



**Universidad de Concepción  
Dirección de Postgrado  
Facultad de Ciencias Químicas  
Programa de Doctorado en Ciencias con mención en Química**

**BASES DE SCHIFF ORGANOMETÁLICAS DERIVADAS DE  
SULFONAMIDAS COMO POTENCIALES AGENTES  
BIOLÓGICOS MULTIFUNCIONALES**

Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Concepción para optar al grado académico de Doctor en Ciencias con mención en Química

**POR: MIGUEL ÁNGEL GALLARDO FARÍAS**

Profesor Guía: Dr. Rodrigo Sebastián Arancibia González  
Departamento de Química Analítica e Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad de Concepción

Junio 2023  
CONCEPCIÓN-CHILE

# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a mi profesor guía el Dr. Rodrigo Arancibia González por toda la paciencia, su gran disposición, los conocimientos entregados, y por todos los consejos que me ha dado y el apoyo brindado en varios aspectos de mi vida personal y profesional, ya que gracias a ellos he podido ir creciendo cada día más.

Agradezco también a mis padres Juan Gallardo Zepeda y Liliana Farías Alegre por todo el apoyo incondicional que me brindaron a lo largo de mi vida, y por la fe que han tenido en mí para poder continuar mis estudios.

A mi pareja María Teresa Muñoz Yáñez que siempre estuvo ahí en los momentos más difíciles y me dio la fuerza para terminar este proceso con su alegría y positivismo, que hace que malos días sean mejores.

A mis hermanos Johana Gallardo Farías y Marco Gallardo Farías, los que siempre han creído en mí y con los cuales, a pesar de las dificultades, he pasado muy buenos momentos con ellos.

A mis sobrinos Fernando, Kevin y Catalina, que me alegran la vida y siempre estaré dispuesto a apoyarlos y ayudarles, para que en su futuro puedan lograr lo que se propongan. Verlos crecer y pasar tiempo con ellos ha sido una maravilla.

A todos mis amigos incondicionales que estuvieron apoyándome y ayudándome en todo lo que necesite para poder seguir firme en mis estudios, además por todos esos buenos momentos compartidos. Cada uno sabe lo que hizo por mí y se lo agradezco de todo corazón.

A todos los integrantes del laboratorio de Química Inorgánica y Organometálica, con los cuales he pasado muy buenos momentos y que siempre me han alegrado los días. En especial a los que me han permitido ayudarles y han creído en mí para su proceso de desarrollo de práctica y tesis.

A los profesores de la Facultad de Química que estuvieron durante mi formación y los profesores que me recibieron en cada pasantía realizada, de los cuales aprendí muchas cosas para mi desarrollo profesional.

Y, por último, agradecer a la beca de Doctorado Nacional ANID (2018–21181138) por el apoyo económico brindado durante todo el desarrollo del programa de doctorado, al proyecto FONDECYT #1190327 por los fondos económicos aportados para la realización de esta investigación, al FONDEQUIP (Proyecto EQM200138) que permitió obtener parte de los resultados de difracción de rayos X de monocristal, y a la Dirección de Postgrado y Dirección de Finanzas de VRAEA de la Universidad de Concepción por el apoyo económico para finalizar mis estudios este último semestre.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |       |
|--|-------|
| Índice de abreviaturas.....  | vii   |
| Índice de esquemas.....  | ix    |
| Índice de Figuras .....  | x     |
| Índice de Tablas.....  | xiii  |
| RESUMEN.....   | xv    |
| ABSTRACT.....  | xviii |
| Capítulo 1. Introducción .....   | 1     |
| 1.1. Compuestos organometálicos como potenciales agentes tripanocidas ...  | 4     |
| 1.2. Compuestos organometálicos como potenciales agentes antitumorales.  | 8     |
| 1.3. Sulfonamidas organometálicas como inhibidores de la anhidrasa carbónica<br>.....  | 10    |
| Hipótesis .....  | 16    |
| Objetivos.....   | 17    |
| Objetivo general.....  | 17    |
| Objetivos específicos .....  | 17    |
| Capítulo 2. Parte experimental.....  | 18    |
| 2.1. Aspectos generales .....  | 19    |
| 2.2. Técnicas de caracterización .....   | 19    |
| 2.3. Estudios electroquímicos.....   | 20    |
| 2.4. Difracción de rayos X de monocristal .....  | 20    |
| 2.5. Síntesis de precursores organometálicos.....  | 21    |
| 2.5.1. Síntesis del precursor $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{Mn}(\text{CO})_3]$ ( <b>p2</b> ).....  | 21    |
| 2.5.2. Síntesis de los precursores $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)\text{FeCp}]$ ( <b>p3</b> )<br>y $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)\text{Mn}(\text{CO})_3]$ ( <b>p4</b> ) ..... | 22    |
| 2.5.3. Síntesis del precursor $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-(4)-NH}_2)\text{FeCp}]$ ( <b>p5</b> ) ..  | 23    |
| 2.6. Síntesis de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas<br>.....  | 24    |



|   |    |
|---|----|
| 2.6.1. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente (primer procedimiento).....   | 24 |
| 2.6.2. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente y con puente alifático (segundo procedimiento).....   | 30 |
| 2.6.3. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente (tercer procedimiento).....   | 36 |
| 2.7. de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de <i>N</i> -etil o <i>N</i> -metil bencenosulfonamidas .....  | 37 |
| 2.8. Evaluación biológica.....  | 39 |
| 2.8.1. Evaluación de la actividad antiprotozoaria.....  | 39 |
| 2.8.1.1. Enfermedad de Chagas .....   | 39 |
| 2.8.1.2. Tripanosomiasis africana .....   | 41 |
| 2.8.1.3. Evaluación de toxicidad en células normales .....  | 42 |
| 2.8.2. Evaluación de la actividad antitumoral.....  | 43 |
| 2.8.3. Evaluación de la inhibición de la anhidrasa carbónica.....   | 44 |
| Capítulo 3. Síntesis y caracterización de precursores organometálicos .....   | 45 |
| 3.1. Síntesis y caracterización de nuevos precursores organometálicos derivados de sulfonamidas.....  | 46 |
| 3.2. Determinación de estructura cristalina mediante rayos X de monocristal del compuesto <b>p3</b> .....   | 50 |
| 3.3. Estudios electroquímicos de los precursores <b>p3</b> y <b>p5</b> .....  | 53 |
| Capítulo 4. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas y de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de <i>N</i> -etil o <i>N</i> -metil bencenosulfonamidas ..... | 57 |
| 4.1. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas .....  | 58 |
| 4.1.1. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) nitro-heterocíclicas.....  | 59 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.1.1.2. Determinaciones de las estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de las bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas nitro-heterocíclicas.....  | 67  |
| 4.1.1.3. Estudios electroquímicos de las sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) nitro-heterocíclicas .....   | 73  |
| 4.1.2. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) organometálicas derivadas de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona .....   | 84  |
| 4.1.2.1. Determinación estructural de los compuestos <b>1h</b> y <b>2h</b> mediante rayos X de monocristal .....   | 87  |
| 4.1.3. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) organometálicas derivadas de sistemas <i>N</i> -heterocíclicos. ....  | 91  |
| 4.1.3.1. Determinación estructural de los compuestos <b>1l</b> , <b>1n-o</b> y <b>2n</b> , mediante rayos X de monocristal .....   | 94  |
| 4.2. Síntesis y caracterización de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de <i>N</i> -etil o <i>N</i> -metil bencenosulfonamidas .....  | 99  |
| 4.2.1. Determinación estructural de los compuestos <b>S1a</b> , <b>S2a</b> y <b>S1b</b> mediante rayos X de monocristal.....   | 102 |
| Capítulo 5. Evaluación biológica de las nuevas bases de Schiff organometálicas nitro-heterocíclicas como potenciales agentes tripanocidas .....  | 108 |
| 5.1. Evaluación las sulfonilhidrazonas organometálicas derivadas de ferroceno como potenciales agentes tripanocidadas frente a <i>T. brucei</i> (tripomastigotes) y <i>T. cruzi</i> (epimastigotes). ....                    | 110 |
| 5.2. Evaluación las sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente) organometálicas derivadas de ferroceno y cimantreno como potenciales agentes tripanocidas frente a <i>T. cruzi</i> (tripomastigotes)..... | 116 |
| Capítulo 6. Evaluación biológica de las nuevas bases de Schiff organometálicas como potenciales agentes anticancerígenos .....   | 122 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.1. Evaluación biológica de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente) organometálicos en cáncer de pulmón..... | 123 |
| 6.1.1. Evaluación de las sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas. ....   | 124 |
| Capítulo 7. Evaluación biológica de nuevos compuestos organometálicos como potenciales inhibidores de la anhidrasa carbónica.....    | 128 |
| Conclusiones .....   | 133 |
| Bibliografía.....  | 136 |
| Anexo.....   | 146 |

## Índice de abreviaturas

Å = Angstrom

AC = anhidrasa carbónica

ADN = Ácido desoxirribonucleico

AZZ = acetazolamida

Cp = ( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)

δ = delta (ppm-RMN)

d = doblete

DCM = diclorometano

DEPT = *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

EC = Enfermedad de Chagas

ETD = Enfermedades tropicales desatendidas

eq. = equivalentes

FAD = Flavín adenín dinucleótido

FMN = Flavin mononucleótido

FT-IR = Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

GC-MS = Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas

HMBC = *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HSQC = *Heteronuclear Single Quantum*

m = multiplete

MeOH = metanol

MTT = bromuro de (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difenil tetrazolio)

mVs<sup>-1</sup> = milivoltios por segundo

Et<sub>3</sub>N = trietilamina

NAD(P)H = Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato

NO<sub>2</sub><sup>•</sup> = anión nitro radical

NTRs = Nitroreductasas

OMS = Organización mundial de la Salud

OYE = *Old Yellow Enzyme*  
PGFS = prostaglandina F2 sintasa  
ppm = partes por millón  
py = piridina  
q = cuádruplete  
RMN = Resonancia magnética nuclear  
ROS = Especies reactivas de oxígeno  
s = singlete  
t = triplete  
t.a. = temperatura ambiente  
TAH = Tripanosomiasis africana humana  
THF = tetrahidrofurano

## Índice de esquemas

|   |     |
|---|-----|
| <b>Esquema 3.1.</b> Síntesis de los compuestos <b>p2, p3, p4</b> y <b>p5</b> . .....  | 47  |
| <b>Esquema 4.1.</b> Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas. ....  | 61  |
| <b>Esquema 4.2.</b> Mecanismo de autoprotónación propuesto los compuestos sin puente derivadas de ferroceno <b>1a-b, 2a-b, 3a</b> y <b>4a</b> . ....  | 78  |
| <b>Esquema 4.3.</b> Mecanismo propuesto para las bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno <b>5a</b> y <b>6a</b> . ....                  | 78  |
| <b>Esquema 4.4.</b> Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona. .... | 86  |
| <b>Esquema 4.5.</b> Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de <i>N</i> -heterociclos. ....                 | 92  |
| <b>Esquema 4.6.</b> Síntesis nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de <i>N</i> -etil o <i>N</i> -metil bencenosulfonamidas. ....           | 101 |

## Índice de Figuras

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.1.</b> Estructura química de (a) Arsfenamina/Salvarsán y (b) <i>cis</i> -diaminodicloroplatino(II).....  | 3  |
| <b>Figura 1.2.</b> Distribución mundial de casos de enfermedad de Chagas, según estimaciones oficiales de la OMS, 2018 [17]. .....   | 5  |
| <b>Figura 1.3.</b> Estructura de principios activos nitro-heterocíclicos utilizados en la enfermedad de Chagas. ....   | 6  |
| <b>Figura 1.4.</b> Estructura de principios activos utilizados para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana. ....   | 6  |
| <b>Figura 1.5.</b> Compuestos biorganometálicos como potenciales agentes antitumorales. ....   | 9  |
| <b>Figura 1.6.</b> Estructura de principios activos utilizados para el tratamiento con armazones de sulfonamida. ....  | 10 |
| <b>Figura 1.7.</b> Compuestos organometálicos basados en metallocenos como inhibidores de la anhidrasa carbónica.....  | 12 |
| <b>Figura 1.8.</b> Compuestos organometálicos tipo <i>half-sandwich</i> como agentes inhibidores de la anhidrasa carbónica.....  | 13 |
| <b>Figura 1.9.</b> Acilhidrazonas (a), sulfonilhidrazonas (b y c) y sulfonamidas (d) organometálicas con actividad biológica.....  | 14 |
| <b>Figura 3.1.</b> Espectro de <sup>13</sup> C-RMN DEPT 135 de <b>p3</b> en CDCl <sub>3</sub> a 298 K.....   | 49 |
| <b>Figura 3.2.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular del compuesto <b>p3</b> . ...  | 51 |
| <b>Figura 3.3.</b> Voltamograma de <b>p1</b> , <b>p3</b> y <b>p5</b> a 100 mV s <sup>-1</sup> en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia. .... | 54 |
| <b>Figura 3.4.</b> Voltamograma de <b>p2</b> y <b>p4</b> a 100 mV s <sup>-1</sup> en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia. ....             | 56 |
| <b>Figura 4.1.</b> Fórmula general para las bases de Schiff.....   | 58 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 4.2.</b> Espectro [ <sup>1</sup> H <sup>13</sup> C] HSQC de <b>1b</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 298 K. ....   | 66 |
| <b>Figura 4.3.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1a</b> .....  | 70 |
| <b>Figura 4.4.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1b</b> . ....   | 71 |
| <b>Figura 4.5.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>2b</b> .....  | 71 |
| <b>Figura 4.6.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>3a</b> .....  | 72 |
| <b>Figura 4.7.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1d</b> . ....   | 72 |
| <b>Figura 4.8.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>5a</b> .....  | 73 |
| <b>Figura 4.9.</b> Voltamograma de 2 ciclos del compuesto <b>2a</b> a 100 mV s <sup>-1</sup> obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> de Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia.....  | 77 |
| <b>Figura 4.10.</b> Voltamograma del compuesto <b>5a</b> a 100 mV s <sup>-1</sup> obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> de Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia.....             | 79 |
| <b>Figura 4.11.</b> Voltamograma del compuesto <b>1d</b> a 100 mV s <sup>-1</sup> obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> de Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia.....             | 80 |
| <b>Figura 4.12.</b> Voltamograma del compuesto <b>2b</b> a diferentes velocidades de barrido obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> de Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia. .... | 81 |
| <b>Figura 4.13.</b> Voltamograma del compuesto <b>2d</b> a diferentes velocidades de barrido obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L <sup>-1</sup> de Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag <sup>+</sup> como referencia. .... | 84 |
| <b>Figura 4.14.</b> <i>N</i> -(salicilideno)-2-hidroxianilina. ....   | 85 |
| <b>Figura 4.15.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1h</b> . ....  | 90 |
| <b>Figura 4.16.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>2h</b> . ....  | 90 |
| <b>Figura 4.17.</b> Estructura del compuesto [1-((piridina-2-ilimino)metil)naftaleno-2-ol]. ....  | 91 |
| <b>Figura 4.18.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1l</b> .....   | 97 |
| <b>Figura 4.19.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1n</b> . ....  | 97 |



|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura 4.20.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>2n</b> . .....  | 98  |
| <b>Figura 4.21.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>1o</b> . .....  | 98  |
| <b>Figura 4.22.</b> Espectro <sup>13</sup> C-RMN DEPT 135 de <b>S2b</b> en acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> a 298 K....  | 102 |
| <b>Figura 4.23.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>S1a</b> . .....   | 104 |
| <b>Figura 4.24.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>S2a</b> . .....   | 105 |
| <b>Figura 4.25.</b> Esquema ORTEP de la estructura molecular de <b>S1b</b> . .....   | 105 |
| <b>Figura 5.1.</b> Vistas parciales de los espectros de <sup>1</sup> H-RMN de una solución recién preparada en acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> del compuesto <b>1a</b> con adición de agua y tras diferentes periodos de almacenamiento (t) a 298 K. .... | 110 |
| <b>Figura 5.2.</b> Relación de estructura actividad para <i>T. brucei</i> (tripomastigote). .  | 120 |
| <b>Figura 5.3.</b> Relación de estructura actividad para <i>T. cruzi</i> (epimastigote).....   | 120 |
| <b>Figura 5.4.</b> Relación de estructura actividad para <i>T. cruzi</i> (tripomastigote). ...   | 121 |
| <b>Figura 6.1.</b> Relación de estructura actividad como agentes anticancerígenos. ....  | 127 |

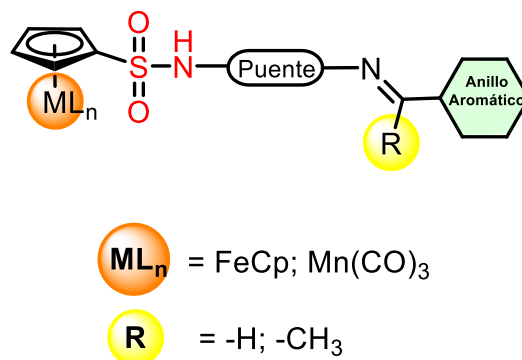
## Índice de Tablas

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 3.1.</b> Distancias de enlace seleccionadas (Å). .....   | 52 |
| <b>Tabla 3.2.</b> Ángulos seleccionados (°). .....  | 52 |
| <b>Tabla 3.3.</b> Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los precursores sintetizados <b>p1</b> , <b>p3</b> y <b>p5</b> , comparados con ferroceno en las mismas condiciones. ....   | 55 |
| <b>Tabla 3.4.</b> Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los precursores sintetizados <b>p2</b> y <b>p4</b> , comparados con cimantreno en las mismas condiciones. ....   | 55 |
| <b>Tabla 4.1.</b> Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos <b>1a-b</b> , <b>3a</b> , <b>5a</b> , <b>2b</b> y <b>1d</b> . .....   | 68 |
| <b>Tabla 4.2.</b> Ángulos seleccionados (°) compuestos <b>1a-b</b> , <b>3a</b> , <b>5a</b> , <b>2b</b> y <b>1d</b> . .....  | 69 |
| <b>Tabla 4.3.</b> Valores de potenciales para las bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno sintetizadas <b>1a-b</b> , <b>2a-b</b> , <b>3a</b> , <b>4a</b> , <b>5a-b</b> y <b>6a</b> . La cupla I y II fueron medidas a 100 mVs <sup>-1</sup> en acetonitrilo. ....  | 75 |
| <b>Tabla 4.4.</b> Valores de potenciales para las bases de Schiff organometálicas derivadas de cimantreno sintetizadas <b>1c-d</b> , <b>2c-d</b> , <b>3c</b> , <b>4c</b> , <b>5c</b> y <b>6c</b> . La cupla I y II fueron medidas a 100 mVs <sup>-1</sup> en acetonitrilo. ....   | 76 |
| <b>Tabla 4.5.</b> Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los compuestos sintetizados <b>1a-b</b> , <b>2a-b</b> , <b>3a</b> , <b>4a</b> , <b>5a-b</b> y <b>6a</b> , comparados con ferroceno en las mismas condiciones. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mVs <sup>-1</sup> en acetonitrilo. .... | 82 |
| <b>Tabla 4.6.</b> Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los compuestos sintetizados <b>1c-d</b> , <b>2c-d</b> , <b>3c</b> , <b>4c</b> , <b>5c</b> y <b>6c</b> . Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mVs <sup>-1</sup> en acetonitrilo. ....  | 83 |
| <b>Tabla 4.7.</b> Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos <b>1h</b> y <b>2h</b> . .....   | 88 |
| <b>Tabla 4.8.</b> Ángulos seleccionados (°) compuestos <b>1h</b> y <b>2h</b> . .....  | 88 |
| <b>Tabla 4.9.</b> Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos <b>1l</b> , <b>1n-o</b> y <b>2n</b> . .....   | 96 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabla 4.10.</b> Ángulos seleccionados (°) compuestos <b>1l</b> , <b>1n-o</b> y <b>2n</b> . .....   | 96  |
| <b>Tabla 4.11.</b> Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos <b>S1a-b</b> y <b>S2a</b> .<br>.....   | 103 |
| <b>Tabla 4.12.</b> Ángulos seleccionados (°) compuestos <b>S1a-b</b> y <b>S2a</b> . .....   | 104 |
| <b>Tabla 4.13.</b> Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los compuestos <b>S1a</b> y <b>S2a</b> , comparados con ferroceno en las mismas condiciones. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mVs <sup>-1</sup> en acetonitrilo. ....                       | 106 |
| <b>Tabla 4.14.</b> Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los compuestos sintetizados <b>S1b</b> y <b>S2b</b> . Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mV s <sup>-1</sup> en acetonitrilo. ....  | 107 |
| <b>Tabla 5.1.</b> Susceptibilidad de <i>T. brucei</i> (tripomastigotes), <i>T. cruzi</i> (epimastigotes) y células de mamífero (L <sub>6</sub> ) hacia nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos. ....                                     | 111 |
| <b>Tabla 5.2.</b> Susceptibilidades de la forma del torrente sanguíneo <i>T. b. brucei</i> (tripomastigotes) con niveles elevados de TbNTR1 a nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos <sup>a</sup> . ....                                | 115 |
| <b>Tabla 5.3.</b> Susceptibilidad de <i>T. cruzi</i> (tripomastigotes) y células endoteliales (EAHY 926) hacia nuevas sulfonil hidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas organometálicas. ....  | 117 |
| <b>Tabla 6.1.</b> Viabilidad celular de las líneas celulares H1299 y A549 contra los nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos. ....   | 125 |
| <b>Tabla 7.1.</b> Inhibición de los compuestos <b>S1a</b> , <b>S2a</b> , <b>S1b</b> y <b>S2b</b> para la AC en sus isoformas hAC I, II, IX y XII, frente a la droga control acetazolamida (AAZ), realizado por el ensayo hidratación de CO <sub>2</sub> de flujo interrumpido. .... | 131 |

## RESUMEN

En esta Tesis Doctoral, enmarcada en la línea de investigación de la Química Bioorganometálica, se sintetizaron, caracterizaron y evaluaron las propiedades biológicas multifuncionales de nuevas bases de Schiff bioorganometálicas derivadas de sulfonamidas. El diseño racional involucró conectar los fragmentos ferrocenil- y cimatrenil-sulfonilo con diferentes anillos bioactivos mediante diversos puentes y evaluar sus propiedades antitumorales, tripanocidas e inhibidoras de la anhidrasa carbónica (**Figura 1**).



**Figura 1.** Esquema general nuevas bases de Schiff bioorganometálicas derivadas de sulfonamidas.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo comprendió en una primera etapa, la obtención de los precursores organometálicos del tipo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{ML}_n]$  y  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-puente-NH}_2)\text{ML}_n]$  (donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}, \text{Mn}(\text{CO})_3$ ; puente =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2, -\text{C}_6\text{H}_4-$ ) (**p1-5**), a través de reacciones de sustitución. En una segunda etapa, se aislaron las bases de Schiff organometálicas mediante reacciones de condensación que involucraron aldehídos o cetonas orgánicas con los precursores **p1-5**. Los compuestos fueron divididos en familias de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) del tipo nitro-heterocíclicas (**1a-d, 2a-d, 3a, 4a, 3c, 4c, 5a-c, 6a y 6c**), aquellas derivadas

de salicilaldehído/2-hidroxiacetofenona (**1f-i**, **2f** y **2h**) y sistemas *N*-heterocíclicos (**1j-o**, **2j** y **2n**), con buenos rendimientos (60-80%).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales y espectrometría de masas. El análisis estructural mediante difracción de rayos X de los compuestos **1a-b**, **3a**, **5a**, **2b**, **1d**, **1h**, **2h**, **1l**, **1n-o** y **2n**, dan cuenta de que estos presentan una configuración *E* entorno al enlace imínico. Cabe mencionar que las propiedades electroquímicas de todos precursores organometálicos y los compuestos derivados de nitro-heterociclos fueron estudiados mediante la técnica de voltametría cíclica.

Finalmente, la actividad tripanocida *in vitro* de las bases de Schiff derivadas de sistemas nitro-heterocíclicos frente a las cepas *Trypanosoma cruzi* (epimastigote y tripomastigote) y *Trypanosoma brucei* (tripomastigote) fue evaluada. En ese sentido, se estableció que: i) los compuestos con fragmento cimatrenilo (**1c** EC<sub>50</sub> = 13,0 μM) poseen una mayor actividad que sus análogos ferrocénicos (**1a** EC<sub>50</sub> = 31,2 μM); ii) los derivados de nitro-tiofeno (**1a** EC<sub>50</sub> = 1,89 μM) son más activos que los derivados de nitro-furano (**1b** EC<sub>50</sub> = 4,19 μM), excepto en *T. cruzi* (epimastigote) (**1a** EC<sub>50</sub> = 19,3 μM and **1b** EC<sub>50</sub> = 18,9 μM); iii) los derivados 5-nitro-heterocíclicos fueron más activos que sus homólogos 4-nitro-heterocíclicos para *T. brucei* (**1a** EC<sub>50</sub> = 1,89 μM y **3a** EC<sub>50</sub> = >30 μM) y *T. cruzi* (epimastigote) (**1a** EC<sub>50</sub> = 19,3 μM y **3a** EC<sub>50</sub> = 30,3 μM); iv) la adición del grupo metilo disminuye la actividad en *T. brucei* (**1a** EC<sub>50</sub> = 1,89 μM y **2a** EC<sub>50</sub> = 5,42 μM) y la mejora en *T. cruzi* (**1a** EC<sub>50</sub> = 19,3 μM y **2a** EC<sub>50</sub> = 12,6 μM); v) la adición del puente alifático disminuye la actividad (**1c** EC<sub>50</sub> = 13,0 μM y **5c** EC<sub>50</sub> = 57,8 μM).

Con respecto a la actividad anticancerígena frente a las líneas celulares de cáncer de pulmón H1299 y A549, sólo los compuestos organometálicos con el

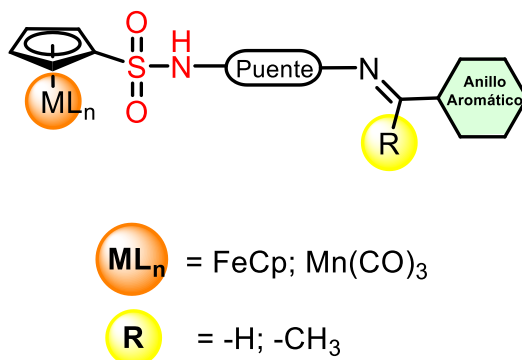
fragmento nitro-heterocíclico presentaron actividad. De los cuales se pueden establecer las siguientes relaciones: i) los derivados de nitro-furano (**1b** EC<sub>50</sub> = 6,49 μM) son más activos que los derivados de nitro-tiofeno (**1a** EC<sub>50</sub> = 18,1 μM); ii) los compuestos con el grupo 5-nitro poseen mayor actividad (**1a** EC<sub>50</sub> = 18,1 μM y **3a** EC<sub>50</sub> = 71,8 μM); iii) la adición del grupo metilo disminuye la actividad (**1b** EC<sub>50</sub> = 6,49 μM y **2b** EC<sub>50</sub> = 14,5 μM); iv) La adición del puente alifático disminuye la actividad anticancerígena (**1b** EC<sub>50</sub> = 6,49 μM y **5b** EC<sub>50</sub> = 50,8 μM).

Con respecto a la evaluación como inhibidores de la anhidrasa carbónica, todas las bases de Schiff fueron consideradas inactivas al presentar, en su mayoría, valores K<sub>i</sub> superior a 100.000 nM.

Es importante mencionar que, pese a no estar contempladas en la propuesta original, se aislaron un grupo de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas (**S1a-b**, **S2a-b**) mediante reacciones de sustitución con rendimientos bajos (**S1a** = 25%; **S2a** = 30%) a moderados (**S1b** = 45%; **S2b** = 49%). La evaluación biológica como inhibidores de AC (ACIs) demostró que los derivados **S1a** y **S2a** presentan una inhibición mayor que el fármaco control (acetazolamida) para las isoformas hAC II y hAC IX (K<sub>i</sub> = 7,3 nM y 5,8 nM, respectivamente) y se comportan como inhibición selectiva de la isoforma hAC II.

## ABSTRACT

In this Doctoral Thesis, framed in the Bioorganometallic Chemistry research line new bioorganometallic Schiff bases derived from sulfonamides were synthesized, characterized, and evaluated the multifunctional biological properties. The rational design involved connecting the ferrocenyl- and cymanthrenyl-sulfonyl fragments with different bioactive rings through various bridges and evaluating their antitumor, trypanocidal, and carbonic anhydrase inhibitory properties (**Figure 1**).



**Figure 1.** General scheme of new bioorganometallic Schiff bases derived from sulfonamides.

From the methodological point of view, the work included, in a first stage, the obtaining of the organometallic precursors of the type  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{ML}_n]$  and  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-bridge-NH}_2)\text{ML}_n]$  (where  $\text{ML}_n = \text{FeCp}, \text{Mn}(\text{CO})_3$ ; bridge = - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , - $\text{C}_6\text{H}_4$ -) (**p1-5**), via substitution reactions. In a second stage, the organometallic Schiff bases were isolated by condensation reactions involving organic aldehydes or ketones with the **p1-5** precursors. The compounds were divided into families of sulfonylhydrazones (without bridge) and sulfonyl imines (with aliphatic bridge) derived from of the nitro-heterocyclic (**1a-d**, **2a-d**, **3a**, **4a**, **3c**, **4c**, **5a-c**, **6a** y **6c**), from salicylaldehyde/2-hydroxyacetophenone (**1f-i**, **2f** and **2h**) and *N*-heterocyclic systems (**1j-o**, **2j** and **2n**), in good yields (60-80%).

All synthesized compounds were characterized by conventional spectroscopic techniques and mass spectrometry. Structural analysis by X-ray diffraction of compounds **1a-b**, **3a**, **5a**, **2b**, **1d**, **1h**, **2h**, **1l**, **1n-o** and **2n** show an *E* configuration around the iminic bond. It is worth mentioning that the electrochemical properties of all precursors organometallic and the compounds derived from the nitro-heterocyclic were studied using the cyclic voltammetry technique.

Finally, the trypanocidal activity of Schiff bases derived from nitro-heterocyclic were evaluated *in vitro* against *Trypanosoma cruzi* (epimastigote and trypomastigote) and *Trypanosoma brucei* (trypomastigote). In this sense, it was established that: i) the compounds with cymanthrenyl fragment (**1c** EC<sub>50</sub> = 13.0 μM) have a greater activity than their ferrocene analogues (**1a** EC<sub>50</sub> = 31.2 μM); ii) nitro-thiophene derivatives (**1a** EC<sub>50</sub> = 1.89 μM) are more active than nitro-furan derivatives (**1b** EC<sub>50</sub> = 4.19 μM), except in *T. cruzi* (epimastigote) (**1a** EC<sub>50</sub> = 19.3 μM and **1b** EC<sub>50</sub> = 18.9 μM); iii) the 5-nitro-heterocyclic derivatives were more active than their 4-nitro-heterocyclic counterparts for *T. brucei* (**1a** EC<sub>50</sub> = 1.89 μM and **3a** EC<sub>50</sub> = >30 μM) and *T. cruzi* (epimastigote) (**1a** EC<sub>50</sub> = 19.3 μM and **3a** EC<sub>50</sub> = 30.3 μM); iv) the addition of the methyl group decreases the activity in *T. brucei* (**1a** EC<sub>50</sub> = 1.89 μM and **2a** EC<sub>50</sub> = 5.42 μM) and improves it in *T. cruzi* (**1a** EC<sub>50</sub> = 19.3 μM and **2a** EC<sub>50</sub> = 12.6 μM); v) the addition of the aliphatic bridge decreases the activity (**1c** EC<sub>50</sub> = 13.0 μM and **5c** EC<sub>50</sub> = 57.8 μM).

Regarding the anticancer activity against the lung cancer cell lines H1299 and A549, only the organometallic compounds with the nitro-heterocyclic fragment showed activity. Of which the following relationships can be established: i) nitro-furan derivatives (**1b** EC<sub>50</sub> = 6.49 μM) are more active than nitro-thiophene derivatives (**1a** EC<sub>50</sub> = 18.1 μM); ii) the compounds with the 5-nitro group have higher activity (**1a** EC<sub>50</sub> = 18.1 μM and **3a** EC<sub>50</sub> = 71.8 μM); iii) the addition of the



methyl group decreases the activity (**1b** EC<sub>50</sub> = 6.49 μM and **2b** EC<sub>50</sub> = 14.5 μM);  
iv) The addition of the aliphatic bridge decreases the anticancer activity (**1b** EC<sub>50</sub> = 6.49 μM and **5b** EC<sub>50</sub> = 50.8 μM).

With respect to the evaluation as inhibitors of carbonic anhydrase, all Schiff bases were considered inactive since most of them presented K<sub>i</sub> values greater than 100,000 nM.

It is important to mention that, despite not being contemplated in the original proposal, a group of new organometallic sulfonamides with *N*-ethyl or *N*-methyl benzenesulfonamide units (**S1a-b**, **S2a-b**) were isolated by substitution reactions with low yields (**S1a** = 25%; **S2a** = 30%) to moderate (**S1b** = 45%; **S2b** = 49%). Biological evaluation as CA inhibitors (CAIs) showed that the **S1a** and **S2a** derivatives exhibit greater inhibition than the control drug (acetazolamide) for the hCA II and hCA IX isoforms (K<sub>i</sub> = 7.3 nM and 5.8 nM, respectively) and behave as selective inhibition of the hCA II isoform.

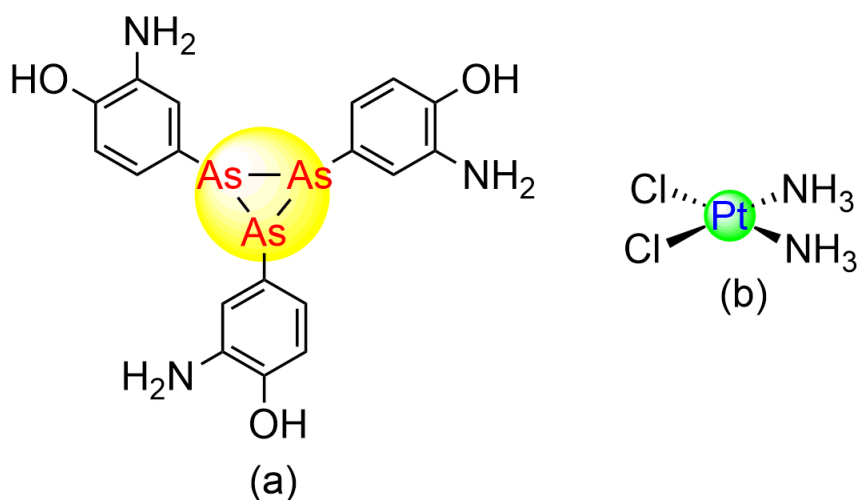
# Capítulo 1. Introducción

Por muchos siglos los compuestos de coordinación han sido utilizados con fines médicos [1]. En este contexto, compuestos de iones metálicos tales como cobre(II), oro(I), plata(I), hierro(II) y zinc(II) fueron usados en Mesopotamia, Egipto, Arabia, India y China para diferentes tratamientos medicinales [2]. Actualmente, la química inorgánica medicinal es el área de la ciencia que se dedica a estudiar el rol de los compuestos de coordinación en sistemas biológicos [3].

Los compuestos de coordinación poseen iones metálicos con una gran variedad de números de oxidación, distintos números de coordinación y geometrías, diseño de ligandos y diferentes propiedades cinéticas y termodinámicas. Estas características permiten explorar una gran variedad de estructuras químicas con diferentes reactividades y modular sus actividades biológicas [4]. A modo de ejemplo, una de las primeras metalo-drogas terapéuticas fue la Arsfenamina o Salvarsán (**Figura 1.1a**), un agente antimicrobiano a base de arsénico utilizado en el tratamiento de la sífilis desarrollado por Paul Ehrlich en 1912 [5]. Por otro lado, Barnett Rosenberg estudió complejos de platino(II) como potenciales agentes antitumorales a finales de la década de 1960 [6]. Dentro de éstos se destaca el *cis*-diaminodicloroplatino(II) (**Figura 1.1b**), utilizado hasta el día de hoy en el tratamiento de diversos tipos de cáncer [7], a pesar de presentar problemas de toxicidad, resistencia y varios efectos secundarios en el paciente [8-10]. Cabe mencionar que el descubrimiento del *cis*-diaminodicloroplatino(II) y el éxito de este compuesto, fomentó el desarrollo de nuevos complejos para tratar diferentes enfermedades, tales como artritis reumatoide, diabetes, problemas gastrointestinales y cardiovasculares, además de una serie de afecciones producidas por bacterias, virus y parásitos [2].

En paralelo a las investigaciones realizadas en compuestos de coordinación, complejos organometálicos también han sido el foco de un esfuerzo considerable

en el campo medicinal. En 1985 se estableció el término de química bioorganometálica para definir el estudio de especies organometálicas de interés biológico y médico [11]. La propuesta de incorporar fragmentos organometálicos en sistemas bioactivos se basó en sus propiedades estructurales (tamaño y rigidez) y físicoquímicas (lipofilia y características redox) [11, 12].



**Figura 1.1.** Estructura química de (a) Arsfenamina/Salvarsán y (b) *cis*-diaminodicloroplatino(II).

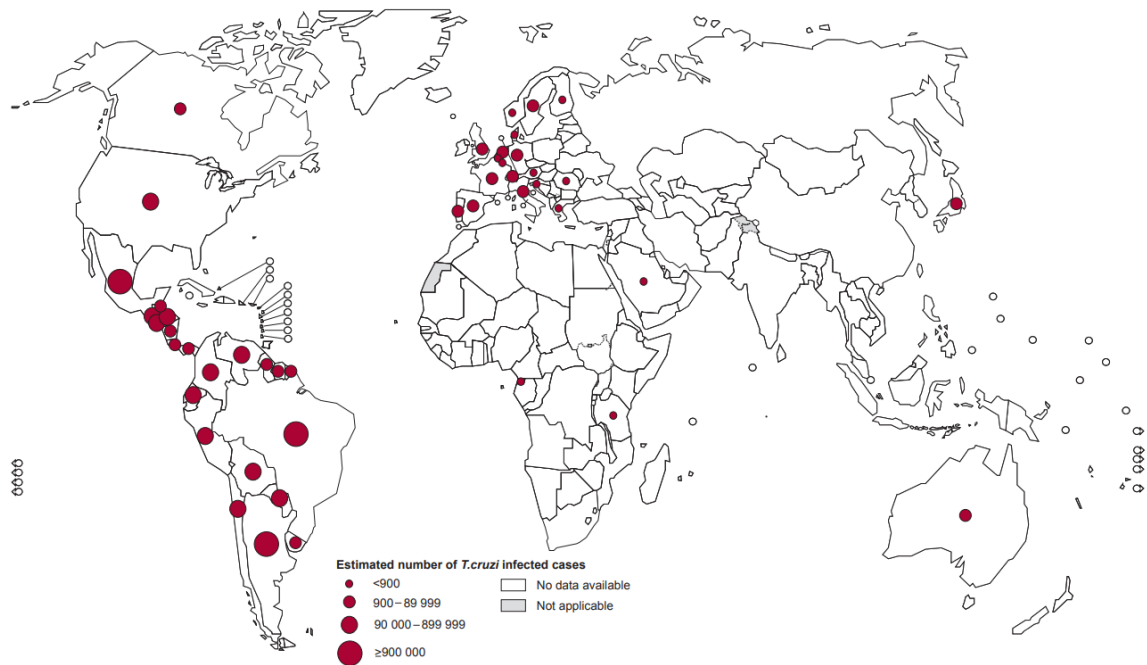
En los últimos años, las publicaciones que reportan el uso de compuestos organometálicos con fines medicinales se han incrementado, centrándose en evaluaciones como agentes antitumorales, antiparasitarios, antimicrobianos, entre otros [13-15]. Con la finalidad de facilitar el análisis bibliográfico, a continuación, se presentan tres secciones donde se establecen los principales estudios en el desarrollo de compuestos organometálicos frente a ciertas enfermedades.

## 1.1. Compuestos organometálicos como potenciales agentes tripanocidas

Actualmente, existe un grupo diverso de 20 afecciones trasmisibles que prevalecen en condiciones tropicales y subtropicales en 149 países, denominadas enfermedades tropicales desatendidas (ETD), que afectan principalmente a comunidades empobrecidas y de manera desproporcionada a mujeres y niños. De acuerdo con las cifras entregadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas enfermedades afectan a más de mil millones de personas en el mundo [16] y provocan consecuencias sanitarias, sociales y económicas devastadoras en la población. La epidemiología de las ETD es compleja y, a menudo, está relacionada con las condiciones ambientales. Muchos de ellos son transmitidos por vectores, tienen reservorios animales y están asociados a ciclos de vida complejos. Todos estos factores hacen que su control de salud pública sea un desafío [16].

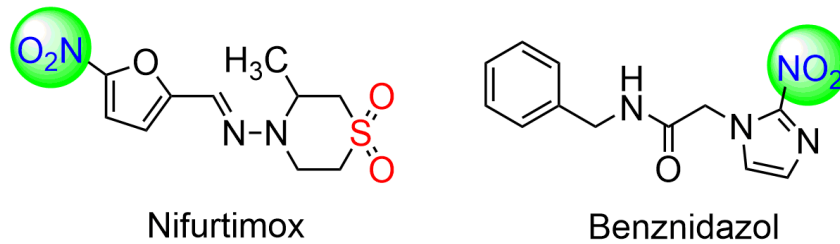
Entre las ETD se destacan la tripanosomiasis africana humana (TAH) y la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (EC) que son infecciones zoonóticas, transmitidas por las moscas tsetsé y triatominos, y causadas por los parásitos *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*) y *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), respectivamente. Las recientes medidas de salud pública han reducido sustancialmente la incidencia y la mortalidad de estas enfermedades, pero aún tienen un impacto socioeconómico significativo en las comunidades rurales pobres en las regiones endémicas del mundo (África subsahariana y América del Sur) [17, 18]. En el caso de la TAH según datos de la OMS los casos registrados han disminuido considerablemente en los últimos años (700 a 10000 de casos reportados). Sin embargo, en el período 2016-2020 se estimó que la población en riesgo es de 55 millones de personas, con 3 millones de personas con riesgo moderado a alto [18]. Por otro lado, para la EC se estima que 8 millones de personas están infectadas en todo el mundo, principalmente en América Latina. No obstante, en las últimas décadas esta enfermedad se ha extendido a regiones

no endémicas como América del Norte, Europa, Asia y Australia (**Figura 1.2**), debido a la mayor migración de personas [17].



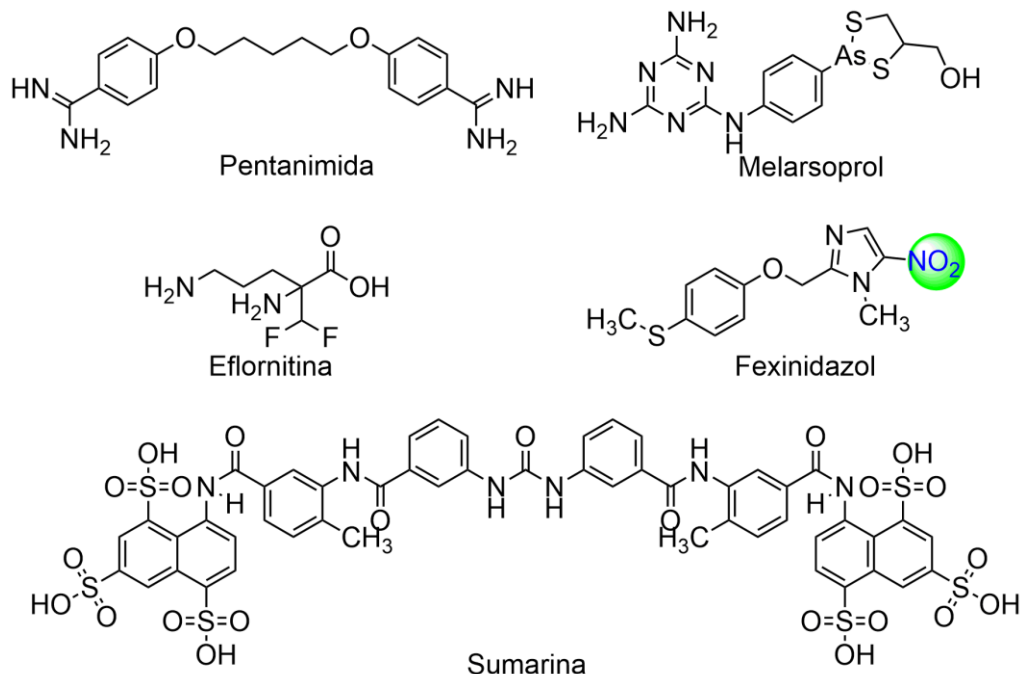
**Figura 1.2.** Distribución mundial de casos de enfermedad de Chagas, según estimaciones oficiales de la OMS, 2018 [17].

La quimioterapia disponible para THA y EC es escasa, inadecuada en términos de eficacia, a menudo tóxica y posee varios efectos secundarios indeseables como dermatotoxicidad, trastornos digestivos, genotoxicidad, alergia, entre otros [19]. Para la EC, el tratamiento se basa en el uso de fármacos desarrollados hace más de 50 años: Nifurtimox y Benznidazol (**Figura 1.3**).



**Figura 1.3.** Estructura de principios activos nitro-heterocíclicos utilizados en la enfermedad de Chagas.

En el caso de la THA, las drogas sugeridas para ser administradas son: pentamidina, melarsoprol, eflornitina, suramina y fexinidazol (**Figura 1.4**). La terapia combinada de nifurtimox-eflornitina es actualmente un tratamiento de primera línea para HAT [20-22].



**Figura 1.4.** Estructura de principios activos utilizados para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana.

Algunos de los medicamentos descritos anteriormente son derivados de sistemas nitro-heterocíclicos y su mecanismo de acción no se han descrito en detalle. Diversas investigaciones han establecido que Nifurtimox y Benznidazol funcionan como profármacos, ya que deben activarse dentro del parásito para ejercer su función tripanocida [21, 23, 24]. El mecanismo de acción está estrechamente correlacionado a la presencia del grupo  $\text{-NO}_2$  y el tipo de nitroreductasa (NTRs) que lo metabolice (tipo I o tipo II). En el caso de la nitroreductasa tipo I, el grupo nitro presente en el anillo heterocíclico sufre una doble reducción a 2 electrones, formando hidroxilamina y generando el daño celular. Por otro lado, si la enzima es la nitroreductasa tipo II, se produce una reducción de 1 electrón que genera un anión nitro radical ( $\text{NO}_2^{\cdot-}$ ), el que en presencia de oxígeno genera especies reactivas de oxígeno (ROS) [21]. Con base en este enfoque, varios compuestos orgánicos e inorgánicos que contienen sistemas nitro-aromáticos han sido ampliamente estudiados como potenciales tripanocidas. En particular, numerosos artículos y libros que describen la preparación y aplicación de compuestos como agentes anti-*T. cruzi* incluyen entidades de nitroimidazol [25, 26], nitrofurano [27] y nitrotriazol [28]; e iones de metales farmacológicamente activos como renio(I) [29, 30], rutenio(II) [31], paladio(II) y platino(II) [32, 33].

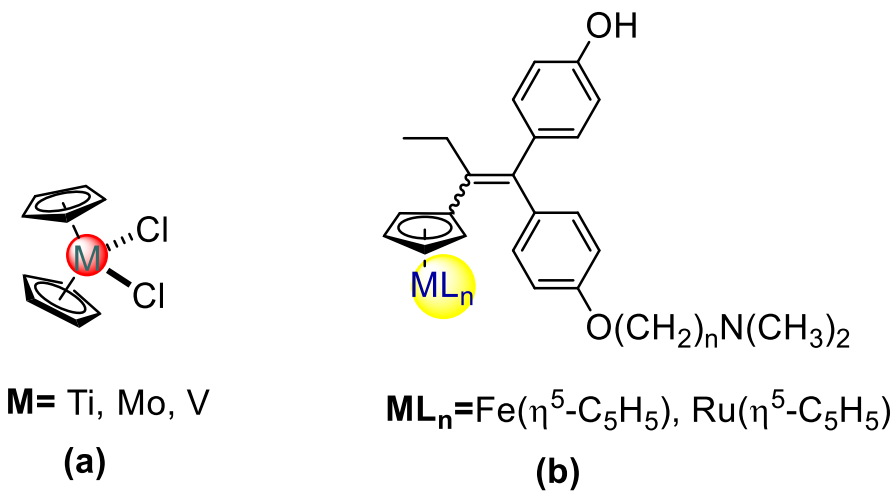
Basados en este exitoso enfoque, en 2011 se reportó la síntesis y evaluación tripanocida de los primeros híbridos organometálicos-orgánicos que contienen un grupo 5-nitrofurano en su estructura [34]. En la última década, nuestro grupo de investigación ha estado involucrado en el desarrollo de nuevos derivados bioorganometálicos como agentes antichagásicos, incorporando los fragmentos ferrocenilo/ciretrenilo en sistemas heterocíclicos derivados de 4- o 5-nitrofurilo (o tienilo) a través de puentes conjugados y no conjugados. Bajo esa estrategia sintética se han aislado iminas [35-38], azinas [39, 40] y N-acilhidrazonas [41]. Además, se estableció una relación entre los efectos electrónicos contrarios de los fragmentos organometálicos y las actividades tripanocidas [36].



Teniendo en cuenta la similitud entre el metabolismo de las células tumorales y los tripanosomas patógenos, algunos estudios han evaluado la respuesta de células de tripanosoma al incubarse en presencia de agentes antitumorales activos [42]. En este contexto, Sánchez-Delgado *et al.* reportaron una serie de compuestos *half-sandwich* de Ru(II) del tipo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{XYZ}]^{n+}$ , donde los ligandos X= clotrimazol (CTZ) o ketoconazol (KTZ) y Y,Z= ligandos monodentados o bidentado. Estos compuestos presentaron una potente actividad tripanocida *in vitro* y una muy baja toxicidad hacia células normales de mamíferos [14, 43, 44].

## **1.2. Compuestos organometálicos como potenciales agentes antitumorales.**

De acuerdo con los reportes de la OMS, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial y se atribuyen, alrededor de 10 millones de defunciones a causa de esta enfermedad en 2020 [45]. Debido a esto, es de gran importancia el desarrollo de nuevos compuestos con el fin de mejorar los tratamientos frente a diferentes tipos de cáncer. Uno de los enfoques se ha basado en utilizar diferentes fragmentos organometálicos [46], destacándose sistemas metalocénicos del tipo  $\text{Cp}_2\text{MCl}_2$  ( $\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ), con  $\text{M} = \text{Ti(IV)}$ ,  $\text{Mo(IV)}$  y  $\text{V(IV)}$  (**Figura 1.5a**) [46-51]. A modo de ejemplo, el dicloruro de titanoceno fue evaluado en ensayos clínicos en fase II, pero estos finalizaron debido a que este compuesto no mostró actividad antitumoral significativa, además de producir efectos secundarios en los pacientes y ser inestable en medio acuoso [52, 53].

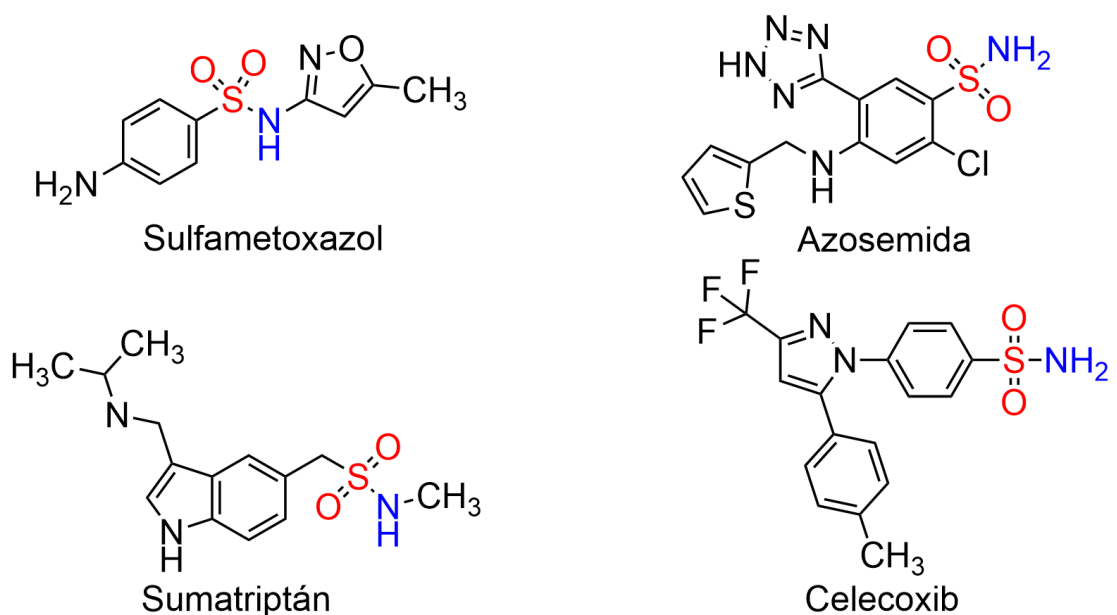


**Figura 1.5.** Compuestos biorganometálicos como potenciales agentes antitumorales.

Otros compuestos basados en metallocenos fueron desarrollados por Jaouen y *et al.*, que derivan del medicamento tamoxifeno (fármaco suministrado en el tratamiento de cáncer de mamas). En estos sistemas, el anillo  $\beta$ -fenilo del hidroxitamoxifeno (forma activa del tamoxifeno) fue reemplazado por un grupo ferrocenilo o rutenocenilo (**Figura 1.5b**). El ferrocifeno y sus derivados fueron evaluados tanto *in vitro* como *in vivo* en dos líneas celulares de cáncer. Los resultados biológicos demostraron que los ferrocifenos fueron capaces de inhibir el crecimiento tumoral en la línea MCF-7 (sensible al estrógeno) y además presentaron actividad antiproliferativa en células de la línea MDA-MB-231 (hormono-independiente) que no es afectada por el tamoxifeno [54]. Así también, los compuestos derivados del rutenoceno fueron activos solamente en la línea MCF-7. Estudios electroquímicos dan cuenta que el fragmento rutenocenilo se oxida de Ru(II) a Ru(III) y este último reacciona rápidamente, lo que se correlaciona con su actividad biológica [55].

### 1.3. Sulfonamidas organometálicas como inhibidores de la anhidrasa carbónica

La elección de las sulfonamidas se basa en su uso en la química médica desde el descubrimiento de una serie de fármacos antibacterianos que contienen sulfonamida en 1932 (p. ej., sulfametoxazol) [56]. Posteriormente, se reportó que numerosas moléculas basadas en sulfonamidas eran eficaces como diuréticos (p. ej., azosemida) [57], agentes antimigraña (p. ej., sumatriptán) [58] y fármacos antiinflamatorios (p. ej., celecoxib) [59] (**Figura 1.6**). En este contexto, los derivados de sulfonamidas han sido evaluados principalmente como agentes inhibidores de la anhidrasa carbónica [60, 61].

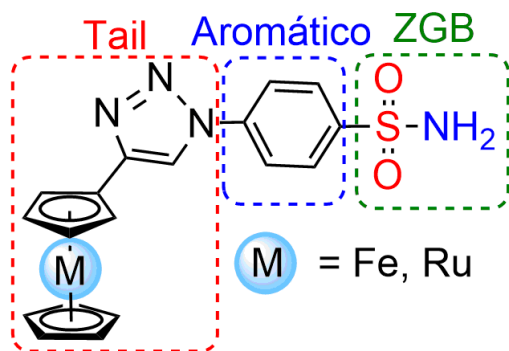


**Figura 1.6.** Estructura de principios activos utilizados para el tratamiento con armazones de sulfonamida.

La anhidrasa carbónica (AC) es una metaloenzima, con zinc(II) en su sitio activo, la que es encargada de catalizar la hidratación del dióxido de carbono a ion bicarbonato y protones, y está implicada en la regulación del pH celular [62]. Hasta la fecha, se han descrito siete familias de anhidrasas carbónicas encontradas en diferentes seres vivos. Una de las familias es la  $\alpha$ -AC, la cual se encuentra en los seres humanos y se divide en cuatro subgrupos y 16 isoformas (AC I, II, III, IV, VA, VB, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV y XV) [63]. Las isoformas de anhidrasas carbónicas humanas difieren entre sí en la localización celular, la distribución tisular, los niveles de expresión en los tejidos y sus propiedades cinéticas. Un aumento en la expresión de ciertas isoformas a veces se relaciona con algunas enfermedades [64]. Por ejemplo, la sobre expresión de AC I y II se relaciona con edema retiniano y cerebral, glaucoma, epilepsia y mal de altura [65]. Por otro lado, la AC IX y XII se sobre expresa en condiciones hipóxicas en tumores sólidos y está implicada en la progresión del cáncer [66]. Por lo tanto, desde el descubrimiento de las sulfonamidas en 1940 como inhibidores de la AC [67], la modulación de la actividad de las anhidrasas carbónicas continúa siendo una estrategia para combatir diferentes enfermedades como el glaucoma, el cáncer, obesidad, problemas renales, entre otras.

Sulfonamidas orgánicas han sido ampliamente estudiadas, encontrándose diversos reportes de inhibición enzimática de la anhidrasa carbónica en enfermedades como Alzheimer [68], artritis reumatoide [69], antibacterianos [70], cáncer [71-73], enfermedad de Chagas y leishmaniasis [74, 75]. En contraste, sulfonamidas organometálicas han recibido menos atención, aunque en los últimos años se ha registrado un aumento en los reportes que describen la evaluación biológica de este tipo de sistemas bioorganometálicos [76-83].

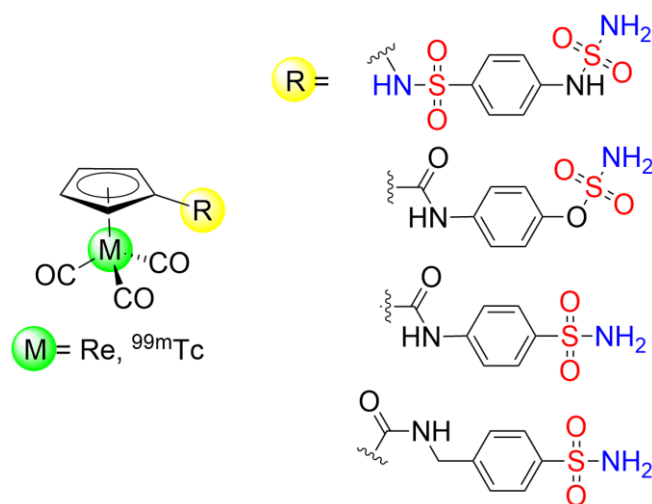
Algunas sulfonamidas que contienen metalocenos (ferroceno y rutenoceno) en su estructura química (**Figura 1.7**), fueron sintetizadas y evaluadas como inhibidores de la anhidrasa carbónica. Estos compuestos demostraron ser inhibidores de la AC de moderados a buenos *in vitro* y varios de ellos muestran selectividad para las isoenzimas asociadas al cáncer AC IX y AC XII [83]. Cabe destacar que estos compuestos se basan en el enfoque “tail”, esto implica unir covalentemente al farmacóforo primario sulfonamida (R-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> donde R = aromático) un fragmento para generar el farmacóforo extendido: [“tail”] - [aromático] - [ZGB], donde ZGB es el grupo de unión al zinc(II) (presente en el sitio activo de la enzima). En estos compuestos, “tail” está representada por los fragmentos triazol-ferroceno y triazol-rutenoceno, que permiten modular la actividad de la sulfonamida [82]. Además, los triazoles y sus derivados exhiben diversas actividades biológicas tales como antifúngico, antibacteriano, antituberculoso, antiinflamatorio, analgésico, anticancerígenos, antivirales, entre otras [84].



