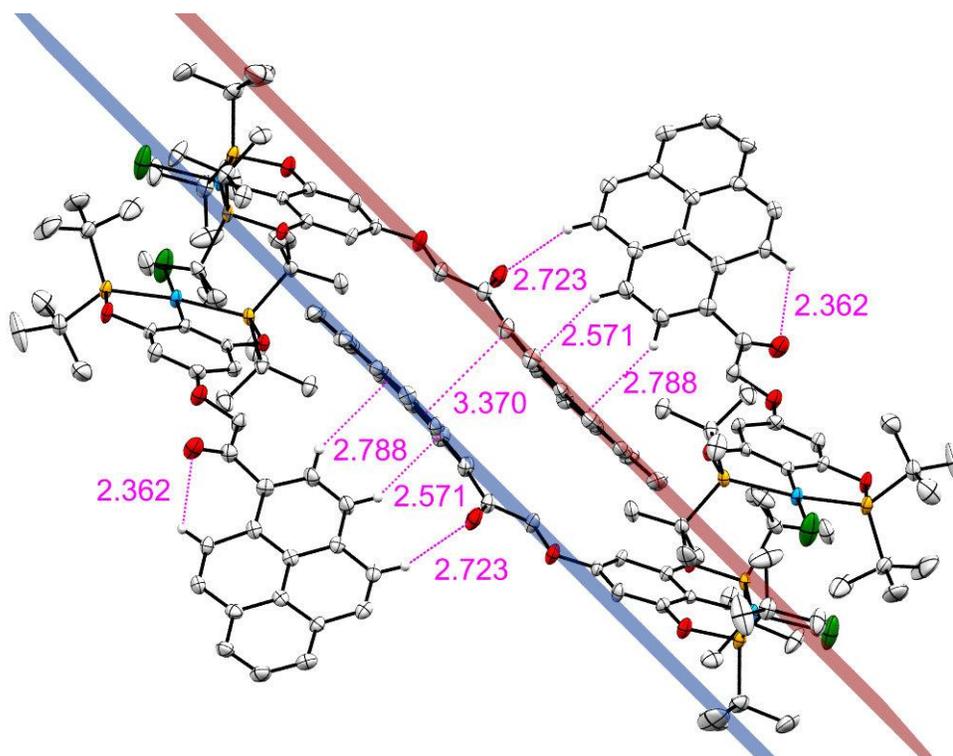


Figura 35. Interacciones intermoleculares del compuesto **1-APy**: CH/ π (3.371 Å, 3.507 Å), CH/O (2.723 Å, 2.362 Å) y π - π (3.371 Å). Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

El compuesto **1-MPy** fue sintetizado mediante la formación de un enlace tipo éter entre la pinza **1-Br** y el bromuro de metilpireno, a temperatura ambiente. Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada en benceno – diclorometano (1:1). La estructura del compuesto **1-MPy** se presenta en la Figura 36.

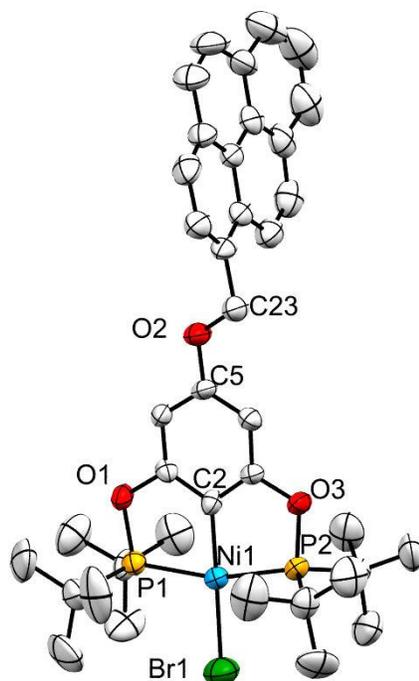


Figura 36. Estructura del compuesto **1-MPy**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad. Los elipsoides son presentados con un 50% de probabilidad.

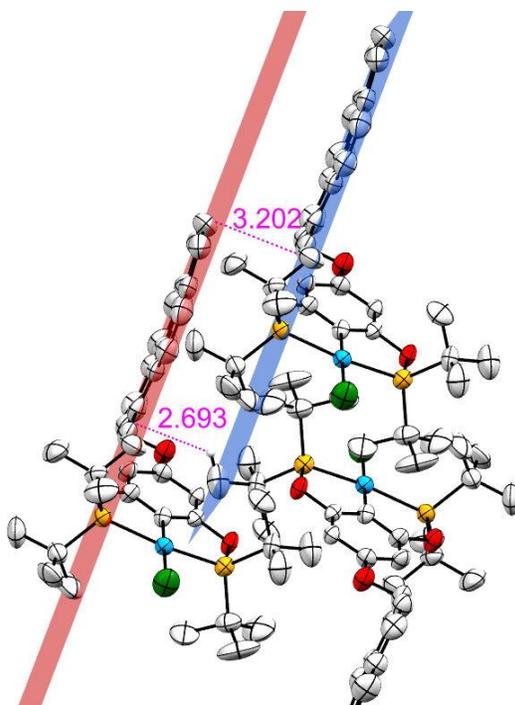


Figura 37. Interacciones intermoleculares del compuesto **1-MPy**: CH/ π (2.693 Å) y π - π (3.202 Å). Los elipsoides se muestran con un 50% de probabilidad. Algunos átomos de hidrógeno fueron omitidos para mayor claridad.

El complejo **1-MPy** cristaliza en un sistema cristalino, semejante al que tiene la pinza sin funcionalizar (**1-Br**). Al igual que el compuesto **1-Bn**, el ángulo entre el plano del anillo de la pinza y el plano del pireno es de 93.54° , es decir, los planos son casi perpendiculares entre sí. Esto permite que los anillos de pireno se organicen paralelamente e interaccionen por medio de un apilamiento π - π paralelo desplazado; con una distancia entre los planos de pireno de 3.202 \AA . Adicionalmente, se observa una interacción de tipo CH/ π entre la unidad de pireno y uno del grupo 'Bu, con una distancia H-pireno de 2.693 \AA (Figura 37).

Por otra parte, se obtuvieron cristales del compuesto **2-MPy** a partir de una disolución de benceno - diclorometano (1:1). Parte de la estructura pudo ser resuelta por DRX de monocristal, aunque la calidad de los cristales impidió que el refinamiento pudiera completarse. No obstante, la estructura que pudo ser recolectada hasta el momento se muestra en la Figura 38.

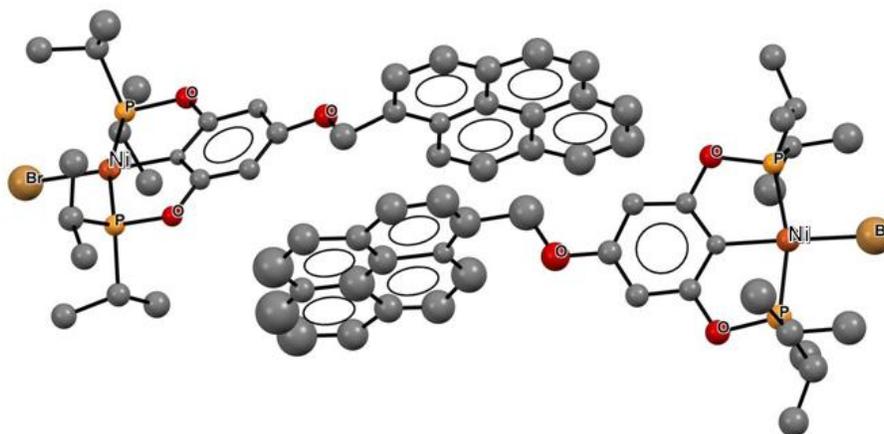


Figura 38. Estructura del compuesto **2-MPy** con refinamiento incompleto. Los átomos de hidrógenos fueron omitidos para mayor claridad.

Capítulo 6. Evaluación actividad citotóxica de los compuestos tipo pinza

El cáncer es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un grupo de enfermedades que pueden comenzar en cualquier región del cuerpo cuando células anormales crecen descontroladamente, hasta tal punto que invade zonas adyacentes o se dispersan por otros órganos. Lo último se conoce como metástasis y es la principal causa de muerte por cáncer.¹¹⁰ En 2020, el Observatorio Mundial de Cáncer de la OMS ha reportado que para Latinoamérica y el Caribe el número de casos nuevos de pacientes con cáncer se concentra para hombres en los cánceres de próstata (29.8%), colorrectal (9.3%), y de pulmón (6.6%); y para mujeres en los cánceres de mama (28%), colorrectal (9%) y cuello uterino (7.9%). De estos, los cánceres que más muertes ocasionaron en el año 2020 fueron el de pulmón (12.1%), mama (8.1%) y próstata (8.0%).¹¹¹ Teniendo en cuenta esta problemática y con base en el potencial no explorado aún de los compuestos tipo pinza POCOP-Ni(II) como agentes anticancerosos, se decidió evaluar la actividad citotóxica de los complejos sintetizados por medio de la determinación del porcentaje de inhibición de crecimiento de líneas celulares cancerosas a una concentración determinada (25 μ M). Para aquellos compuestos con porcentajes de inhibición selectivos se determinó el IC₅₀.

La evaluación citotóxica de los complejos tipo pinza y sus materias primas se realizó por medio de un screening primario, utilizando una concentración de 25 μ M, DMSO como vehículo y un tiempo de incubación o exposición al compuesto de 48h. El porcentaje de inhibición de crecimiento celular se evaluó en las líneas celulares cancerosas humanas U251 (Glía del sistema nervioso central (SNC)), PC-3 (Próstata), K562 (Leucemia), HCT-15 (Colon), MCF-7 (Mama) y SKLU-1 (pulmón). Adicionalmente, se evaluó paralelamente el porcentaje de inhibición en la línea celular no cancerosa COS-7 (Riñón de mono). Esta línea fue utilizada dada la disponibilidad que se tenía en el laboratorio; igualmente, esta es adecuada para un screening primario dado que se permiten observar alteraciones en células sanas que poseen un genoma muy similar al humano.^{112,113}

Los resultados de la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados se presentan en la Tabla 1. Debido a que no se había reportado alguna información referente a la actividad biológica de las pinzas cloradas, se evaluó la actividad citotóxica estas pinzas (**1**, **2**, **3**). El porcentaje de inhibición observado es muy alto (>85%) cuando se utilizan las pinzas cloradas, incluyendo frente a células no cancerosas; lo que demuestra una actividad citotóxica alta, pero no selectiva. Cuando el ligante auxiliar es cambiado por bromo (**1-Br**, **2-Br**, **3-Br**), la citotoxicidad se reduce para las líneas celulares de cáncer de próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15) y mama (MCF-7); llegando a porcentajes semejantes a compuestos usados en quimioterapia como el cisplatino.

Tabla 1. Actividad citotóxica de los compuestos sintetizados a una concentración de 25µM y con un tiempo de incubación de 48h. Se adiciona como control la actividad citotóxica del cisplatino y, el bromuro de acetilpireno (APy) y de metilpireno (MPy). NC: No citotóxico.

