



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*Síntesis y Caracterización de Compuestos tipo Pinza No-Simétricos del Tipo
[MCl{C₆H₂-4-(H₂C-NH-Benzotiazol)-1,3-(OPR₂)₂}] (M= Ni, Pd; R= Ph, iPr).
Estudio de su Actividad Catalítica y Citotóxica.*

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Angel Ramos Espinosa

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química UNAM

México, Ciudad de México, Junio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS

*Síntesis y Caracterización de Compuestos tipo Pinza No-Simétricos del Tipo
[MCl{C₆H₂-4-(H₂C-NH-Benzotiazol)-1,3-(OPR₂)₂}] (M= Ni, Pd; R= Ph, iPr).*

Estudio de su Actividad Catalítica y Citotóxica.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Angel Ramos Espinosa



Tutor. Dr. David Morales Morales
México, Ciudad de México 2022

Jurado asignado

Presidente	Dr. Anatoli Iatsimirski
Vocal	Dr. Noé Zúñiga Villareal
Vocal	Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu
Vocal	Dr. Rene Miranda Ruvalcaba
Secretario	Dr. Alejandro Dorazco González

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 3 de química inorgánica, Instituto de Química de la UNAM.

Asesor: **Dr. David Morales Morales**

Sustentante: **M. en C. Angel Ramos
Espinosa**

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) por el financiamiento a través del proyecto **IN210520** y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada: número de becario **554935** CVU **295778** y por el financiamiento a través del proyecto **A1-S-033933**.

Al equipo técnico del Instituto de Química, UNAM; Q. Eréndira García-Ríos, a la M en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y a la M en C. Lucia del Carmen Márquez Alonso por los análisis de espectrometría de masas ESI-MS, a la Q. Roció Patiño-Maya por los análisis de IR, al I. Q. Luis Velasco Ibarra y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por los análisis de espectrometría de masas IE-MS y FAB-MS. A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan y al M. en C. Antonio Nieto Camacho por su apoyo en la realización de las pruebas de Citotoxicidad. Al Dr. Rubén Alfredo Toscano, al M. en C. Simón Hernández Ortega y al Dr. Marcos Flores Álamo (USAI-FQ) por la determinación de los análisis por difracción de Rayos-X de cristal único.

A toda mi familia por su infinito apoyo, a mi amada esposa, a mis compañeros de laboratorio y mi asesor por la oportunidad de formar parte de un excelente equipo de trabajo.

A todos mis sinodales por sus valiosos comentarios y el tiempo que se tomaron revisando el presente trabajo.

A todo el personal administrativo del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por la asesoría y amabilidad mostrada durante toda mi estancia en el doctorado.

Índice

Abreviaturas y términos	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Compuestos tipo pinza.....	7
Compuestos tipo pinza POCOP.....	8
Ligantes tipo pinza no simétricos y sus compuestos.....	9
Reacción de Suzuki-Miyaura.....	13
Reacción de acoplamiento C-S.....	17
Actividad biológica de compuestos con fragmentos benzotiazol.....	19
Compuestos tipo pinza con actividad antitumoral.....	23
Objetivos e hipótesis	26
Resultados y discusión	27
<i>Síntesis y caracterización del ligante 1</i>	27
Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto 1	27
Caracterización del compuesto 1 por espectrometría de masas (EM-DART).....	30
<i>Síntesis y caracterización de los compuestos tipo Pinza POCOP no-simétricos derivados de Ni(II) (compuesto 2 (iPr) y compuesto 3 (Ph)) y Pd(II) (compuesto 4 (iPr) y compuesto 5 (Ph))</i>	31
Caracterización por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos 2-5	32
Caracterización de los compuestos 2 y 3 por espectrometría de masas (EM- DART).....	45
Caracterización de los compuestos 4 y 5 por espectrometría de masas (EM- MALDI-TOF).....	47
Estudio de difracción de rayos X de monocristal del compuesto 2	50
<i>Evaluación Catalítica de los compuestos 2 y 3 en la reacción de acoplamiento C-S</i>	53
<i>Evaluación Catalítica de los compuestos 4 y 5 en la reacción de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura</i>	54
<i>Evaluación citotóxica para los compuestos 1-3</i>	57
Conclusiones	62
Parte experimental	64
Anexos	68
Referencias	83

Abreviaturas y términos

Å	Angstrom
COSY	Correlation spectroscopy (por sus siglas en inglés)
d	Señal doble
δ	Desplazamiento
DART	Direct analysis in real time (por sus siglas en inglés)
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de masas
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
HSQC	Heteronuclear Spectroscopy Quantum Correlation (por sus siglas en inglés)
m	Señal múltiple
MALDI-TOF	Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight (por sus siglas en inglés)
PCP	Compuestos tipo pinza cuya estructura está basada en fosfinas.
p. desc.	Punto de descomposición
p.f.	Punto de fusión
POCOP	Compuestos tipo pinza cuya estructura está basada en derivados de resorcinol
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de carbono desacoplado a protón
RMN ³¹ P{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de fosforo desacoplado a protón
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

Introducción.

Desde su inicio, con la síntesis de los primeros compuestos tipo pinza en 1976 por Moulton y Shaw hasta hoy en día, la exploración de los compuestos del tipo pinza-metal se ha desarrollado en gran medida, esto se debe a las características típicas que este tipo de especies, entre las que destacan su alta estabilidad química y térmica debidas a la característica coordinación tridentina por parte de los ligantes tipo pinza, este tipo de compuestos también suelen exhibir de una buena actividad como catalizadores en diferentes reacciones, además de también hoy en día observar un marcado incremento en su estudio en cuanto a sus propiedades biológicas, destacando la actividad antiproliférica que pueden presentar en diferentes líneas celulares.

Como parte de este amplio desarrollo, en el año 2000 fueron reportados compuestos tipo fosfinito derivados del resorcinol, abreviados como POCOP, este tipo de compuestos exhibió características similares a sus análogos de fosfina, pero también demostró tener una síntesis más simple. Además, gracias a la versatilidad para modificar la estructura principal de este tipo de compuestos, se puede hablar de compuestos tipo pinza no simétricos. En el caso particular de los compuestos no simétricos tipo pinza que contienen grupos funcionales en su estructura, estos, además de romper la simetría, pueden usarse para anclar los compuestos tipo pinza a diferentes superficies o para generar compuestos bimetalicos aprovechando la capacidad de coordinación del grupo funcional, en ambos casos el resultado es la posibilidad de obtener sistemas aún más complejos con propiedades variadas e interesantes.

Dado que la mayoría de los compuestos pinza no simétricos POCOP con grupos funcionales estudiados hasta el día de hoy presentan sencillos sustituyentes como cetonas o cadenas alifáticas, además de una marcada tendencia por funcionalizar en la posición 4 con respecto al carbono *ipso*, en este trabajo planteamos la posibilidad de generar una serie de compuestos no simétricos con un grupo funcional que ofrecen una amplia gama de potenciales aplicaciones como lo es el 2-aminobenzotiazol, además de llevar a cabo esta sustitución en la posición 3 con respecto a la posición *ipso*. Se decidió utilizar este tipo de sustituyente heterocíclico por su versatilidad para poder coordinarse a diferentes centros metálicos así como también por la amplia gama de propiedades biológicas que exhiben los derivados de

benzotiazol destacando su uso como un agente citotóxico en diferentes líneas celulares todo esto sumado a un incremento en el estudio como agentes antiprolífticos en líneas celulares cancerosas de diferentes compuestos tipo pinza.

Antecedentes

Compuestos tipo pinza

Los complejos tipo pinza constituyen una amplia gama de compuestos importantes dentro de la química organometálica ^[1-5]. Tales complejos juegan un papel clave en la síntesis orgánica, catálisis, activación de enlaces, estudios mecanísticos y el diseño de nuevos materiales ^[6, 7]. Debido a la modificación sistemática de los ligantes y/o por la variación del centro metálico es fácil poder controlar su reactividad y estabilidad. Los primeros complejos pinza reportados por Moulton y Shaw ^[2] en 1976, eran complejos con fosfinas (tipo PCP) ^[8]. Desde entonces, los compuestos tipo pinza se han utilizado en diversos estudios, incluidos los de activación de enlaces, como la activación del enlace carbono-carbono ^[9-11], la formación de carbenos ^[12], atrapando compuestos elusivos como por ejemplo CO₂ ^[13], y en diversas aplicaciones catalíticas ^[1, 2, 14].

De manera general los complejos tipo pinza cuentan con geometría cuadrada plana cuando estos están basados en centros metálicos d⁸, la coordinación por parte del ligante es tridentada de manera meridional, muchos de estos compuestos tienen una sorprendente estabilidad térmica (descomposición al calentarse muy por encima de 200 ° C), además, a menudo acompañada de esta estabilidad térmica también presentan una extraordinaria estabilidad química debido al enlace central σ -M-C y a la coordinación tridentada por parte del ligante.

Se consideran un par de aspectos importantes en la estructura de los ligantes tipo pinza, la primera es un anillo de arilo o una cadena alifática unido de manera σ al centro metálico (M), la segunda es la presencia de cadenas o anillos que contengan átomos donadores de electrones, los cuales flanquean al enlace entre el centro metálico y el anillo de arilo (C-M), estos átomos donadores generalmente se encuentran en posiciones bencílicas con respecto al anillo arilo. Esto genera al momento de coordinarse la formación de dos anillos quelatos fusionados generalmente de 5 o 6 miembros los cuales estabilizan y protegen el enlace C-M.

La versatilidad para cambiar átomos donadores o grupos adyacentes al átomo donador o dentro de los metalociclos, así como la incorporación de sustituyentes remotos al centro metálico permiten un control en el ambiente al rededor del centro metálico.

La variación directa de los efectos estéricos y electrónicos a través de los átomos coordinantes de los brazos del ligante pinza da lugar a una modulación significativa de la densidad electrónica en el centro metálico, la cual también es realizada por los sustituyentes en el anillo arílico. Toda esta información se resume en la Figura 1.

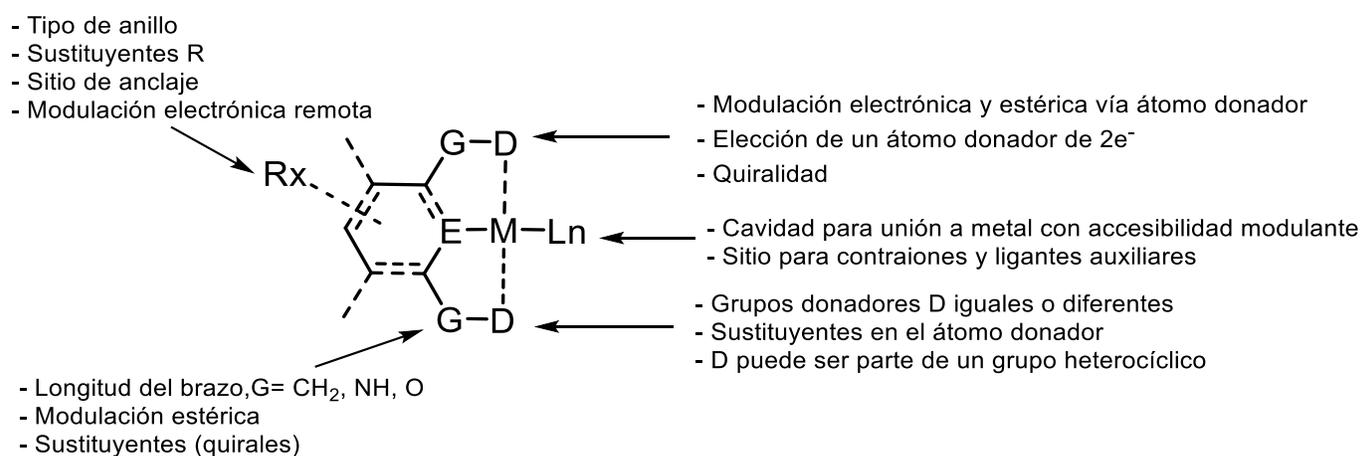


Figura 1. Estructura base para los compuestos tipo pinza.

Compuestos tipo pinza POCOP

Los compuestos tipo pinza cuya estructura está basada en ligantes fosfinito derivados de resorcinol y una clorofosfina (abreviados como POCOP) han tenido un extenso desarrollo debido a la simplicidad y versatilidad de su síntesis a partir de diferentes derivados comercialmente disponibles de resorcinol. Estos surgen como una alternativa a la complicada síntesis de sus análogos de fosfina. Morales-Morales y Jensen^[15] y Bedford^[16] de manera casi simultánea durante el año 2000, reportan de manera independiente la síntesis del primer complejo tipo pinza fosfinito (POCOP) de paladio (figura 2). Este tipo de ligantes y sus complejos han adquirido gran relevancia debido a que poseen las mismas características en

cuanto a robustez y estabilidad térmica y aun mayor reactividad en comparación con sus análogos de fosfina, pero su síntesis resulta más sencilla, de manera adicional se encontró que los compuestos derivados de paladio con ligantes POCOP son eficientes en el acoplamiento de clorobenzenos en reacciones de acoplamiento C-C. ^[17]

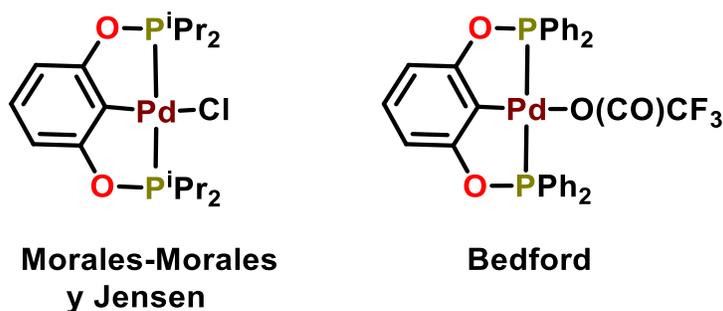


Figura 2. Primeros compuestos tipo pinza POCOP sintetizados.

Ligantes tipo pinza no simétricos y sus compuestos

Generalmente los ligantes pinza presentan una geometría C_{2v} , teniendo un átomo central donador y dos sustituyentes simétricos con grupos coordinantes. Recientemente se han reportado diferentes ligantes que rompen con esta característica, esto se logra mediante la adición de sustituyentes en el esqueleto fundamental del ligante pinza, sin cambiar los grupos donadores, cambiando un grupo donador de uno de los brazos laterales o por combinación de ambas técnicas. Los ligantes tipo pinza no simétricos (figura 3) pueden ser clasificados en dos categorías principales ^[18]:

- 1) Ligantes con átomos donadores simétricos con sustitución no simétrica en el esqueleto (G y R)
- 2) Ligantes con átomos donadores no-simétricos ($D^1 \neq D^2$) con esqueleto simétrico o asimétrico

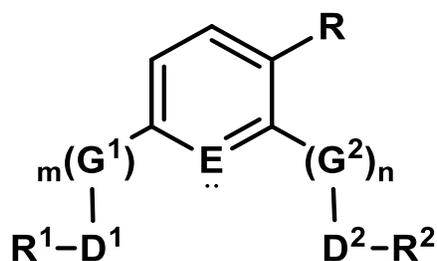


Figura 3. Estructura general de ligantes no simétricos.

De manera particular para el caso de los compuestos tipo pinza con ligantes con átomos donadores simétricos pero con sustitución no simétrica en el esqueleto, haremos énfasis en la vía para generar compuestos pinzas POCOP no simétricos mediante una sustitución en la posición 3 del anillo de arilo del resorcinol, estos pese a ser sistemas poco estudiados, proveen las ventajas características típicas de los compuestos tipo pinza, con la posibilidad de ser posteriormente funcionalizados y obtener propiedades adicionales de los fragmentos sustituyentes.

Como ejemplo tenemos el compuestos tipo pinza sintetizado a partir de 4-*n*-dodecilresorcinol reportado por el grupo de Morales Morales^[19], una ventaja observada en este caso es que la larga cadena alifática da lugar a complejos con una mayor solubilidad. Posteriormente se continuó con el análisis de diferentes y aún más complejos sustituyentes por parte del grupo de Morales. De manera reciente destacan compuestos tipo pinza no simétricos POCOP con un grupo cetona en posición 3^[20] los cuales mostraron una buena actividad catalítica en la reacción de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura, así como también compuestos con sustituyentes heterocíclicos como benzimidazol y benzotiazol^[21] (figura 4), en ambos tipos de compuestos se hace un evidente énfasis en las posibilidades de explorar la reactividad de los sustituyentes para generar nuevos compuestos.

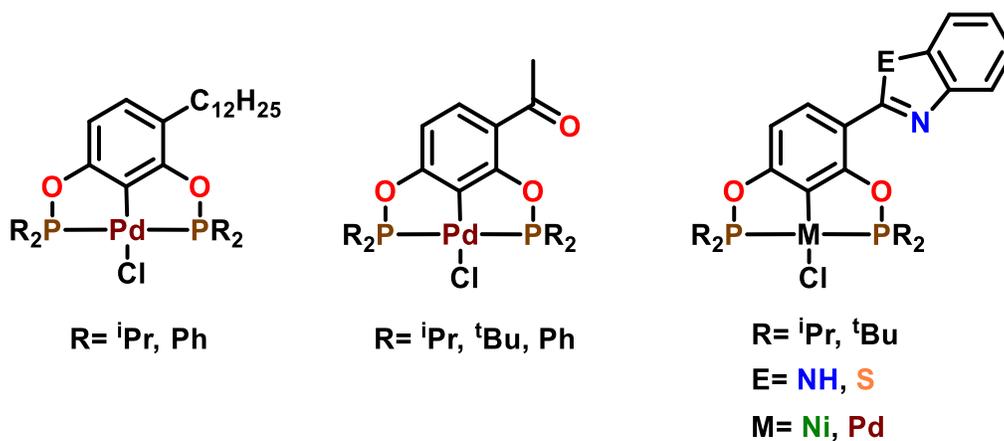


Figura 4. Complejos tipo pinza POCOP no simétricos reportados por Morales.

Zargarian reportó la síntesis de dos compuestos pinza POCOP no simétricos derivados de níquel con sustituyentes $-OCH_3$ y $-COOCH_3$ en la posición 3 del grupo resorcinol (figura 4) mediante un estudio electroquímico por el cual se determinó que los sustituyentes en posición

3 tenían un impacto insignificante en la reactividad de los centros metálicos de los complejos a diferencia de los sustituyentes en la posición 4^[22], pese a ello los dos sustituyentes fosfinito se muestran ligeramente diferentes tanto magnéticamente como electrónicamente, lo cual se ve reflejado en los espectros RMN ³¹P{¹H} donde se observan un par de señales dobles en un sistema tipo AB, junto con un marcado "efecto tejado" debido a la poca diferencia entre los desplazamientos químicos entre los átomos de fósforo que a su vez cuentan con una constante amplia de acoplamiento, siendo esta una señal características para los compuestos POCOP no simétricos.

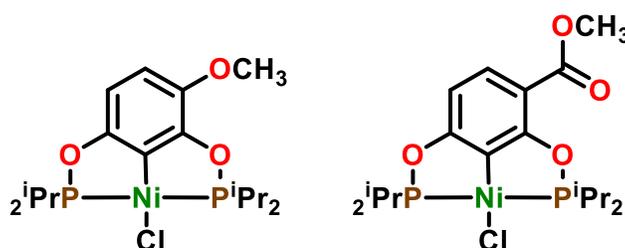


Figura 5. Complejos tipo pinza POCOP no simétricos reportados por Zargarian.

Un ejemplo más de un ligante no simétrico es el reportado por Le Lagadec^[23], el compuesto es sintetizado a partir de naftoresorcinol y la clorofosfina correspondiente para formar un fosfinito, posteriormente este se hace reaccionar frente a metales del grupo 10 para la obtención de los compuestos tipo pinza POCOP. Tomando ventaja del anillo no sustituido extra dentro de la estructura de los compuestos se lleva a cabo la adición de [CpRu(NCMe)₃]⁺ o [Cp*Ru(NCMe)₃]⁺ generando la formación regioselectiva de compuestos tipo sándwich, de igual manera se reportan los compuestos análogos pertenecientes a Fe(III) y Cr(III).

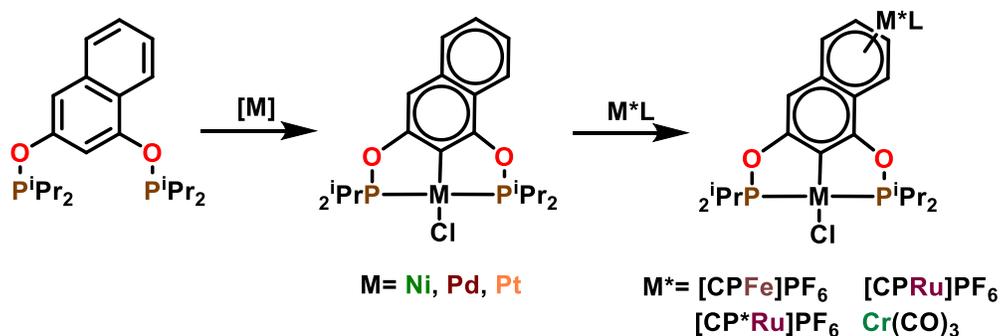


Figura 6. Síntesis de compuestos pinza POCOP no simétrico tipo sandwich.

De manera evidente, este tipo de sustitución remota en la estructura de los compuestos POCOP no sólo se limita a la eliminación de la simetría del sistema ya que también la funcionalización del anillo aromático puede dar acceso a sintones para la generación de compuestos tipo pinzas más complejos incluyendo fragmentos de dendrímeros, polímeros y fullerenos, entre otras moléculas^[24] esto debido a que el sustituyente que genera la pérdida de simetría en el esqueleto de resorcinol puede actuar como un sitio de anclaje o como un sitio de coordinación.

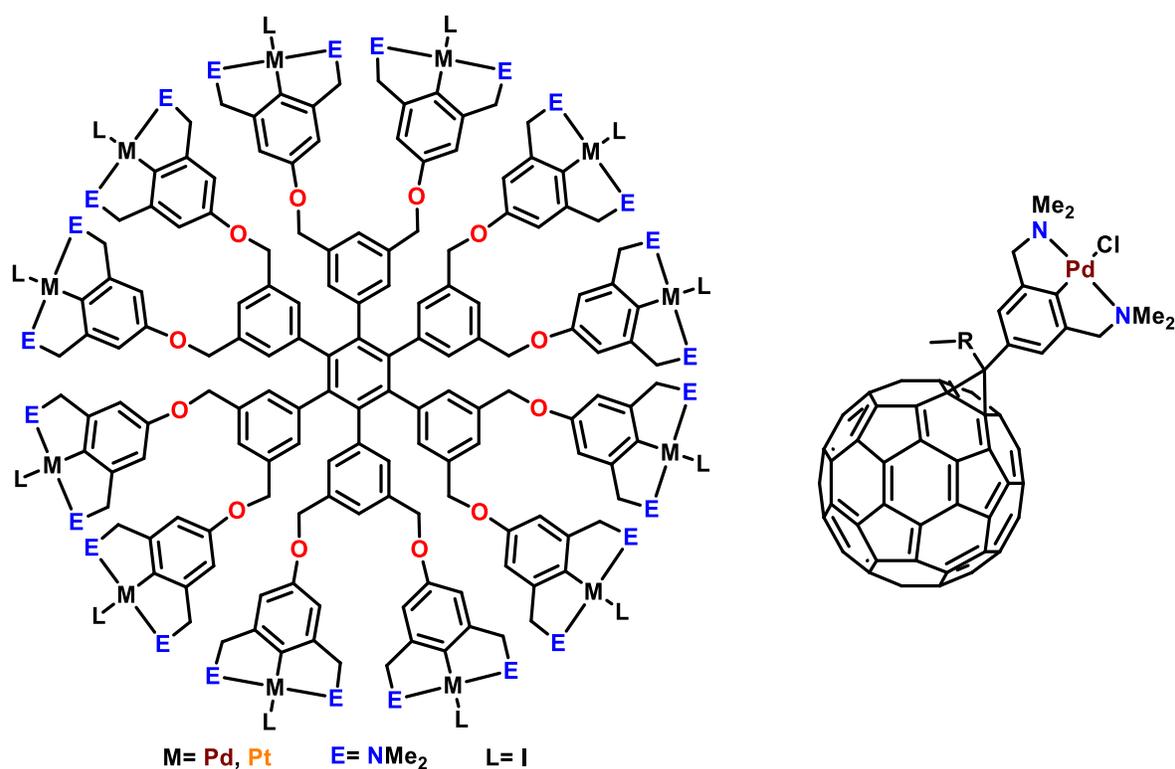


Figura 7. *Compuestos pinza POCOP con fragmentos dendrimero y fullereno.*

Reacción de Suzuki-Miyaura

La reacción de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura^[25] reportada desde 1979, en la que se presenta una transmetalación con derivados organoborónicos, es la reacción catalizada por paladio más estudiada debido a la amplia cantidad de compuestos que pueden obtenerse con excelentes rendimientos, esto en parte a que las reacciones de acoplamiento carbono-carbono representan una de las revoluciones más importantes en la química orgánica y constituyen actualmente algunas de las reacciones más frecuentes en la química orgánica sintética.

Originalmente la reacción plantea el acoplamiento C-C entre un halogenuro de arilo o vinilo con ácido fenilborónico (figura 8), una de las ventajas de esta reacción radica en el uso de compuestos organoborónicos, que a diferencia de otros sustratos de reacciones de acoplamiento análogas, estos son compuestos estables, aislables, de costo accesible además con un manejo de residuos relativamente sencillo. De igual manera la reacción de Suzuki-Miyaura cuenta con la versatilidad de llevarse a cabo bajo diversas condiciones de temperatura y empleado disolventes tanto orgánicos como acuosos.

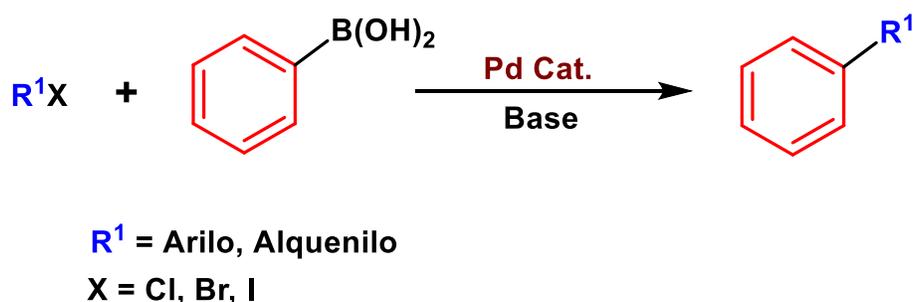


Figura 8. Reacción de Suzuki-Miyaura.

Investigaciones posteriores han demostrado que la reacción de Suzuki-Miyaura puede llevarse a cabo con una amplia gama de compuestos (figura 9) entre ellos se puede citar halogenuros arílicos, alquénílicos y alquílicos^[26], así como derivados fenólicos como triflatos, carbonatos, carbamatos, sales de fosfonio y sulfamatos^[27], los cuales reaccionan de manera factible con diferentes tipos de compuestos organoborónicos tales como ácidos borónicos, boranos, trifluoroboratos de potasio y ésteres borónicos^[28], ampliando las posibilidades para la realización de la reacción de Suzuki-Miyaura.

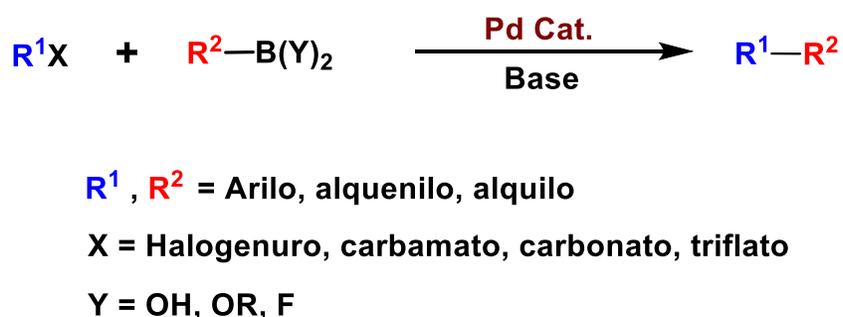


Figura 9. Reacción de Suzuki-Miyaura con diferentes grupos funcionales.

El mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura, se lleva a cabo mediante cuatro pasos fundamentales, iniciando con una adición oxidativa por parte del compuesto R_1X , para dar lugar a un complejo intermediario de Pd(II). El segundo paso consiste en la reacción de sustitución entre la base utilizada y el sustituyente halogenuro (X). Posteriormente ocurre una transmetalación favorecida por el uso de base, la cual aumenta el carácter nucleofílico del reactivo organoborónico. Para finalizar, se lleva a cabo mediante una reacción de eliminación reductiva la formación del enlace R_1-R_2 así como también la regeneración del catalizador activo de Paladio.

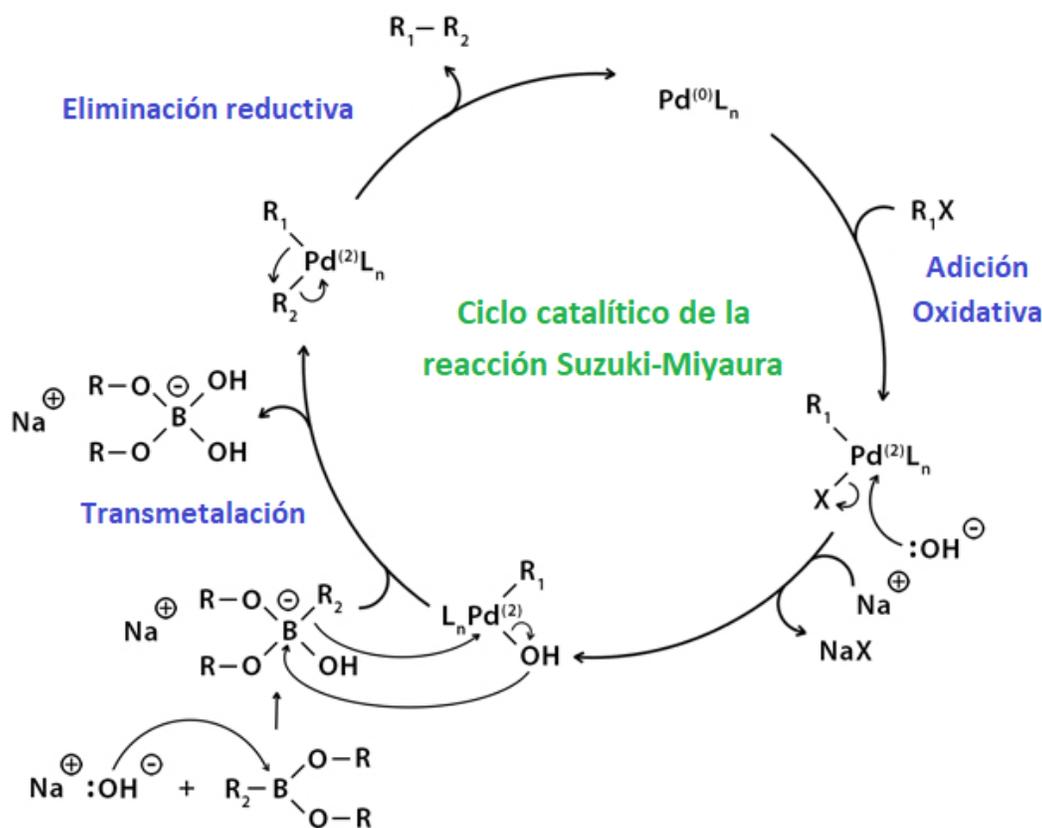


Figura 10. Mecanismo de la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.