**Figura 1.7.** Compuestos organometálicos basados en metalocenos como inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Por otro lado, se han descrito complejos organometálicos del tipo [M(Cp-R)(CO)<sub>3</sub>] sintetizados por Alberto *et al.* (**Figura 1.8**), en donde los grupos sulfonamidas

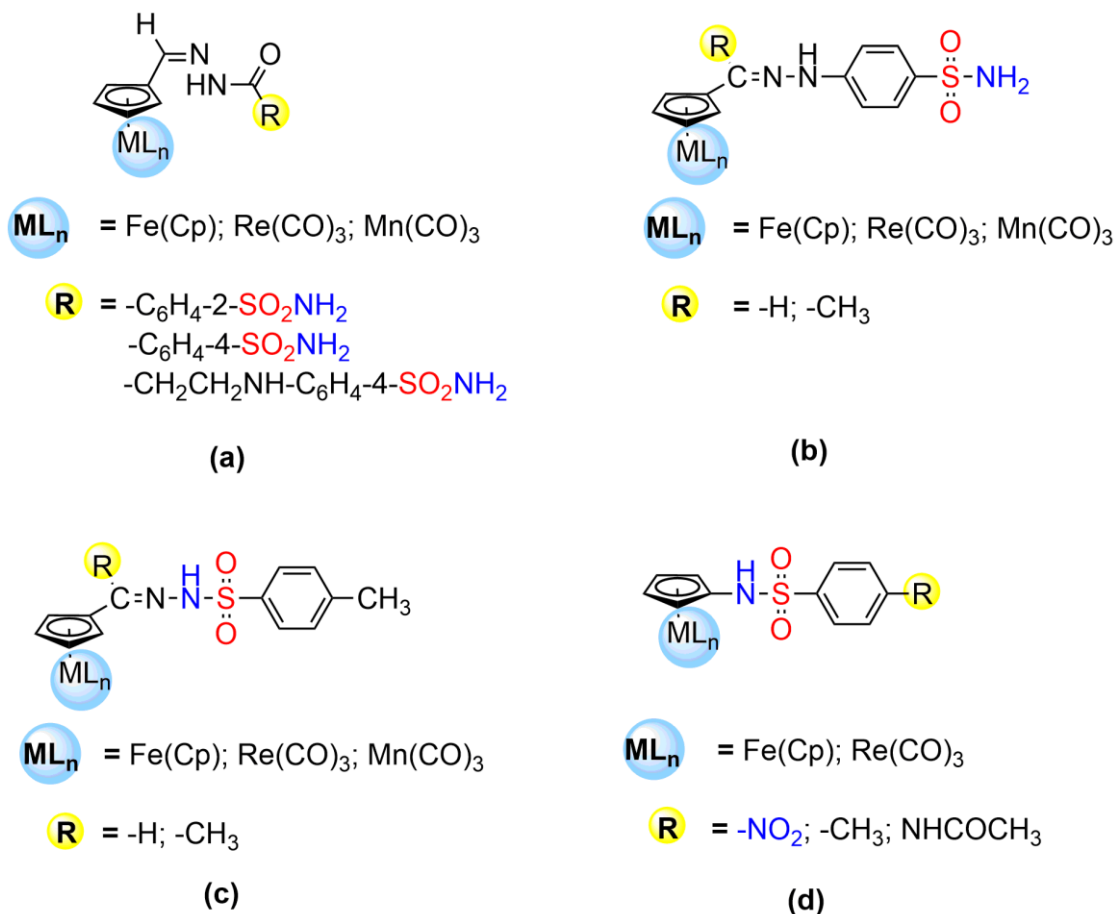
están presentes en el anillo ciclopentadienilo. Estos compuestos inhibieron la AC, específicamente con mayor eficacia las isoformas AC IX y AC XII [78].



**Figura 1.8.** Compuestos organometálicos tipo *half-sandwich* como agentes inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En los últimos años, el grupo de Química Organometálica de la Universidad de Concepción ha sintetizado sulfonamidas organometálicas que contienen en su estructura fragmentos ferrocenilo, ciretrenilo y cimantrenilo. Las bases de Schiff del tipo acilhidrazonas (**Figura 1.9a**) e hidrazonas (**Figura 1.9b-c**) fueron obtenidas mediante reacciones de condensación y algunas evaluadas como inhibidores de la anhidrasa carbónica. En este contexto, acilhidrazonas presentaron actividad inhibitoria para las isoformas AC II, VA y VII [80]. Mientras que las hidrazonas (**Figura 1.9b**) fueron evaluadas como inhibidores de cuatro isoformas de AC humanas (I, II, IX y XII). Además, se observó que AC IX era menos sensible a estos compuestos [77]. Por otro lado, las hidrazonas (**Figura 1.9c**) y sulfonamidas organometálicas (**Figura 1.9d**) fueron evaluadas *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* presentando actividad moderada [79, 81]. Sumado a lo anterior, las sulfonamidas organometálicas (**Figura 1.9c**) fueron

además evaluadas como agentes antiproliferativos, presentando actividad *in vitro* frente a cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y menor citotoxicidad que el fármaco cisplatino [79].



**Figura 1.9.** Acilhidrazonas (a), sulfonilhidrazonas (b y c) y sulfonamidas (d) organometálicas con actividad biológica.

Teniendo en cuenta las múltiples aplicaciones biológicas de los compuestos bioorganometálicos descritos anteriormente y los diferentes fragmentos destacados en su estructura química, en el siguiente proyecto de tesis se propone sintetizar y caracterizar nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas. El diseño racional multifuncional de los compuestos permitirá

acceder a derivados que puedan presentar actividades biológicas como agentes antitumorales, tripanocidas e inhibidor de la enzima anhidrasa carbónica.

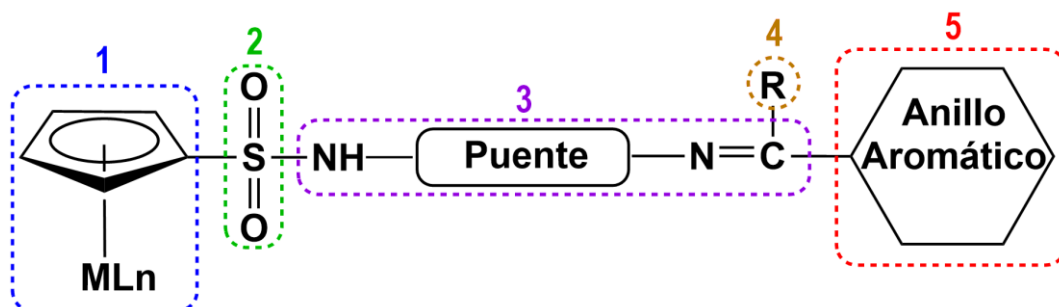


## Hipótesis

Bases de Schiff bioorganometálicas derivadas de sulfonamidas que contengan un fragmento organometálico unido covalentemente a anillos aromáticos bioactivos mediante puentes imínicos de distinta naturaleza, presentarán actividad biológica multifuncional.

De esta forma:

- Los efectos electrónicos opuestos de los diversos fragmentos organometálicos (**1**, en la figura) y la presencia de diferentes sustituyentes (-H y -CH<sub>3</sub>) en el carbono imínico (**4**, en la figura), potenciarán la actividad biológica modificando la densidad electrónica y la estereoquímica de las moléculas.
- La presencia de un grupo sulfonilo (**2**, en la figura) potenciará la actividad biológica promoviendo interacciones por puente de hidrógeno con cada objetivo biológico.
- La naturaleza alifática o aromática de los puentes (**3**, en la figura), modularán la comunicación electrónica entre los fragmentos organometálicos-sulfonilo y el respectivo anillo aromático bioactivo (**5**, en la figura). Además, la rigidez o libre rotación de los enlaces presentes en el puente, promoverá las interacciones con los objetivos biológicos.



# Objetivos

## Objetivo general

Diseñar, sintetizar, caracterizar y evaluar las propiedades biológicas de nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas.

## Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar los precursores organometálicos del tipo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{ML}_n]$  y  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-puente-NH}_2)\text{ML}_n]$  (donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp, Mn(CO)}_3$ ; puente =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2, -\text{C}_6\text{H}_4-$ ).
- Sintetizar y caracterizar las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas mediante reacciones de condensación, incorporando las entidades aromáticas bioactivas a los precursores  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{ML}_n]$  y  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-puente-NH}_2)\text{ML}_n]$ . Sintetizando los derivados de cimantreno considerando los compuestos más significativos de cada serie.
- Estudiar el comportamiento electroquímico de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas que poseen sistemas nitroaromáticos mediante voltametría cíclica.
- Evaluar las actividades biológicas de todos los compuestos sintetizados como agentes antitumorales, antiprotozoarios e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

## **Capítulo 2. Parte experimental**

## 2.1. Aspectos generales

Las reacciones se realizaron mediante técnicas convencionales de síntesis para compuestos organometálicos, utilizando una línea Schlenk provista de dinitrógeno y alto vacío.

Los precursores  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{FeCp}]$  [85, 86],  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  [87],  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{FeCp}]$  (**p1**) [88], 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído [89], 2-acetil-4-nitrotiofeno [89], 2-acetil-5-nitrofurano[90] y 2-acetil-5-nitrotiofeno[91] fueron sintetizados mediante los procedimientos descritos en la literatura, con algunas modificaciones.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos de forma comercial (Merck o Sigma Aldrich) y fueron utilizados directamente: ferroceno (98%), cimantreno (98%), anhídrido acético ( $\geq 98.0\%$ ), ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico (98%), *p*-toluidina, cloruro de oxalilo (98%), pentacloruro de fósforo (98%), hidrazina ( $1 \text{ mol L}^{-1}$  en THF), 2-acetilfurano (99%), 2-acetiltiofeno (98%), 5-nitro-2-furaldehído (99%), 5-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (98%), salicilaldehído (98%), pirrol-2-carboxaldehído (98%), 2-acetil-pirrol (99%), 2-piridinacarboxaldehído (99%), 2-acetil-piridina (99%), etilendiamina ( $\geq 99,5\%$ ), trietilamina y *p*-fenilendiamina.

Se utilizaron solventes de uso común en el laboratorio que fueron secados y purificados de acuerdo con procedimientos convencionales descritos en literatura [92].

## 2.2. Técnicas de caracterización

Los compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopía FT-IR y los espectros fueron registrados en un espectrofotómetro Jasco modelo 1605 FT-IR.

Las muestras fueron medidas en pastilla (KBr) en un intervalo de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Los experimentos de RMN:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ( $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ) HSQC, ( $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ) HMBC y DEPT-135 se realizaron en un espectrómetro Bruker, modelo ASCEND TM 400 MHz. Dichos espectros se reportan en ppm ( $\delta$ ). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están reportadas en Hertz y las integraciones son reportadas como los números de protones. Por otro lado, los espectros de masas se realizarán en un equipo Shimadzu GC-MS en la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Finalmente, los análisis elementales se midieron en un Perkin Analizador Elmer CHN 2400 en la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

### **2.3. Estudios electroquímicos**

Los estudios electroquímicos se realizaron mediante voltametría cíclica, utilizando un potencióstato CH-Instruments 620E bajo atmósfera de dinitrógeno y temperatura ambiente. Se utilizó una celda de 10,0 mL con acetonitrilo seco, hexafluorofosfato de tetrabutilaminio ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ , 0,1 mol  $\text{L}^{-1}$ ) como electrolito de soporte y una celda compuesta de tres electrodos: carbón vitreo (electrodo de trabajo), un electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  (electrodo de referencia) y un alambre de platino (contraelectrodo).

### **2.4. Difracción de rayos X de monocristal**

Los datos se recogieron a temperatura ambiente en un Bruker APEX II CCD Quazar equipado con una microfuelle Silver Incotec (0,56086 Å) y en un Bruker, modelo D8 VENTURE con radiación  $\text{Mo-K}\alpha$  (0,71073 Å). El D8 VENTURE incorpora un detector de siguiente generación CMOS bidimensional Photon III-C14. Los datos de intensidad se procesaron con un conjunto de programas de procesamiento de datos Apex3 de Bruker (Bruker Analytical X-ray Systems, Inc., 2016. Apex3, Version 1 User Manual, M86-EXX229, Madison, WI) y se aplicaron

correcciones de absorción con SADABS [93]. La estructura cristalina se resolvió mediante el programa SUPERFLIP [94], mediante el método de *charge flipping*. Además, también se utilizó el programa ShelXT [95] utilizando el método *Intrinsic Phasing*. Todos los datos fueron refinados con ShelXL mediante el refinamiento de mínimos cuadrados usando la versión OLEX2 1.5 [96].

Finalmente, todos los átomos fueron refinados con parámetros anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno se calcularon y refinaron a partir de parámetros térmicos isotrópicos con coordenadas de conducción. Todos los grupos CH (aromático), CH<sub>2</sub> y NH se refinaron con coordenadas de conducción. Los grupos metilo (CH<sub>3</sub>) e hidroxilo (OH) idealizados se refinaron como un grupo giratorio.

Cabe destacar que las 16 estructuras obtenidas según el *checkCIF* no presentan alertas del Tipo A y B, siendo estas publicables.

## 2.5. Síntesis de precursores organometálicos

### 2.5.1. Síntesis del precursor $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{Mn}(\text{CO})_3]$ (**p2**)

Se cargó un tubo Schlenk con  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  (0,553 g; 1,8 mmol) y 5,0 mL de THF seco a -10 °C, y se agitó durante 10 minutos. Luego, se añadieron gota a gota 3,7 mL (3,6 mmol) de hidrazina (1,0 molL<sup>-1</sup> en THF). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, el disolvente fue removido a presión reducida. El sólido café claro obtenido fue purificado mediante una columna cromatográfica de silica gel, con una mezcla de elución de DCM: THF (6:1). El precursor **p2** fue aislado como un sólido café. Rendimiento: 69% (0,376 g; 1,3 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3366 (νN-H<sub>2</sub>); 3116 (νN-H); 2033 (νCO); 1933 (νCO); 1340 (νS-O); 1098 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,30 (s, 1H, NH); 5,55 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,13 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,30 (s,

2H, NH<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,55 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,93 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); NH (no se observa); NH<sub>2</sub> (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 101,53 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub><sub>ipso</sub>); 87,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 82,95 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masas** (*m/z*): 298 [M<sup>+</sup>].

### 2.5.2. Síntesis de los precursores [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)FeCp] (p3) y [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)Mn(CO)<sub>3</sub>] (p4)

En un tubo Schlenk se cargó una disolución de etilendiamina (2 eq.) en 10,0 mL de DCM seco y se añadió Et<sub>3</sub>N (6 eq.) gota a gota bajo agitación constante y atmosfera de dinitrógeno. La mezcla fue enfriada a -10°C y una disolución del precursor [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] o [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)Mn(CO)<sub>3</sub>] (1 eq.) en 10,0 mL DCM seco fue agregada. La mezcla de reacción fue agitada por 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el solvente fue removido a presión reducida. El sólido obtenido fue disuelto en cloroformo y la disolución fue lavada con carbonato de sodio al 10% m/v (2×20,0 mL) y con agua desionizada (2×20,0 mL). La fase orgánica fue colectada sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, el solvente fue removido a vacío y el sólido obtenido fue cristalizado en una mezcla de cloroformo: hexano (1:4).

#### [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)FeCp] (p3)

El compuesto fue preparado de acuerdo al procedimiento general descrito, utilizando etilendiamina (0,6 mL; 8,64 mmol), Et<sub>3</sub>N (3,6 mL; 25,6 mmol) y [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] (1,2 g; 4,3 mmol), respectivamente. Rendimiento 85% (1,13 g; 3,7 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3362 (νN-H<sub>2</sub>); 3106 (νN-H); 1307 (νS-O); 1134 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,40 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 4,37 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 2,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no observado); NH<sub>2</sub> (no observado). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 87,6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,8 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 40,9 (CH<sub>2</sub>); 45,6 (CH<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4,57 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,44 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,71 (t, *J* = 6,3

Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa); NH<sub>2</sub> (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 88,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,1 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 41,7 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 308 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>FeN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C 46,77; H 5,23 y N 9,09; encontrado: C 46,84; H 5,24 y N 9,08.

#### *[(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)Mn(CO)<sub>3</sub>] (p4)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando etilendiamina (0,3 mL; 3,8 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,6 mL; 11,4 mmol) y [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)Mn(CO)<sub>3</sub>] (0,579 g; 1,9 mmol), respectivamente. Rendimiento 65% (0,402 g; 1,2 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3366 (νN-H<sub>2</sub>); 3095 (νN-H); 2030 (νCO); 1943 (νCO); 1329 (νS-O); 1140 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5,59 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 2,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa); NH<sub>2</sub> (no se observa).

#### **2.5.3. Síntesis del precursor [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)-NH<sub>2</sub>)FeCp] (p5)**

En un tubo Schlenk fue disuelto [(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] (1,04 g; 3,7 mmol) en THF seco (20,0 mL) bajo atmósfera de dinitrógeno y agitación constante. Posteriormente, se añadió Et<sub>3</sub>N (1,0 mL; 7,3 mmol) gota a gota manteniendo la agitación. Después de 10 minutos, se añadió lentamente una disolución de *p*-fenilendiamina (0,31 g; 3,7 mmol) en THF seco (20,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la disolución se filtró y el disolvente se removió a presión reducida. El sólido obtenido fue lavado con DCM (4×5,0 mL) y se secó a presión reducida. Rendimiento: 70% (0,91 g; 2,6 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3445 (νN-H<sub>2</sub>); 3228 (νN-H); 1307 (νS-O); 1186 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,93 (s, 1H, NH); 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,29 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,35 (s, 4H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,30 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 146,7 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 126,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 124,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 117,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 114,4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 88,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 356 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para



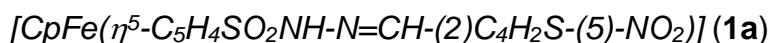
C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FeN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C 53,95; H 4,53 y N 7,86; encontrado: C 53,89; H 4,54 and N 7,85.

## 2.6. Síntesis de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas

Las reacciones de condensación fueron realizadas mediante los siguientes procedimientos generales.

### 2.6.1. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente (primer procedimiento)

En un tubo Schlenk se agregaron los precursores **p1** o **p2** (1 eq.), agua (12,0 mL) y 3 gotas de HCl (32%). A la suspensión resultante, se agregó en pequeñas porciones el correspondiente precursor orgánico (formil o acetil; 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 24 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido fue lavado con agua (2×10,0 mL) y secado a vacío. Finalmente, el sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla de acetona: hexano (1:5).



El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 5-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (61,7 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 79% (119,2 mg; 0,28 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3196 (νN-H); 1663 (νC=N); 1331 (νS-O); 1140 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 10,6 (s, 1H, NH); 8,12 (s, 1H, CH=N); 7,94 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,34 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,70 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,41 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 151,5 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 146,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 138,8 (CH=N); 129,5 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 128,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 419 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 42,97; H 3,13 y N 10,02; encontrado: C 43,10; H 3,05 y N 9,98.

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(5)-NO<sub>2</sub>)] (2a)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-acetil-5-nitrotiofeno (66,8 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 73% (113,9 mg; 0,26 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3173 ( $\nu$ N-H); 1598 ( $\nu$ C=N); 1340 ( $\nu$ S-O); 1140 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9,57 (s, 1H, N-H); 7,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,40 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,71 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,42 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  150,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 146,0 (C=N); 129,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 125,6 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,5 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 12,5 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 433 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 44,35; H 3,49 y N 9,70; encontrado: C 44,46; H 3,41 y N 9,74.

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(4)-NO<sub>2</sub>)] (3a)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (61,3 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 70% (105,7 mg; 0,25 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3166 ( $\nu$ N-H); 1617 ( $\nu$ C=N); 1344 ( $\nu$ S-O); 1144 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,2 (s, 1H, NH); 8,60 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 8,15 (s, 1H, CH=N); 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,69 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,48 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,41 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  140,6 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 138,9 (CH=N); 129,6 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 122,9 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,5 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 419 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 42,97; H 3,13 y N 10,02; encontrado: C 42,99; H 3,07 y N 9,98.

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(4)-NO<sub>2</sub>)] (4a)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-acetil-4-nitrotiofeno (66,8 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 72% (112,3 mg; 0,26 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3145 ( $\nu$ N-H); 1611 ( $\nu$ C=N); 1327 ( $\nu$ S-O); 1129 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9,37 (s, 1H,

NH); 8,56 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,83 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,70 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,47 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,40 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  148,0 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 146,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 144,8 (C=N); 129,9 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 120,3 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,5 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 12,8 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 433 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C 44,35; H, 3,49 y N 9,70; encontrado: C 44,24; H 3,44 y N 9,73.

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O-(5)-NO<sub>2</sub>)] (1b)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 5-nitro-2-furaldehído (55,4 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 80% (125 mg; 0,31 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3153 ( $\nu$ N-H); 1666 ( $\nu$ C=N); 1350 ( $\nu$ S-O); 1142 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,7 (s, 1H, NH); 7,90 (s, 1H, CH=N); 7,55 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,05 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,71 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,48 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,41 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  151,7 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 133,3 (CH=N); 113,5 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 113,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 403 [M<sup>+</sup>]. **Anal.** (%) Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C 44,68; H 3,25 y N 10,42; encontrado: C 44,69; H 3,33 y N 10,45.

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O-(5)-NO<sub>2</sub>)] (2b)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-acetil-5-nitrofurano (60,5 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 71% (108,5 mg; 0,26 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3175 ( $\nu$ N-H); 1584 ( $\nu$ C=N); 1348 ( $\nu$ S-O); 1142 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,07 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,73 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,47 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,40 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); NH (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  153,9 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 141,3 (C=N); 113,7 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 111,4 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 86,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,5 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 11,9 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de**

**masa** (*m/z*): 417 [ $M^+$ ]. **Anal.** (%) Calc. para  $C_{16}H_{15}FeN_3O_5S$ : C 46,06; H 3,62 y N 10,07; encontrado: C 46,16; H 3,56 y N 10,04.

$[(CO)_3Mn(\eta^5-C_5H_4SO_2NH-N=CH-(2)C_4H_2S-(5)-NO_2)]$  (**1c**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 5-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (40,8 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 60% (61,2 mg; 0,14 mmol). **FT-IR** (KBr;  $cm^{-1}$ ): 3138 ( $\nu$ N-H); 2034 ( $\nu$ CO); 1950 ( $\nu$ CO); 1504 ( $\nu$ C=N); 1323 ( $\nu$ S-O); 1149 ( $\nu$ S-O).  **$^1H$ -RMN** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,14 (s, 1H, NH); 8,16 (s, 1H, CH=N); 8,09 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H,  $C_4H_2$ ); 7,51 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H,  $C_4H_2$ ); 5,67 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $C_5H_4$ ); 5,17 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $C_5H_4$ ).  **$^{13}C$ -RMN** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  151,5 ( $C_4H_2$ ); 145,9 ( $C_4H_2$ ); 141,2 (CH=N); 130,9 ( $C_4H_2$ ); 130,3 ( $C_4H_2$ ); 97,7 ( $C_5H_4$ -ipso); 88,5 ( $C_5H_4$ ); 84,5 ( $C_5H_4$ ). **Espectro de masa** (*m/z*): 437 [ $M^+$ ].

$[(CO)_3Mn(\eta^5-C_5H_4SO_2NH-N=C(CH_3)-(2)C_4H_2S-(5)-NO_2)]$  (**2c**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 2-acetil-5-nitrotiofeno (44,5 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 79% (82,2 mg; 0,18 mmol). **FT-IR** (KBr;  $cm^{-1}$ ): 3112 ( $\nu$ N-H); 2039 ( $\nu$ CO); 1952 ( $\nu$ CO); 1676 ( $\nu$ C=N); 1346 ( $\nu$ S-O); 1149 ( $\nu$ S-O).  **$^1H$ -RMN** (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  9,94 (s, 1H, NH); 7,97 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $C_4H_2$ ); 7,51 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H,  $C_4H_2$ ); 5,66 (t,  $J = 3,4$  Hz, 2H,  $C_5H_4$ ); 5,14 (t,  $J = 4,3$  Hz, 2H,  $C_5H_4$ ); 2,35 (s, 3H,  $CH_3$ ).

$[(CO)_3Mn(\eta^5-C_5H_4SO_2NH-N=CH-(2)C_4H_2S-(4)-NO_2)]$  (**3c**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (40,8 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 75% (75,4 mg; 0,17 mmol). **FT-IR** (KBr;  $cm^{-1}$ ): 3118 ( $\nu$ N-H); 2038 ( $\nu$ CO); 1953 ( $\nu$ CO); 1679 ( $\nu$ C=N); 1368 ( $\nu$ S-O); 1145 ( $\nu$ S-O).  **$^1H$ -RMN** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,88 (s, 1H, NH); 8,82 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H,  $C_4H_2$ ); 8,16 (s, 1H,

CH=N); 8,02 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 5,63 (t,  $J = 2,5$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,15 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 148,1 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 141,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 140,1 (CH=N); 131,9 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 124,7 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 97,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 88,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 84,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>).  
**Espectro de masa** (m/z): 437 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(4)-NO<sub>2</sub>)] (4c)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 2-acetil-4-nitrotiofeno (44,5 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 74% (75,8 mg; 0,17 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3106 (νN-H); 2038 (νCO); 1951 (νCO); 1664 (νC=N); 1376 (νS-O); 1145 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8,92 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 8,38 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 5,98 (t,  $J = 2,4$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,38 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 2,67 (s, 1H, CH<sub>3</sub>); NH (no se observa). <sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 153,5 (CH=N); 151,9 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 143,4 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 113,5 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 112,0 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 97,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 88,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 83,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 12,24 (CH<sub>3</sub>).

*[(CO)<sub>3</sub>Mn(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O-(5)-NO<sub>2</sub>)] (1d)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 5-nitro-2-furaldehído (36,4 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 63% (61,0 mg; 0,14 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3178 (νN-H); 2036 (νCO); 1956 (νCO); 1566 (νC=N); 1353 (νS-O); 1147 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,21 (s, 1H, NH); 7,90 (s, 1H, CH=N); 7,76 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,21 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 5,68 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,16 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 152,4 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 151,3 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 135,7 (CH=N); 115,8 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 115,0 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 97,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 88,6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 84,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>).

*[(CO)<sub>3</sub>Mn(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O-(5)-NO<sub>2</sub>)] (2d)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y 2-acetil-5-nitrofurano (40,3 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 62% (62,0 mg; 0,14 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3114 (νN-H); 2039

( $\nu\text{CO}$ ); 1952 ( $\nu\text{CO}$ ); 1696 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1372 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ); 1145 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ).  **$^1\text{H-RMN}$**  (Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7,60 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{H}_2$ ); 7,23 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H,  $\text{C}_4\text{H}_2$ ); 5,67 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 5,11 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 2,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); NH (no se observa).

*[CpFe( $\eta^5$ - $\text{C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-N}=\text{CH-C}_6\text{H}_4$ -(2)-OH)] (1f)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y salicilaldehído (42,0  $\mu\text{L}$ ; 0,39 mmol). Rendimiento 85% (117,6 mg; 0,31 mmol). **FT-IR** (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3455 ( $\nu\text{O-H}$ ); 3174 ( $\nu\text{N-H}$ ); 1610 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1362 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ); 1138 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ).  **$^1\text{H-RMN}$**  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  10,65 (s, 1H, OH); 8,14 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ); 7,28 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6,88 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 4,67 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 4,49 (t,  $J = 2,0$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 4,42 (s, 5H,  $\text{C}_5\text{H}_5$ ); NH (no se observa).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (acetona- $d_6$ ):  $\delta$  157,9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 150,1 ( $\text{CH}=\text{N}$ ); 131,4 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 130,8 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 119,3 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 117,8 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 116,5 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 86,0 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ -ipso); 71,0 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 70,6 ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ); 69,1 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ).

*[(CO) $_3$ Mn( $\eta^5$ - $\text{C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-N}=\text{CH-C}_6\text{H}_4$ -(2)-OH)] (1g)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y salicilaldehído (28  $\mu\text{L}$ ; 0,26 mmol). Rendimiento 78% (72,2 mg; 0,18 mmol). **FT-IR** (KBr;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 ( $\nu\text{O-H}$ ); 3238 ( $\nu\text{N-H}$ ); 2032 ( $\nu\text{CO}$ ); 1952 ( $\nu\text{CO}$ ); 1613 ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ); 1360 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ); 1151 ( $\nu\text{S}-\text{O}$ ).  **$^1\text{H-RMN}$**  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,46 (s, 1H, OH); 10,33 (s, 1H, NH); 8,21 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ); 7,58 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,24 (td,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6,88 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 5,62 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 5,13 (t,  $J = 2,3$  Hz, 2H,  $\text{C}_5\text{H}_4$ ).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,1 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 146,1 ( $\text{CH}=\text{N}$ ); 131,8 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 127,6 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 119,9 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 116,6 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 98,6 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ -ipso); 88,4 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ); 84,2 ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH)] (1j)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (37,1 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 82% (105,4 mg; 0,30 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3412 ( $\nu$ N-H); 3217 ( $\nu$ N-H); 1617 ( $\nu$ C=N); 1346 ( $\nu$ S-O); 1189 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,7 (s, 1H, NH); 7,79 (s, 1H, CH=N); 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,34 (dd, *J* = 3,7-1,8 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,10 (q, *J* = 2,6 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 4,68 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,40 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,37 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); NH anillo no se observa. **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  144,8 (CH=N); 144,7 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 132,6 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 127,0 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 118,3 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 114,3 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 92,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-*ipso*); 75,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 75,5 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 74,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 357 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH)] (1k)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p2** (70,0 mg; 0,23 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (24,7 mg; 0,26 mmol). Rendimiento 68% (58,7 mg; 0,16 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3434 ( $\nu$ N-H); 3171 ( $\nu$ N-H); 2039 ( $\nu$ CO); 1947 ( $\nu$ CO); 1615 ( $\nu$ C=N); 1350 ( $\nu$ S-O); 1145 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>): 7,90 (s, 1H, CH=N); 6,98 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 5,60 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,05 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); NH (no se observa); NH anillo (no se observa).

### 2.6.2. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente y con puente alifático (segundo procedimiento)

En un balón se mezcló el respectivo precursor (**p1**, **p3** o **p4**; 1 eq.) con el correspondiente precursor (formil o acetil; 1,1 eq.), la mezcla fue disuelta en 15,0 mL de MeOH seco y se llevó a reflujo por 5 h, bajo atmosfera de dinitrógeno. Luego el solvente se removió bajo presión reducida y el sólido fue recristalizado

con una mezcla de solventes acetona: hexano (1:4) o fue lavado con hexano (4×5,0 mL).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(5)-NO<sub>2</sub>)]* (**5a**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y 5-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (55,0 mg; 0,35 mmol). Rendimiento 75% (107,4 mg; 0,24 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3261 ( $\nu$ N-H); 1631 ( $\nu$ C=N); 1339 ( $\nu$ S-O); 1134 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,40 (s, 1H, CH=N); 8,01 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,48 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,62 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,42 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  155,8 (CH=N); 148,7 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 129,5 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 129,1 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 89,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,3 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 59,9 (CH<sub>2</sub>); 43,2 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 447 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(4)-NO<sub>2</sub>)]* (**6a**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (55,0 mg; 0,35 mmol). Rendimiento 78% (111,8 mg; 0,25 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3301 ( $\nu$ N-H); 1636 ( $\nu$ C=N); 1322 ( $\nu$ S-O); 1135 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,66 (dd, *J* = 1,6; 1,0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 8,39 (s, 1H, CH=N); 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 6,1 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, NH); 4,62 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,42 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,67 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,23 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  154,9 (CH=N); 130,8 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 126,8 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 124,2 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 117,3 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 89,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,3 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 59,7 (CH<sub>2</sub>); 43,3 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 447 [M<sup>+</sup>].



*[[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O-(5)-NO<sub>2</sub>)] (5b)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y 5-nitro-2-furaldehído (49,4 mg; 0,35 mmol). Rendimiento 72% (99,2 mg; 0,23 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3279 ( $\nu$ N-H); 1652 ( $\nu$ C=N); 1346 ( $\nu$ S-O); 1136 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,18 (s, 1H, CH=N); 7,58 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,16 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 4,62 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,42 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,25 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa).

*[[CO]<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(5)-NO<sub>2</sub>)] (5c)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p4** (70,0 mg; 0,21 mmol) y 5-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (36,1 mg; 0,23 mmol). Rendimiento 62% (60,6 mg; 0,13 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3238 ( $\nu$ N-H); 2029 ( $\nu$ CO); 1944 ( $\nu$ CO); 1629 ( $\nu$ C=N); 1335 ( $\nu$ S-O); 1143 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,51 (s, 1H, CH=N); 8,02 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,53 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 5,56 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,06 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 3,79 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,43 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa).

*[[CO]<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S-(4)-NO<sub>2</sub>)] (6c)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p4** (70,0 mg; 0,21 mmol) y 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (36,1 mg; 0,23 mmol). Rendimiento 65% (65,1 mg; 0,14 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3276 ( $\nu$ N-H); 2031 ( $\nu$ CO); 1946 ( $\nu$ CO); 1645 ( $\nu$ C=N); 1340 ( $\nu$ S-O); 1147 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,67 (s, 1H, CH=N); 8,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 7,98 (s, 2H, C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>); 5,55 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,06 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 3,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,41 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(2)-OH)] (2f)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-hidroxi-acetofenona (47,0  $\mu$ L; 0,39 mmol). Rendimiento 77% (111,5 mg; 0,28 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3735 ( $\nu$ O-H); 3186 ( $\nu$ N-H); 1607 ( $\nu$ C=N); 1342 ( $\nu$ S-O); 1141 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,94 (s, 1H, OH); 10,61 (s, 1H, NH); 7,50 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,84 (dt, *J* = 7,4, 3,1 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 4,66 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,52 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,41 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  162,9 (C=N); 136,4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 133,7 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 124,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 12,0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 122,2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 90,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 76,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 75,7 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 74,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 398 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(2)-OH)] (1h)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y salicilaldehído (37,3  $\mu$ L; 0,35 mmol). Rendimiento 77% (103,1 mg; 0,25 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3458 ( $\nu$ O-H); 3224 ( $\nu$ N-H); 1632 ( $\nu$ C=N); 1325 ( $\nu$ S-O); 1137 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,9 (s, 1H, OH); 8,37 (s, 1H, CH=N); 7,34 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,86 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,32 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, NH); 4,62 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,42 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,27 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  167,3 (CH=N); 161,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 132,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 131,8 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 119,0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 118,4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 116,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 86,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,3 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 58,9 (CH<sub>2</sub>); 43,5 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 412 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(2)-OH)] (2h)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y 2-hidroxi-acetofenona (42,2  $\mu$ L; 0,35 mmol). Rendimiento 71% (97,4 mg; 0,23 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3435 ( $\nu$ O-H); 3257 ( $\nu$ N-H); 1619 ( $\nu$ C=N); 1324 ( $\nu$ S-O); 1138 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$

7,62 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,78 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 4,62 (t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,44 (t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,58 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,06 (t,  $J = 1,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); NH (no se observa); OH (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  173,0 (C=N); 163,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 132,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 128,8 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 119,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 117,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 116,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 88,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,1 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 48,6 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>); 14,6 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 426 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(2)-OH)]* (**1i**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p4** (70,0 mg; 0,21 mmol) y 4-nitro-2-tiofenocarboxaldehído (36,1 mg; 0,23 mmol). Rendimiento 65% (65,1 mg; 0,14 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3444 ( $\nu$ O-H); 3296 ( $\nu$ N-H); 2029 ( $\nu$ CO); 1940 ( $\nu$ CO); 1633 ( $\nu$ C=N); 1331 ( $\nu$ S-O); 1147 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,94 (s, 1H, OH); 8,49 (s, 1H, CH=N); 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,88 (dt,  $J = 19,2; 9,3$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,54 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,02 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 3,80 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,47 (q,  $J = 5,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH)]* (**2j**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-acetil-pirrol (42,6 mg; 0,39 mmol). Rendimiento 75% (100 mg; 0,27 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3392 ( $\nu$ N-H); 3191 ( $\nu$ N-H); 1603 ( $\nu$ C=N); 1316 ( $\nu$ S-O); 1193 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,78 (s, 1H, NH); 9,67 (s, 1H, NH anillo); 6,79 (s, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,40 (s, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,02 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 4,89 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,43 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,37 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  147,3 (CH=N); 130,0 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 122,0 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 111,0 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 108,8 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 86,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,6 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 371 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH)] (1l)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (33,3 mg; 0,35 mmol). Rendimiento 89% (107,8 mg; 0,28 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3427 ( $\nu$ N-H); 3234 ( $\nu$ N-H); 1643 ( $\nu$ C=N); 1193 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,79 (s, 1H, CH=N); 6,94 (s, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,13 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 5,62 (s, 1H, NH); 4,62 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,43 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,36 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,52 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,13 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH anillo (no se observa). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  153,7 (CH=N); 131,2 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 122,6 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 114,6 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 109,8 (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 89,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 71,1 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 69,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 60,2 (CH<sub>2</sub>); 44,9 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 385 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH)] (1m)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p4** (70,0 mg; 0,21 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (21,9 mg; 0,23 mmol). Rendimiento 63% (52,4 mg; 0,13 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3335 ( $\nu$ N-H); 3108 ( $\nu$ N-H); 2033 ( $\nu$ CO); 1945 ( $\nu$ CO); 1648 ( $\nu$ C=N); 1331 ( $\nu$ S-O); 1141 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,11 (s, 1H, CH=N); 7,00 (s, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 6,21 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>); 5,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 3,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); NH (no se observa); NH anillo (no se observa).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)] (2n)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y 2-acetil-piridina (43,7  $\mu$ L; 0,39 mmol). Rendimiento 79% (107,31 mg; 0,28 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3188 ( $\nu$ N-H); 1644 ( $\nu$ C=N); 1338 ( $\nu$ S-O); 1192 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10,42 (s, 1H, NH); 8,54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,83 (dd, *J* = 21,2, 7,5 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,36 (t, *J*

= 5,7 Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 4,72 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,49 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,40 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,0 (C=N); 152,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 149,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 137,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 124,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 120,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 86,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso (Cp)); 71,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 70,8 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 12,9 (CH<sub>3</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 383 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N=CH-(2)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)]* (**1o**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando **p3** (100,0 mg; 0,32 mmol) y 2-piridinacarboxaldehído (33,3 μL; 0,35 mmol). Rendimiento 76% (96,6 mg; 0,24 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3075 (νN-H); 1654 (νC=N); 1329 (νS-O); 1140 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,63 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 8,24 (s, 1H, CH=N); 7,88 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,45 (ddd, *J* = 7,0, 4,8, 1,5 Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,15 (s, 1H, NH); 4,59 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,42 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,34 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163,4 (CH=N); 154,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 149,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 149,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 136,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 125,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 120,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 88,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso (Cp)); 70,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 70,0 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 68,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 59,6 (CH<sub>2</sub>); 43,0 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 397 [M<sup>+</sup>].

### 2.6.3. Síntesis de bases de Schiff organometálicas sin puente (tercer procedimiento)

En un tubo Schlenk se cargó el precursor **p1** (100,0 mg; 0,36 mmol) y MeOH seco (5,0 mL). Manteniendo la agitación y atmosfera inerte, se agregó piridina-2-carboxaldehído (37,1 μL; 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Trascurrido el tiempo, la reacción fue secada a presión reducida y el sólido fue recristalizado con una mezcla de solvente acetona: hexano (1:4).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-N=CH-(2)C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)] (1n)*

Rendimiento 76% (107,31 mg; 0,28 mmol). **FT-IR** (KBr; cm<sup>-1</sup>): 3151 ( $\nu$ N-H); 1644 ( $\nu$ C=N); 1355 ( $\nu$ S-O); 1196 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,50 (s, 1H, NH); 8,55 (s, 1H, CH=N); 7,89 (s, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,79 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 7,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(py)); 4,68 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,49 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>(Cp)); 4,39 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  153,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 149,8 (CH=N); 146,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 137,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 124,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 120,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 87,3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 71,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 70,8 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 69,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 369 [M<sup>+</sup>].

## 2.7. de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas

En un tubo Schlenk se incorporó el precursor [( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] o [( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)Mn(CO)<sub>3</sub>] (1 eq.) y la sulfonamida correspondiente (1,5 eq.). Bajo agitación constante y atmosfera de dinitrógeno, se adicionan THF seco (20,0 mL) y Et<sub>3</sub>N (6 eq.). La mezcla de reacción se deja en agitación por 48 h a temperatura ambiente. Finalmente, el solvente fue removido a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante columna cromatográfica con silica gel, utilizando una mezcla de elución DCM: THF (1:6).

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)] (S1a)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando [( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] (150,0 mg; 0,53 mmol), 4-aminometilbencenosulfonamida hidrocloreto (178,2 mg; 0,80 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,4 mL; 3,18 mmol). Rendimiento 25% (57,5 mg; 0,13 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3342 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3248 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3115 ( $\nu$ N-H); 1325 ( $\nu$ S-O); 1141 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,62 (t, *J* = 6,6 Hz, H, NH); 6,53 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,44 (t, *J* = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,38 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 4,20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):

$\delta$  144,0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 143,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 128,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 126,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 89,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 71,2 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 71,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 69,4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 47,0 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 434 [M<sup>+</sup>].

*[CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)]* (**S2a**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando [( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)FeCp] (150,0 mg; 0,53 mmol), 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonamida (160 mg; 0,80 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,4 mL; 3,18 mmol). Rendimiento 30% (71,7 mg; 0,16 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3391 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3257 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3106 ( $\nu$ N-H); 1318 ( $\nu$ S-O); 1152 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,77 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,34 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,49 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,07 (t,  $J$  = 6,0 Hz, H, NH); 4,60 (t,  $J$  = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,43 (t,  $J$  = 1,9 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,35 (s, 5H, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 3,22 – 3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,85 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  143,6 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 142,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 129,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 126,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 88,8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 70,3 (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>); 70,2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 68,5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 448 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)]* (**S1b**)

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando [( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl)Mn(CO)<sub>3</sub>] (80,0 mg; 0,26 mmol), 4-aminometil-bencenosulfonamida hidrocloreuro (86,8 mg; 0,39 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,2 mL; 1,56 mmol). Rendimiento 45% (52,9 mg; 0,12 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3352 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3251 ( $\nu$ N-H<sub>2</sub>); 3114 ( $\nu$ N-H); 2040 ( $\nu$ CO); 1942 ( $\nu$ CO); 1331 ( $\nu$ S-O); 1149 ( $\nu$ S-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,83 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,55 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,15 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 1H, NH); 6,56 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,47 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,01 (s, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 4,39 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  143,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 142,0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 128,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 126,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 100,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 87,1 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 82,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 46,2 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** ( $m/z$ ): 452 [M<sup>+</sup>].

*[(CO)<sub>3</sub>Mn(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)] (S2b)*

El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito, utilizando  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  (80,0 mg; 0,26 mmol), 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonamida (70,1 mg; 0,39 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,2 mL; 1,56 mmol). Rendimiento 49% (58,4 mg; 0,13 mmol). **FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3307 (νN-H<sub>2</sub>); 3111 (νN-H); 2029 (νCO); 1948 (νCO); 1335 (νS-O); 1152 (νS-O). **<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-d<sub>6</sub>): δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH); 6,52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,49 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 5,03 (t, *J* = 2,3 Hz, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 3,38 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-d<sub>6</sub>): δ 143,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 142,5 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 129,4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 126,21 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 100,7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-ipso); 87,0 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 82,9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>); 44,2 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>). **Espectro de masa** (*m/z*): 466 [M<sup>+</sup>].

## 2.8. Evaluación biológica

### 2.8.1. Evaluación de la actividad antiprotozoaria

#### 2.8.1.1. Enfermedad de Chagas

##### 1) Evaluación en epimastigotes

- **Cultivo celular**

Los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* Cl-Brener se cultivaron a 25 °C en medio RPMI-1640 suplementado con 4,9 mg mL<sup>-1</sup> de tripticasa, 20 mmol L<sup>-1</sup> HEPES pH 7,4, 2,0 mmol L<sup>-1</sup> de glutamato de sodio, 2,0 mmol L<sup>-1</sup> de piruvato de sodio, 2,5 U mL<sup>-1</sup> de penicilina, 2,5 µg mL<sup>-1</sup> de estreptomycin y suero fetal de ternera inactivado por calor al 10 % (v/v) [97, 98].



- **Ensayos antiproliferativos**

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos. Se sembraron epimastigotes de *T. cruzi* a  $5 \times 10^5$  parásitos  $\text{mL}^{-1}$  en 200  $\mu\text{L}$  de medio de cultivo que contenía diferentes concentraciones de compuestos. Los compuestos se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO al 100 % (v/v) y se almacenaron a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  antes de su uso. Después se incubó a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  durante diez días. Pasado el tiempo de incubación se añadió resazurina a cada pocillo hasta una concentración final de  $12,5\text{ mg mL}^{-1}$  (o 2,5 mg por pocillo). Las placas se incubaron adicionalmente a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  durante 16 h antes de medir la fluorescencia de cada cultivo con un lector de placas fluorescentes Gemini (Molecular Devices) establecido en  $\lambda_{\text{ex}} = 530\text{ nm}$ , y  $\lambda_{\text{em}} = 585\text{ nm}$  con un corte de filtro a 550 nm. La concentración de compuesto de cada cultivo que inhibe el crecimiento celular en un 50 % ( $\text{EC}_{50}$ ) se estableció mediante la herramienta de regresión no lineal en GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

## 2) Evaluación en tripomastigotes

- **Cultivo celular**

Células vero se cultivaron en aire húmedo con 5%  $\text{CO}_2$  a  $37\text{ }^\circ\text{C}$  en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con antibióticos, rojo fenol y suero fetal de ternera inactivado por calor al 5% (v/v). Después estas células fueron infectadas con los tripomastigotes en una multiplicidad de infección (MOI) de 3 y se incubaron durante 5 a 7 días. Una vez pasado el tiempo de infección se separó los tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*, mediante centrifugación en dos pasos. En primera instancia se centrifuga a 2500 rpm por 5 min a temperatura ambiente y posteriormente el medio recolectado en otro tubo Falcon de 50 mL se centrifugo

a 6000 rpm a 4°C obteniéndose un sedimento. El tripomastigote que contiene sedimento fue resuspendido en medio RPMI 1640 suplementado con antibióticos y suero fetal de ternera inactivado por calor al 5% (v/v) a una densidad final de  $1 \times 10^7$  (parásitos·mL<sup>-1</sup>).

- **Ensayos antiproliferativos**

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos. Se sembraron los tripomastigotes a una densidad final de  $1 \times 10^7$  (parásitos·mL<sup>-1</sup>) y fueron tratados con diferentes concentraciones de compuesto e incubado por 24 h. Una vez transcurrido el tiempo de incubación se le adiciona 10 µL de una solución de MTT (5 mg mL<sup>-1</sup>) y se deja incubar por 3 h. Posteriormente se le adicionó 100 µL de una solución de dodecil sulfato de sodio (SDS) al 10 % y se agitó por media hora. Finalmente, se midió en un lector de placa Thermo Scientific Varioskan Flash a 490 y 570 nm. La concentración de compuesto de cada compuesto que inhibe el crecimiento celular en un 50 % (EC<sub>50</sub>) se estableció mediante la herramienta de regresión no lineal en GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

### **2.8.1.2. Tripanosomiasis africana**

- **Cultivo celular**

*Trypanosoma brucei* [cepa MITat 427; clon 221a y un derivado (2T1) que expresa constitutivamente la proteína represora de tetraciclina] se cultivaron tripomastigotes en forma de torrente sanguíneo (BSF) a 37 °C en una atmósfera húmeda con 5% de CO<sub>2</sub> y en medio Iscoves'9 modificado de Hirus' como se describió anteriormente [99]. 2T1 y una versión recombinante que puede ser tetraciclina (1 µg mL<sup>-1</sup>) inducida para sobreexpresar *T. brucei* NTR1 (TbNTR1) se

mantuvieron en este medio, complementado con 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de fleomicina y/o 2,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de higromicina [23].

- **Ensayos antiproliferativos**

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos. Se sembraron tripomastigotes BSF de *T. brucei* a  $1 \times 10^4$  parásitos  $\text{mL}^{-1}$  en 200  $\mu\text{L}$  de medio de cultivo que contenía diferentes concentraciones de compuestos. Los compuestos se prepararon como soluciones madre 10  $\text{mmol L}^{-1}$  en DMSO al 100 % (v/v) y se almacenaron a  $-20$   $^{\circ}\text{C}$  antes de su uso. Después se incubó a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante tres días. Pasado el tiempo de incubación se añadió resazurina a cada pocillo hasta una concentración final de 12,5  $\text{mg mL}^{-1}$  (o 2,5  $\text{mg}$  por pocillo). Las placas se incubaron adicionalmente a 25  $^{\circ}\text{C}$  durante 8 h antes de medir la fluorescencia de cada cultivo con un lector de placas fluorescentes Gemini (Molecular Devices) establecido en  $\lambda_{\text{ex}} = 530$  nm, y  $\lambda_{\text{em}} = 585$  nm con un corte de filtro a 550 nm. La concentración de compuesto de cada compuesto que inhibe el crecimiento celular en un 50 % ( $\text{EC}_{50}$ ) se estableció mediante la herramienta de regresión no lineal en GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

### 2.8.1.3. Evaluación de toxicidad en células normales

- **Células de mioblastos esqueléticos de rata ( $\text{L}_6$ )**

Las células de mioblastos esqueléticos de rata ( $\text{L}_6$ ) se cultivaron a 37  $^{\circ}\text{C}$  bajo un 5,0 % (v/v) de atmósfera de  $\text{CO}_2$  en el medio RPMI-1640 suplementado con HEPES 20  $\text{mmol L}^{-1}$  (pH 7,4), glutamato de sodio 2,0  $\text{mmol L}^{-1}$ , piruvato de sodio 2,0  $\text{mmol L}^{-1}$ , 2,5 U  $\text{mL}^{-1}$  de penicilina, 2,5  $\text{mg mL}^{-1}$  de estreptomina y suero de fetal bovino al 10% (v/v) (Pan Biotech UK Ltd).

- **Células endoteliales (EAHY 926)**

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos. Para evaluar la toxicidad de los compuestos se utilizó células EAHY 926. Estas células se incubaron por 24 h con el medio de cultivo DMEM suplementado con antibióticos, rojo fenol y suero fetal de ternera inactivado por calor al 10% (v/v). Luego se les retira el medio de cultivo y se lavó con PBS, para posteriormente ser tratadas con la solución de los compuestos a diferentes concentraciones y se dejó incubar 24 h. Después se les retira nuevamente el medio de cultivo y se lavó con PBS y se le adicionó MTT en medio de cultivo y se incubo por 3 h. Luego, se le adicionó 100  $\mu$ L de SDS al 10 % y se dejó en agitación durante la noche. Finalmente, se midió en un lector de placa Thermo Scientific Varioskan Flash a 490 y 570 nm. La concentración de compuesto de cada compuesto que inhibe el crecimiento celular en un 50 % ( $EC_{50}$ ) se estableció mediante la herramienta de regresión no lineal en GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.).

### **2.8.2. Evaluación de la actividad antitumoral**

El proceso de evaluación de la actividad antitumoral se realizó con el robot Opentrons, disponía de una pipeta mono canal P300 GEN2, una pipeta de 8 canales P20 GEN2 y un módulo con filtro de tipo EPA.

La evaluación se llevó a cabo en dos líneas celulares de cáncer de pulmón (H1299 y A549). Se sembraron 1500 células por pocillo, en un volumen de 80  $\mu$ L de medio de cultivo RPMI-1640, en placas negras de 384 pocillos y se incubo por 24 h. Transcurrido el tiempo de incubación, se adicionaron 20  $\mu$ L de la disolución de los compuestos a diferentes concentraciones y se incubó por 72 h. Luego se retiró el medio de cultivo y se adicionó una disolución de RPMI-1640 con

resazurina ( $100 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) y se incubó por 4 h. La formación de resofurina se midió a  $\lambda_{\text{ex}} = 590 \text{ nm}$  con una onda de excitación de  $\lambda_{\text{em}} = 560 \text{ nm}$  en lector de placas Varioskan.

### **2.8.3. Evaluación de la inhibición de la anhidrasa carbónica**

Se ha utilizado un instrumento de flujo detenido de Fotofísica Aplicada para analizar la actividad de hidratación de  $\text{CO}_2$  catalizada por la anhidrasa carbónica (AC) [100]. Se utilizaron cuatro isoformas de anhidrasa carbónica humana (AC I, AC II, AC IX y AC XII). Además, se utilizó rojo fenol (a una concentración de  $0,2 \text{ mmol L}^{-1}$ ) como indicador, trabajando al máximo de absorbancia de  $557 \text{ nm}$ , con Hepes  $20 \text{ mmol L}^{-1}$  (pH 7,5) como tampón y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   $20 \text{ mmol L}^{-1}$  (para mantener constante la fuerza iónica), siguiendo las tasas iniciales de la reacción de hidratación de  $\text{CO}_2$  catalizada por AC durante un período de 10-100 s. Las concentraciones de  $\text{CO}_2$  oscilaron entre  $1,7$  y  $17 \text{ mmol L}^{-1}$  para la determinación de los parámetros cinéticos y constantes de inhibición. Para cada inhibidor, se han utilizado al menos seis trazas del 5 al 10% inicial de la reacción para determinar la velocidad inicial. Las tasas no catalizadas se determinaron de la misma manera y se restaron de las tasas totales observadas. Se prepararon soluciones madre de inhibidor ( $0,1 \text{ mmol L}^{-1}$ ) en agua destilada desionizada y después se realizaron diluciones de hasta  $0,01 \text{ nmol L}^{-1}$  con el tampón de ensayo. Las soluciones de inhibidor y enzima se preincubaron juntas durante 30 minutos a temperatura ambiente antes del ensayo para permitir la formación del complejo E-I. Las constantes de inhibición se obtuvieron mediante métodos de mínimos cuadrados no lineales usando PRISM 3 y la ecuación de Cheng Prusoff [101-106] y representan la media de al menos tres determinaciones diferentes.

## **Capítulo 3. Síntesis y caracterización de precursores organometálicos**

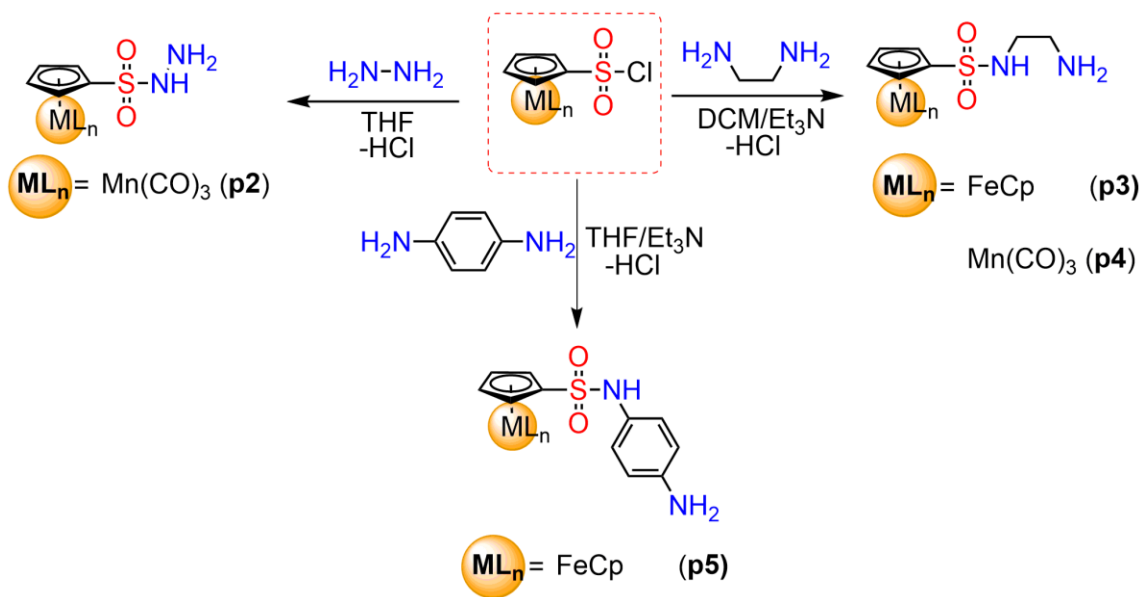
El diseño racional y las rutas sintéticas planteadas para la obtención de las nuevas bases de Schiff organometálicas como potenciales agentes multifuncionales, requirió la síntesis de precursores organometálicos que no han sido descritos en la literatura. Para esto, se utilizó como base la investigación realizada por Ziegler y colaboradores [107-109] que sintetizaron y caracterizaron una serie de bis(sulfonamidas) de 1,1'-ferroceno derivadas del precursor de 1,1'-bis(cloruro de sulfonilo)ferroceno. Considerando esto, se han propuesto nuevas estrategias experimentales para incorporar entidades organometálicas en el esqueleto de distintas sulfonamidas. Previamente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis del precursor  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{FeCp}$  (**p1**) y su uso en la preparación de bases de Schiff organometálicas mediante reacciones de condensación [88].

Teniendo en cuenta la gran cantidad de estudios sobre fragmentos de sulfonamida unidos covalentemente a grupos organometálicos, en este trabajo se propuso combinar los fragmentos ferrocenilo y cimatrenilo con grupos de sulfonilhidrazina o sulfonildiamina para obtener los precursores organometálicos  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{Mn}(\text{CO})_3]$  (**p2**),  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)\text{FeCp}]$  (**p3**),  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2)\text{Mn}(\text{CO})_3]$  (**p4**) y  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-}(4)\text{-NH}_2)\text{FeCp}]$  (**p5**).

### **3.1. Síntesis y caracterización de nuevos precursores organometálicos derivados de sulfonamidas**

Los nuevos precursores **p2**, **p3**, **p4** y **p5** se prepararon mediante la reacción de sustitución nucleofílica entre  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{ML}_n]$  [donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ ,  $\text{Mn}(\text{CO})_3$ ] y el respectivo precursor: hidrazina, etilendiamina o *p*-fenilendiamina (**Esquema 3.1**). Los nuevos compuestos fueron aislados como muestras sólidas, con buenos rendimientos (69% **p2**; 85% **p3**; 65% **p4** y 70% **p5**). Finalmente, todos

los compuestos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales.



