Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Análisis estructural de complejos del grupo 10 con ligandos de tipo piridin-benzoxazole

Karen N. Bustos-Hernández,[a] Sara M. García-Escoto,[a] Karla P. Rodríguez-Contreras,[a] Dulce M. Vargas-Zamarripa, [a] Oracio Serrano[a,*]

[a] Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Cerro de la Venada S/N, C.P. 36040, Guanajuato, Gto., México. Email: oraciosinh@ugto.mx.

Resumen

Este estudio evaluó la reactividad y coordinación del ligando Br-piridin-benzoxazol (NO^{tBu}-Br) frente a metales del grupo 10 (Ni, Pd y Pt), así como su modificación mediante la reacción S_NAr con piperidina. El análisis mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón y voltamperometría cíclica (VC) se confirmó la coordinación clásica del ligando, descartando el modo rollover bajo las condiciones estudiadas. De manera interesante, la derivatización con piperidina genera el producto NO^{tBu}-Pip, permitiendo mejorar la solubilidad en medios próticos e incrementar la respuesta fotoluminiscente. Resultados preliminares permiten utilizar dicho ligando como quimiosensor frente a los cationes Ni, Fe, Cr, Co y Cu debido a su atenuación de emisión y su cambio colorimétrico. En tanto, los ensayos de difusión de soluciones de algunos de sus complejos y ligandos a una concentración de 10 mM, carecen de actividad antimicrobiana frente a las cepas *E. coli.* y *B. cereus.*

Palabras clave: Modos de coordinación; metales del grupo 10; ciclometalación; S_NAr; propiedades redox.

Structural analysis of pyridine-benzoxazole ligands and their group 10 metal complexes.

Abstract

This study evaluated the reactivity and coordination of the Br-pyridine-benzoxazole ligand (NO^{tBu}-Br) toward group 10 metals (Ni, Pd, and Pt), as well as its modification via the S_NAr reaction with piperidine. Analysis using proton Nuclear Magnetic Resonance (NMR) experiments and cyclic voltammetry (CV) confirmed the classical coordination of the ligand, ruling out the rollover mode under the studied conditions. Interestingly, derivatization with piperidine generates the NO^{tBu}-Pip product, improving solubility in protic media and increasing the photoluminescent response. Preliminary results

allow using said ligand as a chemosensor against Ni, Fe, Cr, Co, and Cu cations, due to its emission quenching and colorimetric change. Meanwhile, diffusion assays of solutions of some of their compounds and ligands at a concentration of 10 mM lack antimicrobial activity against E. coli and B. cereus strains.

Keywords: Coordination mode; group 10 metal complexes; cyclometallation; S_NAr; redox properties.

1. Introducción

La química de los complejos de coordinación y metalaciclos basados en metales del grupo 10 [Níquel (Ni), paladio (Pd) y platino (Pt)] representa un área de investigación sumamente dinámica en la Química Moderna. Estos metales de transición son ampliamente reconocidos por su eficiencia como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado en síntesis orgánica (Balcells y Nova, 2018; Sevillano-Arredondo y col., 2025) y la generación de especies de estructura inusual (Nicasio-Collazo y col., 2019).

La ciclometalación clásica y la ciclometalación rollover son reacciones que convergen en la formación de un metalaciclo, presentan diferencias sustanciales en sus mecanismos, la regioselectividad de la activación y las propiedades químicas del complejo resultante. La primera, el proceso de activación está asistido por un heteroátomo y ocurre generalmente en dos etapas consecutivas. En tanto, la ciclometalación rollover inicia a partir de un complejo en el que un ligando heterocíclico (frecuentemente sistemas bidentados) se encuentra coordinado de forma quelada. El paso fundamental de esta reacción es que el ligando pierde su modo de coordinación bidentado al descoordinar uno de los heteroátomos. En el paso de la quelación inicial a la coordinación monodentada exclusiva de la vía rollover, se libera un sitio de coordinación vacante en el centro metálico (Zucca y Pilo, 2021). De manera adicional, los complejos de platino han revolucionado el campo de la organometálica y farmacia, siendo el *cis*-platino uno de los ejemplos más destacados, este es un metalofármaco de platino (II). Sin embargo, debido a su falta de selectividad, daña también tejidos sanos (provocando toxicidad renal y neurológica) y se enfrenta al desafío de la resistencia celular (Florea y Büsselberg, 2011; Mohiuddin y Kasahara, 2021). En ese sentido, los ligandos a base de piridina tienen aplicaciones diversas (Adhikari y col., 2022). Encontrando que la química