Compuestos tipo pinza como catalizadores en la reacción Suzuki-Miyaura

Debido a las características de los compuestos tipo pinza, tales como su robustez y su alta estabilidad térmica, estos han sido evaluados como catalizadores para la reacción de acoplamiento de Suzuki, entre los que destacan diferentes compuestos derivados

principalmente de paladio con una gama amplia de estructuras como POCOP, PCP, PBP, etc [29, 30, 31].

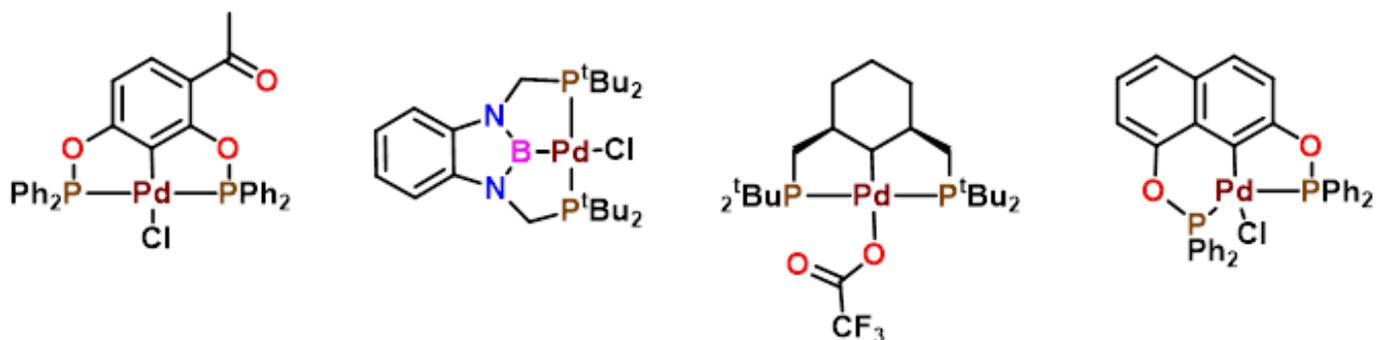


Figura 11. Diferentes compuestos tipo pinza utilizados como catalizadores en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Dado que los paladaciclos resultan precursores de catalizadores bastante eficientes para la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura en condiciones de reacción relativamente suaves [32, 33], el mayor desafío en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura se relacionan con encontrar catalizadores con los que se pueda utilizar haluros de arilo menos reactivos, tales como cloro y bromo-arenos sustituidos con grupos donantes de electrones, en condiciones de reacción relativamente suaves. Para estos casos solo unos pocos compuestos tipo pinza derivados de paladio han mostrado actividad catalítica.

El mejor ejemplo es el compuesto tipo pinza fosfinito derivado de paladio reportado por Dupont [34] (figura 12) el cual resulta un precursor de catalizador altamente eficiente para el acoplamiento entre ácidos borónicos y cloro-arenos. Tanto cloroarenos ricos en electrones como los pobres en electrones se acoplan de manera eficiente en presencia de este compuesto para producir los correspondientes productos de bifenilos con excelentes rendimientos. Este es uno de los mejores sistemas reportados en la literatura, siendo uno de los compuestos tipo pinza de paladio más activos para acoplamientos Suzuki [9].

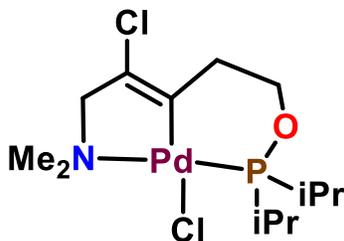


Figura 12. Compuesto tipo pinza reportado por Dupont utilizado como catalizador en la reacción Suzuki-Miyaura.

Reaccion de acoplamiento C-S

Las reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo (C-X; donde X= N, O, S, etc.) han surgido como una de las más importantes herramientas sintéticas debido a su extenso alcance químico y diversidad. Las reacciones de acoplamiento cruzado C-S tienen un énfasis particular debido a la proliferación de dichos enlaces en diferentes moléculas de productos naturales, moléculas con usos farmacéuticos, así como en moléculas de importancia industrial ^[35]. Si bien se han desarrollado muchos métodos confiables para preparar estos compuestos, generalmente se requieren condiciones de reacción severas en los métodos tradicionales. Una opción para optimizar este campo es la aplicación de metales de transición como catalizadores, el acoplamiento catalizado por paladio de tioles con haluros de arilo es uno de los métodos más importantes en la síntesis de tioéteres. La primera reacción de acoplamiento C-S fue descrita por Migita en 1978 ^[36], esta involucra la formación de tioeteres a partir de yoduros o bromuros de arilo con tioles en presencia de una base fuerte como el terbutóxido de sodio, la reacción se realiza en un disolvente aprotico como el DMSO y es catalizada por Pd(PPh₃)₄.

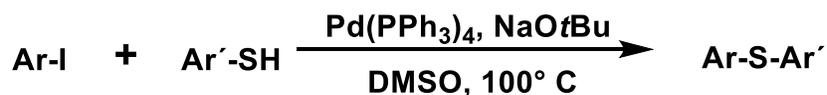


Figura 13. Reacción de Migita.

Una variante más para llevar a cabo la reacción de acoplamiento C-S es aquella que consiste de la mezcla de disulfuros y yoduros de arilo en presencia de zinc, la cual ha presentado buenos rendimientos. Con base en la mencionada importancia de muchos de los derivados tioeteres, se ha incrementado de manera considerable el estudio de catalizadores para la reacción de acoplamiento C-S entre los que destacan diferentes compuestos metálicos derivados de níquel, cobre, rodio y paladio ^[37-39].

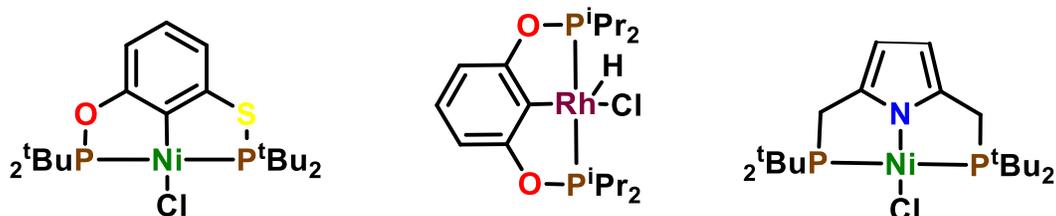


Figura 14. Diferentes compuestos tipo pinza utilizados como catalizadores en la reacción de acoplamiento C-S.

De manera particular nos enfocaremos de los compuestos derivados de níquel, ya que estos han demostrado ser eficientes catalizadores en la reacción de acoplamiento C-S, destacando por sus buenos rendimientos junto con una menor carga catalítica requerida, además de tener un costo menor de los compuestos derivados de metales nobles.

Actividad biológica de compuestos derivados de benzotiazol

El tiazol y sus derivados juegan un papel importante en diversos procesos biológicos, compuestos como la vitamina B1, penicilina y la coenzima cocarboxilasa contienen el anillo de tiazol, además diferentes derivados de tiazol son utilizados ampliamente en la síntesis de medicamentos como el sulfatiazol ^[40] el cual es un antibiótico caracterizado por su baja toxicidad. Como ejemplo específico tomaremos en cuenta a los benzotiazoles y sus derivados ya que estos ocupan una posición destacada entre los diferentes heterociclos como un potente agente citotóxicos así como una amplia gama de actividades biológicas ^[41]. El benzotiazol es un compuesto formado por un anillo bicíclico, es decir, un anillo de benceno combinado con un anillo de tiazol, además de su potencial actividad contra el cáncer tienen una amplia gama de actividades biológicas y se encuentran en muchas moléculas biológicamente activas entre las que destacan como antimicrobiano ^[42], anticonvulsivo ^[43], antiviral ^[44], antituberculoso ^[45], antipalúdico ^[46], antihelmíntico ^[47], analgésico ^[48], antiinflamatorio ^[49], antidiabético ^[50] y fungicida ^[51] (figuras 15 y 16).

Figura 15. Benzotiazoles y sus diferentes actividades biológicas.



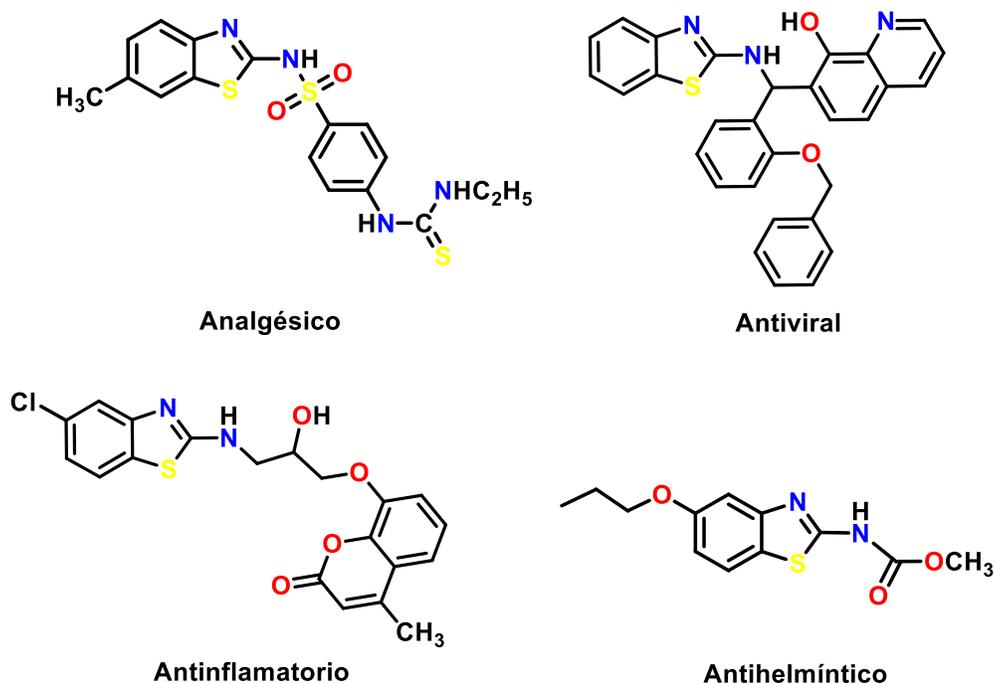


Figura 16. Ejemplos de moléculas con benzotiazol biológicamente activas.

Compuesto que exhiben in vitro una notable actividad analgésica ^[47]; Compuesto que exhibe actividad antiviral frente al virus del Dengue ^[43]; Compuesto evaluado in vitro con actividad antiinflamatoria ^[48]; TIOX un compuesto con actividad antihelmíntica contra *Hymenolepis diminuta* ^[49].

Debido a la creciente crisis provocada por el exponencial aumento en los caso de cáncer a nivel mundial se ha hecho particular énfasis en la comunidad científica para encontrar nuevos compuestos para el tratamiento de esta enfermedad, esto aunado a la citotoxicidad y la genotoxicidad de los medicamentos comúnmente utilizados contra el cáncer en las células sanas, lo que resulta en problemas importantes en la terapia del cáncer generando diversos efectos secundarios ^[52, 53]. Diferentes compuestos derivados de arilbenzotiazoles y aminobenzotiazoles son conocidos por poseer una actividad anticancerígena prometedora tanto en modelos in vivo como en modelos in vitro. En el caso de derivados de benzotiazol substituidos como el caso del 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluorobenzotiazol (PMX 610) ^[54] exhibe una potente y selectiva actividad antitumoral in vitro en diferentes líneas celulares cancerígenas humanas destacando las líneas celulares de colon, pulmón y mama. También, compuestos como el 2-(4-aminofenil)-benzotiazol (CJM 126) ^[55] y sus análogos forman parte de una nueva clase de agentes antitumorales.

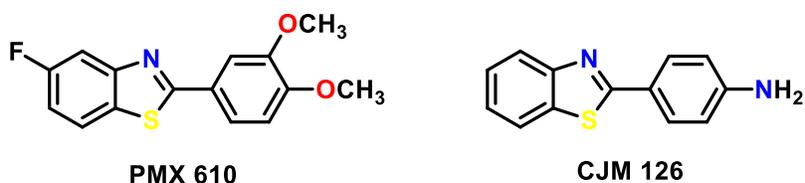


Figura 17. Moléculas derivadas de benzotiazol con actividad antitumoral.

Continuando en la lucha por generar nuevas opciones para el tratamiento contra el cáncer se ha hecho énfasis en la proteína supresora de tumores p53, la cual juega un papel fundamental en varios procesos celulares, incluida la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis. De manera desafortunada para diferentes tipos de cáncer la proteína p53 se encuentra inactivada debido a una mutación. De manera reciente se han realizado análisis que sugieren que su función podría restaurarse mediante la unión de pequeñas moléculas ya que estas ayudan a estabilizar la estructura de dicha proteína, por lo que se convierte en una estrategia prometedora para el desarrollo de nuevas terapias anticancerígenas. De manera específica la mutación oncogénica p53-Y220C, que representa aproximadamente cien mil casos de cáncer por año, se ha visto efectividad de dicha terapia utilizando derivados de aminobenzotiazoles, observando una inhibición en el crecimiento de diferentes líneas celulares cancerígenas en experimentos in vitro, destacando que dichas moléculas no presentan actividad toxica al momento de realizar la reactivación de la mutante p53-Y220C [56].

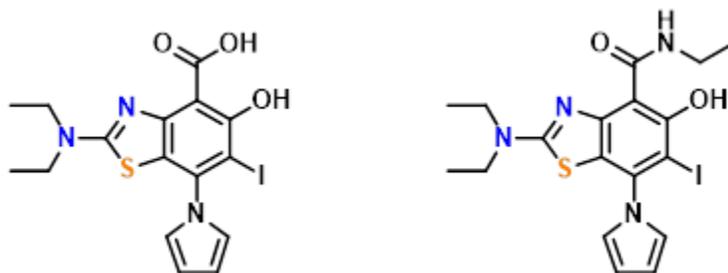


Figura 18. Moléculas derivadas de aminobenzotiazol con actividad antitumoral utilizados en la terapia de reactivación de la proteína P53.

El 2-aminobenzotiazol cuenta dentro de su estructura con átomos de nitrógeno exocíclico, azufre cíclico, nitrógeno cíclico y electrones π en el anillo, lo que le confiere una alta capacidad de coordinación [57], esta ha sido aprovechada frente a diferentes centros metálicos para la formación de diferentes compuestos. Un claro ejemplo son los compuestos sintetizados a partir de las bases de Schiff derivadas de 2-aminobezotiazoles y metales como

Pd(II) ^[58], Ce(III) ^[59], Cu(II) ^[60, 61, 62], Mn(II) ^[61], Co(II) ^[61, 62], Ni(II) ^[61, 62], Zn(II) ^[61, 62] y Pt(II) ^[63] en cada uno de estos compuestos se hace evidente una coordinación polidentada por parte de los ligantes imina formando anillos quelatos de seis miembros en su mayoría, dichos compuestos también exhibieron diferentes actividades biológicas, destacando su acción antimicrobial y antifúngica, las cuales resultaron ser mayores en los compuestos metálicos con respecto a los ligantes libres, para el caso específico de los compuestos derivados de paladio y platino estos mostraron una moderada actividad citotóxica en algunas líneas celulares cancerígenas tales como próstata e hígado respectivamente.

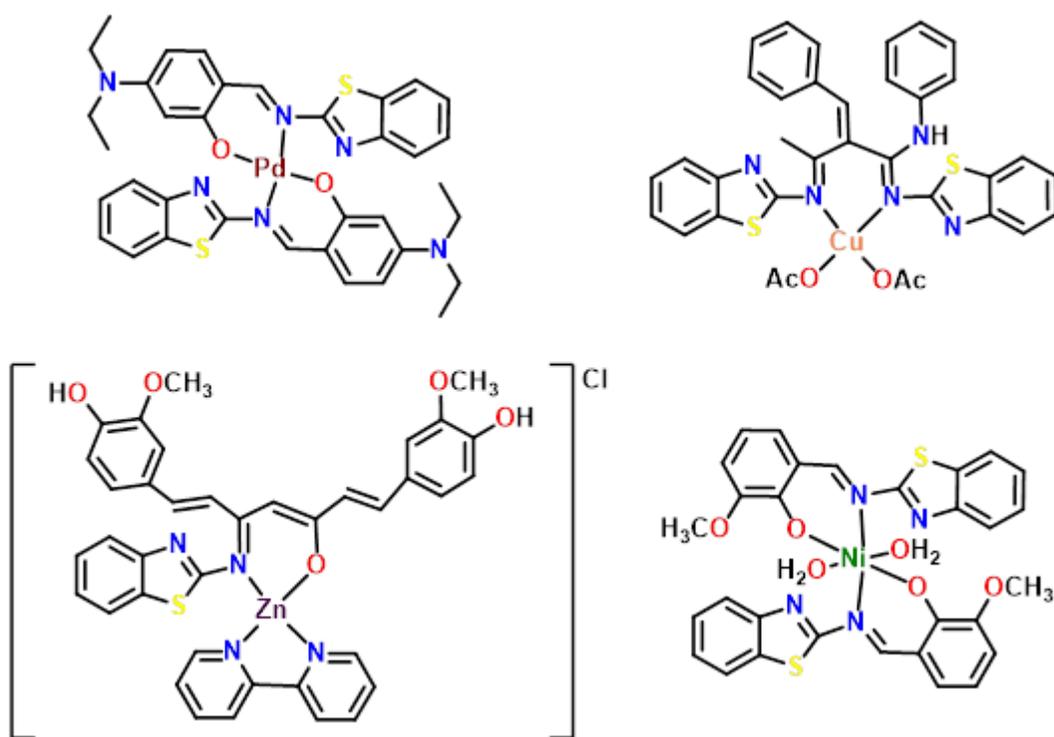


Figura 19. Compuestos metálicos derivados de iminas de 2-aminobenzotiazol y metales como Pd, Cu, Ni y Zn con actividad biológicas ^[58-63].

De igual manera es posible encontrar compuestos en los que el fragmento benzotiazol se encuentra coordinado hacia un centro metálico de manera monodentada o polidentada dependiendo de la estructura de los ligantes, ejemplo de ellos son los reportados por el grupo de Machura ^[64, 65], dichos compuestos son derivados de tricarbonil renio (I) con benzotiazol

o 2-(2-aminofenil)benzotiazol, en el caso del primer ligante la coordinación es monodentada por parte del nitrógeno cíclico del benzotiazol mientras que para el segundo ligante se dio una coordinación bidentada por parte de los nitrógenos tanto del fragmento cíclico como del fragmento amina, para ambos compuestos fue posible identificar un poco de luminiscencia y dan indicio para la posterior síntesis de posibles radiofármacos utilizando isotopos radioactivos como tecnecio-99m. Un par más de ejemplos de compuestos donde la coordinación del benzotiazol es monodentada por parte del nitrógeno cíclico, son los reportados por Mostafa ^[66], los cuales son derivados de plata (I) y 2-aminobenzotiazol, dichos compuestos mostraron una buena actividad citotóxica frente a líneas celulares cancerígenas de mama y ovario, así como también los compuestos reportados por Mascharak ^[68] derivados de oro (I) con 2-(piridil)benzotiazol y 2-(quinolil)benzotiazol, los cuales exhibieron una fuerte actividad antibacterial contra *Pseudomonas Aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

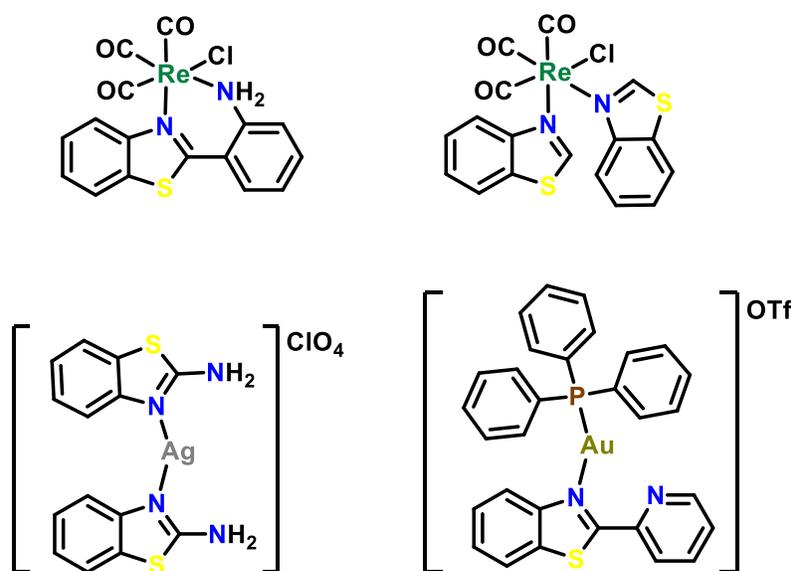


Figura 20. Compuestos metálicos derivados de benzotiazol con metales como Re, Ag y Au ^[63-68].

Compuestos tipo pinza con actividad antitumoral

Debido a las características asociadas a los compuestos tipo pinza, tales como su alta estabilidad así como su versatilidad en la modificación de su estructura, estos han llamado considerablemente la atención como potenciales agentes biológicos con actividad antitumoral, ya que su particular estructura no solo mejora la estabilidad de los compuestos

contra la reducción biológica y las reacciones de intercambio de ligantes, sino que también combina las características tanto de los centros metálicos así como también sus fragmentos orgánicos que les complementan. Pese a que la mayoría de los estudios en cuanto a las propiedades de los compuestos tipo pinza se enfocan en la catálisis, de manera reciente se han reportado diferentes estudios en cuanto a la actividad antitumoral de compuestos derivados de diferentes centros metálicos como Pt (II), Pd (II), Ni (II), Au (III), Cu (II), Fe (III) y Ru (II) [69].

Diferentes compuestos tipo pinza CNN derivados de platino que mostraron actividad antitumoral han sido reportados por Che [70] (figura 21-1) entre los que destacan varios ejemplos como el compuesto [(CNN)Pt^{II}(NHC)]⁺ el cual tiene en su estructura como ligante auxiliar un carbeno N-heterocíclico, dicho compuesto mostro una actividad antitumoral prometedora *in vitro* frente a diferentes líneas celulares como cuello uterino (HeLa), hígado (HepG2) y nasofaringe (SUNE1), en específico mostro una mayor actividad citotóxica frente a la línea celular HeLa. Otros ejemplos de compuestos tipo pinza CNN reportados por Che y colaboradores [71] (figura 21-2) son aquellos que toman como objetivo la topoisomerasa II la cual está estrechamente relacionada con la replicación y transcripción del ADN [72], por lo que se considera un objetivo potencial de los fármacos antitumorales, dichos compuestos contienen un ligante auxiliar acetiluro con fragmentos de diferentes bases nitrogenadas con la intención de que estas interactúen con la topoisomerasa II.

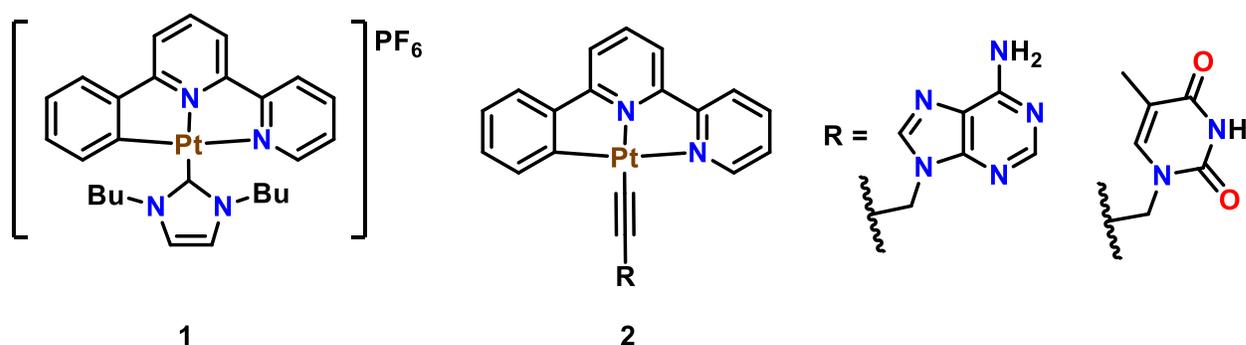


Figura 21. Compuestos pinza derivados de platino con actividad antitumoral reportados por Che [70, 71].

Los compuestos de paladio han sido candidatos para uso como fármacos antitumorales debido a sus similitudes en cuanto a propiedades estructurales y termodinámicas con los compuestos de platino. Sin embargo, la velocidad de la reacción de intercambio de ligantes en condiciones fisiológicas de los compuestos de Pd(II) es mucho más rápida que el de los compuestos de Pt(II), lo que resulta en la desactivación de los compuestos de paladio, por lo que la introducción de ligantes tipo pinza puede ser una alternativa para mejorar efectivamente su estabilidad. Yilmaz y colaboradores ^[73, 74] fueron los primeros en reportar compuestos tipo pinza *NNN* derivados tanto de paladio como de platino con ligantes bis(2-piridilmetil) amina y sacarina, mientras que los compuestos derivados de platino resultaron inactivos, los compuestos de paladio exhibieron una alta actividad antitumoral frente a líneas celulares como pulmón (A549) comparables a las obtenidas con cis-platino y también exhibieron una actividad antiprolífrica prometedora frente a líneas celulares como la de mama (MCF-7) y mama epitelial (MDA-MB-231). Shahpiri ^[75] reporto un compuesto derivado del ligante pinza terpiridina *NNN* y paladio soluble en agua el cual exhibió actividad antiprolífrica contra varias líneas celulares tumorales humanas como mama (MCF-7), pulmón (A549), leucemia (K562) y colon (HT-29). En el estudio realizado se observó una mejora en la actividad antiprolífrica de los compuestos metálicos en comparación con el ligante libre además de remarcar como el compuesto interactúa con el ADN a través de un modo de enlace mixto, que involucra covalente, intercalación y enlaces de hidrógeno.

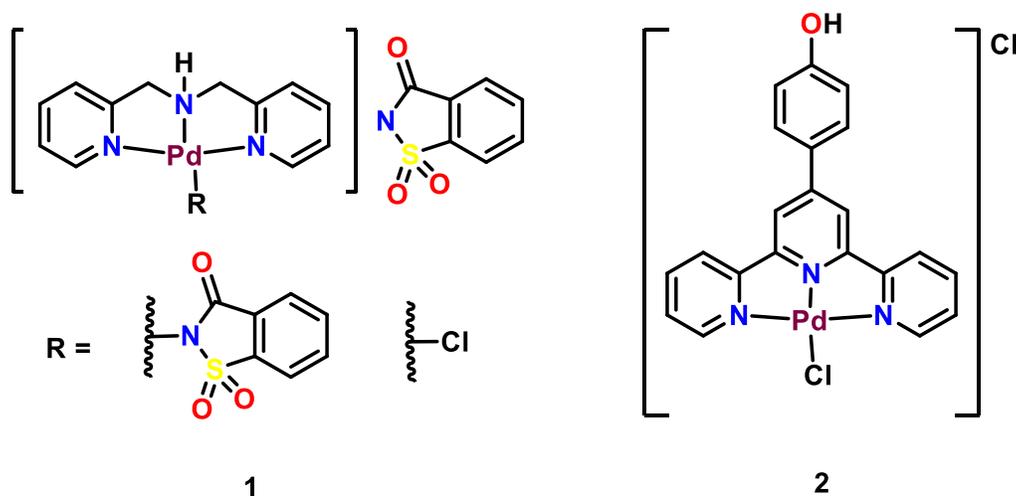


Figura 22. Compuestos pinza derivados de paladio con actividad antitumoral reportados por Yilmaz ^[73, 74] y Shahpiri ^[75].

El níquel a menudo es utilizado en el estudio de compuestos metálicos de coordinación con una atención cada vez mayor hacia los ligantes de tipo pinza en los compuestos metálicos, por lo que los derivados tipo pinza de níquel han atraído el interés como agentes antitumorales por parte de la comunidad científica.

Un ejemplo son los compuestos reportados por Milenković ^[76] (figura 23-1), compuestos pinzas del tipo PNO derivados de Ni(II) sintetizados a partir de la condensación de 2-(difenilfosfina) benzaldehído y carbazato de etilo. Utilizando diferentes ligantes auxiliares como azida, cianato y tiocianato para estudiar los efectos sobre su actividad antitumoral, dando como resultado que los compuestos con azida tenían una mayor actividad antiproliférica en especial sobre la línea celular de leucemia (K562).

Otro ejemplo son los compuestos tipo pinza PNP derivados de níquel sintetizados a partir de bis[(2-difenilfosfina)etil] amina reportados por Mohammadnezhad ^[77] (figura 23-2), los cuales exhibieron una geometría cuadrada plana además de una actividad citotóxica frente a líneas celulares como mama (MCF-7) y colon (HT-29), destacando su uso a bajas concentraciones.

Li ^[78] ha reportado compuestos tipo pinza ONO derivados de níquel (figura 23-3), usando trifenilfosfina como ligante auxiliar, los cuales fueron evaluados frente a las líneas celulares de pulmón (A549) y mama (MCF-7) mostrando mejor resultados en la línea celular MCF-7.

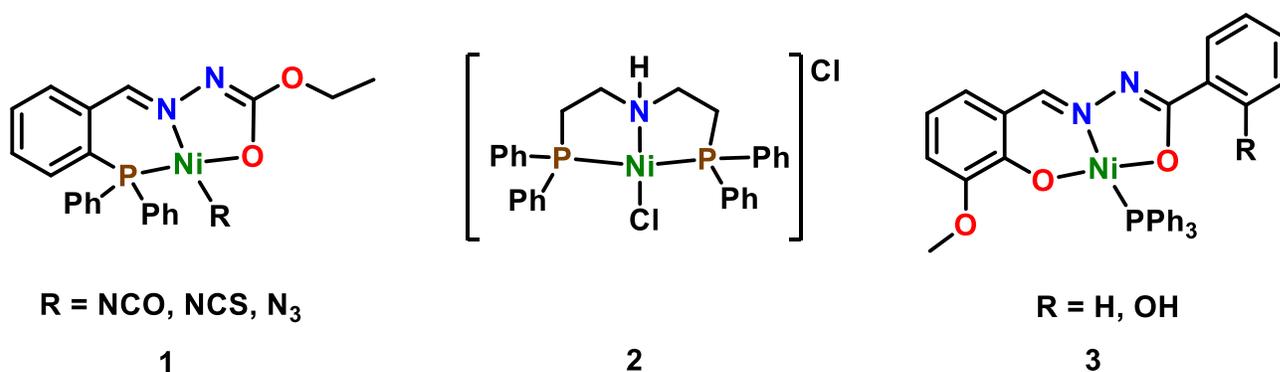


Figura 23. Compuestos pinza derivados de níquel con actividad antitumoral reportados por Milenković ^[76], Mohammadnezhad ^[77] y Li ^[78]

Objetivos e hipótesis

Hipótesis

Será posible sintetizar y caracterizar una serie de compuestos tipo pinza POCOP no simétricos derivados de 2-aminobenzotiazol y 2,4-dihidroxibenzalehido con metales del grupo 10, que exhibirán actividad catalítica en reacciones de acoplamiento C-C y C-S, y que además estos presentaran actividad citotóxica bajo diferentes líneas celulares cancerígenas.

Objetivo general

Llevar a cabo las síntesis y caracterización estructural de diferentes compuestos tipo pinza POCOP con metales del grupo 10 incluyendo al fragmento benzotiazol, y evaluar su actividad catalítica en diferentes reacciones, así como realizar la evaluación de su actividad citotóxica en varias líneas celulares.