**Esquema 3.1.** Síntesis de los compuestos **p2**, **p3**, **p4** y **p5**.

Los espectros FT-IR (disco KBr) de los precursores organometálicos obtenidos (**Figuras A1-A4†**) presentan las bandas de absorción esperadas para  $\nu\text{N-H}_2$  (3366–3445  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu\text{N-H}$  (3095–3228  $\text{cm}^{-1}$ ) y las bandas de estiramientos asimétricos y simétricos del grupo  $\nu\text{SO}_2$  (1307–1186  $\text{cm}^{-1}$ ). Similares valores de número de onda han sido reportados para sulfonamidas orgánicas del tipo  $[\text{R}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]$  donde  $\text{R} = -\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_3$  [110] y  $[\text{CH}_3-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-(4)-\text{NH}_2]$  [111]. Adicionalmente, para los compuestos que presentan el fragmento cimantrenilo en su estructura (**p2** y **p4**) se pueden observar las bandas correspondientes a los carbonilos organometálicos ( $\nu\text{CO}$ ) a 2030  $\text{cm}^{-1}$ ; 1933  $\text{cm}^{-1}$  y 2033  $\text{cm}^{-1}$ ; 1943  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Cabe destacar que, al comparar estos valores, se puede establecer que para el compuesto **p4** estas bandas se desplazan a mayor energía en comparación a **p2**. Este

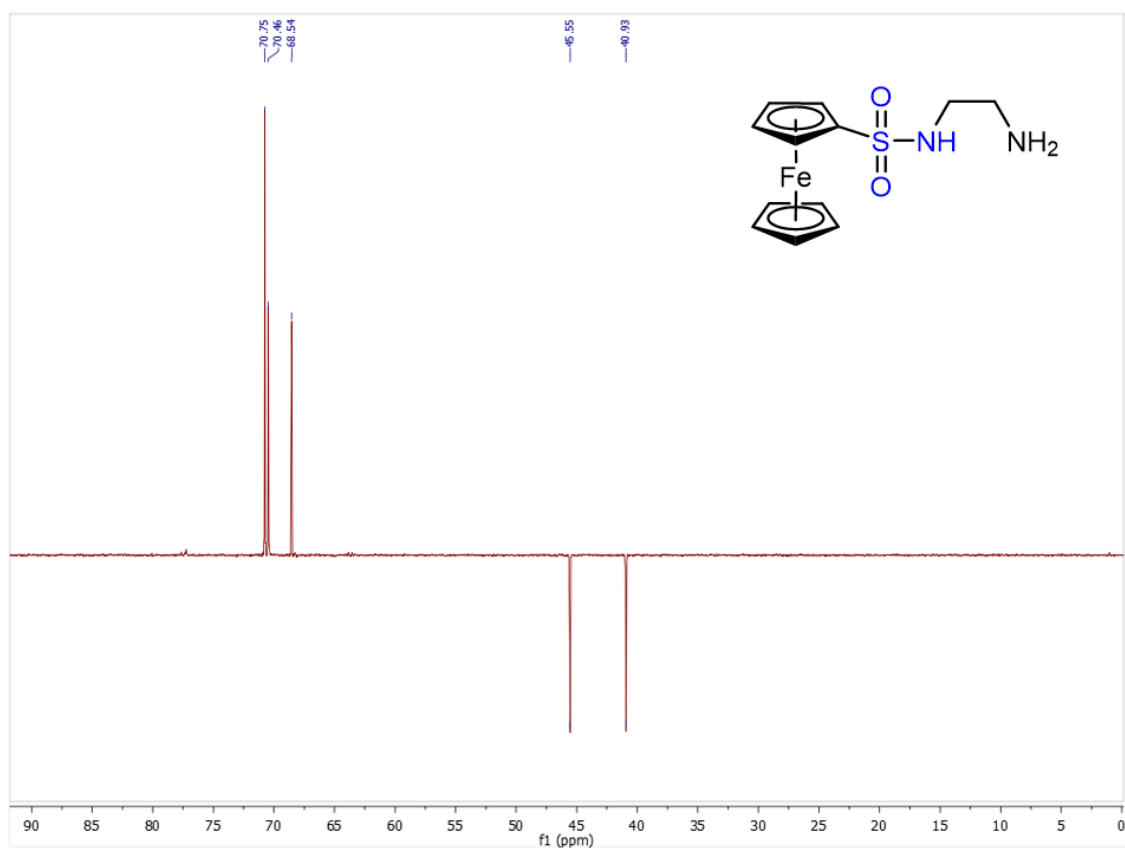


desplazamiento puede ser explicado en términos de una disminución de la densidad electrónica sobre el centro metálico de Mn(I), relacionado con que el puente alifático causaría un efecto electro-aceptor menor que el presente en **p2**.

Por otra parte, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los precursores organometálicos indican la presencia de un solo compuesto (**Figuras A40-A45†**), descartando la generación de productos de disustitución. Al analizar el espectro del precursor **p2** se observó las señales asignadas a los protones de los grupos -NH- y -NH<sub>2</sub> que presentan desplazamientos químicos a  $\delta$  8,30 y 4,30, respectivamente. Se han informado valores de  $\delta$  en intervalos que se asemejan a la hidrazina organometálica ( $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2$ )FeCp (**p1**) [88] y para hidrazinas orgánicas del tipo [(R)-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-NH<sub>2</sub>] donde R= -Cl, -CH<sub>3</sub> [112]. Por otro lado, para **p5** las señales de los grupos -NH- y -NH<sub>2</sub> fueron registradas a  $\delta$  8,93 y 5,29, respectivamente. Se encuentran señales similares a las obtenidas para las sulfonamidas orgánicas [(R)-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)-NH<sub>2</sub>] donde R= -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> [113-116]. Cabe mencionar que estas señales no fueron observadas en los espectros de los precursores **p3** y **p4**, esto se puede atribuir a que los protones amínicos son fácilmente intercambiables y bajo ciertas condiciones (concentración, temperatura, presencia de impurezas, presencia de puentes de hidrógeno, etc) se genera un intercambio del protón (H) con el solvente deuterado, causando que no se observe la señal correspondiente en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN.

Adicionalmente, se observaron señales en  $\delta$  2,94 y 2,75 para **p3** y en  $\delta$  2,93 y 2,64 para **p4**, que fueron atribuidas a la presencia del grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. En cuanto al compuesto **p5** se advierten multipletes en la zona de bajo campo entre  $\delta$  6,65–6,38 que se atribuyen a los protones del anillo aromático -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-. Estas dos asignaciones confirman la obtención de los compuestos con puente alifático para **p3** y **p4** y con puente aromático para el compuesto **p5**, respectivamente.

Como era de esperar, todos los compuestos (**p2**, **p3**, **p4** y **p5**) presentan señales correspondientes a los fragmentos organometálicos ferrocenil y cimantrenilo, encontrándose entre  $\delta$  5,59–5,13 para los precursores derivados de cimantreno [77] y el patrón característico de derivados de ferroceno mono-sustituídos [40, 117] correspondiente a un singlete en la región de  $\delta$  4,40–4,30 y dos señales entre  $\delta$  4,57–4,30.



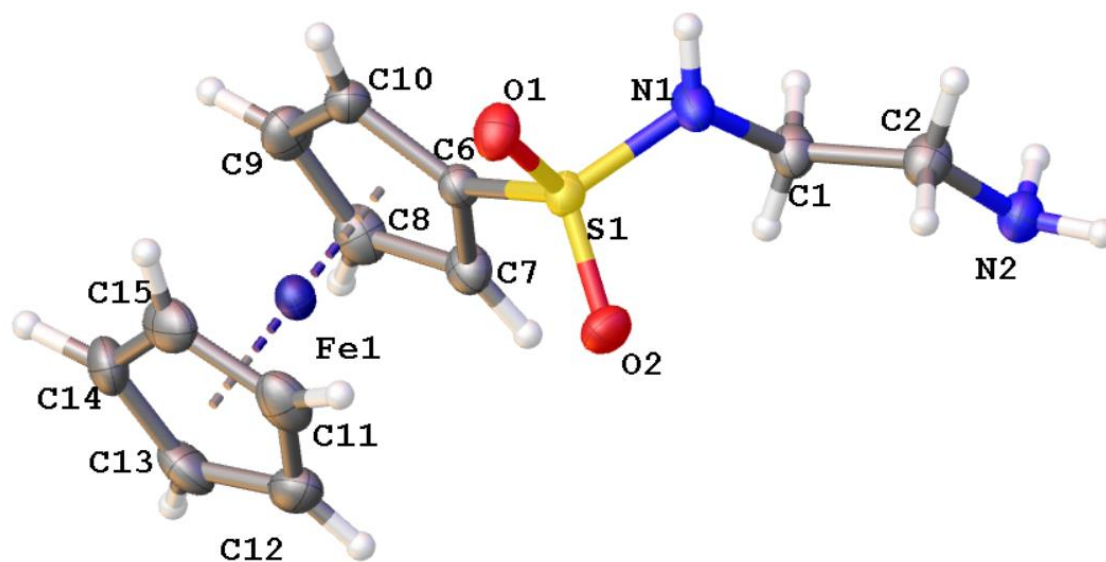
**Figura 3.1.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN DEPT 135 de **p3** en CDCl<sub>3</sub> a 298 K.

La data espectroscópica de <sup>13</sup>C-RMN concuerdan con las estructuras propuestas (**Figuras A81-A84†**). En ese sentido, el precursor **p3** exhibió dos resonancias en  $\delta$  41,7 y 46,8, que fueron asignadas al fragmento -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y es confirmada

mediante experimento de DEPT 135 (**Figura 3.1**). Para el caso del precursor **p5**, las resonancias de los átomos de carbono del anillo aromático se observaron a bajo campo entre  $\delta$  150,0–115,0. Cabe mencionar que no se aprecia ninguna diferencia notable con los resultados para los compuestos análogos orgánicos [(4)-(R)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)-NH<sub>2</sub>)] reportados por Barron *et al.*[111]. Por otro lado, los precursores **p2**, **p3** y **p5** presentan los patrones característicos para los átomos de carbono de los anillos Cp, estos se encuentran entre  $\delta$  101,5 y 83,0 para **p2** y entre  $\delta$  89,0–68,0 para los compuestos **p3** y **p5**. Particularmente, en el espectro <sup>13</sup>C-RMN para el compuesto **p2** no se observan las señales de los carbonilos organometálicos. Finalmente, se registraron los espectros de masas para los precursores (**Figuras A131-A133†**). En ese sentido, para todos los derivados se registra el ión molecular correspondiente a la masa molar del compuesto.

### **3.2. Determinación de estructura cristalina mediante rayos X de monocristal del compuesto p3**

A modo de complementar la caracterización de los precursores organometálicos se compararon los parámetros estructurales de los estudios cristalográficos realizados para el compuesto **p3** con datos informados para compuestos análogos. Se obtuvo el monocristal de **p3** por difusión lenta a partir de una mezcla de solventes de CHCl<sub>3</sub>/ hexano a -18°C. La **Figura 3.2** muestra la vista ORTEP de la estructura de **p3** y en las **Tabla 3.1** y **Tabla 3.2** se incluyen distancias de enlace y ángulos seleccionados. Una descripción completa de los datos de cristal, recopilación de datos y los parámetros de refinamiento se presentan en la **Tabla A1†**.



**Figura 3.2.** Esquema ORTEP de la estructura molecular del compuesto **p3**.

El compuesto **p3** cristaliza en un sistema cristalino monoclinico en el grupo espacial centro simétrico  $P2(1)/c$ . Con respecto al fragmento sulfonamida las longitudes de enlace son de S(1)-O(1) ( $\sim 1,438$  Å), S(1)-O(2) ( $\sim 1,436$  Å) y S(1)-N(1) ( $\sim 1,597$  Å) y los ángulos (N(1)-S(1)-O(1)  $106,8^\circ$ ; N(1)-S(1)-O(2)  $108,2^\circ$ ; N(1)-S(1)-C(6)  $108,6^\circ$  y O(1)-S(1)-O(2)  $119,5^\circ$ ). Además, la geometría alrededor del átomo S(1) corresponde a un tetraedro distorsionado con los ángulos máximo y mínimo alrededor de S(1) de  $\sim 106,2^\circ$  y  $\sim 119,5^\circ$ ; esto concuerda con compuestos informados con grupo sulfonilo ( $-\text{SO}_2-$ ), tales como el compuesto orgánico  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}(5)-(\text{C}_{10}\text{H}_6)-(2)-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]$  [118];  $[\text{C}_3\text{H}_7-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}=\text{CH}-(\text{C}_{10}\text{H}_6)-\text{OH}]$  [119] y las sulfonamidas organometálicas  $[\text{CpFe}(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4)-\text{SO}_2\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-(2)-\text{OH}]$  [76];  $[\text{CpFe}(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4)-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-(2)-\text{NO}_2]$  [81]. Además, las longitudes de enlaces referente al puente alifático N(1)-C(1)  $1,468(6)$  N(2)-C(2)  $1,468(5)$  y C(2)-C(1)  $1,507(5)$  y ángulos de enlace N(2)-C(2)-C(1)  $109,5^\circ$  y N(1)-C(1)-C(2)  $111,6^\circ$ , concuerdan con los valores observados para el compuesto orgánico que presenta el mismo fragmento  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}(5)-(\text{C}_{10}\text{H}_6)-(2)-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2]$  [118]. Además, en el compuesto **p3**, el átomo de hierro está

coordinado con los anillos de ciclopentadienilo libre y sustituido a distancias centroide-hierro de 1,656(1) Å y 1,650(9) Å, respectivamente. Finalmente, el fragmento ferrocenilo está casi eclipsado, al igual que otros derivados de ferrocenilo monosustituidos reportados en la literatura [120].

**Tabla 3.1.** Distancias de enlace seleccionadas (Å).

| Distancias de enlace                         | p3       |
|--|----------|
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Fe(centroide) | 1,650(9) |
| Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> (centroide) | 1,656(1) |
| S(1)-N(1)                                    | 1,597(3) |
| S(1)-O(1)                                    | 1,438(2) |
| S(1)-O(2)                                    | 1,436(2) |
| S(1)-C(6)                                    | 1,757(3) |
| N(1)-C(1)                                    | 1,468(6) |
| N(2)-C(2)                                    | 1,468(5) |
| C(2)-C(1)                                    | 1,507(5) |

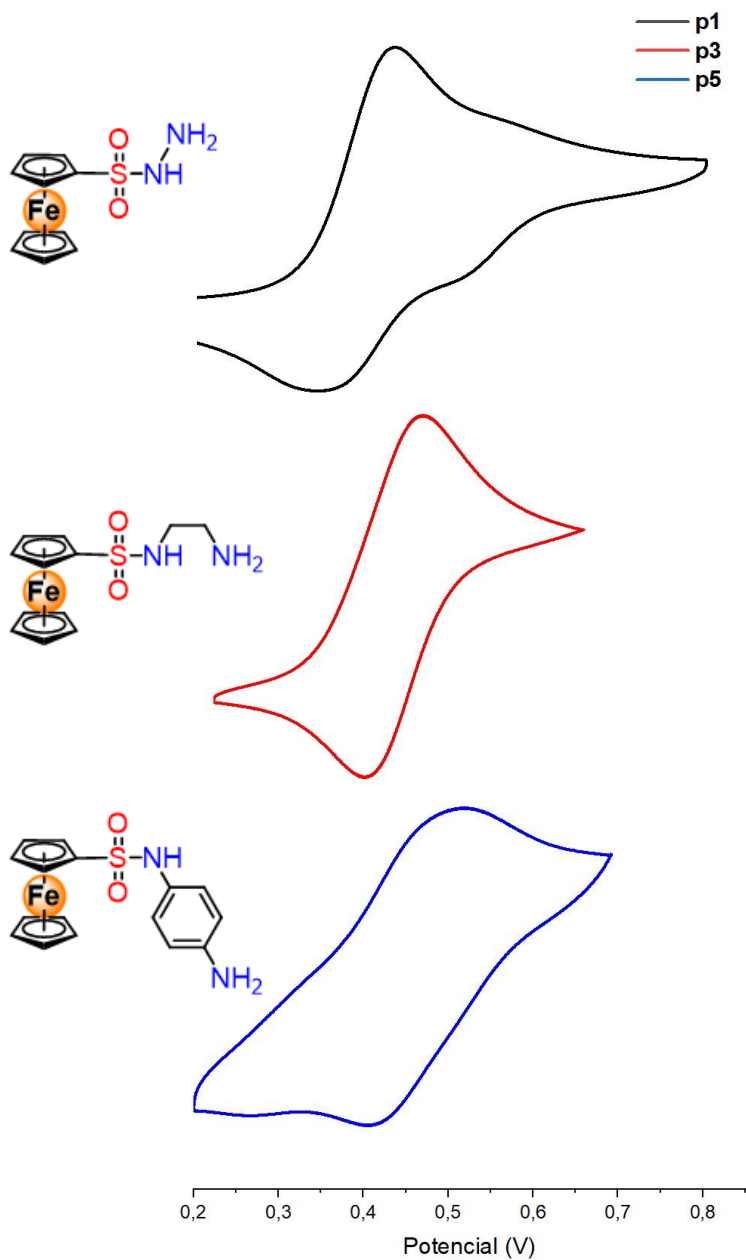
**Tabla 3.2.** Ángulos seleccionados (°).

| Ángulos        | p3       |
|----------------|----------|
| N(1)-S(1)-O(1) | 106,8(1) |
| N(1)-S(1)-O(2) | 108,2(1) |
| N(1)-S(1)-C(6) | 108,6(2) |
| O(1)-S(1)-O(2) | 119,5(1) |
| O(1)-S(1)-C(6) | 106,8(1) |
| O(2)-S(1)-C(6) | 106,5(1) |
| S(1)-N(1)-C(1) | 120,4(3) |

### 3.3. Estudios electroquímicos de los precursores p3 y p5

Con el objetivo de comparar el posible efecto del sustituyente en el anillo ciclopentadienilo sobre el potencial redox del hierro(II) y manganeso(I) presente en el fragmento organometálico de los precursores, se realizaron experimentos electroquímicos mediante voltametría cíclica según las condiciones descritas en el Capítulo 2. Todos los potenciales están referenciados al electrodo Ag/Ag<sup>+</sup> (no acuoso) y los resultados se resumen en las **Tabla 3.3** y **Tabla 3.4**.

En primer lugar, los voltamogramas cíclicos de **p1**, **p3** y **p5** (**Figura 3.3**) mostraron un proceso de transferencia de un electrón totalmente reversible correspondiente al par Fc/Fc<sup>+</sup>. Al comparar el  $E_{1/2} = + 0,09$  V del ferroceno con los potenciales medios correspondientes a los compuestos **p1**, **p3** y **p5** (+ 0,40 V, + 0,42 V y + 0,45 respectivamente), se observa que los valores de potencial son mayores, esto se relaciona con al efecto aceptor de electrones del grupo sulfonilo, el que implica que el hierro se oxide con mayor dificultad. Es importante mencionar que la diferencia estructural entre los compuestos **p1**, **p3** y **p5** radica en el puente de unión entre el grupo sulfonamida y la amina terminal, esto se puede correlacionar con el valor de la  $E_{1/2}$ , donde se observa que este se desplaza ligeramente hacia valores más anódicos al adicionar el puente alifático y aromático, donde el hierro(II) se oxidaba con mayor dificultad en la siguiente relación **p5>p3> p1**.



**Figura 3.3.** Voltamograma de **p1**, **p3** y **p5** a  $100 \text{ mV s}^{-1}$  en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

**Tabla 3.3.** Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los precursores sintetizados **p1**, **p3** y **p5**, comparados con ferroceno en las mismas condiciones.

| Compuesto        | $E_{plc}$ (V) | $E_{pla}$ (V) | $E_{1/2}$ (V) | $\Delta E$ (V) |
|------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| <b>Ferroceno</b> | <b>0,057</b>  | <b>0,12</b>   | <b>+ 0,09</b> | <b>0,06</b>    |
| <b>p1</b>        | <b>0,35</b>   | <b>0,43</b>   | <b>+ 0,40</b> | <b>0,08</b>    |
| <b>p3</b>        | <b>0,39</b>   | <b>0,45</b>   | <b>+ 0,42</b> | <b>0,06</b>    |
| <b>p5</b>        | <b>0,45</b>   | <b>0,50</b>   | <b>+ 0,45</b> | <b>0,05</b>    |

$E_{plc}$ : potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

$E_{pla}$ : potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

$\Delta E$ :  $E_{pla} - E_{plc}$  (V)

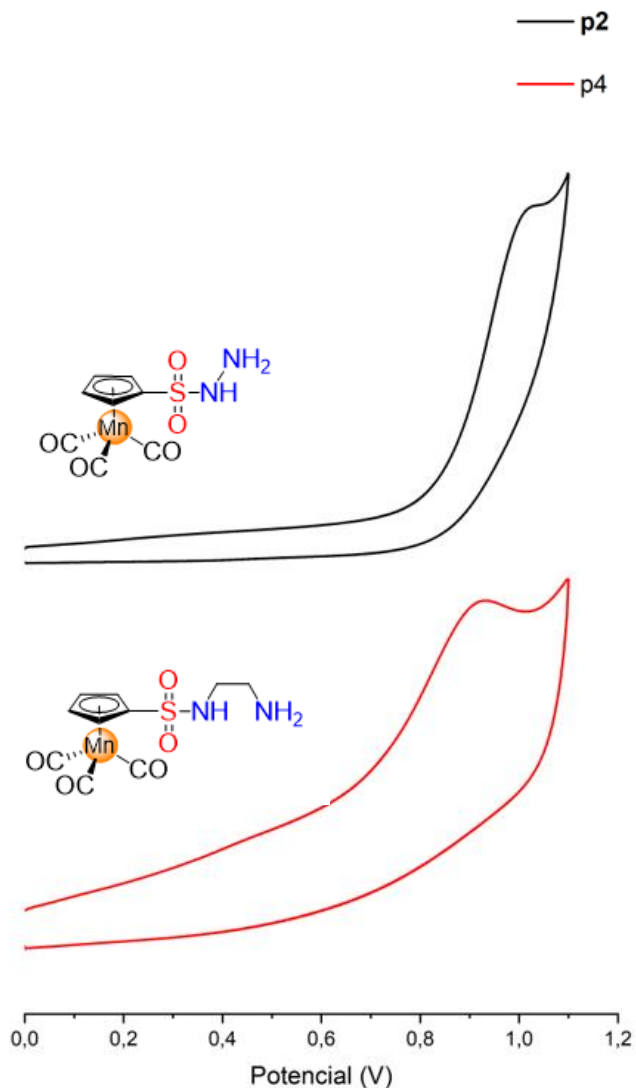
Por otro lado, los voltamogramas de los precursores **p2** y **p4** (**Figura 3.4**) mostraron un proceso irreversible correspondiente a la oxidación del Mn(I)/Mn(II). Al comparar el  $E_{pal} = +0,94$  V del cimantreno con los potenciales correspondientes a los compuestos **p2** y **p4** (+1,03 V y +0,94 V respectivamente), se observa que el valor de potencial es mayor solamente en el precursor **p2**, por lo que en sólo en este caso el manganeso se oxida con mayor dificultad. Debido a esto se puede establecer que la adición del puente alifático ayuda a contrarrestar el efecto aceptor del grupo sulfonilo sobre el ciclopentadienilo, y por ello el valor del potencial de oxidación no se ve afectado.

**Tabla 3.4.** Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los precursores sintetizados **p2** y **p4**, comparados con cimantreno en las mismas condiciones.

| Compuesto         | $E_{pla}$ (V) |
|-------------------|---------------|
| <b>Cimantreno</b> | <b>0,94</b>   |
| <b>p2</b>         | <b>1,03</b>   |
| <b>p4</b>         | <b>0,94</b>   |

$E_{pla}$ : potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>





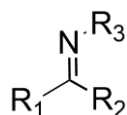
**Figura 3.4.** Voltamograma de **p2** y **p4** a  $100 \text{ mV s}^{-1}$  en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$   $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

Cabe destacar que los novedosos resultados obtenidos para los precursores **p2** y **p5** fueron publicados en *Journal of the Chilean Chemical Society*, con el título de “Rational design and convenient synthesis of two novel ferrocene-based sulfonyl diamine precursors” (<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072023000105741>).

**Capítulo 4. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas y de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas**

#### 4.1. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas

Las bases de Schiff fueron descritas por primera vez en 1864 por Hugo Schiff, mediante la condensación de un aldehído o cetona con una amina primaria generándose un doble enlace carbono nitrógeno (C=N), denominado grupo imina. La estructura típica se puede expresar como  $R_3(N=C)R_1R_2$ , donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  (**Figura 4.1**) pueden ser diferentes grupos como alquilos, arilos, heterocíclicos entre otros [121].



**Figura 4.1.** Fórmula general para las bases de Schiff.

Las bases de Schiff han recibido mucha atención por su facilidad de síntesis, modulación de sus propiedades estructurales y electrónicas. En ese ámbito, han presentado una amplia gama de aplicaciones en química orgánica, química inorgánica, bioinorgánica y química ambiental. De forma particular se destacan su uso en medicina, farmacéutica, refinación de metales, metalurgia, catálisis, alimentos, detección, filtración, medio ambiente, fotografía y aplicaciones de diagnóstico [122].

En los últimos años las bases de Schiff han exhibido propiedades biológicas interesantes como agentes antibacterianos, anticancerígenos, antituberculosos, antiinflamatorios, antioxidante, entre otros [123]. Lo anterior ha sido relacionado con el rol que juega el enlace imínico en la actividad biológica de un determinado compuesto, donde el carbono electrofílico y el nitrógeno nucleofílico en el enlace (C=N) brindan excelentes oportunidades de unión con diferentes nucleófilos y electrófilos [121]. Además, el nitrógeno es responsable de los enlaces de

hidrógeno con los centros activos de los componentes celulares e impide los procesos normales de las células [123].

De forma paralela, bases de Schiff orgánicas han sido ampliamente estudiadas en el área medicinal, en contraste con sus análogas organometálicas. Con el fin de potenciar esta área de investigación a continuación se describe la síntesis y caracterización de nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas.

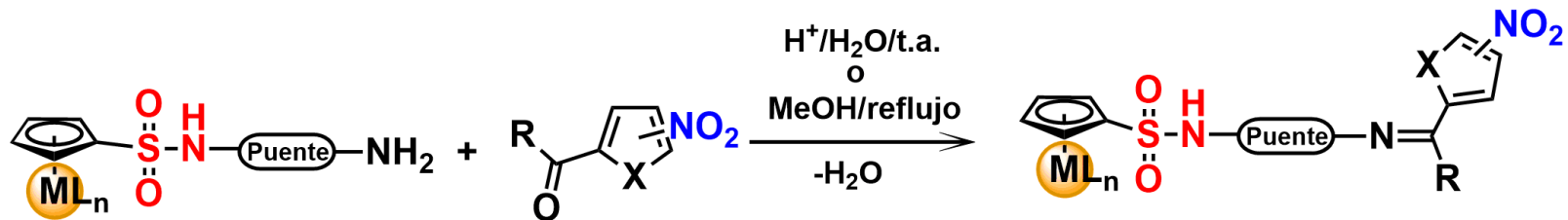
#### **4.1.1. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) nitro-heterocíclicas**

Considerando los antecedentes descritos en la literatura que establecen una relación entre la actividad tripanocida de compuestos que contienen un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>), en la presente tesis doctoral se propuso la síntesis y caracterización de una serie de bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas que contengan anillos nitro-heterocíclicos en su estructura.

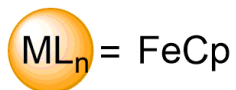
Para llevar a cabo este objetivo, se propuso la condensación de los precursores **p1**, **p2**, **p3** o **p4** con aldehídos y cetonas derivadas de nitro-furano y nitro-tiofeno. Esta estrategia sintética permitió conectar los sistemas nitro-heterocíclicos con fragmentos ferrocenilo y cimantrenilo a través de la función imínica (C=N). Cabe destacar que se planteó que la adición de estos fragmentos organometálicos y la modificación del puente que conectan el fragmento organometálico al nitro-heterociclo influirán en la actividad biológica afectando la densidad electrónica, la estereoquímica y la lipofilia de los compuestos. Además, la elección del fragmento ferrocenilo y cimantrenilo se realizó considerando los reportes en literatura que relacionan los efectos electrónicos de estos grupos con la actividad tripanocidas de ciertos compuestos bioorganometálicos [34, 35, 37-41, 124].

Con el objetivo de preparar las bases de Schiff bioorganometálicas indicadas en el **Esquema 4.1** se utilizaron dos de las metodologías descritas en el Capítulo 2. En primer lugar, para los compuestos sin puente **1a-d**, **2a-d**, **3a**, **3c**, **4a** y **4c** se utilizó agua como solvente y ácido clorhídrico como catalizador, esto bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h. Por otro lado, para los compuestos con puente alifático **5a-c**, **6a** y **6c** se utilizó metanol seco como solvente y se llevó a reflujo por 6 h. Para todos los compuestos se utilizó el precursor (**p1**, **p2**, **p3** o **p4**) y el aldehído o cetona en un exceso del 10 %. En todos los casos, se obtuvo un único producto de condensación con buenos rendimientos (60–80 %), se aislaron y purificaron como muestras sólidas, las que fueron estables al aire y en disolución.

En primera instancia, las estructuras de todos los compuestos fueron dilucidadas mediante análisis espectroscópicos. En los espectros FT-IR (disco KBr) (**Figuras A5-A21†**) se aprecia la banda de absorción correspondiente a la vibración asimétrica del enlace imínico ( $\nu_{C=N}$ ) en el intervalo de 1504–1696  $\text{cm}^{-1}$ . Cabe destacar que no se observa la banda correspondiente  $\nu_{C=O}$  de los aldehídos y cetonas precursoras, la cual se encuentra entre 1667–1682  $\text{cm}^{-1}$ . Por otro lado, no se registran las bandas de estiramiento simétrico y asimétrico de los dos enlaces N-H de la amina primaria que estaban en los precursores organometálicos (3362–3445  $\text{cm}^{-1}$ ), confirmando la condensación. Otras bandas características presentes en todos los compuestos son  $\nu_{N-H}$  (3301–3196  $\text{cm}^{-1}$ ) y  $\nu_{S-O}$  (1323–1346  $\text{cm}^{-1}$ ; 1147–1134  $\text{cm}^{-1}$ ). Se han informado valores de número de onda similares en las bandas características para otras sulfonamidas orgánicas del tipo  $[\text{CH}_3-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{Ar}]$  [125] y  $[\text{CH}_3-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{N}-(\text{CH}_3)_2]$  [126], así como organometálicas del tipo  $[\text{ML}_n(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-(4)\text{CH}_3)]$ , donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ ,  $\text{Mn}(\text{CO})_3$ ,  $\text{Re}(\text{CO})_3$  [79] y  $[\text{ML}_n(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-(4)\text{NO}_2)]$ , donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ ,  $\text{Re}(\text{CO})_3$  [81].



(Puente) = Sin puente



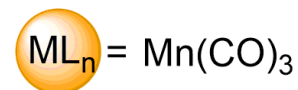
5-NO<sub>2</sub>

X = S  
R = H (1a)  
R = CH<sub>3</sub> (2a)

X = O  
R = H (1b)  
R = CH<sub>3</sub> (2b)

4-NO<sub>2</sub>

R = H (3a)  
R = CH<sub>3</sub> (4a)



5-NO<sub>2</sub>

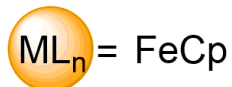
X = S  
R = H (1c)  
R = CH<sub>3</sub> (2c)

X = O  
R = H (1d)  
R = CH<sub>3</sub> (2d)

4-NO<sub>2</sub>

R = H (3c)  
R = CH<sub>3</sub> (4c)

(Puente) = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-



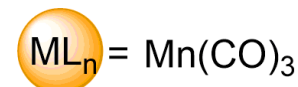
5-NO<sub>2</sub>

X = S  
R = H (5a)

X = O  
R = H (5b)

4-NO<sub>2</sub>

R = H (6a)



5-NO<sub>2</sub>

X = S  
R = H (5c)

4-NO<sub>2</sub>

R = H (6c)

Esquema 4.1. Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas.

En el caso de los compuestos sin puente **1c-d**, **2c-d**, **3c** y **4c** los espectros FT-IR exhibieron dos bandas correspondientes a los carbonilos organometálicos ( $\nu\text{CO}$ ) entre 2034–2039  $\text{cm}^{-1}$  y 1950–1956  $\text{cm}^{-1}$ , las que se desplazan a mayor energía en comparación al precursor **p2** (2030  $\text{cm}^{-1}$ ; 1933  $\text{cm}^{-1}$ ). Este desplazamiento se puede relacionar a la adición del nitro-heterociclo y la disminución de la densidad sobre el centro metálico de Mn(I) disminuyendo la retrodonación y aumentando la fuerza del enlace del carbonilo [127]. De modo contrario, los compuestos con puente alifático **5c** y **6c** presentan las bandas  $\nu\text{CO}$  entre 2031–2029  $\text{cm}^{-1}$  y entre 1946–1944  $\text{cm}^{-1}$ , que al compararlas con el precursor **p4** (2033  $\text{cm}^{-1}$ ; 1943  $\text{cm}^{-1}$ ) se evidencia que el valor de las bandas varía levemente, lo que puede indicar que la adición del puente alifático influye en la comunicación electrónica entre el nitro-heterociclo y el fragmento organometálico causando que el efecto antes descrito sea menor.

En lo que respecta a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (**Figura A46-A62†**), todas las aldoiminas presentan un singlete asignado al protón de la función imínica ( $\text{CH}=\text{N}$ ). En el caso de los compuestos **1a**, **1b** y **3a** se observó un singlete entre  $\delta$  8,15–7,90 y para los compuestos **1c**, **3c** y **1d** presentan un singlete entre  $\delta$  8,16–7,90. Por otro lado, para los derivados que presentan puente (**5a-c**, **6a**, y **6c**) la señal correspondiente al grupo imínico se encuentra entre  $\delta$  8,67–8,18. Al comparar la señal correspondiente al protón imínico se pueden establecer algunas correlaciones entre el efecto electrónico del fragmento organometálico y su comunicación mediante la modificación del puente conectado al grupo imínico. De este modo, al comparar la señal correspondiente a este grupo en el compuesto **1a** se observa a 8,12 ppm, en cambio para **5a** se registra a 8,40 ppm. Lo anterior permite establecer que la adición del puente alifático disminuye la comunicación electrónica entre el fragmento ferrocenilo y el grupo imínico, causando un menor apantallamiento en el protón  $\text{CH}=\text{N}$  del compuesto **5a**. En paralelo, se puede correlacionar que la modificación de la posición del grupo -

NO<sub>2</sub> no afecta significativamente el desplazamiento químico del protón del grupo imínico. Este fenómeno también se observa en los compuestos organometálicos del tipo [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-N=CH-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4 ó 5)-NO<sub>2</sub>)] [37].

Por otro lado, las cetoiminas sin puente **2a-d**, **4a** y **4c** exhibieron un singlete entre  $\delta$  2,67–2,20 correspondiente a los protones del grupo metilo unido al carbono imínico. Al analizar estos valores no se presentan variaciones significativas entre los compuestos, este mismo comportamiento se observó en los compuestos [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-N=C-(CH<sub>3</sub>)-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4 ó 5)-NO<sub>2</sub>)] [38] y las *N*-acilhidrazonas [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-(CO)-NH-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O)-(5)-NO<sub>2</sub>)] [41].

En lo que respecta a los compuestos **5a-c**, **6a** y **6c**, la presencia del puente alifático se confirma mediante las 2 señales características de grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con valores entre  $\delta$  3,79–3,24. Todas las señales se encontraron dentro de un intervalo similar y no presentan variaciones significativas al comparar entre los compuestos. Además, para los compuestos **1a-d**, **2a-d**, **3a**, **3c**, y **4a** se aprecia un singlete entre  $\delta$  9,37–12,14, el cual fue asignado al protón -NH-. En el caso del compuesto con puente alifático **6a** la señal correspondiente al -NH- se observa como un triplete al acoplarse con los protones del grupo -CH<sub>2</sub>-. Cabe destacar que para los compuestos **2b**, **4-6c** y **2d** la señal correspondiente al -NH- no se observa, posiblemente al intercambio isotópico con el solvente.

Como era de esperar, el patrón con respecto al anillo nitro-heterocíclico registra dos dobletes entre  $\delta$  8,02–7,05 para los compuestos **1a-b**, **2a-d**, **5a** y **5c** y entre  $\delta$  8,09–7,21 para **1c** y **1d** relacionados con los protones de los 5-nitro-heterocíclicos. Sumando a lo anterior, se registran dos dobletes entre  $\delta$  8,92–7,83 para los compuestos **3a**, **4a**, **4c**, **6a** y **6c**; y entre  $\delta$  8,82–8,02 para el compuesto **3c** correspondiente a los protones del fragmento 4-nitro-heterociclo. Al comparar las constantes de acoplamiento de las resonancias de los



compuestos, se puede establecer la diferencia en la sustitución del grupo NO<sub>2</sub> en las posiciones 4 o 5 de anillo heterocíclico. En ese sentido, los valores resultaron ser más pequeñas (**3a**  $J = 1,4$  Hz) cuando el grupo nitro está en la posición 4 en relación con su análogo sustituido en la posición 5 (**1a**  $J = 4,3$  Hz). Siguiendo la misma tendencia observada en los precursores orgánicos de nitro-tiofeno que se utilizaron para la síntesis y los compuestos organometálicos [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-N=CH-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4 ó 5)-NO<sub>2</sub>)] [37] y [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-N=C-(CH<sub>3</sub>)-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4 ó 5)-NO<sub>2</sub>)] [38].

Finalmente, todos los compuestos presentan las señales características para los fragmentos organometálicos monosustituidos registradas entre  $\delta$  4,35–4,73 para aquellos con el grupo ferrocenil y entre  $\delta$  5,06–5,98 para los que poseen el fragmento cimantrenilo. En todos los casos no se observa una variación apreciable de estas señales con respecto a los precursores organometálicos.

La caracterización mediante <sup>13</sup>C-RMN (**Figura A85-A96†**) da cuenta de una señal entre  $\delta$  153,0–133,3 que fue asignada al carbono imínico para los compuestos **1a-d**, **2a-b**, **3a**, **3c**, **4a**, y **4c** y entre  $\delta$  155,8–154,9 para los compuestos con puente **5a** y **6a**. Al comparar los compuestos **1a** ( $\delta$  138,8) y **5a** ( $\delta$  155,8) se aprecia un desplazamiento químico mayor en el compuesto **5a**. Esto puede deberse a la presencia del puente alifático y por tanto la disminución de la comunicación electrónica entre el fragmento ferrocenilo y el grupo imínico disminuyendo la densidad electrónica y el apantallamiento en este último. Por otro lado, al comparar las cetoiminas sin puente con diferente fragmento organometálico **4a** ( $\delta$  144,8) y **4c** ( $\delta$  153,5) se registra un desplazamiento químico mayor en el compuesto con el grupo cimantrenilo. Este desplazamiento puede ser relacionado con los efectos electrónicos contrarios de estos fragmentos organometálicos, lo que causa la disminución de la densidad electrónica sobre el grupo imínico en el caso del compuesto **4c**. Además, las conocidas propiedades

electro-aceptoras del grupo cimantrenilo permiten estabilizar de manera más efectiva la carga positiva acumulada en el carbono imínico en comparación al fragmento ferrocenilo, produciendo un desapantallamiento de la resonancia de este carbono ( $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ).

Con respecto a la comparación del desplazamiento del carbono imínico de las aldoiminas **1a** ( $\delta$  138,8); **3a** ( $\delta$  138,9) y las cetoiminas **2a** ( $\delta$  146,0); **4a** ( $\delta$  144,8) se puede observar que a pesar de que el grupo metilo tiene un efecto inductivo donador de electrones, el desplazamiento químico es mayor, este comportamiento también se observa en los compuestos  $[\text{CpFe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}=\text{C}(\text{R})\text{-}(2)\text{-(C}_4\text{H}_2\text{S)}\text{-(4)-NO}_2)]$ , donde  $\text{R} = \text{-H, -CH}_3$  [38]. Otra señal característica de las cetoiminas **2a**, **4a**, **2b** y **4c**, es el singlete correspondiente al grupo metilo entre  $\delta$  11,9–12,5.

Para los compuestos con puente **5a** y **6a** se aprecian las señales entre  $\delta$  59,9–43,2 asignados a los carbonos del puente alifático  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ . Por otro lado, se observan para todos los compuestos los carbonos de los anillos nitro-heterocíclicos entre  $\delta$  152,5–111,4. Finalmente, todos los compuestos presentan las señales características para los fragmentos organometálicos, entre  $\delta$  89,1–68,5 para los compuestos con el fragmento ferrocenilo, y entre  $\delta$  97,9–83,3 para los que poseen el fragmento cimantrenilo. Los desplazamientos químicos generales son similares a las reportados en otros compuestos organometálicos con nitro-heterociclos, tales como organometálicos  $[\text{CpFe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-(C}_6\text{H}_4)\text{-N}=\text{CH}\text{-(2)-(C}_4\text{H}_2\text{S)}\text{-(4 ó 5)-NO}_2)]$  [37],  $[\text{ML}_n(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-CO-NH-N}=\text{CH}\text{-(C}_4\text{H}_2\text{O)}\text{-(4 ó 5)-NO}_2)]$  [41] y  $[\text{ML}_n(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}=\text{C}(\text{R})\text{-(C}_4\text{H}_2\text{S)}\text{-(4 ó 5)-NO}_2)]$ , donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp, Re(CO)}_3$  y  $\text{R} = \text{-H, -CH}_3$  [38].

Con el fin de ratificar las asignaciones realizadas, se llevaron a cabo experimentos  $^1\text{H } ^{13}\text{C}$ -RMN bidimensionales (**Figura A115-A120†**). En la **Figura**

4.2 se presenta el [ $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ] HSQC registrándose los diferentes acoplamientos entre los núcleos de hidrógeno y carbono, lo que permite confirmar las asignaciones.

Desde el punto de vista estructural, las bases de Schiff pueden adoptar dos formas isoméricas (*Z* o *E*). Los estudios de RMN proporcionaron evidencia de la presencia de solo un isómero en disolución, que está de acuerdo con los informados para bases de Schiff organometálicas que adoptan la configuración *E* [34, 35]. Además, esto es corroborado mediante el análisis de los monocristales obtenidos.

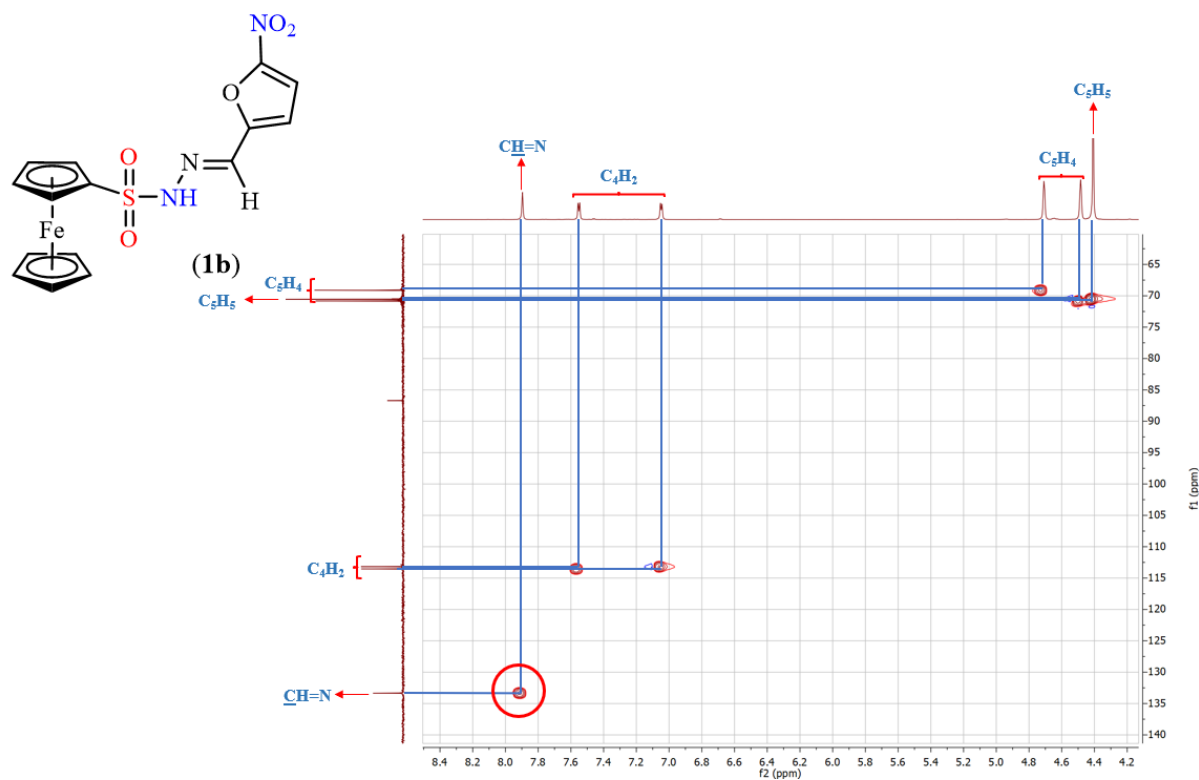


Figura 4.2. Espectro [ $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ] HSQC de **1b** en acetona-*d*<sub>6</sub> a 298 K.

#### 4.1.1.2. Determinaciones de las estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de las bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas nitro-heterocíclicas.

Con el fin de confirmar la estructura molecular de las bases de Schiff descritas previamente, se realizaron estudios de difracción de rayos X de monocristal para los compuestos **1a**, **3a**, **5a**, **1b**, **2b** y **1d**. Los monocristales se obtuvieron mediante difusión lenta de hexano en acetona a  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  para los compuestos **1a**, **3a**, **1b**, **2b** y **1d** y mediante evaporación lenta de una solución del compuesto **5a** en acetona. Los diagramas ORTEP de las estructuras se observan en la **Figura 4.3**, **Figura 4.4**, **Figura 4.5**, **Figura 4.6**, **Figura 4.7** y **Figura 4.8**, donde en la **Tabla 4.1** y **Tabla 4.2** se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más relevantes. El resumen de todos los datos de refinamiento estructural y las longitudes de enlace y los ángulos de enlace se proporcionan en el anexo (**Tablas A4-A21†**).

Las estructuras cristalográficas de los compuestos **1a**, **3a**, **1b** y **2b** mostraron que el fragmento  $-\text{C}(\text{R})(\text{C}_4\text{H}_2\text{X})-\text{NO}_2$  y la unidad  $\text{CpFe}(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}-$  están en una disposición *trans* y la estructura molecular revela un esqueleto casi plano con un ángulo de torsión entre  $-9,8^{\circ}$  y  $3,2^{\circ}$  por los planos de  $-\text{N}(1)-\text{N}(2)-\text{C}(1)\text{C}(2) - \text{v/s } \text{C}_4\text{H}_2$ . Esta misma observación se presenta en el compuesto **1d** donde las unidades  $\text{C}(\text{R})(\text{C}_4\text{H}_2\text{O})-\text{NO}_2$  y  $(\text{CO})_3\text{Mn}(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}-$  presentan un ángulo de torsión de  $-1,9^{\circ}$  con respecto a los planos  $-\text{N}(1)-\text{N}(2)-\text{C}(1)\text{C}(2) - \text{v/s } \text{C}_4\text{H}_2-$ . Para **1a**, **3a**, **1b**, **2b** y **1d** el ángulo de torsión para  $\text{C}(1)-\text{C}(2)-\text{N}(2)-\text{N}1$  fue de  $174,6(2)^{\circ}$ ,  $170,79(11)^{\circ}$ ,  $-179,5(2)^{\circ}$ ,  $-179,9(2)^{\circ}$  y  $-174,63(17)^{\circ}$ , respectivamente. Además, para el compuesto **5a** la estructura molecular revela un ángulo de torsión  $\text{C}(1)-\text{N}(2)-\text{C}(17)-\text{C}(16)$  con un valor de  $-108,8(2)$ . Las observaciones anteriores confirman que la configuración sobre el enlace  $\text{C}(1)-\text{N}(2)$  adopta la forma *anti* (*E*), similar a las bases organometálicas de Schiff con este tipo de

conformación en estado sólido tal como [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-N=CH-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4)-NO<sub>2</sub>)] [37].

**Tabla 4.1.** Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos **1a-b**, **3a**, **5a**, **2b** y **1d**.

| <b>Distancias de enlace</b>                  | <b>1a</b> | <b>1b</b>  | <b>2b</b> | <b>3a</b> | <b>1d</b>  | <b>5a</b>  |
|--|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Fe(centroide) | 1,649(3)  | 1,639(2)   | 1,652(4)  | 1,645(9)  | -          | 1,626(6)   |
| Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> (centroide) | 1,636(4)  | 1,654(3)   | 1,636(4)  | 1,634(9)  | -          | 1,640(9)   |
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Mn(centroide) | -         | -          | -         | -         | 1,764(7)   | -          |
| S(1)-C(6)                                    | 1,726(3)  | 1,687(11)  | 1,723(2)  | 1,727(2)  | 1,7290(17) | 1,732(2)   |
| S(1)-O(1)                                    | 1,422(2)  | 1,4245(12) | 1,416(2)  | 1,430(2)  | 1,4233(12) | 1,4304(16) |
| S(1)-O(2)                                    | 1,426(2)  | 1,4287(12) | 1,434(1)  | 1,430(2)  | 1,4390(12) | 1,4270(16) |
| S(1)-N(1)                                    | 1,654(2)  | 1,6536(13) | 1,645(2)  | 1,648(1)  | 1,6268(16) | 1,6186(19) |
| N(1)-N(2)                                    | 1,385(3)  | 1,3845(16) | 1,375(2)  | 1,383(2)  | 1,374(2)   | -          |
| N(2)-C(1)                                    | 1,270(4)  | 1,2787(18) | 1,285(3)  | 1,268(3)  | 1,277(2)   | 1,257(3)   |
| C(1)-C(2)                                    | 1,443(4)  | 1,440(2)   | 1,457(2)  | 1,450(3)  | 1,435(2)   | 1,444(4)   |
| N(1)-C(16)                                   | -         | -          | -         | -         | -          | 1,466(3)   |
| N(2)-C(17)                                   | -         | -          | -         | -         | -          | 1,447(3)   |
| Mn(1)-C(11)                                  | -         | -          | -         | -         | 1,791(2)   | -          |
| Mn(1)-C(12)                                  | -         | -          | -         | -         | 1,797(2)   | -          |
| Mn(1)-C(13)                                  | -         | -          | -         | -         | 1,801(2)   | -          |
| O(6)-C(11)                                   | -         | -          | -         | -         | 1,149(2)   | -          |
| O(7)-C(12)                                   | -         | -          | -         | -         | 1,141(3)   | -          |
| O(8)-C(13)                                   | -         | -          | -         | -         | 1,142(2)   | -          |

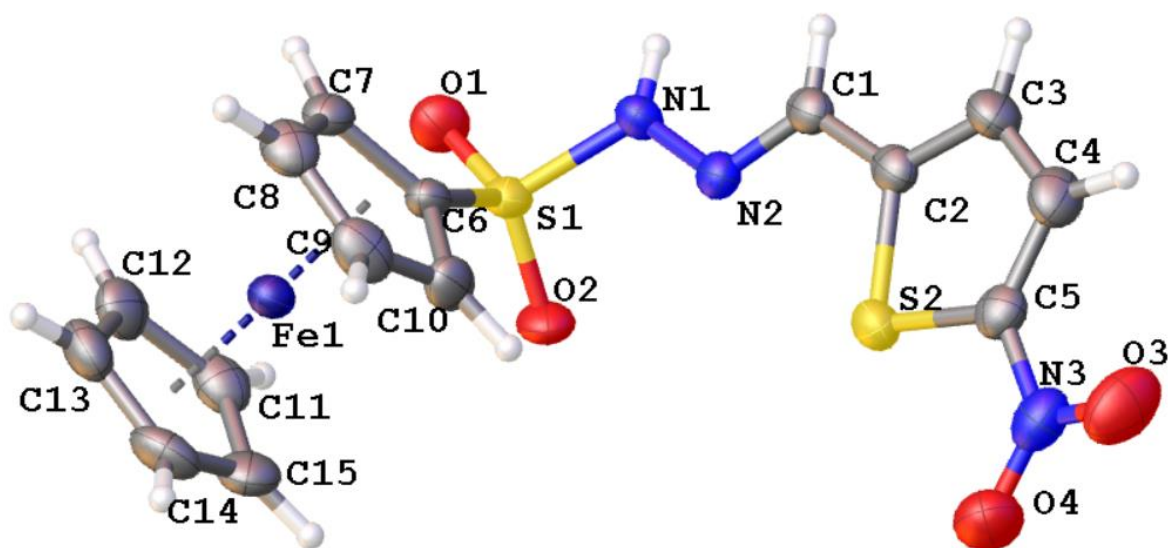
**Tabla 4.2.** Ángulos seleccionados (°) compuestos **1a-b**, **3a**, **5a**, **2b** y **1d**.

| Ángulos          | 1a       | 1b         | 2b        | 3a       | 1d         | 5a         |
|------------------|----------|------------|-----------|----------|------------|------------|
| C(6)-S(1)-O(1)   | 109,5(1) | 107,25(7)  | 108,58(9) | 109,2(1) | 108,55(7)  | 108,32(11) |
| C(6)-S(1)-O(2)   | 109,0(1) | 120,04(8)  | 109,01(8) | 109,9(1) | 107,58(8)  | 108,32(10) |
| N(1)-N(2)-C(1)   | 117,3(2) | 115,38(12) | 116,6(2)  | 118,5(2) | 114,40(14) | -          |
| N(1)-C(16)-C(17) | -        | -          | -         | -        | -          | 110,15(19) |
| C(1)-C(2)-S(2)   | 120,5(2) | -          | -         | 117,2(2) | -          | 119,39(17) |
| C(1)-C(2)-O(5)   | -        | 117,49(12) | 116,3(1)  | -        | 118,59(14) | -          |
| O(3)-N(3)-O(4)   | 124,1(3) | 124,74(17) | 124,6(2)  | 123,3(2) | 124,66(18) | 125,0(4)   |

Para todos los compuestos, las longitudes de enlace promedio para S(1)-O(1) (~1,423 Å), S(1)-O(2) (~1,426 Å) y S(1)-N(1) (~ 1,649 Å) y los ángulos O(1)-S(1)-O(2) que van desde 104,6° a 120,04° son similares a los reportados por las sulfonamidas (CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-N=CH-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O)-(5)-NO<sub>2</sub> [128] y [CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-(4)-NO<sub>2</sub>)] [40]. La geometría alrededor del átomo S(1) se desvía a un tetraedro distorsionado, y los ángulos máximo y mínimo alrededor de S(1) son ~106,3° y ~120,3° para todos los compuestos. Las longitudes de enlace promedio de N(1)-N(2) (~ 1,381 Å), N(2)-C(1) (~ 1,274 Å) y C(1)-C(2) (~ 1,450 Å) son similares a los reportados para otras bases de Schiff organometálicas como [CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-C-(CH<sub>3</sub>)=N-N=CH-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O)-(5)-NO<sub>2</sub>)] [39]. El enlace imínico N(2)-C(1) en **2b** (1,285(3) Å) fue ligeramente mayor que el medido para **1b** (1,2787(18) Å) y **3a** (1,268(3) Å), posiblemente atribuido al efecto donador del grupo metilo unido al carbono imínico, este mismo efecto se aprecia en los compuestos [CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-N=CH-(2)-(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4)-NO<sub>2</sub>)] y [CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-N=C(CH<sub>3</sub>)-(2)(C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S)-(4)-NO<sub>2</sub>)] [38].

En los compuestos **1b**, **2b** y **1d**, con el fragmento 5-nitro-furano y los compuestos **1a** y **5a** con el fragmento 5-nitro-tiofeno las distancias y los ángulos del fragmento nitro-heterocíclico son similares para los compuestos organometálicos [CpFe(η<sup>5</sup>-

$C_5H_4-C-(CH_3)=N-N=CH-(2)-(C_4H_2O)-(5)-NO_2$ ] [39] y  $[CpFe(\eta^5-C_5H_4-CO-HN-N=C(CH_3)-(2)-(C_4H_2O)-(5)-NO_2)]$  [41] y para el compuesto **3a** que posee el fragmento 4-nitro-tiopeno las distancias y los ángulos del fragmento nitro-heterocíclico son como los informados por Toro *et al.* para el compuesto  $[CpFe(\eta^5-C_5H_4C_6H_4N=CH-(2)C_4H_2S-(4)-NO_2)]$  [37]. Finalmente, el anillo ciclopentadienilo sustituido y no sustituido del fragmento ferrocenilo está casi eclipsado, al igual que otros derivados de ferrocenilo monosustituídos.



**Figura 4.3.** Esquema ORTEP de la estructura molecular de **1a**.

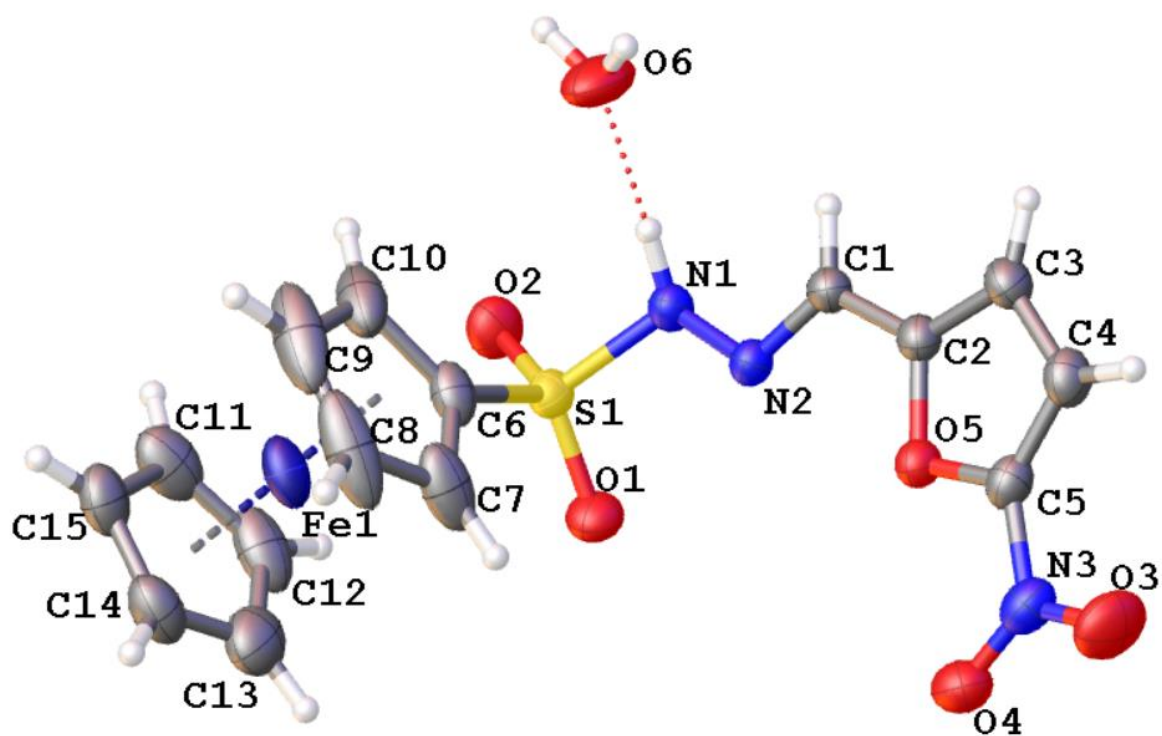


Figura 4.4. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **1b**.