organometálica proporciona herramientas catalíticas fundamentales para la síntesis y modificación (Islam y col., 2023). Además, el uso de metales de transición como catalizadores permite construir arquitecturas moleculares complejas con alto valor farmacéutico. De manera puntual, la catálisis con paladio facilita reacciones tipo Catellani para la alquilación de quinolinas yodo-sustituidas empleando ligandos específicos (Dutour y col., 2017; Fu y col., 2018). Otros derivados de interés son la bipiridina (BiPy) y terpiridina (Terpy), que desempeñan un papel crucial en la comprensión de la termodinámica y la cinética de la acomplejación de iones metálicos (Constable y col., 2019). Además, se han dedicado esfuerzos para aislar varios derivados de fuentes naturales, con propiedades anti-microbianas, anti-cancerígenas e inmunosupresoras. Aunado a lo anterior, los derivados heterociclos de tipo benzoxazol se pueden encontrar de fuentes naturales y sintéticas, presentando propiedades anti-microbianas, anti-tumorales, anti-oxidantes, anti-virales, anti-tuberculosas, entre otras (Yeong y col., 2024). Existen varios fármacos comercializados que contienen benzoxazol como componente activo principal, como el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) flunoxaprofeno y benoxaprofeno, el antibiótico calcimicina, el antibacteriano boxazomicina B y el relajante muscular cloroxazona (Kakkar y col., 2018).

Como una extensión de nuestras investigaciones, el presente proyecto de Verano de Investigación de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la UG, se encuentra dirigido a estudiar la reactividad de nuevos derivados de ligandos potencialmente bidentados a base de piridin-benzooxazol (PyB). De manera particular, se estudió la posible derivatización del enlace C-Br, a través de la reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr), con el objetivo de incrementar la solubilidad de los productos. En tanto, los compuestos del derivado NO^{tBu}-Br, de tipo clásico y rollover del correspondiente metal (Ni, Pd y Pt) se intentaron obtener mediante tres condiciones de reacción, esto es: a) empleando DMF/H_2O a temperatura ambiente y b) calentando a 70 ºC; c) en DMSO calentando a 70 ºC. El análisis de los espectros de RMN de protón y los resultados de voltamperometría cíclica (VC) de los sólidos obtenidos al término de cada reacción, sugieren la posible coordinación en modo clásico, descartando bajo estas condiciones la formación del producto rollover. En tanto, al derivatizar

con piperidina, conduciendo al producto NO^{tBu}-Pip, podemos observar que se incrementa la solubilidad en medios próticos (mezcla etanol/agua) y la propiedad de fluorescencia. Estudios cualitativos preliminares de su reactividad frente a diversos iones metálicos sugieren un cambio colorimétrico para los iones Ni, Fe, Cr, Co y Cu (además de observar abatimiento de su fluorescencia). En tanto, un incremento ligero de fluorescencia es observado cuando se hacer reaccionar con el Mn y Cd. Así, podemos deducir que la reactividad de los derivados PyB frente a diversos iones metálicos, es un reto, dada la composición final de sus productos.

2. Desarrollo experimental

Los reactivos y solventes se adquirieron a través de Sigma-Aldrich, Karal y Chemical Presure. Los espectros de RMN de protón se adquirieron en un equipo Bruker Advance de 400 MHz, empleando como disolvente $CDCl_3$ y DMSO/DMSO-d_6. Para el análisis cualitativo de la propiedad de fluorescencia, se utilizó una lámpara de UV a una longitud de 366 nm. Las reacciones para la obtención de nuestros ligandos se realizaron en condiciones atmosféricas. En casos particulares en los cuales se intentó la síntesis de los compuestos de tipo rollover (modo de coordinación inusual) las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno y la S_NAr se procedió a realizar los experimentos en ampollas de tipo Young, con tapón de teflón. En caso de obtener sólidos, los productos se filtraron, lavaron y secaron antes de ser analizados. Por otro lado, para compuesto en forma de aceite se obtuviron por extracción de su fase acuosa empleando diclorometano como su fase orgánica. Para los estudios de voltamperometría cíclica los experimentos se realizaron utilizando el equipo Autolab empleando como electrodo de trabajo y de contra electrodo un alambre de platino, aunado al electrodo de referencia Ag/AgCl. La mezcla de reacción quedó constituida del compuesto de interés en DMSO (con su agua de hidratación). La ventana electroquímica y la velocidad de barrido se eligieron en función de la naturaleza de la muestra y se reportarán en su discusión propia. En tanto, el potencial efecto antimicrobiano de los compuestos VDCNE 01, 07-08, 10-11, 18-22, se evaluó en dos cepas bacterianas de referencia ATCC, *E. coli* ATCC25922 y *Bacillus cereus* ATCC14574, en colaboración con el grupo de investigación del Dr. J. Félix Gutiérrez Corona (Departamento de Biología, UG).