Compuesto	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
	Glía de sistema nervioso central	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón	línea celular de riñón de mono (no cancerosa)
1	100	100	83.8	100	100	100	91.4
2	100	100	84.8	100	100	100	100
3	100	100	81.8	100	100	100	100
1-Br	79.4	84.8	64	88.6	100	100	57.6
2-Br	100	100	77.9	100	100	100	100
3-Br	100	61.1	84.6	100	73.3	99.6	97.3
1-Bn	27	28	29	9	56.1	68	23.4
1-APy	NC	22.1	NC	NC	14.6	NC	NC
1-MPy	NC	NC	NC	NC	NC	5.7	NC
APy	1.1	NC	18	7.7	NC	17.8	NC
MPy	43.7	11.3	21.7	50.9	72.6	65.5	20.5
1-BnF4	96.4	100	2.1	-	89.9	100	43.5
1-BnF1	67.68	68.5	73.5	47.8	66.1	86.7	23.3
1-BnF5	26.8	33.9	8.3	-	42.1	61.5	14.8
cisplatino	100	82.8	64.5	66.6	72.7	100	100

De los compuestos evaluados se resalta el comportamiento del compuesto **1-Br**. Esto debido a que fue el compuesto con menor porcentaje de inhibición frente a la línea celular no cancerosa. Adicionalmente, inhibió completamente el crecimiento de las líneas de cáncer de mama y pulmón, siendo el complejo evaluado más selectivo. Como consecuencia, los estudios de citotoxicidad de los complejos tipo pinza funcionalizados se enfocaron en aquellos que tuvieran al grupo ^tBu como sustituyente en el fosfinito y a Br⁻ como ligante auxiliar, para identificar los compuestos más activos y selectivos.

Los resultados de la evaluación de la actividad citotóxica de los complejos funcionalizados (**1-Bn**, **1-APy**, **1-MPy**) se presentan en la tabla 1. Particularmente, los compuestos funcionalizados con pireno (**1-APy**, **1-MPy**) tienen porcentaje de inhibición menores que las materias primas de los pirenos. El compuesto **1-APy** presentó únicamente actividad citotóxica baja para los cánceres de próstata (22.1%) y mama (14.6). Por otro lado, el compuesto **1-MPy** solo presentó actividad citotóxica baja para el cáncer de pulmón (5.7%). Esto implica que la citotoxicidad de los cromóforos (**APy**, **MPy**) disminuye cuando se enlazan a las pinzas POCOP de Ni por medio de un enlace tipo éter. Esto podría asociarse debido a que se disminuiría la solubilidad del compuesto en el medio acuoso de la célula, dado que fue observado cualitativamente que la solubilidad en solventes polares tales como CH₂Cl₂ disminuía; ocasionando que se dificultara el transporte del compuesto dentro de la célula.

En el caso del compuesto **1-Bn**, la citotoxicidad se reduce significativamente en casi todas las líneas celulares incluyendo la línea de las células no cancerosas, en comparación con el compuesto **1-Br**. No obstante, la selectividad de inhibición frente a las líneas celulares de cáncer de mama (56.1%) y pulmón (68%) se mantiene e incluso es levemente mayor. Por consiguiente, se determinó el IC₅₀ del compuesto **1-Bn** frente a las líneas MCF-7 (mama) y pulmón (SKLU-1), en donde se obtuvieron los valores de $16.2 \pm 2.8 \mu\text{M}$ y $25.4 \pm 3.0 \mu\text{M}$, respectivamente. En comparación con el cisplatino se observa un mejor resultado para la línea MCF-7, pero un resultado menos eficiente para la línea SKLU-1 (IC₅₀ cisplatino $34.29 \mu\text{M}$ y $4.3 \pm 0.5 \mu\text{M}$, respectivamente).^{101,114}

Los tioles fluorados aromáticos (ArSFn) son moléculas de tiofenol fluoradas que tienen buena solubilidad en medios biológicos, e incluso actividad citotóxica alta.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Por ello, se

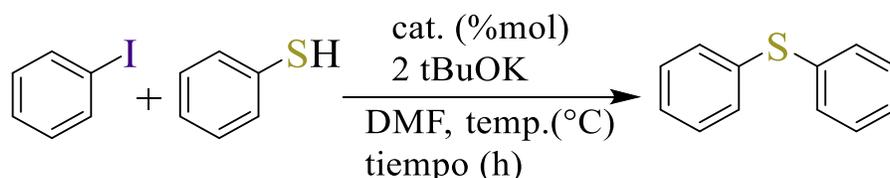
planteó, por medio de las sales de plomo de estos compuestos, sustituir el bromo por el fluorotiofenol en las pinzas para mejorar su actividad citotóxica. Al ser el compuesto funcionalizado con mejor actividad citotóxica, el compuesto **1-Bn** es el que se hace reaccionar con fluorotiofenoles con 1, 4 y 5 átomos de flúor.

Los resultados de la evaluación de la actividad citotóxica de los complejos funcionalizados (**1-BnF4**, **1-BnF1**, **1-BnF5**) se presentan en la tabla 1. Los resultados muestran que la sustitución del bromo por los fluorotiofenoles conduce a un incremento en la actividad citotóxica, obteniéndose los mejores resultados con los tiofenoles que tienen uno (**1-BnF1**) y cuatro (**1-BnF4**) átomos de flúor. En el compuesto **1-BnF4** tiene una actividad citotóxica selectiva frente a las líneas de cáncer de glía de SNC (96.4%), próstata (100%), mama (89.9%) y pulmón (100%). Por otra parte, el complejo **1-BnF1** tiene una actividad citotóxica muy selectiva frente a los cánceres de pulmón (86.7%) y leucemia (73.5%), debido a que la citotoxicidad frente a la línea celular no cancerosa es muy baja (23.3%).

Capítulo 7. Evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado C-S

Los compuestos de coordinación tipo pinza han reportado buenos rendimientos en la reacción de acoplamiento cruzado C-S.⁷³ Para evaluar la actividad catalítica de los compuestos tipo pinza sintetizados en la reacción de acoplamiento cruzado C-S se utilizó el compuesto **1-Bn** como modelo para evaluarlo en esta reacción con tiofenol y yodobenceno.

Las catálisis fueron realizadas bajo atmósfera inerte en DMF, utilizando el tBuOK como base. La temperatura, porcentaje de catalizador y el tiempo de reacción fueron variables que se modificaron para incrementar el rendimiento del acoplamiento. Adicionalmente, se llevó a cabo el experimento de la gota de mercurio añadiendo 300 equivalentes de mercurio (28 μ L) a la mezcla de reacción.¹¹⁵ Los rendimientos de las reacciones catalíticas se determinaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, y se muestran en la Tabla 2.



Esquema 13. Reacción de acoplamiento entre el yodobenceno y el tiofenol con **1-Bn** como catalizador (cat.) a una temperatura (temp.) determinada.

Tabla 2. Porcentajes de conversión de la reacción de acoplamiento cruzado C-S, utilizando **1-Bn** como catalizador.

Entrada	Catalizador	% mol	Temperatura (°C)	Conversión (%)	Tiempo (h)
1	1-Bn	1	80	0	24
2	1-Bn	1	120	48	24
3	1-Bn	2	120	98	15
4	1-Bn + Hg	2	120	98	15

Como se observa en la tabla 2, las primeras dos reacciones catalíticas (entradas 1 y 2) se realizaron con un porcentaje de catalizador del 1% mol y 24 h de reacción, a diferentes temperaturas (80 °C y 120 °C). Cuando la reacción se calentó a 80 °C no se observó conversión, mientras que la que se hizo a 120 °C tuvo una conversión del 48%. Esto sugiere

que la reacción no sucede a temperaturas menores que 120 °C; puesto que, aunque el catalizador reduce la energía de activación, se requiere aún energía térmica para que el proceso se lleve a cabo.

En la reacción de la entrada 2, se encontraron otros productos diferentes al tioéter esperado, tales como el disulfuro. Este subproducto podría haberse generado debido al exceso de tiol en el medio, lo que ocasionaría que dos tiolatos (RS^-) se adicione al metal y luego fueran eliminados reductivamente. No obstante, esto no ocurre cuando la carga catalítica cambia a 2% mol. Este ligero cambio ocasiona que se incremente la proporción entre el tiol y el catalizador, disminuyendo la posibilidad de que un segundo tiolato se adicione sobre el catalizador y se incremente la conversión al 98%. Lo anterior, permite mostrar la alta sensibilidad que tiene el catalizador frente a la cantidad presente de tiol. Asimismo, cuando la cantidad de catalizador se mantuvo al 1 %mol, se observó que el catalizador podía inclusive catalizar el acoplamiento entre el dicloroetano (con el que se realizaba la filtración de las muestras una vez concluidas) y el tiol que no había reaccionado; por lo que se puede considerar como un catalizador muy activo.

Tabla 3. Porcentaje de los productos con azufre en la reacción catalizada por **1-Bn** con 1% mol a 120°C por 24 h.

Compuesto	Porcentaje (%)
Disulfuro	40
Tioéter	48
Otros	12

En la entrada 4 de la tabla 2 se observa que el rendimiento de la catálisis no se afecta por la adición de mercurio. Esto implica que la catálisis se realiza de forma homogénea, si fueran por nanopartículas o agregados metálicos estos habrían reaccionado con el mercurio, formando la amalgama y desactivando al catalizador. Como consecuencia, se habría obtenido una disminución en el rendimiento del acoplamiento. Dado que esto no sucedió se sugiere que el catalizador es estable en las condiciones de reacción y adicionalmente es capaz de realizar eficientemente la reacción de acoplamiento C-S.

Capítulo 8. Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron una serie de compuestos tipo pinza de Ni(II) funcionalizados con cromóforos como bencilo, metilpireno y acetilpireno. En el proceso se desarrolló una metodología para el intercambio de halógenos en la pinza. Además, la ruta de síntesis diseñada para la funcionalización de las pinzas fue sencilla y no requirió de calentamiento para que el enlace tipo éter fuera formado.

Estructuras de rayos X de monocristal fueron obtenidas para 6 compuestos. En ellas se observó que el sustituyente del fosfinito influye significativamente en la estructura cristalina de la pinza. Asimismo, se encontró que las interacciones intermoleculares, tales como puentes de hidrógeno e interacciones tipo π - π , CH/O y CH/ π , son dependientes tanto del sustituyente del fosfinito como de la molécula con la que fue funcionalizada la pinza.

Con base en la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados, se observó que los porcentajes de inhibición de crecimiento celular para varias líneas de cáncer fueron altos en la mayoría de los casos. Sin embargo, se resaltó la citotoxicidad de los compuestos **1-Bn**, **1-BnF4** y **1-BnF1**, los cuales presentaron porcentajes de inhibición muy selectivos para líneas celulares de cáncer de mama, de próstata y de pulmón.

La actividad catalítica en la reacción de acoplamiento C-S entre el tiofenol y el yodobenceno fue evaluada con el compuesto **1-Bn**. Los resultados muestran que la reacción es catalizada por el compuesto tipo pinza funcionalizado obteniéndose un rendimiento alto (98%), con un 2 %mol y 15 h de reacción. Es de resaltar que la prueba de la gota de mercurio no causó ninguna alteración en la actividad catalítica del compuesto, por lo que se sugiere que el compuesto **1-Bn** realiza una catálisis homogénea.