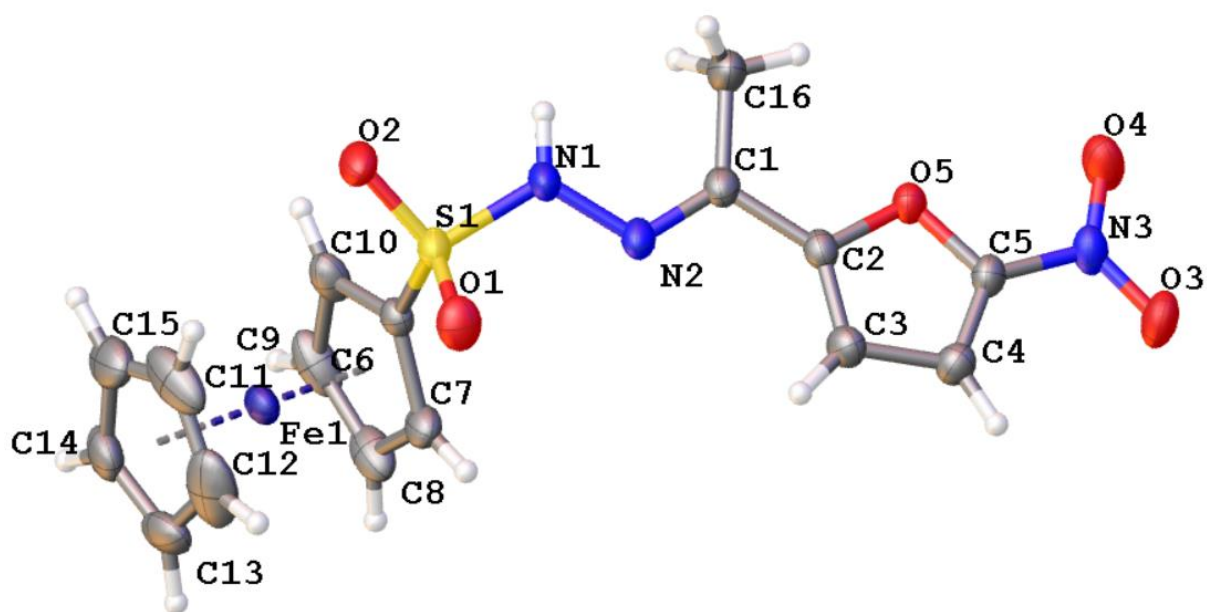


Figura 4.5. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **2b**



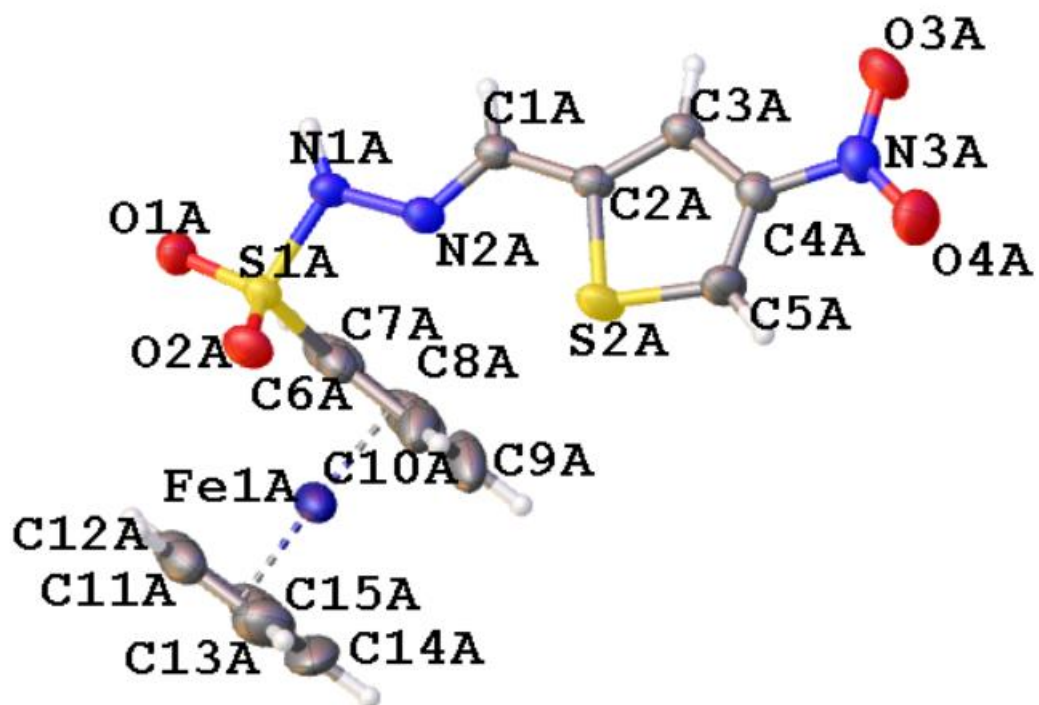


Figura 4.6. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **3a**.

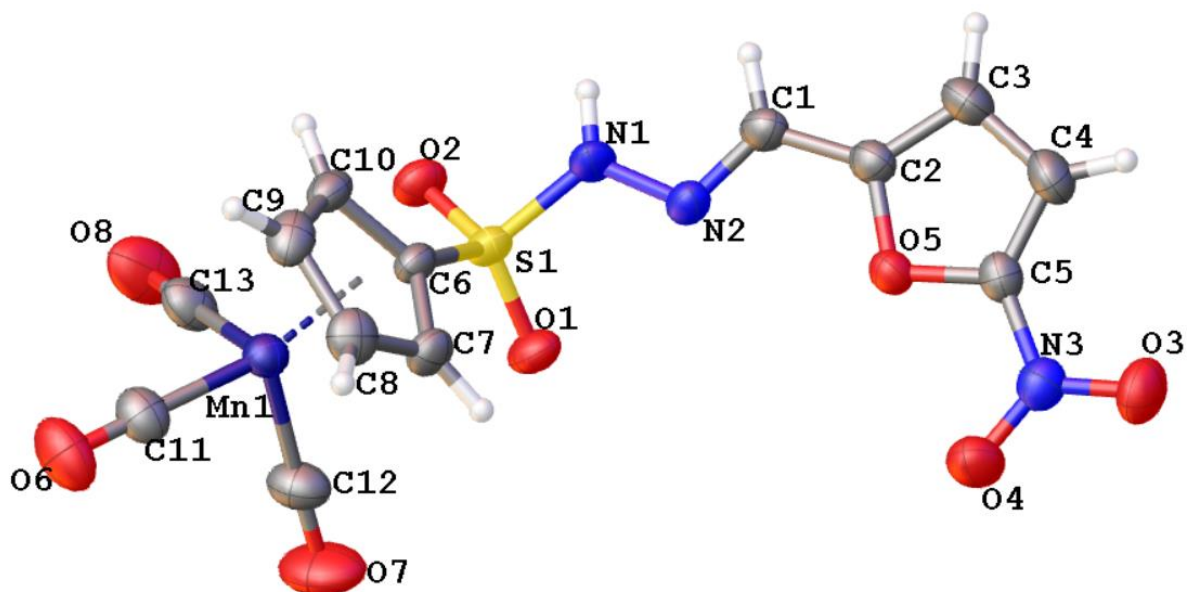
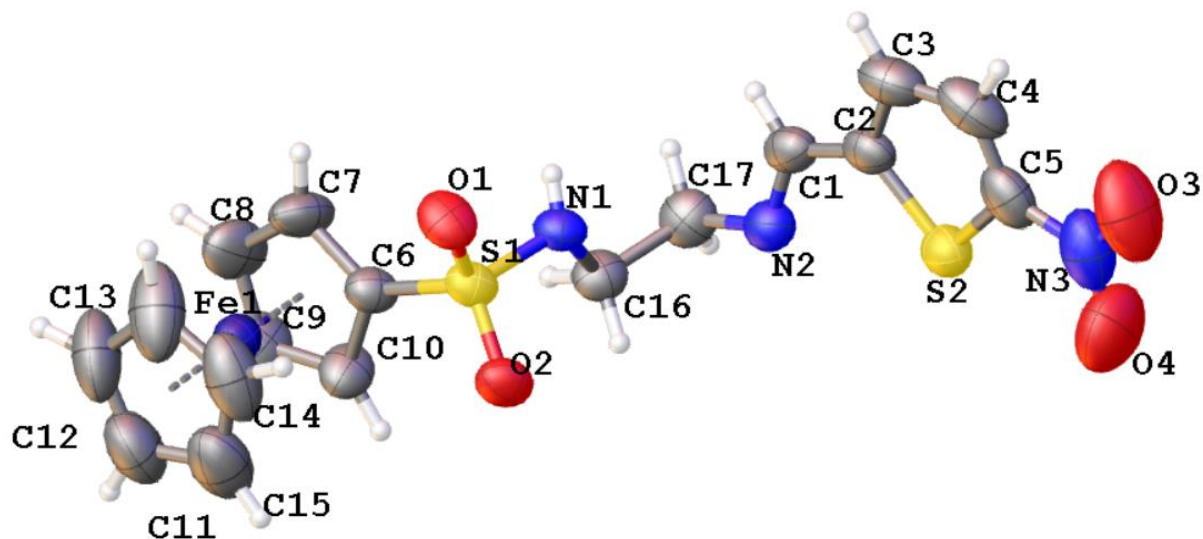


Figura 4.7. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **1d**.



**Figura 4.8.** Esquema ORTEP de la estructura molecular de **5a**.

#### 4.1.1.3. Estudios electroquímicos de las sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) nitro-heterocíclicas

De acuerdo con lo mencionado en el capítulo introductorio, los compuestos que poseen un sistema nitro-heterociclo en su estructura han sido ampliamente evaluados por sus potenciales aplicaciones médicas. La citotoxicidad presentada por esta clase de compuestos se puede relacionar a la reducción del grupo  $\text{-NO}_2$ . En este contexto, la técnica de la voltametría cíclica (VC) ha permitido determinar uno de los parámetros electroquímicos más relevante de este tipo de compuestos, que es el potencial de reducción grupo nitro  $\text{-NO}_2$ . Este valor da cuenta de la facilidad con que el grupo es reducido y, por lo tanto, estimar la disponibilidad con la que el compuesto puede generar un anión nitro radical ( $\text{NO}_2^{\cdot-}$ ) y desencadenar una serie de reacciones radicalarias que causarían estrés oxidativo y la posterior muerte del parásito.

Cabe destacar que factores como la solubilidad, metabolismo, difusión, adsorción, lipofilia y estereoquímica juegan roles críticos en la actividad biológica de un determinado nitrocompuesto. Pese a lo anterior, hay varias investigaciones que establecen esta correlación considerando que entre más bajos sean los potenciales de reducción del grupo nitro mayor será la actividad biológica de los compuestos [129]. Además, se ha establecido que la posición del grupo nitro en el anillo aromático también influye en el valor del potencial de reducción del grupo  $\text{-NO}_2$  [37, 38].

En este contexto, se presentan los estudios electroquímicos con respecto al grupo nitro presente en las sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) nitro-heterocíclicas sintetizadas en la **Tabla 4.3** y **Tabla 4.4**, donde se pueden establecer algunas relaciones generales con respecto al potencial de reducción ( $E_{\text{plc}}$ ) del grupo  $\text{-NO}_2$ . Al comparar los compuestos con fragmento cimantrenilo y ferrocenilo, el efecto del fragmento organometálico en los potenciales de reducción del grupo nitro no se manifiesta de manera clara. Sin embargo, los valores de potencial para las bases de Schiff derivadas de cimantreno son levemente más anódicos en relación con las análogas ferrocénicas, lo que implica que el grupo nitro en los compuestos con el grupo cimantrenilo se reduce con mayor facilidad. Así, al comparar los compuestos sin puente con aquellos que presentan un puente alifático, no se puede establecer una correlación. Como es el caso de los compuestos **1a** y **5a**, con lo que se podría determinar que la adición del puente alifático disminuye la comunicación electrónica entre el fragmento organometálico y el nitro-heterociclo, causando que el potencial de **5a** sea más catódico y, por lo tanto, más difícil la reducción del grupo  $\text{-NO}_2$ . Esta situación no ocurre con todos los compuestos, debido a que los potenciales son levemente más anódicos en los compuestos con puente que en los compuestos sin puente.

**Tabla 4.3.** Valores de potenciales para las bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno sintetizadas **1a-b, 2a-b, 3a, 4a, 5a-b** y **6a**. La cupla I y II fueron medidas a 100 mVs<sup>-1</sup> en acetonitrilo.

| Compuesto | Posición -NO <sub>2</sub> | E <sub>pIc</sub> (V) | E <sub>pIa</sub> (V) | E <sub>1/2 pI</sub> (V) | ΔE <sub>pI</sub> (V) | E <sub>pIIc</sub> (V) | E <sub>pIIa</sub> (V) | E <sub>1/2 pII</sub> (V) | ΔE <sub>pII</sub> (V) |
|-----------|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>1a</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,03                | -                    | -                       | -                    | -1,40                 | -1,34                 | -1,37                    | 0,06                  |
| <b>2a</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,07                | -                    | -                       | -                    | -1,44                 | -1,38                 | -1,41                    | 0,06                  |
| <b>1b</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,07                | -                    | -                       | -                    | -1,45                 | -1,39                 | -1,42                    | 0,06                  |
| <b>2b</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,10                | -                    | -                       | -                    | -1,48                 | -1,42                 | -1,45                    | 0,06                  |
| <b>3a</b> | 4-NO <sub>2</sub>         | -1,27                | -                    | -                       | -                    | -1,55                 | -1,49                 | -1,52                    | 0,06                  |
| <b>4a</b> | 4-NO <sub>2</sub>         | -1,30                | -                    | -                       | -                    | -1,58                 | -1,52                 | -1,55                    | 0,06                  |
| <b>5a</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,16                | -1,1                 | -1,13                   | 0,06                 | -1,53                 | -1,28                 | -1,41                    | 0,25                  |
| <b>5b</b> | 5-NO <sub>2</sub>         | -1,03                | -                    | -                       | -                    | -1,32                 | -1,15                 | -1,24                    | 0,17                  |
| <b>6a</b> | 4-NO <sub>2</sub>         | -1,15                | -0,9                 | -1,03                   | 0,25                 | -1,46                 | -1,39                 | -1,43                    | 0,07                  |

E<sub>pc</sub>: potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

E<sub>pa</sub>: potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

ΔE: E<sub>pa</sub> - E<sub>pc</sub> (V)

Sumando a lo anterior, en todos los compuestos se distingue una dependencia del valor del potencial con respecto a la sustitución del grupo -NO<sub>2</sub> en el anillo heterocíclico (4- ó 5-nitro). De acuerdo con los valores registrados, se puede inferir que los compuestos con el grupo 5-nitro presentarían una mayor facilidad para ser reducidos. Así también se puede extraer que la reducción del grupo -NO<sub>2</sub> en los derivados de 5-nitrotiofeno se ve favorecida en comparación con los derivados de 5-nitrofurano. En consecuencia, se puede establecer que el anillo de tiofeno posee una mejor capacidad para deslocalizar la densidad electrónica a través de conjugación de la molécula, facilitando la reducción del grupo -NO<sub>2</sub>.

**Tabla 4.4.** Valores de potenciales para las bases de Schiff organometálicas derivadas de cimantreno sintetizadas **1c-d**, **2c-d**, **3c**, **4c**, **5c** y **6c**. La cupla I y II fueron medidas a 100 mVs<sup>-1</sup> en acetonitrilo.

| Compuesto | Posición<br>-NO <sub>2</sub> | E <sub>plc</sub><br>(V) | E <sub>pla</sub><br>(V) | E <sub>1/2 pl</sub><br>(V) | ΔE <sub>pl</sub><br>(V) | E <sub>pIIc</sub><br>(V) | E <sub>pIIa</sub><br>(V) | E <sub>1/2 pII</sub><br>(V) | ΔE <sub>pII</sub><br>(V) |
|-----------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>1c</b> | 5-NO <sub>2</sub>            | -0,96                   | -                       | -                          | -                       | -1,37                    | -1,31                    | -1,34                       | 0,06                     |
| <b>2c</b> | 5-NO <sub>2</sub>            | -1,09                   | -1,00                   | -1,05                      | 0,09                    | -1,62                    | -1,56                    | -1,59                       | 0,06                     |
| <b>1d</b> | 5-NO <sub>2</sub>            | -1,00                   | -                       | -                          | -                       | -1,42                    | -1,35                    | -1,39                       | 0,07                     |
| <b>2d</b> | 5-NO <sub>2</sub>            | -1,14                   | -1,05                   | -1,10                      | 0,09                    | -1,7                     | -1,55                    | -1,63                       | 0,15                     |
| <b>3c</b> | 4-NO <sub>2</sub>            | -1,16                   | -                       | -                          | -                       | -1,37                    | -1,31                    | -1,34                       | 0,06                     |
| <b>4c</b> | 4-NO <sub>2</sub>            | -1,24                   | -                       | -                          | -                       | -1,43                    | -1,36                    | -1,40                       | 0,07                     |
| <b>5c</b> | 5-NO <sub>2</sub>            | -0,97                   | -0,66                   | -0,82                      | 0,31                    | -1,21                    | -1,14                    | -1,18                       | 0,07                     |
| <b>6c</b> | 4-NO <sub>2</sub>            | -1,08                   | -0,52                   | -0,80                      | 0,56                    | -1,45                    | -                        | -                           | -                        |

E<sub>pc</sub>: potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

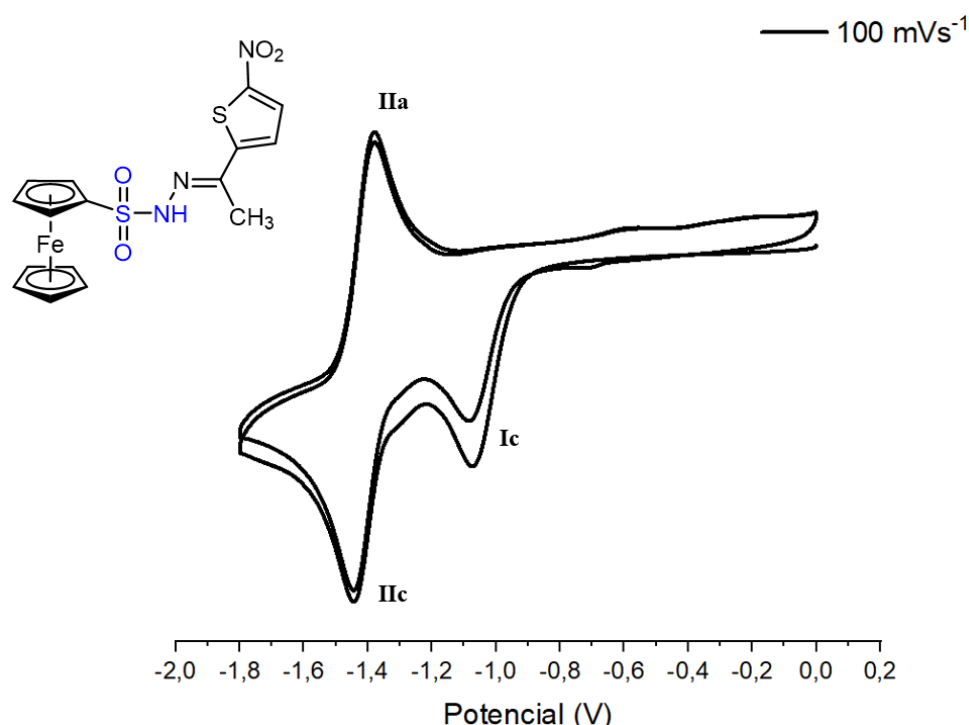
E<sub>pa</sub>: potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

ΔE: E<sub>pa</sub> - E<sub>pc</sub> (V)

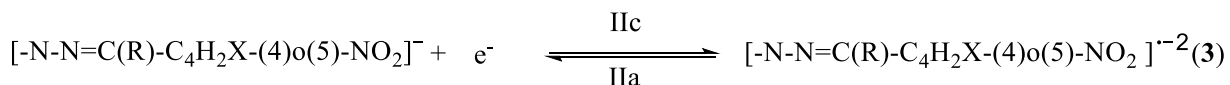
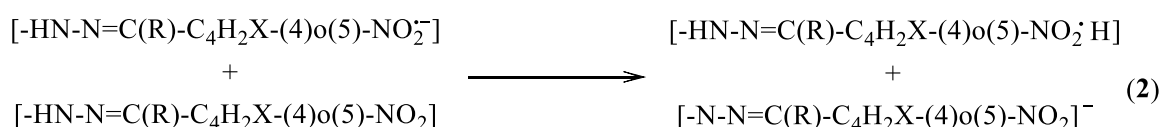
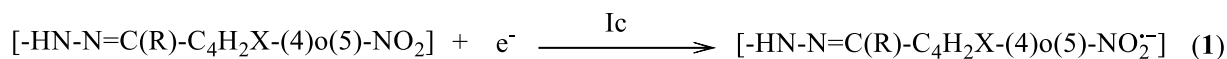
Por otra parte, se analizaron los voltamogramas de todos los compuestos con el fin de establecer los diferentes procesos electroquímicos asociados a cada cupla y proponer un posible mecanismo de acuerdo con lo establecido en literatura.

En el caso de los voltamogramas de los compuestos sin puente **1a-b**, **2a-b**, **3a** y **4a**, se aprecia que en una primera etapa electroquímica ocurre la reducción del grupo nitro, atribuyéndose este proceso a la generación de la especie anión nitro radical [-NH-N=C(R)-(2)-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>X-(4)o(5)-NO<sub>2</sub><sup>-</sup>] en el rango de potencial E<sub>plc</sub> de -1,1 a -1,03 V, la cual está dada por un proceso irreversible. En una segunda etapa ocurre la transferencia de un protón lábil al anión radical generándose el nitro radical protonado. Este fenómeno fue evidenciado a través de barridos sucesivos a una velocidad fija, observando que las cuplas no se solapaban al pasar de un barrido al siguiente, es decir, disminuían a medida del paso de los ciclos (**Figura 4.9**). En la última etapa electroquímica, la especie desprotonada [-N-N=C(R)-(2)-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>X-(4)o(5)-NO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, producto de la etapa anterior es reducida formando el anión

[ $\text{-N=N=C(R)-(2)-(C}_4\text{H}_2\text{X-(4)O(5)-NO}_2\text{)}^{\cdot-2}$ ]. Este último proceso corresponde a la cupla  $E_{\text{pIIc}}/E_{\text{pIIa}}$ , la cual se encuentra entre un potencial medio de  $-1,55$  a  $-1,37$  V. El mecanismo propuesto para el proceso descrito anteriormente se observa en el **Esquema 4.2**. Este comportamiento electroquímico es similar a los reportados en literatura por Germán Barriga-González *et. al.* [129] y para el compuesto organometálico  $[\text{ML}_n(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-CO-NH-N=C(R)-(2)-(C}_4\text{H}_2\text{O)-(5)-NO}_2)]$ , donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ ,  $\text{Re(CO)}_3$  y  $\text{R} = \text{-H}$ ,  $\text{-CH}_3$  [41].

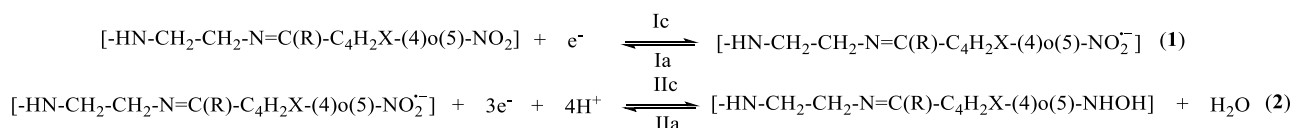


**Figura 4.9.** Voltamograma de 2 ciclos del compuesto **2a** a  $100 \text{ mV s}^{-1}$  obtenido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag/Ag}^+$  como referencia.



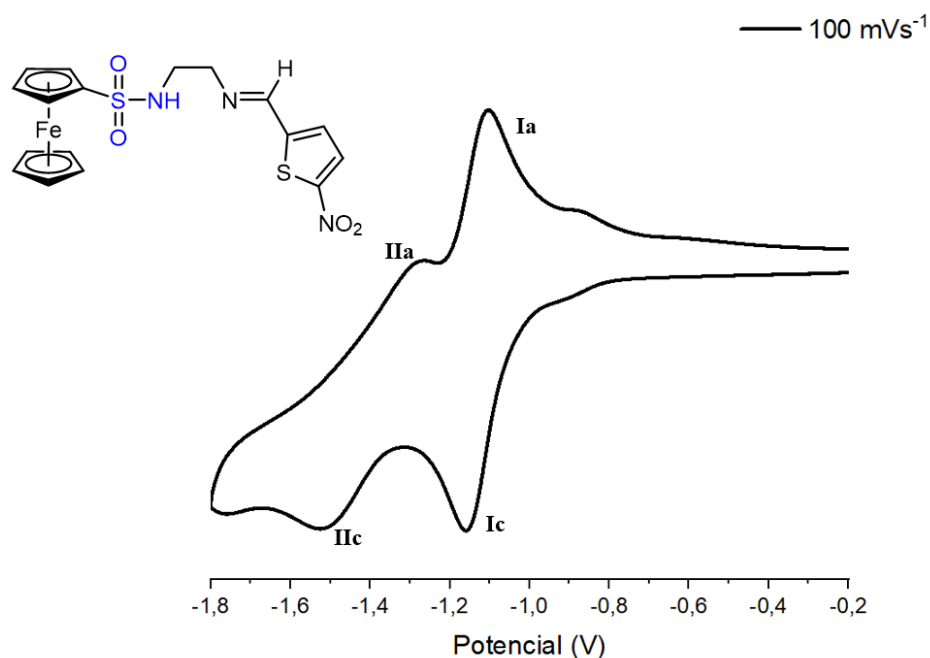
**Esquema 4.2.** Mecanismo de autoprotónación propuesto los compuestos sin puente derivadas de ferroceno **1a-b**, **2a-b**, **3a** y **4a**.

Con respecto a los compuestos con el puente alifático **5a**, **6a** y **5b**, se puede determinar que **5b** posee un comportamiento similar a los compuestos ya descritos presentando un  $E_{\text{plc}}$  de -1,03 V como proceso irreversible. En cambio, para **5a** y **6a** se aprecian 2 cuplas una reversible y una cuasi reversible (**Figura 4.10**), éstas corresponden a la cupla Ic/Ia (donde ocurre la generación de anión nitro radical) y la cupla IIc/IIa (donde se genera la hidroxilamina), en potenciales medios entre -1,13 V a -1,13 V y entre -1,43 V a -1,41 V, para cada cupla respectivamente. Posiblemente esto es debido a que la adición del puente alifático tiene un efecto mayor en los compuestos derivados de tiofeno que los derivados de furano, manteniendo este último el mecanismo de autoprotónación. Debido a la presencia de estas dos cuplas se podría establecer que el mecanismo propuesto corresponde al que se encuentra en el **Esquema 4.3**.



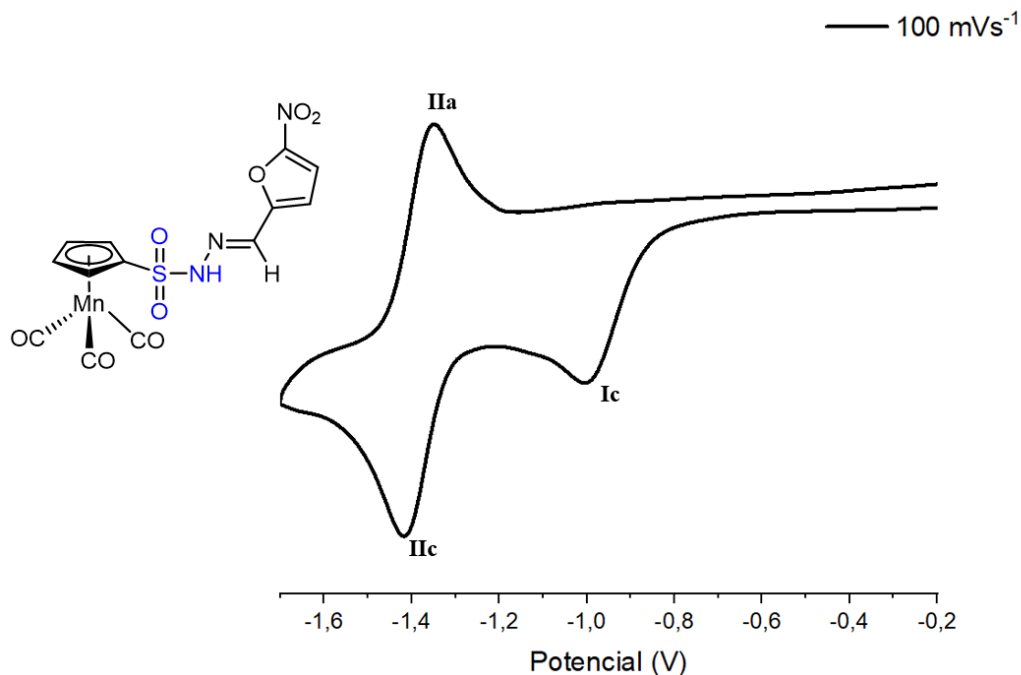
**Esquema 4.3.** Mecanismo propuesto para las bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno **5a** y **6a**.

El mismo análisis fue realizado para los compuestos con fragmento cimantrenilo, donde todos presentan el mecanismo de autoprotonación (**Figura 4.11**), con excepción de los compuestos **2c**, **1d** y **5c**. Esto podría deberse a que la especie generada no es lo suficientemente básica para reaccionar con el protón del grupo -NH-, lamentablemente no se encontraron artículos que confirmen esta propuesta.



**Figura 4.10.** Voltamograma del compuesto **5a** a 100 mV s<sup>-1</sup> obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L<sup>-1</sup> de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag<sup>+</sup> como referencia.

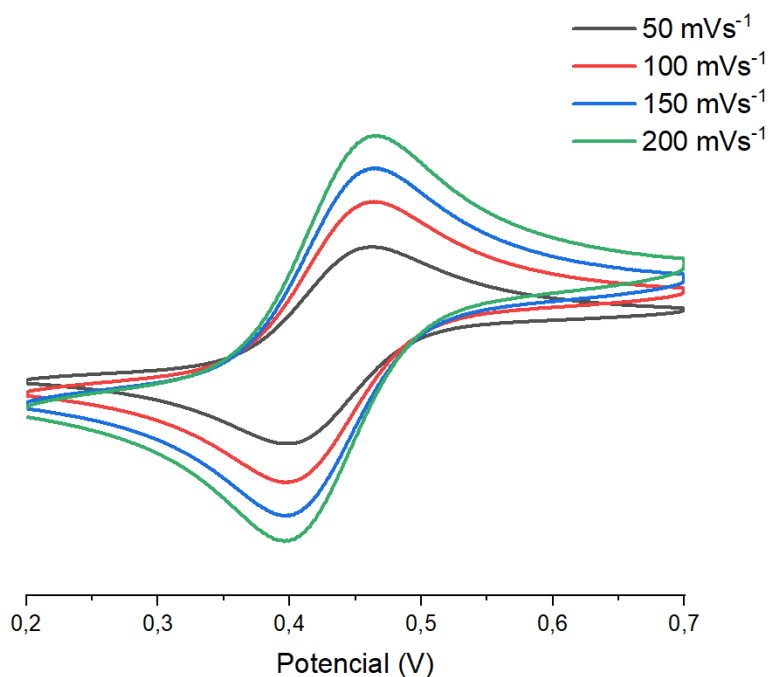




**Figura 4.11.** Voltamograma del compuesto **1d** a 100 mV s<sup>-1</sup> obtenido en acetonitrilo y 0,1 mol L<sup>-1</sup> de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso Ag/Ag<sup>+</sup> como referencia.

Dada la naturaleza electro-activa de las entidades organometálicas presentes en la estructura de las iminas descritas, se realizó el estudio electroquímico de los potenciales redox de los fragmentos organometálicos de todos los compuestos nitro-heterocíclicos. La principal motivación se basa en establecer la influencia de la modificación del sustituyente con respecto al potencial de oxidación del metal presente.

En primer lugar, en el voltamograma de la serie de bases de Schiff organometálicas derivadas del ferroceno (**1a-b**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **5a-b** y **6a**) se observa el proceso de transferencia de un electrón totalmente reversible correspondiente al par Fc/Fc<sup>+</sup> (**Figura 4.12**).



**Figura 4.12.** Voltamograma del compuesto **2b** a diferentes velocidades de barrido obtenido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

Además, los compuestos **1a-b**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **5a-b** y **6a** presentan un comportamiento similar con respecto al  $E_{1/2}$  del fragmento ferrocenilo (**Tabla 4.5**). Al comparar todos los compuestos sin puente estos poseen un potencial medio mayor que el ferroceno ( $0,09 \text{ V}$ ), pero levemente mayor con respecto al precursor **p1** ( $0,40 \text{ V}$ ), con un valor de  $E_{1/2}$  entre  $0,44$ – $0,43 \text{ V}$ . Esto se relaciona al efecto aceptor de electrones del grupo sulfonilo, lo que implica que el hierro se oxide con mayor dificultad. En cambio, los compuestos con puente alifático poseen un  $E_{1/2}$  entre  $0,38$ – $0,41 \text{ V}$ , levemente menor que el precursor **p3** ( $0,42 \text{ V}$ ). Lo anterior se atribuye que la adición del puente alifático causa una menor comunicación electrónica entre el fragmento organometálico y el nitro-heterociclo. Finalmente, la modificación del heteroátomo en el anillo nitro-heterocíclico ( $X = \text{O}, \text{S}$ ) y el

cambio de la posición del grupo -NO<sub>2</sub> (4 o 5), no afecta significativamente la modificación del potencial medio de la cupla correspondiente a Fc/Fc<sup>+</sup>.

**Tabla 4.5.** Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los compuestos sintetizados **1a-b**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **5a-b** y **6a**, comparados con ferroceno en las mismas condiciones. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mVs<sup>-1</sup> en acetonitrilo.

| Compuesto        | E <sub>plc</sub> (V) | E <sub>pla</sub> (V) | E <sub>1/2</sub> (V) | ΔE (V) |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| <b>Ferroceno</b> | 0,057                | 0,12                 | 0,089                | 0,06   |
| <b>1a</b>        | 0,41                 | 0,47                 | 0,44                 | 0,06   |
| <b>2a</b>        | 0,40                 | 0,46                 | 0,43                 | 0,06   |
| <b>1b</b>        | 0,41                 | 0,47                 | 0,44                 | 0,06   |
| <b>2b</b>        | 0,40                 | 0,46                 | 0,43                 | 0,06   |
| <b>3a</b>        | 0,41                 | 0,47                 | 0,44                 | 0,06   |
| <b>4a</b>        | 0,4                  | 0,46                 | 0,43                 | 0,06   |
| <b>5a</b>        | 0,36                 | 0,42                 | 0,39                 | 0,06   |
| <b>5b</b>        | 0,38                 | 0,44                 | 0,41                 | 0,06   |
| <b>6a</b>        | 0,35                 | 0,41                 | 0,38                 | 0,06   |

E<sub>plc</sub>: potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

E<sub>pla</sub>: potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

ΔE: E<sub>pla</sub> - E<sub>plc</sub> (V)

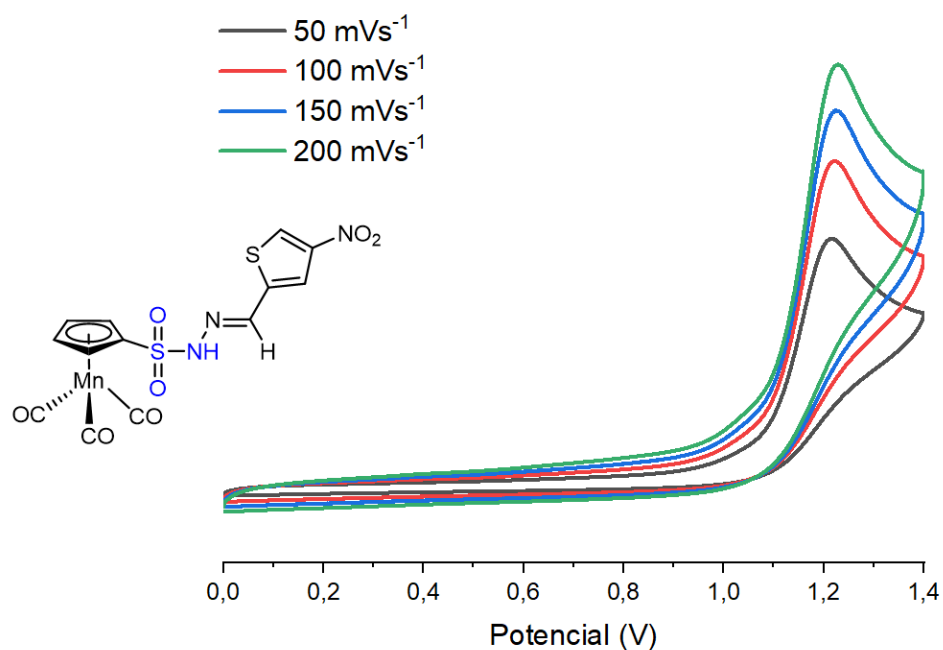
Por otro lado, en las bases de Schiff organometálicas derivadas del cimantreno (**1c-d**, **2c-d**, **3c**, **4c**, **5c** y **6c**) el proceso de oxidación que se observa en la **Figura 4.13** es irreversible y corresponde al proceso de oxidación del Mn(I) a Mn(II). Al comparar con el cimantreno sin sustituir (E<sub>pa</sub>= 0,94 V) (**Tabla 4.6**) todos los compuestos poseen un potencial mayor, al igual que con su respectivo precursor, con un potencial E<sub>pa</sub> mayor que **p2** (1,03 V) y **p4** (0,94 V), encontrándose que en todos los compuestos el manganeso(I) es más difícil de oxidar comparado con los precursores.

Al analizar los valores de  $E_{pla}$ , la mayoría de los compuestos están entre 1,21–1,23 V, excepto para los compuestos sin puente **1c** y **1d** (1,15 V) y los compuestos con puente **5c** y **6c** (1,09V y 1,08 V), los cuales tienen un potencial menor, en este sentido, no observa una correlación clara con respecto al valor menor del potencial y a la fecha no se puede encontrar una explicación plausible que permita afirmar esta propuesta.

**Tabla 4.6.** Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los compuestos sintetizados **1c-d**, **2c-d**, **3c**, **4c**, **5c** y **6c**. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mVs<sup>-1</sup> en acetonitrilo.

| Compuesto         | $E_{pla}$ (V) |
|-------------------|---------------|
| <b>Cimantreno</b> | 0,94          |
| <b>1c</b>         | 1,15          |
| <b>2c</b>         | 1,23          |
| <b>1d</b>         | 1,15          |
| <b>2d</b>         | 1,21          |
| <b>3c</b>         | 1,22          |
| <b>4c</b>         | 1,22          |
| <b>5c</b>         | 1,09          |
| <b>6c</b>         | 1,08          |

$E_{pla}$ : potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

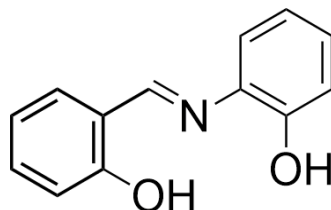


**Figura 4.13.** Voltamograma del compuesto **2d** a diferentes velocidades de barrido obtenido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  de  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

#### 4.1.2. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) organometálicas derivadas de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona

Como se mencionó anteriormente, las bases de Schiff forman parte de una familia de compuestos que presentan una variedad de aplicaciones biológicas que incluyen antibacteriano, antifúngico y actividades antitumorales, entre otros [123]. En ese sentido, la mayoría de las drogas utilizadas en el tratamiento de múltiples enfermedades derivan de farmacóforos basados en sistemas heterocíclicos. Sin embargo, iminas derivadas del salicilaldehído se han reportado como prometedores antimicrobianos [130]. De Souza *et. al* reportaron iminas derivadas

de *N*-(salicilideno) frente *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, siendo el más efectivo el *N*-(salicilideno)-2-hidroxianilina (**Figura 4.14**) [131].



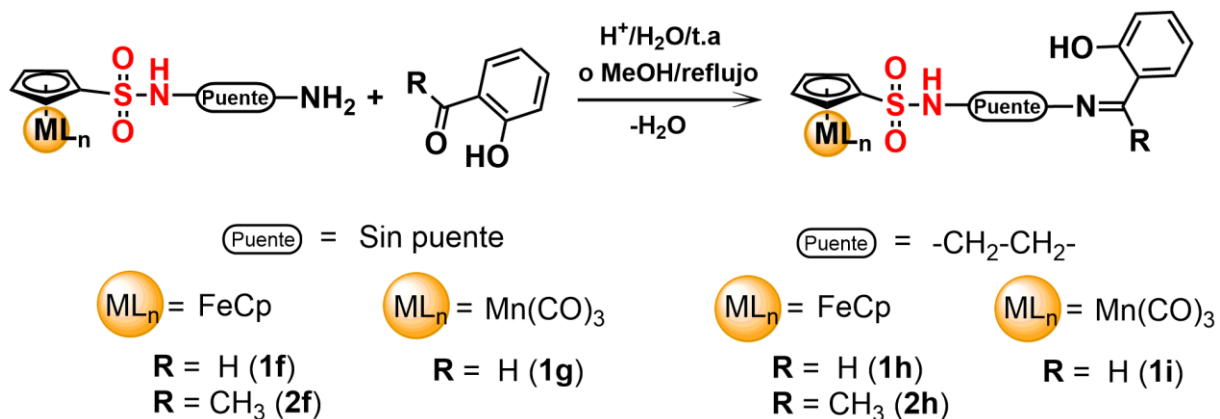
**Figura 4.14.** *N*-(salicilideno)-2-hidroxianilina.

Cabe mencionar que nuestro grupo de investigación ha trabajado con sistemas organometálicos derivados de salicilaldehído, que han sido evaluados *in vitro* como potenciales agentes antiplasmodiales contra la cepa humana sensible a la cloroquina de *Plasmodium falciparum* (NF54) registrándose actividades moderadas en el rango micromolar [76]. Por lo tanto, en la presente tesis doctoral se pretende completar la serie de esta clase de compuestos organometálicos y hacer su evaluación biológica como potenciales agentes anticancerígenos e inhibidores de anhidrasas carbónicas.

Con el objetivo de preparar las bases de Schiff bioorganometálicas indicadas en el **Esquema 4.4** se utilizaron dos de las metodologías descritas en el Capítulo 2. En primer lugar, para los compuestos **1f** y **1g** se utilizó agua como solvente y ácido clorhídrico como catalizador, esto bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h. Por otro lado, para los compuestos **2f**, **2h** y **1i** se utilizó metanol seco como solvente y se llevó a reflujo por 6 h. En todas las reacciones se utilizó un 10% de exceso de salicilaldehído o 2-hidroxi-acetofenona. Para todos los casos, se obtuvo un único producto de condensación, correspondiente a los compuestos

sin puente **1f-g** y **2f** y los compuestos con puente **1h-i** y **2h** con buenos rendimientos (65–85 %).

Los espectros FT-IR (disco KBr) de todos los compuestos (**Figura A22-A27†**) presentan valores similares a los compuestos analizados anteriormente para bandas  $\nu$ N-H y  $\nu$ S-O. En este sentido, se destaca la presencia de la banda  $\nu$ C=N entre 1632–1607  $\text{cm}^{-1}$ , y la desaparición de la banda correspondiente  $\nu$ C=O al salicilaldehído (1662  $\text{cm}^{-1}$ ) o de la 2-hidroxi-acetofenona (1643  $\text{cm}^{-1}$ ). También se destaca la banda correspondiente a la vibración del enlace  $\nu$ O-H presente entre 3735–3350  $\text{cm}^{-1}$ . Bandas en rangos similares se observan en el compuesto organometálico  $[\text{CpFe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH-N=CH-C}_6\text{H}_4\text{-(2)-OH})]$  (**1f**) reportado por nuestro grupo de investigación [76] y el compuesto orgánico  $[(4)\text{-(CH}_3\text{)-(C}_6\text{H}_4\text{)-SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N=CH-C}_6\text{H}_4\text{-(2)-OH}]$  [132].



**Esquema 4.4.** Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona.

Es importante enfatizar que se lograron aislar los compuestos derivados de cimantreno **1g** y **1i**, modificándose así el fragmento organometálico presente en la estructura. Ambos poseen las bandas correspondientes a los carbonilos

organometálicos  $\nu_{\text{CO}}$  en 2031 y 1952  $\text{cm}^{-1}$  (**1g**) y en 2029 y 1940  $\text{cm}^{-1}$  (**1i**), registrándose el mismo efecto antes descrito por la adición del puente alifático para las bases de Schiff nitro-heterocíclicas.

Adicionalmente, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN (**Figura A63-A68†** y **Figura A97-A101†**) exhiben la resonancia del protón y carbono del grupo imínico entre  $\delta$  8,49–8,14 y entre  $\delta$  167,3–116,5, respectivamente. Sumado a lo anterior, se registran las señales correspondientes al grupo fenilo a  $\delta$  7,62–6,78 (protones) y entre  $\delta$  173,0–146,1 (carbono). A excepción del compuesto **2h**, todas las iminas exhiben la señal correspondiente al protón del grupo -OH entre  $\delta$  10,65–12,94. Además, la señal del -NH- sólo se observa en los compuestos **2f** y **1g-h** en un rango entre  $\delta$  10,65–12,94. En lo que respecta a las señales de los fragmentos organometálicos, el grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y el grupo -CH<sub>3</sub> son similares a lo ya descrito para los compuestos anteriores [76, 132].

#### 4.1.2.1. Determinación estructural de los compuestos **1h** y **2h** mediante rayos X de monocristal

La recristalización de los compuestos **1h** y **2h** se realizó mediante difusión lenta de hexano en acetona a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ . Las vistas ORTEP de los compuestos **1h** y **2h** se muestran las **Figura 4.15** y **Figura 4.16**, observándose en la **Tabla 4.7** y **Tabla 4.8** las distancias de enlaces y ángulos más relevantes. Los datos cristalográficos generales y de refinamiento se proporcionan como materiales complementarios (**Tablas A22-A27†**). El compuesto **1h** cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial  $P21/c$ , por otro lado, la adición del grupo -CH<sub>3</sub> en el compuesto **2h** genera que el compuesto cristalice en un sistema triclinico y en un grupo espacial  $P-1$ . Ambos compuestos tienen la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular donde participa el hidrógeno del grupo fenólico, que se enlaza con el nitrógeno del grupo imínico con una distancia de 1,951 Å y 1,788 Å, para el



compuesto **1h** y **2h** respectivamente. Destacándose que el puente de hidrógeno del compuesto **1h** es más largo que el del compuesto **2h**. Esto se puede relacionar con el valor del ángulo N(2)-C(3)-C(4), el cual es mayor para **1h** con un valor de 122,64(15)°, en comparación con el compuesto **2h** donde ese mismo ángulo posee un valor de 116,98(12)°.

**Tabla 4.7.** Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos **1h** y **2h**.

| Distancias de enlace                         | 1h       | 2h         |
|--|----------|------------|
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Fe(centroide) | 1,635(1) | 1,631(9)   |
| Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> (centroide) | 1,645(1) | 1,642(9)   |
| S(1)-O(1)                                    | 1,428(1) | 1,4255(12) |
| S(1)-O(2)                                    | 1,438(1) | 1,4332(11) |
| S(1)-N(1)                                    | 1,621(1) | 1,6058(14) |
| N(1)-C(1)                                    | 1,465(2) | 1,464(2)   |
| N(2)-C(2)                                    | 1,459(2) | 1,4511(19) |
| N(2)-C(3)                                    | 1,265(3) | 1,2785(19) |
| C(3)-C(4)                                    | 1,456(2) | 1,474(2)   |
| C(9)-O(3)                                    | 1,342(3) | 1,3310(18) |

**Tabla 4.8.** Ángulos seleccionados (°) compuestos **1h** y **2h**.

| Ángulos         | 1h        | 2h         |
|-----------------|-----------|------------|
| C(10)-S(1)-O(1) | 108,00(6) | 107,98(7)  |
| C(10)-S(1)-O(2) | 108,04(7) | 107,42(7)  |
| O(1)-S(1)-O(2)  | 119,55(7) | 119,72(8)  |
| N(1)-C(1)-C(2)  | 112,5(1)  | 110,37(13) |
| C(2)-N(2)-C(3)  | 118,5(1)  | 122,01(13) |
| N(2)-C(3)-C(4)  | 122,6(2)  | 116,98(12) |
| C(4)-C(9)-O(3)  | 121,8(2)  | 122,31(13) |

Además, la estructura molecular revela una casi coplanaridad con respecto al plano a lo largo de O(3)-H...N(2)-C(1)- v/s el anillo -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, donde se presenta un

ángulo de torsión C(9)-C(4)-C(3)-N(2) de  $-1,6(2)^\circ$  para **1h** y un valor de  $-3,3(2)$  para **2h**. Por otro lado, se puede observar el ángulo de torsión C(2)-N(2)-C(3)-C(4) con un valor de  $180,00(14)^\circ$  y  $-177,06(13)$  para **1h** y **2h** respectivamente. Esto nos muestra que la configuración es *anti* (*E*) con respecto al doble enlace imínico (C=N), lo que permite minimizar interacciones estéricas en la estructura molecular. La longitud del enlace imínico es de  $1,265(2)$  Å para **1h** siendo ligeramente menor que el medido para **2h** ( $1,2785(19)$  Å), posiblemente debido al efecto del grupo metilo unido al carbono imínico.

También para ambos compuestos los parámetros métricos observados en el anillo de fenilo y los anillos Cp sustituidos y no sustituido revelan una fuerte deslocalización a lo largo del sistema  $\pi$ , con longitudes de enlace C-C promedio de  $\sim 1,386$  Å para **1h**;  $\sim 1,390$  Å para **2h** (anillo fenilo),  $\sim 1,420$  Å para **1h**;  $\sim 1,419$  Å para **2h** (anillo Cp sustituido) y  $\sim 1,411$  Å para **1h**;  $1,393$  Å para **2h** (anillo Cp no sustituido).

La geometría alrededor del átomo S(1) al igual que los compuestos anteriores es un tetraédrico regular distorsionado. Por otro lado, los anillos Cp de los fragmentos ferrocenilos están casi eclipsados como en los compuestos anteriormente analizados. En general, las longitudes de enlace y los ángulos están dentro del rango de lo que se observa en el compuesto organometálico **1f** [CpFe( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NH-N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(2)-OH) [76].

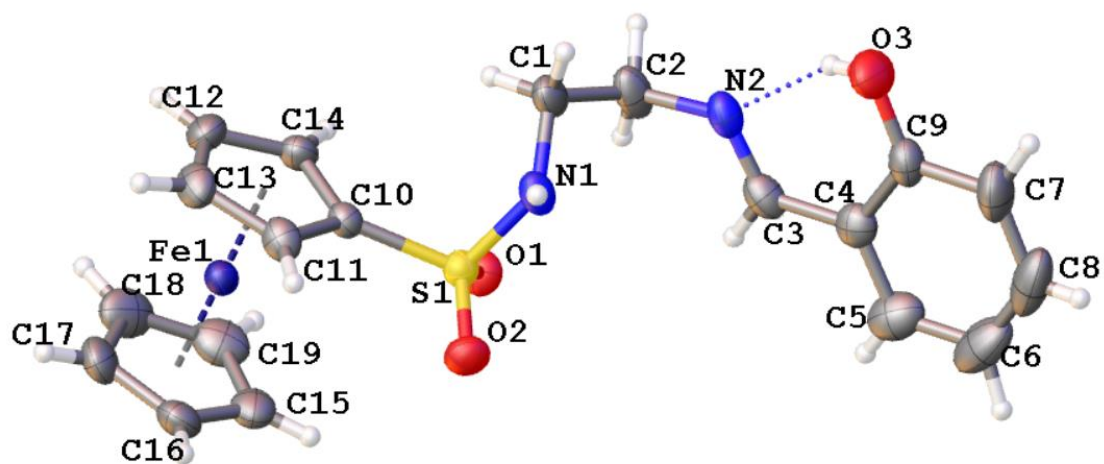


Figura 4.15. Esquema ORTEP de la estructura molecular de 1h.

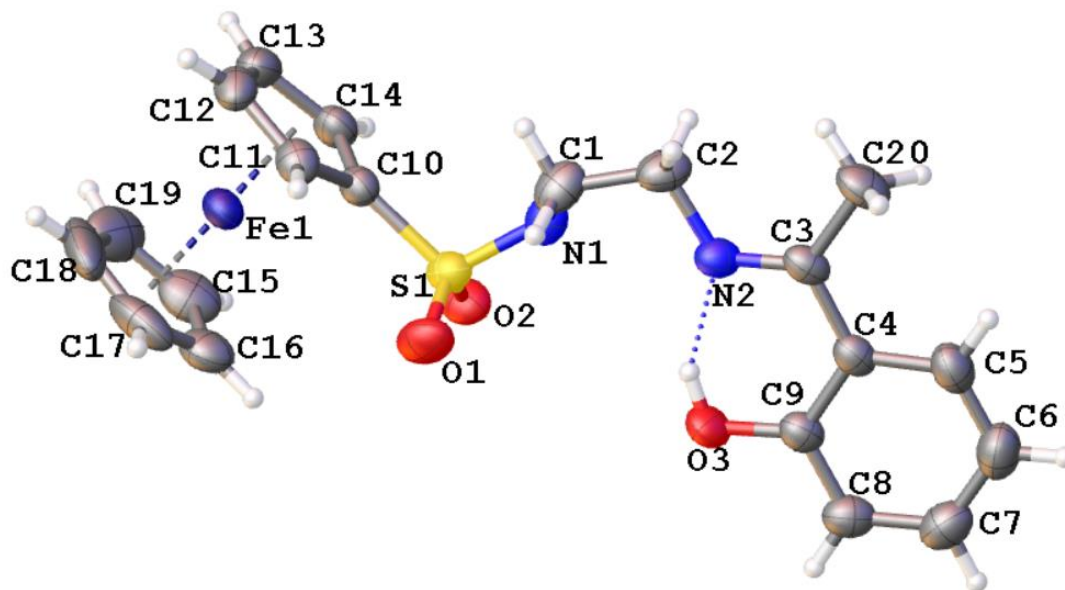
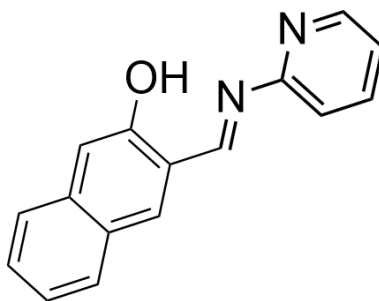


Figura 4.16. Esquema ORTEP de la estructura molecular de 2h.

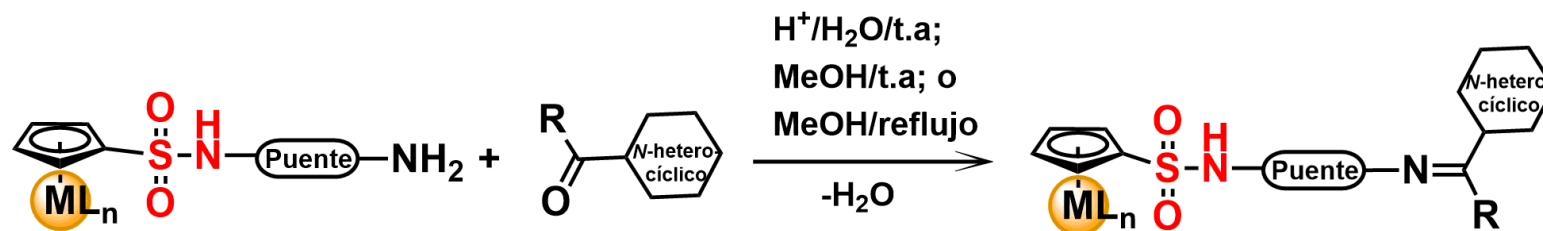
#### 4.1.3. Síntesis y caracterización sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) organometálicas derivadas de sistemas *N*-heterocíclicos.

Las bases de Schiff como se ha mencionado en los anteriormente son de gran interés debido a su actividad biológica. En este sentido se han desarrollado nuevas bases de Schiff *N*-heterocíclicas como potenciales anticancerígenos y antimicrobianos [133]. Aunque en la literatura la mayoría de las bases Schiff *N*-heterocíclicas se evalúan coordinadas a iones metálicos, se encuentran muy pocos reportes en donde se haga alusión a su actividad biológica como ligando libre. A modo de ejemplo, [1-((piridina-2-ilimino)metil)naftaleno-2-ol] (**Figura 4.17**) fue evaluado contra las líneas celulares de cáncer de pulmón (H-460) y cáncer de mama (MCF-7), presentando una actividad moderada como potencial agente anticancerígeno frente a ambas líneas celulares [134].



**Figura 4.17.** Estructura del compuesto [1-((piridina-2-ilimino)metil)naftaleno-2-ol].

En la presente tesis doctoral se sintetizó y caracterizó una serie de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) organometálicas derivadas de sistemas *N*-heterociclos y se evaluaron como potenciales agentes anticancerígenos e inhibidores de la anhidrasa carbónicas.



|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| <p><b>Puente</b> =</p> | <p><b>Sin puente</b></p> <p><b>ML<sub>n</sub></b> = FeCp      <b>ML<sub>n</sub></b> = Mn(CO)<sub>3</sub></p> <p><b>R</b> = H (<b>1j</b>)      <b>R</b> = H (<b>1k</b>)</p> <p><b>R</b> = CH<sub>3</sub> (<b>2j</b>)</p><br><p><b>ML<sub>n</sub></b> = FeCp</p> <p><b>R</b> = H (<b>1n</b>)</p> <p><b>R</b> = CH<sub>3</sub> (<b>2n</b>)</p> | <p><b>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</b></p> <p><b>ML<sub>n</sub></b> = FeCp      <b>ML<sub>n</sub></b> = Mn(CO)<sub>3</sub></p> <p><b>R</b> = H (<b>1l</b>)      <b>R</b> = H (<b>1m</b>)</p><br><p><b>ML<sub>n</sub></b> = FeCp</p> <p><b>R</b> = H (<b>1o</b>)</p> |
|------------------------|---|--|

**Esquema 4.5.** Síntesis de nuevas sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de *N*-heterociclos.

Para preparar las bases de Schiff bioorganometálicas indicadas en el **Esquema 4.5** se utilizaron las metodologías descritas en el Capítulo 2. En primer lugar, para los compuestos **1j** y **1k** (sin puente) se utilizó agua como solvente y ácido clorhídrico como catalizador, esto bajo agitación a temperatura ambiente por 24 h. En el caso de los compuestos **1l-o**, **2j** y **2n** se utilizó metanol seco como solvente y se llevó a reflujo por 6 h. Por último, para el compuesto **1n** se utilizó metanol seco y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 6 h. En todas las reacciones se utilizó un 10% de exceso de pirrol-2-carboxaldehído, 2-acetil-pirrol, 2-piridinacarboxaldehído o 2-acetil-piridina obteniéndose un único producto de condensación, con buenos rendimientos (63–89 %).