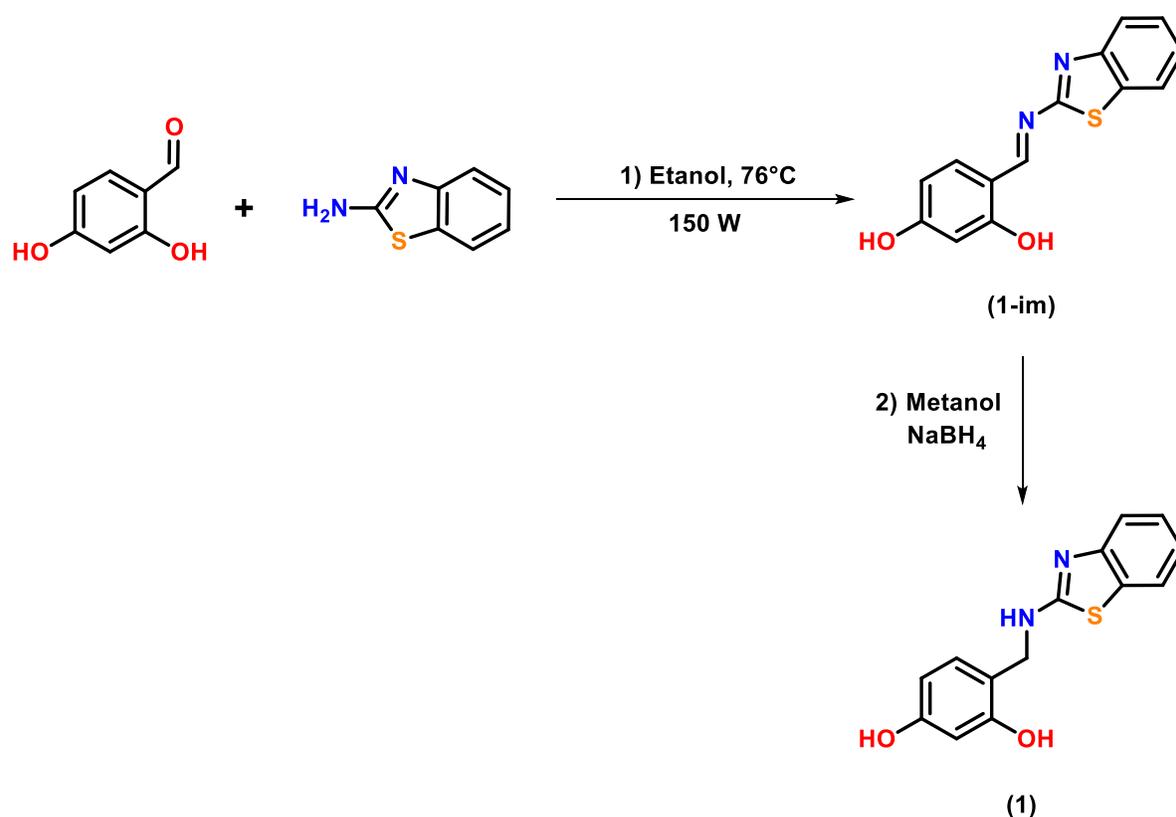
Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar un ligante derivado del 2,4-dihidroxibenzalehido y 2-aminobenzotiazol, primero generando una imina para posteriormente proceder a una reducción de esta para la obtención de una amina.
- Sintetizar y caracterizar los correspondientes compuestos tipo pinza POCOP no simétricos derivados del ligante obtenido y metales del grupo diez como Ni y Pd, mediante una síntesis clásica de compuestos POCOP.
- Debido a los antecedentes con respecto a las propiedades como catalizadores de los compuestos tipo pinza, se evaluará la actividad catalítica de los compuestos obtenidos en reacciones de acoplamiento C-C para los derivados de paladio y C-S para los derivados de níquel.
- Se evaluará la actividad citotóxica de los compuestos obtenidos en diferentes líneas celulares, con base en los antecedentes de los compuestos derivados de benzotiazol así como de los compuestos tipo pinza, para conocer la efectividad como agentes antiproliféricos de los compuestos tipo pinza obtenidos, destacando la importancia de conocer nuevas especies para la lucha en el tratamiento contra el cáncer.

Resultados y discusión

Síntesis y caracterización del ligante 1.

La síntesis del compuesto **1** se realizó mediante dos pasos de reacción, el primer paso consistió en la condensación entre 2,4-dihidroxibenzaldehído y 2-aminobenzotiazol mediante microondas obteniendo así la imina correspondiente, el segundo paso de reacción consistió en la reducción de la imina utilizando NaBH_4 como agente reductor, finalmente el producto es purificado mediante una columna cromatográfica (Esquema 1). El compuesto **1** es un sólido blanco que se obtuvo con un rendimiento del 70%.

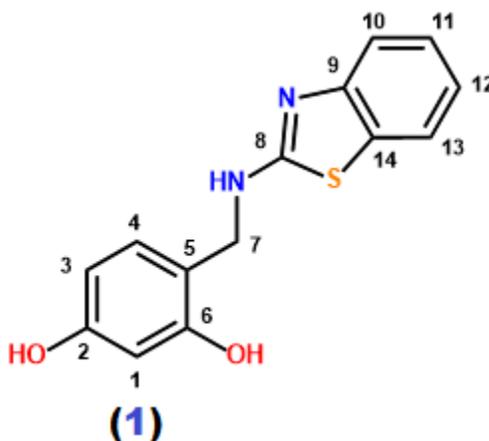


Esquema 1. Síntesis de compuesto **1**.

Caracterización por RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto **1**

Los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1** se obtuvieron en disolución de $\text{DMSO-}d_6$ a temperatura ambiente. Los datos obtenidos y la numeración utilizada se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla1. Datos de RMN de ^1H del ligante **1** en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm



Compuesto	H1 (ppm)	H3 (ppm)	H4 (ppm)	H7 (ppm)
1 ^(a)	6.31 (s, 1H)	6.21 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.69$ Hz, 1H)	7.02 (m, 2H)	4.38 (s, 2H)

^(a) 8.27 (s, 1H, **NH**); 7.65 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.46$ Hz, 1H, **H10**); 7.38 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.46$ Hz, 1H, **H13**); 7.22 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.46$ Hz, 1H, **H12**); 7.02 (m, 2H, **H4/H11**).

Para el espectro RMN de ^1H del compuesto **1** (figura 24) se encontró que los átomos de hidrógeno nombrados como H1, H3 y H4 pertenecientes al fragmento resorcinol de la molécula se encontraron a un δ de 6.31, 6.21 y 7.02 ppm respectivamente, haciendo mención que en el caso de H4 la señal se traslapa junto con las señal correspondiente a protón asignado como H11 perteneciente al fragmento benzotiazol, aun con ello fue posible observar una constante de acoplamiento de 7.69 Hz debida a la interacción entre los protones H3/H4. En el caso de los protones pertenecientes al grupo metileno asignados como H7, fue posible observar una señal simple en un δ de 4.38 ppm, estos resultan clave para corroborar la obtención de la amina correspondiente posterior a la reacción de reducción ya que resulto notable el cambio en cuanto los desplazamientos químicos de los protones de la imina (9.23 ppm). Debido a la sustitución de del fragmento 2-aminobenzotiazol en la posición 4 la molécula del compuesto **1** es no simétrica, para los protones del fragmento benzotiazol asignados como H10, H11, H12 y H13 se observaron δ a 7.65, 7.02, 7.22 y 7.38 ppm respectivamente, también compartiendo una constate de acoplamiento en este sistema de

7.46 Hz. Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con el experimento de correlación homonuclear COSY el cual se encuentra en la sección de anexos, en el cual fue posible observar una correlación entre el protón de la amina en un δ de 8.27 ppm con los protones H7.

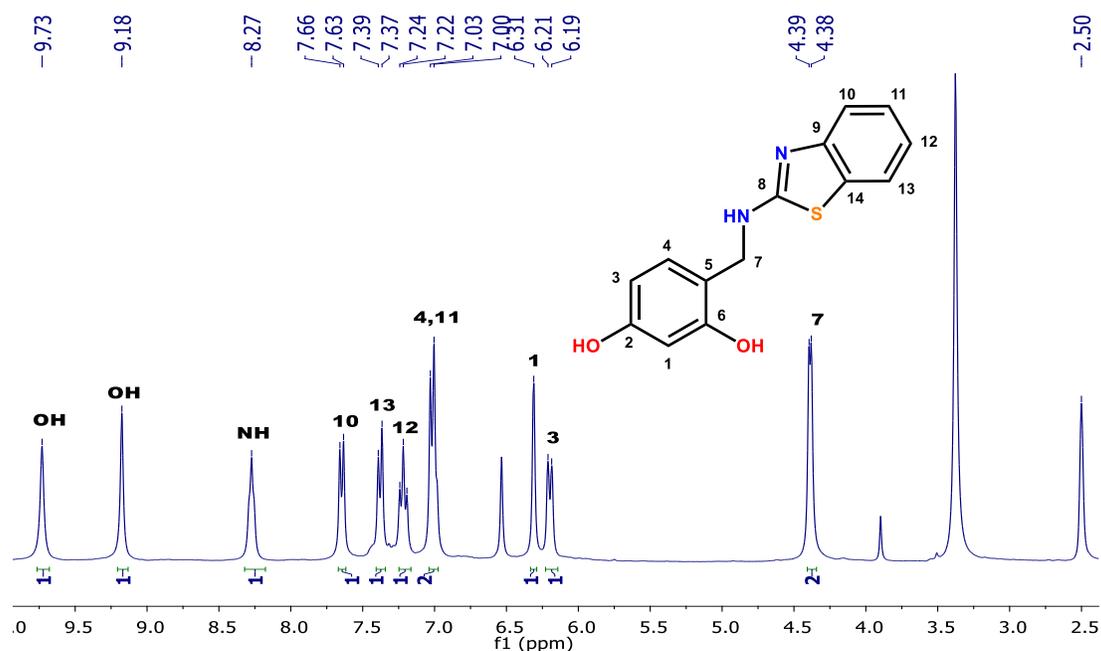


Figura 24. Espectro RMN de ^1H de **1**, en $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

Tabla 2. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **1**, $\text{DMSO-}d_6$ a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Compuesto	C1 (ppm)	C3 (ppm)	C4 (ppm)	C7 (ppm)	C8 (ppm)
1 ^(a)	102.7	106.2	130.2	42.6	166.4

^(a) 157.8 (C2); 156.2 (C6); 152.1 (C9); 131.0 (C14); 125.6 (C12); 121.0 (C10); 120.9 (C11); 117.8 (C13); 115.4 (C5).

El espectro RMN ^{13}C del compuesto **1** (figura 25) exhibió las señales esperadas para la estructura propuesta. Algunas de las señales características del compuesto **1** corresponden al grupo metileno HN-CH_2 denominado como C7, esta señal mostró un δ de 42.6 ppm, en el caso del grupo $\text{S-C-N}_2\text{H}$ en el fragmento de benzotiazol denominado como C8, se mostró una señal a un δ de 166.4 ppm, la cual resulto por su ambiente químico la señal a mayor frecuencia en el espectro. Para los átomos de carbono pertenecientes al fragmento resorcinol

denominados como C1-C6, mostraron señales con un δ a 102.7 ppm (C1), 157.8 ppm (C2), 106.2 ppm (C3), 130.2 ppm (C4), 115.4 ppm (C5) y 156.2 ppm (C6) respectivamente, destacando las señales para los carbonos C2 y C6 los cuales exhibieron señales a frecuencias altas debido al enlace con el grupo OH, finalmente para el resto de los átomos de carbono en el fragmento benzotiazol, se observaron δ a 152.1 (C9), 121.0 (C10), 120.9 (C11), 125.6 (C12), 117.8 (C13), y 131.0 (C14) ppm. Cada asignación fue verificada con el experimento de correlación heteronuclear HSQC (anexos).

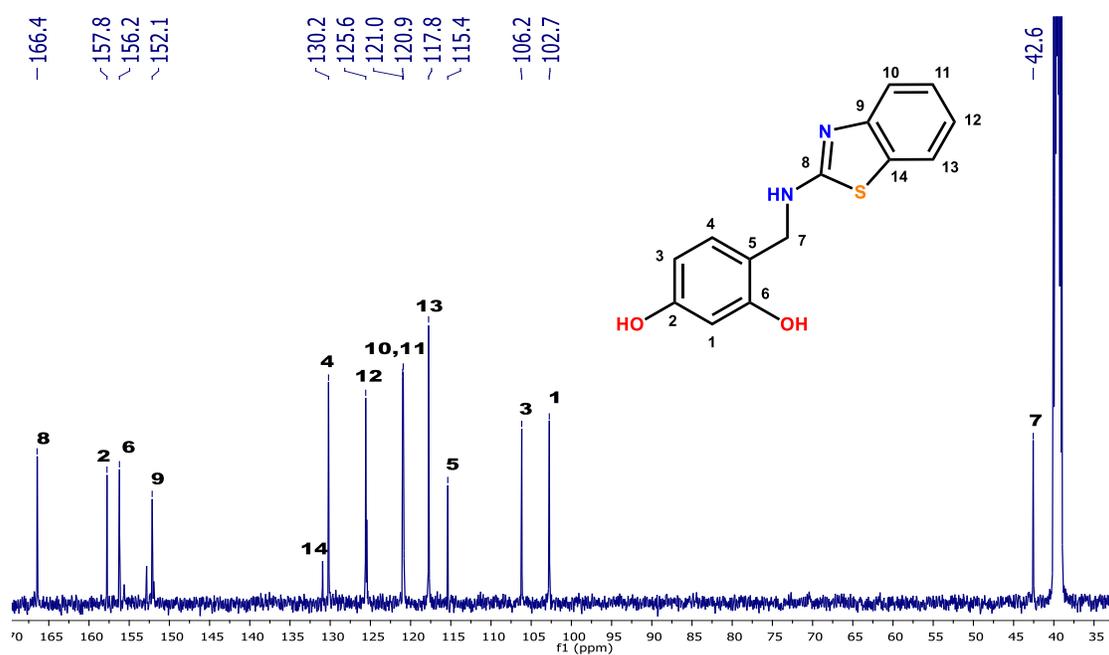


Figura 25. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **1**, en DMSO- d_6 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Caracterización del compuesto **1** por espectrometría de masas (EM-DART)

Se decidió utilizar la espectrometría de masas de análisis directo en tiempo real (DART), el experimento fue realizado utilizando metanol como disolvente, el espectro de masas reveló un pico a m/z de 273 correspondiente al ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ de **1**, además también fue posible observar un pico correspondiente al fragmento 2-aminobenzotiazol a m/z de 151.

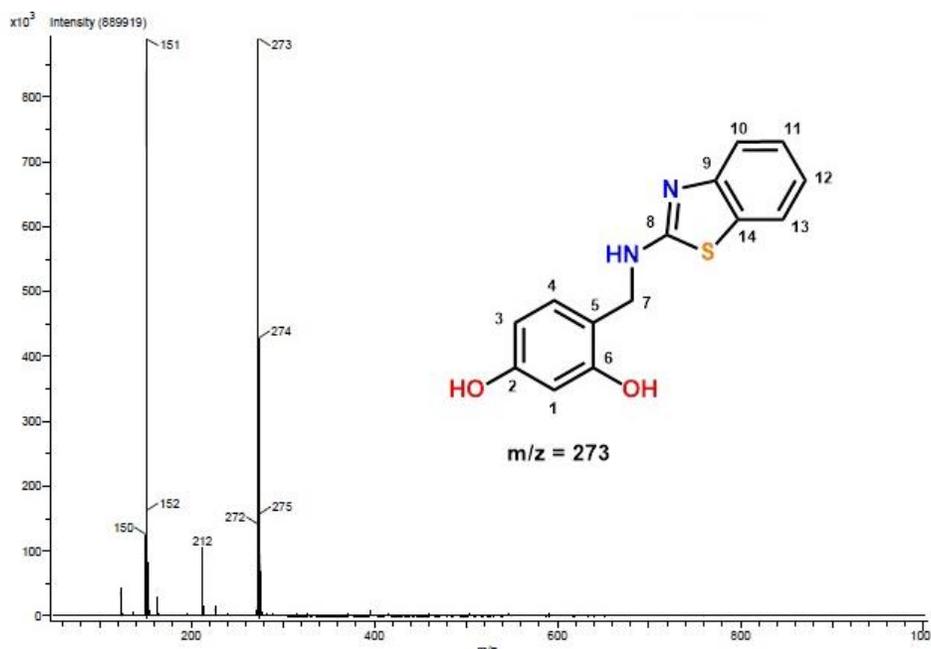
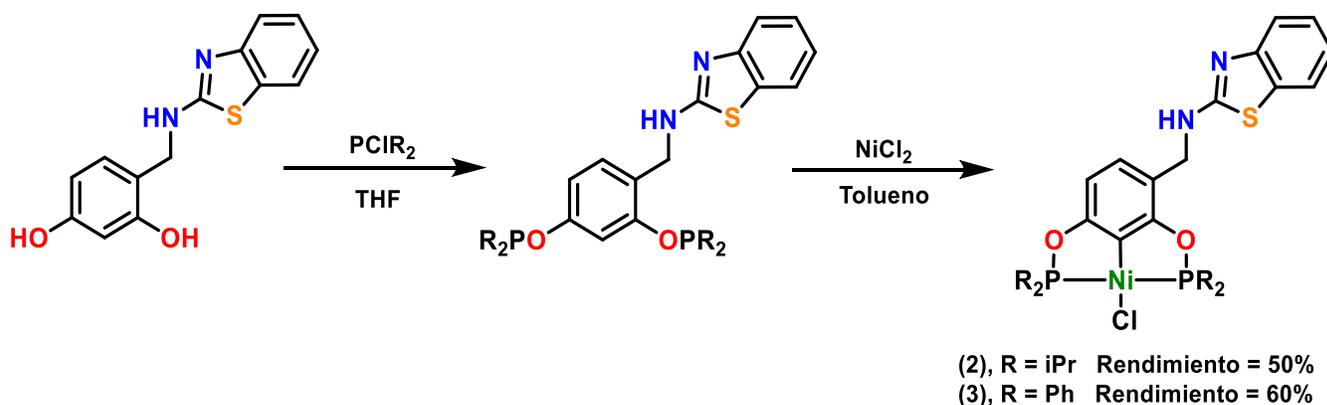


Figura 26. Espectro EM-DART en metanol de 1.

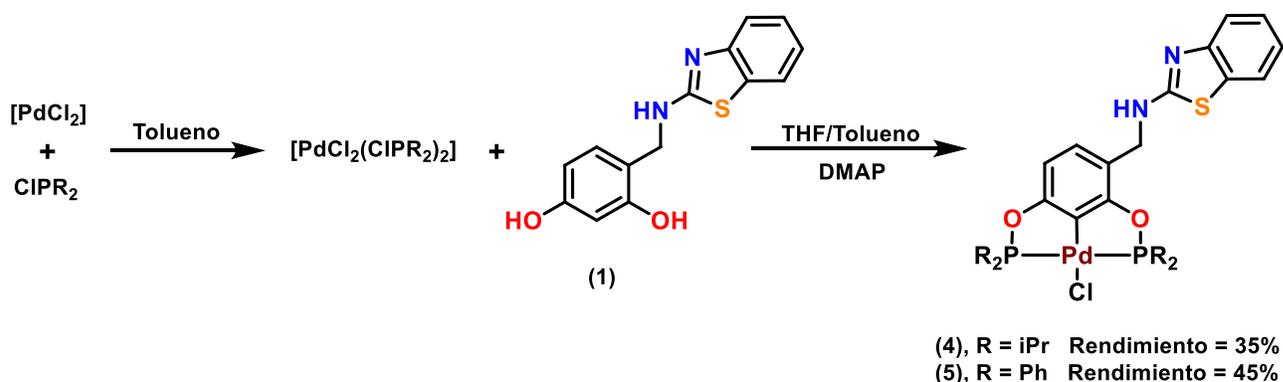
Síntesis y caracterización de los compuestos tipo Pinza POCOP no-simétricos derivados de Ni(II) (compuesto 2 (iPr) y compuesto 3 (Ph)) y Pd(II) (compuesto 4 (iPr) y compuesto 5 (Ph))

Las síntesis de los compuestos derivados de Ni(II) se realizaron mediante una reacción estándar para la formación de compuestos fosfito tipo pinza (Esquema 2). La reacción se llevó de la siguiente manera, se empleó un equivalente del compuesto 1 el cual se hace reaccionar con dos equivalentes de DMAP y subsecuentemente se adiciona dos equivalentes de la clorofosfina correspondiente (ClPR_2 , R= iPr, Ph) por 12h. Entonces fue adicionado el NiCl_2 en tolueno a 110°C por 24h obteniendo así los compuestos 2 y 3. Los compuestos fueron finalmente purificados mediante cromatografía por columna obteniendo sólidos de color amarillos con rendimientos de reacción del 50 y 60%.



Esquema 2. Síntesis de compuestos tipo pinza POCOP derivados de Níquel (II) **2** y **3**.

Lamentablemente para los compuestos derivados de paladio la síntesis estándar para la formación de compuestos tipo pinza POCOP no fue viable, ya que esta daba como resultado la descomposición de **1**, por lo que la síntesis de los compuestos derivados de Pd(II) se realizaron mediante una reacción de plantilla (esquema 3), donde primero se hizo reaccionar PdCl₂ con dos equivalentes de la clorofosfina (ClPR₂, R = iPr, Ph) correspondiente en tolueno por 1h, posteriormente esta mezcla es añadida a una solución del compuesto **1** y DMAP en THF, terminada la adición la mezcla de reacción se lleva a refluxo por 24h. Al término de la reacción los compuestos son obtenidos como solidos de color blanco, los cuales son purificados mediante cromatografía en columna con rendimientos de reacción del 35 y 45%.



Esquema 3. Síntesis de compuestos tipo pinza POCOP derivados de paladio **4** y **5**.

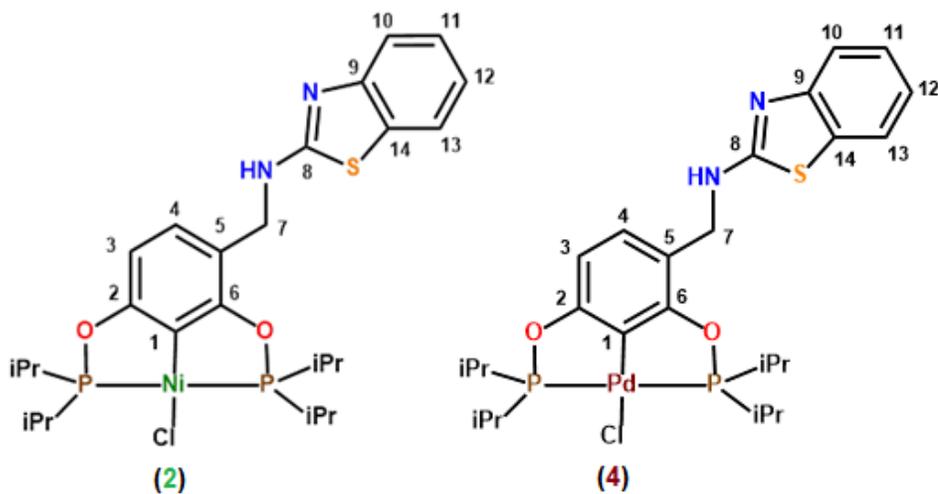
Caracterización por RMN de ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P{¹H} de los compuestos 2-5

Los espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y ³¹P{¹H} de **2-5** se obtuvieron en disolución de CDCl₃ a temperatura ambiente.

Debido a la similitud en los espectros de RMN ^1H de los compuestos **2** y **4** estos serán analizados de manera simultánea. Para el caso de los compuestos tipo pinza POCOP derivados de níquel y paladio con sustituyentes isopropilo en el fragmento fosfinito, fue posible observar que la señal del átomo de hidrógeno designado como H1 desaparece, lo cual corrobora la coordinación tridentada por parte de **1** hacia los centros metálicos tanto de níquel como de paladio.

Para ambos espectros RMN de ^1H de **2** y **4** (figura 27) fue posible observar un par señales correspondientes al fragmento resorcinol H3 y H4, todas a un desplazamiento químico y con una constante de acoplamiento similares, de igual manera se observaron señales para el par de protones pertenecientes al fragmento metileno característico de estos compuestos asignados como H7, finalmente en ambos espectros también se observaron las señales correspondientes al fragmento benzotiazol denominadas como H10-H13. Pese a la naturaleza no simétrica del compuesto, en el espectro de protón de **2** se puede apreciar para los grupos isopropilo pertenecientes a los fragmentos fosfinitos una señal múltiple la cual integra para cuatro protones pertenecientes a los fragmentos CHCH_3 en un δ de 2.40 ppm, mientras que para su análogo de paladio **4** fue posible observar un par de señales en un δ de 2.61 y 2.45 ppm cada una integrando para un par de protones haciendo aún más evidente la naturaleza no simétrica de la molécula debido al mayor tamaño del átomo de paladio con respecto a níquel, lo cual genera un impedimento en el movimiento de los fragmentos CHCH_3 . Para los grupos metilo CH_3CH se identificaron señales múltiples a un rango de δ de 1.18 a 1.5 ppm las cuales que integraron para los veinticuatro protones correspondientes. Todos los datos se encuentran resumidos en la tabla 2, también mencionar que los espectros de ambos compuestos se encuentran en la parte de anexos así como también el espectro bidimensional COSY del compuesto **4** el cual ayudo en la correcta asignación de las señales.

Tabla 3 Desplazamientos químicos de ^1H RMN compuestos **2** y **4**.



Compuesto	H3 (ppm)	H4 (ppm)	H7 (ppm)
2^a	6.38 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.81$ Hz, 1H)	7.00 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.81$ Hz, 1H)	4.51 (s, 2H)
4^b	6.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.96$ Hz, 1H)	7.07 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.96$ Hz, 1H)	4.55 (s, 2H)

^(a) 7.56 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H10**); 7.47 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H13**); 7.26 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H12**); 7.06 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H11**); 2.40 (m, 4H, CHCH_3); 1.47 - 1.26 (m, 24H, CH_3CH).

^(b) 7.57 (m, 2H, **H10/H13**); 7.4 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.15$ Hz, 1H, **H12**); 7.24 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.15$ Hz, 1H, **H11**); 2.72 - 2.54 (m, 2H, CHCH_3); 2.54 - 2.33 (m, 2H, CHCH_3); 1.18 - 1.49 (m, 24H, CH_3CH).

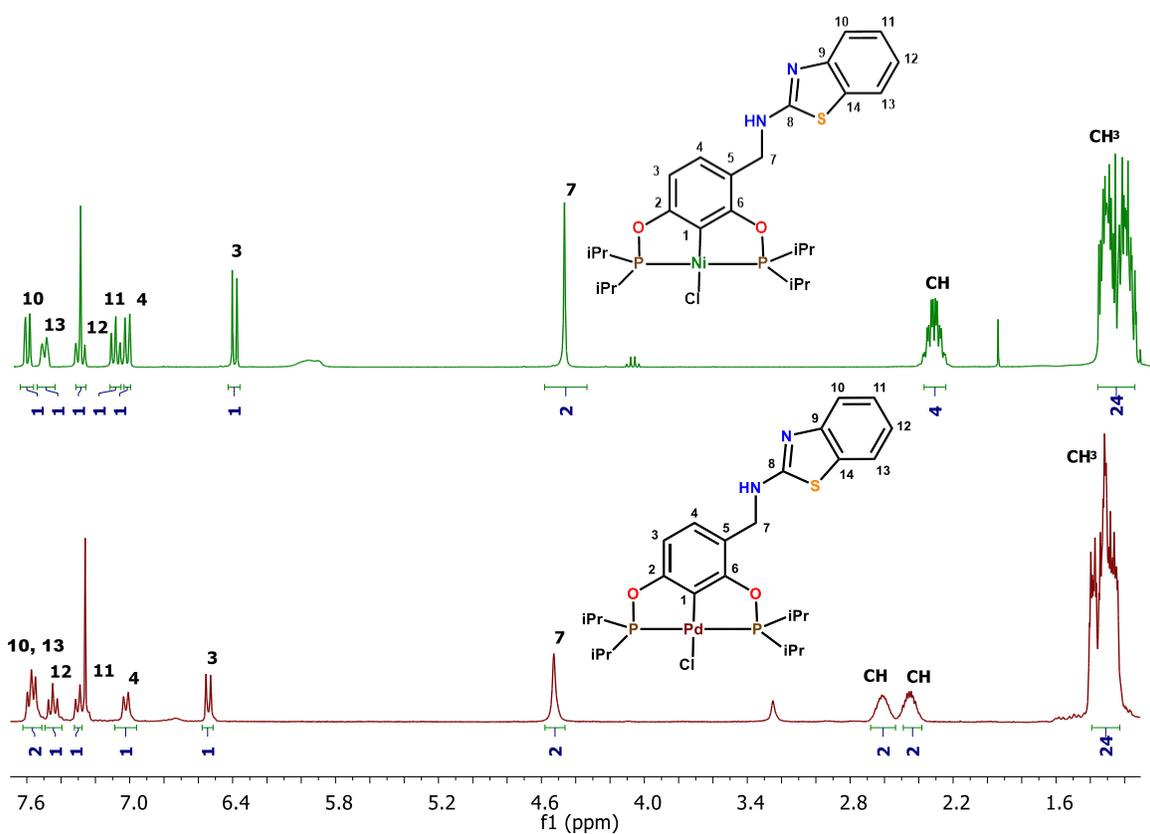


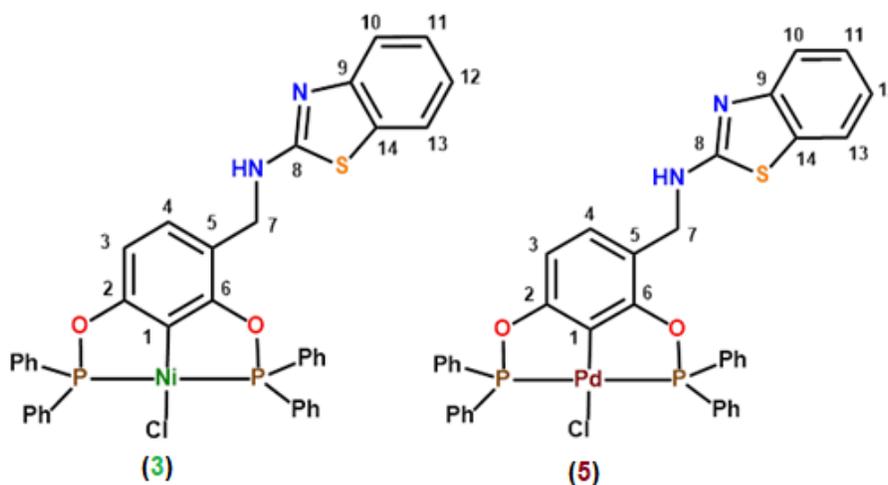
Figura 27. Espectros RMN de ^1H de **2** y **4**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

De igual manera debido a la similitud entre los espectros de RMN ^1H de los compuestos **3** y **5** estos serán analizados de manera simultánea. En el caso de los compuestos tipo pinza POCOP derivados de níquel y paladio con sustituyentes fenilo en el fragmento fosfinito, también fue posible corroborar la coordinación tridentada por parte de **1** hacia los centros metálicos tanto de níquel como de paladio debido a la ausencia de la señal de H1.