Capítulo 9. Sección experimental

9.1. Reactivos e instrumentación

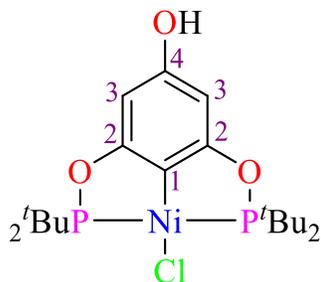
Los reactivos, disolventes y disolventes deuterados (CDCl_3 y C_6D_6) fueron comprados de la compañía Sigma-Aldrich; y fueron utilizados sin purificación posterior. Los disolventes para la síntesis (THF y tolueno) fueron secados y destilados según procedimientos estándares bajo atmósfera inerte de N_2 (Na^0 /benzofenona). El NiCl_2 fue sometido a deshidratación bajo calentamiento a $110\text{ }^\circ\text{C}$. La síntesis de las sales de plomo con tioles fluorados $[\text{Pb}(\text{SAr}_F)_2]$ se llevaron a cabo de acuerdo a lo descrito en la literatura.¹¹⁶

La caracterización de los compuestos sintetizados fue realizada por medio de diferentes equipos. Los experimentos de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, COSY y HSQC se hicieron en el equipo Bruker Advance III 400 MHz y Bruker Advance 300 MHz. Los análisis de masas fueron hechos por la técnica de ionización FAB^+ en el espectrómetro de masas JOEL JMS-SX-102A. Los experimentos de difracción de rayos X de monocristal se llevaron a cabo en el equipo Bruker Smart Apex, cuyos datos fueron analizados en el software Mercury 3.10.2 y Olex 2-1.3 La cuantificación de las pruebas catalíticas de acoplamiento cruzado C-S se realizaron en un cromatógrafo Agilent 6890N, con una columna capilar de 30 m, modelo CD-Ims Agilent acoplado a espectrómetro de masas AGILENT Technologies 5973 Inert Mass Selective Detector. No se presentan resultados de análisis elemental ya que no se encontraba disponible el equipo debido a la contingencia sanitaria.

9.2. Síntesis de materias primas

Método General: En un matraz Schlenk con una barra de agitación magnética, previamente purgado y seco, se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno 0.5 g de floroglucinol (3 eq) y 0.21 g de NaH (2.2 eq) y se dejaron en vacío por 20 minutos. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionaron 50 mL de THF anhidro y se agitó la mezcla de reacción durante 0.5h. Posteriormente se añadieron 2 eq de la clorofosfina correspondiente. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 24 h. Al dar por terminada la reacción se eliminaron los restos volátiles por evaporación al vacío en rotavapor. Se adicionaron 50 mL de tolueno anhidro y se filtró vía cánula a otro matraz (purgado y seco) con la finalidad de remover los

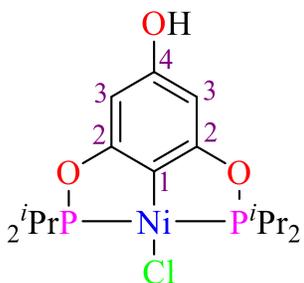
remanentes sólidos. A continuación, se adicionaron 0.77 g de NiCl₂ anhidro (3 eq) y se hizo reaccionar a temperatura de 110°C por 24 h. El disolvente fue eliminado y el producto fue purificado por medio de cromatografía de columna usando como fase móvil CH₂Cl₂.



1

Compuesto 1:

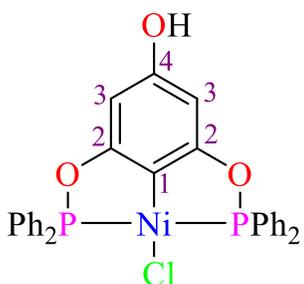
Sólido amarillo, 76.47% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.97 (s, 2H, H-3), 1.50 – 1.46 (m, 36H, H_{tBu}). ³¹P RMN (CDCl₃, 121.5 MHz): δ 189.31 (s).



2

Compuesto 2:

Sólido amarillo, 42.9% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.98 (s, 2H, H-3), 2.42 – 2.37 (m, 4H, CH_{*i*Pr}), 1.47 – 1.30 (m, 24H, CH₃_{*i*Pr}). ³¹P RMN (CDCl₃, 121.5 MHz): δ 186.75 (s).



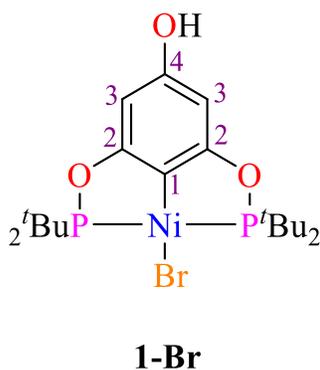
3

Compuesto 3:

Sólido amarillo, 10.42% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.57 (s, 2H, H-3), 7.50 – 7.43 (m, 20H, CH_{Ph}). ¹³C RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 121.20 (t, 1C, C-1, ²J_{C-P} = 17.0 Hz), 152.53 (m, 2C, C-2), 100.21 (m, 2C, C-3), 166.89 (t, 1C, C-4, ⁴J_{C-P} = 11.1 Hz), 126.97 – 133.70 (m, 24C, C_{Ph}). ³¹P RMN (CDCl₃, 162.1 MHz): δ 142.40 (s).

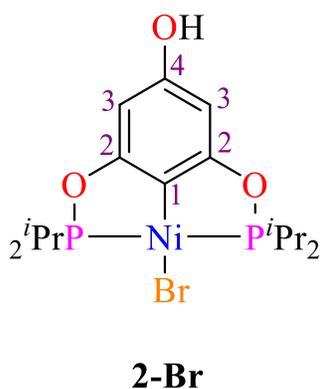
9.3. Reacción de intercambio de halógeno

Método general: En un matraz de fondo redondo fueron adicionados 100 mg de las pinzas, 10 eq de KBr, 30 mL de acetona y 10 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, el disolvente fue eliminado por evaporación al vacío en rotavapor y el producto fue purificado por cromatografía de columna con CH_2Cl_2 .



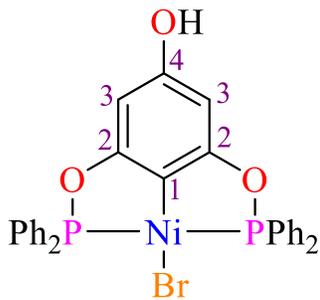
Compuesto 1-Br:

Sólido amarillo. Conversión 95%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.99 (s, 2H, H-3), 1.51 – 1.48 (m, 36H, CH_{tBu}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 116.93 (t, 1C, C-1, $^2J_{\text{C-P}} = 21.0$ Hz), 157.05 (s, 2C, C-2), 93.40 (t, 2C, C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 169.42 (t, 1C, C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz), 39.78 (t, 4C, C_{tBu} , $^1J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 28.41 (t, 12C, C_{tBu} , $^2J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 191.71 (s). **FAB⁺ - MS:** 552 m/z [M]⁺ (100%, Esperado 552.1), 471 m/z [M-Br]⁺ (45.36%, Esperado 471.17 m/z), 413 m/z [M-Br-Ni]⁺ (10.82%, Esperado 413.24 m/z)



Compuesto 2-Br:

Sólido amarillo. Conversión 85%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.01 (s, 2H, H-3), 2.44 (m, 4H, CH_{iPr}) 1.46 – 1.29 (m, 24H, CH_3_{iPr}). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 117.50 (m, 1C, C-1, $^2J_{\text{C-P}} = 21.1$ Hz), 157.52 (m, 2C, C-2), 93.76 (m, 2C, C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz), 168.86 (m, 1C, C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 10.3$ Hz), 28.16 (m, 4C, CH_{iPr} , $^1J_{\text{C-P}} = 11.3$ Hz), 17.47 (m, 8C, CH_3_{iPr}). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 189.74 (s). **FAB⁺ - MS:** 496 m/z [M]⁺ (100%, Esperado 496.02 m/z), 415 m/z [M-Br]⁺ (38.76%, Esperado 415.11 m/z)



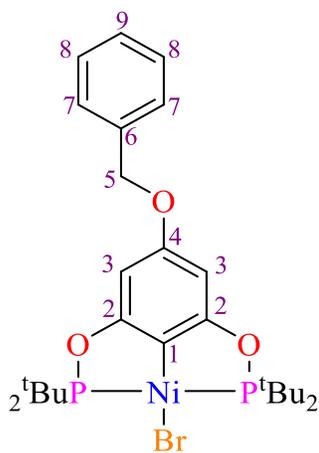
3-Br

Compuesto 3-Br:

Sólido amarillo. Conversión 44.64% (RMN). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.98 – 7.47 (m, 20H, CH_{Ph}), 6.22 (s, 2H, H-3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 146.16

9.4. Funcionalización de los compuestos tipo pinza

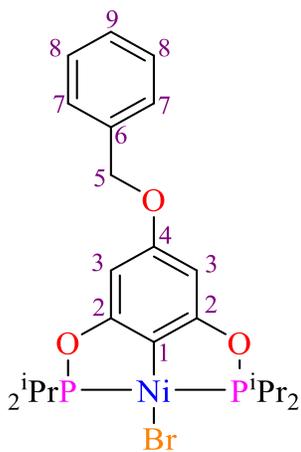
Método general: En un matraz Schlenk con barra de agitación, fueron adicionados 50 mg de la pinza correspondiente con 2 eq de $\text{NaB}(\text{OMe})_4$ y fueron puesto en vacío por 20 min. A continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, fueron añadidos 30 mL de THF anhidro y puestos en agitación por 1h. Posteriormente, 0.10 eq del éter 18-corona-6, 10 eq KBr y 10 eq bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) fueron adicionados junto con 1 eq del pireno o bencilo correspondiente. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24h. Una vez eliminado el solvente por evaporación al vacío en rotavapor, se purificó el producto por medio de cromatografía de columna utilizando CH_2Cl_2 como eluyente y una vez colectadas las fracciones correspondientes se eliminó el solvente por evaporación al vacío, el sólido amarillo obtenido fue lavado dos veces con 10 mL de hexano.



1-Bn

Compuesto 1-Bn:

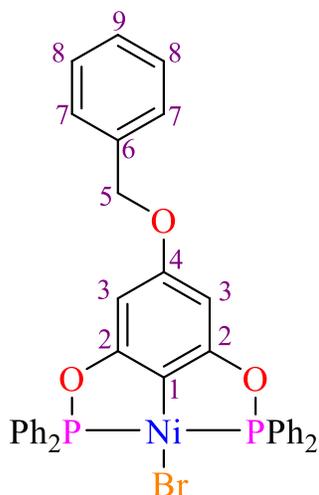
Sólido amarillo. Rendimiento 99%. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , **400 MHz**): δ 7.43 – 7.31 (m, 5H, H-7, 8, 9), 4.96 (s, 2H, H-5), 6.17 (s, 2H, H-3), 1.53 – 1.49 (t, 36H, CH_3 $_{\text{tBu}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ **RMN** (CDCl_3 , **100.6 MHz**): δ 117.29 (t, 1C, C-1, $^2J_{\text{C-P}} = 21.2$ Hz), 160.72 (s, 2C, C-2), 92.62 (t, 2C, C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 169.50 (m, 1C, C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 70.30 (s, 1C, C-5), 137.12 (s, 1C, C-6), 127.77 (s, 2C, C-7), 128.09 (s, 2C, C-8), 128.67 (s, 1C, C-9), 39.79 (t, 4C, C_{tBu} , $^1J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz), 28.43 (m, 16C, CH_3 $_{\text{tBu}}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ **RMN** (CDCl_3 , **162.1 MHz**): δ 191.34 (s). **ESI⁺ - MS**: 641.7 m/z [M]⁺ (100%, Esperado 642.135 m/z), 601.9 m/z [$\text{M-Br} + \text{K}$]⁺ (89.55%, Esperado 600.183 m/z).