Los espectros FT-IR (disco KBr) de todos estos compuestos presentan valores similares para las bandas  $\nu$ N-H y  $\nu$ S-O (**Figuras A28-A35†**) como los compuestos antes descritos. Cabe destacar la presencia de la banda  $\nu$ C=N en todos los compuestos entre 1603–1654  $\text{cm}^{-1}$  y la ausencia de la banda correspondiente  $\nu$ C=O al aldehído o cetona correspondiente, lo que indica la formación del enlace imínico mediante la reacción de condensación. Finalmente, los compuestos **1k** y **1m** poseen las bandas correspondientes a los carbonilos metálicos con valores 2039 y 1947  $\text{cm}^{-1}$  para **1k** y en 2033 y 1945  $\text{cm}^{-1}$  para **1m**. Al observar estos valores, se determina que bandas del compuesto **1k** están a mayor energía en comparación **1m**, similar a la tendencia descrita anteriormente con respecto al análogo con puente alifático.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN indican la presencia de un solo producto de condensación (**Figura A69-A76†** y **Figura A102-A107†**) presentando la resonancia del protón y carbono del grupo imínico entre  $\delta$  7,79– 8,55 y entre  $\delta$  144,7–163,4, respectivamente. Al analizar algunos grupos de compuestos se pueden establecer ciertas correlaciones: para **1j** y **1l** poseen el mismo desplazamiento químico para el protón imínico (7,79 ppm) y una diferencia

pequeña con respecto al carbono imínico en el espectro de  $^{13}\text{C}$  con 144,8 y 153,7 ppm, respectivamente. Además, al comparar los compuestos **1n** y **1o** se observa una mayor diferencia con respecto al protón y carbono imínico (8,55 ppm; 149,8 ppm y 8,24 ppm; 153,7 ppm, respectivamente), pero esta diferencia no es significativa. Esto puede indicar que la adición del puente alifático no influye significativamente en el caso de los compuestos. Por otro lado, la adición del grupo metilo genera un aumento en el desplazamiento químico del carbono imínico (**1n** = 149,8 ppm y **2n** = 155,0 ppm), al igual que lo observado en las bases de Schiff nitro-heterocíclicas analizadas anteriormente. Otras de las señales que se encuentra en cada serie son las correspondientes al anillo *N*-heterocíclico  $-\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}$ , las cuales se encuentran entre  $\delta$  6,02–7,00 (protones) y entre  $\delta$  108,8–144,7 (carbono) y las señales asignadas al anillo  $-\text{C}_5\text{H}_4(\text{py})$  entre  $\delta$  7,36–7,89 (protones) y entre  $\delta$  120,0–154,0 (carbono). Además, para los compuestos **1j-l** la señal del  $-\text{NH}-$  correspondiente a los al anillo pirrolil no se observa. Finalmente, las señales de todos los compuestos con respecto los fragmentos organometálicos, el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y el grupo  $-\text{CH}_3$  son similares a lo descrito para los compuestos anteriores.

#### **4.1.3.1. Determinación estructural de los compuestos 1l, 1n-o y 2n, mediante rayos X de monocristal**

Se realizó el estudio del monocristal del compuesto **1l**, **1n-o** y **2n** mediante difracción de rayos X, para analizar en a detalle la estructura cristalina y molecular de los compuestos organometálicos. Los monocristales de los compuestos **1l**, **1n** y **2n** se obtuvieron por difusión lenta de una mezcla hexano en acetona a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ , por otro lado, el monocristal del compuesto **1o** mediante la evaporación lenta de una disolución del compuesto en acetona. En la **Figura 4.18**, **Figura 4.19**, **Figura 4.20** y **Figura 4.21** se observa el esquema ORTEP de los compuestos **1l**, **1n-o** y **2n** y en las **Tabla 4.9** y **Tabla 4.10** se observan las distancias de enlace y ángulos

seleccionados. Adicionalmente, las tablas de refinamiento, de las distancias de enlaces y ángulos se encuentran en el anexo (**Tablas A28-A39†**).

El compuesto **1l** cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial P-1. Además, el compuesto **1n** cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial P2<sub>1</sub>/c, por otro lado, la adición del grupo -CH<sub>3</sub> en el compuesto **2n** genera que el compuesto cristalice en un sistema triclinico y en un grupo espacial P-1. En cuanto al monocristal del compuesto **1o**, al cual se le añadió un puente alifático en comparación a su símil **1n** (sin puente), podemos observar que el sistema cristalino es triclinico y con un grupo espacial de P-1. Todos estos compuestos como las sulfonamidas anteriormente analizadas presentan una geometría de tetraédrico regular desviado alrededor del átomo S(1) y los anillos Cp de los fragmentos ferrocenilos están casi eclipsados.

El compuesto **1l** presenta una casi coplanaridad con respecto al esqueleto que inicia desde el C(1) hasta el anillo 2-pirrolil. Esto confirmado con el ángulo de torsión N(2)-C(3)-C(4)-N(3) de -7,9(3)° con respecto a los planos -C(4)-C(3)-N(2)-C(1) v/s el anillo -C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NH. Pasa algo similar con los compuestos **1n**, **2n** y **1o** donde se observa una casi coplanaridad a lo largo de la fracción -C(R)(C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N) y la unidad CpFe(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH- en el caso de las ferrocenil sulfonil hidrazonas, donde al observar el ángulo de torsión con referente a los planos N(1)-N(2)-C(3)C(4)- v/s -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N presenta un valor de -5,5(4)° para **1n** y -10,70(19)° para **2n**. Caso similar ocurre con el compuesto **1o** donde es casi coplanar con respecto a los planos -N(2)-C(3)-C(4)-C(5) v/s el anillo -C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N con un ángulo de torsión de 4.9(3)°. Otra característica similar a las bases de Schiff ya analizadas es que la conformación es anti (*E*) con respecto al doble enlace imínico (C=N), con un ángulo de torsión C(4)-C(3)-N(2)-C(2) 177,40(17)° y la distancia de enlace C=N es de 1,258(2) Å para el compuesto **1l** y con los ángulos de torsión N(1)-N(2)-C(3)-C(4) 173,8(2)° y 178,87(10)° para **1n** y **2n**, respectivamente, y un ángulo de



torsión C(2)-N(2)-C(3)-C(4) 178,6(2)° para **1o**. Finalmente, la longitud del enlace imínico es de 1,275(3) Å para **1n**, como ocurre en los casos vistos anteriormente es ligeramente menor que el medido para **2n** (1,2808(17) Å), al adicionar el grupo metilo en el carbono imínico.

**Tabla 4.9.** Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos **1l**, **1n-o** y **2n**.

| Distancias de enlace                         | 1l         | 1n       | 2n         | 1o         |
|--|------------|----------|------------|------------|
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Fe(centroide) | 1,639(6)   | 1,636(4) | 1,635(6)   | 1,641(4)   |
| Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> (centroide) | 1,651(8)   | 1,647(8) | 1,649(9)   | 1,657(3)   |
| S(1)-C(9)                                    | 1,7346(15) | 1,723(2) | 1,7273(11) | 1,749(2)   |
| S(1)-O(1)                                    | 1,4289(12) | 1,424(2) | 1,4230(9)  | 1,4319(18) |
| S(1)-O(2)                                    | 1,4365(12) | 1,434(2) | 1,4407(9)  | 1,431(2)   |
| S(1)-N(1)                                    | 1,6256(13) | 1,639(2) | 1,6546(11) | 1,619(2)   |
| N(1)-N(2)                                    | -          | 1,389(3) | 1,3987(14) | -          |
| N(1)-C(1)                                    | 1,468(2)   | -        | -          | 1,465(4)   |
| C(1)-C(2)                                    | 1,517(3)   | -        | -          | 1,522(4)   |
| N(2)-C(3)                                    | 1,258(2)   | 1,275(3) | 1,2808(17) | 1,258(3)   |
| C(3)-C(19)                                   | -          | -        | 1,5005(18) | -          |
| C(3)-C(4)                                    | 1,435(3)   | 1,459(4) | 1,4876(18) | 1,472(3)   |

**Tabla 4.10.** Ángulos seleccionados (°) compuestos **1l**, **1n-o** y **2n**.

| Ángulos        | 1l         | 1n         | 2n         | 1o         |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| C(9)-S(1)-O(1) | 108,15(7)  | 109,70(12) | 109,36(6)  | 107,28(12) |
| C(9)-S(1)-O(2) | 108,63(7)  | 107,52(13) | 109,49(5)  | 108,82(12) |
| O(2)-S(1)-O(1) | 119,22(8)  | 120,39(15) | 119,62(6)  | 119,61(13) |
| N(1)-C(1)-C(2) | 108,51(16) | -          | -          | 109,4(2)   |
| C(2)-N(2)-C(3) | 119,02(16) | -          | -          | 118,2(2)   |
| N(2)-C(2)-C(1) | 108,42(14) | -          | -          | 109,7(2)   |
| N(1)-N(2)-C(3) | -          | 114,3(2)   | 116,49(10) | -          |
| C(5)-C(4)-N(3) |            | 122,0(3)   | 122,51(14) | 122,3(2)   |
| C(7)-N(3)-C(6) | 108,0(2)   | -          | -          | -          |

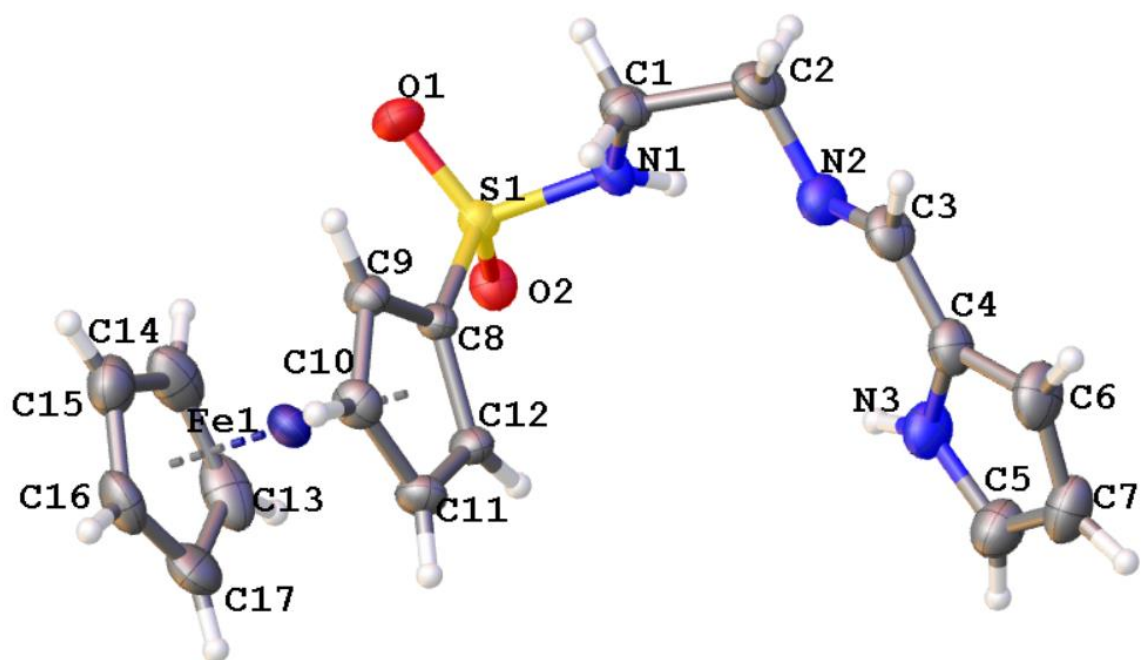


Figura 4.18. Esquema ORTEP de la estructura molecular de 1l.

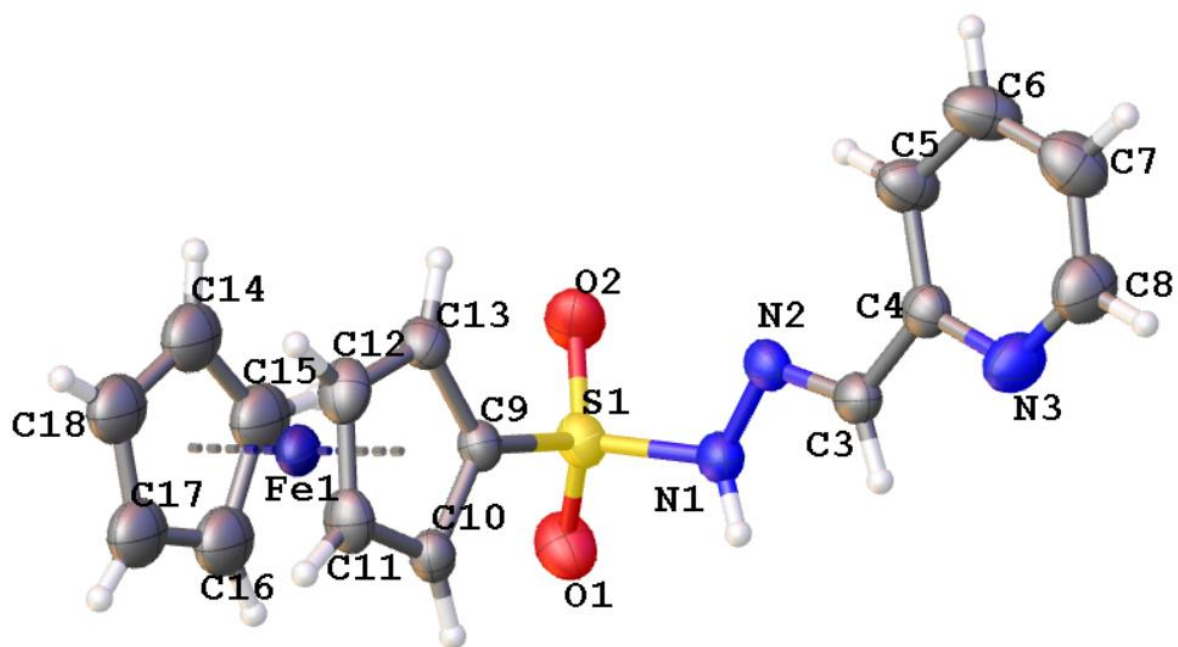


Figura 4.19. Esquema ORTEP de la estructura molecular de 1n.

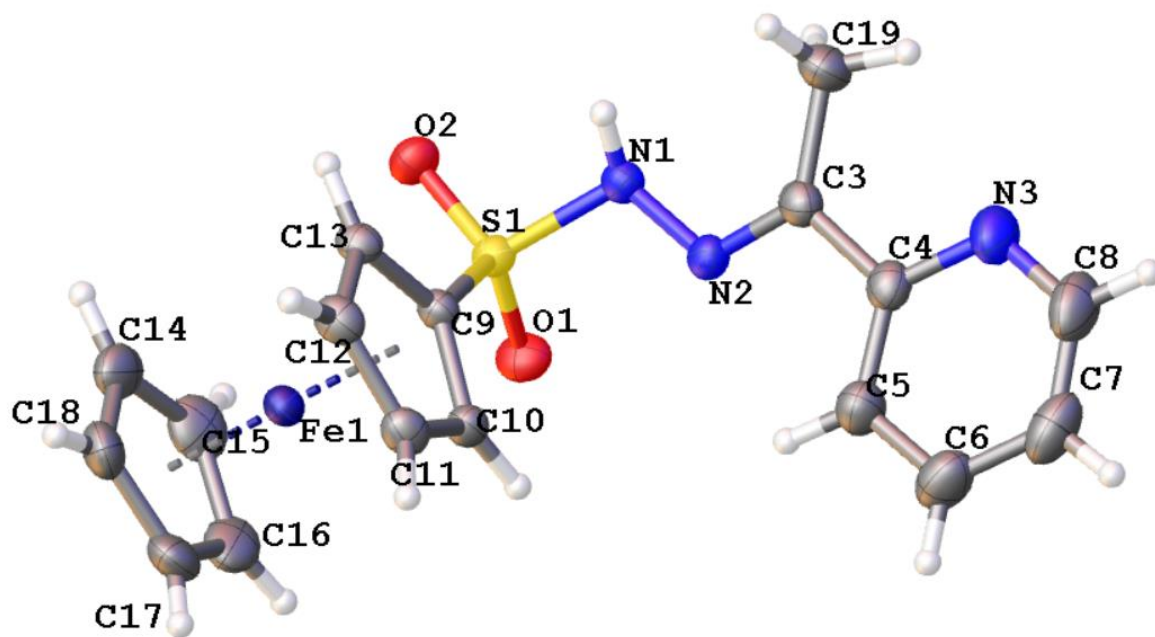


Figura 4.20. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **2n**.

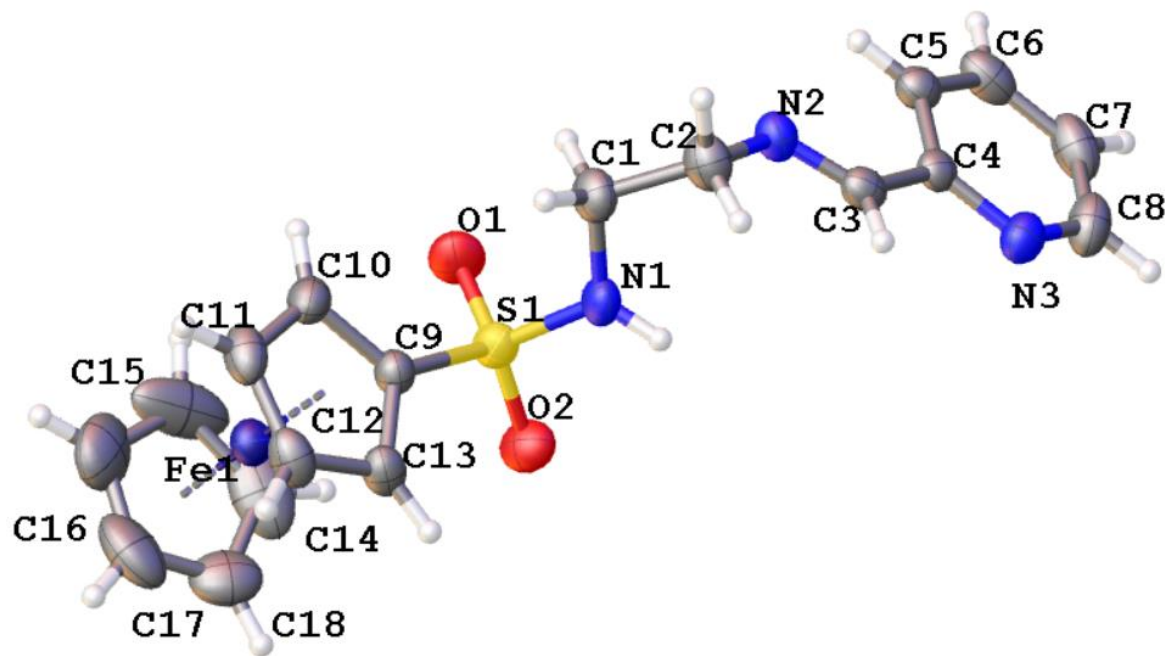


Figura 4.21. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **1o**.

## **4.2. Síntesis y caracterización de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas**

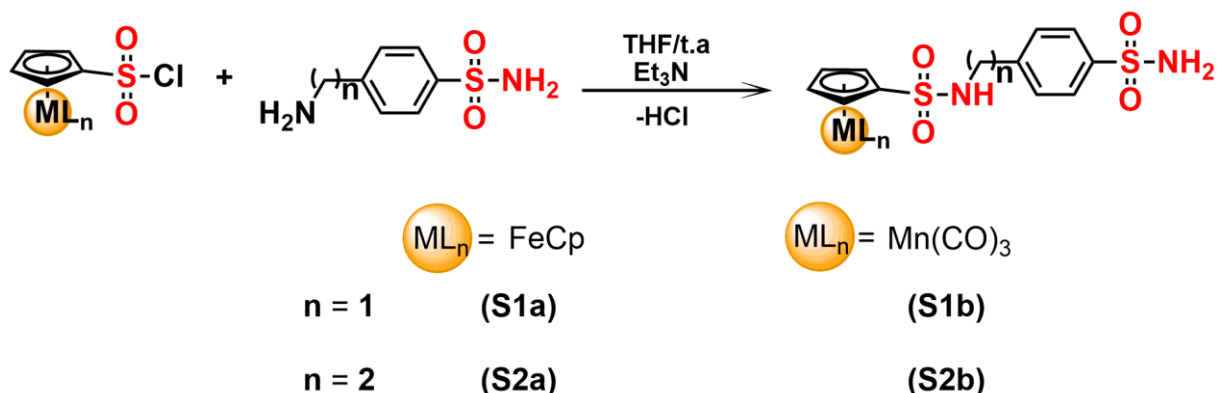
Desde el descubrimiento de la actividad antibacteriana del fármaco sulfametoxazol en 1932, las sulfonamidas han sido estudiadas como potenciales agentes biológicos en química medicinal. Las sulfonamidas han sido reconocidas como farmacóforos en la preparación de varios compuestos biológicamente activos valiosos utilizados como antibacteriano [70], antitumoral [71-73] e inhibidores de la anhidrasa carbónica [60, 61]. Supuran *et al.* han estudiado una gran cantidad de sulfonamidas con diferentes fragmentos, estas modificaciones al combinar el grupo sulfonamida mediante puentes, como compuestos aromáticos sustituidos (benceno, naftaleno, etc.) o anillos heterocíclicos (tiofeno, 1,3,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazolina, benzo-[b]-tiofeno o benzo-tiazina, etc.) han permitido estudiar como las variaciones estructurales afectan sus propiedades fisicoquímicas y su actividad como inhibidores de las diferentes isoformas de la anhidrasa carbónica [63, 64]. Estos fragmentos han sido incorporados por química convencional con reacciones de acilación, alquilación, arilsulfonilación o condensación. Principalmente estos estudios de relación estructura-actividad han sido llevados a cabo en compuestos orgánicos, lo que contrasta con la menor atención que han recibido las sulfonamidas organometálicas. A modo de ejemplo, compuestos basados en metallocenos de Salmon *et al.* [82, 83], los compuestos organometálicos del tipo  $[M(Cp-R)(CO)_3]$ , sintetizados por Alberto *et al.* [78] y las sulfonamidas organometálicas que contienen en su estructura fragmentos ferrocenilo, ciretrenilo y cimantrenilo sintetizadas por el grupo de Química Organometálica de la Universidad de Concepción [77, 80] presentados en el capítulo introductorio.

Pese a que no estuviera contemplado en el proyecto original se buscaron nuevas estrategias sintéticas para obtener compuestos más activos como potenciales

agentes inhibidores de la anhidrasa carbónica, tomando en cuenta los precursores organometálicos de los cuales se disponían. A continuación, se presenta la síntesis y caracterización de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas.

Con el objetivo de obtener los compuestos indicados en el **Esquema 4.6** se utilizó la metodología descrita en el Capítulo 2, al reaccionar los precursores  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{FeCp}]$  o  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  con la sulfonamida correspondiente en un exceso del 50%, bajo agitación constante y atmosfera de dinitrógeno durante 48 h a temperatura ambiente. De acuerdo con esta metodología, se obtuvieron los productos de sustitución con rendimientos bajos (**S1a** = 25%; **S2a** = 30%) a moderados (**S1b** = 45%; **S2b** = 49%).

Las estructuras de todos los compuestos fueron dilucidadas mediante análisis espectroscópicos. En los espectros FT-IR (disco KBr) (**Figuras A36-A39†**) se aprecia las dos bandas de tensión simétrica y antisimétrica correspondiente a  $\nu\text{N-H}_2$  de la amina de la sulfonamida terminal entre  $3391\text{--}3248\text{ cm}^{-1}$ , junto con las bandas asignadas al enlace -NH- entre  $3115\text{--}3111\text{ cm}^{-1}$  y al grupo sulfonilo  $\nu\text{S-O}$  ( $1335\text{--}1318\text{ cm}^{-1}$ ;  $1152\text{--}1141\text{ cm}^{-1}$ ). En el caso de **S1b** y **S2b** los espectros FT-IR exhibieron dos bandas correspondientes a los carbonilos organometálicos ( $\nu\text{CO}$ ) a  $2040\text{ cm}^{-1}$ ;  $1942\text{ cm}^{-1}$  para **S1b** y  $2029\text{ cm}^{-1}$ ;  $1948\text{ cm}^{-1}$  para **S2b**, las que al compararlas con el precursor  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl})\text{Mn}(\text{CO})_3]$  ( $2038\text{ cm}^{-1}$ ;  $1952\text{ cm}^{-1}$ ) se observa que en el compuesto **S1b** hay un desplazamiento hacia menor energía solo de la segunda banda ( $1942\text{ cm}^{-1}$ ), en cambio para el compuesto **S2b** ambas bandas se desplazan a menor energía. Este desplazamiento se puede relacionar con la disminución del efecto electro-aceptor del grupo sulfonilo al realizarse la sustitución del grupo -Cl por -NH-, causando así la disminución de la retrodonación y un debilitamiento del enlace CO del fragmento organometálico.

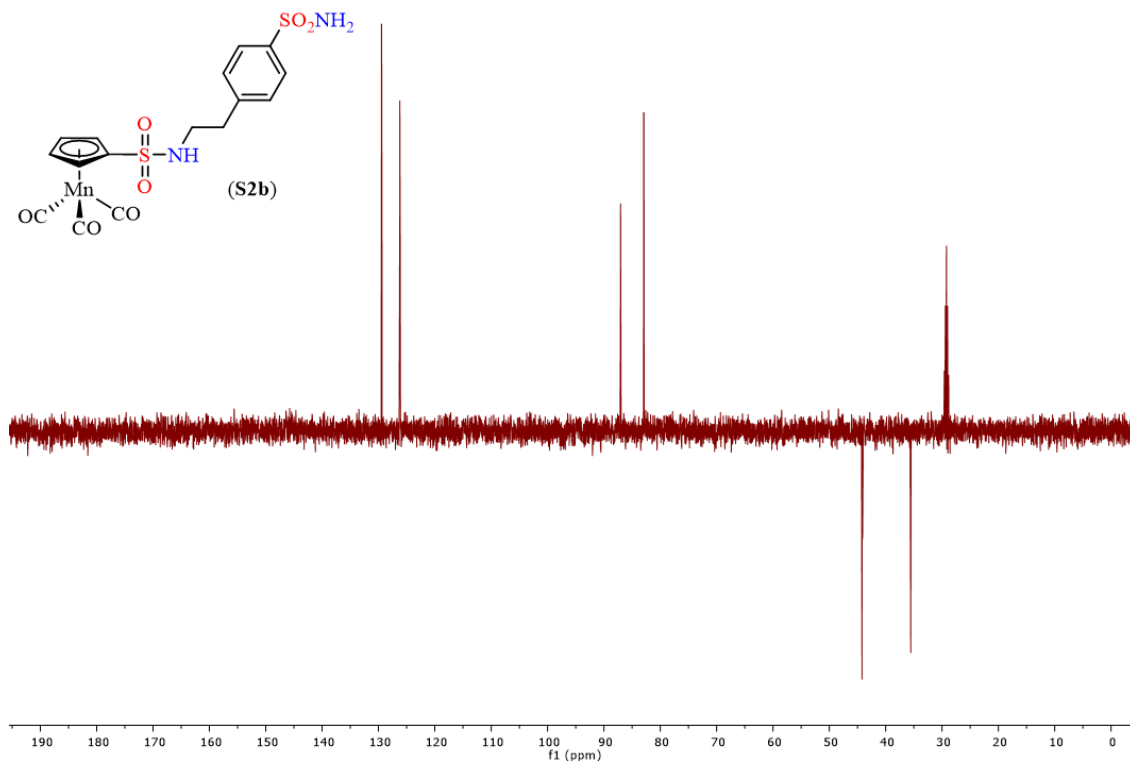


**Esquema 4.6.** Síntesis nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas.

En lo que respecta a los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  (**Figura A77-A80†**), todos los compuestos presentan un singlete que integra por 2 protones entre  $\delta$  6,56–6,49 que se asignó al grupo  $-\text{NH}_2$  y un triplete entre  $\delta$  7,15 –6,07 correspondiente al grupo  $-\text{NH-}$ . Además, los compuestos presentan 2 dobletes asignados al grupo fenilo entre 7,83 –7,34 ppm y el patrón característico registrado en todos los compuestos organometálicos anteriormente analizados. Finalmente, dependiendo del largo de la cadena los compuestos **S1a** y **S1b** tienen una señal a 4,20 ppm y 4,39 ppm y los compuestos **S2a** y **S2b** poseen 2 señales entre 3,38– 2,85 ppm correspondiente al grupo  $-\text{CH}_2-$ .

La data espectroscópica de  $^{13}\text{C-RMN}$  concuerda con las estructuras propuestas (**Figuras A108-A111†**) observándose las típicas señales para el grupo fenilo entre  $\delta$  144,0–126,1 y el patrón característico de los fragmentos organometálicos correspondiente a los anillos ciclopentadienilos entre  $\delta$  100,7–68,5. También se aprecia que dependiendo del largo de la cadena estos exhibieron una o dos resonancias entre 47,0 y 44,0 ppm, cabe destacar que en el caso del compuesto

**S2b** se realizó un experimento de DEPT 135 (**Figura 4.22**) que permite confirmar que estas señales corresponden al fragmento  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .



**Figura 4.22.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 de **S2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

Es importante mencionar que al comparar los compuestos y sus valores de desplazamiento químico no se aprecia ninguna diferencia significativa con respecto al fragmento organometálico y el anillo aromático. Además, poseen patrones similares a los observados para los compuestos orgánicos  $[\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_6\text{H}_4-(4)\text{SO}_2\text{NH}_2]$ , donde  $\text{R} = -\text{CH}_3$  y  $n = 1, 2$  [135].

#### 4.2.1. Determinación estructural de los compuestos **S1a**, **S2a** y **S1b** mediante rayos X de monocristal

La recristalización de los compuestos **S1a-b** y **S2a** se realizó mediante difusión lenta de hexano en acetona a  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ . Los esquemas ORTEP de los compuestos

se muestran en la **Figura 4.23**, **Figura 4.24** y **Figura 4.25**, además en la **Tabla 4.11** y **Tabla 4.12** se encuentran las distancias de enlace y ángulos más relevantes. Los datos cristalográficos generales y de refinamiento se proporcionan como materiales complementarios (**Tablas A40-A48†**).

El compuesto **S1a** cristaliza con un sistema monoclinico y un grupo espacial  $P2_1/c$ , en cambio, el compuesto **S2a** que posee un grupo  $-CH_2-$  adicional en la cadena cristaliza en un sistema ortorrómbico con un grupo espacial  $Pbca$ . Por otro lado, el compuesto **S1b**, el cual posee un fragmento cimantrenilo cristaliza como sistema triclinico y un grupo espacial  $P-1$ .

**Tabla 4.11.** Distancias de enlace seleccionadas (Å) compuestos **S1a-b** y **S2a**.

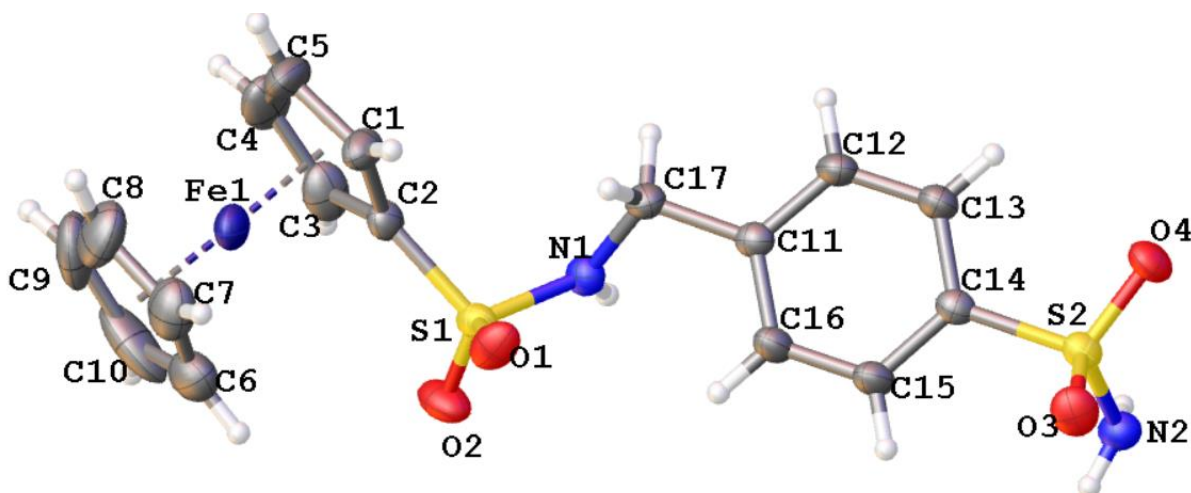
| Distancias de enlace                         | S1a        | S2a        | S1b        |
|--|------------|------------|------------|
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Fe(centroide) | 1,639(3)   | 1,631(1)   | -          |
| Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> (centroide) | 1,657(8)   | 1,642(4)   | -          |
| C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -Mn(centroide) | -          | -          | 1,765(6)   |
| S(1)-O(1)                                    | 1,4316(12) | 1,4342(19) | 1,4366(9)  |
| S(1)-O(2)                                    | 1,4283(12) | 1,4342(19) | 1,4302(9)  |
| S(1)-N(1)                                    | 1,6152(11) | 1,620(2)   | 1,6242(9)  |
| N(1)-C(17)                                   | 1,4707(18) | 1,477(3)   | 1,4660(14) |
| C(17)-C(18)                                  | -          | 1,494(4)   | -          |
| C(14)-S(2)                                   | 1,7628(14) | 1,769(2)   | 1,7636(10) |
| S(2)-O(3)                                    | 1,4391(11) | 1,421(2)   | 1,4396(9)  |
| S(2)-O(4)                                    | 1,4315(10) | 1,424(2)   | 1,4337(9)  |
| S(2)-N(2)                                    | 1,6068(12) | 1,601(3)   | 1,6080(10) |



**Tabla 4.12.** Ángulos seleccionados (°) compuestos **S1a-b** y **S2a**.

| Ángulos          | S1a        | S2a        | S1b       |
|------------------|------------|------------|-----------|
| O(1)-S(1)-O(2)   | 119,78(9)  | 119,70(13) | 120,42(6) |
| N(1)-C(17)-C(11) | 112,33(10) | -          | 111,27(8) |
| N(1)-C(17)-C(18) | -          | 112,1(2)   | -         |
| C(14)-S(2)-N(2)  | 108,22(6)  | 108,80(13) | 110,15(5) |
| O(3)-S(2)-O(4)   | 118,69(7)  | 119,24(14) | 118,44(6) |

Para todos los compuestos, las longitudes de enlace promedio para S(1)-O(1) (~1,433 Å), S(1)-O(2) (~1,432 Å), S(1)-N(1) (~ 1,620 Å), S(2)-O(3) (~1,433 Å), S(2)-O(4) (~1,429 Å), S(2)-N(2) (~ 1,605 Å) y los ángulos O(1)-S(1)-O(2), O(4)-S(2)-O(3), N(1)-S(1)-C(1) y N(2)-S(2)-C(14) tienen un valor promedio de ~119,9°, ~118,8°, ~107,4° y ~108,1° y son similares a los reportados para [R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(4)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>], donde R = -CH<sub>3</sub> [135]. Al igual que lo observado para los compuestos anteriores la geometría alrededor del átomo S(1) se desvía a un tetraedro distorsionado.



**Figura 4.23.** Esquema ORTEP de la estructura molecular de **S1a**.

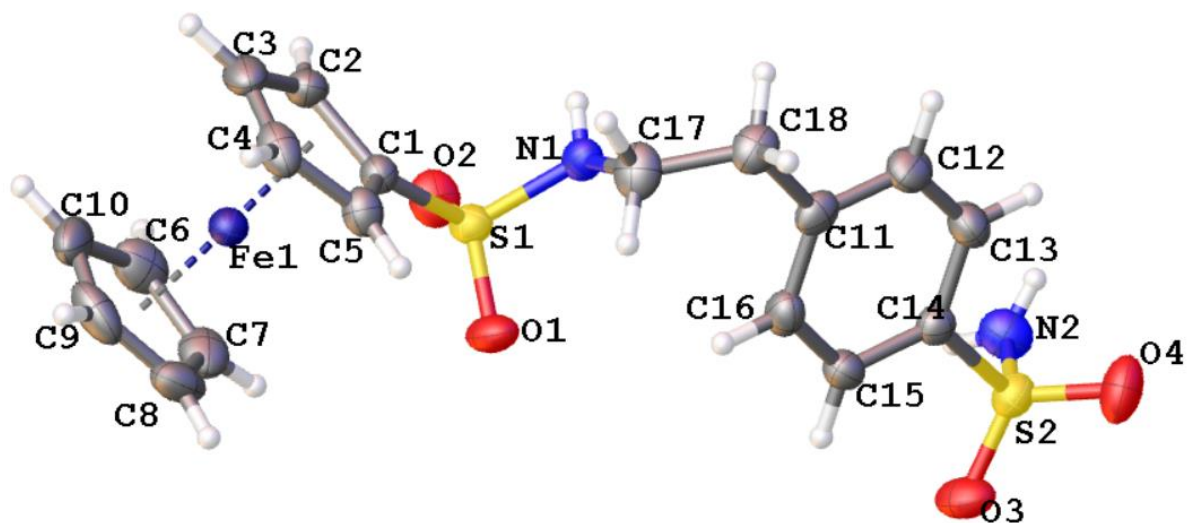


Figura 4.24. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **S2a**.

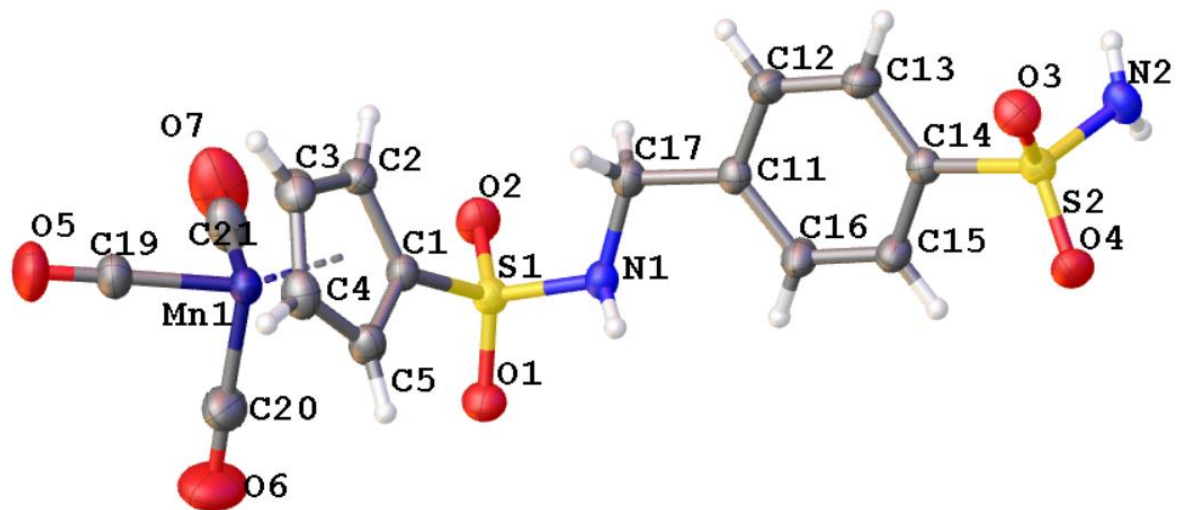


Figura 4.25. Esquema ORTEP de la estructura molecular de **S1b**.

#### 4.2.2. Estudio electroquímico de los compuestos S1a, S2a, S1b y S2b.

Con el fin de establecer el comportamiento electroquímico de esta nueva familia de compuestos, se realizó la voltametría cíclica de los compuestos **S1a**, **S2a**, **S1b** y **S2b** (Figura A207-A210†). En ese sentido, se establece que todos los compuestos presentan un comportamiento similar entre ellos con respecto al  $E_{1/2}$  del fragmento ferrocenilo (Tabla 4.13) y el potencial de oxidación del fragmento cimantrenilo (Tabla 4.14). Al comparar todos los compuestos poseen un potencial medio mayor que el ferroceno sin sustituir (0,09 V) y el cimantreno sin sustituir (0,94 V), esto se debe que al efecto aceptor de electrones que posee el grupo sulfonilo lo cual causa que los procesos de oxidación de la cupla reversible Fe(II)/Fe(III) y la cupla irreversible Mn(I)/Mn(II) de desplacen a potenciales más anódicos y sea más difícil la oxidación del metal.

**Tabla 4.13.** Valores de potenciales para el grupo ferrocenilo en los compuestos **S1a** y **S2a**, comparados con ferroceno en las mismas condiciones. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a  $100 \text{ mVs}^{-1}$  en acetonitrilo.

| Compuesto        | $E_{\text{plc}}$ (V) | $E_{\text{pla}}$ (V) | $E_{1/2}$ (V) | $\Delta E$ (V) |
|------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|
| <b>Ferroceno</b> | 0,057                | 0,12                 | 0,089         | 0,06           |
| <b>S1a</b>       | 0,35                 | 0,42                 | 0,39          | 0,07           |
| <b>S2a</b>       | 0,34                 | 0,41                 | 0,38          | 0,07           |

$E_{\text{plc}}$ : potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

$E_{\text{pla}}$ : potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

$\Delta E$ :  $E_{\text{pla}} - E_{\text{plc}}$  (V)

**Tabla 4.14.** Valores de potenciales para el grupo cimantrenilo en los compuestos sintetizados **S1b** y **S2b**. Los potenciales de las cuplas se obtuvieron a 100 mV s<sup>-1</sup> en acetonitrilo.

| <b>Compuesto</b>  | <b>E<sub>pla</sub> (V)</b> |
|-------------------|----------------------------|
| <b>Cimantreno</b> | 0,94                       |
| <b>S1b</b>        | 1,06                       |
| <b>S2b</b>        | 1,06                       |

E<sub>plc</sub>: potencial catódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

E<sub>pla</sub>: potencial anódico (V) vs Ag/Ag<sup>+</sup>

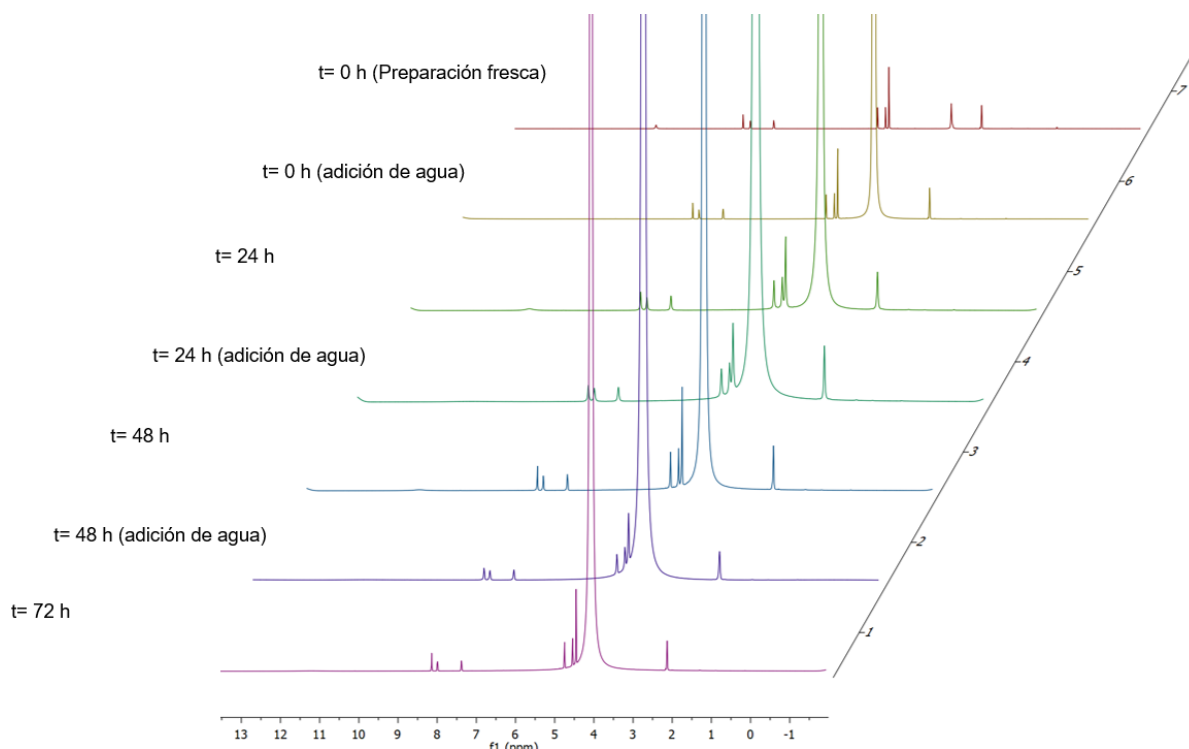
ΔE: E<sub>pla</sub> - E<sub>plc</sub> (V)

**Capítulo 5. Evaluación biológica de las nuevas  
bases de Schiff organometálicas nitro-  
heterocíclicas como potenciales agentes  
triptanocidas**

Con el fin de confirmar la hipótesis de trabajo y establecer el efecto de las diferentes modificaciones estructurales en la actividad biológica como potenciales agentes tripanocidas en esta tesis se propuso sintetizar nuevas bases de Schiff organometálicas que posean en su estructura fragmentos nitro-heterocíclicos. Esto tomando en consideración los numerosos antecedentes descritos en la literatura que establecen que la actividad antichagásica está relacionada con la reducción del grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) presente en el anillo heterocíclico, mediante la metabolización de la nitroreductasa de tipo I o tipo II.

Los ensayos frente a *T. cruzi* (tripomastigotes) fueron llevados a cabo en una estadía de investigación realizada en el Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, bajo la supervisión del Dr. Juan Diego Maya. En lo que respecta a los ensayos frente a *T. brucei* (tripomastigotes) y *T. cruzi* (epimastigotes) fueron realizados en colaboración con el Dr. Shane Wilkinson de Queen Mary, University of London.

De acuerdo con los reportes en literatura [136] uno de los aspectos a fundamentales previo a los ensayos biológicos, es establecer la estabilidad de los compuestos que se desean estudiar en medio acuoso. Teniendo en cuenta la naturaleza de las bases de Schiff se realizó un estudio de estabilidad monitoreado mediante <sup>1</sup>H-RMN (**Figura 5.1**), según las condiciones reportadas en la literatura [137]. Para esto, una disolución del compuesto **1a** en acetona-*d*<sub>6</sub> y con la adición de agua a diferentes tiempos. Los resultados dan cuenta que luego de 72 h no se aprecia variación en las resonancias del compuesto y no evidenció la generación de compuestos secundarios ni indicios de hidrólisis.

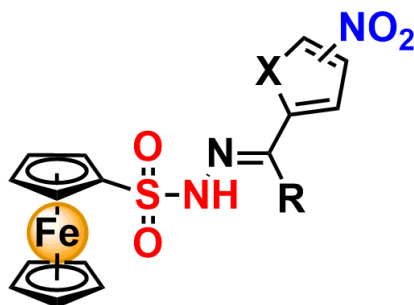


**Figura 5.1.** Vistas parciales de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de una solución recién preparada en acetone- $d_6$  del compuesto **1a** con adición de agua y tras diferentes periodos de almacenamiento (t) a 298 K.

### 5.1. Evaluación las sulfonilhidrazonas organometálicas derivadas de ferroceno como potenciales agentes tripanocidas frente a *T. brucei* (tripomastigotes) y *T. cruzi* (epimastigotes).

Con la finalidad de establecer las propiedades tripanocidas de los compuestos sintetizados evaluamos su actividad contra *T. brucei* (tripomastigotes) y *T. cruzi* (epimastigotes). Se trazaron las curvas dosis-respuesta de viabilidad celular (%) frente a  $\text{Log}_{10}$  [compuesto] y se extrapolaron los valores de  $\text{EC}_{50}$  (en  $\mu\text{M}$ ). Los valores de  $\text{EC}_{50}$  se proporcionan en la **Tabla 5.1** y se comparan con el fármaco antiparasitario estándar nifurtimox (Nfx) como control.

**Tabla 5.1.** Susceptibilidad de *T. brucei* (tripomastigotes), *T. cruzi* (epimastigotes) y células de mamífero (L<sub>6</sub>) hacia nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos.



| Compuesto              | X | Posición<br>-NO <sub>2</sub> | R               | <i>T. b. brucei</i>                |                 | <i>T. cruzi</i>                    |                 | L <sub>6</sub>                     |
|------------------------|---|------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
|                        |   |                              |                 | EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> | SI <sup>b</sup> | EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> | SI <sup>b</sup> | EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> |
| <b>1a</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 1,89 ± 0,07                        | 11              | 19,3 ± 0,70                        | 1               | 20,9 ± 2,81                        |
| <b>2a</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 5,42 ± 0,03                        | 5               | 12,6 ± 2,60                        | 2               | 25,5 ± 2,34                        |
| <b>1b</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 4,19 ± 0,16                        | 3               | 18,9 ± 0,69                        | <1              | 13,0 ± 0,87                        |
| <b>2b</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 13,3 ± 0,35                        | 2               | 13,6 ± 0,12                        | 2               | 24,0 ± 1,83                        |
| <b>3a</b>              | S | 4-NO <sub>2</sub>            | H               | >30                                | -               | 30,3 ± 4,93                        | 7               | >150                               |
| <b>4a</b>              | S | 4-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 12,3 ± 0,27                        | 9               | 32,3 ± 2,75                        | 4               | 113 ± 15,4                         |
| <b>Nfx<sup>c</sup></b> | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 3,65 ± 0,16                        | 24              | 4,22 ± 0,17                        | 21              | 88,7 ± 3,49                        |

<sup>a</sup>EC<sub>50</sub>: concentración que inhibe el 50% del crecimiento. Los valores mostrados son el promedio de cuatro o más experimentos.

<sup>b</sup>El índice de selectividad (SI) de un compuesto se calculó como una relación del valor EC<sub>50</sub> contra las células L<sub>6</sub> al valor EC<sub>50</sub> contra el parásito.

<sup>c</sup>Nifurtimox (Nfx) se utilizó como profármaco de control

Se pueden hacer algunas observaciones generales a partir de los datos representados en la **Tabla 5.1**:

- i) todos los compuestos presentaron actividad contra las dos especies de parásitos, con un mayor nivel de potencia hacia *T. brucei* (tripanocida) que *T. cruzi* (epimastigotes). Bajo esa mirada, se demostró que *T. brucei* era aproximadamente 2 veces más susceptible que *T. cruzi* a



los compuestos **2a** y **4a**, mientras que se observó una diferencia de 4 y 10 veces en la sensibilidad de las sulfonilhidrazonas **1b** y **1a**, respectivamente. La causa de la disparidad entre la susceptibilidad de *T. brucei* y *T. cruzi* no está clara, pero puede reflejar diferencias en la biología y bioquímica subyacentes que cada parásito ha desarrollado para completar su ciclo de vida [138]. Tales diferencias se ejemplifican por los distintos mecanismos de virulencia empleados por cada especie que facilitan el crecimiento extracelular de *T. brucei* dentro de los sistemas circulatorios de los huéspedes y en el líquido cefalorraquídeo o la invasión de una célula de mamífero por *T. cruzi*, acelerando así el crecimiento intracelular de este parásito [139].

- ii) Las iminas que contienen el fragmento 5-nitro-heterocíclico en su estructura fueron agentes antiparasitarios más eficaces que sus análogos que derivan del fragmento 4-nitro-heterocíclico. A modo de ejemplo, los compuestos **2a** y **4a** poseen un EC<sub>50</sub> de 5,42 μM y 12,3 μM para *T. brucei*, respectivamente. Estos resultados probablemente estén relacionados con la generación y mejor estabilización del radical anión nitro (-NO<sub>2</sub><sup>•-</sup>) [21] cuando el grupo nitro se encuentra ubicado en la posición 5 del anillo heterocíclico. Esta observación concuerda con los efectos de posición informados previamente en otro tipo de sistemas imínicos organometálicos que presentan el grupo -NO<sub>2</sub> [37].
- iii) Las bases de Schiff que contienen un fragmento 5-nitrotiofeno (EC<sub>50</sub> para **1a** = 1,89 μM y EC<sub>50</sub> para **2a** = 5,42 μM) presentaron una mejor actividad para *T. brucei* que los compuestos con el fragmento 5-nitrofurano (EC<sub>50</sub> para **1b** = 4,19 μM y EC<sub>50</sub> para **2b** = 13,3 μM). Esta tendencia no se aprecia en la actividad contra *T. cruzi*, donde los

valores de EC<sub>50</sub> fueron similares (EC<sub>50</sub> para **1a** = 19,3 μM y EC<sub>50</sub> para **1b** = 18,9; EC<sub>50</sub> para **2a** = 12,6 μM y EC<sub>50</sub> para **2b** = 13,6 μM).

- iv) El remplazo del átomo de hidrógeno (R = H) por un grupo metilo (R = CH<sub>3</sub>) en el carbono de la función imínica [C(R)=N] trae como resultado una disminución en la actividad tripanocida para *T. brucei*, esto contrasta con lo observado en *T. cruzi* donde la adición del grupo metilo aumenta la actividad tripanocida. Con respecto a la disminución de la actividad en *T. brucei* esta se puede correlacionar con los valores de potenciales del grupo nitro, el cual nos indica que al adicionar el grupo metilo es más difícil reducir el grupo nitro.

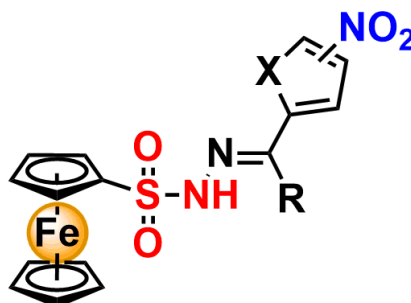
Teniendo en consideración los interesantes resultados obtenidos para los compuestos **1a-b**, **2a-b**, **3a** y **4a**, se procedió a realizar estudios adicionales que permitieran proponer el mecanismo de acción tripanocida de estos compuestos frente a los parásitos de *T. brucei*.

De acuerdo con lo establecido en la literatura, el Nfx se considera un profármaco ya que requiere bioactivación antes de generar sus efectos citotóxicos. Pese que a la fecha se desconoce la forma exacta en que funciona el Nfx, es ampliamente aceptado que su bioactivación puede ser catalizada por las enzimas nitroreductasa (NTR) [23, 24]. Este proceso de reducción genera especies reactivas de oxígeno y/o metabolitos citotóxicos que provocan daño celular en el parásito. También se ha demostrado que la prostaglandina F2 sintasa (PGFS), comúnmente conocida como *Old Yellow Enzyme* (OYE), también puede catalizar la reducción de Nfx en condiciones anaeróbicas [140-143].

Las NTRs se pueden dividir en dos tipos (tipos I y II) según la secuencia, la unión del cofactor, la sensibilidad al oxígeno y los perfiles del producto [21]. La NTR de

tipo I son proteínas dependientes de NAD(P)H y poseen un cofactor FMN que facilita dos reacciones secuenciales de reducción de 2 electrones que conducen a la conversión del sustrato nitro en una forma inestable de hidroxilamina. La hidroxilamina se descompone, potencialmente a través de un intermedio de cetoxima, para formar nitrilos de cadena abierta insaturados que promueven el daño del ADN. Como este proceso no involucra oxígeno y no genera especies reactivas de oxígeno, se dice que la actividad de NTR de tipo I es insensible al oxígeno [144]. Por el contrario, las NTR de tipo II son enzimas sensibles al oxígeno que contienen cofactores FAD y/o FMN. Funcionan mediando la reducción de un electrón del grupo nitro para formar un anión radical nitro inestable que puede sufrir ciclos en presencia de oxígeno, lo que da como resultado la formación de aniones superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) y la regeneración del compuesto nitro original [21, 145]. Al formarse superóxido a niveles apreciables y/o no se elimina de forma efectiva del medio intracelular, las especies reactivas de oxígeno pueden promover un estado de estrés oxidativo dentro de la célula. Gracias a esta diferenciación, es posible estimar un mecanismo de acción potencial y determinar si todos los compuestos aquí sintetizados fueron metabolizados por una actividad de la NTR tipo I. Para esto, se estudió la susceptibilidad de las líneas de *T. brucei* con niveles alterados de TbNTR1 (la actividad principal de NTR tipo I, localizada en la mitocondria única de los tripanosomas) (**Tabla 5.2**) [146].

**Tabla 5.2.** Susceptibilidades de la forma del torrente sanguíneo *T. b. brucei* (tripomastigotes) con niveles elevados de TbNTR1 a nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos<sup>a</sup>.



| Compuesto                 | X | posición<br>-NO <sub>2</sub> | R               | <i>T. b. brucei</i> EC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup> |                  | Relación<br>-tet/+tet |
|---------------------------|---|------------------------------|-----------------|--|------------------|-----------------------|
|                           |   |                              |                 | TbNTR1 (-tet)  | TbNTR1<br>(+tet) |                       |
| <b>1a</b>                 | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 2,538 ± 0,167  | 0,539 ± 0,039    | 4,7                   |
| <b>2a</b>                 | S | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 6,599 ± 0,088  | 0,655 ± 0,059    | 10,1                  |
| <b>1b</b>                 | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 6,231 ± 0,172  | 1,685 ± 0,064    | 3,7                   |
| <b>2b</b>                 | O | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 5,860 ± 0,412  | 0,645 ± 0,074    | 9,1                   |
| <b>3a</b>                 | S | 4-NO <sub>2</sub>            | H               | -  | -                | -                     |
| <b>4a</b>                 | S | 4-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | 14,96 ± 0,20   | 13,72 ± 0,43     | 1,0                   |
| <b>Nfx<sup>c</sup></b>    | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | 3,27 ± 0,05  | 0,44 ± 0,03      | 7,5                   |
| <b>MelB<sup>c,d</sup></b> |   |                              |                 | 4.0 ± 0.1  | 3.4 ± 0.1        | 1                     |

<sup>a</sup>Efecto inhibitor del crecimiento a juzgar por los valores de EC<sub>50</sub> (en μM) de todos los compuestos organometálicos en la forma del torrente sanguíneo de *T. b. brucei* control (-tet) y células que sobreexpresan TbNTR1 (+tet).

<sup>b</sup>Los datos que se muestran son medias de cuatro experimentos ± desviaciones estándar.

<sup>c</sup>Nifurtimox (Nfx) y el Melarsoprol (MelB) se utilizaron como drogas control.

<sup>d</sup> Los valores de EC<sub>50</sub> para MelB estan en nM.

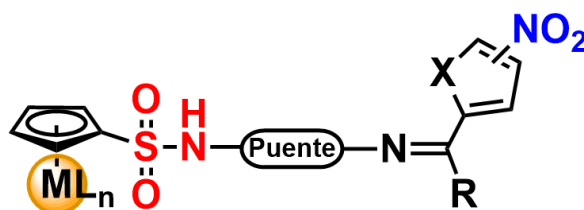
La relación entre los valores -tet y +tet determina si el parásito metaboliza las nuevas ferrocenilsulfonilhidrazonas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos mediante la TbNTR. La mayoría de los compuestos (excepto el **4a**) expresaron altos niveles de TbNTR (+tet) y eran hasta 10 veces más sensibles a los mismos

compuestos que los controles (-tet), lo que indica que los compuestos organometálicos son un sustrato para TbNTR1 (-tet/+tet) dentro del parásito. También se demostró que este fenotipo depende de la presencia de un grupo nitro en la estructura de los compuestos, ya que las células que sobreexpresan esta nitroreductasa (+tet = 3,4 nM) tenían la misma susceptibilidad que el control (-tet = 4,0 nM) en el caso del compuesto no nitro-heterocíclico MeIB. En el caso de **4a**, la alteración de los niveles de TbNTR no tuvo efecto sobre la susceptibilidad de los parásitos (relación (-tet/+tet = 1,0). Esto podría sugerir que: i) **4a** puede no ser capaz de acceder a la mitocondria del tripanosoma, donde se encuentra la TbNTR1; (ii) aunque si **4a** puede acceder a la mitocondria, entonces no interactúa con TbNTR1; o (iii), si hay una interacción entre TbNTR1 y **4a**, cualquier producto de reducción se neutraliza en la mitocondria o no puede dejar este orgánulo en niveles que puedan afectar a un objetivo situado en otra parte de la célula.