Para ambos espectros RMN de ^1H de **3** y **5** (figura 28) fue posible observar un par señales correspondientes al fragmento resorcinol H3 y H4, todas a un desplazamiento químico y con una constante de acoplamiento similares tomando en cuenta que para estos compuestos resulto complicada la asignación por la complejidad de los espectros debido a la cantidad de protones aromáticos en las moléculas con excepción de las señales de H3, también fue posible observar las características señales para el par de protones pertenecientes al fragmento metileno de estos compuestos asignados como H7, finalmente en ambos espectros se

observaron las señales correspondientes al fragmento benzotiazol junto a las señales de los protones pertenecientes a los grupos fenilo de los fosfinitos con un par de señales múltiples que integran para la cantidad de protones pertenecientes a las moléculas. Todos los datos pertenecientes a los espectros RMN de protón de los compuestos **3** y **5** se encuentran resumidos en la tabla 4, también mencionar que los espectros de ambos compuestos se encuentran en la parte de anexos así como también el espectro bidimensional COSY del compuesto **5** el cual ayudo en la correcta asignación de las señales.

Tabla 4 Desplazamientos químicos de ^1H RMN compuestos **3** y **5**



Compuesto	H3 (ppm)	H4 (ppm)	H7 (ppm)
3^a	6.61 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.95$ Hz, 1H)	7.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.95$ Hz, 1H)	4.66 (s, 2H)
5^b	6.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.00$ Hz, 1H)	7.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.00$ Hz, 1H)	4.55 (s, 2H)

^(a) 7.97 (m, 8H, CHAr); 7.55 – 7.38 (m, 14H, CHAr); 7.26 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H12**);

7.07 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, **H11**).

^(b) 7.95 (m, 7H, CHAr); 7.36 – 7.55 (m, 16H, CHAr); 7.21 (m, 1H, CHAr).

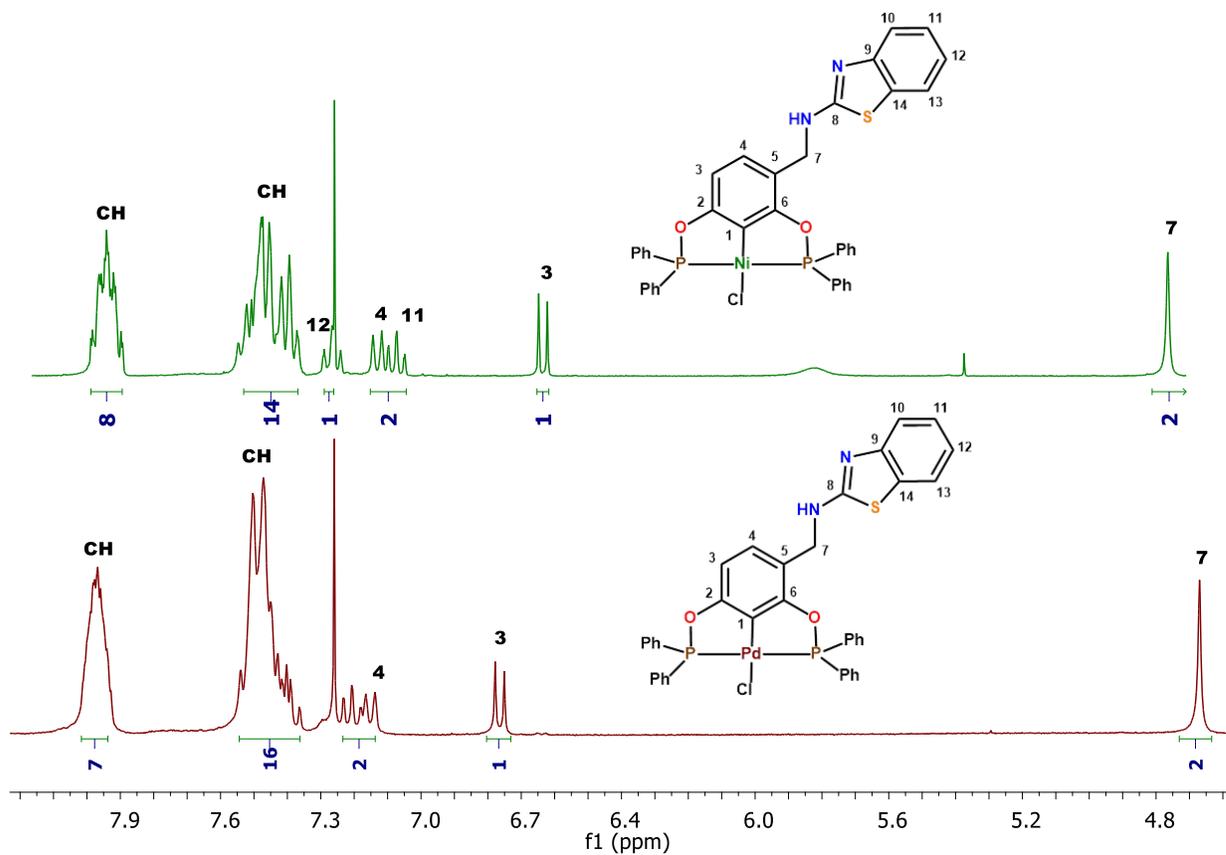
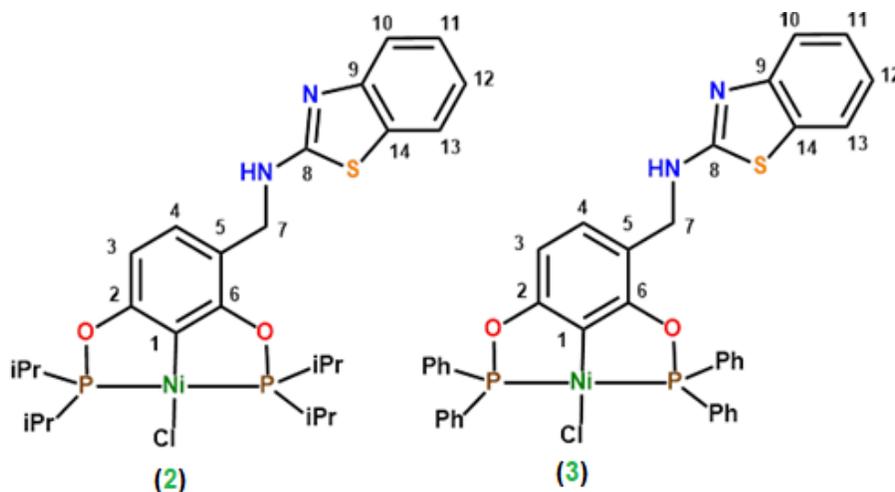


Figura 28. Espectros RMN de ^1H de **3** y **5**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.

En cuanto a los espectros RMN de ^{13}C de los compuesto **2** y **3** (tabla 5), en estos se observaron las señales esperadas para las estructuras moleculares propuestas, además la mayoría de las señales características se observaron a desplazamientos químicos similares para ambos compuestos derivados de níquel. Entre las señales que destacan esta la perteneciente al carbono del grupo metileno HN-CH_2 denominado como C7, también la señal característica del grupo $\text{S-C-N}_2\text{H}$ en el fragmento de benzotiazol denominado como C8. Con respecto a los átomos de carbono pertenecientes al fragmento resorcinol, para lo átomos de carbono denominados como C3 y C4 también se observó una similitud entre las señales de ambos compuestos. Otras señales características en la estructura de los compuestos son las encuentran a mayor δ como las pertenecientes a los átomos de carbono unidos al oxígeno del grupo fosfinito asignados como C2 y C6, para el caso de **4** se observaron señales a un ligeramente mayor desplazamiento químico con respecto a las de **5**. Por ultimo tenemos la señal correspondiente al átomo de carbono unido al centro metálico de níquel denominado

como C1 donde, para ambos compuestos **2** y **3** se observó una señal a un δ de 130 el cual corresponde con lo reportado para compuestos análogos de níquel y fosfinito, en comparación a sus análogos de paladio estos se mostraron a un menor desplazamiento químico, debido a un ligeramente mayor carácter electronegativo del paladio con respecto al níquel. De manera específica para el compuesto **2** fue posible realizar la asignación de los átomos de carbono pertenecientes al fragmento benzotiazol sin mayor dificultad, además también fue posible la asignación de las señales para los carbonos alifáticos pertenecientes a los grupos isopropilos de los fragmentos fosfinito. La asignación de las señales de los átomos de carbono pertenecientes al fragmento benzotiazol del compuesto **3** se realizaron por analogía de los observados en **2**, debido a la complejidad del espectro no fue posible la correcta asignación de los átomos de carbono pertenecientes a los grupos fenilo.

Tabla 5. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2** y **3**, CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



Compuesto	C1 (ppm)	C3 (ppm)	C4 (ppm)	C7 (ppm)	C8 (ppm)
2 ^(a)	130.6	105.5	126.0	45.7	167.4
3 ^(b)	130.0	106.9	126.0	45.5	167.2

^(a) 168.8 (C2), 166.6 (C6), 152.6 (C9), 129.1 (C14), 126.0 (C12), 121.6 (C11), 120.9(C10), 119.0 (C13), 114.6 (C5), 28.0 (CH-(CH₃)₂), 17.6 (CH₃-CH).

^(b) 167.0 (C2), 165.1 (C6), 152.6 (C9), 130.2 (C14), 126.0 (C12), 121.6 (C11), 120.9 (C10), 119.0 (C13), 116.1 (C5).

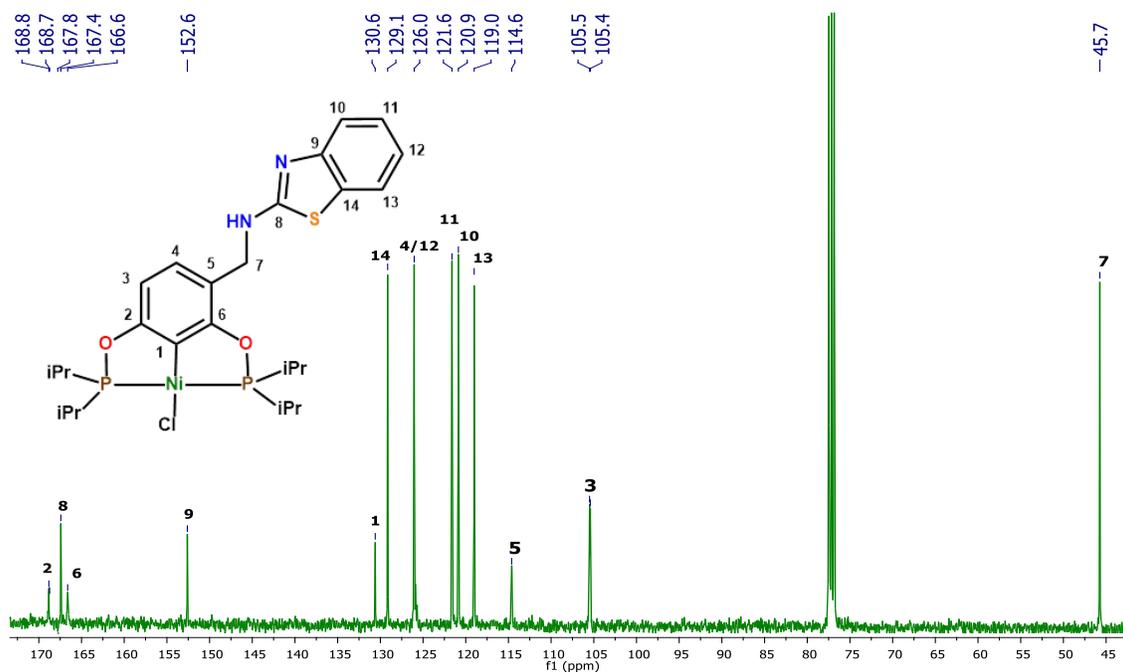


Figura 29. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 2, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

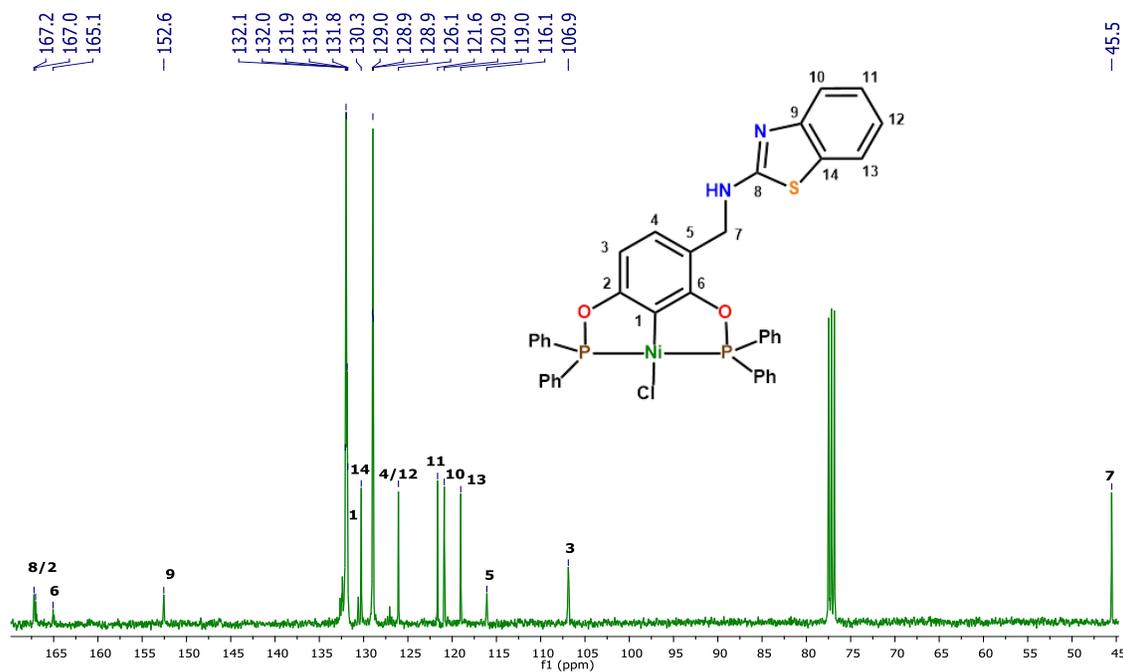


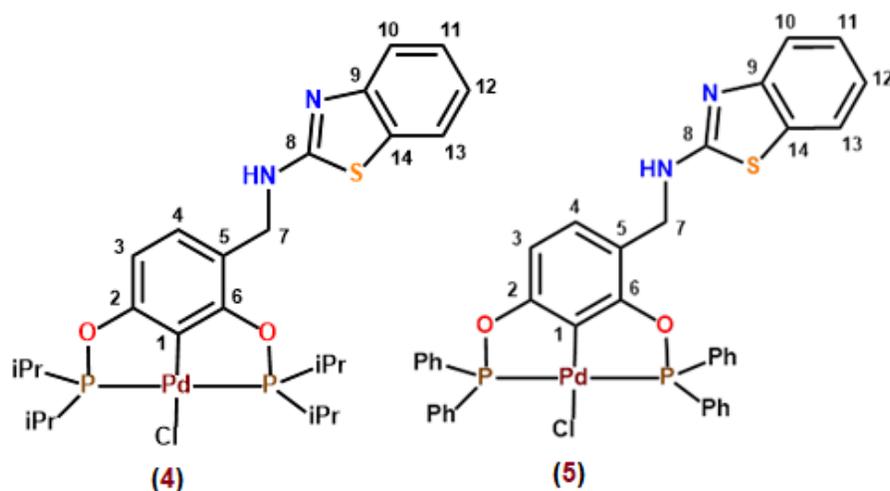
Figura 30. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de 3, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Los espectros RMN ^{13}C de los compuesto **4** y **5** exhibieron las señales esperadas para las estructuras propuestas, además al igual que los compuestos **2** y **3** estos exhibieron señales a desplazamientos químicos similares entre ellos, entre las que destacan el grupo HN-CH_2 denominado como C7, grupo $\text{S-C-N}_2\text{H}$ en el fragmento de benzotiazol denominado como C8, y para los átomos de carbono denominados como C3 y C4.

También resultaron características las señales pertenecientes a los átomos de carbono unidos al oxígeno del grupo fosfinito asignados como C2 y C6. Por ultimo tenemos la señal del átomo de carbono unido al centro metálico de paladio denominado como C1 donde, para ambos se observamos una señal a un δ de 139.3 ppm, los desplazamientos químicos coinciden con los de compuestos similares previamente reportados para compuestos POCOP.

Para el compuesto **4** fue posible realizar la asignación de los átomos de carbono pertenecientes al fragmento benzotiazol además de poder asignar los carbonos alifáticos pertenecientes a los grupos isopropilos de los fragmentos fosfinito con señales a un δ de 28.8 ($\text{CH-(CH}_3)_2$) y 17.03 ($\text{CH}_3\text{-CH}$) ppm mientras que para la asignación de los átomos de carbono pertenecientes al fragmento benzotiazol del compuesto **5** se utilizaron como referencia las señales observadas en **4**. Cabe mencionar que cada asignación fue verificada con experimentos de correlación heteronuclear HSQC mostrados en la sección de anexos, además todos los datos se encuentran resumidos en la tabla 6.

Tabla 6. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **4** y **5**, CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



Compuesto	C1 (ppm)	C3 (ppm)	C4 (ppm)	C7 (ppm)	C8 (ppm)
4^(a)	139.3	106.6	128.8	47.7	168.9
5^(b)	139.3	108.0	129.7	47.2	169.0

^(a) 166.5 (C2), 163.9 (C6), 157.4 (C9), 130.2 (C14), 128.3 (C12), 124.5 (C11), 122.1 (C10), 115.4 (C13), 111.8 (C5), 29.3 - 28.5 (m, -CH-), 17.3 (-CH3), 17.2 (-CH3), 17.1 (-CH3), 16.7 (-CH3).

^(b) 165.1 (C2), 162.5 (C6), 158.0 (C9), 132.4 (C14), 127.8 (C12), 124.4 (C11), 122.0 (C10), 115.3 (C13).

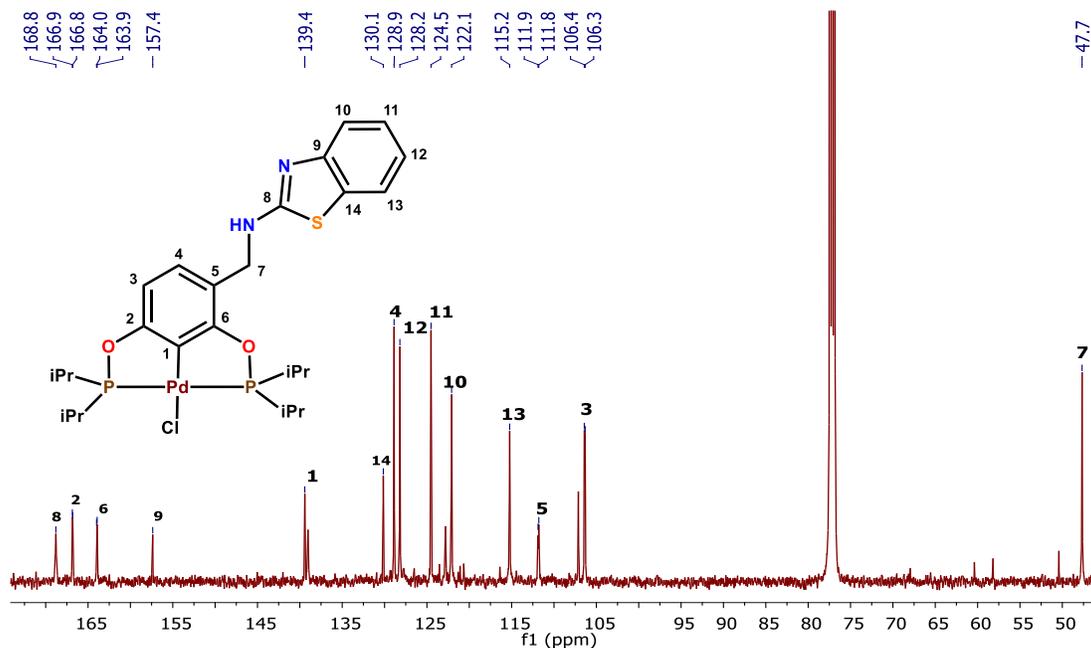


Figura 31. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **4**, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

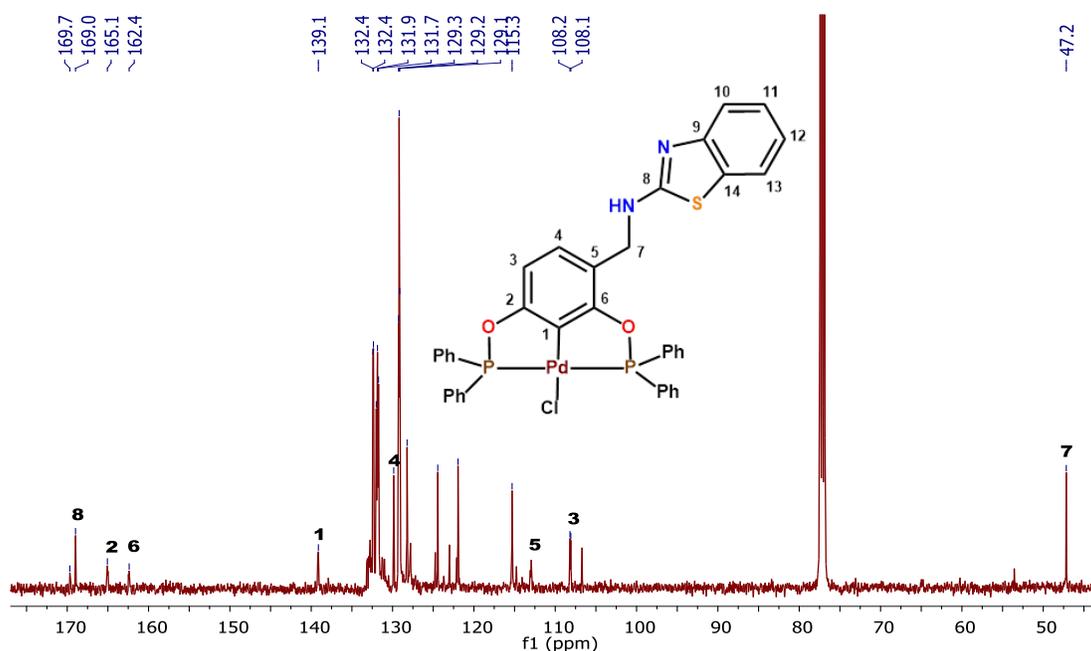


Figura 32. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **5**, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.

Debido a la naturaleza no simétrica de los compuestos sintetizados, los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos pinza POCOP derivados de níquel y paladio mostraron un patrón AB típico con un efecto tejado que consistió en un par de señales dobles a un δ de 185.1 y 187.9 ppm para el compuesto **2** (figura 33) y para el compuesto **3** (figura 34) se observaron a un δ de 141.0 y 144.3 ppm respectivamente, tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento corresponden al tipo de compuestos pinza POCOP derivados de níquel. Mientras que para los compuestos derivados de paladio se observaron también un par de señales dobles a un δ de 188.8 y 192.8 ppm para el compuesto **4** (figura 35) y para el compuesto **5** (figura 36) se observaron a un δ de 144.7 y 149.4 ppm respectivamente, tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento corresponden al tipo de compuestos pinza POCOP derivados de paladio, cabe la pena mencionar que los compuestos de paladio mostraron señales a un desplazamiento químico mayor que sus análogos de níquel debido al mayor carácter electronegativo del átomo de paladio. Todos los datos se encuentran resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos 2-5.

Compuesto	P1(ppm)	P2(ppm)
2	185.1 ($^2J_{\text{P-P}} = 325$ Hz)	187.9 ($^2J_{\text{P-P}} = 325$ Hz)
3	141.0 ($^2J_{\text{P-P}} = 373$ Hz)	144.3 ($^2J_{\text{P-P}} = 373$ Hz)
4	188.8 ($^2J_{\text{P-P}} = 412$ Hz)	192.8 ($^2J_{\text{P-P}} = 412$ Hz)
5	144.7 ($^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz)	149.4 ($^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz)

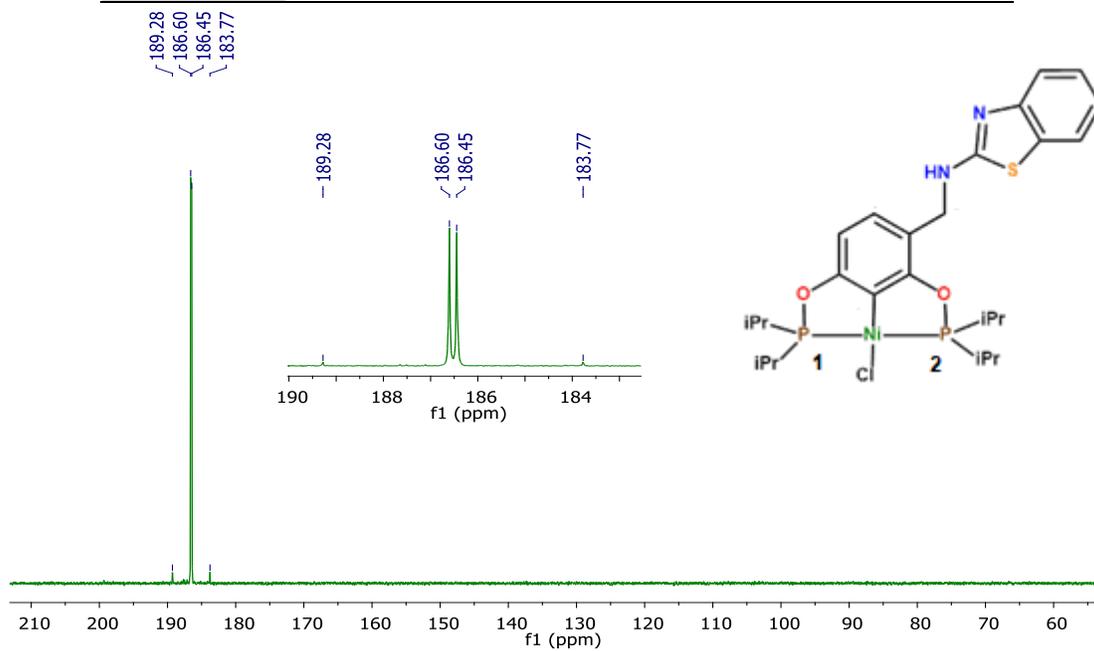


Figura 33. Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de 4, 122 MHz, (δ) en ppm

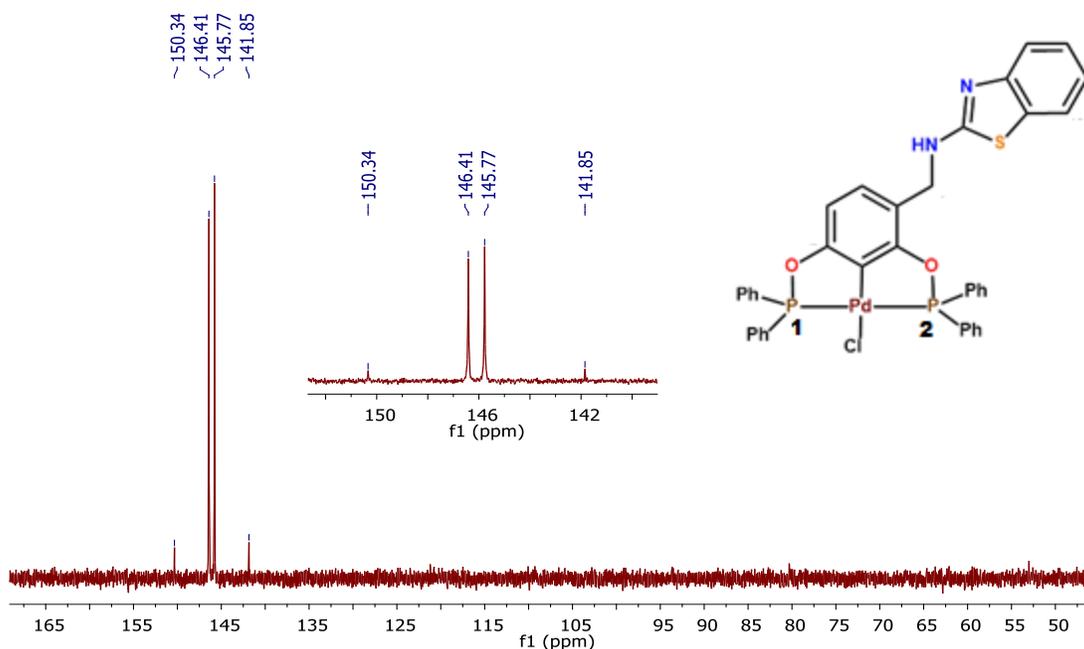


Figura 36. Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **5**, 122 MHz, (δ) en ppm

Caracterización de los compuestos **2** y **3** por espectrometría de masas (EM- DART)

Se realizaron experimentos de espectrometría de masas de análisis directo en tiempo real (DART). En los espectros de EM-DART de los compuestos **2** (figura 37) y **3** (figura 38) fue identificable un pico que corresponde a los iones $[\text{M}+\text{H}]^+$ de cada uno de los diferentes compuestos tipo pinza POCOP derivados de níquel. El análisis por espectrometría de masas reveló un pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ del compuesto **2** a m/z de 597 correspondiente al ion molecular, también fue posible observar un pico m/z de 447 correspondiente a la fragmentación del grupo 2-aminobenzotiazol de la molécula. Para el compuesto **3** se observó un pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z de 733 correspondiente al ion molecular, también fue posible observar un pico a m/z de 583 debido a la fragmentación por parte del 2-aminobenzotiazol en la estructura de la molécula.