2-Bn

Compuesto 2-Bn:

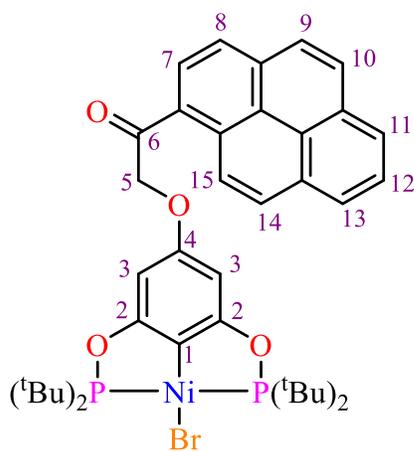
Sólido amarillo. Rendimiento 80.23%. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , **400 MHz**): δ 7.42 – 7.32 (m, 5H, H-7, 8, 9), 4.95 (s, 2H, H-5), 6.17 (s, 2H, H-3), 2.44 (m, 4H, CH_{iPr}), 1.47 – 1.31 (m, 24H, CH_3 $_{\text{iPr}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ **RMN** (CDCl_3 , **100.6 MHz**): δ 118.10 (m, 1C, C-1), 161.09 (s, 2C, C-2), 93.08 (m, 2C, C-3), 168.91 (m, 1C, C-4), 70.37 (s, 1C, C-5), 137.05 (s, 1C, C-6), 127.76 (s, 2C, C-7), 128.69 (s, 2C, C-8), 128.12 (s, 1C, C-9), 28.17 (m, 4C, CH_{iPr}), 16.89 (m, 8C, CH_3 $_{\text{iPr}}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ **RMN** (CDCl_3 , **162.1 MHz**): δ 189.42 (s). **FAB⁺ - MS**: 586 m/z [M]⁺ (31.80%, Esperado 586.072 m/z), 663 m/z [$\text{M} - \text{H} + \text{K}_2$]⁺ (89.55%, 662.992 m/z), 505 m/z [$\text{M} - \text{Br}$] (19.49%, Esperado 505.157 m/z).



3-Bn

Compuesto 3-Bn:

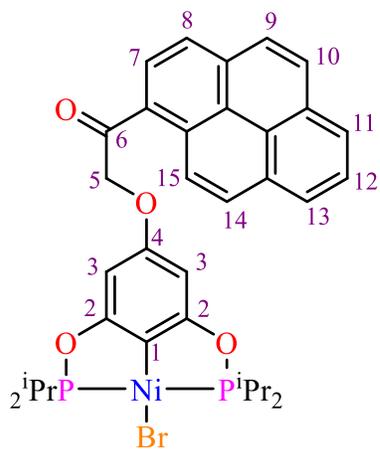
Sólido amarillo. Rendimiento 87.2% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40 – 7.31 (m, 5H, H-7, 8, 9), 5.00 (s, 2H, H-5), 6.35 (s, 2H, H-3), 8.01 – 7.96 y 7.53 – 7.44 (m, 20H, CH_{Ph}). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 145.90 (s) **FAB⁺ - MS:** 641 m/z $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (11.79%, Esperado 641.09 m/z), 663 m/z $[\text{M} - \text{Br} + \text{Na}]^+$ (84.62%, Esperado 664.08 m/z).



1-APy

Compuesto 1-APy:

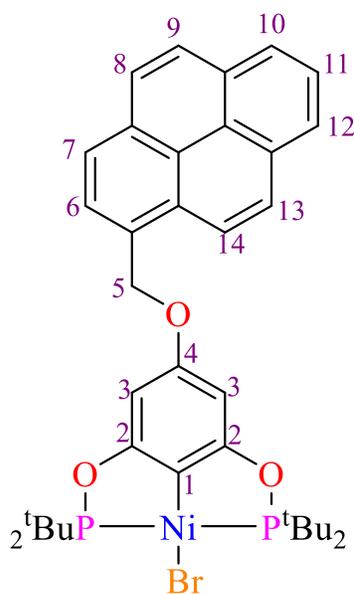
Sólido amarillo. Rendimiento 69.49%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.30 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 8.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 8.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 1H, H-9), 8.09 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 1H, H-10), 8.27 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H, H-11, 13), 8.08 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H, H-12), 8.21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H, H-14), 8.93 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H, H-15), 5.35 (s, 2H, H-5), 6.09 (s, 2H, H-3), 1.46 – 1.41 (m, 36H, CH₃ tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 118.11 (m, 1C, C-1), 159.68 (s, 2C, C-2), 92.83 (m, 2C, C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 169.41 (m, 1C, C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 9.4$ Hz), 72.77 (s, 1C, C-5), 199.49 (s, 1C, C-6), 134.45 – 123.97 (m, 16C, C_{Py}), 39.75 (t, 4C, C_{tBu}, $^1J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 28.36 (m, 16C, CH₃ tBu). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 191.68 (s). **FAB⁺ - MS:** 794 m/z $[\text{M}]^+$ (10.77%, Esperado 794.162 m/z), 713 m/z $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (4.10%, 713.245 m/z).



2-APy

Compuesto 2-APy:

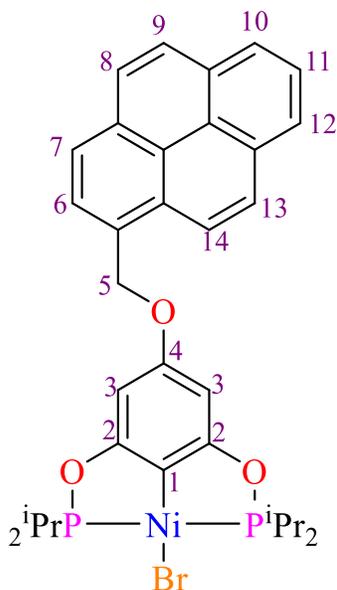
Sólido amarillo. Rendimiento 45.15%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.37 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 8.22 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 8.21 – 8.06 (m, 3H, H-9, 10, 12), 8.27 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2H, H-11, 13), 8.21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H, H-14), 8.99 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H, H-15), 5.35 (s, 2H, H-5), 6.14 (s, 2H, H-3), 2.40 (m, 4H, CH $_{\text{iPr}}$), 1.42 – 1.24 (m, 24H, CH₃ $_{\text{iPr}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 93.24 (m, 2C, C-3), 72.74 (s, 1C, C-5), 198.99 (s, 1C, C-6), 134.56 – 124.02 (m, 16C, C $_{\text{Py}}$), 28.09 (t, 4C, C $_{\text{tBu}}$, $^1J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 16.83 (m, 16C, CH₃ $_{\text{tBu}}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 189.74 (s). FAB⁺ - MS: 738 m/z [M]⁺ (1.55%, Esperado 738.099 m/z), 657 m/z [M-Br]⁺ (1.55%, Esperado 657.183 m/z).



1-MPy

Compuesto 1-MPy:

Sólido amarillo. Rendimiento 66.35%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.19 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 8.12 – 8.06 (m, 2H, H-8,9), 8.22 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 2H, H-10, 12), 8.03 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 8.15 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-13), 8.32 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 9.2$ Hz, 1H, H-14), 5.66 (s, 2H, H-5), 6.30 (s, 2H, H-3), 1.55 – 1.51 (m, 36H, CH₃ $_{\text{tBu}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 117.77 (m, 1C, C-1), 160.86 (s, 2C, C-2), 92.82 (t, 2C, C-3, $^3J_{\text{C-P}} = 6$ Hz), 169.57 (t, 1C, C-4, $^4J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 69.06 (s, 1C, C-5), 131.72 – 123.39 (m, 16C, C $_{\text{Py}}$), 39.83 (t, 4C, C $_{\text{tBu}}$), 28.47 (m, 16C, CH₃ $_{\text{tBu}}$, $^2J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 191.44 (s). FAB⁺ - MS: 766 m/z [M]⁺ (1.02%, Esperado 766.167 m/z), 215 m/z [MPy]⁺ (28.20%, 215.086 m/z).



2-MPy

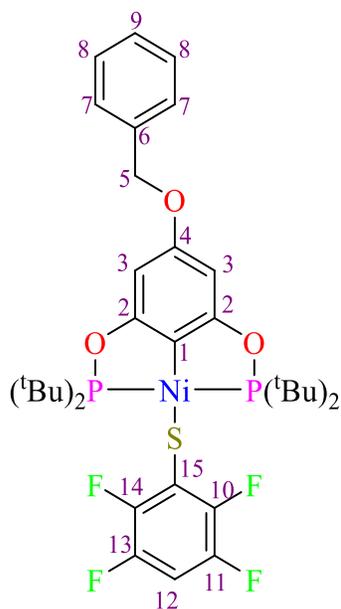
Compuesto 2-MPy:

Sólido amarillo. Rendimiento 37.50%. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , **400 MHz**): δ 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 8.12 – 8.06 (m, 2H, H-8,9), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-10, 12), 8.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-13), 8.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-14), 5.66 (s, 2H, H-5), 6.30 (s, 2H, H-3), 1.55 – 1.51 (m, 36H, CH_3 $_{\text{tBu}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **100.6 MHz**): 160.57 (s, 2C, C-2), 92.82 (t, 2C, C-3), 169.59 (t, 1C, C-4), 69.05 (s, 1C, C-5), 131.40 – 123.39 (m, 16C, C_{Py}), 39.83 (t, 4C, C_{tBu}), 28.47 (m, 16C, CH_3 $_{\text{tBu}}$, $^2J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **162.1 MHz**): δ 191.44 (s). **FAB⁺ - MS**: 710 m/z $[\text{M}]^+$ (1.02%, 710.104 m/z), 215 m/z $[\text{MPy}]^+$ (28.20%, Esperado 215.086 m/z).

9.5. Reacción de intercambio por tioles fluorados

Método general: En un matraz de fondo redondo (limpio y seco) con barra de agitación, fueron adicionados 20 mg de la pinza con 1.5 eq de la sal de plomo del tiol correspondiente con 15 mL de dicloroetano y 1.5 mL de acetona. La mezcla de reacción se dejó en agitación por un día a 85 °C. Luego, el sólido de la sal de plomo fue eliminado por filtración con celita y, después, fue purificado por cromatografía de columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 . El disolvente fue eliminado por evaporación al vacío con rotavapor.

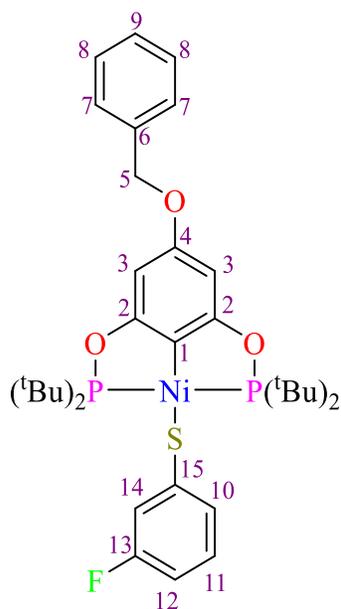
Un ensayo previo del intercambio fue hecho con 1.5 eq de LiCl , 15 mL de acetona y 1.5 mL de diclorometano, a temperatura ambiente. Con este ensayo, se obtuvo el producto clorado de la pinza funcionalizada con bencilo (**1-BnCl**)



1-BnF4

Compuesto 1-BnF4:

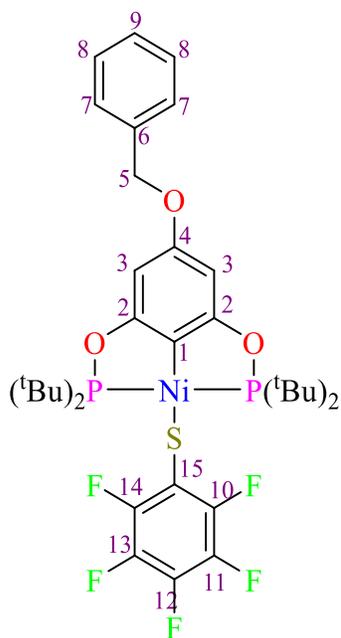
Sólido amarillo. Rendimiento 90.76% ^1H RMN (CDCl_3 , **400 MHz**): δ 7.40 – 7.36 (m, 6H, H-7, 8, 9, 12), 4.96 (s, 2H, H-5), 6.16 (s, 2H, H-3), 1.51 – 1.47 (t, 36H, CH_3 $_{\text{tBu}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **100.6 MHz**): δ 119.25 (m, 1C, C-1), 159.48 (s, 2C, C-2), 91.56 (m, 2C, C-3), 168.53 (m, 1C, C-4), 69.13 (s, 1C, C-5), 137.14 (s, 1C, C-6), 127.77 (s, 2C, C-7), 128.08 (s, 2C, C-8), 128.66 (s, 1C, C-9), 39.35 (t, 4C, C_{tBu}), 28.16 (m, 16C, CH_3 $_{\text{tBu}}$), 147.80 – 147.21 (m, 4C, C-10-14), 114.55 (t, 1C, C-12), 124.37 (d, 1C, C-15). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **162.1 MHz**): δ 189.58 (s). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **376.28 MHz**): δ -133.39 (m, 2F), -137.60 (m, 2F). **FAB⁺ - MS**: 742 m/z $[\text{M}]^+$ (14.87%, Esperado 742.193 m/z), 561 m/z $[\text{M-SF}_4]^+$ (74.36%, 561.219 m/z).