3. Resultados y Discusión

3.1 *Síntesis y caracterización del ligando NO^{tBu}-Br.*

El ligando NO^{tBu}-Br se obtuvo siguiendo la metodología previamente descrita por nuestro grupo de investigación después de dos pasos de reacción esto es: a) una reacción de condensación entre el piridin-Br-carboxaldehído y el aminofenol, b) posterior ciclación y oxidación empleando cianuro de potasio, con pureza mayor a 95% y rendimientos bajos. El análisis comparativo de los espectros de RMN de protón del sólido color beige obtenidos en $CDCl_3$ y DMSO demuestra un efecto del disolvente sobre el arreglo de la molécula en solución, observado seis señales que integran para seis protones no equivalentes, en buen acuerdo con lo descrito previamente (Sevillano-Arredondo y col., 2025). Esto es, en los espectros en la figura 1 (Línea color azul y color rojo, respectivamente) es posible apreciar que las señales se presentan y distribuyen con cambios mínimos en la región de los aromáticos.

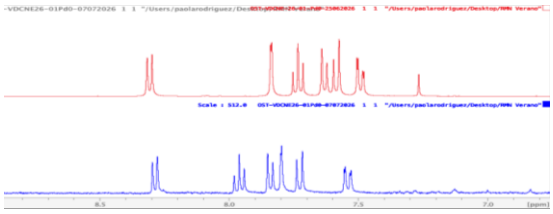


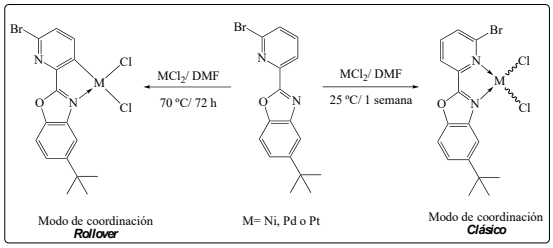
Figura 1. Espectro RMN de ^{1}H del sólido obtenido, mostrando un análisis comparativo del efecto del disolvente (espectro azul DMSO, espectro rojo $CDCl_3$).

Dicho cambio, en particular para la solución en DMSO debe analizarse a través de experimentos de RMN de 1D y 2D, actividad que se realizará posteriormente.

3.2 *Estudio sobre la síntesis de complejos coordinación clásicos y ciclometalados de tipo rollover.*

Teniendo en mano el ligando NO^{tBu}-Br el siguiente paso fue encaminado a obtener los compuestos de coordinación clásicos y de tipo rollover siguiendo la metodología análoga a la descrita por nuestro grupo (Tovar-Ramíez y col., 2018). Para los derivados de coordinación clásica las reacciones se realizaron a temperatura ambiente, observando que las soluciones de Ni y Pd presentan cambios significativos, en tanto la reacción con Pt se mantiene igual después de una semana. Para las reacciones de los intentos de obtención de compuestos rollover, se procedió a calentar a 70 ºC con base en

nuestra experiencia previa (Esquema 1). Los resultados se discuten a detalle en los siguientes párrafos.



Esquema 1. Condiciones de reacción estudiadas para la obtención de complejos clásicos y rollover.

3.2.1 Análisis y discusión de las reacciones a temperatura ambiente.

La reacción del ligando NO^{tBu}-Br con el cloruro de níquel a temperatura ambiente conduce a un cambio en el color de la solución de amarillo pálido a violeta y la formación de un precipitado de color grisáceo. Su espectro de ^{1}H-RMN se muestra en la figura 2 (Línea roja) donde podemos observar señales ensanchadas que caracterizan a los compuestos de Ni con propiedades paramagnéticas. La mezcla de reacción se continuó sin tratamiento durante 72 horas, conduciendo a la formación de más precipitado, el cual al separarse mediante centrifugación conduce a un segundo precipitado. Al analizarlo solamente se pueden observar las señales atribuidas al H_2O y al DMSO (Figura 2, línea color azul) sugiriendo un mayor carácter paramagnético. Finalmente, el análisis de la solución remanente sugiere que es el ligando libre sin reaccionar (Figura 2, línea color verde, en buen acuerdo con las señales del ligando puro, línea color morado).