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 1906 NiEt iPr
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.0)
Dr Morales David /Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 12/1/2021 11:17:47 AM
Instrument: JEOL The AccuTOF JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

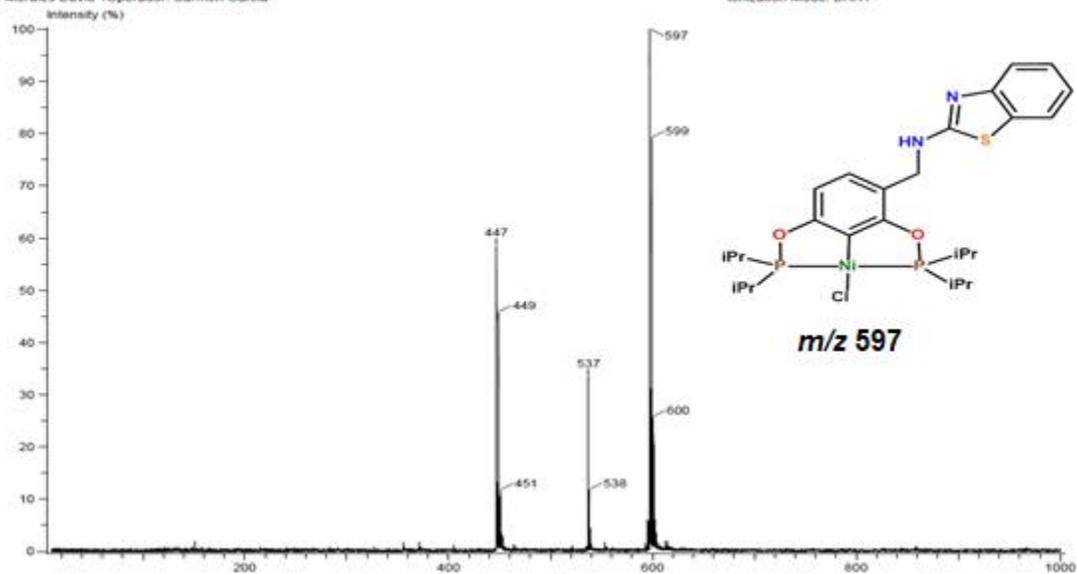


Figura 37. Espectro EM-DART de 2

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 1907 NiEt Ph
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.0)
Dr Morales David /Operador: Carmen Garcia

Experiment Date/Time: 12/1/2021 11:20:02 AM
Instrument: JEOL The AccuTOF JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+

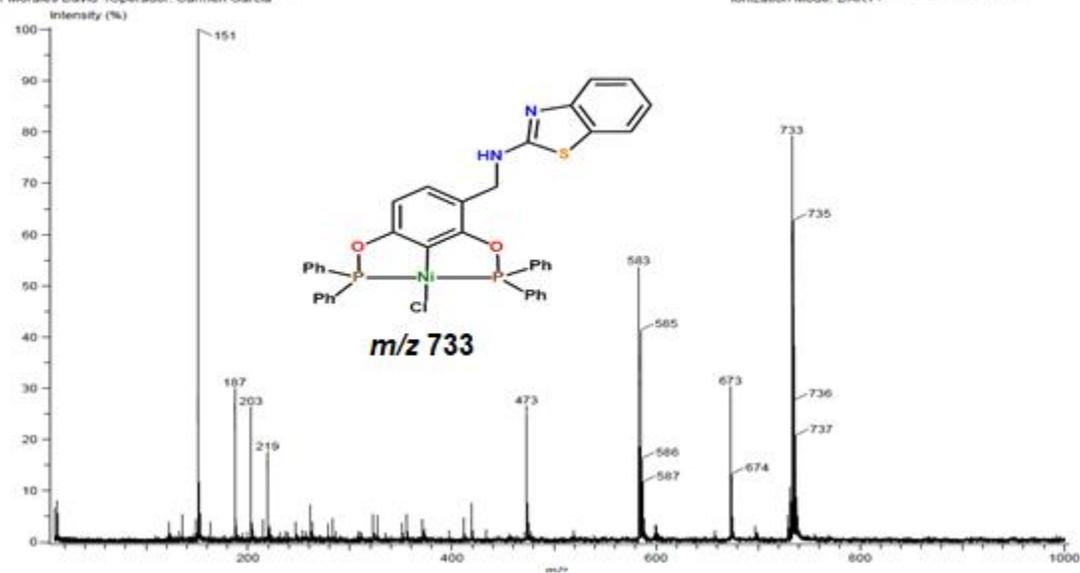


Figura 38. Espectro EM-DART de 3

Caracterización de los compuestos 4 y 5 por espectrometría de masas (EM- MALDI-TOF)

Se realizaron experimentos de espectrometría de masas MALDI-TOF. En los espectros de EM-MALDI-TOF de los compuestos **4** (figura 39) y **5** (figura 40) fue identificable un pico que corresponde a los iones $[M+1]^+$ de cada uno de los diferentes compuestos pinza POCOP derivados de paladio, además fue posible hacer la comparación de los patrones isotópicos calculados con los observados en los espectros. La espectrometría de masas reveló un pico $[M+1]^+$ del compuesto **4** m/z de 645 correspondiente al ion molecular, de igual manera fue posible observar un pico a m/z 495 correspondiente a la fragmentación del grupo 2-aminobenzotiazol de la molécula. Para el compuesto **5** se observó un pico $[M+1]^+$ a m/z 783 el cual corresponde al ion molecular, también fue posible observar un pico a m/z 745 correspondiente a la fragmentación de cloruro en la estructura de la molécula.

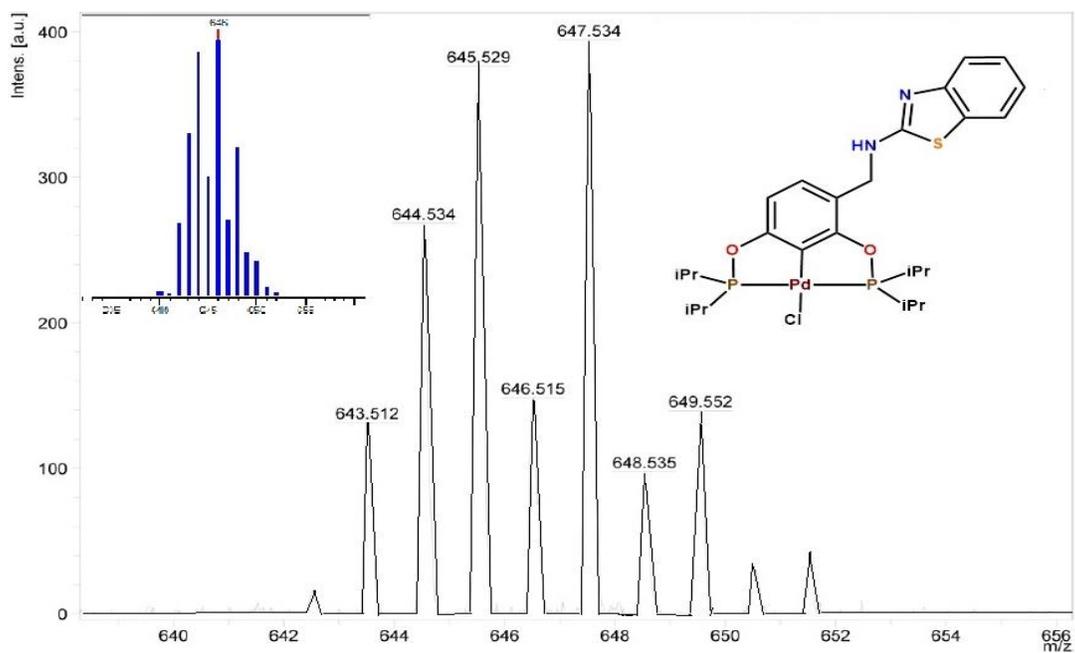
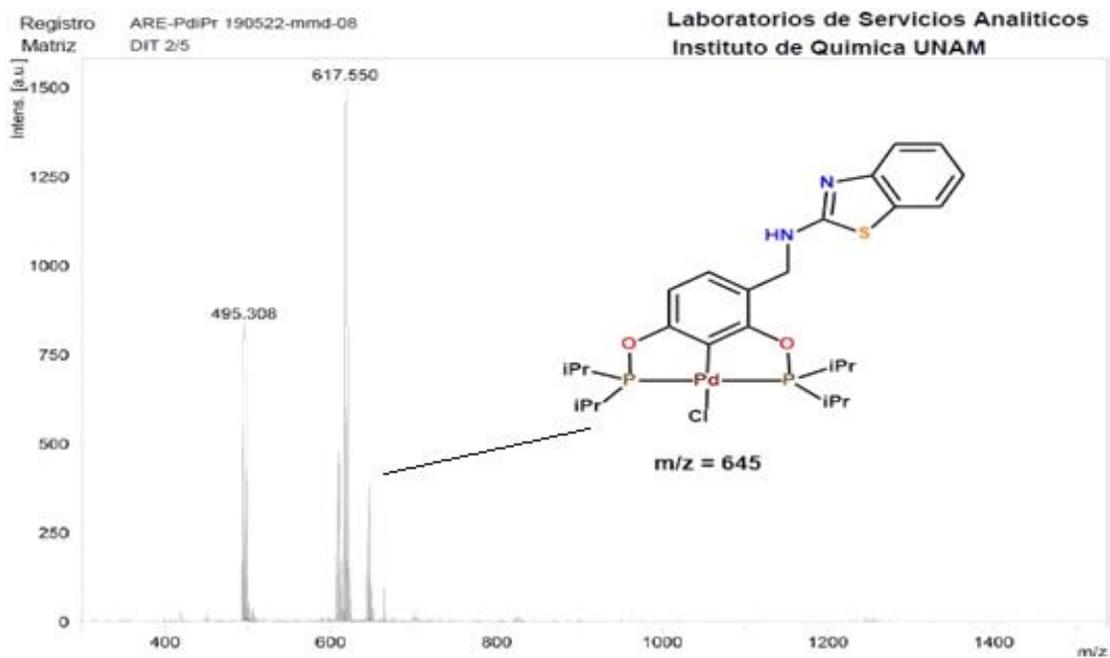


Figura 39. Espectro EM-MALDI-TOF de 4

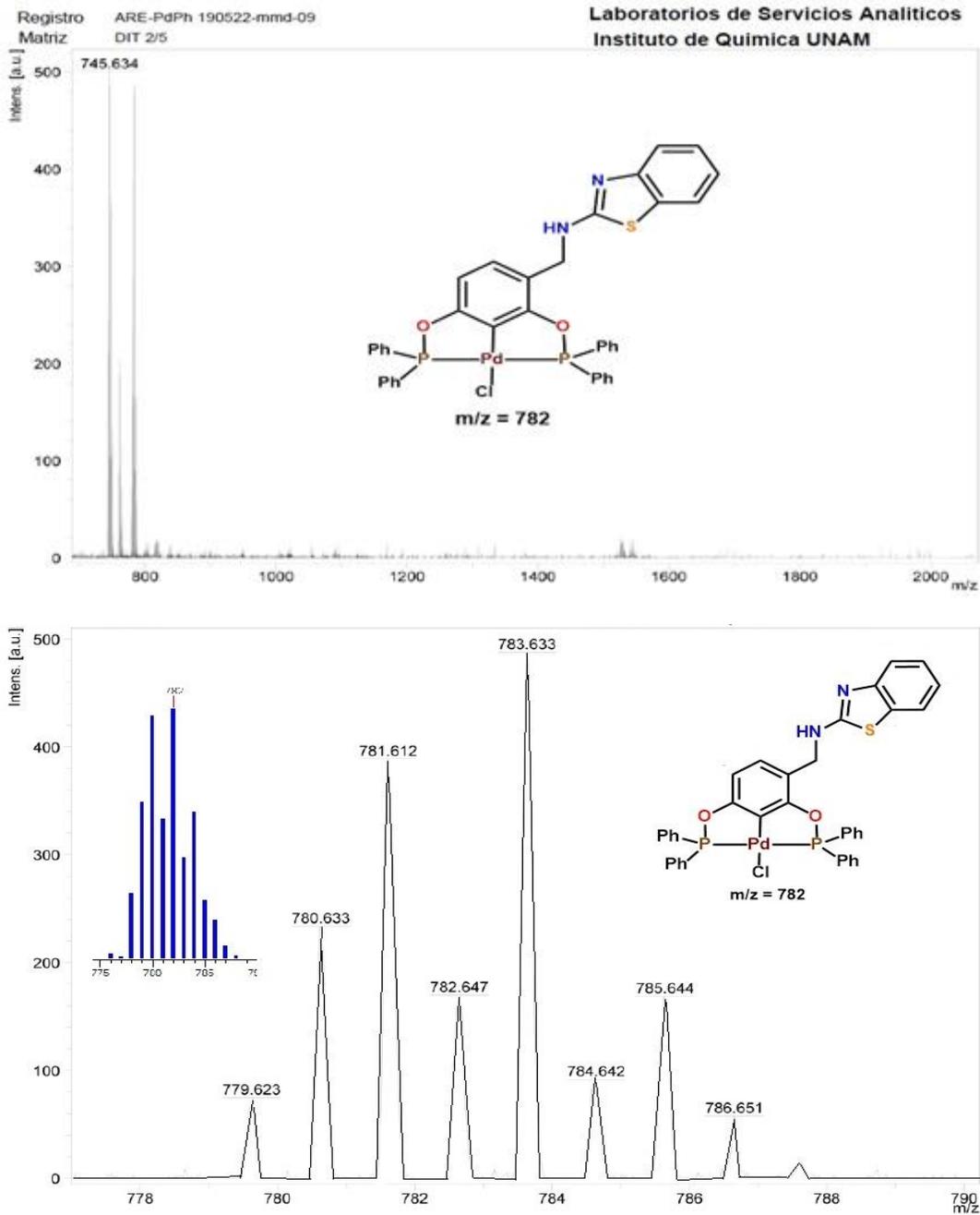


Figura 40. Espectro EM-MALDI-TOF de 5

Estudio de difracción de rayos X de monocristal del compuesto 2

Se obtuvieron cristales adecuados correspondientes al compuesto 2, la cristalización se llevó a cabo por evaporación lenta de una disolución de hexano/acetato de etilo. Los cristales que se obtuvieron fueron de color amarillo, algunos de los datos obtenidos por su estudio de difracción de rayos X en monocristal se describen en las tablas 8 y 8.1.

Tabla 8. Datos cristalográficos del compuesto 2.

<i>Formula</i>	C ₂₆ H ₃₇ Cl N ₂ Ni O ₂
	P ₂ S
<i>Peso Molecular</i>	597.73
<i>Sistema cristalino</i>	monoclínico
<i>Grupo Espacial</i>	P2 ₁ /c
<i>Datos de celda</i>	
<i>a (Å)</i>	21.6806(8)
<i>b (Å)</i>	17.8518(7)
<i>c (Å)</i>	15.5589(5)
<i>α (°)</i>	90
<i>β (°)</i>	98.6634(12)
<i>γ (°)</i>	90
<i>V (Å³)</i>	5953.2(4)
<i>Z</i>	8
<i>δ_{calc} (g/cm³)</i>	1.334
<i>Temperatura (K)</i>	298(2)
<i>R(%)</i>	8.18

Tabla 8.1 Tabla de ángulos y longitud de enlaces representativos de **2**.

Longitud de enlaces [Å]		Ángulos de enlace [°]	
Ni(1)-C(2)	1.866(4)	C(2)-Ni(1)-P(2)	82.49(15)
Ni(1)-P(1)	2.1545(15)	C(2)-Ni(1)-P(1)	82.16(15)
Ni(1)-P(2)	2.1524(14)	P(2)-Ni(1)-P(1)	164.65(6)
Ni(1)-Cl(1)	2.1788(15)	C(32)-Ni(2)-P(4)	82.45(15)
Ni(2)-C(32)	1.874(5)	C(32)-Ni(2)-P(3)	81.84(15)
Ni(2)-P(3)	2.1517(15)	P(4)-Ni(2)-P(3)	163.17(6)
Ni(2)-P(4)	2.1476(14)		
Ni(2)-Cl(2)	2.1975(15)		

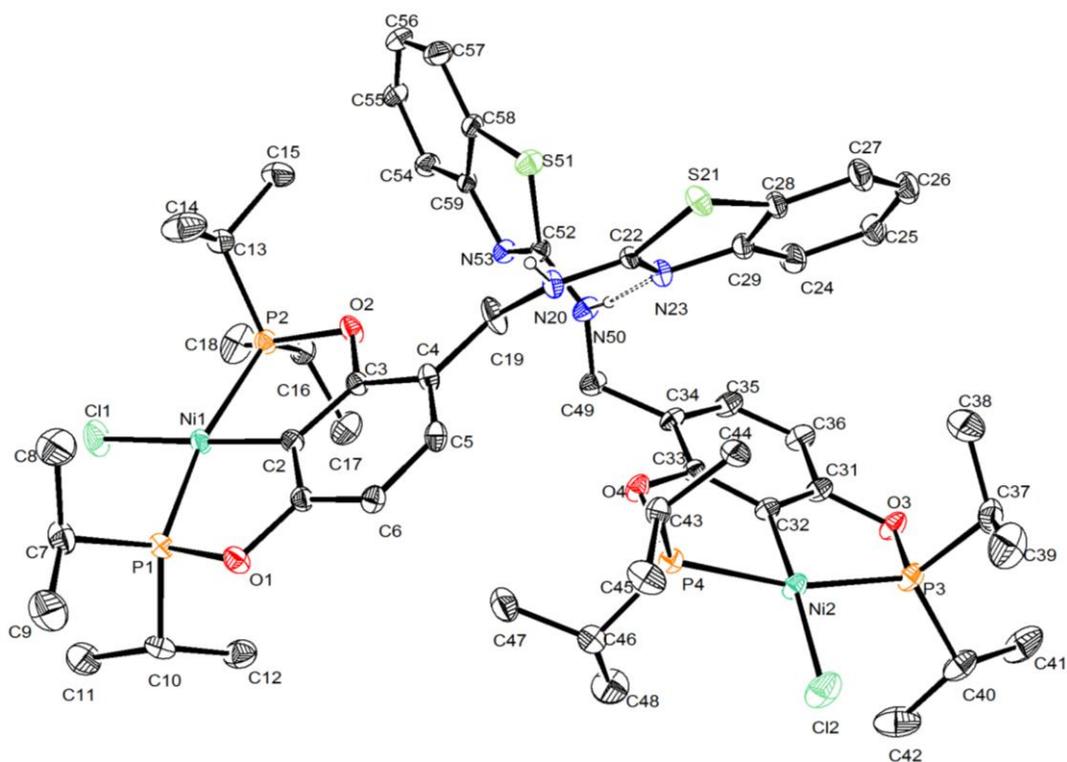


Figura 41. Estructura molecular del compuesto **2**

El compuesto **2** cristalizó en un sistema monoclinico ($P2_1/c$) con un par de moléculas en la unidad asimétrica, la estructura molecular se presenta en la figura 41 donde se omitieron los átomos de hidrogeno por claridad. El átomo metálico Ni(II) presenta un número de coordinación de cuatro con una geometría cuadrado plana distorsionada. El centro metálico se encuentra rodeado por el fosfinito derivado del compuesto **1** que se une de modo tridentado con distancias promedio de enlace Ni-C de 1.87 Å y Ni-P de 2.152 Å, además ángulos C-Ni-P de 82.235°. También resultan apreciables interacciones por puente de hidrogeno entre el átomo de nitrógeno denominado como N23 y el átomo de hidrogeno H50 con una longitud de 2.130 Å así como también entre N53 y H20 con una longitud de 2.154 Å, pertenecientes a los átomos de hidrogeno del fragmento amino y los átomos de nitrógeno pertenecientes al fragmento benzotiazol.

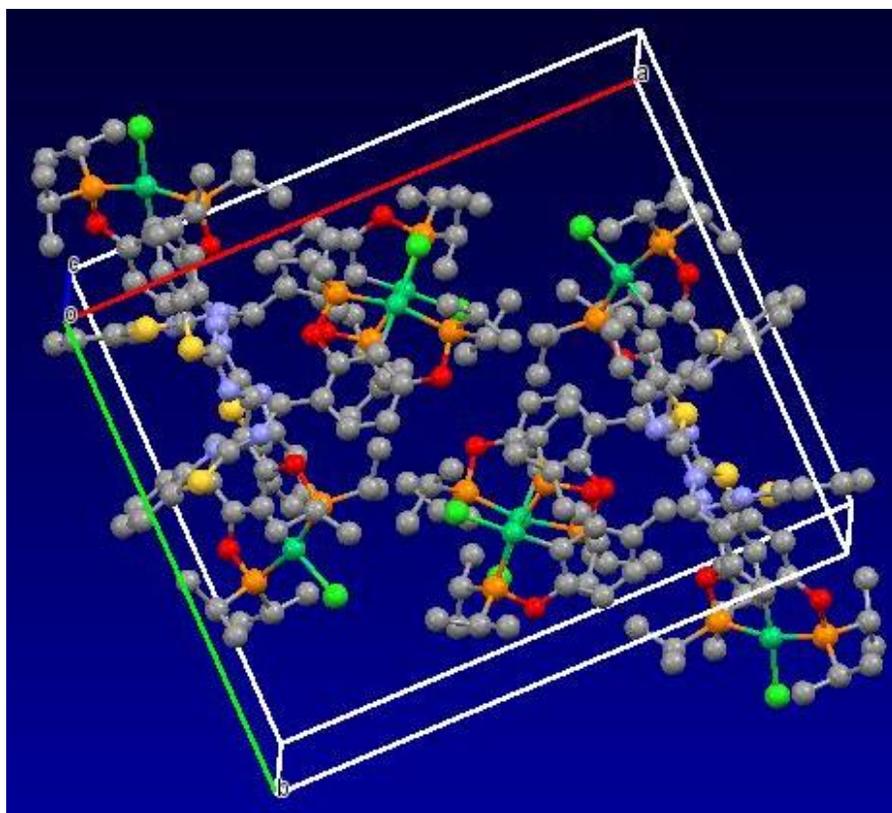


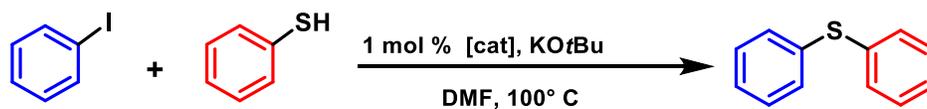
Figura 42. Empaquetamiento cristalino del compuesto 2

Evaluación Catalítica de los compuestos **2** y **3** en reacciones de acoplamiento C-S.

Se evaluó la actividad catalítica de los compuestos **2** y **3** en la reacción de acoplamiento C-S. Ambos compuestos fueron inicialmente evaluados en la reacción de acoplamiento entre iodobenceno y tiofenol usando KO t Bu como base y una carga catalítica de 1 mol %, la reacción se lleva a cabo en DMF como disolvente por 20 horas a una temperatura de 100 °C. La tabla 9 muestra los resultados obtenidos, donde el complejo **2** exhibió la mayor actividad catalítica, con una conversión a difenil sulfuro del 97%, mientras que la conversión proporcionada por el compuesto **3** fue del 94%.

Una vez que se optimizaron las condiciones de reacción, decidimos explorar la selectividad para un grupo de diferentes tioles, el catalizador **2** exhibió de buena a moderada actividad en las diferentes reacciones como se muestra en la tabla 10, lamentablemente debido a las circunstancias vividas por la pandemia no fue posible la evaluación completa con los diferentes sustratos tiol disponibles, pese a ello reportamos que ambos compuestos derivados de níquel fueron capaces de llevar a cabo acoplamientos C-S a condiciones moderadas y con una baja carga catalítica.

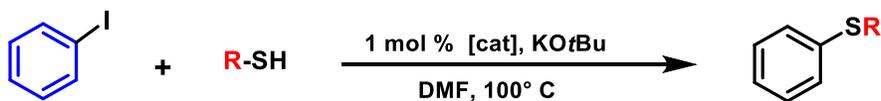
Tabla 9. Porcentajes de conversión para la reacción de acoplamiento C-S catalizada por los compuestos **2** y **3**.

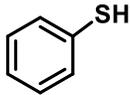
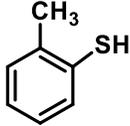
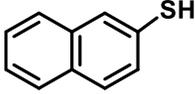


Entrada	Catalizador	Base	Conversión (%)
1	2	KO t Bu	97
2	3	KO t Bu	94

1. La reacción se llevó a cabo con iodobenceno (1.0 mmol), tiofenol (1.0 mmol), base (1.0 mmol) y catalizador (1 mol %) en DMF (2 mL) por 20 horas a 100 °C.
2. El porcentaje de conversión fue obtenido por GC-MS y es el promedio de dos experimentos.

Tabla 10. Acoplamiento C-S entre iodobenceno y diferentes tioles usando **2** como catalizador.



Entrada	Substrato	Conversión (%)
1		97
2		95
3		17

1. La reacción se llevó a cabo con iodobenceno (1.0 mmol), tiol (1.0 mmol), KOtBu (1.0 mmol) y catalizador (1 mol %) en DMF (2 mL) por 20 horas a 100 °C.
2. El porcentaje de conversión fue obtenido por GC-MS y es el promedio de dos experimentos.

Evaluación catalítica de los compuestos **4** y **5** en la reacción de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura

Se evaluó la actividad catalítica de los compuestos **4** y **5** en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura. Ambos compuestos fueron inicialmente evaluados en la reacción entre bromo benceno y ácido fenil borónico usando K_2CO_3 como base y una carga catalítica de 1 mol %, la reacción se lleva a cabo en DMF como disolvente por 8 horas a una temperatura de 100 °C. La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos, donde el compuesto **5** exhibió la mayor actividad catalítica, con una conversión a bifenilo del 90%, mientras que la conversión proporcionada por el compuesto **4** fue del 77%.

Con el objetivo de optimizar las condiciones de reacción, se procedió a evaluar diferentes bases manteniendo al compuesto **5** como catalizador. Como se puede ver en la tabla 11, el

uso de K_2CO_3 exhibió la mejor conversión a bifenilo. Una vez que se optimizaron las condiciones, decidimos explorar la selectividad para bromobencenos con diferentes grupos sustituyentes, el catalizador **5** exhibió de buena a moderada actividad en las diferentes reacciones, como se esperaba, las conversiones más altas se obtuvieron usando sustratos con grupos de electro atractores mientras que las conversiones más bajas se obtuvieron con los sustratos con sustituyentes donadores de electrones, con una marcada tendencia: $NH_2 < OH < CH_3 < H < COH < CN < NO_2$ como se muestra en la tabla 12.

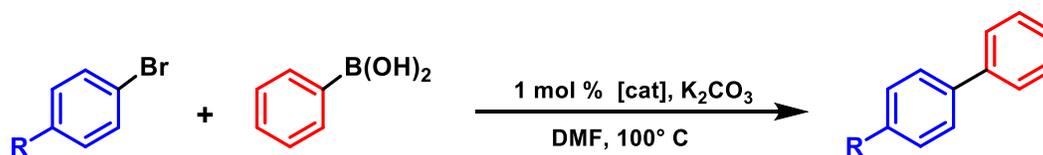
Tabla 11. Efecto de diferentes bases en acoplamientos Suzuki-Miyaura catalizados por los complejos **2** y **3**.



Entrada	Catalizador	Base	Conversión (%)
1	4	K_2CO_3	77
2	5	K_2CO_3	90
3	5	Na_2CO_3	86
4	5	Cs_2CO_3	58
5	5	Li_2CO_3	24
6	5	$NaOH$	60

1. La reacción se llevó a cabo con bromobenceno (1.0 mmol), ácido fenil borónico (1.5 mmol), base (2.5 mmol) y catalizador (1 mol %) en DMF (2 mL) por 8 horas a 100 °C.
2. El porcentaje de conversión fue obtenido por GC-MS y es el promedio de dos experimentos.

Tabla 12. Acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura de ácido fenil borónico y halogenuro de arilo usando **5** como catalizador.



Entrada	Substrato	Conversión (%)
1		64
2		78
3		80
4		90
5		99
6		99
7		99

1. La reacción se llevó a cabo con bromobenceno (1.0 mmol), ácido fenil borónico (1.5 mmol), K₂CO₃ (2.5 mmol) y catalizador (1 mol %) en DMF (2 mL) por 8 horas a 100 °C.
2. El porcentaje de conversión fue obtenido por GC-MS y es el promedio de dos experimentos.

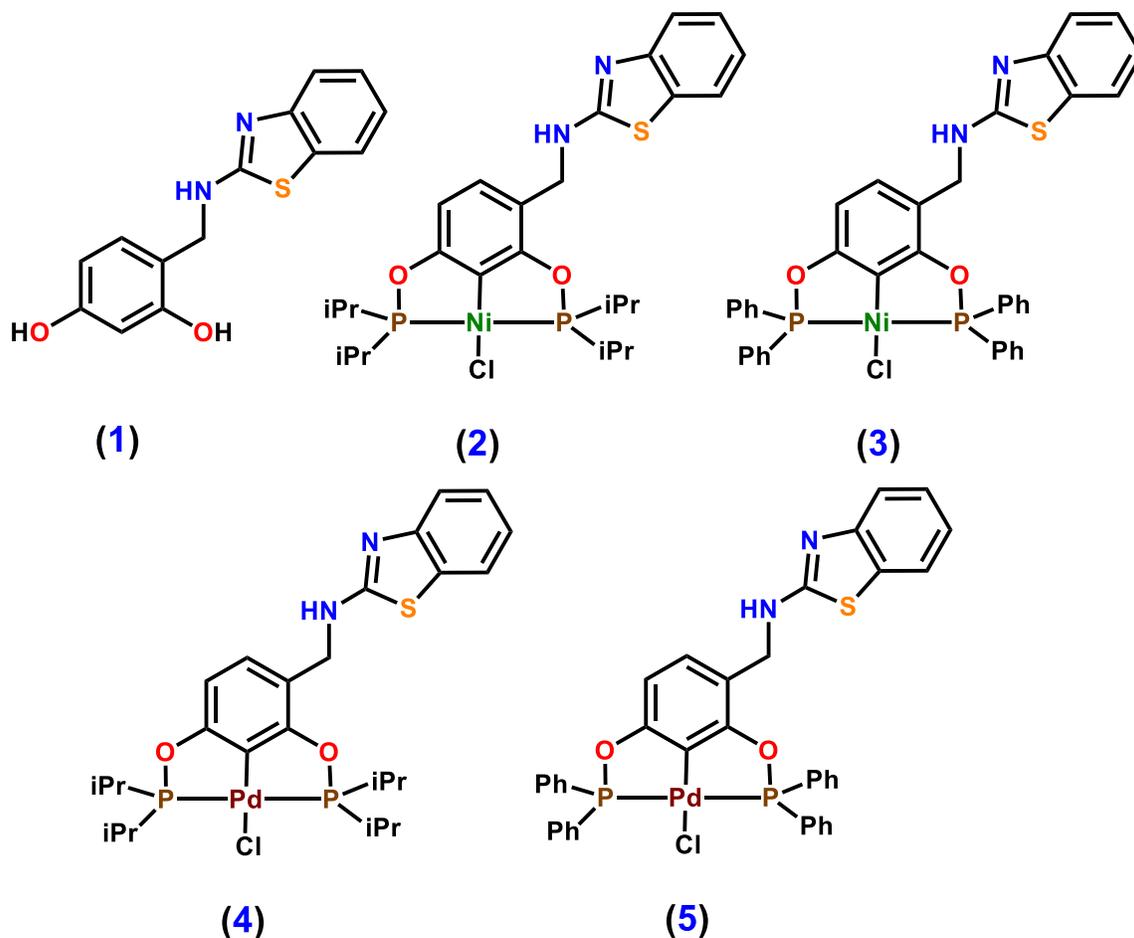
Evaluación citotóxica para los compuestos 1-5.

Con base en los antecedentes reportados acerca de las diferentes actividades biológicas que pueden desempeñar los compuestos en cuya estructura se encuentran aminobenzotiazoles así como las recientes investigaciones con respecto a la actividad antiprolífrica reportada por parte de los compuestos tipo pinza, se decidió realizar un ensayo para evaluar la actividad citotóxica de los cinco compuestos sintetizados **1-5**, tomando en cuenta que el primero corresponde solo a un compuesto netamente orgánico (**1**) mientras que los demás son los derivados pinza POCOP tanto de níquel (**2, 3**) como de paladio (**4, 5**).

El ensayo fue un screening primario utilizando soluciones de los compuestos correspondientes con una concentración 25 μ M usando DMSO como vehículo.

Se utilizaron las siguientes líneas celulares para llevar a cabo la prueba: glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU) y línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS-7). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 13 y en el gráfico 1.

Tabla 13. Resultados de estudios citotóxicos de **1 - 5** en diferentes líneas celulares a una concentración 25 μ M.



Compuesto	% de inhibición del crecimiento						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
1	NC	NC	35.4	13.6	NC	5.7	27.9
2	100	100	100	100	100	100	100
3	1.6	NC	8.5	2.5	100	NC	NC
4	100	100	80.8	100	100	100	100
5	NC	NC	3.8	6.8	NC	NC	NC

*Glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15),mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1) y línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS-7) No citotóxica (NC).