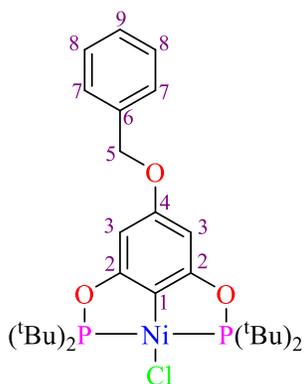
1-BnF1

Compuesto 1-BnF1:

Sólido amarillo. Rendimiento 87.39% ^1H RMN (CDCl_3 , **400 MHz**): δ 7.43 – 7.32 (m, 5H, H-7, 8, 9), 7.10 (m, 1H, H-13), 6.99 (m, 1H, H-12), 4.95 (s, 2H, H-5), 6.15 (s, 2H, H-3), 1.51 – 1.47 (t, 36H, CH_3 $_{\text{tBu}}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **100.6 MHz**): δ 119.25 (m, 1C, C-1), 160.66 (s, 2C, C-2), 92.74 (m, 2C, C-3), 169.69 (m, 1C, C-4), 70.30 (s, 1C, C-5), 137.14 (s, 1C, C-6), 127.77 (s, 2C, C-7), 128.08 (s, 2C, C-8), 128.66 (s, 1C, C-9), 39.35 (t, 4C, C_{tBu}), 28.15 (m, 16C, CH_3 $_{\text{tBu}}$), 147.80 – 147.24 (m, 4C, C-10-14), 114.69 (t, 1C, C-12), 124.37 (d, 1C, C-15). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **162.1 MHz**): δ 188.93 (s). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , **376.28 MHz**): δ -115.58 (s, 1F). **FAB⁺ - MS**: 688 m/z $[\text{M}]^+$ (12.82%, Esperado 688.221 m/z), 561 m/z $[\text{M-SF}_1]^+$ (61.53%, 561.219 m/z).



1-BnF5



1-Bn(Cl)

Compuesto 1-BnF5

Sólido amarillo. Rendimiento 69.47% ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.42 – 7.32 (m, 5H, H-7, 8, 9), 4.95 (s, 2H, H-5), 6.16 (s, 2H, H-3), 1.51 – 1.47 (t, 36H, CH_3 tBu). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 160.70 (s, 2C, C-2), 92.63 (m, 2C, C-3), 169.51 (m, 1C, C-4), 70.31 (s, 1C, C-5), 137.15 (s, 1C, C-6), 127.78 (s, 2C, C-7), 128.09 (s, 2C, C-8), 128.67 (s, 1C, C-9), 39.35 (t, 4C, C tBu), 28.16 (m, 16C, CH_3 tBu). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162.1 MHz): δ 188.93 (s). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 376.28 MHz): δ -131.56 (m, 2F, F11, 13), -163.57 (m, 1F, F12), -164.73 (m, 2F, F14, 10). **FAB⁺ - MS**: 760 m/z [M]⁺ (16.41%, Esperado 760.183 m/z), 561 m/z [M-SF_5]⁺ (100%, 561.219 m/z).

Compuesto 1-BnCl

Sólido amarillo. Dado que fue un subproducto del cual se obtuvieron cristales, este solo fue caracterizado por difracción de rayos X de monocristal.

9.6. Evaluación citotóxica y determinación del IC_{50}

La evaluación citotóxica y la concentración inhibitoria media máxima (IC_{50}) de los compuestos se realizaron en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química UNAM. Éstas se llevaron a cabo *in vitro* en las líneas celulares de cáncer suministradas por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de América (NCI). Para la evaluación citotóxica y determinación de IC_{50} se utilizaron las líneas celulares descritas en la tabla 4, siguiendo el protocolo del NCI y empleando el bioensayo colorimétrico de sulforodamina B.¹¹⁷

Tabla 4. Líneas celulares empleadas para la evaluación citotóxica y determinación del IC₅₀.

Línea celular	Órgano	Tipo de cáncer
U251	Glía de sistema nervioso central	Glioblastoma humano
PC-3	Próstata	Adenocarcinoma prostático
K562	Leucemia	Leucemia mielógena crónica humana
HCT-15	Colon	Adenocarcinoma colorrectal
MCF-7	Mama	Adenocarcinoma mamario humano
SKLU-1	Pulmón	Adenocarcinoma de pulmón humano
COS-7	Riñón de mono	No cancerosa

Las líneas celulares fueron cultivadas en RPMI-1640, suplementadas con suero fetal bovino al 10%, 2 mM de L-glutamina, 25 microg/mL de anfotericina B (Gibco ®) y 1% de aminoácidos no esenciales (Gibco ®), en condiciones de atmósfera humidificada, con CO₂ al 5% a 37°C. El tiempo de incubación o exposición al compuesto fue de 48h.

Referencias

- (1) van Koten, G. Tuning the Reactivity of Metals Held in a Rigid Ligand Environment. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61* (2), 1681–1694.
- (2) Bauer, G.; Hu, X. Recent Developments of Iron Pincer Complexes for Catalytic Applications. *Inorg. Chem. Front.*. Royal Society of Chemistry June 1, 2016, pp 741–765. <https://doi.org/10.1039/c5qi00262a>.
- (3) Peris, E.; Crabtree, R. H. Key Factors in Pincer Ligand Design. *Chem. Soc. Rev.*. Royal Society of Chemistry March 21, 2018, pp 1959–1968. <https://doi.org/10.1039/c7cs00693d>.
- (4) Yang, J.; Brookhart, M. Iridium-Catalyzed Reduction of Alkyl Halides by Triethylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (42), 12656–12657. <https://doi.org/10.1021/ja075725i>.
- (5) Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. Regioselective Hydroamination of Acrylonitrile Catalyzed by Cationic Pincer Complexes of Nickel(II). *Organometallics* **2009**, *28* (7), 2134–2141. <https://doi.org/10.1021/om800840u>.
- (6) Serrano-Becerra, J. M.; Morales-Morales, D. Applications in Catalysis and Organic Transformations Mediated by Platinum Group PCP and PNP Aromatic-Based Pincer Complexes: Recent Advances. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6* (2), 169–192.
- (7) Morales-Morales, D. Pincer Complexes: Applications in Catalysis. *Revista de la Sociedad Química de México*. scielomx 2004, pp 338–346.
- (8) Valdés, H.; García-Eleno, M. A.; Canseco-Gonzalez, D.; Morales-Morales, D. Recent Advances in Catalysis with Transition-Metal Pincer Compounds. *ChemCatChem* **2018**, *10* (15), 3136–3172. <https://doi.org/10.1002/cctc.201702019>.
- (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**, No. 11, 1020–1024. <https://doi.org/10.1039/DT9760001020>.
- (10) Bergman, R. G. Activation of Alkanes with Organotransition Metal Complexes. *Science* (80-.). **1984**, 223 (4639), 902–908. <https://doi.org/10.1126/science.223.4639.902>.
- (11) Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. Dehydrogenation of Alkanes Catalyzed by an Iridium Phosphinito PCP Pincer Complex. *Inorganica Chim. Acta* **2004**, 357 (10), 2953–2956. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.01.033>.
- (12) Arikawa, Y.; Tabata, I.; Miura, Y.; Tajiri, H.; Seto, Y.; Horiuchi, S.; Sakuda, E.; Umakoshi, K. Photocatalytic CO₂ Reduction under Visible-Light Irradiation by Ruthenium CNC Pincer Complexes. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, 26 (25), 5603–5606. <https://doi.org/10.1002/chem.201905840>.
- (13) Schulze, B.; Escudero, D.; Friebe, C.; Siebert, R.; Görls, H.; Köhn, U.; Altuntas, E.; Baumgaertel, A.; Hager, M. D.; Winter, A.; Dietzek, B.; Popp, J.; González, L.; Schubert, U. S. A Heteroleptic Bis(Tridentate) Ruthenium(II) Complex of a Click-Derived Abnormal Carbene Pincer Ligand with Potential for Photosensitizer Application. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, 17 (20), 5494–5498. <https://doi.org/10.1002/chem.201100045>.
- (14) Tabrizi, L.; Olasunkanmi, L. O.; Fadare, O. A. Experimental and Theoretical Investigations of Cyclometalated Ruthenium(II) Complex Containing CCC-Pincer and Anti-Inflammatory Drugs as Ligands: Synthesis, Characterization, Inhibition of Cyclooxygenase and in Vitro Cytotoxicity Activities in Various Can. *Dalton Trans.* **2019**, 48 (2), 728–740. <https://doi.org/10.1039/C8DT03266A>.
- (15) Kim, Y.; Lee, J.; Son, Y.-H.; Choi, S.-U.; Alam, M.; Park, S. Novel Nickel(II), Palladium(II), and Platinum(II) Complexes Having a Pyrrolyl-Iminophosphine (PNN) Pincer: Synthesis, Crystal Structures, and Cytotoxic Activity. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, 205, 111015. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111015>.
- (16) Churusova, S. G.; Aleksanyan, D. V; Rybalkina, E. Y.; Susova, O. Y.; Brunova, V. V; Aysin, R. R.; Nelyubina, Y. V; Peregudov, A. S.; Gutsul, E. I.; Klemenkova, Z. S.;

- Kozlov, V. A. Highly Cytotoxic Palladium(II) Pincer Complexes Based on Picolinylamides Functionalized with Amino Acids Bearing Ancillary S-Donor Groups. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (16), 9834–9850. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b01348>.
- (17) Estrada-Montaña, A. S.; Ryabov, A. D.; Gries, A.; Gaiddon, 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>.
- (18) Salomón-Flores, M. K.; Bazany-Rodríguez, I. J.; Martínez-Otero, D.; García-Eleno, M. A.; Guerra-García, J. J.; Morales-Morales, D.; Dorazco-González, A. Bifunctional Colorimetric Chemosensing of Fluoride and Cyanide Ions by Nickel-POCOP Pincer Receptors. *Dalton Trans.* **2017**, *46* (15), 4950–4959. <https://doi.org/10.1039/c6dt04897h>.
- (19) Ben-Ari, E.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Metal-Ligand Cooperation in C-H and H₂ Activation by an Electron-Rich PNP Ir(I) System: Facile Ligand Dearomatization-Aromatization as Key Steps. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (48), 15390–15391. <https://doi.org/10.1021/ja066411i>.
- (20) Feller, M.; Ben-Ari, E.; Iron, M. A.; Diskin-Posner, Y.; Leitus, G.; Linda, L. J.; Konstantinovski, L.; Milstein, D. Cationic, Neutral, and Anionic PNP PdII and PtII Complexes: Dearomatization by Deprotonation and Double-Deprotonation of Pincer Systems. *Inorg. Chem.* **2010**, *49* (4), 1615–1625. <https://doi.org/10.1021/ic902012z>.
- (21) Vigalok, A.; Kraatz, H.-B.; Konstantinovskiy, L.; Milstein, D. Evidence for Direct *Trans* Insertion in a Hydrido-Olefin Rhodium Complex-Free Nitrogen as a Trap in a Migratory Insertion Process. *Chem. - A Eur. J.* **1997**, *3* (2), 253–260. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030214>.
- (22) Vigalok, A.; Milstein, D. Direct Synthesis of Thermally Stable PCP-Type Rhodium Carbenes. *Organometallics* **2000**, *19* (11), 2061–2064. <https://doi.org/10.1021/om990764r>.
- (23) Pandarus, V.; Zargarian, D. New Pincer-Type Diphosphinito (POCOP) Complexes of NiII and NiIII. *Chem. Commun.* **2007**, No. 9, 978–980.