## **5.2. Evaluación las sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente) organometálicas derivadas de ferroceno y cimatreno como potenciales agentes tripanocidas frente a *T. cruzi* (tripomastigotes).**

Con el fin de contrastar la hipótesis de trabajo con respecto a la modificación estructural y su relación con la actividad biológica, se sintetizaron, caracterizaron y evaluaron una serie de nuevas bases de Schiff derivadas de nitro-heterocícllos frente a *T. cruzi* en su estado infectivo de tripomastigote (Dm28c). Esta fue llevada a cabo mediante el ensayo de MTT y se trazaron las curvas dosis-inhibición de viabilidad celular (%) frente a  $\text{Log}_{10}[\text{compuesto}]$  (**Figura A211-A214†**) a partir de las cuales se interpolaron los valores de  $\text{EC}_{50}$ . Los valores de  $\text{EC}_{50}$  se proporcionan en la **Tabla 5.3** y se comparan con el fármaco antiparasitario estándar nifurtimox (Nfx) como control.

**Tabla 5.3.** Susceptibilidad de *T. cruzi* (tripomastigotes) y células endoteliales (EAHY 926) hacia nuevas sulfonil hidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas organometálicas.



Ferrocenilo (**1a-b**, **2a-b** y **5a**)      Cimantrenilo (**1c-d**, **2c-d** y **5c**)

| Compuesto              | X | Posición<br>-NO <sub>2</sub> | R               | Puente                              | <i>T. cruzi</i>                    |                 | EAHY 926                           |
|------------------------|---|------------------------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|
|                        |   |                              |                 |                                     | EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> | SI <sup>b</sup> | EC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup> |
| <b>1a</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 31,2 ± 1,03                        | 6               | 193,2 ± 1,02                       |
| <b>2a</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 21,4 ± 1,06                        | 5               | 113,3 ± 1,15                       |
| <b>1b</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 113,3 ± 1,04                       | 2               | 237,4 ± 1,08                       |
| <b>2b</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 61,7 ± 1,10                        | 2               | 148,3 ± 1,06                       |
| <b>5a</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 113,8 ± 1,08                       | 3               | 100,0 ± 1,08                       |
| <b>1c</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 13,0 ± 1,04                        | 19              | 252,1 ± 1,09                       |
| <b>2c</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 20,7 ± 1,21                        | 5               | 97,6 ± 1,04                        |
| <b>1d</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 14,2 ± 1,13                        | 8               | 118,3 ± 1,03                       |
| <b>2d</b>              | O | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 46,0 ± 1,06                        | 4               | 173,3 ± 1,04                       |
| <b>5c</b>              | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 57,8 ± 1,13                        | 2               | 97,7 ± 1,04                        |
| <b>Nfx<sup>c</sup></b> | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               |                                     | 10,0 ± 0,4                         | 19              | 185,4 ± 1,76                       |

<sup>a</sup>EC<sub>50</sub>: concentración que inhibe el 50% del crecimiento. Los valores mostrados son el promedio de cuatro o más experimentos.

<sup>b</sup>El índice de selectividad (SI) de un compuesto se calculó como una relación del valor EC<sub>50</sub> contra las células EAHY 926 al valor EC<sub>50</sub> contra el parásito.

<sup>c</sup>Nifurtimox (Nfx) se utilizó como profármaco de control

Al analizar la **Tabla 5.3** se pueden establecer algunas relaciones generales:

- i) El fragmento organometálico influye en la actividad biológica, debido a que los compuestos con el fragmento cimantrenilo (a excepción de **5c**) aumentan la actividad antiparasitaria siendo desde 2 a 8 veces más

activos que sus símiles con el fragmento ferrocenilo (ej.  $EC_{50}$  **1b** = 10,3  $\mu$ M y  $EC_{50}$  **1d** = 14,2  $\mu$ M). Esto se puede relacionar con el potencial de reducción del grupo nitro, el cual más anódico en los compuestos con el grupo cimantrenilo, facilitando la reducción del grupo nitro.

- ii) La adición del grupo metilo aumenta la actividad tripanocida en el grupo de compuestos que presentan el fragmento ferrocenilo (ej.  $EC_{50}$  **1b** = 113,2  $\mu$ M y  $EC_{50}$  **2b** = 61,7  $\mu$ M), en contraste con lo registrado para las iminas cimantrenicas donde la presencia del grupo metilo disminuye la actividad biológica (ej.  $EC_{50}$  **1d** = 14,2  $\mu$ M y  $EC_{50}$  **2d** = 46,0  $\mu$ M). En este sentido para los compuestos con el fragmento cimantrenilo se correlaciona con lo observado en los estudios electroquímicos, donde la adición del grupo metilo causa que el grupo nitro sea más difícil de reducir y por ende la actividad biológica sea menor.
- iii) La adición del puente alifático disminuye la actividad en ambos casos (ej.  $EC_{50}$  **1a** = 31,2  $\mu$ M y  $EC_{50}$  **2d** = 113,8  $\mu$ M). En este caso, la adición del puente alifático se relaciona con el desplazamiento del potencial de reducción del grupo  $-NO_2$  hacia potenciales más catódicos, causando que se reduzca con mayor dificultad.
- iv) Al comparar los compuestos de manera general los derivados del 5-nitrotiofeno poseen mejor actividad que los compuestos de 5-nitrofurano, en este sentido se puede comparar el par **1a** ( $EC_{50}$  = 31,2  $\mu$ M) y **1b** ( $EC_{50}$  = 113,3  $\mu$ M), donde la actividad mejora 3,6 veces.
- v) Dentro de la serie evaluada, los compuestos más destacados son **1c** ( $EC_{50}$  = 13,0  $\mu$ M) y **1d** ( $EC_{50}$  = 14,2  $\mu$ M), presentando actividad similar a la droga de control Nfx ( $EC_{50}$  = 10,0  $\mu$ M). Sumando a lo anterior, el compuesto **1c** presenta la misma selectividad de que droga de control.

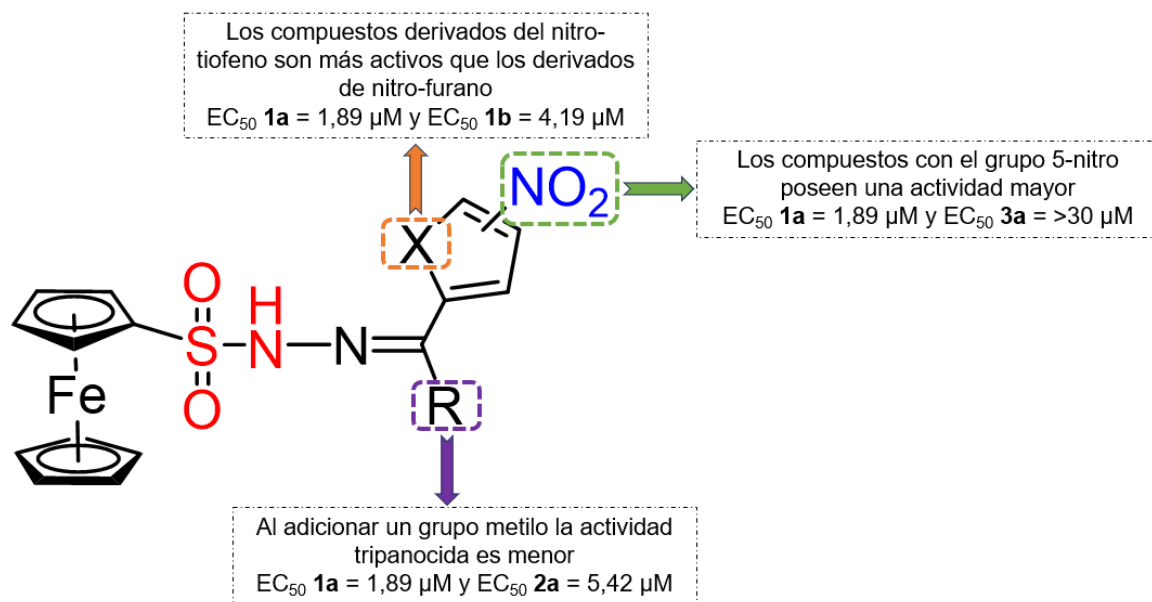
- vi) Cabe destacar que los compuestos que tenían presente el grupo -NO<sub>2</sub> en posición 4 y el compuesto con puente **5b** también fueron evaluados, pero no presentaron actividad frente a *T. cruzi* en su estado de tripomastigote.

Pese al número acotado de valores de actividad tripanocida obtenidos, se pueden establecer de forma preliminar algunas relaciones estructura-actividad de acuerdo con la enfermedad (*T. brucei* (tripomastigote) y *T. cruzi* (epimastigote y tripomastigote)), lo cual se presenta en la **Figura 5.2**, **Figura 5.3** y **Figura 5.4**.

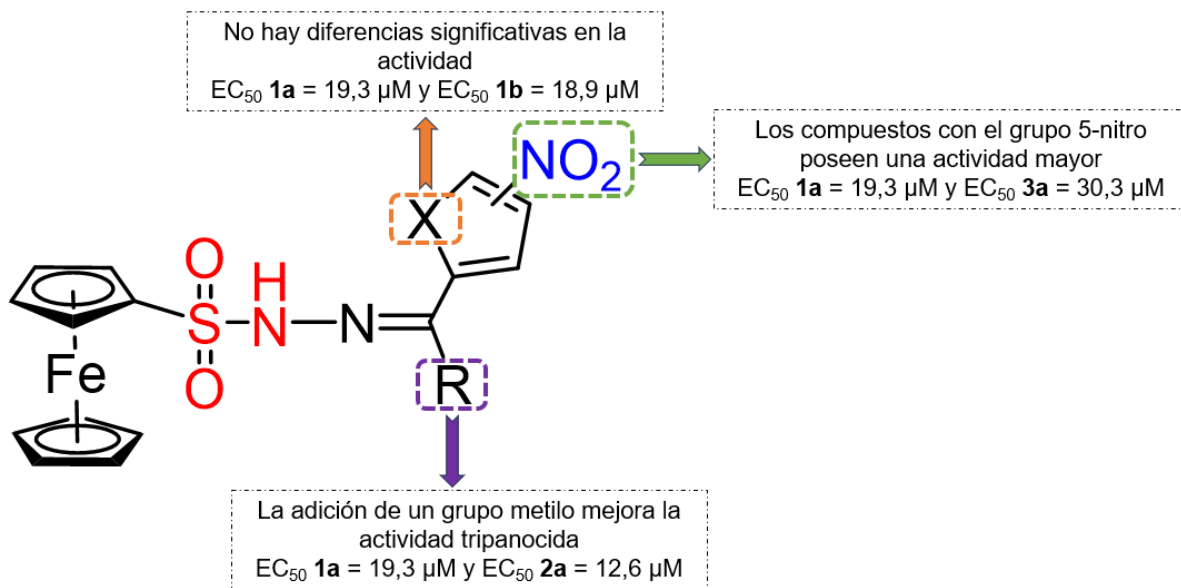
Finalmente, al correlacionar los potenciales de reducción del grupo -NO<sub>2</sub> con la actividad biológica se puede establecer algunas conexiones generales:

- i) los compuestos que poseen el grupo metilo tendrán una actividad menor (este caso sólo aplica para *T. brucei*, pues se ve el caso contrario en *T. cruzi*).
- ii) los compuestos con el grupo nitro en posición 5 poseen mejor actividad.
- iii) los compuestos con puente poseen menor actividad.
- iv) los compuestos con el fragmento cimantrenilo poseen mayor actividad.

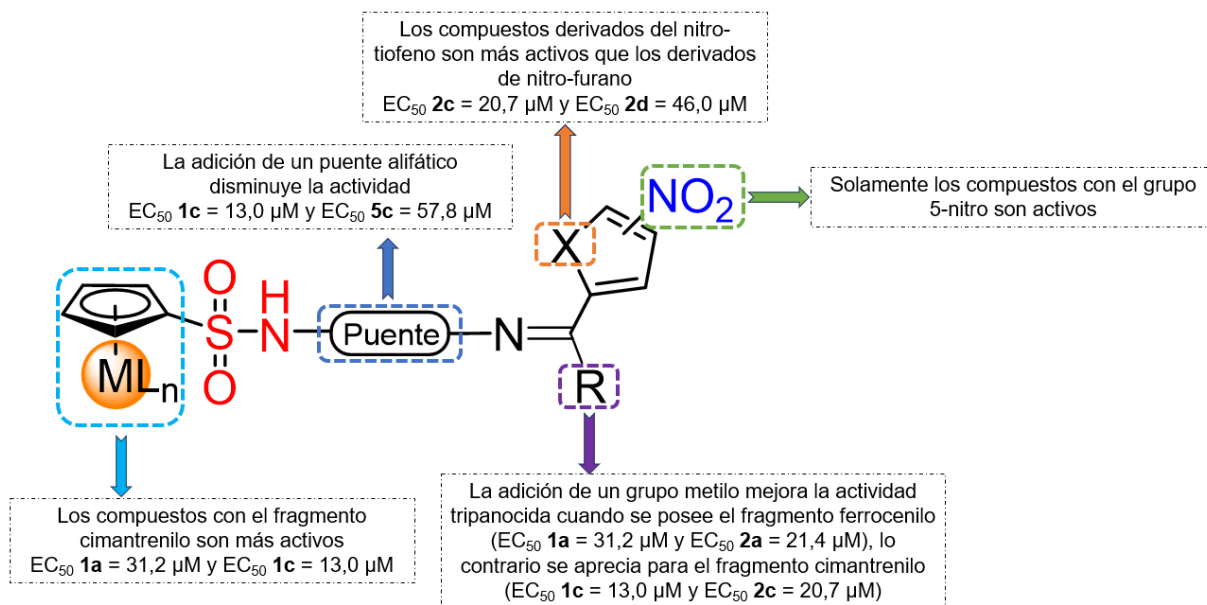




**Figura 5.2.** Relación de estructura actividad para *T. brucei* (tripomastigote).



**Figura 5.3.** Relación de estructura actividad para *T. cruzi* (epimastigote).



**Figura 5.4.** Relación de estructura actividad para *T. cruzi* (tripomastigote).

Cabe destacar que los resultados obtenidos para las sulfonilhidrazonas organometálicas **1a-b**, **2a-b**, **3a** y **4a** como potenciales agentes tripanocidas frente a *T. brucei* (Tripomastigote) y *T. cruzi* (epimastigote) fueron aceptados para ser publicados en *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, con el título de “*Ferrocene-based nitroheterocyclic sulfonylhydrazones: Design, synthesis, characterization and trypanocidal properties*” (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00775-023-02010-4>).

**Capítulo 6. Evaluación biológica de las nuevas bases de Schiff organometálicas como potenciales agentes anticancerígenos**

El cáncer se encuentra entre las enfermedades más predominantes de la década, con una de las tasas de mortalidad más altas. Se han establecido una gran variedad de factores que puede contribuir a la generación de cáncer. Además, se han descubierto muchas vías celulares/enzimáticas como dianas farmacológicas importantes para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, el desarrollo de resistencia en las células cancerosas a las terapias contra el cáncer disponibles es una preocupación creciente entre los investigadores, lo que requiere el descubrimiento de nuevas moléculas potentes con mayor actividad anticancerígena y menos resistencia. Actualmente, una variedad de potentes medicamentos contra el cáncer está disponibles, sin embargo, la mayoría de los medicamentos son citotóxicos no solo para las células cancerosas sino también para las células sanas, lo que resulta en el desarrollo de efectos secundarios graves de estos medicamentos [147].

En la presente tesis se llevaron a cabo estudios de evaluación biológica como potenciales agentes anticancerígenos de sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas derivados de ferroceno para dos líneas celulares de cáncer de pulmón (H1299 y A549). Los bioensayos se realizaron en una estadía de investigación realizada en el laboratorio de Farmacología y Fisiología Pulmonar del Instituto de Farmacología y Morfofisiología de la Universidad Austral de Chile, bajo la supervisión del Dr. Rodrigo López.

### **6.1. Evaluación biológica de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente) organometálicos en cáncer de pulmón**

Como se mencionó anteriormente en el Capítulo 2 el proceso de evaluación de la actividad antitumoral se realizó con el robot Opentrons, que disponía de una pipeta mono canal P300 GEN2, una pipeta de 8 canales P20 GEN2 y un módulo con filtro de tipo EPA. La evaluación se llevó a cabo en dos líneas celulares de

cáncer de pulmón (H1299 y A549). La obtención de los valores de  $EC_{50}$  se realizó mediante el método de la resazurina, que es metabolizada por las células vivas y reducida a resofurina. Esta última tiene carácter fluorescente y es medida a  $\lambda_{ex} = 590$  nm con una onda de excitación de  $\lambda_{em} = 560$  nm en el lector de placas Varioskan.

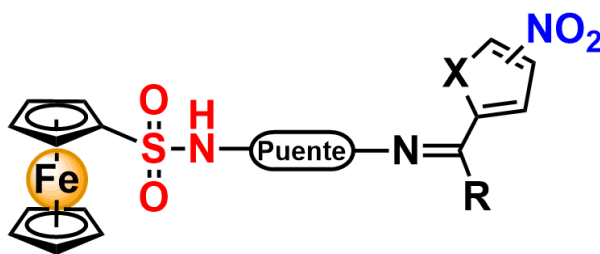
En primera instancia se evaluaron un set de 21 compuestos, correspondientes a ferrocenil iminas derivadas de los anillos bioactivos: nitro-heterocíclicos (**1a-b**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **5a-b** y **6a**), aquellos derivados de salicilaldehído/2-hidroxiacetofenona (**1f**, **2f**, **1h** y **2h**) y sistemas *N*-heterocíclicos (**1j**, **2j**, **1l**, **1n**, **2n** y **1o**) frente a las líneas celulares de cáncer de pulmón H1299 y A549. En este estudio también se incluyeron los precursores organometálicos **p1** y **p3**. Estos compuestos fueron evaluados entre una concentración de 0 a 500  $\mu$ M y se obtuvieron las gráficas de viabilidad celular (**Figuras A215-A220†**), donde los únicos que presentaron actividad fueron las sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas.

### **6.1.1. Evaluación de las sulfonilhidrazonas y sulfonil iminas nitro-heterocíclicas.**

La importancia de la actividad biológica de los compuestos con nitro-heterociclos es conocida, principalmente como potenciales agentes tripanocidas, lo cual fue observado en el Capítulo 5 y aunque tanto el cáncer como la enfermedad de Chagas tienen etiologías diferentes, comparten características metabólicas y fisiopatológicas como el metabolismo del glutatión, algunas vías de transducción de señales, mecanismos de invasión tisular y estrategias de evasión inmune. Así, la información obtenida de un *target* terapéutico en cualquiera de estos tipos celulares puede ser una herramienta útil para la investigación de fármacos en el otro [148]. Por esta razón, la serie de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil

iminas (con puente) nitro-heterocíclicas derivadas de ferroceno fueron evaluadas *in vitro* frente a las líneas celulares H1299 y A549. Se trazaron las curvas dosis-respuesta de viabilidad celular (%) frente a  $\text{Log}_{10}$  [compuesto] y se interpolaron los valores de  $\text{EC}_{50}$  (en  $\mu\text{M}$ ). Los valores de  $\text{EC}_{50}$  se proporcionan en la **Tabla 6.1**.

**Tabla 6.1.** Viabilidad celular de las líneas celulares H1299 y A549 contra los nuevas ferrocenil sulfonil hidrazonas y sulfonil iminas organometálicas derivadas de fragmentos nitro-heterocíclicos.



| Compuesto | X | Posición<br>-NO <sub>2</sub> | R               | Puente                              | H1299   | A549  |
|-----------|---|------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---|---|
|           |   |                              |                 |                                     | $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup> | $\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup> |
| <b>1a</b> | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 18,1 ± 1,03                                     | 49,2 ± 1,13                                     |
| <b>2a</b> | S | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 12,4 ± 1,07                                     | 50,8 ± 1,19                                     |
| <b>1b</b> | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 6,49 ± 1,06                                     | 26,7 ± 1,09                                     |
| <b>2b</b> | O | 5-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 14,5 ± 1,07                                     | 36,1 ± 1,10                                     |
| <b>3a</b> | S | 4-NO <sub>2</sub>            | H               | Sin puente                          | 71,8 ± 1,06                                     | 184,9 ± 1,08                                    |
| <b>4a</b> | S | 4-NO <sub>2</sub>            | CH <sub>3</sub> | Sin puente                          | 129,1 ± 1,06                                    | 215,4 ± 1,07                                    |
| <b>5a</b> | S | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 42,4 ± 1,06                                     | 93,1 ± 1,16                                     |
| <b>5b</b> | O | 5-NO <sub>2</sub>            | H               | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 50,8 ± 1,18                                     | 268,4 ± 1,15                                    |
| <b>6a</b> | S | 4-NO <sub>2</sub>            | H               | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 61,4 ± 1,40                                     | 150,6 ± 1,24                                    |

<sup>a</sup> $\text{EC}_{50}$ : concentración que inhibe el 50% del crecimiento. Los valores mostrados son el promedio de cuatro o más experimentos.

Al analizar los datos se pueden establecer varios aspectos generales:

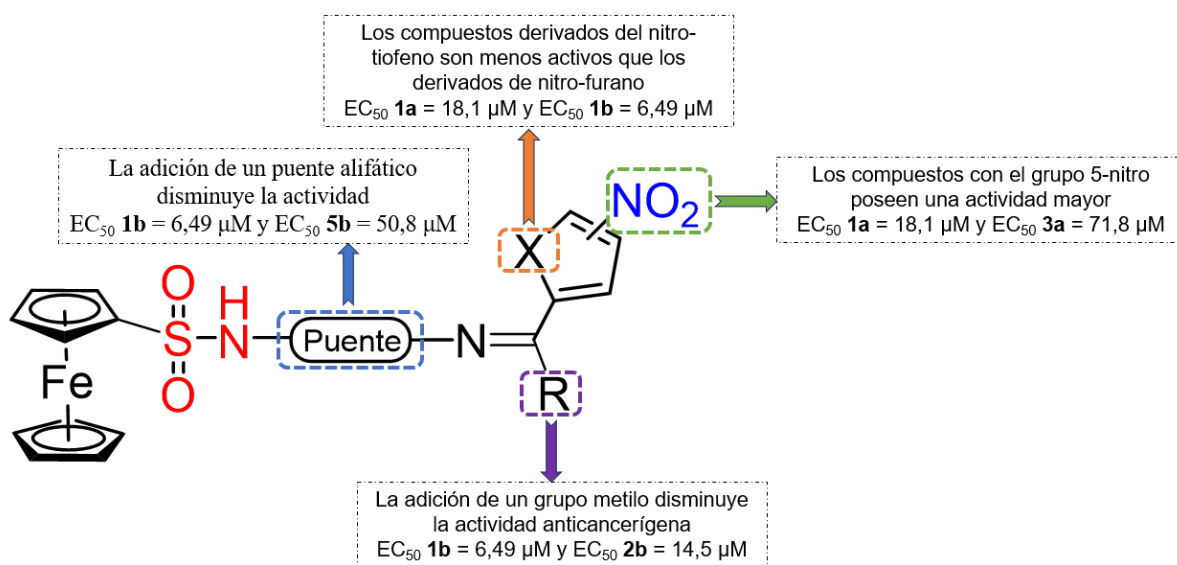
- i) La línea celular H1299 es más susceptible a este tipo de compuestos que la línea celular A549 (ej.  $\text{EC}_{50}$  **1b** = 6,49  $\mu\text{M}$  para H1299 y  $\text{EC}_{50}$  **1b**

= 26,7  $\mu\text{M}$  para A549). Una de las razones es que la línea celular H1299 es más sensible a diferentes compuestos que la línea celular A549.

- ii) Se aprecia que la adición del grupo metilo en el carbono imínico disminuye su actividad anticancerígena (ej.  $\text{EC}_{50}$  **3a** = 71,8  $\mu\text{M}$  y  $\text{EC}_{50}$  **4a** = 129,1  $\mu\text{M}$  para H1299). Esto se puede correlacionar con la dificultad de reducción del grupo nitro al observar el potencial de reducción del grupo  $-\text{NO}_2$ , esto debido a que uno de los posibles mecanismos de acción es el estrés oxidativo generado por el anión nitro radical.
- iii) Otro factor que disminuye la actividad es el cambio en la posición del grupo  $-\text{NO}_2$ , ya que los compuestos 4-nitro tienen una menor actividad anticancerígena (ej.  $\text{EC}_{50}$  **2a** = 12,4  $\mu\text{M}$  y  $\text{EC}_{50}$  **4a** = 129,1  $\mu\text{M}$  para H1299). Esto al igual que lo anterior se puede correlacionar con el potencial de reducción del grupo nitro que al ser más anódico favorece la reducción del grupo  $-\text{NO}_2$  y la mejor estabilización del radical anión nitro ( $-\text{NO}_2^{\cdot-}$ ) [21] cuando el grupo nitro se encuentra ubicado en la posición 5 del anillo heterocíclico.
- iv) Al comparar los compuestos con estructuras similares para la línea celular A549 con diferentes heteroátomos se ve una disminución de la actividad de los derivados de nitro-tiofeno, esto se observa para el par **1a** y **1b** con un  $\text{EC}_{50}$  = 49,2  $\mu\text{M}$  y 29,7  $\mu\text{M}$  para A549, respectivamente.
- v) Finalmente, la adición del puente alifático genera una disminución de la actividad anticancerígena. Esto queda de manifiesto al comparar el par **1b** y **5b** donde el compuesto **1b** es de 8 a 10 veces (dependiendo

de la línea celular) más activo que el compuesto **5b** ( $EC_{50}$  **1b** = 6,49  $\mu$ M para H1299 y  $EC_{50}$  **1b** = 49,2  $\mu$ M para A549;  $EC_{50}$  **5b** = 50,8  $\mu$ M para H1299 y  $EC_{50}$  **1b** = 268,4  $\mu$ M para A549). Cabe recalcar que todos los compuestos están en una escala  $\mu$ M, destacándose el compuesto **1b**, el cual posee un  $EC_{50}$  de 6,49  $\mu$ M para H1299 y de 26,7  $\mu$ M, para A549.

Finalmente, con todos los datos obtenidos se propone de manera general una relación estructura-actividad como agentes anticancerígenos, lo que se presenta en la **Figura 6.1**.



**Figura 6.1.** Relación de estructura actividad como agentes anticancerígenos.

Cabe mencionar, que sólo se evaluaron los compuestos con el fragmento ferrocenilo, ya que en el momento de la pasantía no se disponía de los derivados de cimantreno por dificultades sintéticas que luego se subsanaron.



**Capítulo 7. Evaluación biológica de nuevos  
compuestos organometálicos como potenciales  
inhibidores de la anhidrasa carbónica**

Muchas de las isoformas de anhidrasa carbónica son conocidas como *targets* farmacológicos para el tratamiento de una variedad de trastornos, incluidos glaucoma, epilepsia, obesidad, reumatismo y cáncer, entre otros. Por lo tanto, como se mencionó en el capítulo introductorio la cualidad de que los inhibidores de AC puedan tener tantas aplicaciones en distintas patologías se debe a que diferentes isoformas están presentes en varios tejidos/órganos donde juegan diversas funciones fisiológicas, y su desregulación o sobreexpresión puede conducir a tales consecuencias patológicas. Durante un largo período, la falta de inhibidores selectivos de isoformas para muchas de las isoformas de AC fue perjudicial para el descubrimiento de nuevas aplicaciones farmacológicas para estos agentes. Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado una gran variedad de compuestos, principalmente orgánicos, que han logrado mejorar la selectividad y por ende la aplicabilidad para una enfermedad determinada.

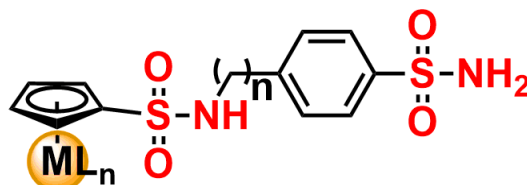
Dentro de las isoformas que generan gran interés están las hAC IX y XII, ya que estas isoformas se sobre-expresan en tumores hipóxicos. Por otro lado, las isoformas hAC I y II son muy abundantes en la mayoría de los tejidos como esófago, colon, páncreas y ojo para el caso de hAC I y en tejido renal, cardiaco, hepático, sistema nervioso central, así como en el epitelio ciliar ocular, oído interno y mucosa nasal para hAC II. Debido a esto se pueden correlacionar con diferentes enfermedades tales como, problemas gastrointestinales, glaucoma, cáncer entre otros. Siendo de interés evaluar los compuestos en esas isoformas hAC I, II, IX y XII.

En primera instancia se evaluaron un set de 29 compuestos, correspondientes a las bases de Schiff organometálicas derivadas de ferrocenilo y algunas de cimantrenilo. Los compuestos seleccionados fueron los precursores organometálicos **p1**, **p2**, **p3** y **p4**, los compuestos con nitro-heterocíclicos **1a-d**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **5a-b**, **6a** y **3c**, los compuestos derivados de salicilaldehído y 2-

hidroxiacetofenona **1f-i**, **2f**, y **2h** y los compuestos con sistemas *N*-heterociclos **1j-n**, **2j**, **2n** y **1o**. Estos ensayos fueron realizados en una estadía de investigación en el *Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy*, bajo la supervisión del Dr. Claudiu T. Supuran. Todos los compuestos fueron evaluados en cuatro isoformas hAC, se incluyeron dos isoformas citosólicas humanas (hAC I y II) y dos isoformas transmembrana sobrepresadas en células cancerígenas (hAC IX y XII). Los datos fueron extraídos desde el ensayo hidratación CO<sub>2</sub> de flujo interrumpido, obteniendo las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) las cuales describen la afinidad del complejo con el sitio activo de la enzima AC (a menor valor de K<sub>i</sub>, mayor afinidad con el sitio activo). Estos valores se compararon con la droga control acetazolamida (AAZ). Lamentablemente, ninguno de los compuestos fueron activos presentando valores K<sub>i</sub> mayores a 100.000 para la mayoría de los casos (**Tabla A49†**), esta actividad fue relacionada a que el fragmento sulfonamida no es terminal haciendo que los compuestos tengan poca afinidad e interacción directa con el Zn<sup>2+</sup> del sitio activo [64].

Debido a los resultados descritos se planificó el diseño racional de nuevas sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas, las cuales poseen una sulfonamida terminal. Esto con el fin de mejorar la inhibición de anhidrasa carbónica, obteniéndose 4 compuestos (**S1a**, **S2a**, **S1b** y **S2b**) activos para las 4 isoformas antes descritas. Los resultados se muestran en la **Tabla 7.1**.

**Tabla 7.1.** Inhibición de los compuestos **S1a**, **S2a**, **S1b** y **S2b** para la AC en sus isoformas hAC I, II, IX y XII, frente a la droga control acetazolamida (AAZ), realizado por el ensayo hidratación de CO<sub>2</sub> de flujo interrumpido.



|            |                          | K <sub>i</sub> (nM) <sup>a</sup> |        |        |        |         |
|------------|--------------------------|----------------------------------|--------|--------|--------|---------|
|            | Fragmento organometálico | n                                | hAC I  | hAC II | hAC IX | hAC XII |
| <b>S1a</b> | Ferrocenilo              | 1                                | 204,07 | 7,3    | 18,7   | 31,0    |
| <b>S2a</b> | Ferrocenilo              | 2                                | 75,2   | 5,8    | 8,4    | 22,9    |
| <b>S1b</b> | Cimantrenilo             | 1                                | 98,4   | 12,4   | 41,0   | 86,4    |
| <b>S2b</b> | Cimantrenilo             | 2                                | 170,6  | 45,2   | 62,5   | 14,8    |
| <b>AAZ</b> | -                        | -                                | 250,0  | 12,5   | 25,0   | 5,7     |

<sup>a</sup> Promedio de 3 ensayos diferentes, mediante una técnica de flujo detenido (los errores estuvieron en el rango de  $\pm$  5-10 % de los valores informados).

En primer lugar, es importante mencionar que todos los complejos medidos resultaron ser activos en el rango nanomolar (nM) para inhibir las distintas isoformas de la enzima anhidrasa carbónica. Con respecto al análisis de los resultados se pueden establecer algunas relaciones dependiendo de la isoforma estudiada. Al observar los valores de K<sub>i</sub> para las isoformas hAC I, II, IX y XII el compuesto con un espaciador mayor -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y fragmento ferrocenilo **S2a** posee una mayor afinidad (K<sub>i</sub> = 74,2 nM (hAC I); 5,8 nM (hAC II); 8,4 nM (hAC IX) y 22,9 nM (hAC XII)). Estos resultados contrastan con los valores registrados al modificar el fragmento organometálico por cimantrenilo, donde el compuesto **S1b** con un espaciador -CH<sub>2</sub>- es más activo, exceptuando la isoforma hACXII (K<sub>i</sub> = 170,6 nM (hAC I); 45,2 nM (hAC II), 62,5 nM (hAC IX) y 14,8 (hAC XII)). Por otro lado, al comparar los valores de K<sub>i</sub> con respecto al medicamento de control se establece que todos los compuestos tuvieron mayor afinidad para la isoforma

hAC I, donde el compuesto **S2a** ( $K_i = 75,2$  nM) es 3 veces más activo que la acetazolamida ( $K_i = 250,0$  nM). En el caso de la isoforma hAC II y hAC IX solamente los compuestos con fragmento ferrocenilo poseen mayor afinidad que el medicamento de control, donde destaca el compuesto **S2a** ( $K_i = 5,8$  nM (hAC II);  $8,4$  nM (hAC IX)), el cual es 2 a 3 veces más activo que la acetazolamida ( $K_i = 12,5$  nM (hAC II);  $25,0$  nM (hAC IX)). Finalmente, ninguno de los compuestos fue más activo que el medicamento de control en la isoforma hAC XII, aunque el compuesto con mayor afinidad para esta isoforma fue el **S2b** con un valor de  $K_i$  de  $14,8$  nM.

## Conclusiones

- 1) La reacción de sustitución nucleofílica de los cloruros de sulfonilo organometálicos con hidrazina, etilendiamina y *p*-fenilendiamina, permitió obtener los precursores organometálicos del tipo  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-NH}_2)\text{ML}_n]$  y  $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH-puente-NH}_2)\text{ML}_n]$  (donde  $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ ,  $\text{Mn}(\text{CO})_3$ ; puente =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ) (**p1-5**).
- 2) Se aislaron las bases de Schiff organometálicas mediante la reacción de condensación de los aldehídos o cetonas orgánicas con los precursores organometálicos **p1-5**. Los compuestos fueron divididos en familias de sulfonilhidrazonas (sin puente) y sulfonil iminas (con puente alifático) del tipo nitro-heterocíclicas (**1a-d**, **2a-d**, **3a**, **4a**, **3c**, **4c**, **5a-c**, **6a** y **6c**), aquellas derivadas de salicilaldehído/2-hidroxiacetofenona (**1f-i**, **2f** y **2h**) y sistemas *N*-heterocíclicos (**1j-o**, **2j** y **2n**), con buenos rendimientos (60-80%). Además, en todos los casos los productos de condensación adoptan una configuración *E* en torno al enlace imínico, esto fue ratificado con las estructuras cristalinas obtenidas.
- 3) Se estudio el electroquímico mediante voltametría cíclica de los compuestos nitrados (**1a-d**, **2a-d**, **3a**, **4a**, **3c**, **4c**, **5a-c**, **6a** y **6c**) permitió determinar los potenciales de reducción ( $E_{\text{pic}}$ ) del grupo  $-\text{NO}_2$  y sus posibles mecanismos de reducción. Además, se observaron los efectos electrónicos contrarios del fragmento ferrocenilo y cimatrenilo, los que causaron en algunos casos un potencial de reducción más anódico, facilitando la reducción del grupo nitro. Así mismo, la adición del puente alifático disminuye la comunicación electrónica entre el fragmento organometálico y el grupo imínico, lo cual se evidencia por los

desplazamientos químicos registrados mediante  $^{13}\text{C}$ -RMN para el grupo imínico (**1a** ( $\delta$  138,8) y **5a** ( $\delta$  155,8)).

- 4) La evaluación tripanocida *in vitro* de las bases de Schiff organometálicas nitro-heterocíclicas frente a *T. cruzi* y *T. brucei*, dan cuenta en aspectos generales que este tipo de compuestos poseen una buena actividad tripanocida contra ambas especies de parásitos exhibieron un mayor nivel de potencia contra *T. brucei* que contra *T. cruzi*. Cabe señalar que el compuesto **1a** tiene una mayor capacidad anti-*T. brucei* que el profármaco de control nifurtimox, aunque no se correlaciona con una alta selectividad. Además, las evaluaciones de la susceptibilidad de *T. brucei* mostraron que los derivados de los compuestos 5-nitro-heterocíclicos (**1a-b** y **2a-b**) eran sustratos para TbNTR1 en el parásito. Por otro lado, los compuestos más destacados frente a *T. cruzi* (epimastigotes) son **1c** y **1d**, presentando actividad similar a la droga de control Nfx ( $\text{EC}_{50}$  **1c** = 13,0  $\mu\text{M}$  y  $\text{EC}_{50}$  **1d** = 14,2  $\mu\text{M}$ ), y sumado a lo anterior, el compuesto **1c** presenta la misma selectividad de que droga de control (**SI** = 19).
- 5) Con respecto a la actividad biológica frente a líneas celulares de cáncer de pulmón (H1299 y A549) sólo fue posible evaluar aquellas iminas derivadas del grupo ferrocenilo. Bajo esta mirada, sólo las bases de Schiff con fragmento nitro-heterociclo fueron activas de alta a moderada, destacándose el compuesto **1b** con un  $\text{EC}_{50}$  = 6,49  $\mu\text{M}$ . Esto fue corroborado mediante las gráficas de viabilidad celular donde todos los compuestos con otros fragmentos bioactivos poseen una actividad baja o nula.
- 6) Las bases de Schiff organometálicas fueron evaluadas como inhibidores de la anhidrasa carbónica frente a las isoformas hAC I, hAC II, hAC IX y hAC XII, en este sentido los compuestos fueron catalogados como

inactivos al presentar valores de  $K_i$  mayores a 100.000, en la mayoría de los casos. Lo anterior indicaría que estos compuestos tienen poca afinidad con el sitio activo, esto es debido a que la sulfonamida no es terminal y esta no puede interactuar directamente con  $Zn^{2+}$  presente en el sitio activo.

- 7) Debido a los resultados negativos de las bases de Schiff organometálicas frente a la anhidrasa, se logró diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de 4 compuestos mediante reacciones de sustitución del cloruro de sulfonilo organometálico y la respectiva amino sulfonamida (**S1a-b**, **S2a-b**), obteniéndose rendimientos de bajos (**S1a** = 25%; **S2a** = 30%) a moderados (**S1b** = 45%; **S2b** = 49%). Estos compuestos fueron activos frente a las cuatro isoformas, destacándose los derivados **S1a** y **S2a**, que presentan una inhibición mayor que el fármaco control para las isoformas hCA II y hCA IX ( $K_i$  = 7,3 nM y 5,8 nM, respectivamente) y se comportan como inhibiciones selectivas de la isoforma hCA II.



## Bibliografía

- 1 Orvig C, Abrams MJ (1999) Chemical Reviews 99:2201-2204
- 2 Mjos KD, Orvig C (2014) Chemical Reviews 114:4540-4563
- 3 Barry NPE, Sadler PJ (2013) Chem Commun 49:5106-5131
- 4 Boros E, Dyson PJ, Gasser G (2020) Chem 6:41-60
- 5 Seidl M, Balázs G, Scheer M (2019) Chemical Reviews 119:8406-8434
- 6 Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH (1969) Nature 222:385-386
- 7 Dasari S, Bernard Tchounwou P (2014) European Journal of Pharmacology 740:364-378
- 8 Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, Chicca M, Simoni E, Olivetto E, Lelli G, Martini A (2013) Oncol Rep 29:1285-1292
- 9 Kelland L (2007) Nature Reviews Cancer 7:573-584
- 10 Aldossary SA (2019) Biomed Pharmacol J 12(1):7-15
- 11 Jaouen G (2006) Bioorganometallics: Biomolecules, labeling, medicine. Wiley,
- 12 Gasser G, Metzler-Nolte N (2012) Current Opinion in Chemical Biology 16:84-91
- 13 Albada B, Metzler-Nolte N (2016) Chemical Reviews 116:11797-11839
- 14 Brown RW, Hyland CJT (2015) MedChemComm 6:1230-1243
- 15 Hartinger CG, Metzler-Nolte N, Dyson PJ (2012) Organometallics 31:5677-5685
- 16 WHO (2022) Neglected tropical diseases [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_2) Accessed Sept 20 2022
- 17 WHO (2022) Chagas disease (american trypanosomiasis) <https://www.who.int/chagas/en/> Accessed Sept 29 2022
- 18 WHO (2022) Trypanosomiasis, human african (sleeping sickness) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)) Accessed Sept 29 2022
- 19 Cavalli A, Bolognesi ML (2009) J Med Chem 52:7339-7359
- 20 Patterson S, Wyllie S (2014) Trends Parasitol 30:289-298
- 21 Wilkinson SR, Kelly JM (2009) Expert Reviews in Molecular Medicine 11:e31

- 22 Wyllie S, Patterson S, Fairlamb AH (2013) *Antimicrob Agents Chemother* 57:901-906
- 23 Hall BS, Bot C, Wilkinson SR (2011) *J Biol Chem* 286:13088-13095
- 24 Hall BS, Wilkinson SR (2012) *Antimicrob Agents Chemother* 56:115-123
- 25 Fersing C, Boudot C, Castera-Ducros C, Pinault E, Hutter S, Paoli-Lombardo R, Primas N, Pedron J, Seguy L, Bourgeade-Delmas S, Sournia-Saquet A, Stigliani JL, Brossas JY, Paris L, Valentin A, Wyllie S, Fairlamb AH, Boutet-Robinet E, Corvaisier S, Since M, Malzert-Freon A, Destere A, Mazier D, Rathelot P, Courtioux B, Azas N, Verhaeghe P, Vanelle P (2020) *Eur J Med Chem* 202:15
- 26 Mello F, Quaresma B, Pitombeira MCR, de Brito MA, Farias PP, de Castro SL, Salomao K, de Carvalho AS, de Paula JIO, Nascimento SD, Cupello MP, Paes MC, Boechat N, Felzenszwalb I (2020) *Eur J Med Chem* 186:15
- 27 Almeida TC, Ribeiro LHG, dos Santos LBF, da Silva CM, Branquinho RT, de Lana M, Gadelha FR, de Fatima A (2018) *Biomed Pharmacother* 108:1703-1711
- 28 de Souza TB, Caldas IS, Paula FR, Rodrigues CC, Carvalho DT, Dias DF (2020) *Chem Biol Drug Des* 95:124-129
- 29 Machado I, Fernández S, Becco L, Garat B, Gancheff JS, Rey A, Gambino D (2014) *J Coord Chem* 67:1835-1850
- 30 Rodríguez Arce E, Machado I, Rodríguez B, Lapier M, Zúñiga MC, Maya JD, Olea Azar C, Otero L, Gambino D (2017) *Journal of Inorganic Biochemistry* 170:125-133
- 31 Fernandez M, Arce ER, Sarniguet C, Morais TS, Tomaz AI, Azar CO, Figueroa R, Maya JD, Medeiros A, Comini M, Garcia MH, Otero L, Gambino D (2015) *Journal of Inorganic Biochemistry* 153:306-314
- 32 Arce ER, Putzu E, Lapier M, Maya JD, Azar CO, Echeverria GA, Piro OE, Medeiros A, Sardi F, Comini M, Risi G, Salinas G, Correia I, Pessoa JC, Otero L, Gambino D (2019) *Dalton Trans* 48:7644-7658
- 33 Gambino D, Otero L (2022) *Frontiers in Chemistry* 9

- 34 Arancibia R, Klahn AH, Buono-Core GE, Gutierrez-Puebla E, Monge A, Medina ME, Olea-Azar C, Maya JD, Godoy F (2011) *Journal of Organometallic Chemistry* 696:3238-3244
- 35 Arancibia R, Klahn AH, Buono-Core GE, Contreras D, Barriga G, Olea-Azar C, Lapier M, Maya JD, Ibanez A, Garland MT (2013) *Journal of Organometallic Chemistry* 743:49-54
- 36 Echeverria C, Romero V, Arancibia R, Klahn H, Montorfano I, Armisen R, Borgna V, Simon F, Ramirez-Tagle R (2016) *Biometals* 29:743-749
- 37 Toro P, Suazo C, Acuña A, Fuentealba M, Artigas V, Arancibia R, Olea-Azar C, Moncada M, Wilkinson S, Klahn AH (2018) *Journal of Organometallic Chemistry* 862:13-21
- 38 Toro PM, Oyarzo J, Arancibia R, Wilkinson S, Artigas V, Fuentealba M, Moncada-Basualto M, Olea-Azar C, Vega A, Hugo Klahn A (2021) *Polyhedron* 193:114872
- 39 Gomez J, Klahn AH, Fuentealba M, Sierra D, Olea-Azar C, Maya JD, Medina ME (2017) *Journal of Organometallic Chemistry* 839:108-115
- 40 Gomez J, Klahn AH, Fuentealba M, Sierra D, Olea-Azar C, Medina ME (2015) *Inorganic Chemistry Communications* 61:204-206
- 41 Toro PM, Peralta F, Oyarzo J, Wilkinson SR, Zavala M, Arancibia R, Moncada-Basualto M, Brito I, Cisterna J, Klahn AH, López C (2021) *Journal of Inorganic Biochemistry* 219:111428
- 42 Williamson J, Scott-Finnigan TJ (1978) *Antimicrob Agents Chemother* 13:735-744
- 43 Iniguez E, Sánchez A, Vasquez MA, Martínez A, Olivas J, Sattler A, Sánchez-Delgado RA, Maldonado RA (2013) *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 18:779-790
- 44 Martínez A, Carreon T, Iniguez E, Anzellotti A, Sánchez A, Tyan M, Sattler A, Herrera L, Maldonado RA, Sánchez-Delgado RA (2012) *J Med Chem* 55:3867-3877

- 45 WHO (2023) Cancer <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>  
Accessed Feb 29 2023
- 46 Gasser G, Ott I, Metzler-Nolte N (2011) *J Med Chem* 54:3-25
- 47 Abeysinghe PM, Harding MM (2007) *Dalton Trans*, doi  
10.1039/B707440A:3474-3482
- 48 Caruso F, Rossi M (2004) *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 4:49-60
- 49 Sanna D, Serra M, Ugone V, Manca L, Pirastru M, Buglyó P, Bíró L, Micera G,  
Garribba E (2016) *Metallomics* 8:532-541
- 50 Ting T-C, Chang M-Y, Hsu T-Y, Wang W-P, Hsieh Y-J, Chang C-J (2018)  
*Metallomics* 10:1099-1106
- 51 Waern JB, Dillon CT, Harding MM (2005) *J Med Chem* 48:2093-2099
- 52 Kröger N, Kleeberg UR, Mross K, Edler L, Hossfeld DK (2000) *Oncology  
Research and Treatment* 23:60-62
- 53 Lümnen G, Sperling H, Luboldt H, Otto T, Rübber H (1998) *Cancer  
Chemotherapy and Pharmacology* 42:415-417
- 54 Jaouen G, Vessières A, Top S (2015) *Chemical Society Reviews* 44:8802-8817
- 55 Pigeon P, Top S, Vessières A, Huché M, Hillard EA, Salomon E, Jaouen G (2005)  
*J Med Chem* 48:2814-2821
- 56 Iqbal MS, Khan AH, Saeed M, Sher M (2012) *Arzneimittelforschung* 62:487-489
- 57 Ferraroni M, Angeli A, Pinteala M, Supuran CT (2022) *J Mol Struct* 1268:133672
- 58 Cady R, Schreiber C (2006) *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7:1503-1514
- 59 El-Badry M, Fetih G (2011) *Journal of Drug Delivery Science and Technology*  
21:201-206
- 60 Abdoli M, Bozdog M, Angeli A, Supuran CT (2018) *Metabolites* 8:37
- 61 Salerno S, Barresi E, Amendola G, Berrino E, Milite C, Marini AM, Da Settimo  
F, Novellino E, Supuran CT, Cosconati S, Taliani S (2018) *J Med Chem* 61:5765-  
5770
- 62 Lionetto MG, Caricato R, Giordano ME, Schettino T (2016) *Int J Mol Sci* 17:127
- 63 Supuran CT (2018) *Metabolites* 8:25

- 64 Supuran CT (2008) *Nat Rev Drug Discov* 7:168-181
- 65 La Regina G, Puxeddu M, Nalli M, Vullo D, Gratteri P, Supuran CT, Nocentini A, Silvestri R (2020) *ACS Med Chem Lett* 11:633-637
- 66 Aspatwar A, Parvathaneni NK, Barker H, Anduran E, Supuran CT, Dubois L, Lambin P, Parkkila S, Winum J-Y (2020) *J Enzym Inhib Med Chem* 35:109-117
- 67 Mann T, Keilin D (1940) *Nature* 146:164-165
- 68 Fernandes TB, Cunha MR, Sakata RP, Candido TM, Baby AR, Tavares MT, Barbosa EG, Almeida WP, Parise-Filho R (2017) *Arch Pharm* 350:1700163
- 69 Bua S, Lucarini L, Micheli L, Menicatti M, Bartolucci G, Selleri S, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Masini E, Carta F, Gratteri P, Nocentini A, Supuran CT (2020) *J Med Chem* 63:2325-2342
- 70 Ceruso M, Carta F, Osman SM, Alothman Z, Monti SM, Supuran CT (2015) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23:4181-4187
- 71 Bozdog M, Carta F, Ceruso M, Ferraroni M, McDonald PC, Dedhar S, Supuran CT (2018) *J Med Chem* 61:6328-6338
- 72 Carroux CJ, Rankin GM, Moeker J, Bornaghi LF, Katneni K, Morizzi J, Charman SA, Vullo D, Supuran CT, Poulsen S-A (2013) *J Med Chem* 56:9623-9634
- 73 Meleddu R, Distinto S, Cottiglia F, Angius R, Gaspari M, Taverna D, Melis C, Angeli A, Bianco G, Deplano S, Fois B, Del Prete S, Capasso C, Alcaro S, Ortuso F, Yanez M, Supuran CT, Maccioni E (2018) *ACS Med Chem Lett* 9:1045-1050
- 74 Bonardi A, Vermelho AB, da Silva Cardoso V, de Souza Pereira MC, da Silva Lara L, Selleri S, Gratteri P, Supuran CT, Nocentini A (2019) *ACS Med Chem Lett* 10:413-418
- 75 Vermelho AB, Capaci GR, Rodrigues IA, Cardoso VS, Mazotto AM, Supuran CT (2017) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25:1543-1555
- 76 Almendras I, Huentupil Y, Novoa N, Roussel P, Melis DR, Smith GS, Arancibia R (2019) *Inorg Chim Acta* 496:119050
- 77 Bricchet J, Arancibia R, Berrino E, Supuran CT (2020) *J Enzym Inhib Med Chem* 35:622-628

- 78 Can D, Spingler B, Schmutz P, Mendes F, Raposinho P, Fernandes C, Carta F, Innocenti A, Santos I, Supuran CT, Alberto R (2012) *Angewandte Chemie International Edition* 51:3354-3357
- 79 Concha C, Quintana C, Klahn AH, Artigas V, Fuentealba M, Biot C, Halloum I, Kremer L, López R, Romanos J, Huentupil Y, Arancibia R (2017) *Polyhedron* 131:40-45
- 80 Huentupil Y, Peña L, Novoa N, Berrino E, Arancibia R, Supuran CT (2019) *J Enzym Inhib Med Chem* 34:451-458
- 81 Quintana C, Silva G, Klahn AH, Artigas V, Fuentealba M, Biot C, Halloum I, Kremer L, Novoa N, Arancibia R (2017) *Polyhedron* 134:166-172
- 82 Salmon AJ, Williams ML, Hofmann A, Poulsen S-A (2012) *Chem Commun* 48:2328-2330
- 83 Salmon AJ, Williams ML, Wu QK, Morizzi J, Gregg D, Charman SA, Vullo D, Supuran CT, Poulsen S-A (2012) *J Med Chem* 55:5506-5517
- 84 Asif M (2016).
- 85 Chen C, Anselment TMJ, Fröhlich R, Rieger B, Kehr G, Erker G (2011) *Organometallics* 30:5248-5257
- 86 Homann-Müller T, Rieger E, Alkan A, Wurm FR (2016) *Polym Chem* 7:5501-5506
- 87 Cais M, Kozikowski J (1960) *Journal of the American Chemical Society* 82:5667-5670
- 88 Huentupil Y, Chung P, Novoa N, Arancibia R, Roussel P, Oyarzo J, Klahn AH, Silva C, Calvis C, Messeguer R, Bosque R, López C (2020) *Dalton Trans* 49:12249-12265
- 89 Fabrichnyi BP, Kostrova SM, Gromova GP, Gol'dfarb YL (1973) *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 9:1341-1344
- 90 Baliani A, Peal V, Gros L, Brun R, Kaiser M, Barrett MP, Gilbert IH (2009) *Org Biomol Chem* 7:1154-1166
- 91 Goda H, Sato M, Ihara H, Hirayama C (1992) *Synthesis* 1992:849-851

- 92 Leonard J, Lygo B, Procter G (2013) *Advanced practical organic chemistry*, third edition. Taylor & Francis,
- 93 Krause L, Herbst-Irmer R, Sheldrick GM, Stalke D (2015) *J Appl Crystallogr* 48:3-10
- 94 Palatinus L, Chapuis G (2007) *J Appl Crystallogr* 40:786-790
- 95 Sheldrick G (2015) *Acta Crystallographica Section C* 71:3-8
- 96 Dolomanov OV, Bourhis LJ, Gildea RJ, Howard JAK, Puschmann H (2009) *J Appl Crystallogr* 42:339-341
- 97 Kendall G, Wilderspin AF, Ashall F, Miles MA, Kelly JM (1990) *Embo j* 9:2751-2758
- 98 Lewis MD, Francisco AF, Taylor MC, Burrell-Saward H, McLatchie AP, Miles MA, Kelly JM (2014) *Cell Microbiol* 16:1285-1300
- 99 Hirumi H, Hirumi K (1989) *J Parasitol* 75:985-989
- 100 Khalifah RG (1971) *J Biol Chem* 246:2561-2573
- 101 Akocak S, Lolak N, Bua S, Supuran CT (2018) *J Enzym Inhib Med Chem* 33:1575-1580
- 102 Angeli A, Carta F, Nocentini A, Winum J-Y, Zalubovskis R, Onnis V, Eldehna WM, Capasso C, Carradori S, Donald WA, Dedhar S, Supuran CT (2021) *Biophysical Journal* 120:178-181
- 103 Bua S, Bozdog M, Del Prete S, Carta F, Donald WA, Capasso C, Supuran CT (2018) *J Enzym Inhib Med Chem* 33:707-713
- 104 Nocentini A, Bonardi A, Gratteri P, Cerra B, Gioiello A, Supuran CT (2018) *J Enzym Inhib Med Chem* 33:1453-1459
- 105 Nocentini A, Carta F, Tanc M, Selleri S, Supuran CT, Bazzicalupi C, Gratteri P (2018) *Chemistry – A European Journal* 24:7840-7844
- 106 Pustenko A, Nocentini A, Gratteri P, Bonardi A, Vozny I, Žalubovskis R, Supuran CT (2020) *J Enzym Inhib Med Chem* 35:1011-1020
- 107 Chanawanno K, Blesener TS, Schrage BR, Nemykin VN, Herrick RS, Ziegler CJ (2018) *J Organomet Chem* 870:121-129

- 108 Chanawanno K, Holstrom C, Crandall LA, Dodge H, Nemykin VN, Herrick RS, Ziegler CJ (2016) *Dalton Trans* 45:14320-14326
- 109 Chanawanno K, Holstrom C, Nemykin VN, Herrick RS, Ziegler CJ (2016) *ChemistrySelect* 1:6438-6441
- 110 Abdel-Maksoud MS, Kim M-R, El-Gamal MI, Gamal El-Din MM, Tae J, Choi HS, Lee K-T, Yoo KH, Oh C-H (2015) *Eur J Med Chem* 95:453-463
- 111 Barron BJ, Wong WT, Chiu P, Hii KK (2016) *Acs Catalysis* 6:4189-4194
- 112 Zhao X, Zhang L, Li T, Liu G, Wang H, Lu K (2014) *Chem Commun* 50:13121-13123
- 113 Chen K, Chen W, Han B, Chen W, Liu M, Wu H (2020) *Organic Letters* 22:1841-1845
- 114 Chen L, Huang G-L, Lü M-H, Zhang Y-X, Xu J, Bai S-P (2020) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 28:115596
- 115 Jain MR, Shetty S, Chakrabarti G, Pandya V, Sharma A, Parmar B, Srivastava S, Raviya M, Soni H, Patel PR (2008) *Eur J Med Chem* 43:880-884
- 116 Waddell L J N, Henry M C, Mostafa M A B, Sutherland A (2022) *Synthesis* 54:4551-4560
- 117 Cârlescu I, Scutaru D, Hurduc N, Cătănescu O, Chien L-C (2005) *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 439:107/[1973]-1123/[1989]
- 118 Zhang S-l, Zhao B-l, Su Z-h, Xia X-y, Zhang Y (2009) *Acta Crystallographica Section E* 65:o1452
- 119 Özbek N, Alyar S, Alyar H, Şahin E, Karacan N (2013) *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 108:123-132
- 120 Semenčić MČ, Kodrin I, Molčanov K, Kovačević M, Rapić V (2022) *Heliyon* 8
- 121 Hameed A, al-Rashida M, Uroos M, Abid Ali S, Khan KM (2017) *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 27:63-79
- 122 Ramhari M, Pooja M, Anita K, Naveen S, Nighat F (2023) In: A. Takashiro (ed) *Schiff base in organic, inorganic and physical chemistry*. IntechOpen, Rijeka, pp. Ch. 4