En analogía a lo observado en la reacción de Ni, en el caso de la reacción con Pd también podemos observar la formación de un precipitado color amarillo pálido. Se toma una cantidad de 10 mg y se preparan tres soluciones consecutivas en DMSO a temperatura ambiente, observando que la mayoría del sólido permanece sin disolver.

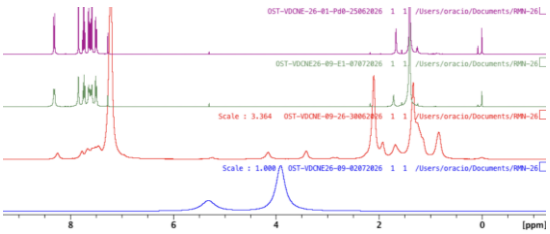


Figura 2. Comparativo de los espectros de ^{1}H-RMN de la reacción NO^{tBu}-Br y $NiCl_2$, a t.a. (VDCNE26-09).

El análisis comparativo de los espectros de ^{1}H-RMN, pone en evidencia que solamente se observan las señales del ligando libre. Lo anterior, se puede atribuir a dos posibles escenarios: el primero involucra la reacción del posible complejo de coordinación clásico con el DMSO y el segundo, simplemente sea ligando sin reaccionar. Debe de considerarse que las señales se encuentran en el límite con el

ruido, mostrando una diferencia significativa con las intensidades del ligando puro en DMSO.

3.2.2 Análisis y discusión de las reacciones a 70 ºC.

Para la reacción del ligando NO^{tBu}-Br con cloruro de paladio, a 70 ºC en DMF bajo atmósfera de nitrógeno, conduce a la formación de un precipitado. El análisis de dicho compuesto se realizó a través de disoluciones consecutivas etiquetadas como VDCNE 26-06 E2F1-F3 (Figura 3, líneas en color azul, rojo y verde, respectivamente). El análisis comparativo de dichas fracciones permite observar la formación de los productos mayoritarios en las fracciones F1 y F2. En base a la naturaleza de las señales en la región de los protones aromáticos, esto es seis señales que integran para seis protones de 8.61 a 7.35 ppm sugieren un modo de coordinación clásica (para el producto mayoritario). En tanto, la fracción F3, posee al producto prácticamente puro. Lo anterior sugiere que la impureza presentada en las fracciones F1 y F2 podría contener el producto ciclometalado rollover. Sin embargo, con la evidencia que tenemos en mano es imposible poderlo demostrar de manera inequívoca. En tanto, al comparar con el espectro del ligando libre (Todas las soluciones en DMSO) podemos observar cambios significativos que sugieren su coordinación al Pd.

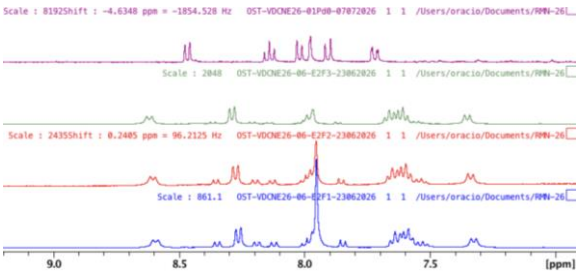


Figura 3. Comparativo de los espectros de ^{1}H-RMN de las fracciones VDCNE 26-06-F1-F3 (Líneas de color azul, rojo y verde, respectivamente) y el ligando precursor NO^{tBu}-Br (Línea morada).

La reacción del ligando NO^{tBu}-Br con $NiCl_2$ a 70 ºC bajo atmósfera de nitrógeno conduce a la formación de un sólido que se purifica mediante centrifugación. Se preparó la solución en DMSO y se analizó mediante experimento de ^{1}H-RMN, en analogía a la reacción realizada a 25 ºC, podemos observar señales anchas para los protones aromáticos del grupo *t*Bu. En tanto, una muestra analizada de las aguas madres (AM) permite observar una mezcla de especies de naturaleza diamagnética. En tanto, el análisis de una segunda fracción de cristales obtenidos a temperatura ambiente muestra nuevamente un carácter paramagnético.

Por otro lado, la reacción de ligando NO^{tBu}-Br con K_2PtCl_4, presenta un mayor reto sintético pues en la mayoría de las

fracciones analizadas podemos observar tanto en soluciones de $CDCl_3$ o DMSO, señales características del ligando libre, con excepción de la solución que resulta de 2 semanas de calentamiento. Por lo cual se requiere purificar mediante cristalización o cromatografía preparativa algún producto mayoritario.