<https://doi.org/10.1039/b613812h>.

- (24) Pandarus, V.; Zargarian, D. New Pincer-Type Diphosphinito (POCOP) Complexes of Nickel. *Organometallics* **2007**, *26* (17), 4321–4334. <https://doi.org/10.1021/om700400x>.
- (25) Castonguay, A.; Sui-Seng, C.; Zargarian, D.; Beauchamp, A. L. Syntheses and Reactivities of New PCsp³P Pincer Complexes of Nickel. *Organometallics* **2006**, *25* (3), 602–608. <https://doi.org/10.1021/om050844x>.
- (26) Hao, J.; Mougang-Soumé, B.; Vabre, B.; Zargarian, D. On the Stability of a POC_{sp³} OP-Type Pincer Ligand in Nickel(II) Complexes. *Angew. Chemie* **2014**, *126* (12), 3282–3286. <https://doi.org/10.1002/ange.201310386>.
- (27) Hao, J.; Vabre, B.; Mougang-Soumé, B.; Zargarian, D. Small Molecule Activation by POC_{sp³}OP-Nickel Complexes. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (39), 12544–12552. <https://doi.org/10.1002/chem.201402933>.
- (28) Arunachalampillai, A.; Olsson, D.; Wendt, O. F. Synthesis and Characterisation of PCsp³P Phosphine and Phosphinite Iridium Complexes. Cyclometallation and Dehydrogenation of a Cyclohexyl Ring. *Dalton Trans.* **2009**, No. 40, 8626–8630. <https://doi.org/10.1039/b910798c>.
- (29) van Koten, G. Organometallic Pincer Chemistry. *Top Organomet Chem* **2013**, *40*, 1. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-31081-2>.
- (30) Gandelman, M.; Vigalok, A.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. A PCN Ligand System. Exclusive C-C Activation with Rhodium(I) and C-H Activation with Platinum(II). *Organometallics* **1997**, *16* (18), 3981–3986. <https://doi.org/10.1021/om9703200>.
- (31) Poverenov, E.; Gandelman, M.; Shimon, L. J. W.; Rozenberg, H.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Pincer “Hemilabile” Effect. PCN Platinum(II) Complexes with Different Amine “Arm Length.” *Organometallics* **2005**, *24* (6), 1082–1090. <https://doi.org/10.1021/om049182m>.
- (32) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th ed.; John Wiley & Sons, 2005.

- (33) Salah, A. B.; Zargarian, D. The Impact of P-Substituents on the Structures, Spectroscopic Properties, and Reactivities of POCOP-Type Pincer Complexes of Nickel(II). *Dalton Trans.* **2011**, 40 (35), 8977–8985. <https://doi.org/10.1039/c1dt10381d>.
- (34) Goldberg, J. M.; Wong, G. W.; Brastow, K. E.; Kaminsky, W.; Goldberg, K. I.; Heinekey, D. M. The Importance of Steric Factors in Iridium Pincer Complexes. *Organometallics* **2015**, 34 (4), 753–762. <https://doi.org/10.1021/om501166w>.
- (35) Gu, S.; Nielsen, R. J.; Taylor, K. H.; Fortman, G. C.; Chen, J.; Dickie, D. A.; Goddard, W. A.; Gunnoe, T. B. Use of Ligand Steric Properties to Control the Thermodynamics and Kinetics of Oxidative Addition and Reductive Elimination with Pincer-Ligated Rh Complexes. *Organometallics* **2020**, 39 (10), 1917–1933. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00122>.
- (36) 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>.
- (37) Eberhard, M. R.; Matsukawa, S.; Yamamoto, Y.; Jensen, C. M. Novel Unsymmetrical PCP' Pincer Ligands and Their Palladium(II) Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687 (1), 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2003.08.017>.
- (38) Salah, A.; Corpet, M.; Ul-Hassan Khan, N.; Zargarian, D.; Spasyuk, D. M. Synthesis of Unsymmetrical 5,6-POCOP'-Type Pincer Complexes of Nickel(II): Impact of Nickelacycle Size on Structures and Spectroscopic Properties. *New J. Chem.* **2015**, 39 (8), 6649–6658. <https://doi.org/10.1039/c5nj00807g>.
- (39) Wang, Z.; Eberhard, M. R.; Jensen, C. M.; Matsukawa, S.; Yamamoto, Y. A Structure-Activity Relationship for Pincer Palladium(II) Complexes - Influence of Ring-Size of Metallacycles on the Activity in Allylic Alkylation. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 681 (1–2), 189–195. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(03\)00604-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(03)00604-1).
- (40) Estudiante-Negrete, F.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. Ni(II)-POCOP Pincer Compound [NiCl{C₁₀H_{5-2,10}-(OPPh)₂}] an Efficient and Robust Nickel Catalyst for the Suzuki-Miyaura Coupling Reactions. *Inorganica Chim. Acta* **2012**,

387, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2011.12.052>.

- (41) Favela-Mendoza, R.; Rufino-Felipe, E.; Valdés, H.; Toscano, R. A.; Hernandez-Ortega, S.; Morales-Morales, D. Synthesis and Characterization of Non-Symmetric Ni(II)- and Pd(II)-POCOP Pincer Complexes Derived from 1,7-Naphthalenediol. Evaluation of Their Catalytic Activity in Suzuki-Miyaura Couplings. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *512*, 119920. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119920>.
- (42) Hu, G.; Jiang, J. J.; Kelly, H. R.; Matula, A. J.; Wu, Y.; Romano, N.; Mercado, B. Q.; Wang, H.; Batista, V. S.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W. Surprisingly Big Linker-Dependence of Activity and Selectivity in CO₂ reduction by an Iridium(i) Pincer Complex. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (64), 9126–9129. <https://doi.org/10.1039/d0cc03207g>.
- (43) Ozerov, O. V.; Guo, C.; Foxman, B. M. Missing Link: PCP Pincer Ligands Containing P-N Bonds and Their Pd Complexes. *J. Organomet. Chem.* Elsevier November 1, 2006, pp 4802–4806. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.07.018>.
- (44) Leveson-Gower, R. B.; Webb, P. B.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, D. M.; Tooze, R. P.; Liu, J. Synthesis, Characterization, and Catalytic Properties of Iridium Pincer Complexes Containing NH Linkers. *Organometallics* **2018**, *37* (1), 30–39. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00713>.
- (45) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. Natural Population Analysis. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83* (2), 735–746. <https://doi.org/10.1063/1.449486>.
- (46) Fang, F.; Chang, J.; Kang, J.; Zhang, J.; Li, S.; Chen, X. A Structure Comparison of Ni(II) Complexes Supported by PNCNP and POCOP Pincer Ligands. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (17), 5205–5209. <https://doi.org/10.1002/slct.202001413>.
- (47) Johnson, M. T.; Džolić, Z.; Cetina, M.; Wendt, O. F.; Öhrström, L.; Rissanen, K. Neutral Organometallic Halogen Bond Acceptors: Halogen Bonding in Complexes of PCPPdX (X = Cl, Br, I) with Iodine (I₂), 1,4-Diiodotetrafluorobenzene (F₄DIBz), and 1,4-Diiodooctafluorobutane (F₈DIBu). *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12* (1), 362–368. <https://doi.org/10.1021/cg201170w>.

- (48) Joksch, M.; Agarwala, H.; Ferro, M.; Michalik, D.; Spannenberg, A.; Beweries, T. A Comparative Study on the Thermodynamics of Halogen Bonding of Group 10 Pincer Fluoride Complexes. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26* (16), 3571–3577. <https://doi.org/10.1002/chem.201904863>.
- (49) Gao, Y.; Yip, J. H. K. Selective Hypochlorous Acid Detection by Electronic Tuning of Platinum-4,5-Bis(Diphenylphosphino)Acridine-Thiolate Complexes. *Inorg. Chem.* **2019**, *58* (14), 9290–9302. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01009>.
- (50) García-Eleno, M. A. Estudio de La Reactividad de Los Compuestos Tipo Pinza POCOP Para-Hidroxi Sustituidos, Tesis doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.
- (51) Albrecht, M.; van Koten, G. Platinum Group Organometallics Based on “Pincer” Complexes: Sensors, Switches, and Catalysts. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40* (20), 3750–3781. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011015\)40:20<3750::AID-ANIE3750>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011015)40:20<3750::AID-ANIE3750>3.0.CO;2-6).
- (52) 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>.
- (53) Jastrzebski, J. T. B. H.; Van Koten, G.; Konijn, M.; Stam, C. H. Intramolecularly Chelated Di- and Tetranuclear Aryllithium Compounds: Crystal Structure of Li₄[C₆H₄(2-CH₂NMe₂)₄] Containing 4-Center 2-Electron-Bonded C(Aryl) Atoms and Heptacoordinate Lithium Atoms. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (20), 5490–5492. <https://doi.org/10.1021/ja00384a041>.
- (54) Albrecht, M. Cyclometalation Using D-Block Transition Metals: Fundamental Aspects and Recent Trends. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 576–623. <https://doi.org/10.1021/cr900279a>.
- (55) 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>.

- (56) 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>.
- (57) Albrecht, M.; van Koten, G. Gas Sensor Materials Based on Metallodendrimers. *Adv. Mater.* **1999**, *11* (2), 171–174. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4095\(199902\)11:2<171::AID-ADMA171>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4095(199902)11:2<171::AID-ADMA171>3.0.CO;2-F).
- (58) Huang, Z.; Brookhart, M.; Goldman, A. S.; Kundu, S.; Ray, A.; Scott, S. L.; Vicente, B. C. Highly Active and Recyclable Heterogeneous Iridium Pincer Catalysts for Transfer Dehydrogenation of Alkanes. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (1–2), 188–206. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800615>.
- (59) Solano-Prado, M. A.; Estudiante-Negrete, F.; Morales-Morales, D. Group 10 Phosphinite POCOP Pincer Complexes Derived from 4-n-Dodecylresorcinol: An Alternative Way to Produce Non-Symmetric Pincer Compounds. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 592–600. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.07.038>.
- (60) Fang, W.; Liu, C.; Yu, F.; Liu, Y.; Li, Z.; Chen, L.; Bao, X.; Tu, T. Macroscopic and Fluorescent Discrimination of Adenosine Triphosphate via Selective Metallo-Hydrogel Formation: A Visual, Practical, and Reliable Rehearsal toward Cellular Imaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8* (32), 20583–20590. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05804>.
- (61) Takaya, H.; Iwaya, T.; Ogata, K.; Isozaki, K.; Yokoi, T.; Yoshida, R.; Yasuda, N.; Seike, H.; Takenaka, T.; Nakamura, M. Synthesis, Structure, and Function of Pcp Pincer Transition-Metal-Complex-Bound Norvaline Derivatives. *Synlett* **2013**, *24* (15), 1910–1914. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1339473>.
- (62) Wellala, N. P. N.; Dong, H. T.; Krause, J. A.; Guan, H. Janus POCOP Pincer Complexes of Nickel. *Organometallics* **2018**, *37* (21), 4031–4039. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00619>.
- (63) Ananthnag, G. S.; Mondal, D.; Mague, J. T.; Balakrishna, M. S. Synthesis of Tetra-Pincer Nickel(Ii) and Palladium(Ii) Complexes of Resorcin[4]Arene-Octophosphinite [Res(OPR2)8] and Rhodium-Catalyzed Regioselective Hydroformylation Reaction.