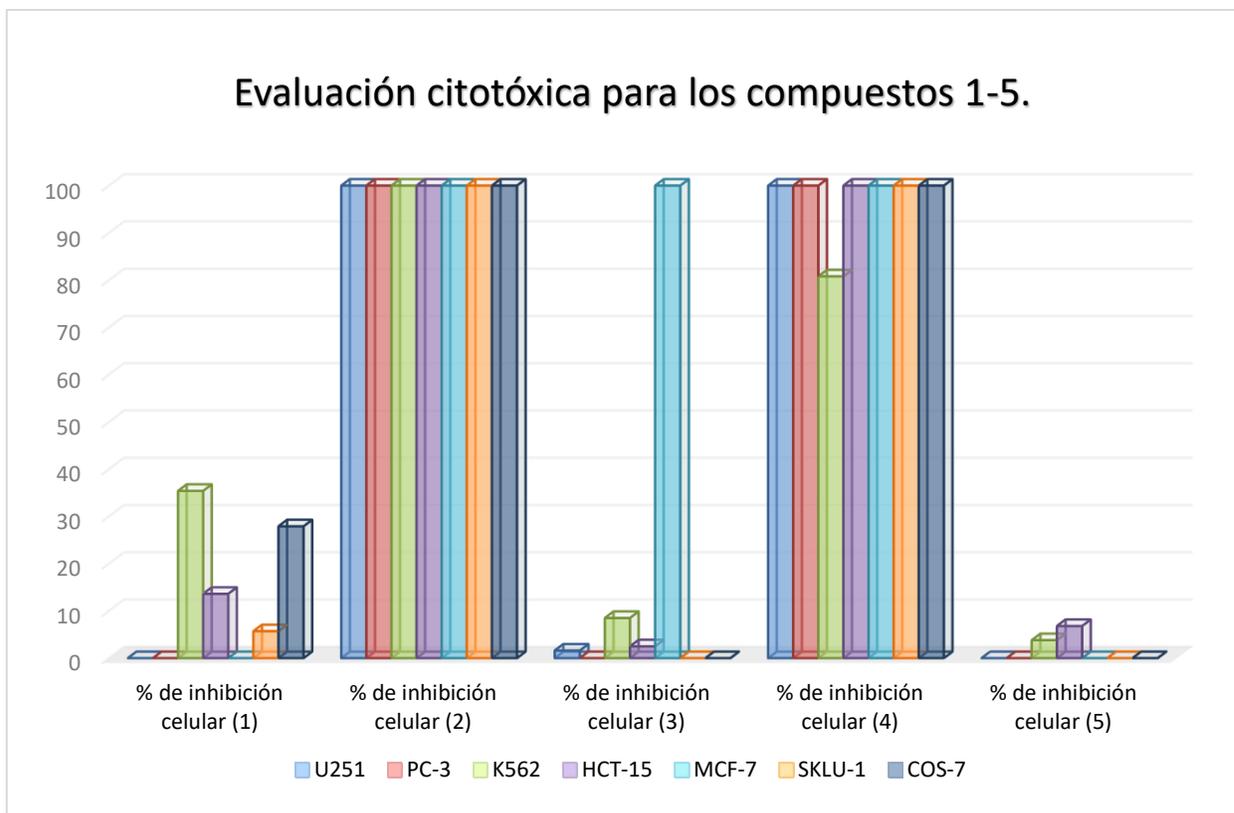


Grafico 1. Evaluación citotóxica compuestos **1-5** a 25 μ M.

Con base en los resultados obtenidos se puede deducir que el compuesto **1** por si solo mostro actividad citotóxica, en el que destaca un porcentaje de inhibición moderado para la línea celular de leucemia (K562) así como un porcentaje de inhibición bajo para las líneas celulares de colon (HCT-15) y pulmón (SKLU), demostrando que **1** tiene una ligera selectividad como agente antiprolífico frente a la línea celular K562.

Para el caso del compuesto **2** fue notable un incremento en la citotoxicidad debido a la inclusión del centro metálico de níquel en cuanto al compuesto **1**, ya que se lograron porcentajes de inhibición del 100% en todas de las líneas celulares.

El compuesto **3** resulto de gran interés debido a los resultados obtenidos, en comparación de **1** el compuesto **3** exhibió menores porcentajes de inhibición en las líneas celulares de leucemia (K562) y colon (HCT-15), sin embargo se obtuvieron resultados de una alta inhibición para la línea celular de mama (MCF-7) y no solo eso sino que resulto relativamente no citotóxico frente a la línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS-7) demostrando una amplia selectividad por la línea celular MCF-7.

El cáncer de mama se produce en el epitelio de la glándula mamaria mediante la aparición de tumores malignos, es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de los países menos desarrollados y ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón en los países desarrollados [79], por lo tanto, encontrar métodos terapéuticos más seguros y efectivos para el manejo del cáncer de mama es una demanda clínica urgente hoy en día. Con base en lo anterior el compuesto **5** se convierte en un candidato interesante para posteriores estudios en cuanto a su comportamiento antiprolífico en la línea celular de mama MCF-7 debido a los porcentajes de inhibición obtenidos en el screening primario, además de marcar una tendencia con respecto a la selectividad mostrada por los compuestos de níquel con ligantes tipo fosfina con sustituyentes fenilo como agentes antiprolíficos para la línea celular de mama MCF-7.

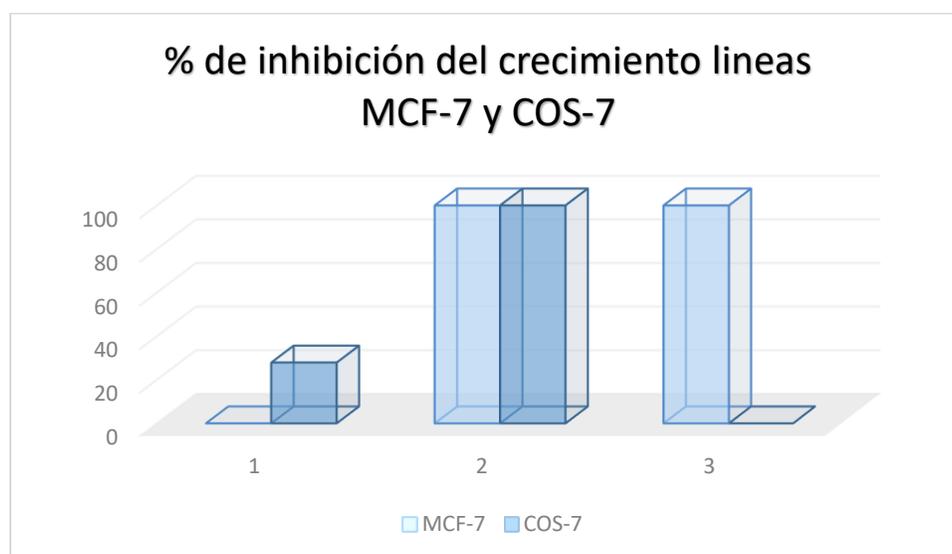


Gráfico 2. % de inhibición línea celular MCF-7 y COS-7 de los compuestos **1-3**.

Para el caso de los compuestos derivados de paladio, el compuesto **4** fue notable un incremento en la citotoxicidad con respecto a **1**, ya que se lograron porcentajes de inhibición del 100% en la mayoría de las líneas celulares, con excepción para la línea celular de leucemia (K562) en la que mostro un porcentaje de inhibición del 80.8%. Por último los resultados del compuesto **5** mostraron los menores porcentajes de inhibición de entre todos

los compuestos, en los que solo destacan porcentajes bajos de inhibición para las líneas celulares de leucemia (K562) y colon (HCT-15).

Un análisis general de los datos para los derivados de paladio sugiere que los compuesto **4** y **5** mostraron actividad citotóxica en variados porcentajes de inhibición para diferentes líneas celulares, destacando que para el compuesto **4** la actividad citotóxica se vio aumentada con la presencia del átomo de paladio, mientras que para **5** los porcentajes disminuyeron con la inclusión de centro metálico. Resultan de interés los porcentajes de inhibición para la línea celular leucemia K562 (grafico 2) el cual es el décimo tipo de cáncer más común en el mundo, además de ser una enfermedad con resistencia a múltiples fármacos por lo que es de gran interés buscar agentes antitumorales novedosos y efectivos que reviertan dicha situación ^[80, 81, 82], por lo que, tanto el compuesto **1** (el cual mostro una ligera selectividad frente a esta línea celular) y el compuesto **2** se convierten en candidatos para posteriores estudios debido a los porcentajes de inhibición obtenidos para la línea celular K562.

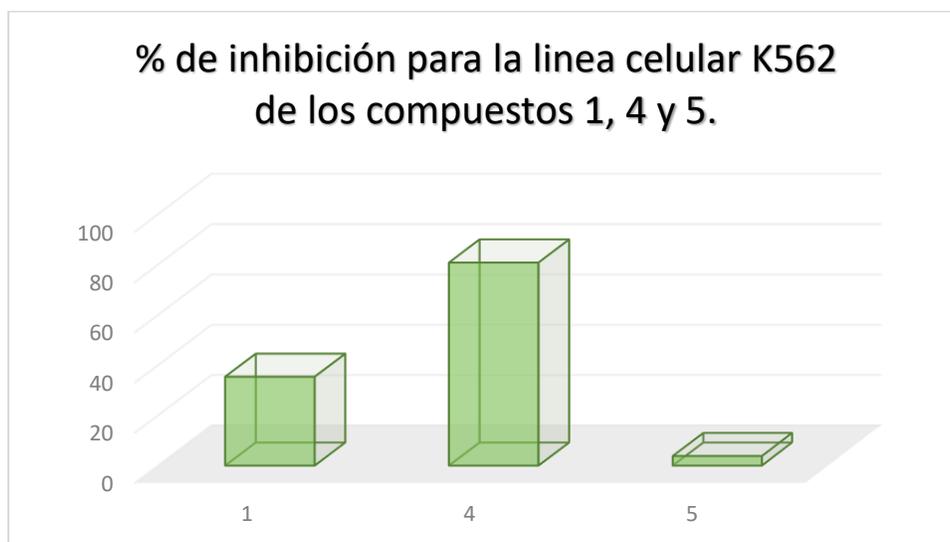


Grafico 3. % de inhibición línea celular K562 de los compuestos **1, 4 y 5**.

Para finalizar, observamos que los porcentajes de inhibición celular se incrementaron significativamente en los compuestos con centro metálico, tanto níquel como paladio (con excepción del compuesto **5**) en comparación con el compuesto meramente orgánico **1**, así como también destacar que los compuestos derivados de fosfinito con sustituyentes isopropilo exhibieron mayores porcentajes de inhibición en todas las líneas celulares en comparación con los compuestos de fosfinito con sustituyentes fenilo.

Conclusiones

Se logró la síntesis y caracterización de un ligante derivado de la reacción entre 2,4-dihidroxibenzaldehído y 2-aminobenzotiazol denominado como compuesto **1** con éxito, también se llevó a cabo la síntesis de una serie de compuestos tipo pinza no simétricos POCOP derivados de níquel y paladio.

Se realizaron las síntesis de los derivados de níquel (II) (**2** y **3**) mediante una reacción estándar de compuestos POCOP, los compuestos fueron caracterizados para posteriormente ser evaluados como catalizadores en la reacción de acoplamiento C-S de Migita, donde el compuesto **2** exhibió los mejores porcentajes de conversión a condiciones de reacción moderadas por lo que fue el candidato para realizar pruebas catalíticas con diferentes tioles como sustratos, mostrando de buenos a moderados rendimientos. También se destaca la obtención de un cristal adecuado para poder llevar a cabo el análisis por difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **2** el cual cristalizó en un sistema monoclinico ($P2_{1/c}$) con un par de moléculas en la unidad asimétrica donde el centro metálico de Ni(II) presenta un número de coordinación de cuatro con una geometría cuadrado plana distorsionada además se observó interacción por puentes de hidrogeno por parte del fragmento aminobenzotiazol.

Mediante una reacción de plantilla se logró obtener los compuestos derivados de paladio (II) (**4** y **5**) los cuales fueron caracterizados para posteriormente ser evaluados como catalizadores en la reacción de acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki-Miyaura en donde el complejo **5** mostró la mayor actividad catalítica, además este compuesto mostró una gran selectividad y tolerancia a grupos funcionales como amina, aldehído, hidroxilo, entre otros, con un buen porcentaje de conversión en condiciones moderadas.

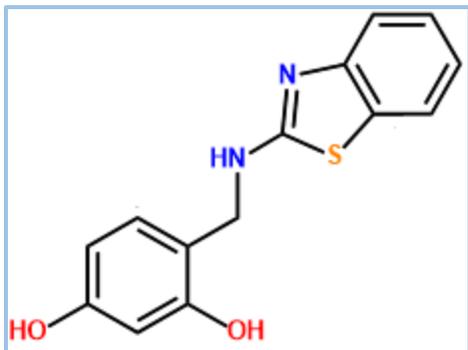
Para todos los compuestos sintetizados **1** - **5** se evaluó su actividad citotóxica en diferentes líneas celulares todos los compuestos mostraron inhibición de crecimiento, en donde destacó el compuesto **5** con un porcentaje de inhibición del 100% en la línea celular MCF-7 además de mostrar ser relativamente no citotóxico frente a la línea no cancerosa de riñón de mono COS-7 demostrando una amplia selectividad, convirtiéndose en un candidato para un mayor estudio en cuanto a su actividad antiproliférica bajo esta línea celular MCF-7, también se

destaca lo observado con el compuesto **1** ya que exhibió ligeramente mayor porcentaje de inhibición en la línea celular de leucemia (K562) con respecto a línea celular de riñón de mono no cancerosa (COS7), además también se observaron porcentajes de inhibición bajos en las líneas celulares de leucemia (K562) y colon (HCT-15) demostrando que por sí solo el fragmento orgánico con aminobenzotiazol muestra actividad citotóxica. Finalmente se destaca el compuesto **4** con un porcentaje de inhibición del 80.8% en la línea celular de leucemia (K562), pese a no mostrar una amplia selectividad este también puede convertirse en un candidato para un mayor estudio como agente citotóxico bajo esta línea celular.

En síntesis se lograron obtener diferentes compuestos tipo pinza no simétricos POCOP derivado de Ni(II) y Pd(II) con un sustituyente 2-aminobenzotiazol, en todos los compuestos metálicos fue posible corroborar sus propiedades características de como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C y C-S, pero también fue posible corroborar las propiedades biológicas como agentes citotóxicos en diferentes líneas celulares de todos los compuestos sintetizados, cabe mencionar que parte de este trabajo de tesis ya ha sido publicado en el artículo intitulado *"Synthesis and characterization of non-symmetric Pd(II)ePOCOP pincer compounds including a meta-(2-aminobenzothiazole) fragment"* cuya portada se encuentra en los anexos.

Parte experimental

Síntesis de (1).



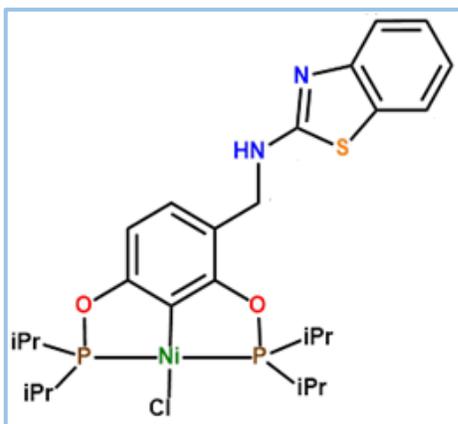
Una solución de 2,4-dihidroxibenzaldehído (500 mg, 3.6 mmol) y 2-aminobenzotiazol (557 mg, 3.6 mmol) en etanol fue irradiada con microondas (150 W) y calentada a 76 °C durante 15 min. Después de ese tiempo, todos los disolventes fueron removidos a alto vacío. El sólido crudo fue utilizado para el siguiente paso de reacción sin purificación. Una solución del

producto crudo y NaBH₄ (570 mg, 14.4 mmol) que fue añadido lentamente en metanol fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. Pasado el tiempo de reacción la solución fue concentrada y se le agregaron 20 mL de salmuera. La mezcla se mantuvo en agitación por 5 min más. Después, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, la solución fue filtrada y posteriormente se le hizo pasar por una columna de sílice gel para su purificación, al final el disolvente fue removido por alto vacío.

El producto fue obtenido como un sólido blanco. Rendimiento: 688 mg (70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 4.38 (s, 2H, CH₂NH), 6.21 (d, ³J_{H-H} = 7.69 Hz, 1H, CHAr), 6.31 (s, 1H, CHAr), 6.98 (s, 1H, CHAr), 7.02 (d, ³J_{H-H} = 7.69 Hz, 1H, CHAr), 7.22 (t, ³J_{H-H} = 7.46 Hz, 1H, CHAr), 7.38 (d, ³J_{H-H} = 7.46 Hz, 1H, CHAr), 7.65 (d, ³J_{H-H} = 7.46 Hz, 1H, CHAr), 8.27 (s, 1H, NH). RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, DMSO-d₆): 166.4 (S-C-N₂H), 157.8 (O-CAr), 156.2 (O-CAr), 152.1 (N-CAr), 130.9 (S-CAr), 130.2 (CHAr), 125.6 (CHAr), 120.98 (CHAr), 120.91 (CHAr), 117.8 (CHAr), 115.4 (CH₂-CAr), 106.2 (CHAr), 102.7 (CHAr), 42.6 (NH-CH₂). p.f. 170–172 °C. EM-DART: *m/z* 273. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₂N₂O₂S₁ (272.32 g mol⁻¹) C, 61.75; H, 4.44; N, 10.29; S, 11.77; Encontrado: C, 61.72, H, 4.37, N, 10.18; S 11.63.

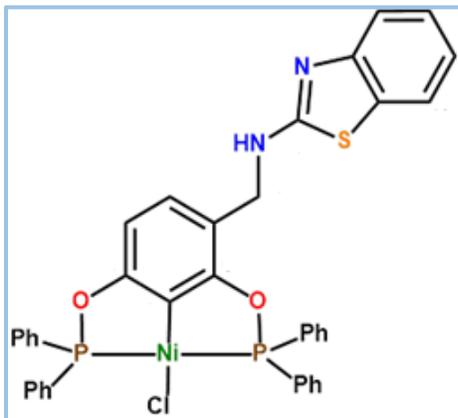
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos (2) y (3).

Una solución del compuesto (1) (100 mg, 0.37 mmol), la correspondiente CIPR₂ (0.12 mL (2), 0.16 mL (3), 0.74 mmol) y DMAP (90 mg, 0.74 mmol) en THF se deja en agitación por 18 h. bajo atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, el disolvente es removido con alto vacío, el sólido crudo es diluido en tolueno seco dejando la mezcla en agitación por 15 min. Después, la solución es filtrada y trasvasada bajo atmosfera de nitrógeno, realizado lo anterior se agregó [NiCl₂] (60 mg, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo por 24 h. La solución resultante se lleva a temperatura ambiente y el disolvente es removido con alto vacío. Los sólidos crudos fueron purificados por columna cromatografica usando una mezcla de hexano/acetato de etilo para el caso del compuesto (2) y diclorometano para el compuesto (3).



Compuesto (2). El producto fue obtenido como un sólido amarillo. Rendimiento: 55 mg (50 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.26 - 1.47 (m, 24H, CH₃CH), 2.40 (m, 4H, CHCH₃), 4.51 (s, 2H, CH₂NH), 6.38 (d, ³J_{H-H} = 7.81 Hz, 1H, CHAr), 7.00 (d, ³J_{H-H} = 7.81 Hz, 1H, CHAr), 7.06 (t, ³J_{H-H} = 7.72 Hz, 1H, CHAr), 7.26 (t, ³J_{H-H} = 7.72 Hz, 1H, CHAr), 7.47 (d, ³J_{H-H} = 7.72 Hz, 1H, CHAr), 7.56 (d, ³J_{H-H} = 7.72 Hz, 1H, CHAr).

RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, CDCl₃): 168.8 (O-CAr), 167.4 (S-C-N₂H), 166.6 (O-CAr), 152.6 (N-CAr), 130.6 (CAr-Ni), 129.1 (S-CAr), 126.0 (CHAr), 126.0 (CHAr), 121.6 (CHAr), 120.9 (CHAr), 119.0 (CHAr), 114.6 (CH₂-CAr), 105.5 (CHAr), 45.7 (NH-CH₂), 28.0 (CH-(CH₃)₂), 17.6 (CH₃-CH). RMN ³¹P {¹H} (122 MHz, CDCl₃): 185.1 (d, ²J_{P-P} = 325 Hz), 187.9 (d, ²J_{P-P} = 325 Hz). p.desc. 199-201 °C. DART: m/z 597.



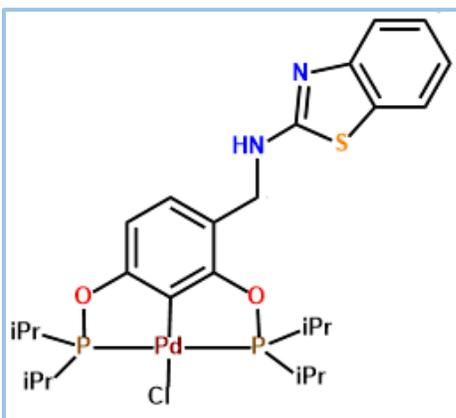
Compuesto (3). El producto fue obtenido como un sólido amarillo. Rendimiento: 100 mg (60 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4.66 (s, 2H, CH_2NH), 6.61 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.95$ Hz, 1H, CHAr), 7.07 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, CHAr), 7.16 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.95$ Hz, 1H, CHAr), 7.26 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.72$ Hz, 1H, CHAr), 7.38 – 7.55 (m, 14H, CHAr), 7.98 (m, 8H, CHAr). RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz, CDCl_3): 167.2 (S-C-N $_2$ H), 167.0 (O-CAr), 165.1 (O-CAr), 152.6 (N-CAr), 130.0 (CAr-Ni), 130.2 (S-CAr), 126.0 (CHAr), 121.6 (CHAr), 120.9 (CHAr), 119.0 (CHAr), 116.1 (CH $_2$ -CAr), 106.9 (CHAr), 45.5 (NH-CH $_2$). RMN ^{31}P { ^1H } (122 MHz, CDCl_3): 141.0 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz) y 144.3 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz). p.desc. 236-237 °C. DART: m/z 733.

Método general para la reacción de acoplamiento C-S

Una mezcla de haluro de arilo (1.0 mmol), tiol (1.0 mmol), base (1.0 mmol) y catalizador (1.0 mol %) en DMF (2 mL) fue calentada a 100°C durante 20 horas. Después, la solución fue diluida con 1,2-dicloroetano (2 mL) y filtrada. La mezcla fue analizada por cromatografía de gases (GC-MS).

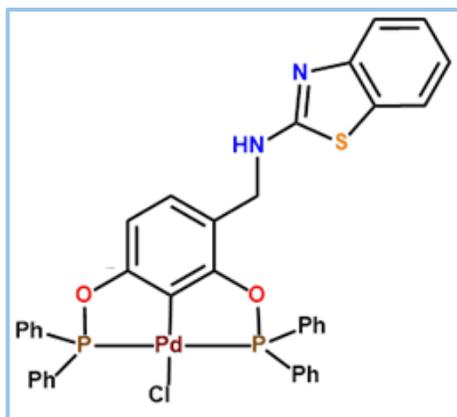
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos (4) y (5).

Una solución de $[\text{PdCl}_2]$ (50 mg, 0.28 mmol) y la correspondiente CIPR_2 (0.09 mL (4), 0.12 mL (5), 0.56 mmol) en tolueno se lleva a reflujo por 1h. Después de ese tiempo, la reacción es enfriada hasta temperatura ambiente, y una solución del compuesto (1) (77 mg, 0.28 mmol) y DMAP (75 mg, 0.62 mmol) en THF fue adicionada lentamente. Posteriormente, la mezcla de reacción se coloca a reflujo por 24 h. La solución resultante se lleva a temperatura ambiente y la mezcla de disolventes es removida con alto vacío. El sólido crudo fue purificado por columna cromatografica usando una mezcla de hexano/ acetato de etilo.



Compuesto (4). El producto fue obtenido como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg (30 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.18 - 1.49 (m, 24H, CH_3CH), 2.72 - 2.54 (m, 2H, -CH-), 2.54 - 2.33 (m, 2H, -CH-), 4.55 (s, 2H, CH_2NH), 6.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.96$ Hz, 1H, CHAr), 7.07 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.96$ Hz, 1H, CHAr), 7.24 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.15$ Hz, 1H, CHAr), 7.40 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.15$ Hz, 1H, CHAr), 7.57 (m, 2H, CHAr). RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz,

CDCl_3): 168.9 (S-C-N $_2$ H), 166.5 (O-CAr), 163.9 (O-CAr), 157.4 (N-CAr), 139.3 (CAr-Pd), 130.2 (S-CAr), 128.8 (CHAr), 128.3 (CHAr), 124.5 (CHAr), 122.1 (CHAr), 115.4 (CHAr), 111.8 (CH $_2$ -CAr), 106.6 (CHAr), 47.7 (NH-CH $_2$), 29.3 - 28.5 (m, -CH-), 17.3 (-CH $_3$), 17.2 (-CH $_3$), 17.1 (-CH $_3$), 16.7 (-CH $_3$). RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (122 MHz, CDCl_3): 188.8 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 412$ Hz), 192.8 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 412$ Hz). p.desc. 194–196 °C. EM-MALDI-TOF: m/z 645. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pd}_1\text{S}_1$ (645.47 g mol^{-1}): C, 48.38; H, 5.78; N, 4.34; S, 4.97; encontrado: C 48.27, H 5.73, N, 4.28; S 4.93.



Compuesto (5). El producto fue obtenido como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg (40 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4.55 (s, 2H, CH_2NH), 6.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.00$ Hz, 1H, CHAr), 7.03 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.00$ Hz, 1H, CHAr), 7.24 (m, 1H, CHAr), 7.36 - 7.55 (m, 16H, CHAr), 7.95 (m, 7H, CHAr). RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3): 168.5 (S-C-N $_2$ H), 164.3 (O-CAr), 162.5 (O-CAr), 158.2 (N-CAr), 139.3 (CAr-Pd), 130.2 (S-CAr),

127.8 (CHAr), 128.3 (CHAr), 120.9 (CHAr), 119 (CHAr), 111.1, (CH $_2$ -CAr), 107.8 (CHAr), 47.2 (NH-CH $_2$). RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (122 MHz, CDCl_3): 144.4 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz) y 149.4 (d, $^2J_{\text{P-P}} = 477$ Hz). p.desc. 240–242 °C. EM-MALDI-TOF: m/z 783. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{Pd}_1\text{S}_1$ (781.53 g mol^{-1}): C, 58.40; H, 3.74; N, 3.58; S, 4.10; Encontrado: C, 58.28, H, 3.73, N, 3.54; S 4.03.

Método general para la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura

Una mezcla de haluro de arilo (1.0 mmol), ácido fenil borónico (1.5 mmol), base (2.5 mmol) y catalizador (1.0 mol %) en DMF (2 mL) fue calentada a 100°C durante 8 horas. Después, la solución fue diluida con 1,2-dicloroetano (2 mL) y filtrada. La mezcla fue analizada por cromatografía de gases (GC-MS).

Anexos

Journal of Organometallic Chemistry 919 (2020) 121295

Contents lists available at ScienceDirect

 Journal of Organometallic Chemistry 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jorganchem

Note

Synthesis and characterization of non-symmetric Pd(II)–POCOP pincer compounds including a *meta*-(2-aminobenzothiazole) fragment 

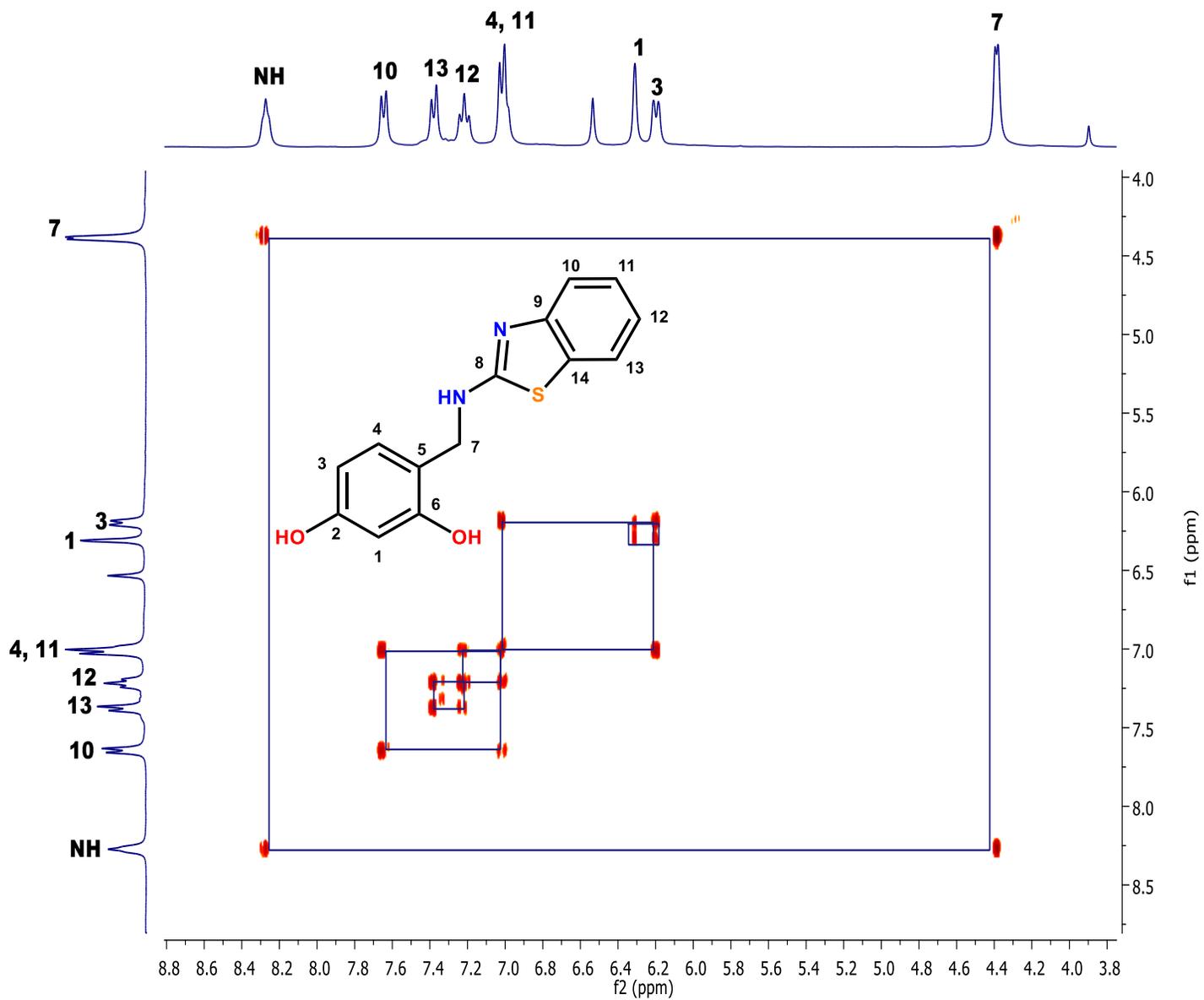
Ángel Ramos-Espinosa, Hugo Valdés, Ernesto Rufino-Felipe, David Morales-Morales*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Gudad de México, C.P.04510, Mexico