Con los resultados anteriores, dada la posible influencia del DMSO, por su buen carácter coordinante, decidimos realizar las reacciones de los diferentes metales con nuestro ligando en dicho disolvente. Como era de esperar, el análisis comparativo de los espectros de ^{1}H-RMN, correspondientes a las reacciones VDCNE 26-16-20 no evidencia cambios significativos entre las diferentes muestras y su ligando libre.

3.3 Síntesis y evaluación del derivado de NO^{tBu}-Pip como sensor cualitativo de cationes metálicos.

A continuación, se describen los resultados obtenidos sobre la síntesis del derivado NO^{tBu}-Pip a través de la funcionalización del enlace C-Br empleando la piperidina (Pip). Además, se describe los resultados preliminares, sobre su análisis cualitativo como sensor de metales, mediante el modo de coordinación clásico. El análisis comparativo de los ligandos NS, NO^{tBu} y quinolina-Br y sus productos derivados de la reacción S_NAr en el anillo de la piridina permite evidenciar que la sustitución del átomo de Br por el anillo de piperidina causa un efecto de protección en la mayoría de los protones aromáticos, en particular al protón en posición alfa- al átomo de nitrógeno, aproximando valores de 6.71, 6.70 y 6.76 ppm, respectivamente además a simple vista podemos observar dos cambios significativos en las propiedades de nuestras moléculas: a) El primero es el incremento en la propiedad de fluorescencia, atribuido a una mayor deslocalización π en la estructura de la molécula; b) Un incremento en la solubilidad, incluso permitiendo encontrar al etanol como buen disolvente para sus soluciones. De lo anterior, aunado a la poca solubilidad de los materiales de partida podemos concluir que el fragmento de piperidina gobierna la propiedad de solubilidad con respecto al fragmento tBu. Conviene mencionar que los estudios pertinentes relacionados a las pruebas de fotoluminiscencia quedan como perspectiva.

3.4 *Caracterización electroquímica mediante voltamperometría cíclica.*

3.4.1 Análisis de las sales de Ni, Pd y Pt en DMSO (controles).

Para establecer una línea base de los procesos redox involucrados en la síntesis de los complejos, se analizaron de manera independiente las soluciones de las sales precursoras en DMSO. Los voltamogramas muestran que los precursores de níquel y platino exhiben picos de reducción bien definidos. Específicamente, el $NiCl_2$ presenta un potencial de reducción (Epc) de -1.27 V con una intensidad de corriente (ipc) de -0.08 mA. Por su parte, la sal de Pt muestra un pico de reducción a -1.26 V con una intensidad de -0.13 mA, siendo este el de mayor magnitud de corriente catódica entre los controles.

3.4.2 Análisis comparativo de los potenciales redox en los complejos de Ni con los ligandos NSBr y $NO^{t\text{-}Bu}$.

Posteriormente, se evaluó la respuesta redox de los complejos sintetizados. Cabe mencionar que los ligandos libres son electroquímicamente inactivos bajo las condiciones de estudio. Los desplazamientos más significativos en los potenciales se observan en los derivados [NSBr-$NiCl_2$] y [NO^{tBu}-$Ni(ClO_4)_2$], con variaciones (ΔE) de 0.26 y 0.20 V, respectivamente, en comparación con sus controles. Las intensidades de corriente para estos procesos se mantienen sin cambios significativos respecto a los precursores metálicos.

3.4.3 Análisis comparativo de los potenciales redox en los complejos de Pd.

El análisis de los compuestos de Pd Acetonitrilo (ACN) revela que el control presenta una mayor resistividad. Resulta interesante notar que los complejos derivados de las reacciones con los ligandos NSBr y NO^{tBu} exhiben perfiles volumétricos similares entre sí, mostrando una atenuación en la corriente del proceso redox mencionado. Este decremento sugiere fuertemente la coordinación efectiva de los ligandos al centro metálico.

3.4.4 Análisis comparativo de los potenciales redox en los complejos de Pt.

La comparación de los voltamperogramas de las muestras XKA3 y VDCNE-d19 indica que el compuesto XKA3 presenta un perfil idéntico al control para ambos picos de reducción. En contraste, el compuesto VDCNE-D19 muestra ligeras modificaciones: una disminución de 0.5 mA en la intensidad de corriente del pico ubicado a 1.2 V, aunado a un desplazamiento del pico de reducción hacia 0.82 V (ΔE = 0.06 V respecto al control).