- Dalton Trans.* **2019**, 48 (39), 14632–14641. <https://doi.org/10.1039/C9DT02499A>.
- (64) García-Eleno, M. A.; Padilla-Mata, E.; Estudiante-Negrete, F.; Pichal-Cerda, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. Single Step, High Yield Synthesis of Para-Hydroxy Functionalized POCOP Ligands and Their Ni(II) Pincer Derivatives. *New J. Chem.* **2015**, 39 (5), 3361–3365. <https://doi.org/10.1039/c5nj00052a>.
- (65) Balzani, V.; Ceroni, P.; Juris, A. *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*; John Wiley & Sons, 2014.
- (66) Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; WILEY VCH Verlag GmbH: Alemania, 2001.
- (67) Ueno, A.; Suzuki, I.; Osa, T. Host-Guest Sensory Systems for Detecting Organic Compounds by Pyrene Excimer Fluorescence. *Anal. Chem.* **1990**, 62 (22), 2461–2466. <https://doi.org/10.1021/ac00221a010>.
- (68) Xu, Z.; Spring, D. R.; Yoon, J. Fluorescent Sensing and Discrimination of ATP and ADP Based on a Unique Sandwich Assembly of Pyrene-Adenine-Pyrene. *Chem. - An Asian J.* **2011**, 6 (8), 2114–2122. <https://doi.org/10.1002/asia.201100120>.
- (69) Xu, Z.; Singh, N. J.; Lim, J.; Pan, J.; Ha, N. K.; Park, S.; Kim, K. S.; Yoon, J. Unique Sandwich Stacking of Pyrene-Adenine-Pyrene for Selective and Ratiometric Fluorescent Sensing of ATP at Physiological PH. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (42), 15528–15533. <https://doi.org/10.1021/ja906855a>.
- (70) 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, 958–963. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00616-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00616-7).
- (71) 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>.

- (72) Lawrence, M. A. W.; Green, K.-A.; Nelson, P. N.; Lorraine, S. C. Review: Pincer Ligands—Tunable, Versatile and Applicable. *Polyhedron* **2018**, *143*, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.08.017>.
- (73) 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: $[\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-(OPPh}_2)_2\}]$. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (29), 5059–5062. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.094>.
- (74) Castillo García, A. A. Síntesis y Caracterización de Ligantes Tipo Pinza POCOP No-Simétricos Incluyendo Fragmentos de Benzimidazol y Benzotiazol. Exploración de Su Reactividad Frente a Metales Del Grupo 10, Tesis Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- (75) Suzuki, A. Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995-1998. *J. Organomet. Chem.* Elsevier March 15, 1999, pp 147–168. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)01055-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)01055-9).
- (76) Ramos-Espinosa, Á.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E.; Morales-Morales, D. Synthesis and Characterization of Non-Symmetric Pd(II)–POCOP Pincer Compounds Including a Meta-(2-Aminobenzothiazole) Fragment. *J. Organomet. Chem.* Elsevier B.V. July 15, 2020, p 121295. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121295>.
- (77) Van Leeuwen, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; Springer Science & Business Media, 2004.
- (78) Ohff, M.; Ohff, A.; Van der Boom, M. E.; Milstein, D. Highly Active Pd(II) PCP-Type Catalysts for the Heck Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (48), 11687–11688. <https://doi.org/10.1021/ja9729692>.
- (79) Blacque, O.; Frech, C. M. Pincer-Type Heck Catalysts and Mechanisms Based on Pd^{IV} Intermediates: A Computational Study. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (5), 1521–1531. <https://doi.org/10.1002/chem.200902091>.
- (80) Zhang, H.; Lei, A. Palladium(IV) Chemistry Supported by Pincer Type Ligands. *Dalton Transactions*. The Royal Society of Chemistry September 21, 2011, pp 8745–

8754. <https://doi.org/10.1039/c1dt10373c>.

- (81) Juliá-Hernández, F.; Arcas, A.; Vicente, J. Providing Support in Favor of the Existence of a Pd^{II}/Pd^{IV} Catalytic Cycle in a Heck-Type Reaction. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (25), 7780–7786. <https://doi.org/10.1002/chem.201103679>.
- (82) Kondo, T.; Mitsudo, T. Metal-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3205–3220. <https://doi.org/10.1021/cr9902749>.
- (83) Alcaraz, M.-L.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O’Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. Efficient Syntheses of AZD4407 via Thioether Formation by Nucleophilic Attack of Organometallic Species on Sulphur. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (5), 555–569. <https://doi.org/10.1021/op0500483>.
- (84) Liu, B.; Lim, C.-H.; Miyake, G. M. Transition-Metal-Free, Visible-Light-Promoted C–S Cross-Coupling through Intermolecular Charge Transfer. *Synlett* **2018**, *29* (19), 2449–2455.
- (85) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. The Palladium Catalyzed Nucleophilic Substitution of Aryl Halides by Thiolate Anions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53* (5), 1385–1389. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.1385>.
- (86) Jammi, S.; Barua, P.; Rout, L.; Saha, P.; Punniyamurthy, T. Efficient Ligand-Free Nickel-Catalyzed C–S Cross-Coupling of Thiols with Aryl Iodides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (9), 1484–1487. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.118>.
- (87) Zhang, J.; Medley, C. M.; Krause, J. A.; Guan, H. Mechanistic Insights into C–S Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Nickel Bis(Phosphinite) Pincer Complexes. *Organometallics* **2010**, *29* (23), 6393–6401. <https://doi.org/10.1021/om100816d>.
- (88) 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>.

- (89) Zoroddu, M. A.; Aaseth, J.; Crisponi, G.; Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M. The Essential Metals for Humans: A Brief Overview. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *195*, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.013>.
- (90) Genchi, G.; Carocci, A.; Lauria, G.; Sinicropi, M. S.; Catalano, A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *International Journal of Environmental Research and Public Health* . 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030679>.
- (91) Zamble, D.; Rowińska-Żyrek, M.; Kozłowski, H. *The Biological Chemistry of Nickel*; Royal Society of Chemistry, 2017.
- (92) Kalaivani, P.; Saranya, S.; Poornima, P.; Prabhakaran, R.; Dallemer, F.; Vijaya Padma, V.; Natarajan, K. Biological Evaluation of New Nickel(II) Metallates: Synthesis, DNA/Protein Binding and Mitochondrial Mediated Apoptosis in Human Lung Cancer Cells (A549) via ROS Hypergeneration and Depletion of Cellular Antioxidant Pool. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 584–599. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.075>.
- (93) Hosseini-Kharat, M.; Rahimi, R.; Alizadeh, A. M.; Zargarian, D.; Khalighfard, S.; Mangin, L. P.; Mahigir, N.; Ayati, S. H.; Momtazi-Borojeni, A. A. Cytotoxicity, Anti-Tumor Effects and Structure-Activity Relationships of Nickel and Palladium S,C,S Pincer Complexes against Double and Triple-Positive and Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *43*, 128107. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128107>.
- (94) Hosseini-Kharat, M.; Zargarian, D.; Alizadeh, A. M.; Karami, K.; Saeidifar, M.; Khalighfard, S.; Dubrulle, L.; Zakariazadeh, M.; Cloutier, J.-P.; Sohrabijam, Z. In Vitro and in Vivo Antiproliferative Activity of Organo-Nickel SCS-Pincer Complexes on Estrogen Responsive MCF7 and MC4L2 Breast Cancer Cells. Effects of Amine Fragment Substitutions on BSA Binding and Cytotoxicity. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (47), 16944–16957. <https://doi.org/10.1039/C8DT03079K>.
- (95) Lazić, D.; Scheurer, A.; Čoćić, D.; Milovanović, J.; Arsenijević, A.; Stojanović, B.; Arsenijević, N.; Milovanović, M.; Rilak Simović, A. A New Bis-Pyrazolylpyridine

- Ruthenium(III) Complex as a Potential Anticancer Drug: In Vitro and in Vivo Activity in Murine Colon Cancer. *Dalton Trans.* **2021**. <https://doi.org/10.1039/D1DT00185J>.
- (96) Nandi, P. G.; Jadi, P. K.; Das, K.; Prathapa, S. J.; Mandal, B. B.; Kumar, A. Synthesis of NNN Chiral Ruthenium Complexes and Their Cytotoxicity Studies. *Inorg. Chem.* **2021**, *60* (10), 7422–7432. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c00698>.
- (97) García-Eleno, M. A.; Padilla-Mata, E.; Estudiante-Negrete, F.; Pichal-Cerda, F.; Hernández-Ortega, S.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. Single Step, High Yield Synthesis of Para-Hydroxy Functionalized POCOP Ligands and Their Ni(II) Pincer Derivatives. *New J. Chem.* **2015**, *39* (5), 3361–3365. <https://doi.org/10.1039/c5nj00052a>.
- (98) Verma, R. P.; Kapur, S.; Barberena, O.; Shusterman, A.; Hansch, C. H.; Selassie, C. D. Synthesis, Cytotoxicity, and QSAR Analysis of X-Thiophenols in Rapidly Dividing Cells. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16* (3), 276–284. <https://doi.org/10.1021/tx020103q>.
- (99) Backman-Blanco, G.; Valdés, H.; Ramírez-Apan, M. T.; Cano-Sanchez, P.; Hernandez-Ortega, S.; Orjuela, A. L.; Alí-Torres, J.; Flores-Gaspar, A.; Reyes-Martínez, R.; Morales-Morales, D. Synthesis of Pt(II) Complexes of the Type [Pt(1,10-Phenanthroline)(SArFn)₂] (SArFn = SC₆H₃-3,4-F₂; SC₆F₄-4-H; SC₆F₅). Preliminary Evaluation of Their in Vitro Anticancer Activity. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *211*, 111206. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111206>.
- (100) Backman Blanco, G. Estudio Estructural En Disolución y Estado Sólido de Complejos Del Tipo [Pt(K²-N,N'-1,10-Fen)(SArF)₂], Universidad Nacional Autónoma de México, 2020.
- (101) Eslava-Gonzalez, I.; Valdés, H.; Teresa Ramírez-Apan, M.; Hernandez-Ortega, S.; Rosario Zermeño-Ortega, M.; Avila-Sorrosa, A.; Morales-Morales, D. Synthesis of Theophylline-Based Iridium(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Including Fluorinated-Thiophenolate Ligands. Preliminary Evaluation of Their in Vitro Anticancer Activity. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *507*, 119588. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119588>.