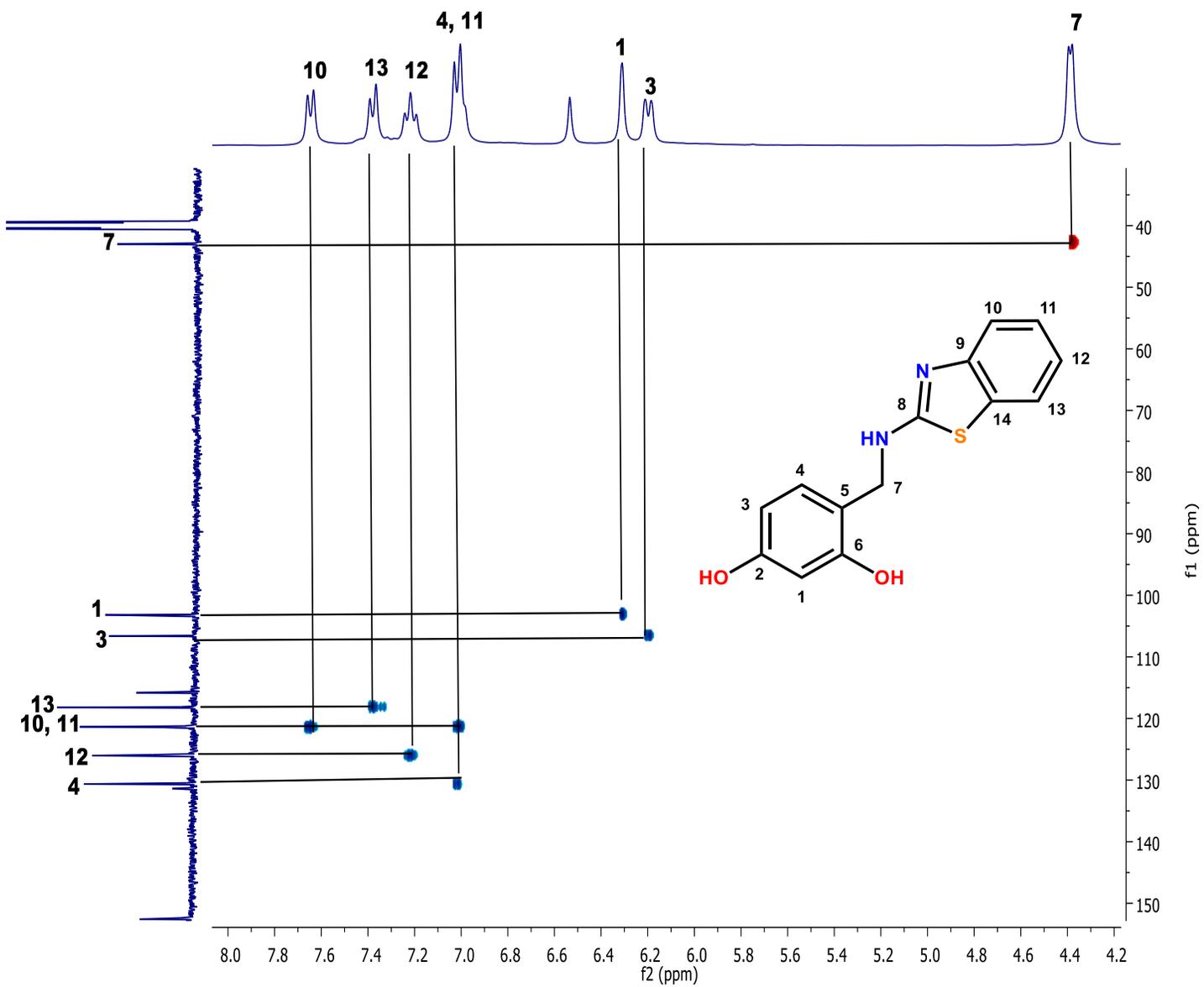
ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Article history:</i> Received 7 December 2019 Received in revised form 9 April 2020 Accepted 11 April 2020 Available online 11 May 2020</p> <p><i>Keywords:</i> Pincer complexes POCOP complexes Pd(II) complexes Suzuki-Miyaura cross-coupling C–C cross-coupling Non-symmetric pincer compounds Catalysis</p>	<p>Two non-symmetric Pd(II)–POCOP pincer compounds including a 2-aminobenzothiazole fragment at the 3-position of the main aromatic ring of the pincer were prepared and characterized. The complexes were synthesized in moderate yields from the reaction of the proligand [4-((benzo[d]thiazol-2-ylamino)methyl)benzene-1,3-diol] (1) with [PdCl₂(ClPR₂)₂] (R = <i>i</i>Pr (2), Ph (3)). Preliminary results indicate the two compounds to be efficient catalysts in Suzuki-Miyaura couplings of phenylboronic acid and several <i>para</i>-substituted bromobenzenes, being complex (3) the best catalyst.</p> <p>© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.</p>

Portada del artículo "Synthesis and characterization of non-symmetric Pd(II)-POCOP pincer compounds including a *meta*-(2-aminobenzothiazole) fragment"

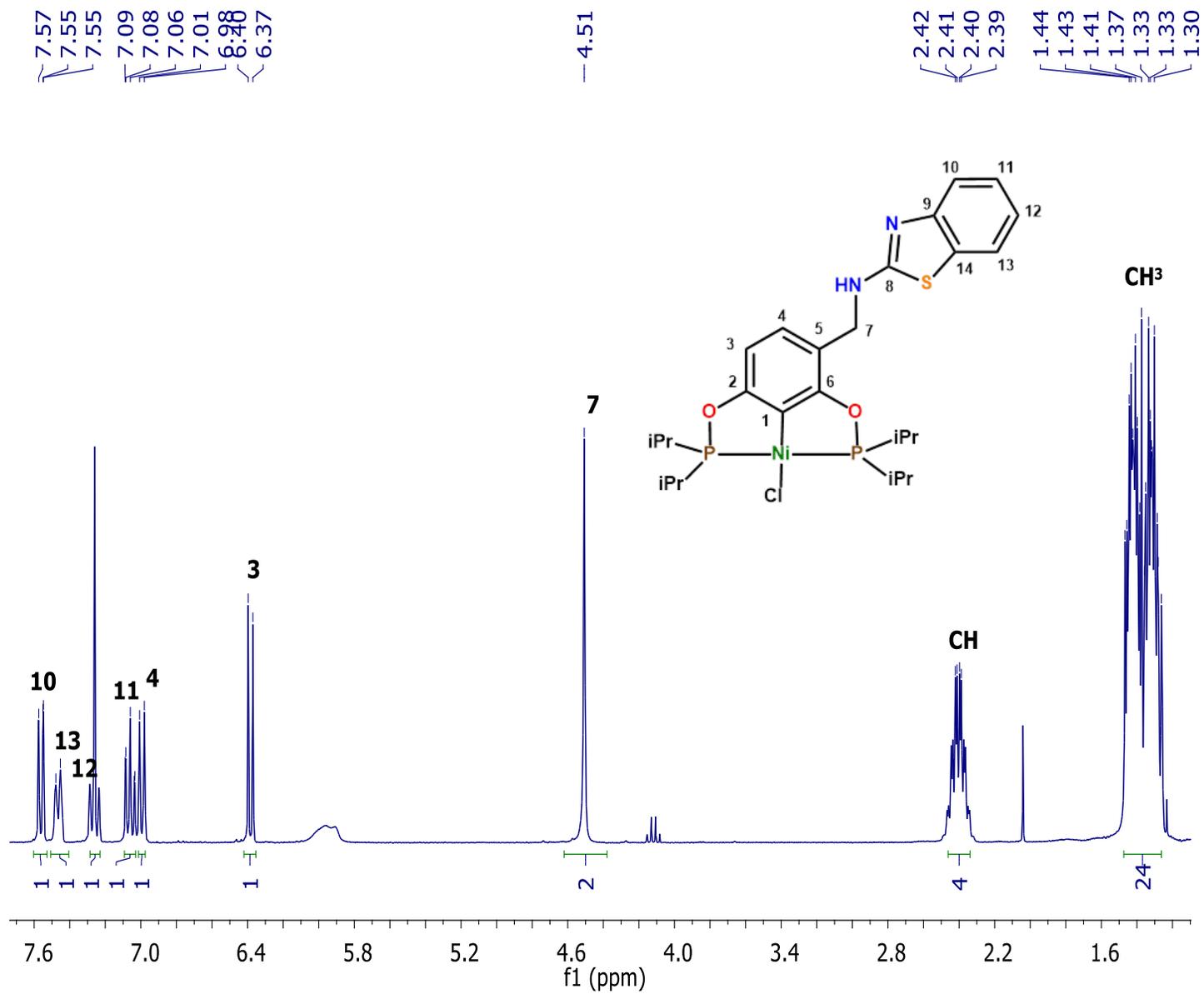
Espectro COSY de I DMSO-*d*₆ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



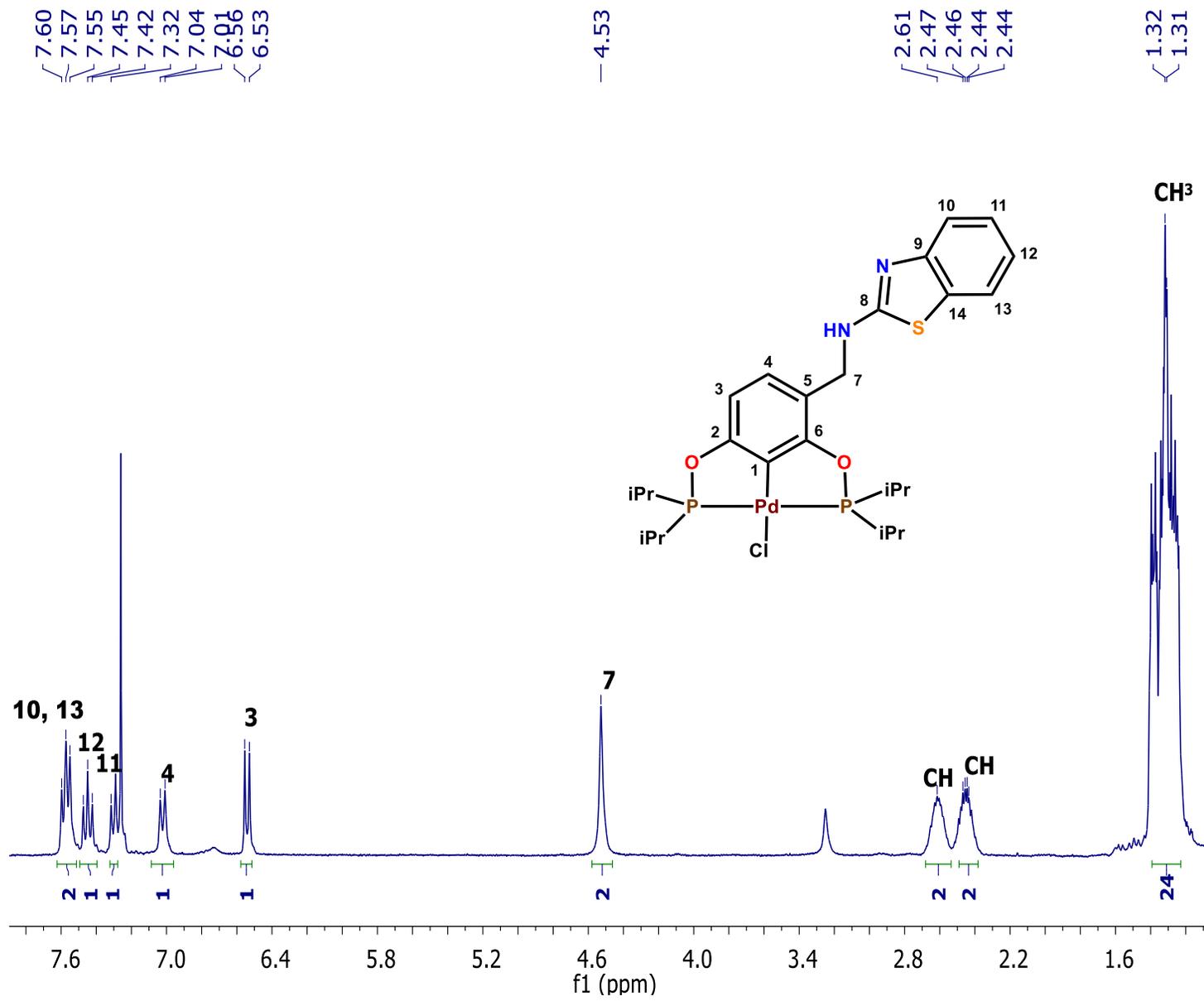
Espectro HSQC de I en DMSO-d₆ a t.a., (δ) en ppm.



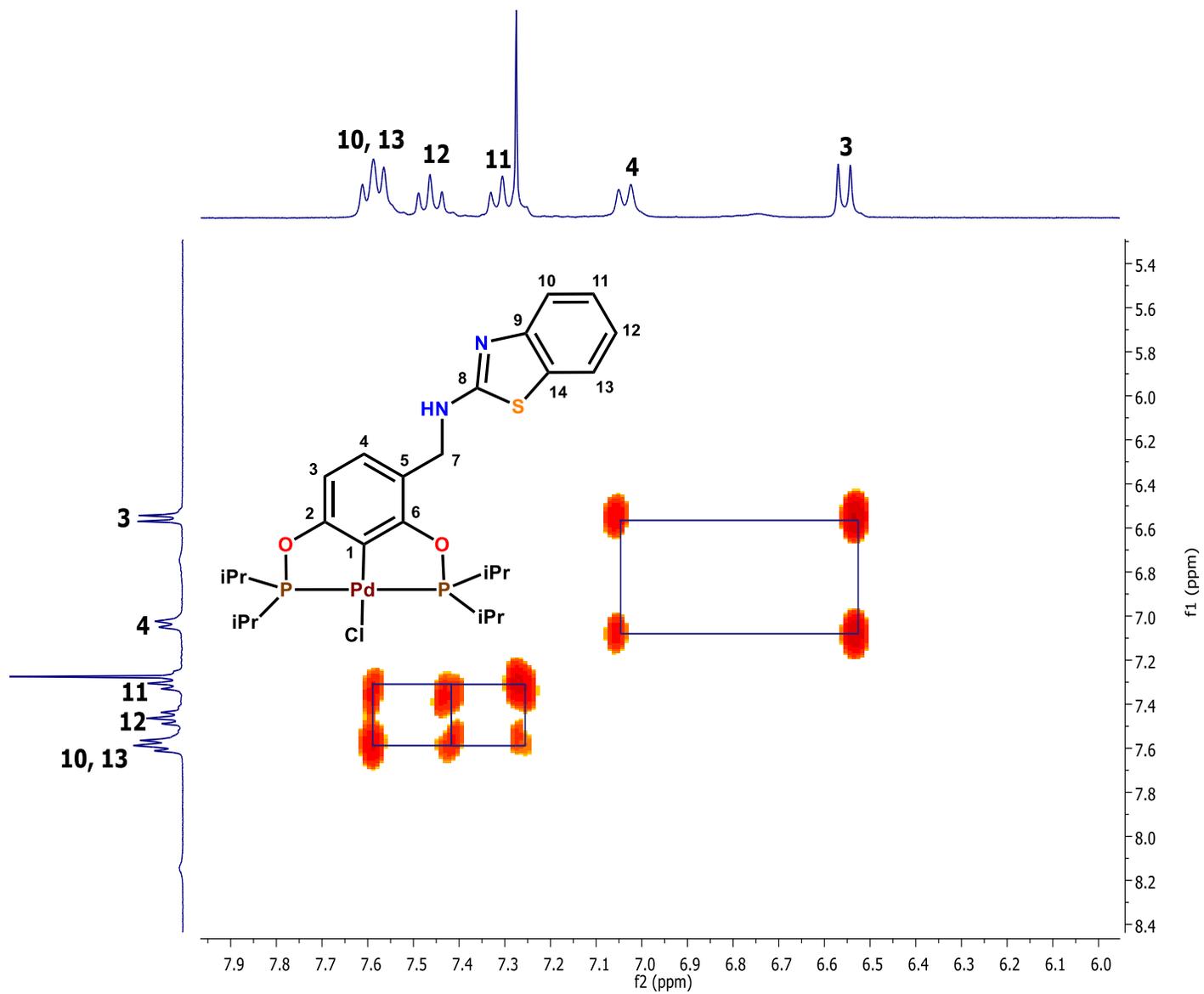
Espectro RMN de ^1H de **2**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



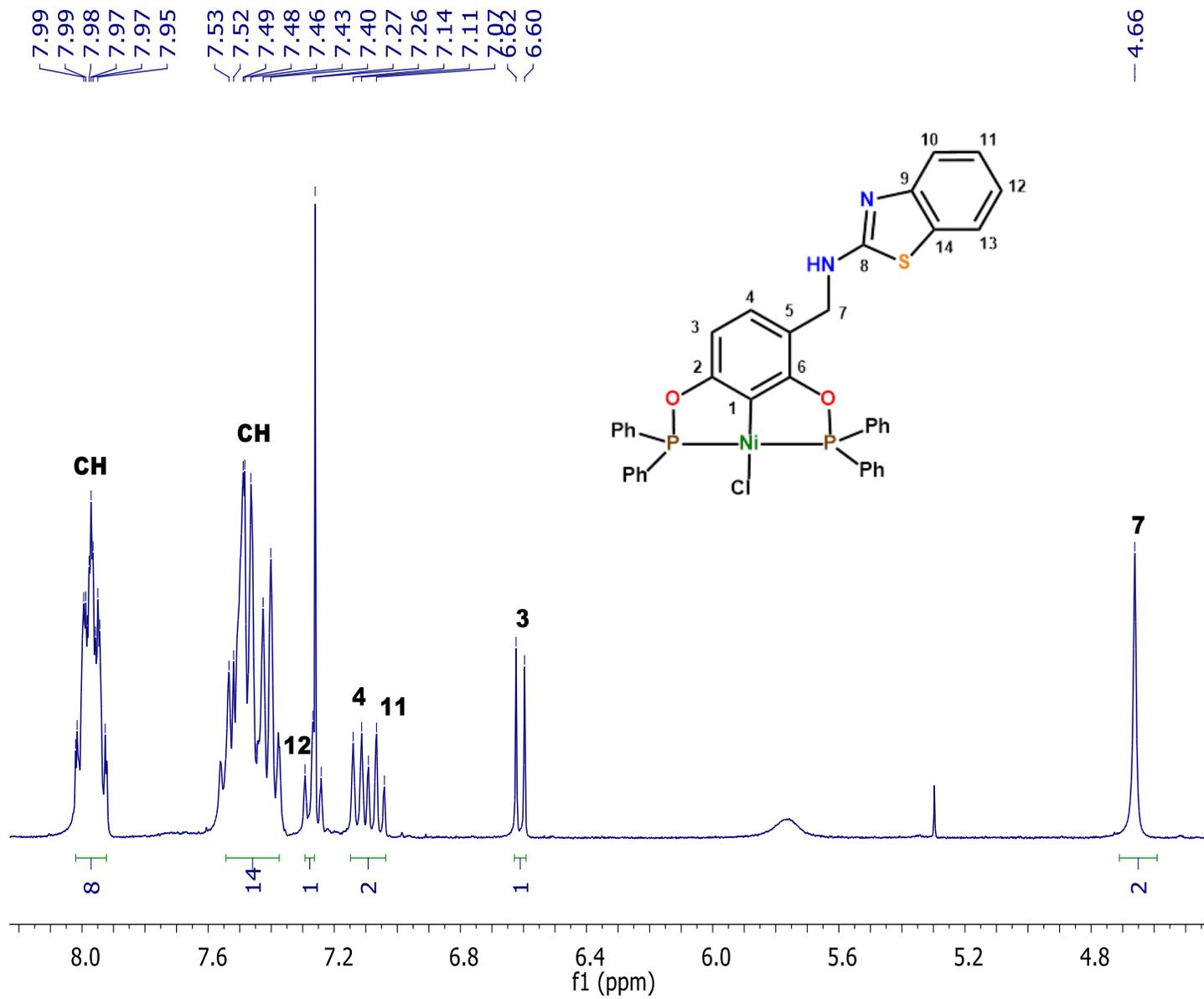
Espectro RMN de ^1H de **4**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



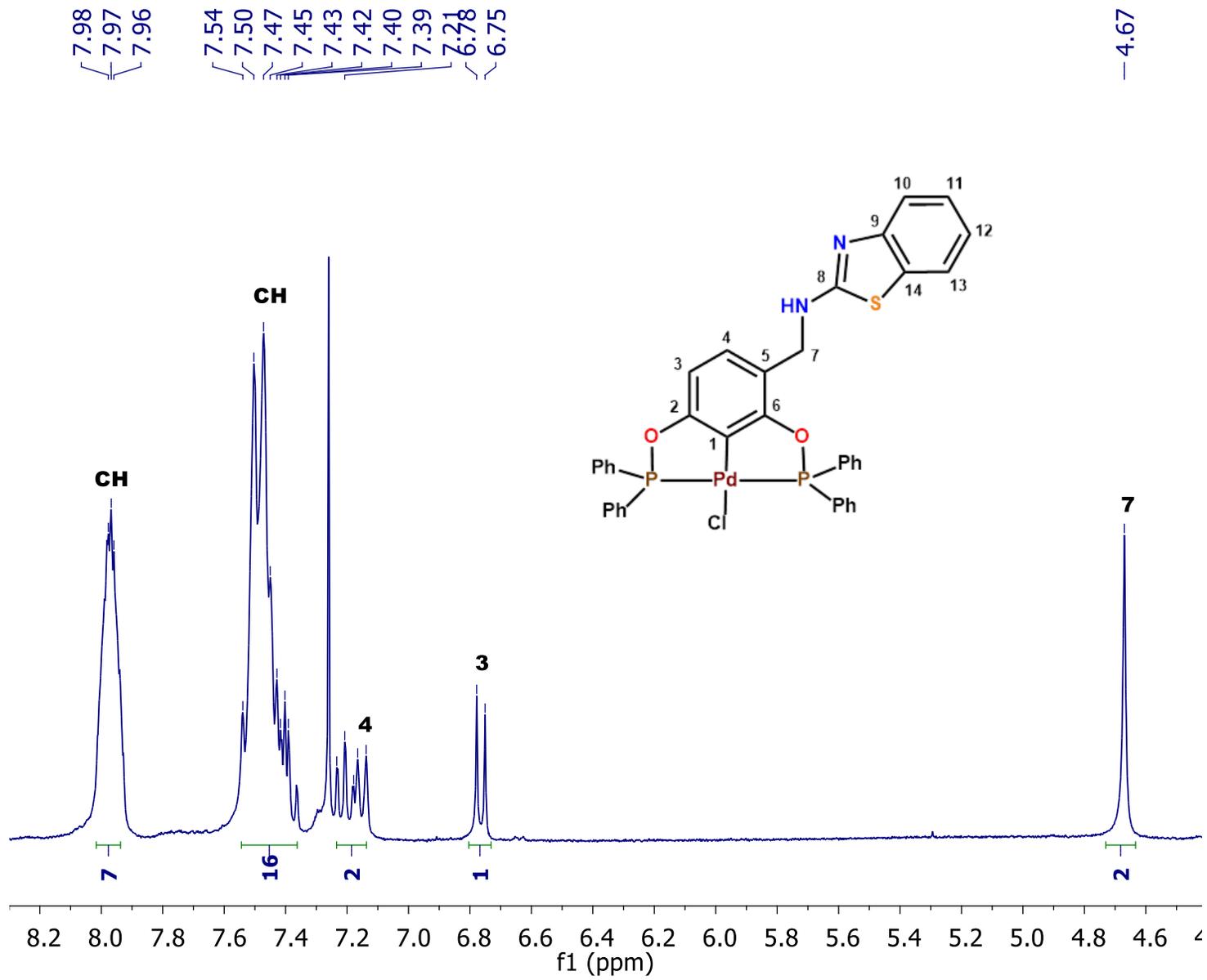
Espectro COSY de **4** $CDCl_3$ a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



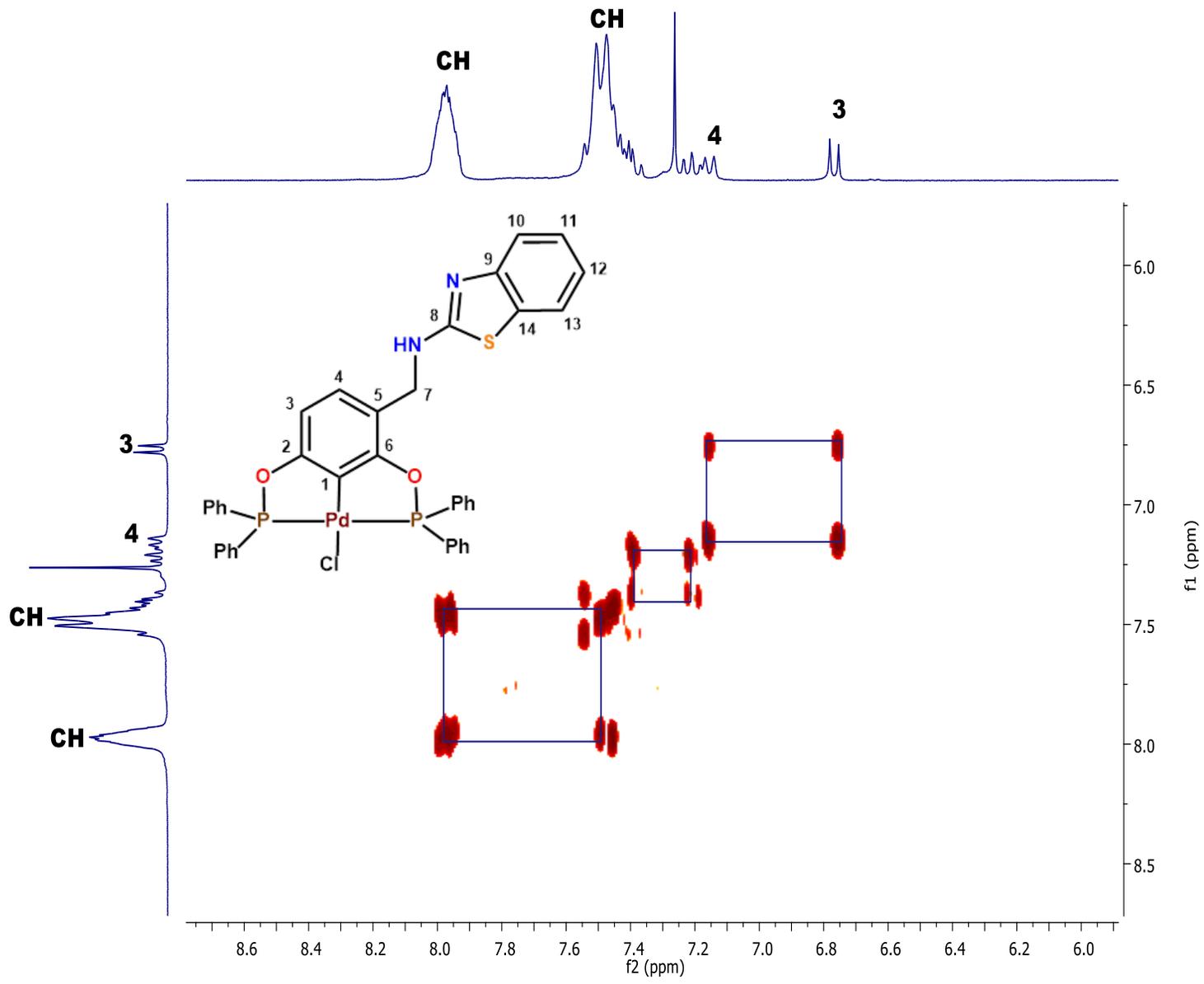
Espectro RMN de ^1H de **3**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



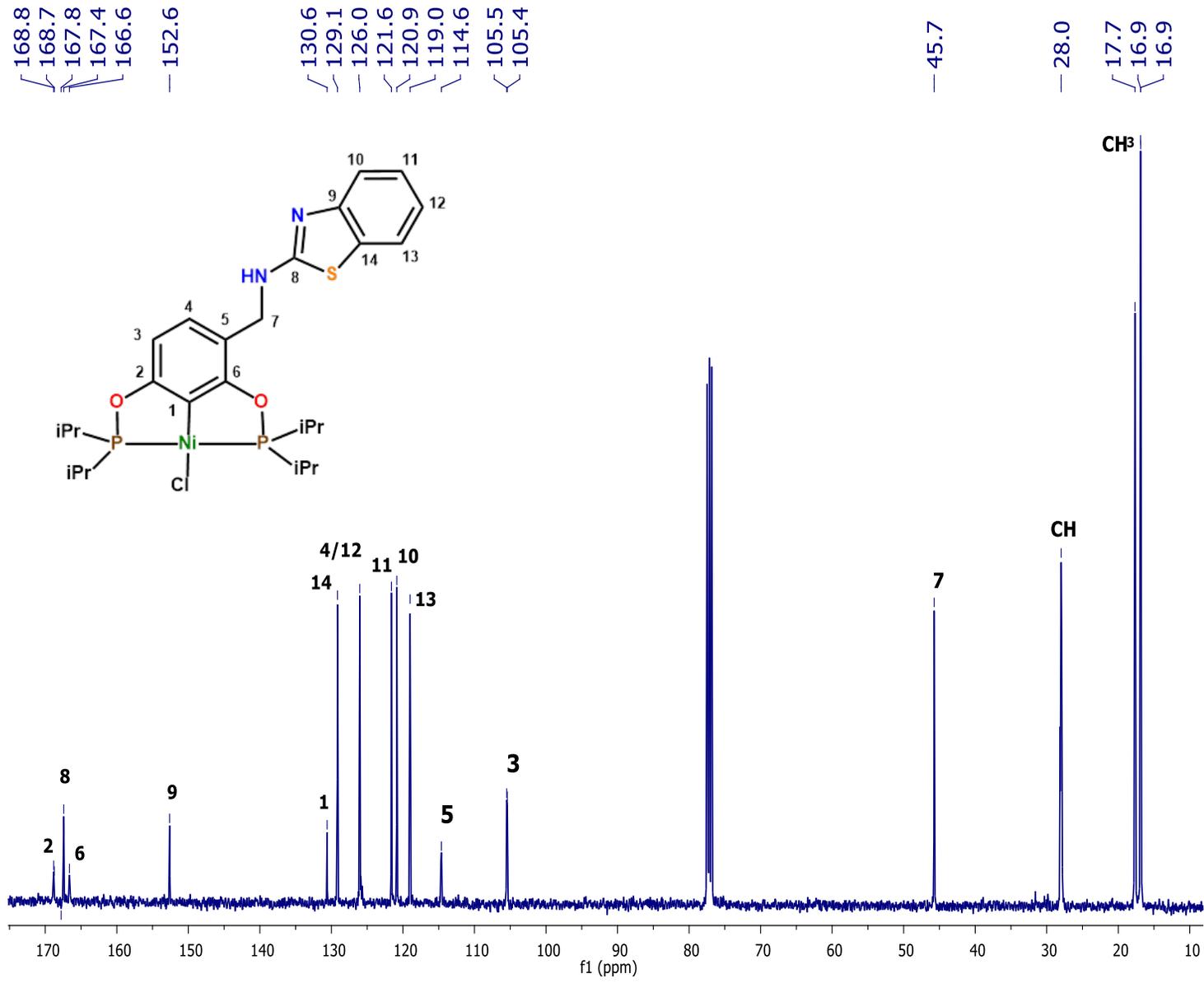
Espectro RMN de ^1H de **5**, en CDCl_3 a t.a., 300 MHz, (δ) en ppm.