3.4.5 Análisis general de los compuestos derivados de la reducción NO^{tBu}.

Al evaluar de manera integral los resultados, se observa que el derivado de $NiCl_2$ VDCNE 26-10 presenta el cambio más drástico en la respuesta redox, con un incremento en su intensidad de corriente de -4.5 mA (Figura 4). Como se discutió previamente, la especie de Pd carece de procesos redox detectables bajo estas condiciones, y el complejo de Pt exhibe parámetros idénticos a los de la reacción VDCNE 26-17, lo que limita la observación de efectos electrónicos adicionales aportados por el ligando en estos dos metales.

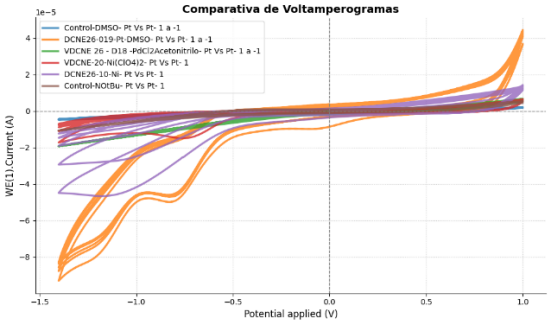


Figura 4. Comparativa de voltamperogramas con el ligando NO^{tBu}.

3.4.6 Análisis de los resultados de las muestras que contienen el ligando NSBr.

En analogía con el comportamiento de los derivados de NO^{tBu}, el complejo de níquel es el único que presenta modificaciones electroquímicas significativas respecto a sus controles. Las muestras correspondientes a Pd y Pt con el ligando NSBr mantienen el comportamiento inerte o sin desviaciones relevantes descrito en las secciones anteriores.

3.5 Ensayos de Fluorescencia.

Dada la fluorescencia presentada por el producto VDCNE26-22Org, derivado de la reacción de NO^{tBu} con la piperidina, nos dimos a la tarea de estudiarlo como posible agente antimicrobiano y posible sensor de metales (Mitra, 2022). Así, se preparó una solución de 14 mL en etanol, con una concentración aproximada de 10 mM. Se tomaron tubos eppendorf y se les adicionó 1mL de la solución donde se adicionaron los siguientes complejos, de 1-5 mg de: 1) KCN, 2) NaCl, 3) $CaCl_3$, 4) $MgCl_2$, 5) $Mn(ClO_4)_2•H_2O$, 6) $MnCl_4•4H_2O$, 7) $CrCl_3•6H_2O$, 8) $FeCl_3•6H_2O$, 9) $CoCl_2•6H_2O$, 10) $NiCl_2•6H_2O$, 11) $CuCl_2$, 12) $ZnCl_2$ y 13) $Cd(NO_3)_2$.

Una vez preparadas las muestras se agitaron y se observaron bajo la luz UV, a 366 nm, como se muestra en las figuras 5-6, de acuerdo con lo registrado en la tabla 1.

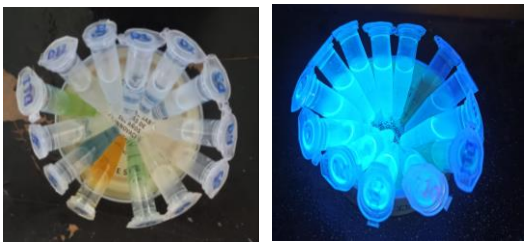


Figura 5. Resultados de la evaluación cualitativo de aspecto e intensidad con 1mg.

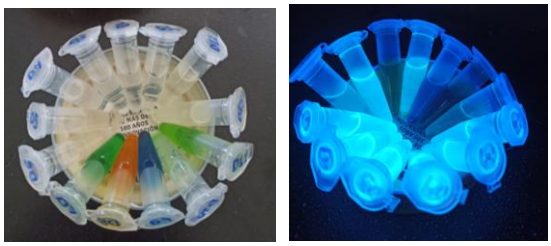


Figura 6. Resultados de evaluación cualitativo de aspecto e intensidad a 5mg.

Tabla 1. Resultados de la evaluación cualitativo de aspecto e intensidad de las muestras D1 a D13.