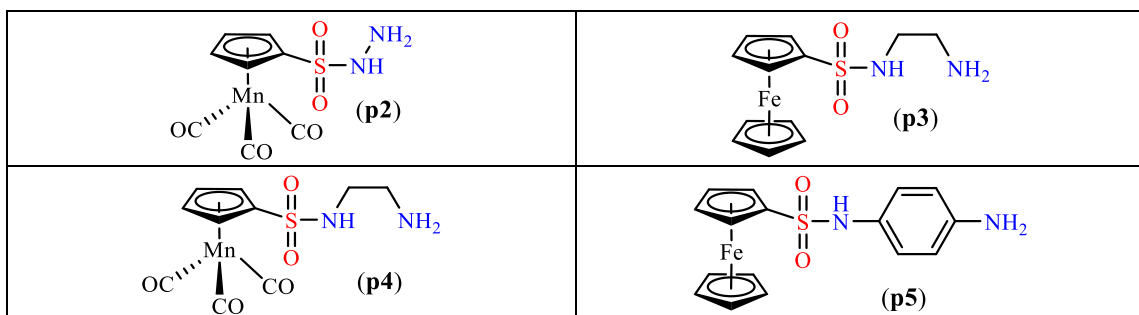


- 123 Kanwal A, Parveen B, Ashraf R, Haider N, Ali KG (2022) *J Coord Chem* 75:2533-2556
- 124 Arancibia R, Klahn AH, Lapier M, Maya JD, Ibañez A, Garland MT, Carrère-Kremer S, Kremer L, Biot C (2014) *Journal of Organometallic Chemistry* 755:1-6
- 125 Şenkardeş S, Han Mİ, Kulabaş N, Abbak M, Çevik Ö, Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG (2020) *Mol Divers* 24:673-689
- 126 Pokhvisneva GV, Luk'yanov OA (2000) *Russian Chemical Bulletin* 49:894-898
- 127 Crabtree RH (2014) *The organometallic chemistry of the transition metals*. Wiley,
- 128 Gunduzalp AB, Parlakgumus G, Uzun D, Ozmen UO, Ozbek N, Sari M, Tunc T (2016) *J Mol Struct* 1105:332-340
- 129 Barriga-González G, Olivares-Petit C, Toro PM, Klahn AH, Olea-Azar C, Maya JD, Huentupil Y, Arancibia R (2020) *Journal of the Chilean Chemical Society* 65:4692-4696
- 130 Jos S, Suja NR (2023) *Inorg Chim Acta* 547:121323
- 131 Hejchman E, Kruszewska H, Maciejewska D, Sowirka-Taciak B, Tomczyk M, Sztokfisz-Ignasiak A, Jankowski J, Młynarczyk-Biały I (2019) *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 150:255-266
- 132 Li S-N, Zhai Q-G, Hu M-C, Jiang Y-C (2009) *Inorg Chim Acta* 362:2217-2221
- 133 Malik MA, Dar OA, Gull P, Wani MY, Hashmi AA (2018) *MedChemComm* 9:409-436
- 134 Sadia M, Khan J, Naz R, Zahoor M, Wadood Ali Shah S, Ullah R, Naz S, Bari A, Majid Mahmood H, Saeed Ali S, Ansari SA, Sohaib M (2021) *Journal of King Saud University - Science* 33:101331
- 135 al-Rashida M, Ejaz SA, Ali S, Shaukat A, Hamayoun M, Ahmed M, Iqbal J (2015) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23:2435-2444
- 136 Keller S, Ong YC, Lin Y, Cariou K, Gasser G (2020) *Journal of Organometallic Chemistry* 906:121059

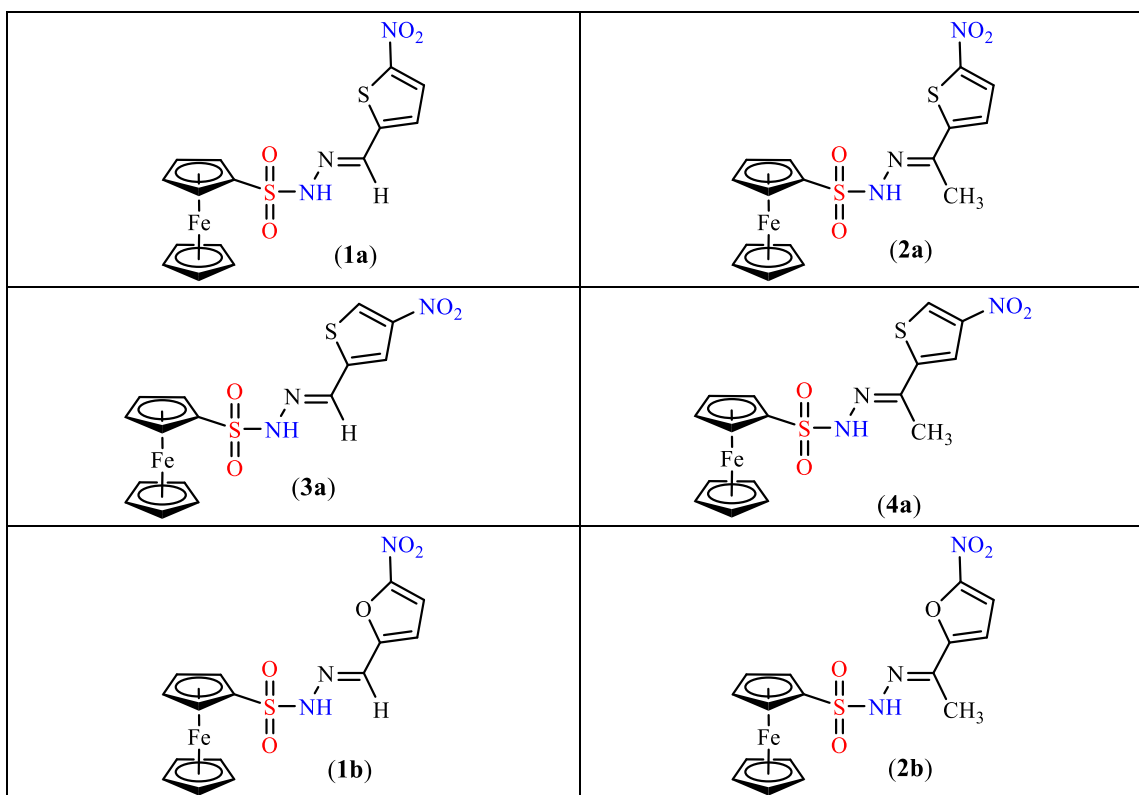
- 137 Peña L, Jiménez C, Arancibia R, Angeli A, Supuran CT (2022) *Journal of Inorganic Biochemistry* 232:111814
- 138 Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ, Krishna S (2003) *Lancet* 362:1469-1480
- 139 de Castro Neto AL, da Silveira JF, Mortara RA (2021) *Front Cell Infect Microbiol* 11
- 140 Díaz-Viraqué F, Chiribao ML, Trochine A, González-Herrera F, Castillo C, Liempi A, Kemmerling U, Maya JD, Robello C (2018) *Front Immunol* 9
- 141 García-Huertas P, Mejía-Jaramillo AM, Machado CR, Guimarães AC, Triana-Chávez O (2017) *R Soc Open Sci* 4:170773
- 142 Kubata BK, Kabututu Z, Nozaki T, Munday CJ, Fukuzumi S, Ohkubo K, Lazarus M, Maruyama T, Martin SK, Duszenko M, Urade Y (2002) *J Exp Med* 196:1241-1252
- 143 Santi AMM, Ribeiro JM, Reis-Cunha JL, Burle-Caldas GdA, Santos IFM, Silva PA, Resende DdM, Bartholomeu DC, Teixeira SMR, Murta SMF (2022) *PLOS Negl Trop Dis* 16:e0010845
- 144 Francisco AF, Jayawardhana S, Olmo F, Lewis MD, Wilkinson SR, Taylor MC, Kelly JM (2020) *Molecules* 25:2799
- 145 Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez P, Ferreira J, Faundez M, Galanti N, Ferreira A, Morello A (2007) *Comp Biochem Physiol A-Mol Integr Physiol* 146:601-620
- 146 Bot C, Hall BS, Alvarez G, Di Maio R, Gonzalez M, Cerecetto H, Wilkinson SR (2013) *Antimicrob Agents Chemother* 57:1638-1647
- 147 Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R (2018) *Frontiers in Pharmacology* 9
- 148 Sieveking I, Thomas P, Estévez JC, Quiñones N, Cuéllar MA, Villena J, Espinosa-Bustos C, Fierro A, Tapia RA, Maya JD, López-Muñoz R, Cassels BK, Estévez RJ, Salas CO (2014) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22:4609-4620

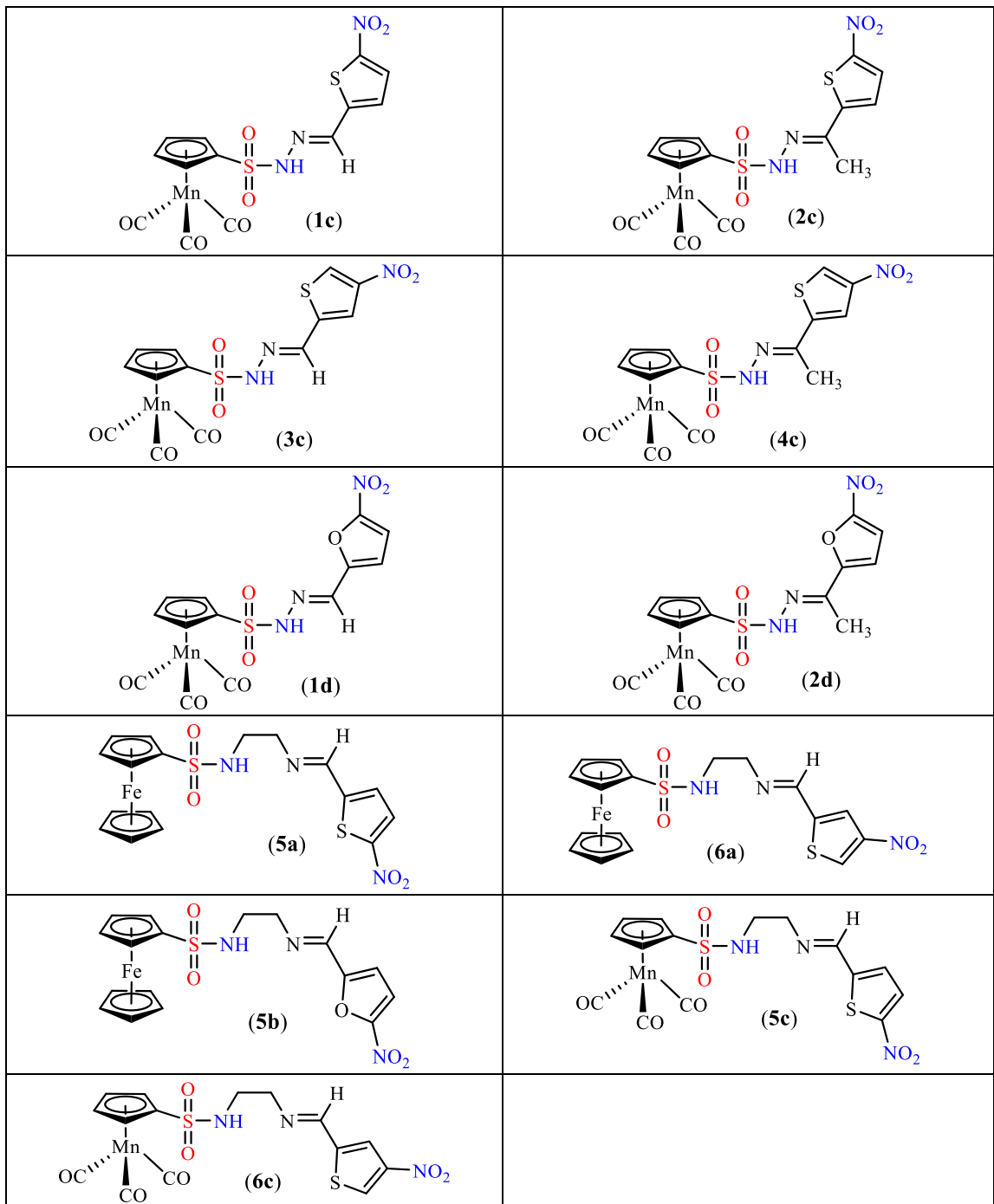
# Anexo

## Precursores organometálicos

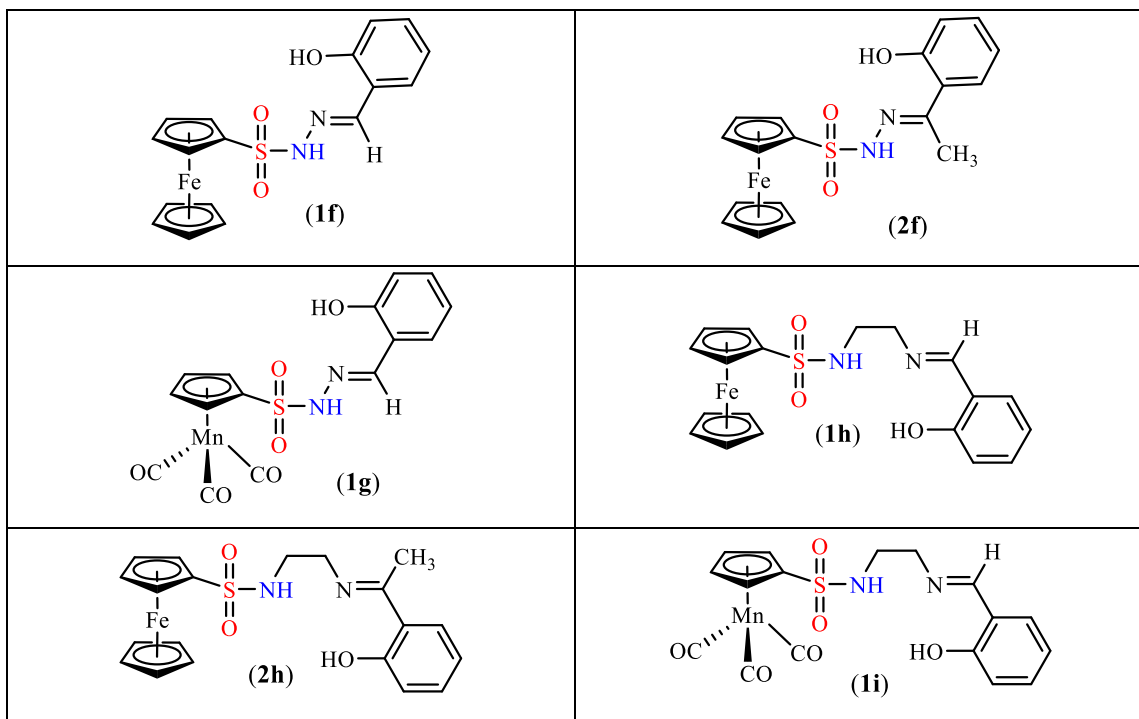


## Bases de Schiff organometálicas nitro-heterocíclicas

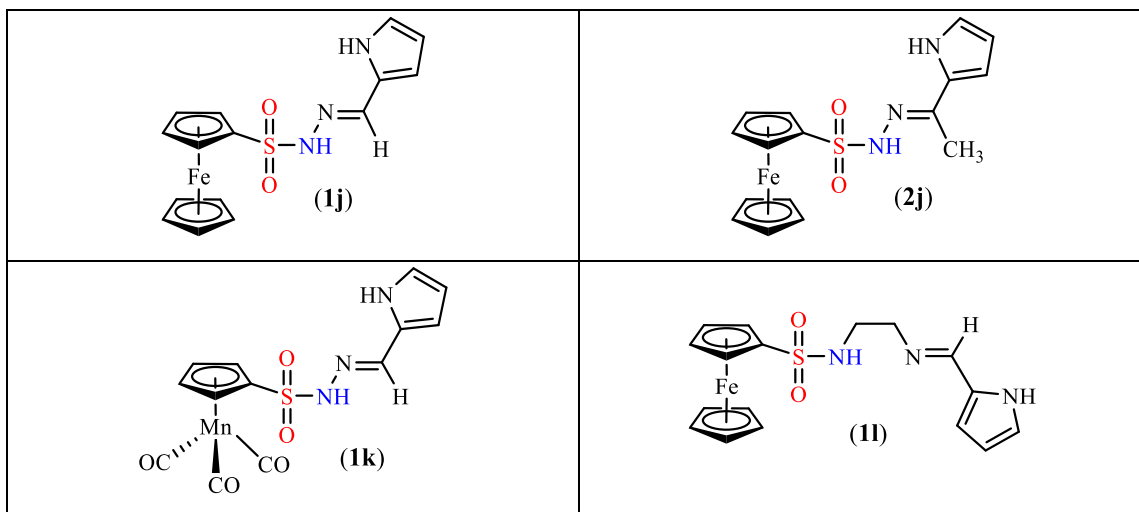


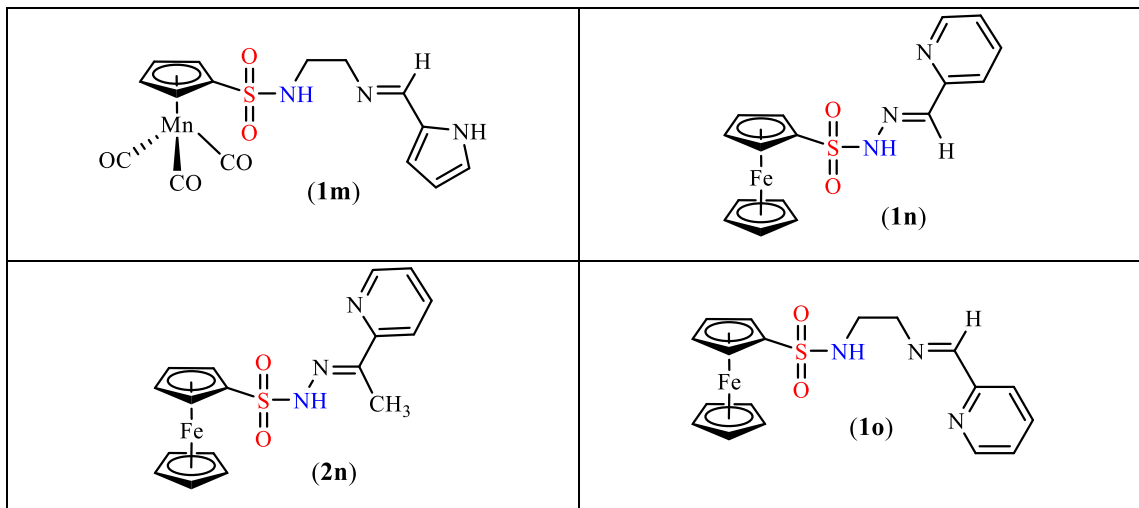


**Bases de Schiff organometálicas derivadas de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona**



**Bases de Schiff organometálicas N-heterocíclicas**





**Sulfonamidas organometálicas con unidades de *N*-etil o *N*-metil bencenosulfonamidas**

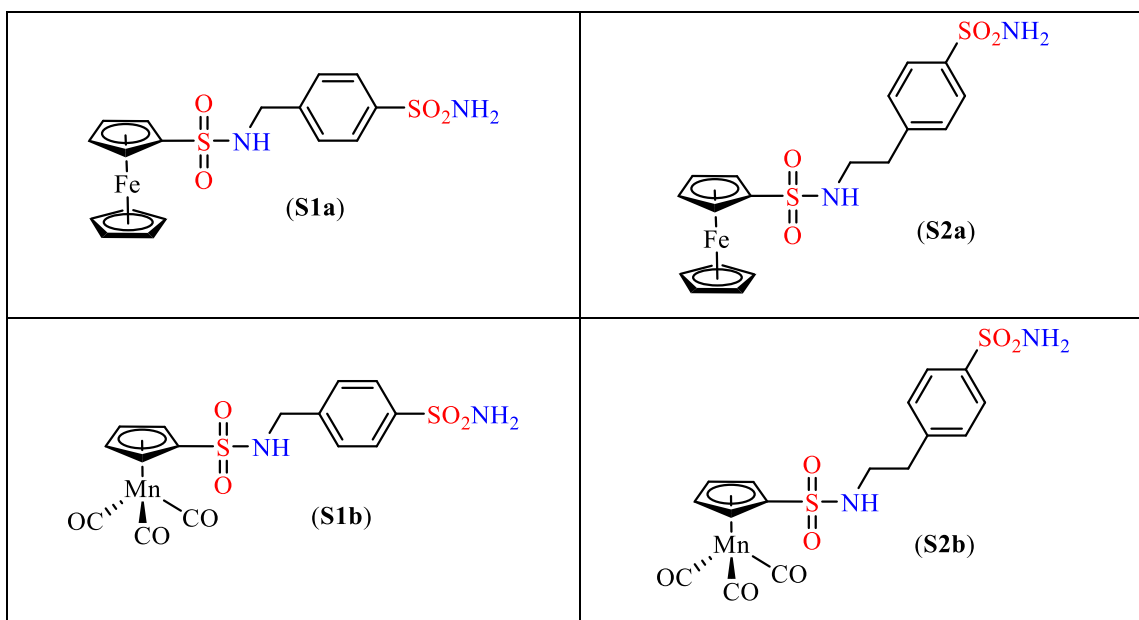


Figura A1. Espectro FT-IR del compuesto p2.

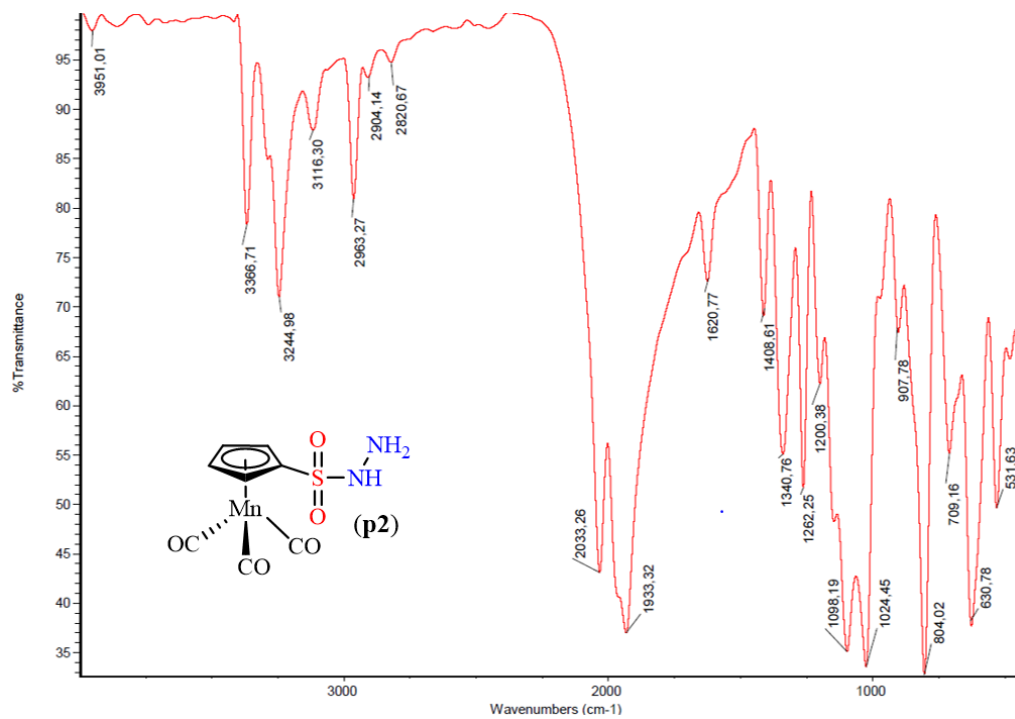


Figura A2. Espectro FT-IR del compuesto p3.

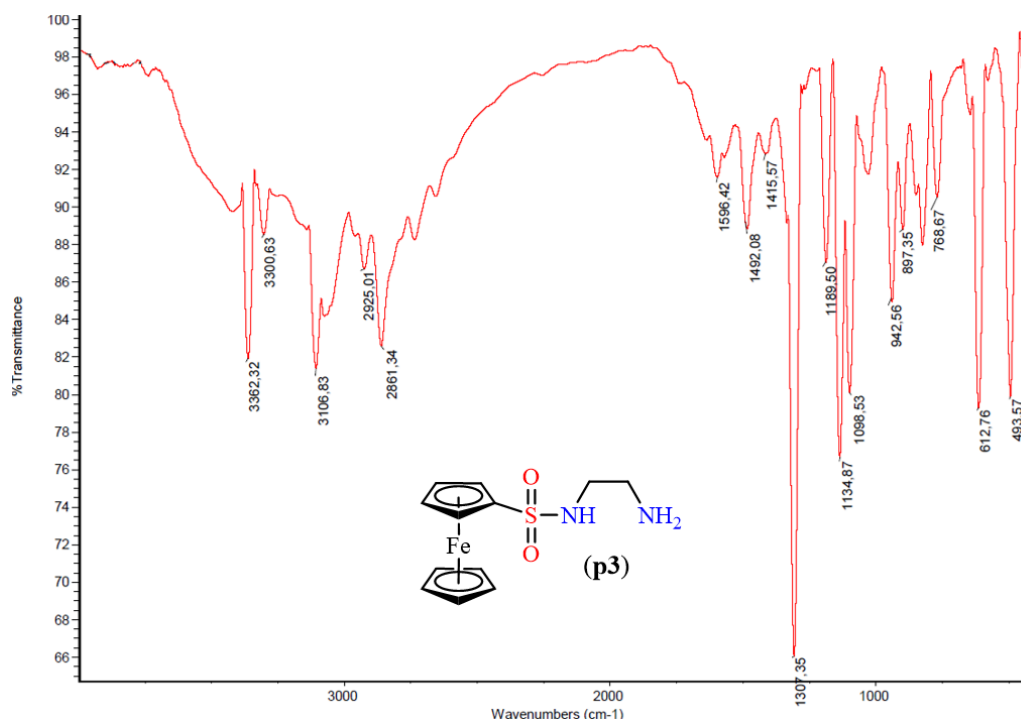


Figura A3. Espectro FT-IR del compuesto p4.

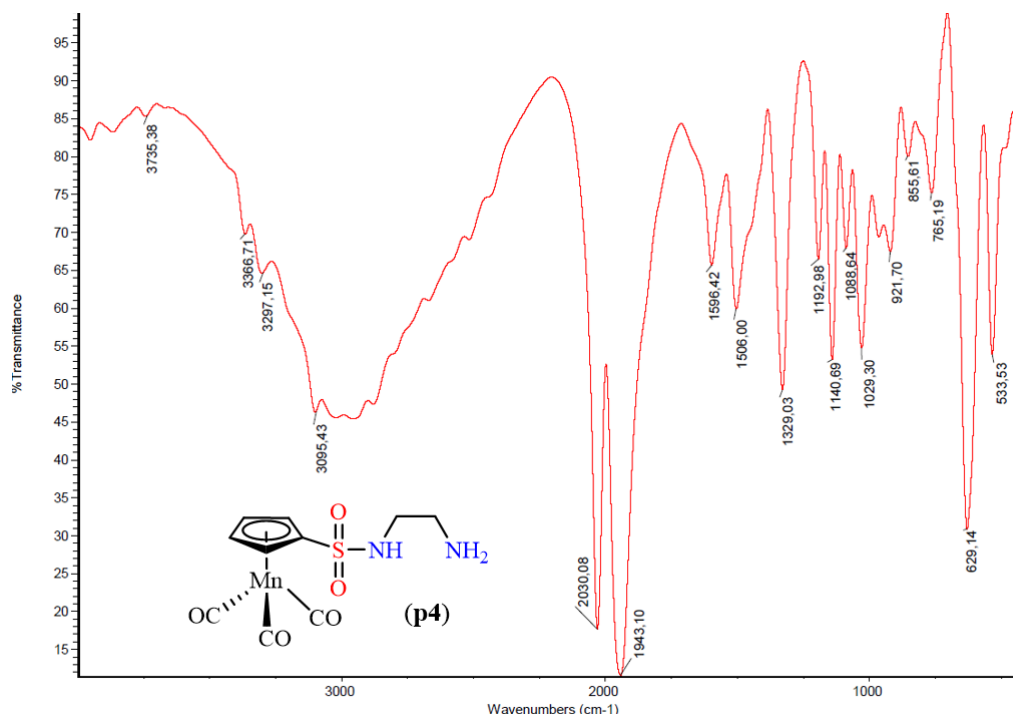


Figura A4. Espectro FT-IR del compuesto p5.

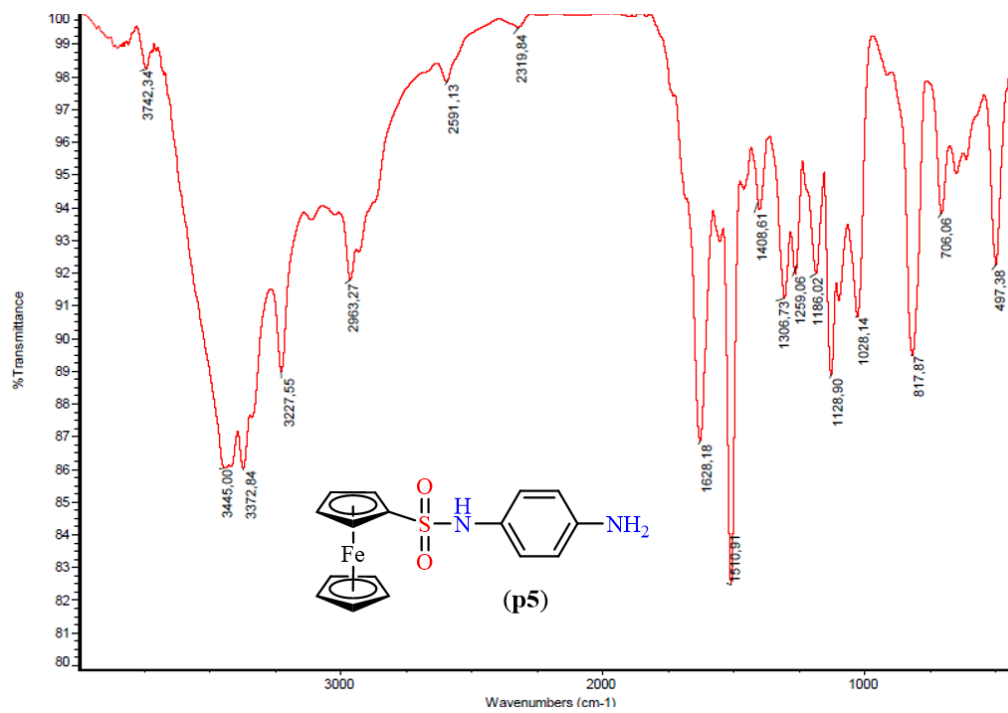




Figura A5. Espectro FT-IR del compuesto 1a.

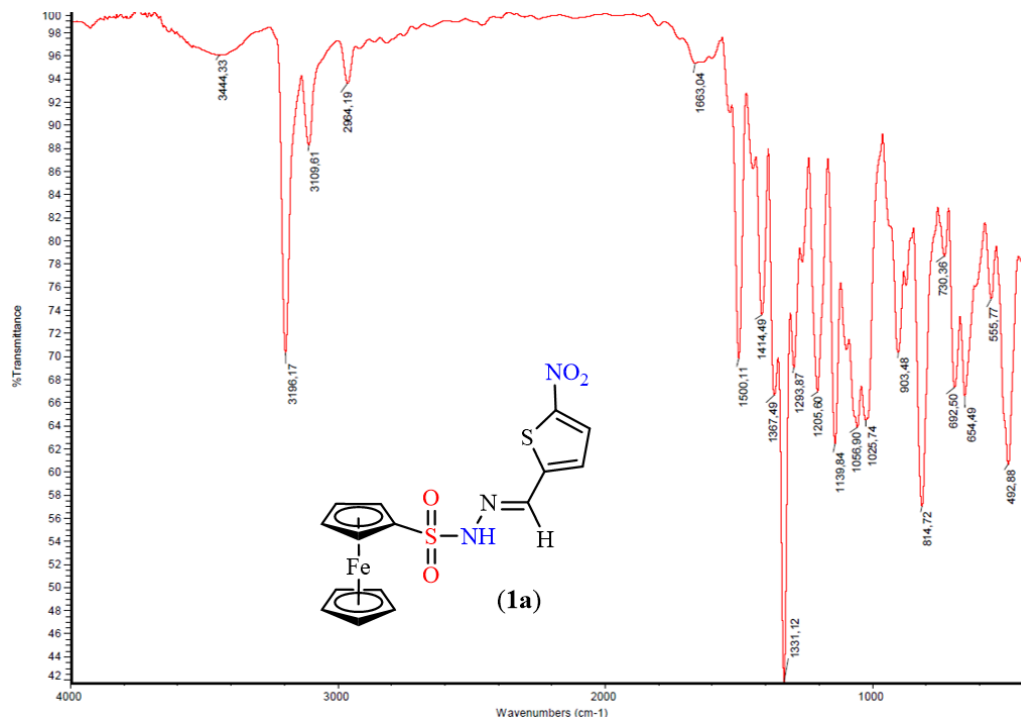


Figura A6. Espectro FT-IR del compuesto 2a.

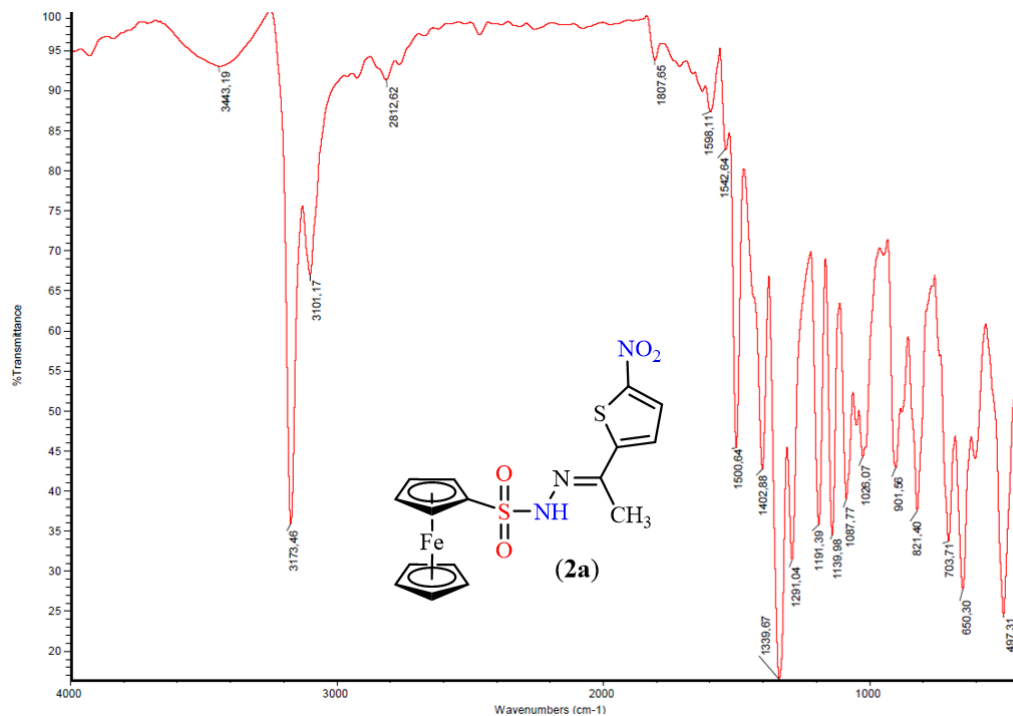


Figura A7. Espectro FT-IR del compuesto 3a.

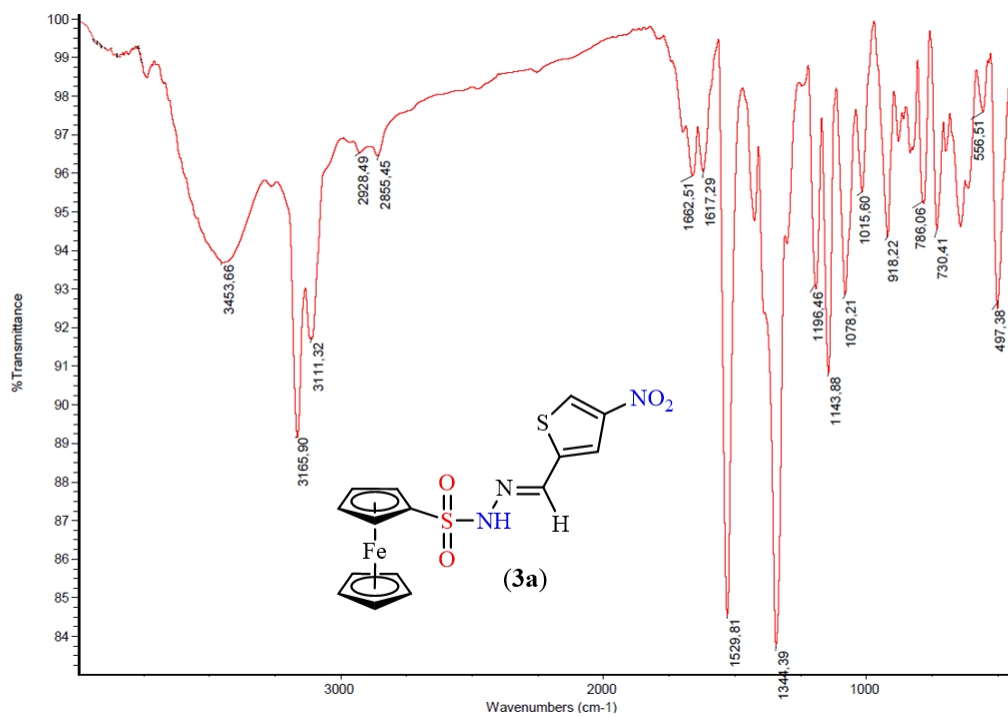


Figura A8. Espectro FT-IR del compuesto 4a.

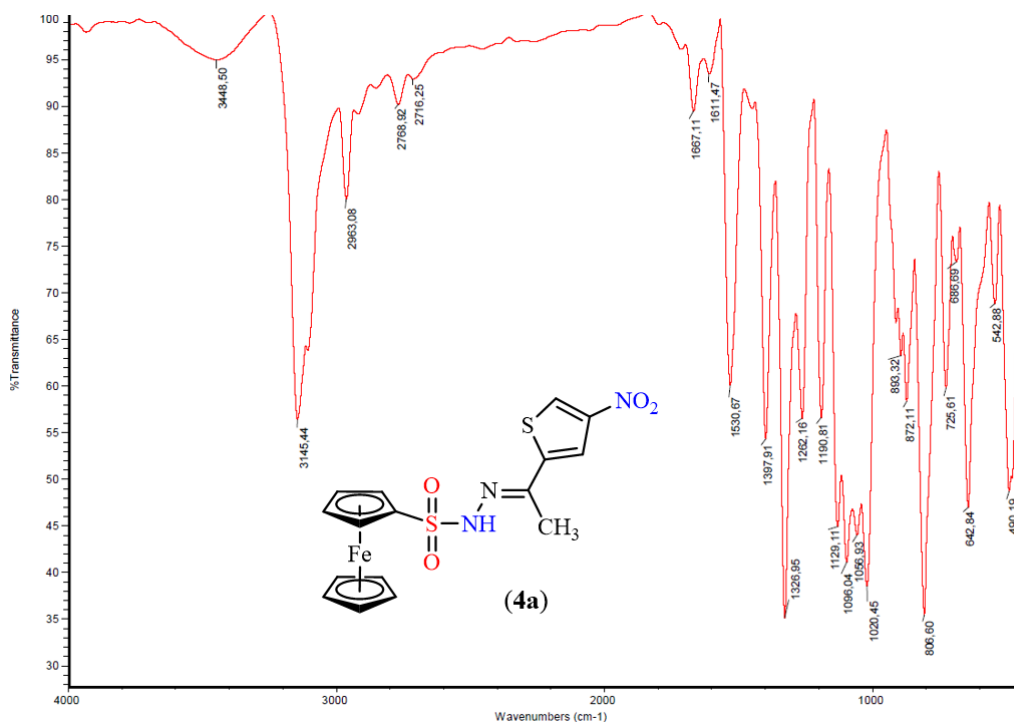


Figura A9. Espectro FT-IR del compuesto **1b**.

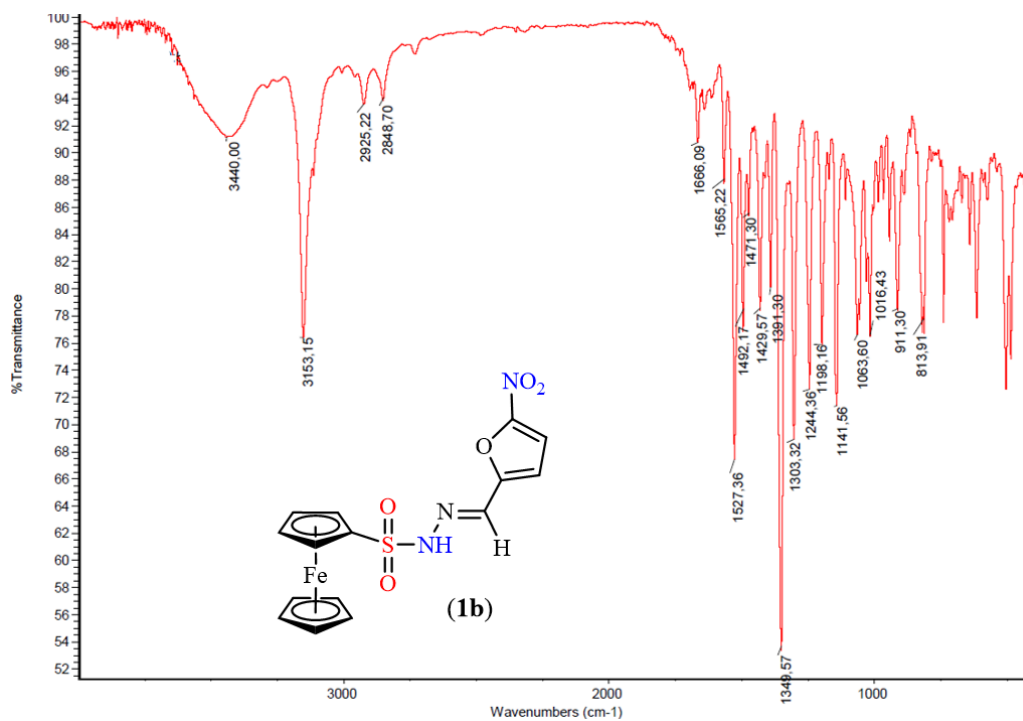


Figura A10. Espectro FT-IR del compuesto **2b**.

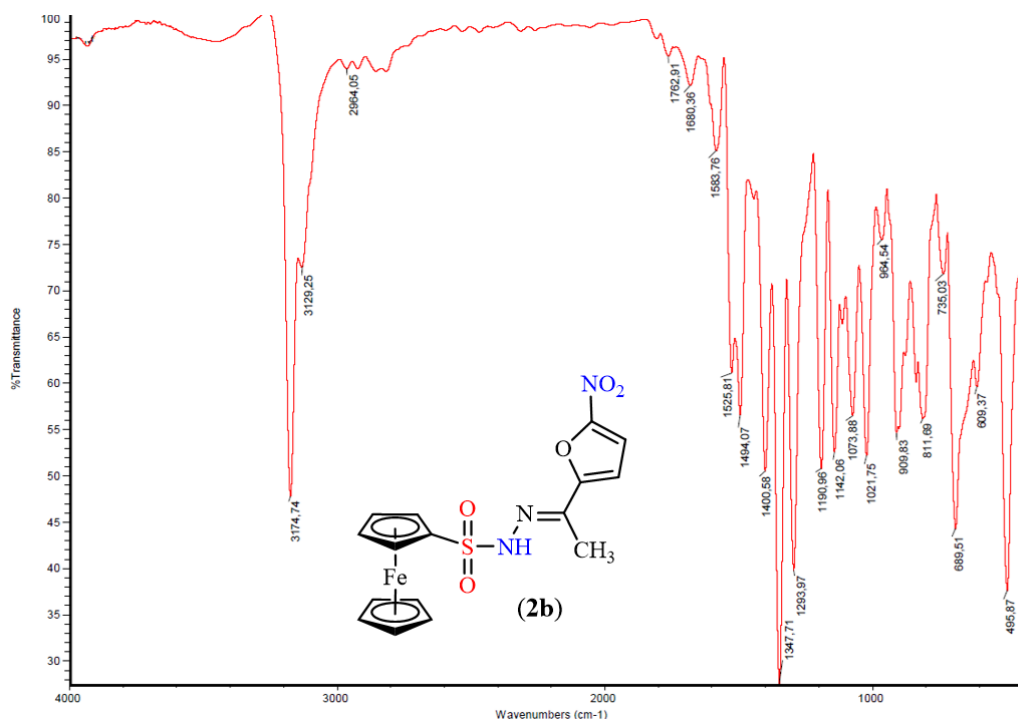


Figura A11. Espectro FT-IR del compuesto **1c**.

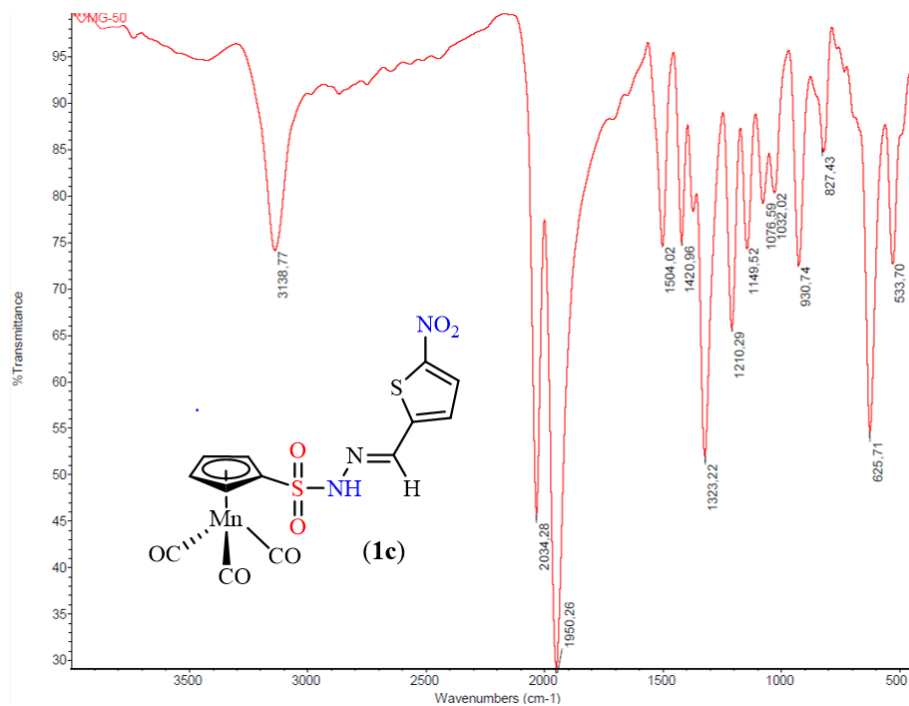


Figura A 12. Espectro FT-IR del compuesto **2c**.

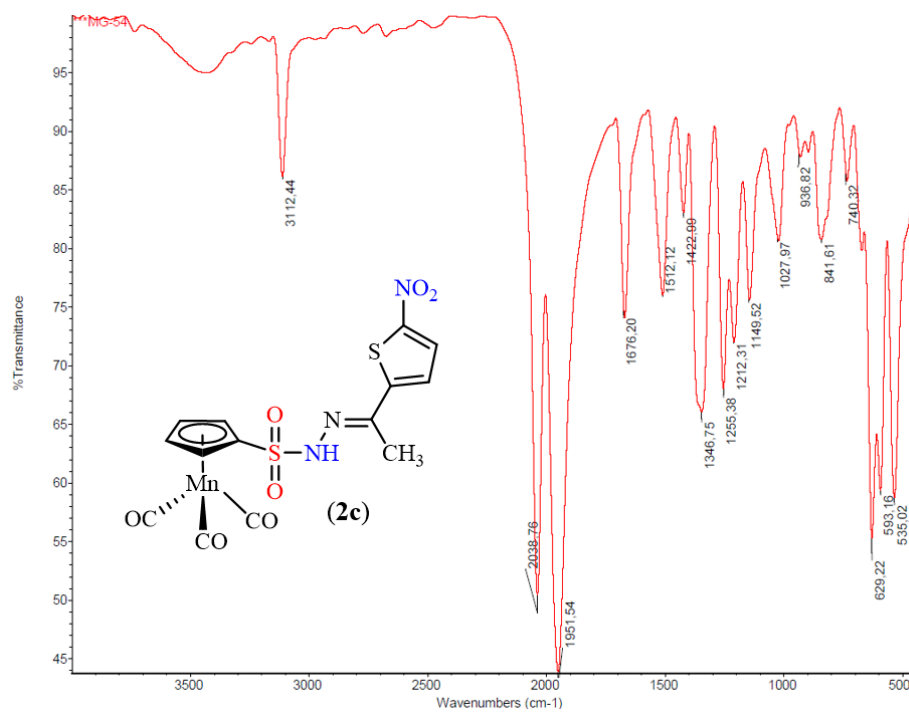


Figura A13. Espectro FT-IR del compuesto **3c**.

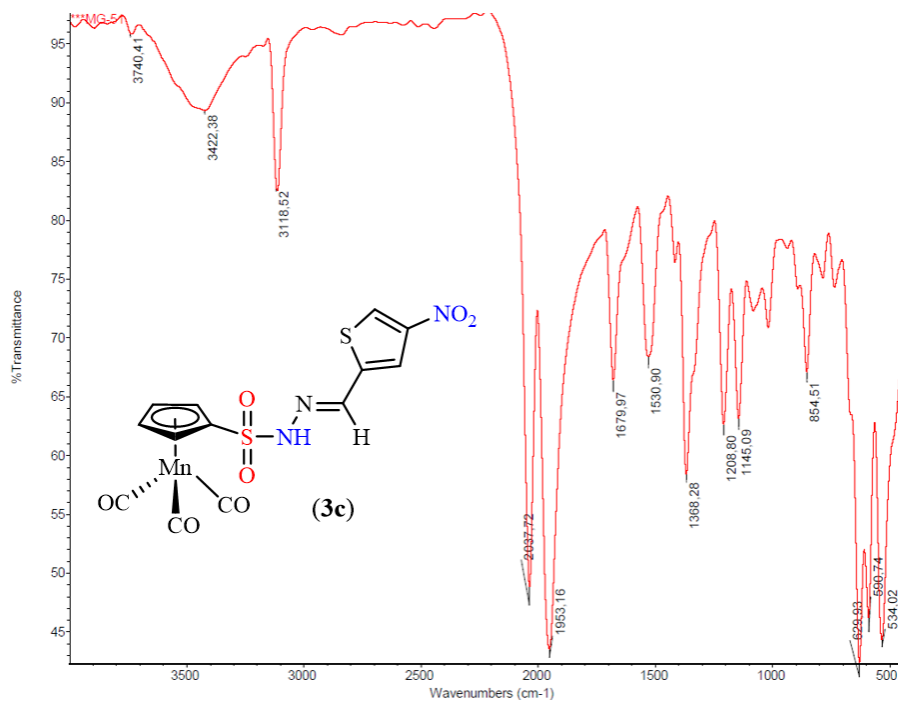


Figura A14. Espectro FT-IR del compuesto **4c**.

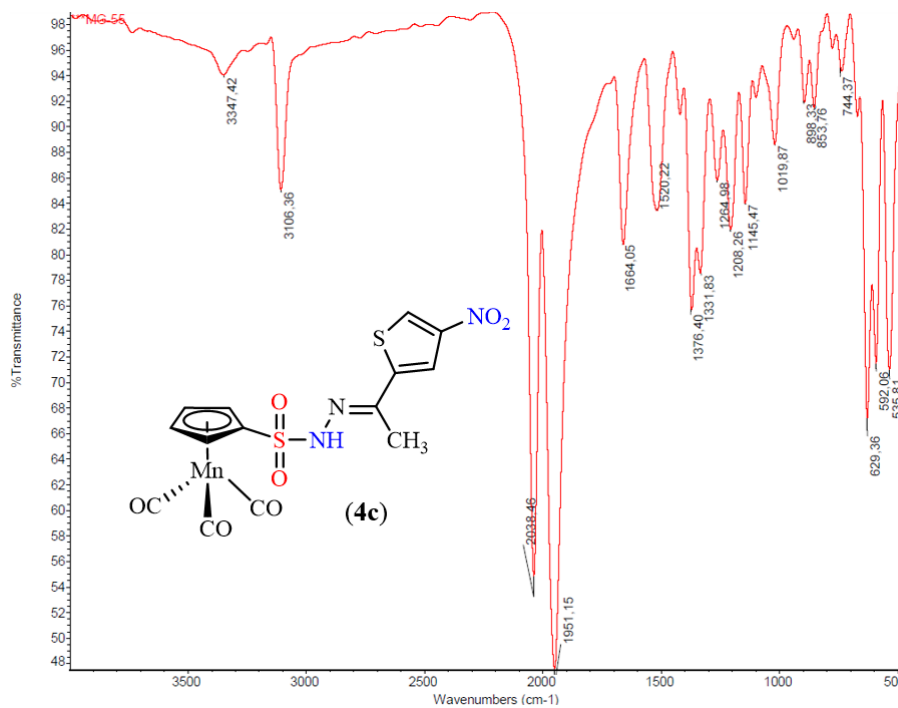


Figura A15. Espectro FT-IR del compuesto 1d.

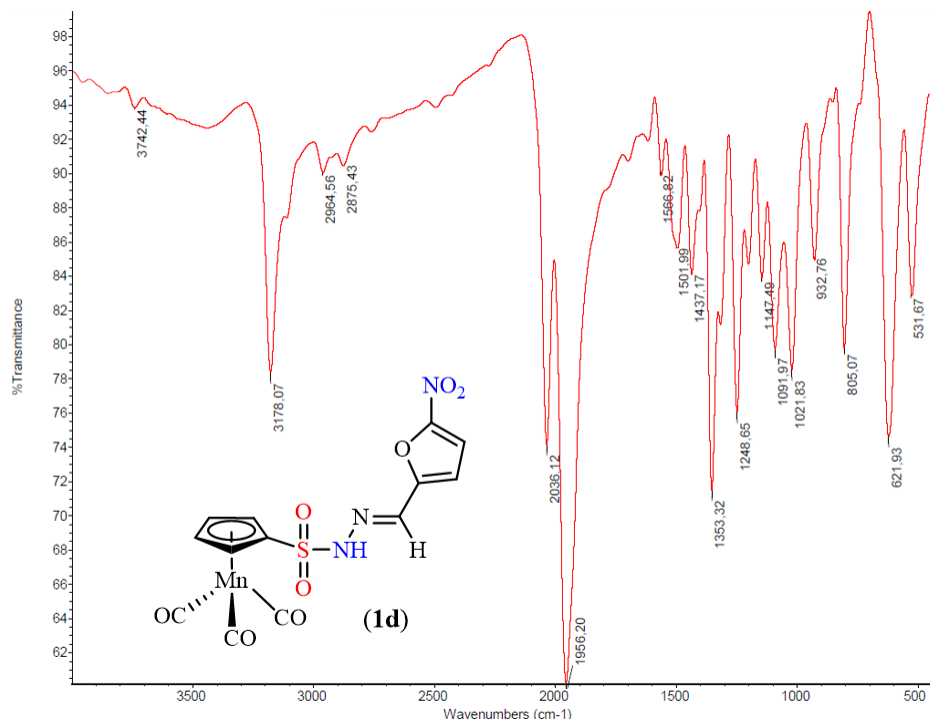


Figura A16. Espectro FT-IR del compuesto 2d.

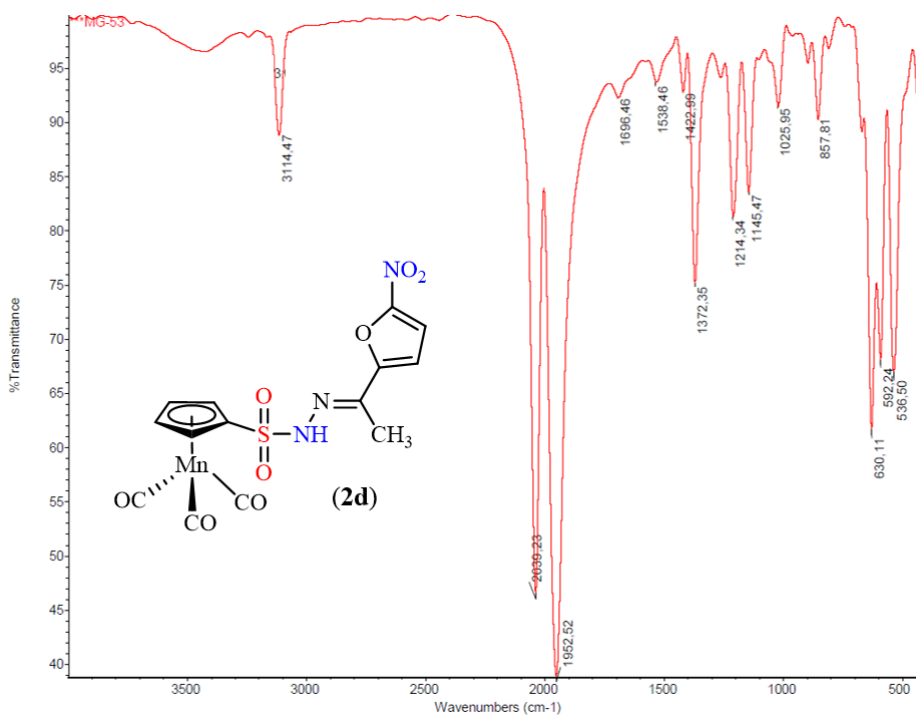


Figura A17. Espectro FT-IR del compuesto 5a.

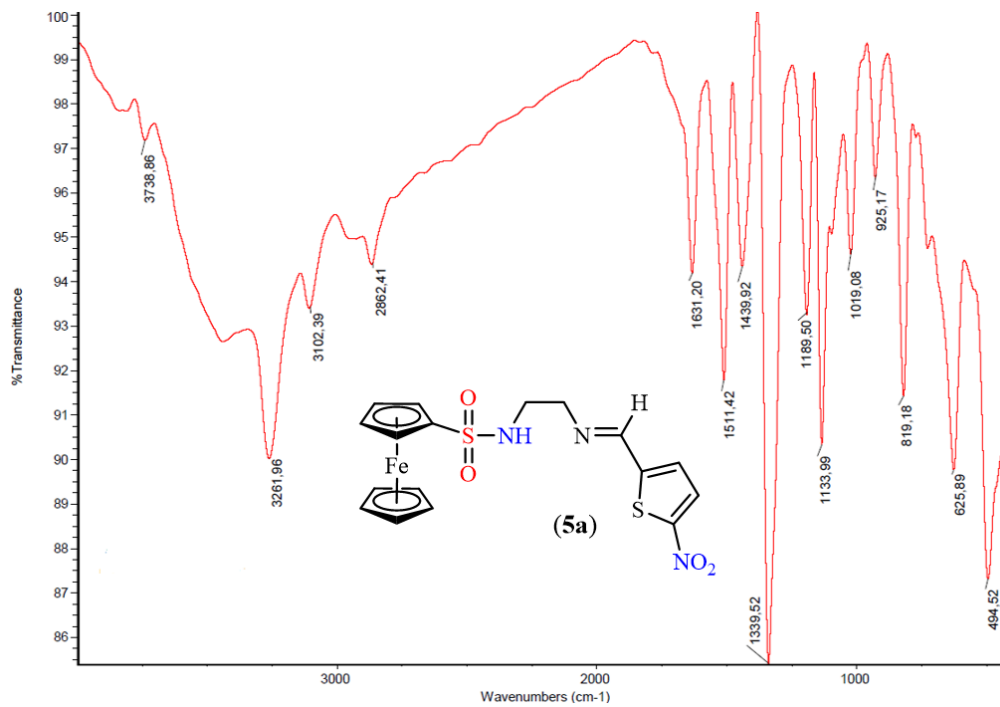


Figura A18. Espectro FT-IR del compuesto 6a.