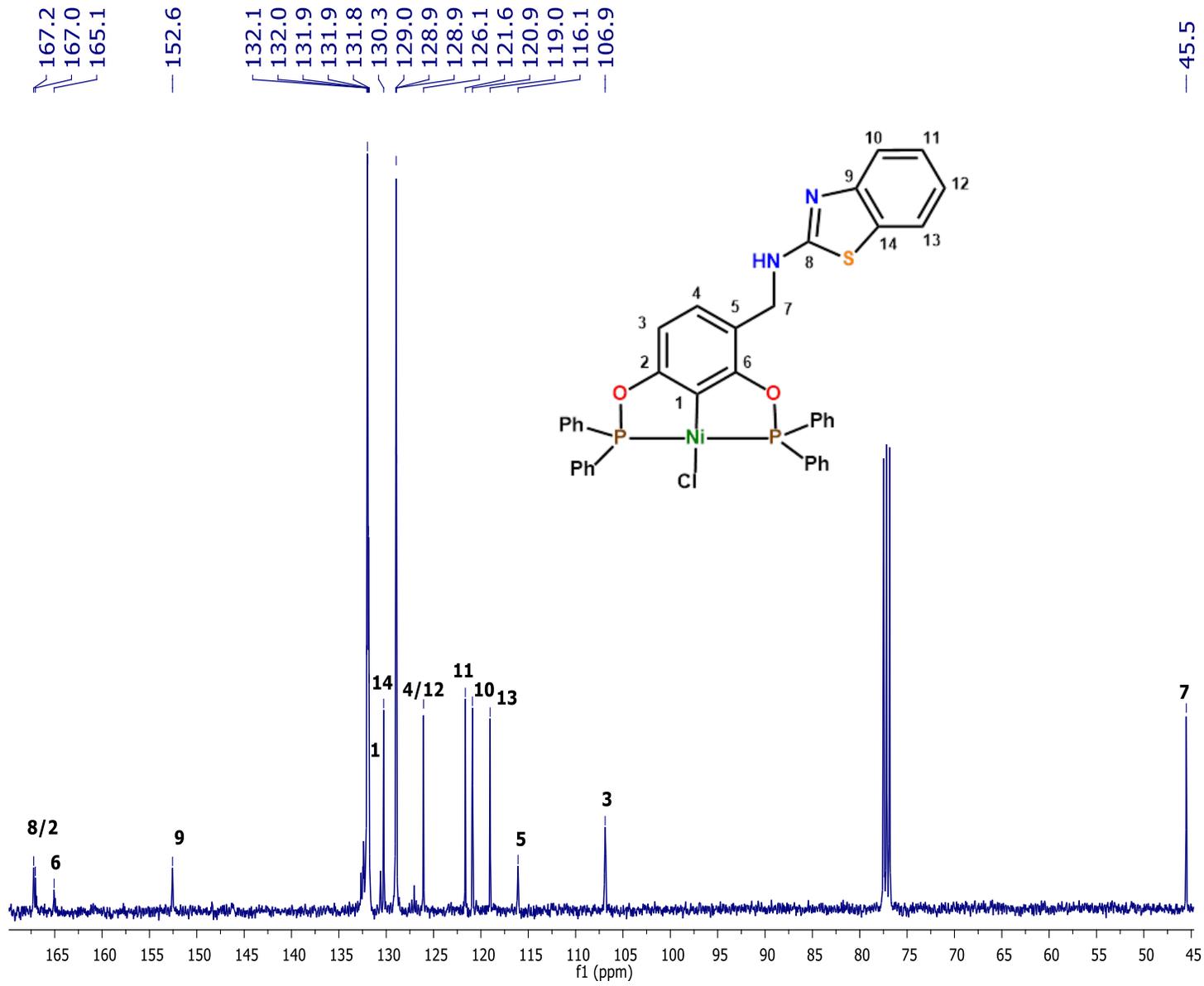
Espectro COSY de 5 CDCl₃ a t.a., 300 MHz; (δ) en ppm.



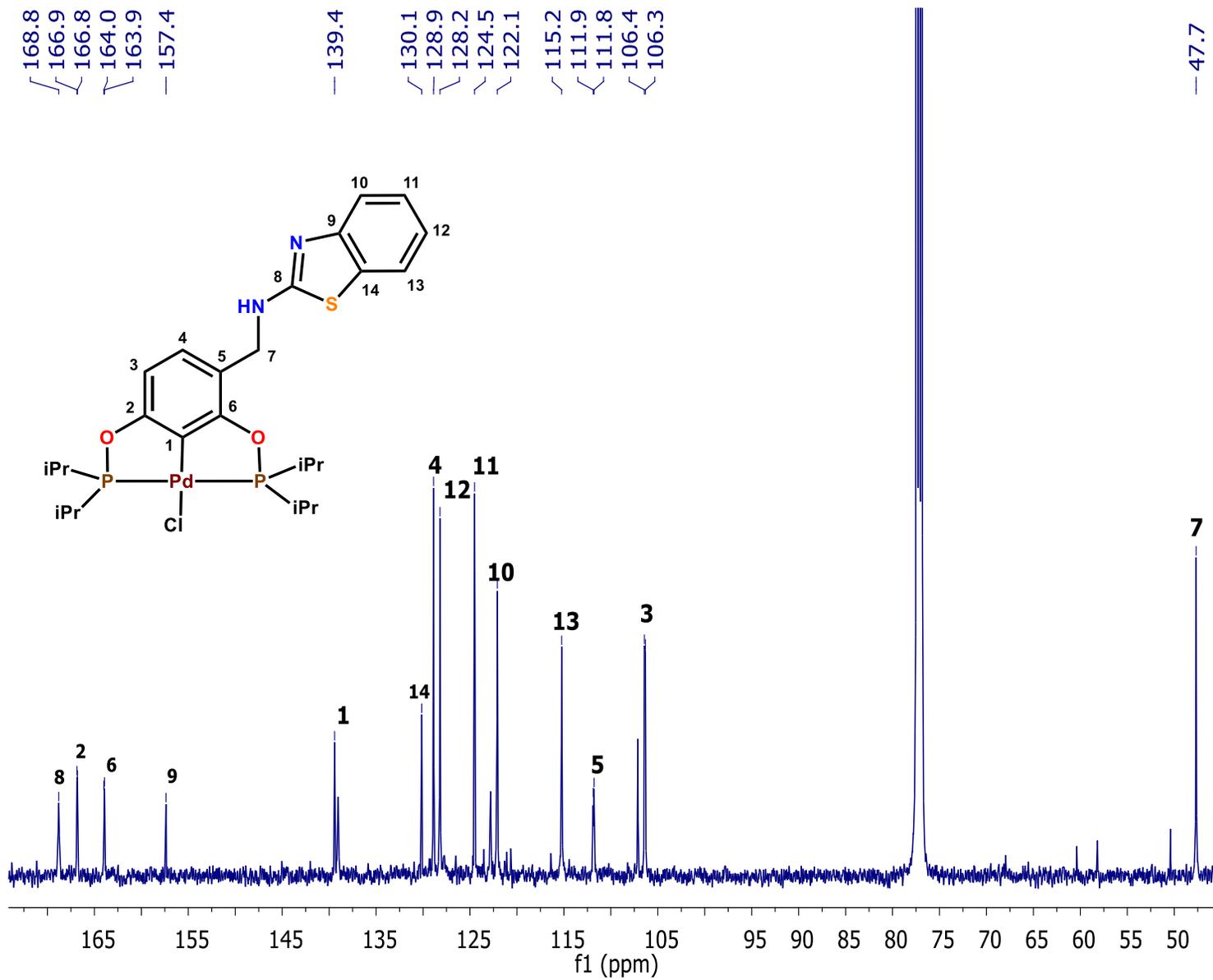
Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2**, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



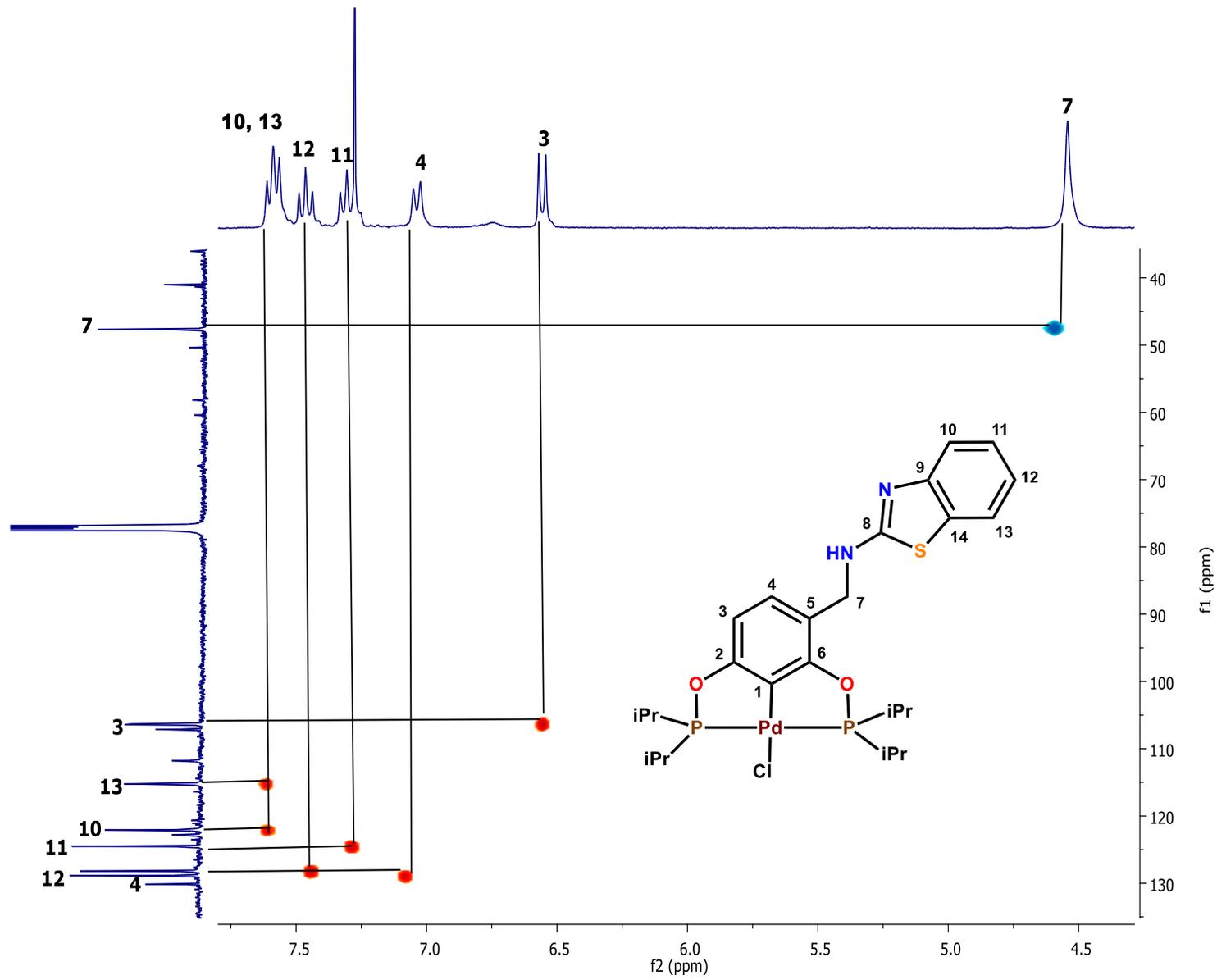
Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **3**, en CDCl_3 , a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



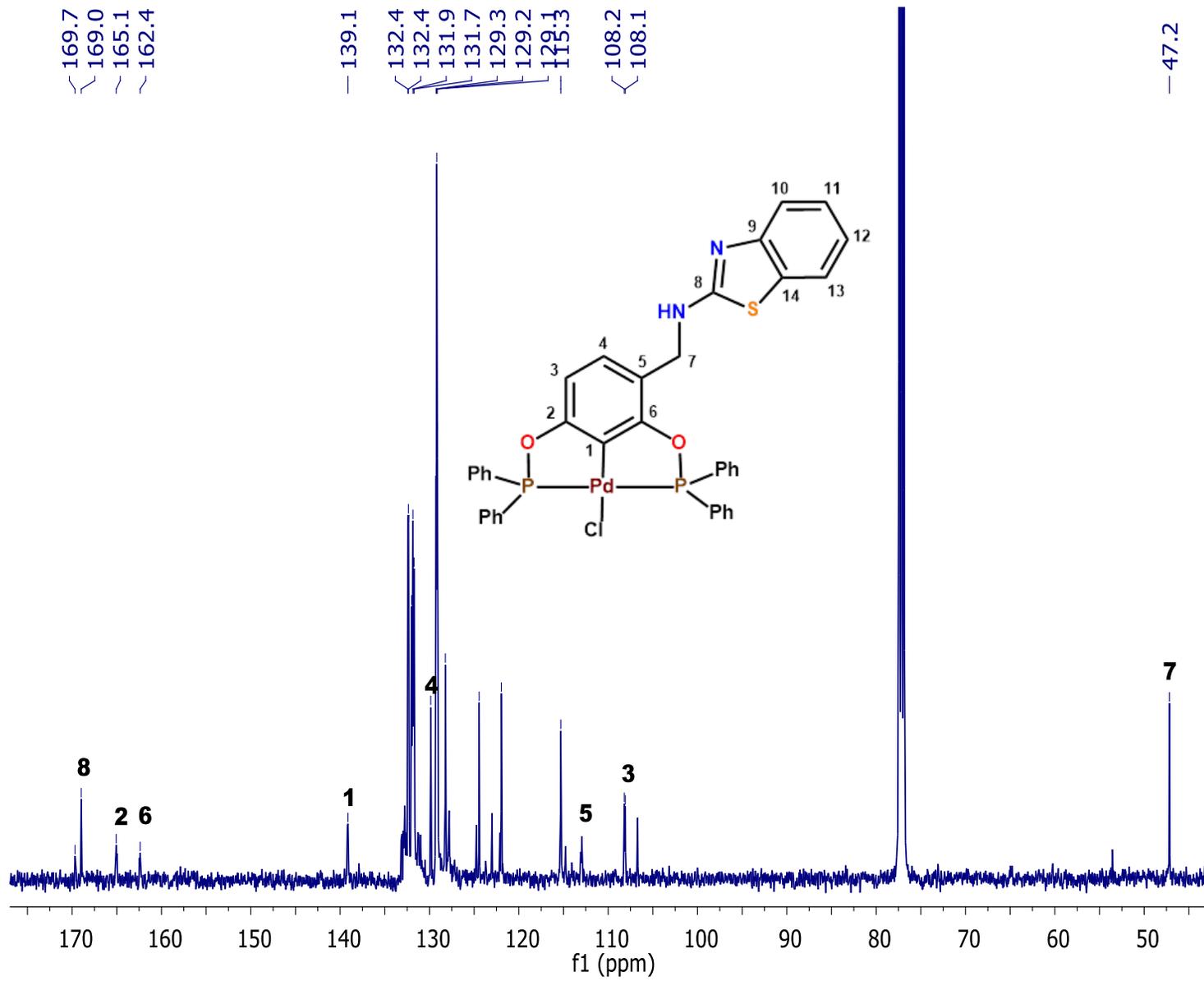
Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **4**, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



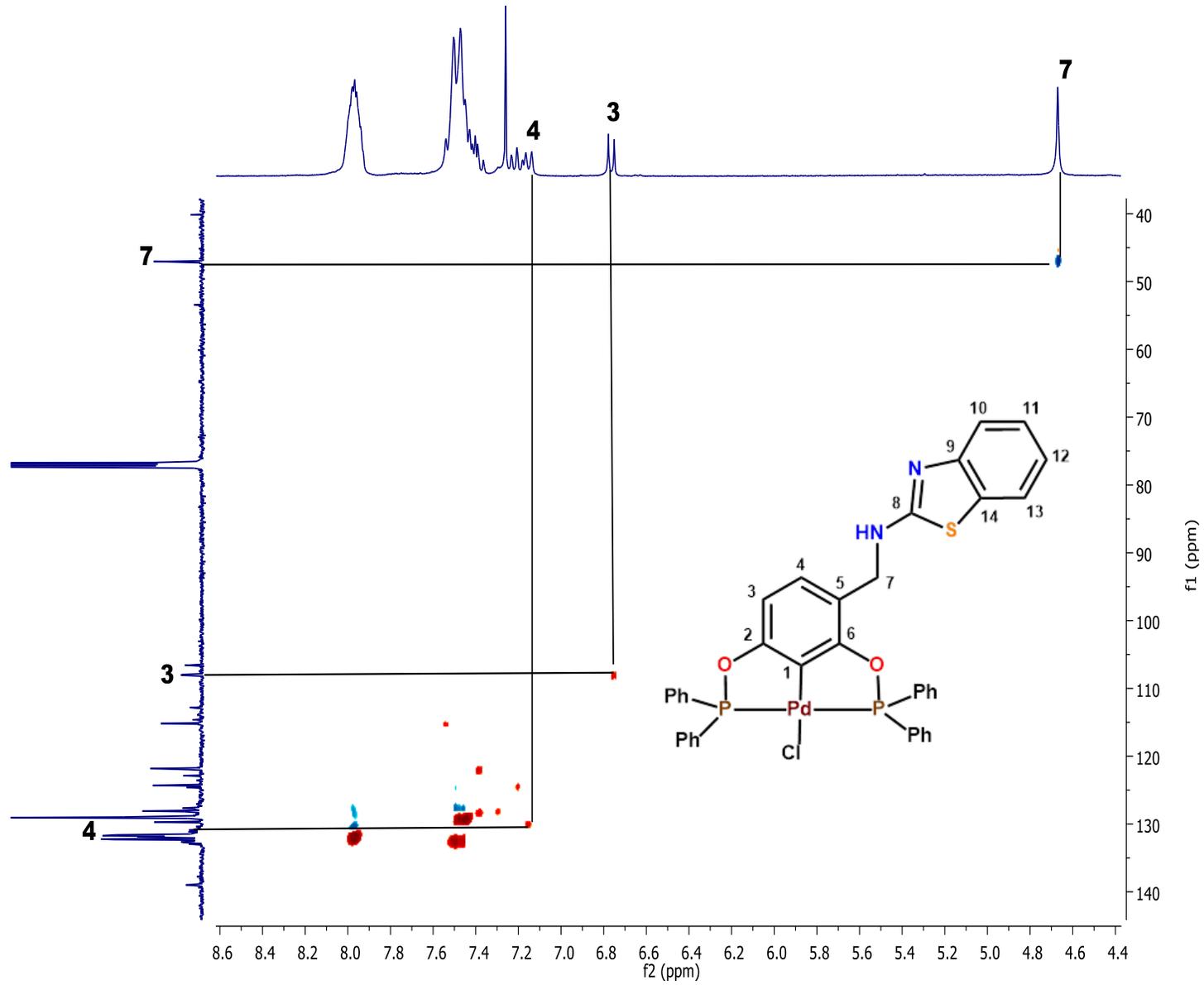
Espectro HSQC de **4** en CDCl_3 a t.a., (δ) en ppm.



Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **5**, en CDCl_3 a t.a., 75 MHz, (δ) en ppm.



Espectro HSQC de 5 en CDCl₃ a t.a., (δ) en ppm.



Referencias

- [1] G. van Koten; Coining of the name “Pincer”. *Pure Appl Chem.* (1989), 61, 1681.
- [2] C.J. Moulton, B.L. Shaw; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1976), 1020.
- [3] J. Errington, W.S. McDonald, B.L. Shaw; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1980), 2312.
- [4] G. van Koten, J.T.B.H. Jastrzebski, J.G. Noltes; *J. Organomet. Chem.* (1978), 148, 233.
- [5] G. van Koten, K. Timmer, J.G. Noltes, A.L. Spek; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1978), 250.
- [6] M. Albrecht, G. van Koten; *Angew Chem Int Ed.* (2001), 40, 3750.
- [7] M.H.P. Rietveld, D.M. Grove, G. van Koten; *New J Chem.* (1997), 21, 751.
- [8] M.E. van der Boom, D. Milstein; *Chem Rev.* (2003), 103, 1759.
- [9] D. Morales-Morales, C.M. Jensen; *The chemistry of pincer compounds.* (2007), Elsevier, Oxford.
- [10] D.M. Roddick, *Tuning of PCP pincer ligand electronic and steric properties.* In: G. van Koten, D. Milstein; *Organometallic pincer chemistry. Topics in organometallic chemistry*, (2012), 40. Springer, Heidelberg.
- [11] J.A.M. van Beek, G. van Koten, M.J. Ramp, N.C. Coeljaarts, D.M. Grove, K. Goubitz, M.C. Zoutberg, C.H. Stam, W.J.J. Smeets, A.L. Spek; *Inorg Chem.* (1991), 30, 3059.
- [12] B. Rytchinski, D. Milstein; *ACS Symp Ser.* (2004), 885, 70.
- [13] G. van Koten, R.J.M. Klein Gebbink; *Dalton Trans.* (2011), 40, 8731.
- [14] M. Albrecht, M.M. Lindner; *Dalton Trans.* (2011), 40, 8733.
- [15] D. Morales-Morales, C. Grause, K. Kasaoka, R. Redón, R.E. Cramer, C.M. Jensen; *Inorg.Chim. Acta.* (2000), 958, 300.
- [16] R. Bedford, S.M. Draper, P.N. Scully, S.L. Welch; *New J. Chem.* (2000), 24, 745.
- [17] D. Morales-Morales, R. Redón, C. Yung, C.M. Jensen; *Chem. Commun.* (2000), 1619.
- [18] M. Asay, D. Morales-Morales; *Dalton Trans.* (2015), 44, 17432.
- [19] M.A. Solano-Prado, F. Estudiante-Negrete, D. Morales-Morales; *Polyhedron* (2010), 29, 592–600.
- [20] E.G. Morales-Espinoza, R. Coronel-García, H. Valdes, R. Reyes-Martínez, J.M. German-Acacio, B.A. Aguilar-Castillo, R.A. Toscano, N. Ortiz-Pastrana, D. Morales-Morales; *J. Organomet. Chem.* (2018), 867, 155-160.

- [21] A.A. Castillo Garcia, *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*, (2017).
- [22] B. Vabre, D. Spasyuk, D. Zargarian; *Organometallics*, (2012), 31, 8561–8570.
- [23] N.A. Espinosa-Jalapa, S. Hernandez-Ortega, X. Le Goff, D. Morales-Morales, J. Djukic, R. Le Lagadec; *Organometallics*, (2013), 32, 2661.
- [24] H. Valdes, L. Gonzalez-Sebastian, D. Morales-Morales; *J. Organomet. Chem.* (2017), 229-257.
- [25] A. Suzuki; *J. Organomet. Chem.* (1988), 53, 918.
- [26] J.F. Civicos, D.A. Alonso, C. Nájera; *Adv. Synth. Cat.* (2011), 353, 1683.
- [27] J.F. Civicos, M. Gholinejad, D.A. Alonso, C. Nájera; *Chem. Lett.* (2011), 40, 907.
- [28] A. Suzuki. In a handbook of organopalladium chemistry of organic synthesis, vol.1. 1st. ed. USA. Wiley-Interscience. (2002), cap.III.
- [29] Y. Ding, Q.Q. Ma, J. Kang, J. Zhang, S. Li, X. Chen; *Dalton Trans.*, (2019), 48, 17633.
- [30] D. Olsson, O. F. Wendt; *J. Organomet Chem.* (2009), 694, 3112–3115.
- [31] R. Favela-Mendoza, E. Rufino-Felipe, H. Valdés, R. A. Toscano, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales; *Inorganica Chimica Acta.* (2020), 512, 119920.
- [32] D.A. Albisson, R.B. Bedford, S.E. Lawrence, P.N. Scully; *Chem. Commun.* (1998) 2095.
- [33] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi; *Synthesis*, (2004) 2419.
- [34] G.R. Rosa, G. Ebeling, J. Dupont, A.L. Monteiro; *Synthesis* (2003) 2894.
- [35] G. Kumar, F. Hussai, R. Gupta; *Dalton Trans.* (2017), 46,15023.
- [36] T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, Y. Kato and M. Kosugi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1980), 53, 1385.
- [37] J.M. Serrano-Becerra, H. Valdés, D. Canseco-González, V. Gómez-Benítez, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales; *Tetrahedron Lett.* (2018), 59, 3377–3380.
- [38] S. D. Timpa, C. J. Pell, O. V. Ozerov; *J. Am. Chem. Soc.* (2014), 136, 14772–14779.
- [39] G.T. Venkanna, H.D. Arman, Z.J. Tonzetich; *ACS Catal.* (2014), 4, 2941–2950.
- [40] C. Zong, J. Liu, S. Chen, R. Zeng, J. Zou; *Chin. J. Chem.* (2014), 32, 212-218.
- [41] V.E. Borisenkoa, A. Kollb, E.E. Kolmakova, A.G. Rjasnyia; *J. of M. Structure.*

- (2006), 783, 101–115.
- [42] A. Kamal, J.R. Tamboli, V.L. Nayak, S. F. Adil, M. V. P. S. Vishnuvardhan, S. Ramakrishna; *Bioorg. & Medic. Chem. Lett.* (2013), 23, 3208–3215.
- [43] S.E.H. Etaiwa, D.M. Abd El-Aziza, E.H. Abd El-Zaherb, E.A. Ali; *Spectrochim. Acta Part A.* (2011), 79, 1331–1337.
- [44] N. Siddiqui, S.N. Pandeya, S.A. Khau, S.J. Rana, M. Alam, F. M. Arshad , M.A. Bhat; *Bioorg. Med. Chem.* (2007), 17 255–259.
- [45] H. Lai, G. S. Prasad, R. Padmanabhan; *Antiviral Research.* (2013), 97, 74-80.
- [46] F.J. Palmer, R.B. Trigg, J.V. Warrington; *J. Med. Chem.* (1971), 14, 248–251.
- [47] A. Burger, S.N. Sawhey; *J. Med. Chem.* (1968), 11, 270–273.
- [48] R.O. McCracken, K.B. Lipkowitz; *J. Parasitol.* (1990), 76, 853-864.
- [49] N. Siddiqui, M. Alam, A.A. Siddiqui; *Asian J. Chem.* (2004), 16, 1005–1008.
- [50] P. Srivastava, V.K. Vyas, B. Variya, P. Patel, G. Qureshi, M. Ghate; *Bioorg. Chem.* (2016), 67, 130–138.
- [51] S.R. Pattan, C.H. Suresh, V.D. Pujar, V.V.K. Reddy, K.B.C. Rasal; *Ind. J. Chem.* (2005), 44B, 2404–2408.
- [52] D. Fajkusova, M. Pesko, S. Keltosova, J. Guo, Z. Oktabec, M. Vejsova, P. Kollar, A. Coffey, J. Csollei, K. Kralova, J. Jampilek; *Bioorga. & Medic. Chem.* (2012), 20, 7059–7068.
- [53] M. Sooriyaarachchi, M.A. Gibson, B. S. Lima, J. Gailer; *Can. J. Chem.* (2016), 94, 360–366.
- [54] H. Guclu, Z.B. Doganlarb, V.P. Gurlu, A. Ozal, A. Doganb, M. Turhan, O. Doganlar; *Cutaneous and ocular toxicology.* (2018), 37, 291–304.
- [55] C.G. Mortimer, G. Wells, JP. Crochard, E.L. Stone, T. D. Bradshaw, M.F.G. Stevens, A.D. Westwell; *J. Med. Chem.* (2006), 49, 179.
- [56] E. Kashiyama, I. Hutchinson, MS. Chua, S.F. Stinson, L.R. Phillips, G. Kaur, E.A. Sausville, T.D. Bradshaw, A.D. Westwell, M.F.G. Stevens; *J. Med. Chem.* (1999), 42, 4172-4184.
- [57] M.G.J. Baud, M.R. Bauer, L. Verduci, F.A. Dingler, K.J. Patel, D.H. Roy, A.C. Joerger, A.R. Fersht; *Euro. J. of Med. Chem.* (2018), 152, 101-114.
- [58] A. Giusti, E. Gilbert, G. Peyronel; *Spectrochimica Acta.* (1982), 38, 1185-1187.

- [59] S. Dayan, M. Tercan, F.A. Özdemir, G. Aykutoglu, N. Özdemir, Z. Serbetçi, M. Dinçer, O. Dayan; *Polyhedron*. (2021), 199, 115106.
- [60] Neelimaab, KavitaPooniaa, D. Kumar; *Materials Today:Proceedings*. (2018), 5, 1626–1634.
- [61] J. Joseph, G. Boomadevi Janaki; *J. of Mol. Structure*. (2014), 1063, 160–169.
- [62] M.A. Neelakantan, S.S. Marriappan, J. Dharmaraja, T. Jeyakumar, K. Muthukumaran; *Spectrochimica Acta Part A*. (2008), 71, 628–635.
- [63] N. Raman, T. Chandrasekar, G. Kumaravel, L. Mitu; *Appl. Organometal. Chem*. (2018), 32, 3922.
- [64] QM. Wei, ZZ. Wei, JJ. Zeng, L. Yang, QP. Qin, MX. Tan, H. Liang; *Polyhedron*. (2021), 196, 115004.
- [65] B. Machura, M. Wolff, I. Gryca, A. Palion, K. Michalik; *Polyhedron* (2011), 30, 2275–2285.
- [66] B. Machura, M. Wolff, E. Benoist, Y. Coulais; *J. Organomet. Chem*. (2013), 724, 82–87.
- [67] A.A. Shabana, I.S. Butler, D.F.R. Gilson, B.J. Jean-Claude, Z.S. Mouhri, M.M. Mostafa, S.I. Mostafa; *Inorganica Chimica Acta*; (2014), 423, 242–255.
- [68] J. Stenger-Smith, I. Chakraborty, P.K. Mascharak; *J. Inorg. Biochem*. (2018), 185, 80–85.
- [69] S. Wu, Z. Wu, Q. Ge, X. Zheng, Z. Yang; *Org. Biomol. Chem.*, (2021), 19, 5254.
- [70] R. W. Sun, A. L. Chow, X. Li, J. J. Yan, S. S. Chui, C. Che; *Chem. Sci.*, (2011), 2, 728–736.
- [71] P. Wang, C. Leung, D. Ma, W. Lu, C. Che; *Chem. Asian J.*, (2010), 5, 2271–2280.
- [72] W. Hu, X.S. Huang, J.F. Wu, L. Yang, Y.T. Zheng, Y.M. Shen, Z.Y. Li, X. Li; *J. Med. Chem.*, (2018), 61, 8947–898.
- [73] E. Guney, V. T. Yilmaz, F. Ari, O. Buyukgungor, E. Ulukaya; *Polyhedron*, (2011), 30, 114–122.
- [74] F. Ari, E. Ulukaya, M. Sarimahmut, V. T. Yilmaz; *Bioorg. Med. Chem.*, (2013), 21, 3016–3021.
- [75] F. Darabi, H. Hadadzadeh, J. Simpson, A. Shahpiri; *New J. Chem.*, (2016), 40, 9081–9097.

- [76] M. Milenković, A. Bacchi, G. Cantoni, J. Vilipić, D. Sladić, M. Vujčić, N. Gligorijević, K. Jovanović, S. Radulović, K. Anđelković; *Eur. J. Med. Chem.*, (2013), 68, 111–120.
- [77] G. Mohammadnezhad, S. Abad, H. Farrokhpour, H. Goerls, W. Plass; *Appl. Organomet. Chem.*, (2021), 35, e6092.
- [78] Y. Li, Y. Li, N. Wang, D. Lin, X. Liu, Y. Yang, Q. Gao; *J. Biomol. Struct. Dyn.*, (2020), 38, 4977–4996.
- [79] R.M. Gol, S. Kheirouri; *Nutrition and cancer*, (2022), 74, 405–422.
- [80] Z. Ismail, J. Dam, C. Penny, C. B. de Koning, L. Harmse; *BBA - Molecular Cell Research*, (2022), 1869, 119160.
- [81] X. Gu, X. Li, M. Guan, C. Jiang, Q. Song, N. Sun, Y. Zou, Q. Zhou, J. Chen, J. Qiu; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2020), 30, 127638.
- [82] A. Mirzaahmadi, S. A. Hosseini-Yazdi, M. Mahdavi, M. Dusek, V. Eigner, M. Poupon; *Polyhedron*, (2021), 202, 115205.