- (102) Umezawa, Y.; Tsuboyama, S.; Honda, K.; Uzawa, J.; Nishio, M. CH/ π Interaction in the Crystal Structure of Organic Compounds. A Database Study. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71* (5), 1207–1213. <https://doi.org/10.1246/bcsj.71.1207>.
- (103) 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>.
- (104) Tsuzuki, S. Interactions with Aromatic Rings BT - Intermolecular Forces and Clusters I; Wales, D. J., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2005; pp 149–193. <https://doi.org/10.1007/b135618>.
- (105) Dragelj, J. L.; Stanković, I. M.; Božinovski, D. M.; Meyer, T.; Veljković, D. Ž.; Medaković, V. B.; Knapp, E.-W.; Zarić, S. D. C–H/O Interactions of Aromatic CH Donors within Proteins: A Crystallographic Study. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16* (4), 1948–1957. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01543>.
- (106) Veljković, D. Ž.; Janjić, G. V.; Zarić, S. D. Are C–H \cdots O Interactions Linear? The Case of Aromatic CH Donors. *CrystEngComm* **2011**, *13* (15), 5005–5010. <https://doi.org/10.1039/C1CE05065F>.
- (107) Birks, J. B. Excimers. *Reports Prog. Phys.* **1975**, *38* (8), 903–974. <https://doi.org/10.1088/0034-4885/38/8/001>.
- (108) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M. High-Level Ab Initio Computations of Structures and Interaction Energies of Naphthalene Dimers: Origin of Attraction and Its Directionality. *J. Chem. Phys.* **2003**, *120* (2), 647–659. <https://doi.org/10.1063/1.1630953>.
- (109) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Fujii, A.; Uchimaru, T.; Mikami, M. CH/ π Interactions in Methane Clusters with Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (19), 2860–2865. <https://doi.org/10.1039/B718550B>.
- (110) World Health Organization. Cancer https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (accessed Jun 6, 2021).
- (111) The Global Cancer Observatory WHO. Latin America and the Caribbean Cancer Fact

Sheets 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/904-latin-america-and-the-caribbean-fact-sheets.pdf> (accessed Jun 6, 2021).

- (112) Rogers, J.; Gibbs, R. A. Comparative Primate Genomics: Emerging Patterns of Genome Content and Dynamics. *Nat. Rev. Genet.* **2014**, *15* (5), 347–359. <https://doi.org/10.1038/nrg3707>.
- (113) Frazer, K. A.; Chen, X.; Hinds, D. A.; Pant, P. V. K.; Patil, N.; Cox, D. R. Genomic DNA Insertions and Deletions Occur Frequently between Humans and Nonhuman Primates. *Genome Res.* **2003**, *13* (3), 341–346.
- (114) Septama, A. W.; Nik Mat Daud, N. N. N. Artocarpanone Isolated from *Artocarpus Heterophyllus* Heartwoods Enhances Cytotoxic Effect of Cisplatin against H460 and MCF-7 Cell Lines. *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* **2021**, *1011*, 12015. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1011/1/012015>.
- (115) Ogo, S.; Takebe, Y.; Uehara, K.; Yamazaki, T.; Nakai, H.; Watanabe, Y.; Fukuzumi, S. PH-Dependent C–C Coupling Reactions Catalyzed by Water-Soluble Palladacyclic Aqua Catalysts in Water. *Organometallics* **2006**, *25* (2), 331–338. <https://doi.org/10.1021/om0503592>.
- (116) Peach, M. E. Some Reactions of Pentafluorothiophenol. Preparation of Some Pentafluoro-Phenylthio Metal Derivatives. *Can. J. Chem.* **1968**, *46* (16), 2699–2706. <https://doi.org/10.1139/v68-444>.
- (117) Vichai, V.; Kirtikara, K. Sulforhodamine B Colorimetric Assay for Cytotoxicity Screening. *Nat. Protoc.* **2006**, *1* (3), 1112–1116. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.179>.

Anexos

Tabla 5. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **1-Br**.

	1-Br
Fórmula empírica	C ₂₂ H ₃₉ Br Ni O ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	552.09
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.9931(11) Å α = 90°. b = 20.0621(17) Å β = 104.623(12) °. c = 13.9925(16) Å γ = 90°.
Volumen	2714.4(5) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.351 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.323 mm ⁻¹
F (000)	1152
Tamaño del cristal	0.207 x 0.116 x 0.075 mm ³
Rango θ para colección de datos	3.365 a 29.542°.
Rangos de los índices	-10<=h<=13, -25<=k<=13, -18<=l<=17
Reflexiones colectadas	13891
Reflexiones independientes	6321 [R(int) = 0.0463]
Completitud para θ = 25.242°	99.70%
Corrección de absorción	Analítico
Máx. y mín. de transmisión	0.849 y 0.767
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ₂
Datos/Restricciones/Parámetros	6321 / 0 / 275
Calidad de ajuste de F₂	1.031
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1693
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0817, wR2 = 0.1852
Diferencia mayor pico/hueco	1.583 y -2.353 e.Å ⁻³

Tabla 6. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **2-Br**.

2-Br	
Fórmula empírica	C ₃₆ H ₆₂ Br ₂ Ni ₂ O ₆ P ₄
Peso molecular (uma)	991.97
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 12.0764(17) Å α = 71.583(12) °.
	b = 14.2404(18) Å β = 68.502(13) °.
	c = 14.954(2) Å γ = 71.453(12) °.
Volumen	2209.8(6) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.491 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.844 mm ⁻¹
F (000)	1024
Tamaño del cristal	0.447 x 0.360 x 0.300 mm ³
Rango θ para colección de datos	3.582 a 29.507°.
Rangos de los índices	-16 ≤ h ≤ 16, -17 ≤ k ≤ 18, -20 ≤ l ≤ 19
Reflexiones colectadas	23802
Reflexiones independientes	10468 [R(int) = 0.0579]
Complejidad para θ = 25.242°	99.70%
Corrección de absorción	Analítico
Máx. y mín. de transmisión	0.491 y 0.436
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos/Restricciones/Parámetros	10468 / 0 / 451
Calidad de ajuste de F²	1.043
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0480, wR2 = 0.1159
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1280
Diferencia mayor pico/hueco	0.999 y -1.360 e.Å ⁻³

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

1-Bn	
Fórmula empírica	C ₂₉ H ₄₅ Br Ni O ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	642.21
Temperatura	150(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.0354(3) Å α = 90°.
	b = 18.7389(8) Å β = 90.020(2) °.
	c = 20.2843(7) Å γ = 90°.
Volumen	3054.3(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.397 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.076 mm ⁻¹
F (000)	1344
Tamaño del cristal	0.359 x 0.164 x 0.039 mm ³
Rango theta para colección de datos	2.174 a 25.448°.
Rangos de los índices	-9<=h<=9, -22<=k<=16, -24<=l<=24
Reflexiones colectadas	28687
Reflexiones independientes	5633 [R(int) = 0.0743]
Completitud para theta = 25.242°	99.80%
Corrección de absorción	Semi – empírico desde equivalentes
Máx. y mín. de transmisión	0.7452 y 0.6141
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos/Restricciones/Parámetros	5633 / 0 / 337
Calidad de ajuste de F²	1.059
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0566, wR2 = 0.1117
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0881, wR2 = 0.1253
Diferencia mayor pico/hueco	0.640 and -0.901 e.Å ⁻³

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

2-Bn	
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₃₇ Br Ni O ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	586.1
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.3992(7) Å α = 102.346(9) °
	b = 11.3686(10) Å β = 92.771(7) °
	c = 12.9420(14) Å γ = 95.027(7) °
Volumen	1342.5(2) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.450 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.353 mm ⁻¹
F (000)	608
Tamaño del cristal	0.570 x 0.330 x 0.170 mm ³
Rango θ para colección de datos	3.656 a 25.350°.
Rangos de los índices	-9<=h<=11, -13<=k<=9, -15<=l<=15
Reflexiones colectadas	8491
Reflexiones independientes	4902 [R(int) = 0.0458]
Compleitud para θ = 25.242°	99.50%
Corrección de absorción	Analítico
Máx. y mín. de transmisión	0.697 y 0.476
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ₂
Datos/Restricciones/Parámetros	4902 / 0 / 297
Calidad de ajuste de F₂	1.088
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0692, wR2 = 0.1776
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0879, wR2 = 0.1919
Diferencia mayor pico/hueco	1.354 y -1.279 e.Å ⁻³

Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **1-Bn(Cl)**.

1-Bn(Cl)	
Fórmula empírica	C ₂₉ H ₄₅ Cl Ni O ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	597.75
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	F d d 2
Dimensiones de la celda unitaria	a = 47.388(13) Å α = 90°
	b = 30.86(2) Å β = 90°
	c = 8.136(4) Å γ = 90°
Volumen	11898(10) Å ³
Z	16
Densidad (calculada)	1.335 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.878 mm ⁻¹
F (000)	5088
Tamaño del cristal	0.510 x 0.090 x 0.038 mm ³
Rango θ para colección de datos	3.365 a 29.396°.
Rangos de los índices	-62 ≤ h ≤ 62, -34 ≤ k ≤ 41, -10 ≤ l ≤ 9
Reflexiones colectadas	19197
Reflexiones independientes	6765 [R(int) = 0.1153]
Completitud para θ = 25.242°	99.70%
Corrección de absorción	Analítico
Máx. y mín. de trasmisión	0.967 y 0.778
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos/Restricciones/Parámetros	6765 / 1 / 337
Calidad de ajuste de F²	1.025
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0771, wR2 = 0.1219
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1322, wR2 = 0.1472
Diferencia mayor pico/hueco	0.667 y -0.914 e.Å ⁻³

Tabla 10. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **1-APy**.

1-APy	
Fórmula empírica	C ₄₀ H ₄₉ Br Ni O ₄ P ₂
Peso molecular (uma)	794.35
Temperatura	120(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 24.3852(15) Å α = 90°
	b = 10.2853(5) Å β = 97.341(6) °
	c = 16.0410(10) Å γ = 90°
Volumen	3990.3(4) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.322 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.605 mm ⁻¹
F (000)	1656
Tamaño del cristal	0.580 x 0.360 x 0.025 mm ³
Rango θ para colección de datos	3.575 a 29.451°.
Rangos de los índices	-31 ≤ h ≤ 32, -12 ≤ k ≤ 14, -22 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas	27490
Reflexiones independientes	9705 [R(int) = 0.0590]
Completitud para θ = 25.242°	99.70%
Corrección de absorción	Analítico
Máx. y mín. de trasmisión	0.960 y 0.567
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos/Restricciones/Parámetros	9705 / 0 / 445
Calidad de ajuste de F²	1.025
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0602, wR2 = 0.1428
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1037, wR2 = 0.1709
Diferencia mayor pico/hueco	0.667 y -1.953 e.Å ⁻³

Tabla 11. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura del compuesto **1-MPy**.

1-MPy	
Fórmula empírica	C ₃₉ H ₄₉ Br Ni O ₃ P ₂
Peso molecular (uma)	766.34
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.4183(3) Å α = 90°
	b = 27.8189(9) Å β = 103.1290(10) °
	c = 16.0314(6) Å γ = 90°
Volumen	11898(10) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.394 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.749 mm ⁻¹
F (000)	1600
Tamaño del cristal	0.430 x 0.160 x 0.080 mm ³
Rango θ para colección de datos	2.555 a 25.432 °.
Rangos de los índices	-10 ≤ h ≤ 10, -33 ≤ k ≤ 33, -19 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas	27017
Reflexiones independientes	6696 [R(int) = 0.0886]
Completitud para θ = 25.242°	99.70%
Corrección de absorción	Semi-empírico desde equivalentes
Máx. y mín. de trasmisión	0.7452 y 0.6554
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa de F ²
Datos/Restricciones/Parámetros	6696 / 0 / 427
Calidad de ajuste de F²	1.082
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1071, wR2 = 0.1568
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1773, wR2 = 0.1868
Diferencia mayor pico/hueco	0.588 y -0.821 e.Å ⁻³