Muestra	Aspecto	Intensidad de fluorescencia	Aspecto (concentrado)	Intensidad de fluorescencia (concentrado)
KCN (D1)	Incoloro	Intensa	Incoloro	Intensa
NaCl (D2)	Incoloro	Intensa	Incoloro	Intensa
$CaCl_3$ (D3)	Incoloro	Intensa	Incoloro	Intensa
$MgCl_2$ (D4)	Incoloro	Intensa	Incoloro	Intensa
$Mn(ClO_4)_2 \cdot H_2O$ (D5)	Turbio	Intensa	Turbio amarillento	Intensa
$MnCl_4 \cdot 4H_2O$ (D6)	Turbio	Intensa	Turbio amarillento	Moderada
$CrCl_3 \cdot 6H_2O$ (D7)	Verde claro	Moderada	Verde bandera	Sin fluorescencia
$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (D8)	Amarillo	Sin fluorescencia	Naranja	Sin fluorescencia
$CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (D9)	Azul turquesa	Débil	Azul rey	Sin fluorescencia
$NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (D10)	Incoloro	Moderado	Turbio	Moderado
$CuCl_2$ (D11)	Verde	Débil	Verde	Sin fluorescencia
$ZnCl_2$ (D12)	Incoloro	Intensa	Turbio	Débil
$Cd(NO_3)_2$ (D13)	Incoloro	Intensa	Turbio	Intensa

3.6 Evaluación de la actividad biológica

Una vez sintetizados los complejos y precursores, se evaluó su potencial aplicación como inhibidores del crecimiento celular en cepas bacterianas Gram-positivas y negativas, empleando *Bacillus cereus* (ATCC 14579) y *Escherichia coli* (MG1655), respectivamente (EUCAST; Zimmer, 2021). Para el ensayo de difusión en disco, se prepararon soluciones de los compuestos y precursores a una concentración de 10 mM en DMSO, de las cuales se depositaron 10 µL en discos de papel filtro, abarcando el ligando libre (D01), las sales y precursores de níquel (D11, D20), platino (D19) y paladio (D10/D18). Como controles, se emplearon tetracloruro de platino (K_2PtCl_4), DMSO puro y el antibiótico comercial nifuroxazida (Akabar), preparados bajo las mismas condiciones.

Tras un periodo de incubación de 24 horas, el análisis visual de las placas reveló que el

único agente con actividad antimicrobiana fue el antibiótico de referencia (nifuroxazida), el cual presentó un halo de inhibición definido. De manera inesperada y notable, ninguno de los compuestos evaluados ni los controles de precursores metálicos mostraron actividad inhibitoria sobre el crecimiento bacteriano de ninguna de las dos cepas, ya que la ausencia de halos de inhibición alrededor de los discos fue total en todos los ensayos con dichos compuestos.

4. Conclusiones

Se logró obtener el ligando NO^{tBu}-Br con buena pureza y rendimientos moderados a través de una reacción de tipo one-pot, sus reacciones con los cloruros de Ni y Pd a la formación de los productos de coordinación clásica. La obtención de los metalaciclos de rollover resulta complicado, lo anterior se fundamenta de los análisis comparativos de los espectros de RMN de protón, los cuales se asemejan al ligando libre. Sin embargo, los resultados de los estudios de VC ponen de manifiesto la coordinación del ligando al centro metálico, observando procesos redox diferente con respecto al ligando libre y las soluciones de los iones empleados como materiales de partida. La reacción de S_NAr del NO^{tBu}-Br con la piperidina conduce al producto deseado con buenos rendimientos. El producto NO^{tBu}-Pyp presenta un incremento en su solubilidad y la fluorescencia, comparando con su material de partida. Estudios cualitativos preliminares sugieren la formación de complejos Ni, Fe, Cr, Co y Cu, debido a un cambio colorimétrico y el abatimiento de la fluorescencia. En caso de los iones de Mn y Cd se puede observar un cambio ligero en la intensidad de fluorescencia y en menor medida en su coloración. Por todo lo anterior, nuestros ligandos de tipo PyB son especies químicas de reactividad versátil que permiten obtener compuestos de naturaleza diversa, sin embargo, encontrar dichas condiciones resulta en un reto.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por la División de Ciencias Naturales y Exactas y la Universidad de Guanajuato. Además, al Laboratorio Nacional UG-CONACYT. De manera especial, a los Drs. J. Felix Gutiérrez Corona y Silvia Gutiérrez Granados, por las facilidades prestadas para realizar los experimentos de pruebas biológicas y VC, en sus laboratorios.

Referencias bibliográficas

Adhikari, H. S., Garai, A., Manandhar, K. D., y Yadav, P. N. (2022). Pyridine-Based

NNS Tridentate Chitosan Thiosemicarbazones and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity. *ACS Omega*, *7*(35), 30978. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02966

Balcells, D., y Nova, A. (2018). Designing Pd and Ni catalysts for cross-coupling reactions by minimizing off-cycle species. *ACS Catalysis*, 8, 3499. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00230

Dutour, R., Cortés-Benítez, F., Roy, J., y Poirier, D. (2017). Structure-Based Design and Synthesis of New Estrane–Pyridine Derivatives as Cytochrome P450 (CYP) 1B1 Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8, 1159. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00265

EUCAST. (2018). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version. Retrieved from http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Florea, A.-M., y Büsselberg, D. (2011). Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 3, 1351. https://doi.org/10.3390/cancers3011351

Fu, J., Gao, Y., Qi, X., y Jiang, C. (2018). Synthesis of polysubstituted pyridines and indoles by a palladium-catalyzed Catellani-type alkylation-alkenylation Sequence. *ChemistrySelect*, 3, 10164. https://doi.org/10.1002/slct.201801890

Islam, M. B., Islam, M. I., Nath, N., Emran, T. B., Rahman, M. R., Sharma, R., y Matin, M. M. (2023). Recent Advances in Pyridine Scaffold: Focus on Chemistry, Synthesis, and Antibacterial Activities. *BioMed Res. Inter.*, 9967591. https://doi.org/10.1155/2023/9967591

Kakkar, S., Tahlan, S., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V., Shah, S. A. A., Narasimhan, B. (2028). Benzoxazole derivatives: desing, synthesis and biological evaluation. Chem. Cent. J., 12, 92. https://doi.org/10.1186/s13065-018-04559-5

Mansour, A. M., y Radacki, K. (2020). Spectroscopic and antimicrobial activity of photoactivatable tricarbonyl Mn(I) terpyridine compounds. *Inorg. Chim. Acta*, 511, 119806. https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119806

Mitra, S., Anand, U., Jha, N. K., Shekhawat, M. S., Saha, S. C., Nongdam, P., Rengasamy, K. R. R., Proćków, J., y Dey, A. (2022). Anticancer applications and pharmacological properties of

piperidine and piperine: A comprehensive review on molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 772418. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772418

Mohiuddin, M., y Kasahara, K. (2021). Cisplatin activates the growth inhibitory signaling pathways by enhancing the production of reactive oxygen species in non-small cell lung cancer carrying an EGFR exon 19 deletion. *Cancer Genomics & Proteomics*, 18, 471. https://doi.org/10.21873/cgp.20273

Nicasio-Collazo, J., Ramírez-García, G., Flores-Álamo, M., Gutiérrez-Granados, S., Peralta-Hernández, J. M., Maldonado, J. L., Jimenez-Halla, J. O. C., y Serrano, O. (2019). A novel coordination mode of κ^1-*N*-Br-pyridylbenz-(imida, oxa or othia)-zole to Pt(II): synthesis, characterization, electrochemical and structural analysis. *RSC Advances*, 9, 14033. https://doi.org/10.1039/c9ra01856e

Rocco, D., Housecroft, C. E., Constable, E. C. (2019). Synthesis of Terpyridines: Simple Reactions-What Could Possibly Go Wrong? *Molecules,* 24, 1799. https://doi.org/10.3390/molecules24091799

Sevillano-Arredondo, R. M., Ramírez-García, G., Maldonado, J.-L., Gutiérrez-Granados, S., y Serrano, O. (2025). Pyridin-thiophene derivatives: Synthesis, characterization and electrochemical behavior on graphite pencil in atmospheric condition. *J. Molec. Struct.*, 1327, 140760. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140760

Tovar-Ramírez, M. E., Ramírez-Zúñiga, R., Nicasio-Collazo, J., Wrobel, K., Alvarado-Rodríguez, J. G., Wrobel, K., y Serrano, O. (2018). Rollover Cyclopalladation via Remote C-H Bond Activation of Br-Pyridinbenzothiazole: An Experimental Study. *Chem. Select*, 3, 4133. https://doi.org/10.1002/slct.201703079

Abdullahi, A., Yeong K. Y. (2024). Targeting disease with benzoxazoles: a comprehensive review of recent developments. *Med. Chem. Resc.,* 33, 406. https://doi.org/10.1007/s00044-024-03190-7

Zimmer, B. L. (2021). M07. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically.

Zucca, A., y Pilo, M. I. (2021). Rollover cyclometalation as a valuable tool for regioselective C–H bond activation and functionalization. *Molecules*, 26, 328.

https://doi.org/10.3390/molecules26020328