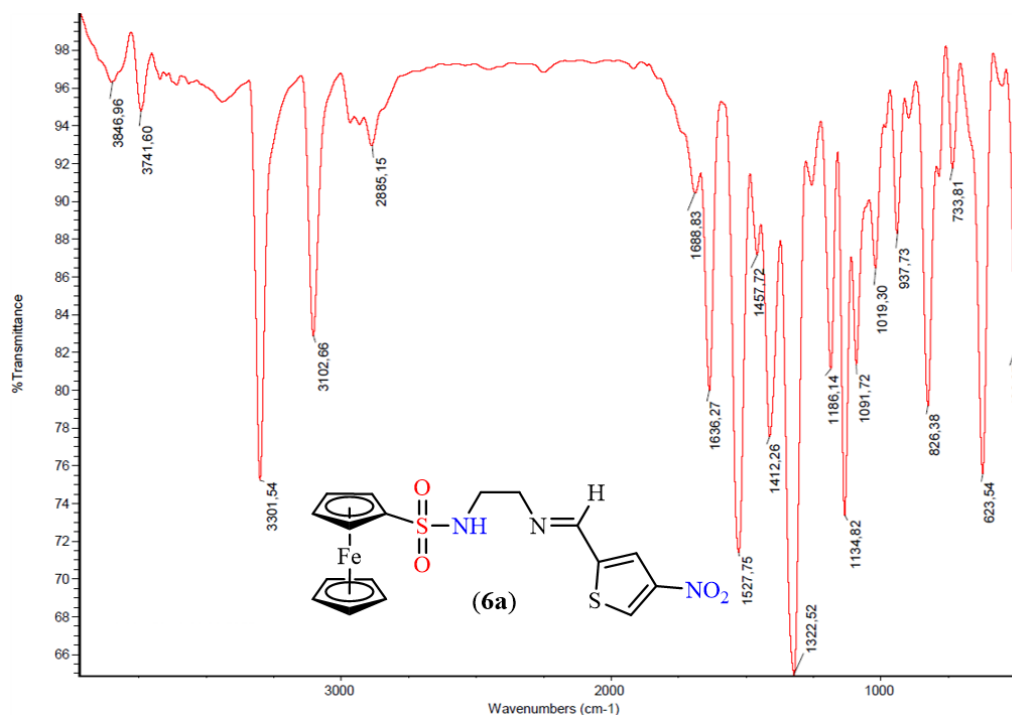


Figura A19. Espectro FT-IR del compuesto **5b**.

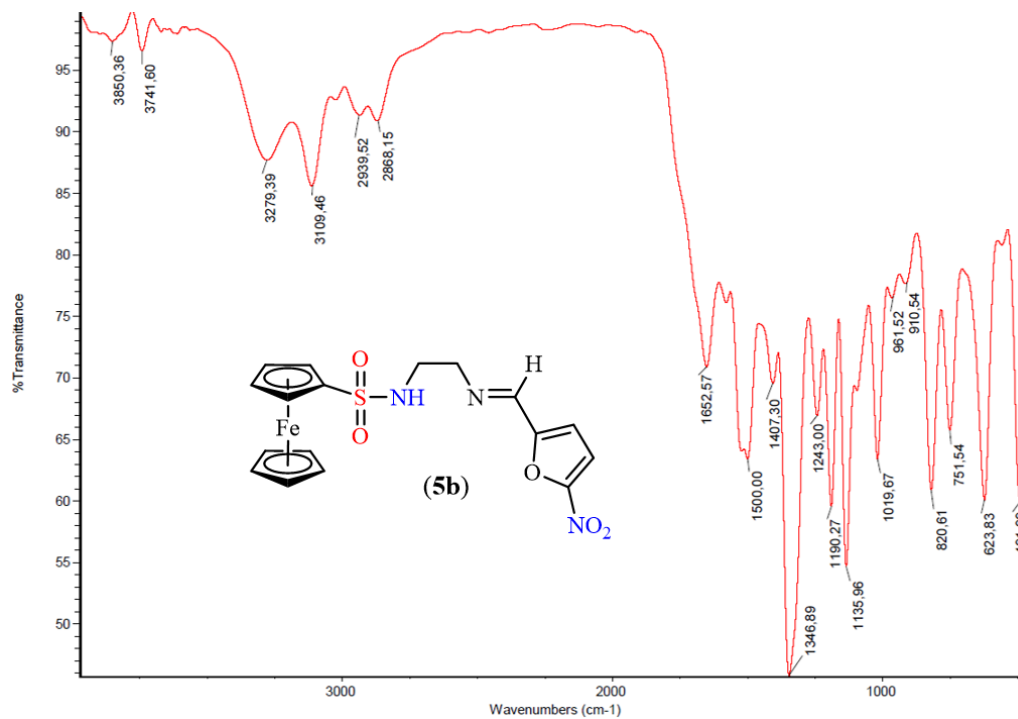


Figura A20. Espectro FT-IR del compuesto **5c**.

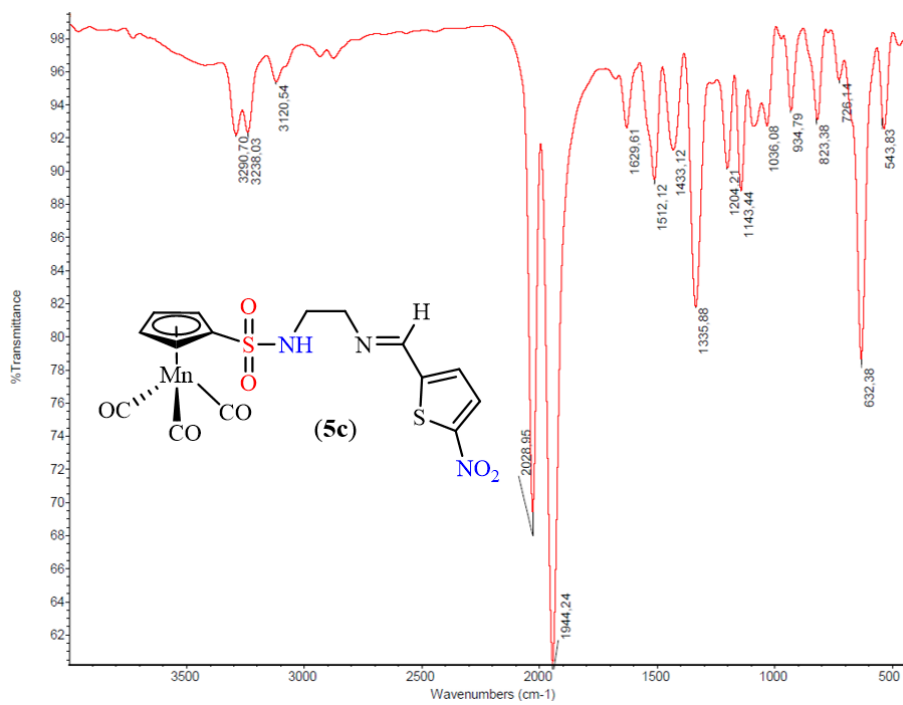






Figura A23. Espectro FT-IR del compuesto **2f**.

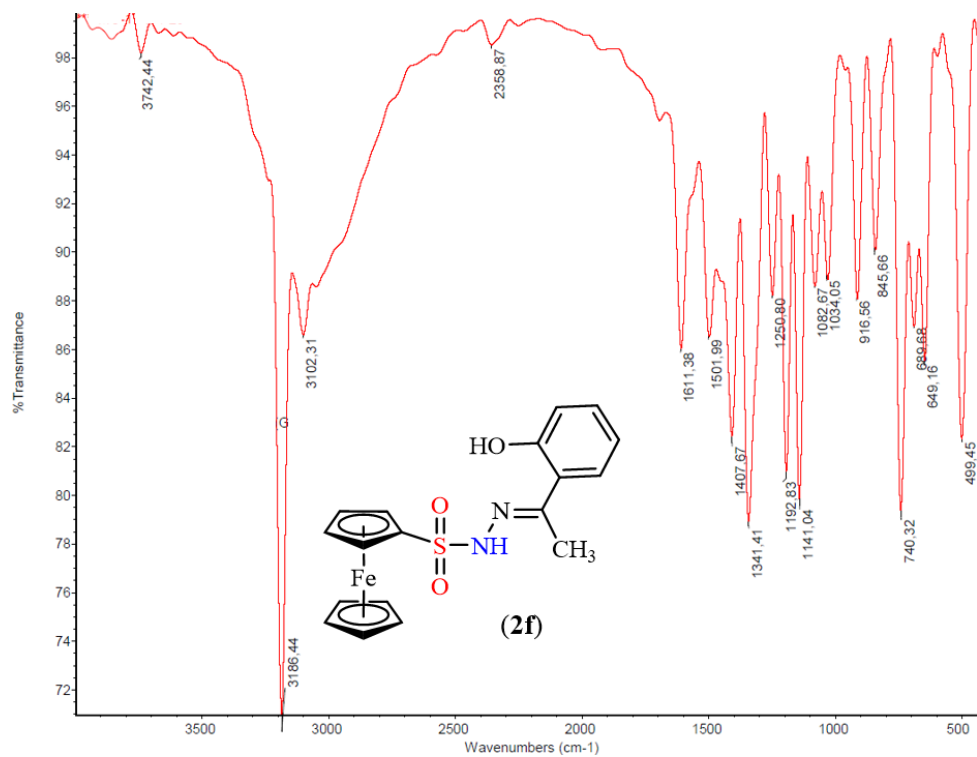


Figura A24. Espectro FT-IR del compuesto **1g**.

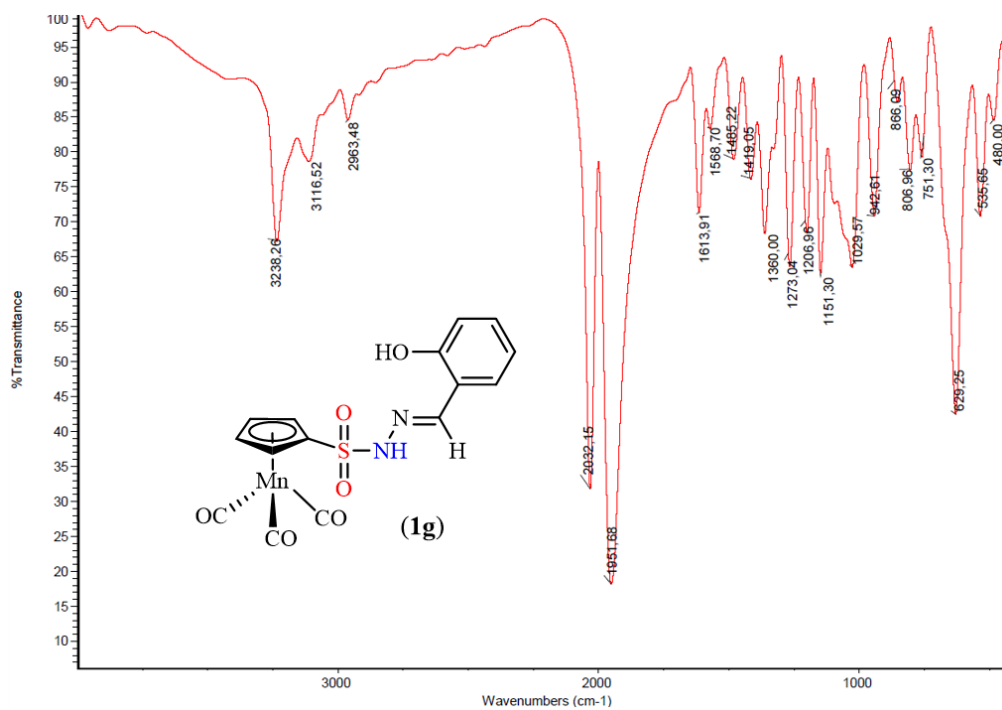


Figura A25. Espectro FT-IR del compuesto **1h**.

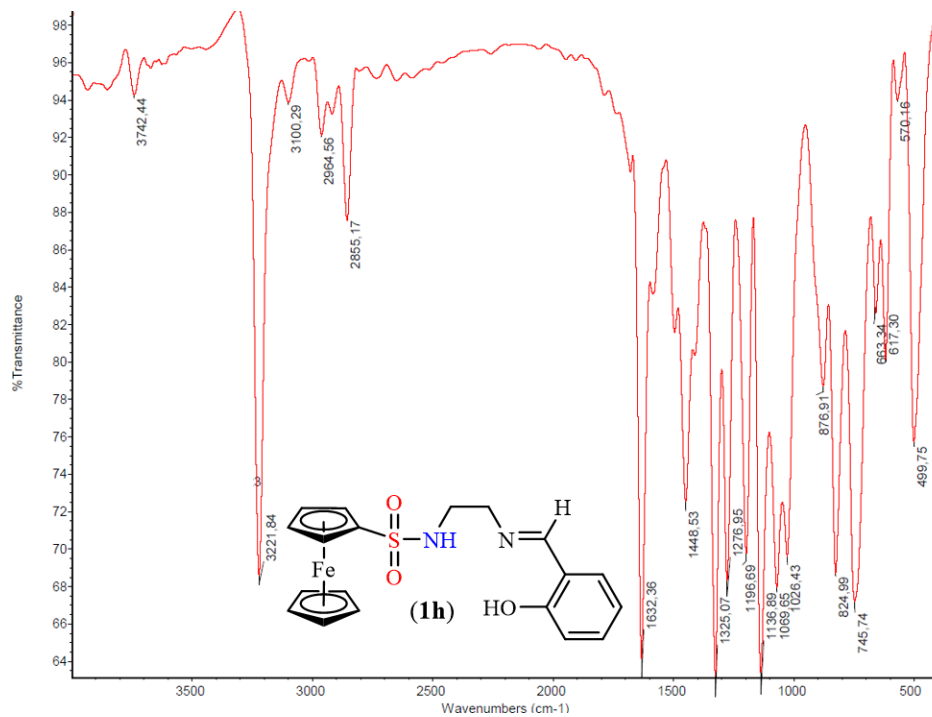


Figura A26. Espectro FT-IR del compuesto **2h**.

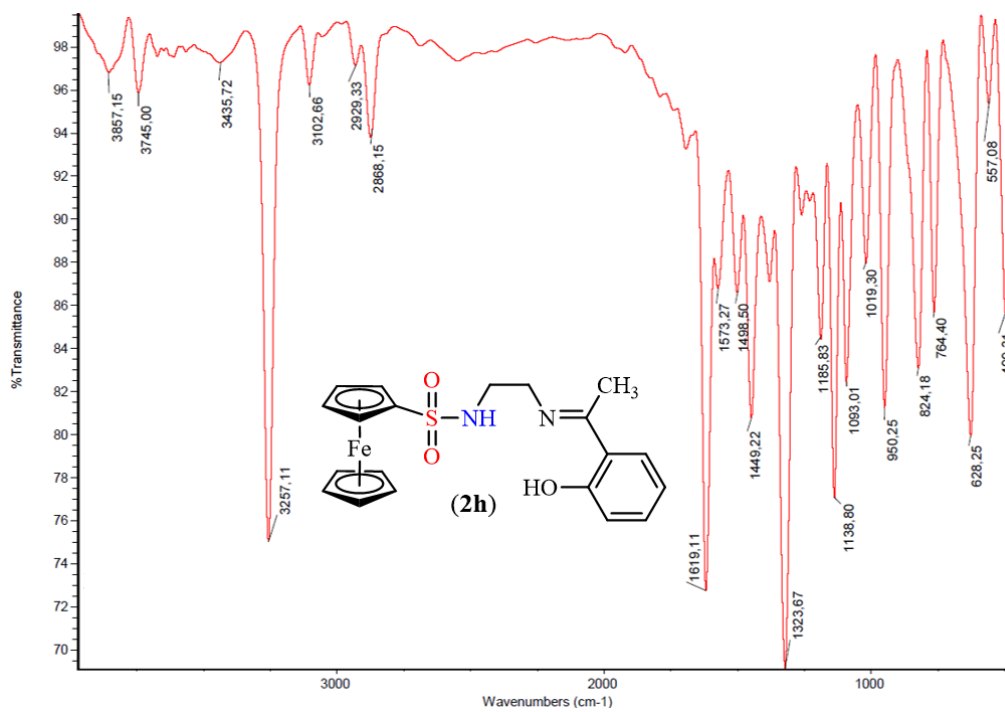


Figura A27. Espectro FT-IR del compuesto 1i.

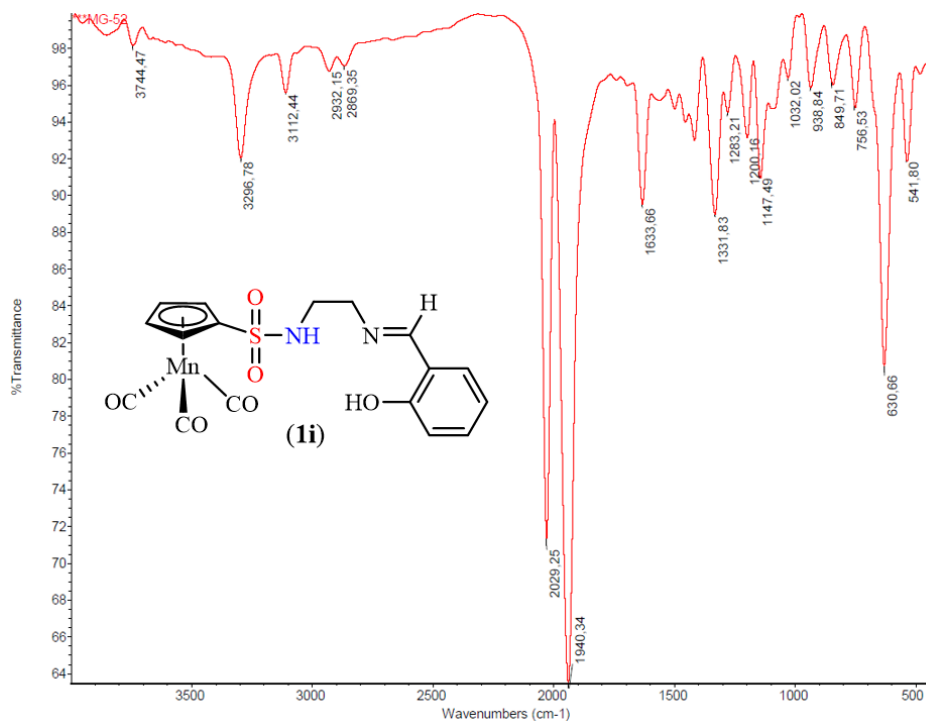


Figura A28. Espectro FT-IR del compuesto 1j.

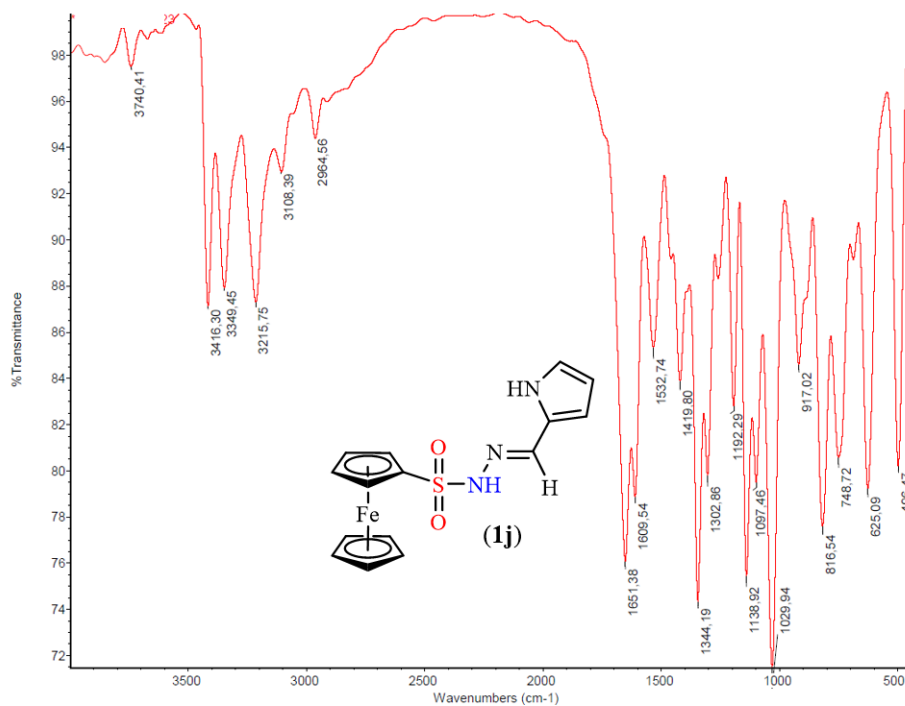


Figura A29. Espectro FT-IR del compuesto 2j.

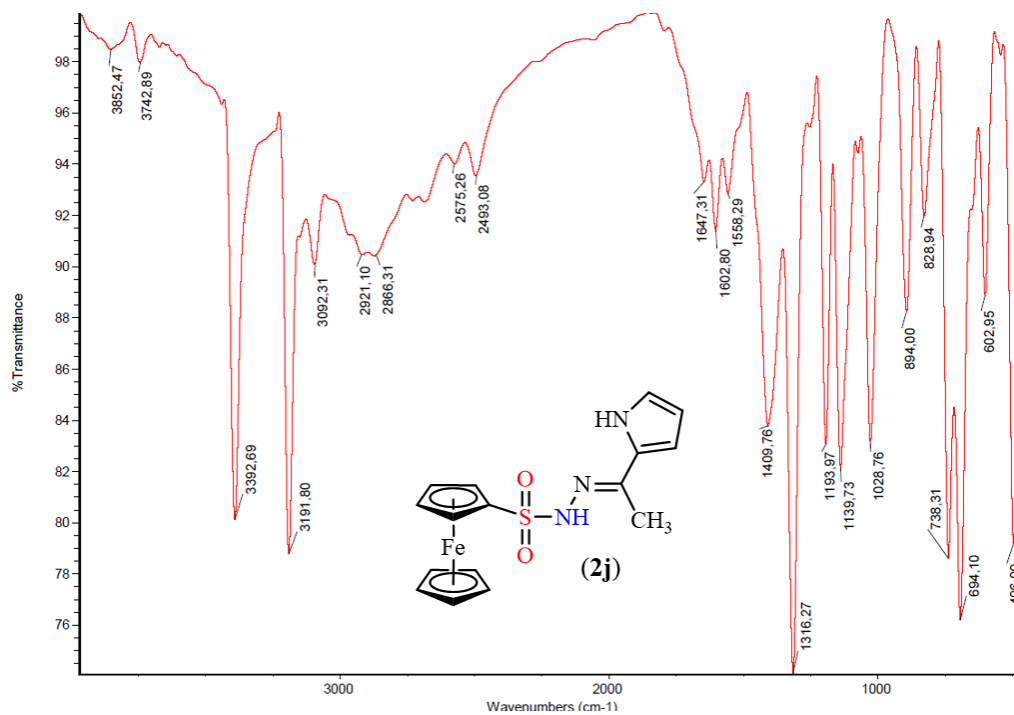


Figura A30. Espectro FT-IR del compuesto 1k.

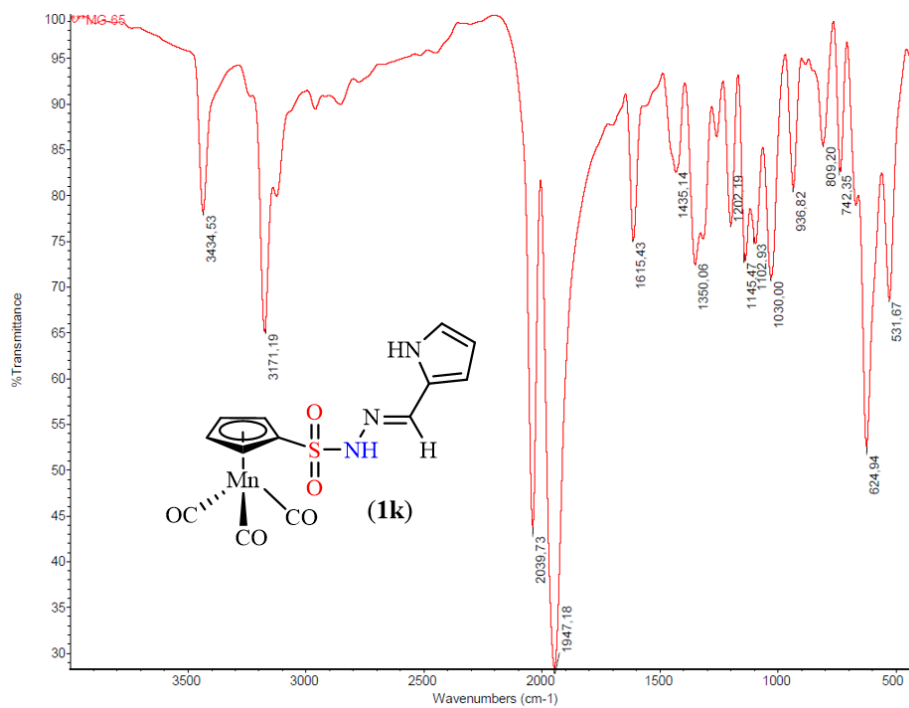


Figura A31. Espectro FT-IR del compuesto **1l**.

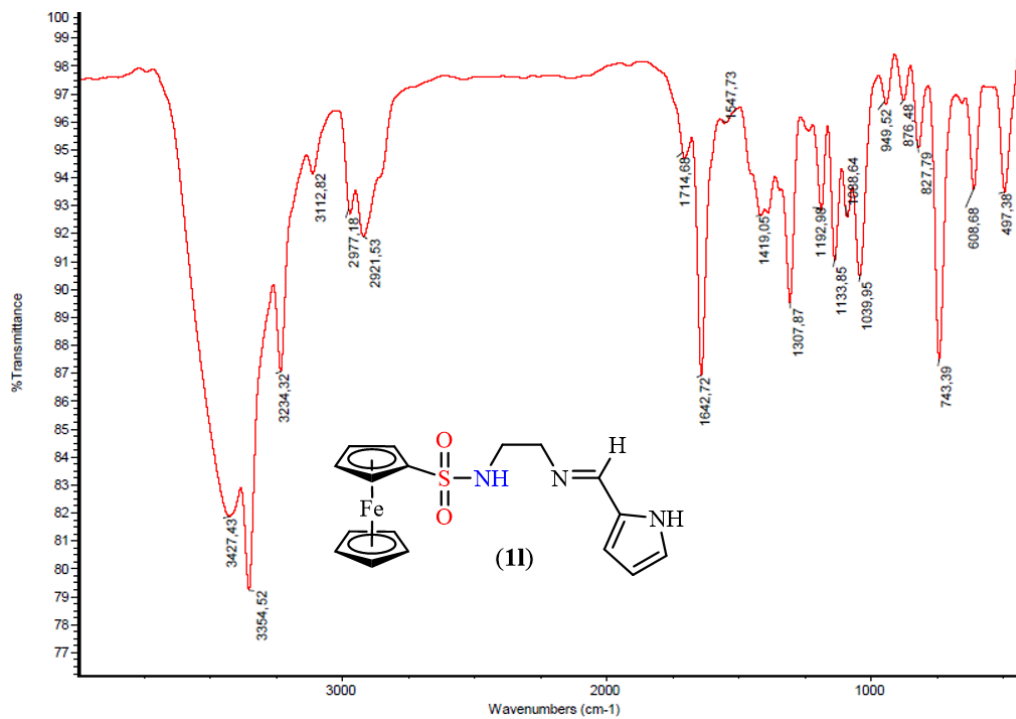


Figura A32. Espectro FT-IR del compuesto **1m**.

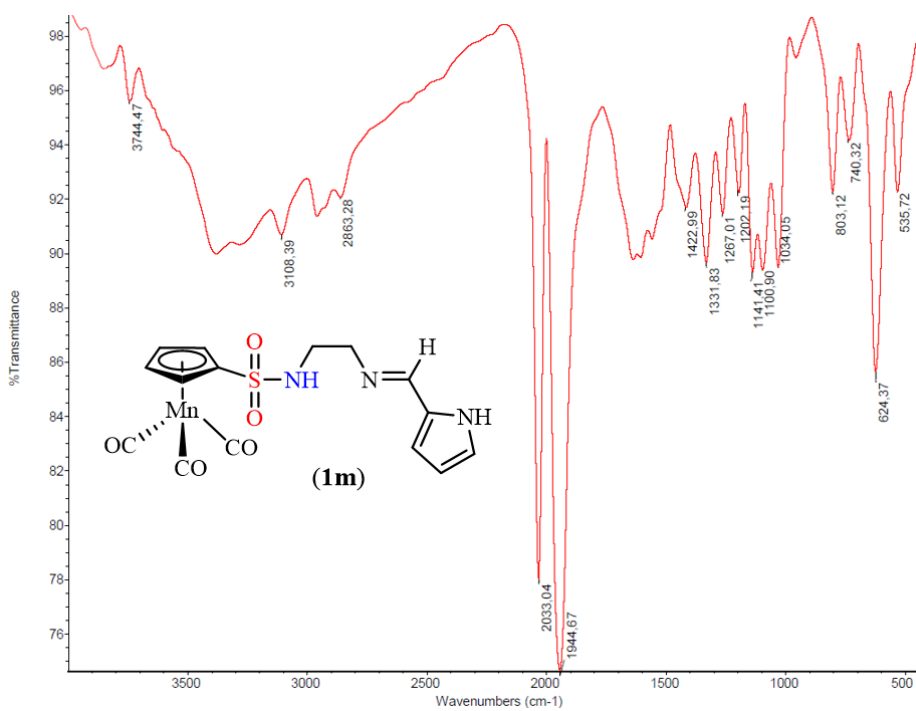


Figura A33. Espectro FT-IR del compuesto **1n**.

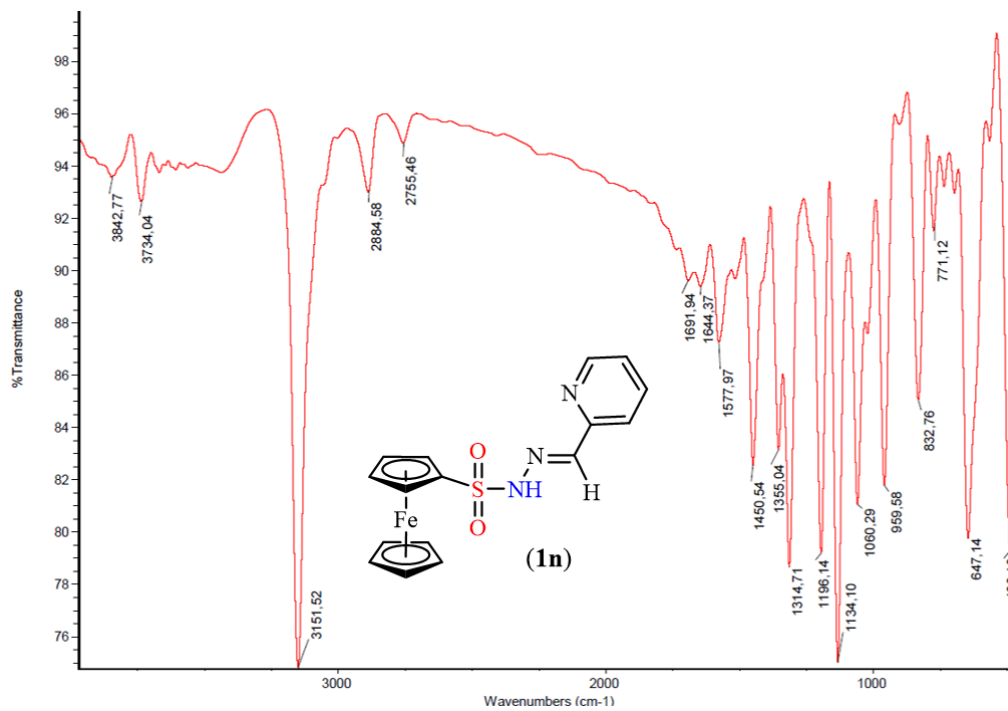


Figura A34. Espectro FT-IR del compuesto **2n**.

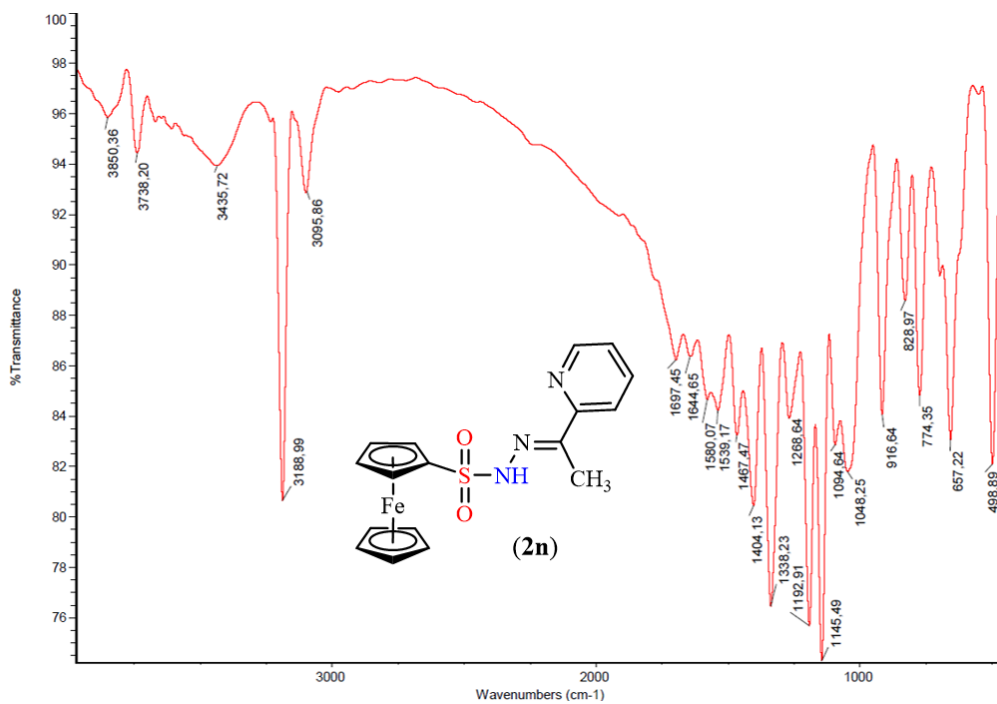


Figura A35. Espectro FT-IR del compuesto **1o**.

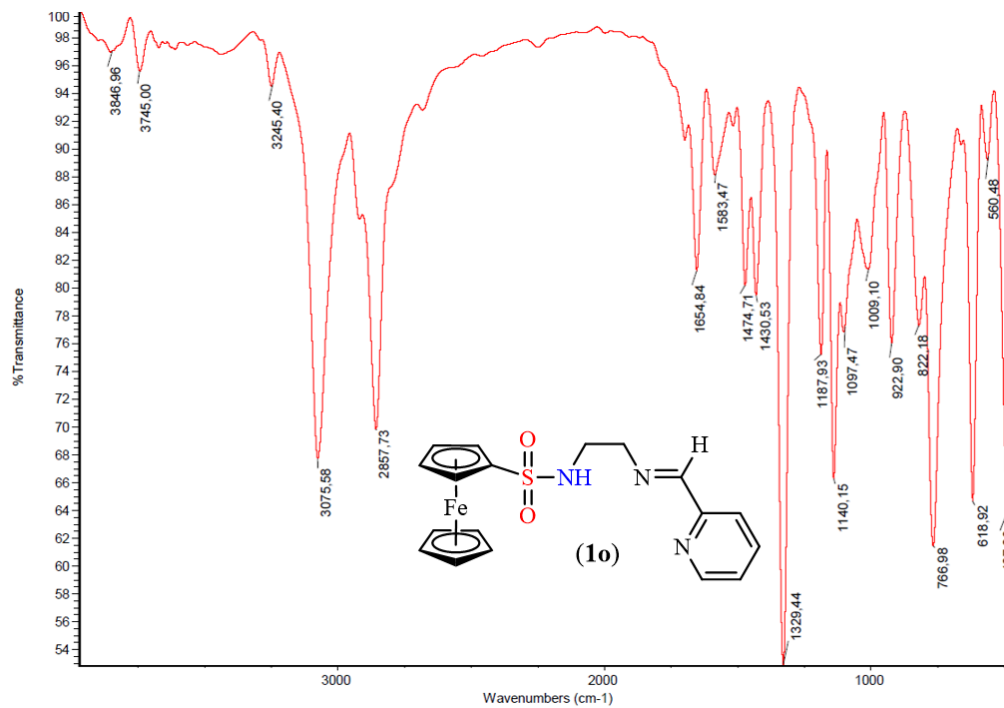


Figura A36. Espectro FT-IR del compuesto S1a.

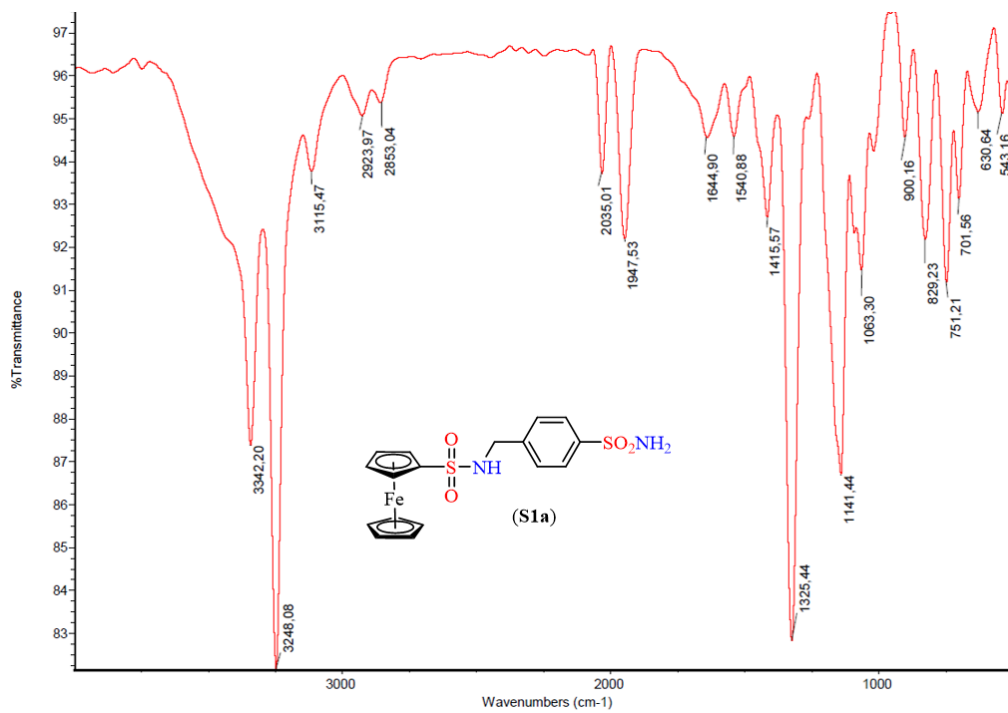




Figura A37. Espectro FT-IR del compuesto **S2a**.

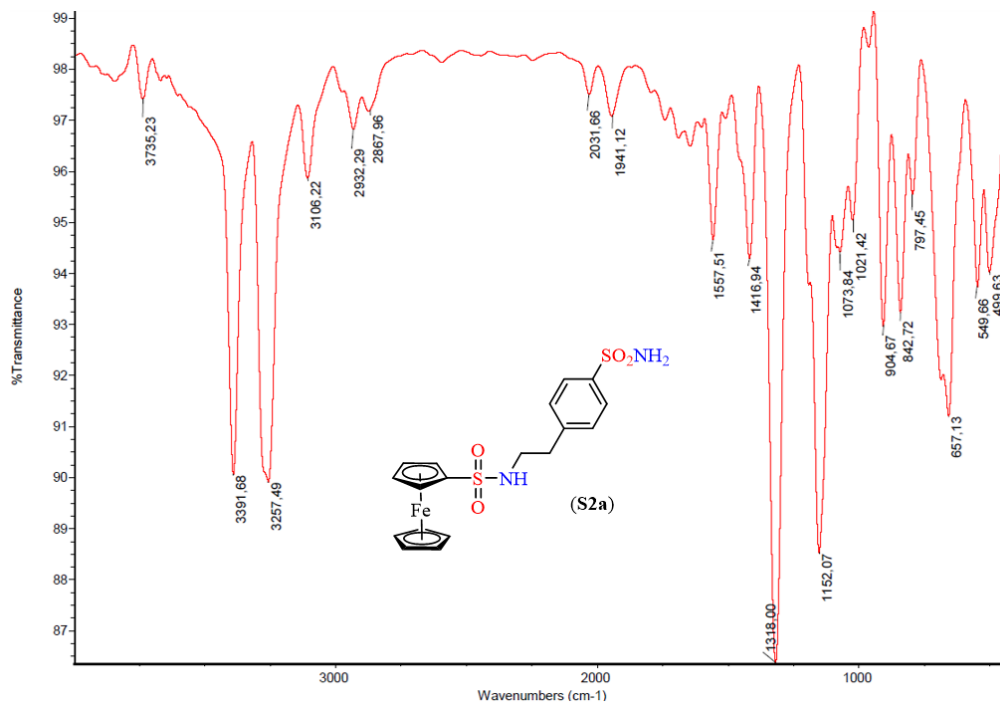


Figura A38. Espectro FT-IR del compuesto **S1b**.

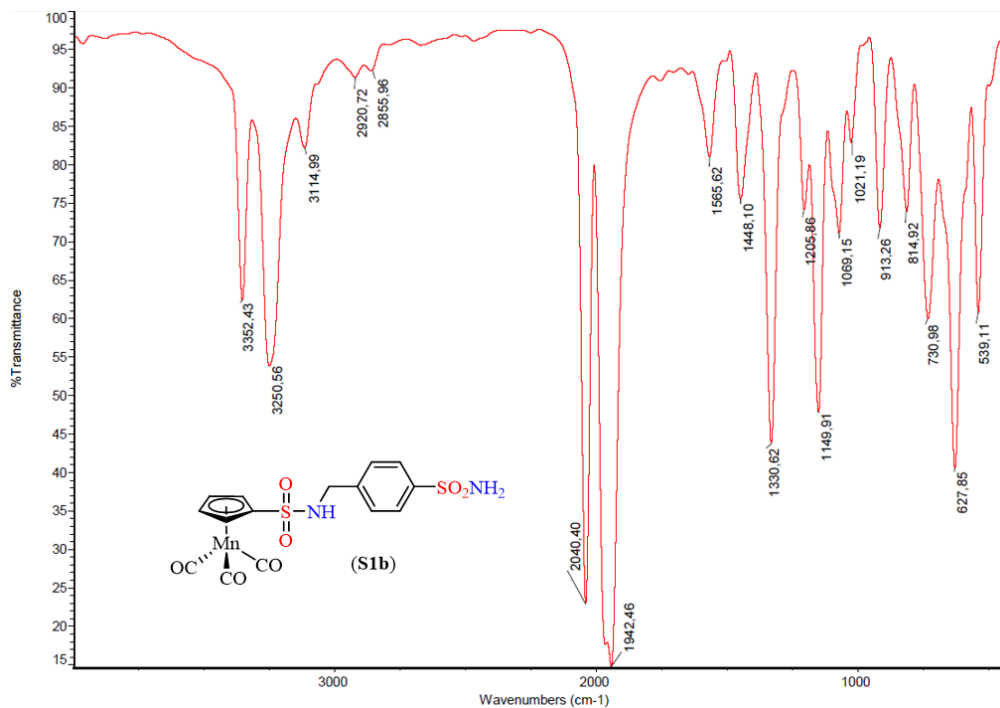


Figura A39. Espectro FT-IR del compuesto S2b.

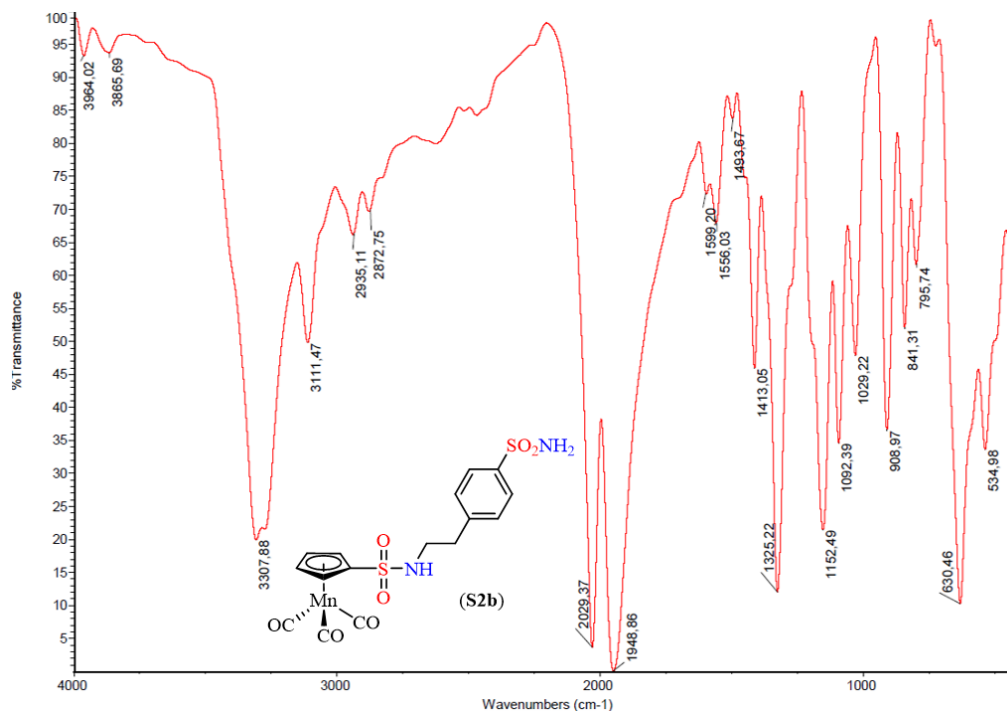


Figura A40. Espectro <sup>1</sup>H-RMN de p2 en DMSO-d<sub>6</sub> a 298 K.

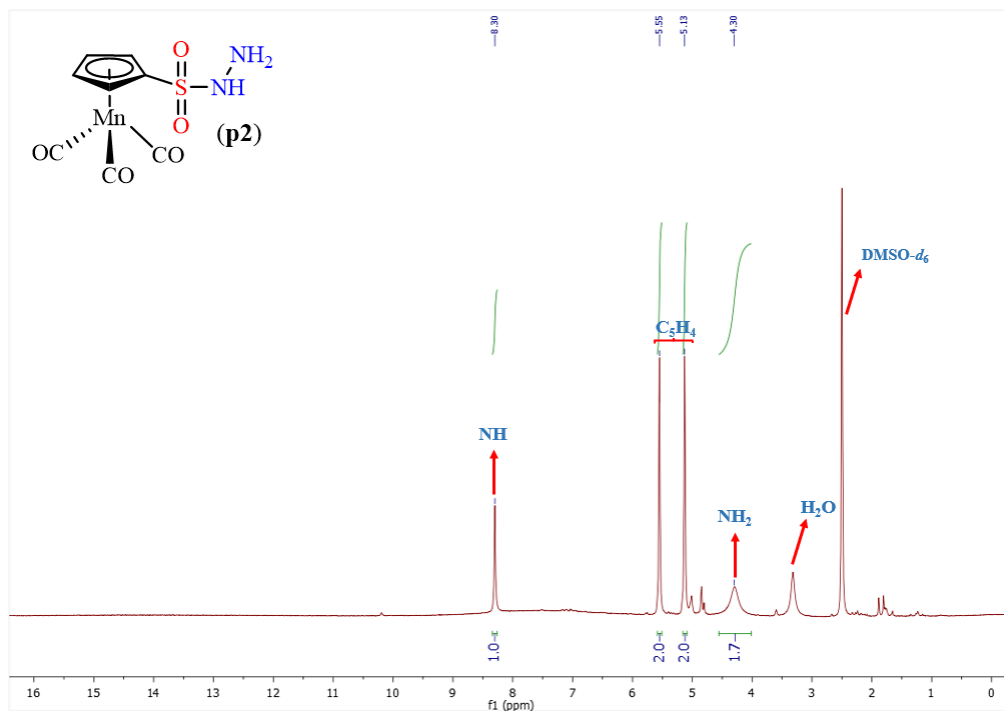


Figura A41. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **p2** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

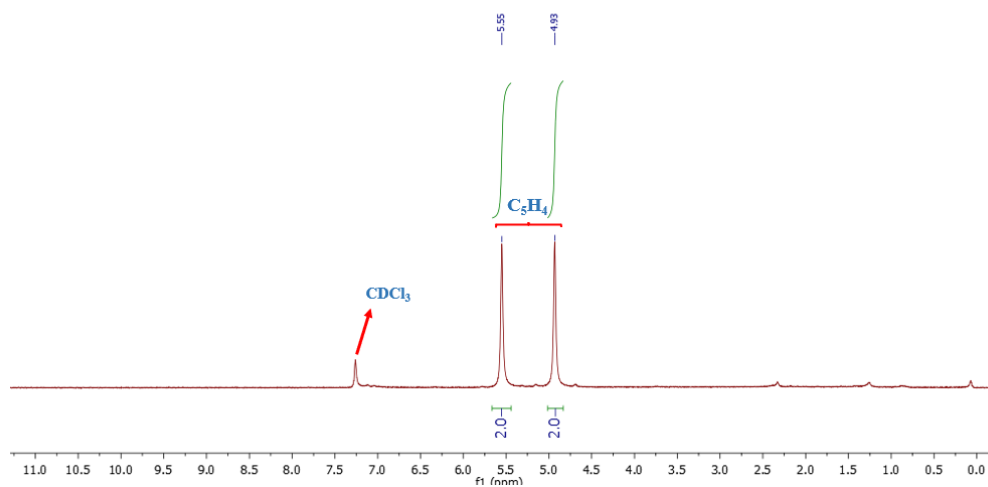
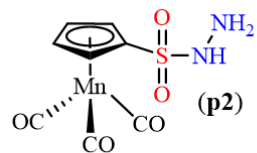


Figura A42. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **p3** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

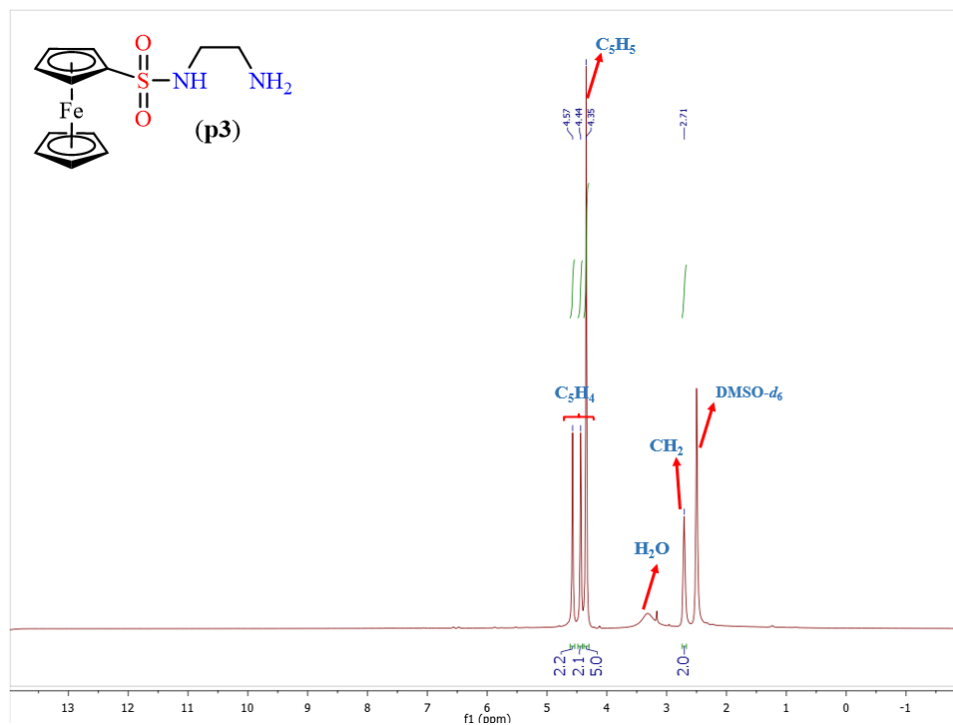
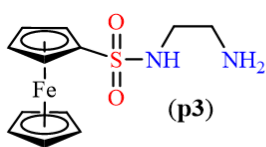


Figura A43. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **p3** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

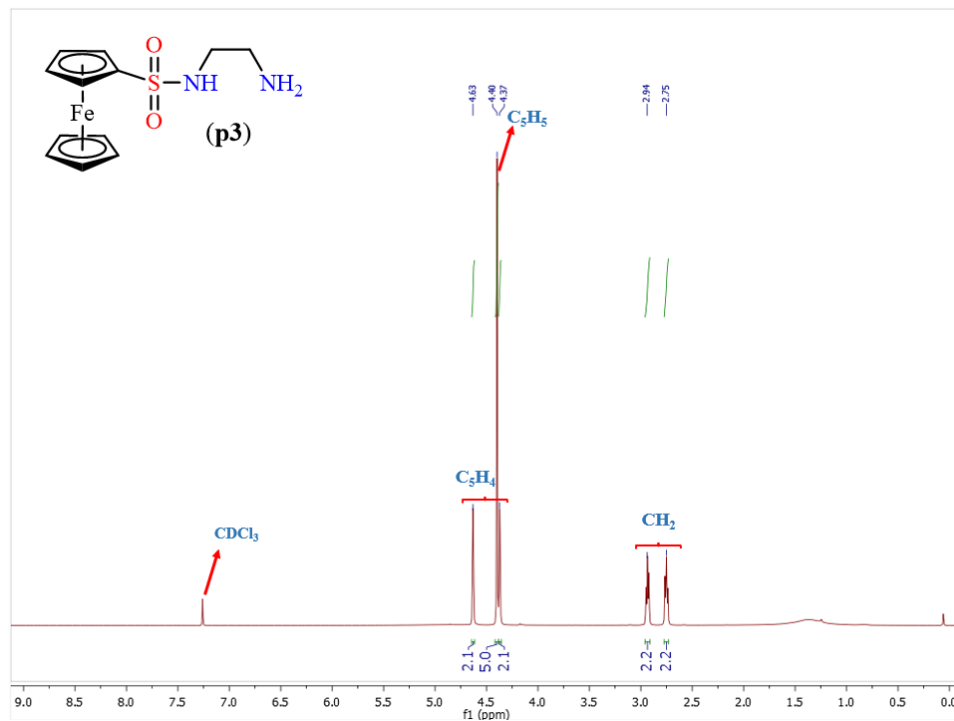


Figura A44. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **p4** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

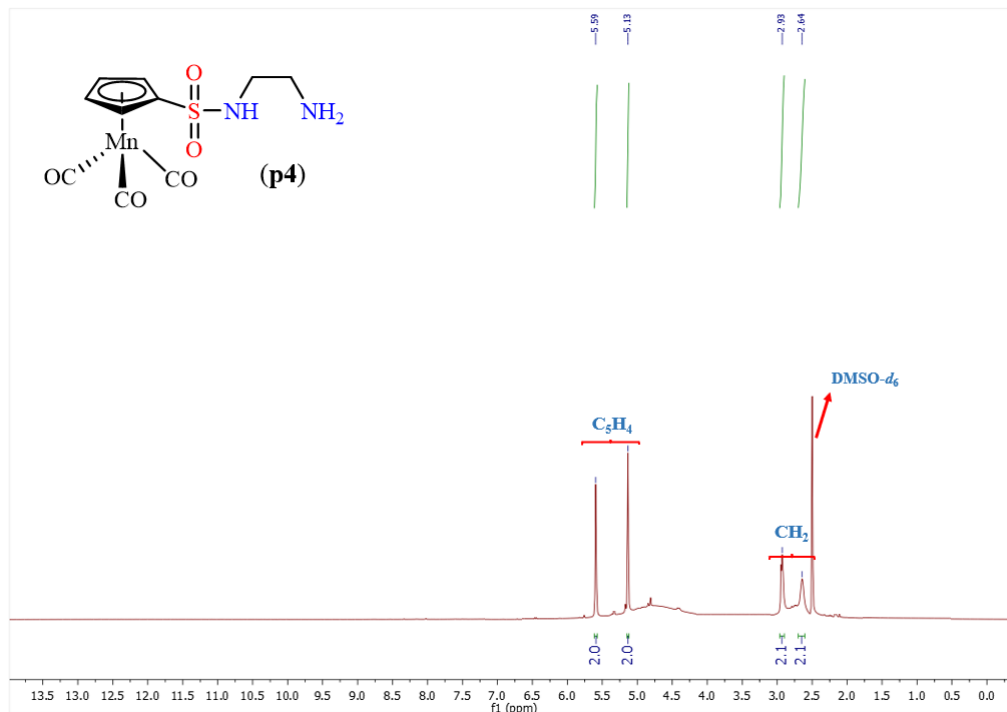


Figura A45. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **p5** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

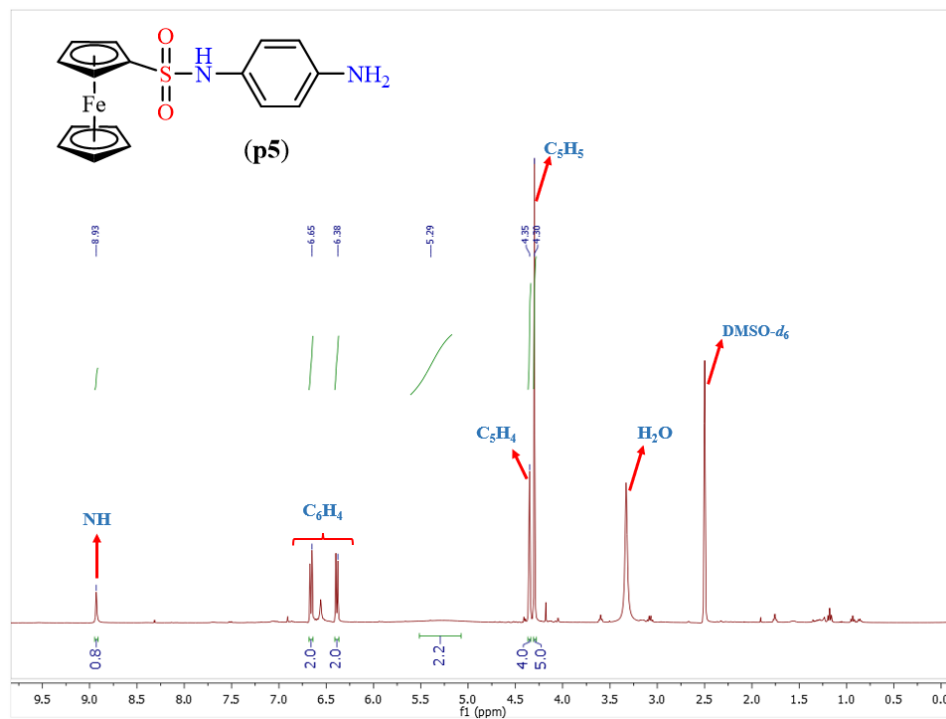


Figura A46. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

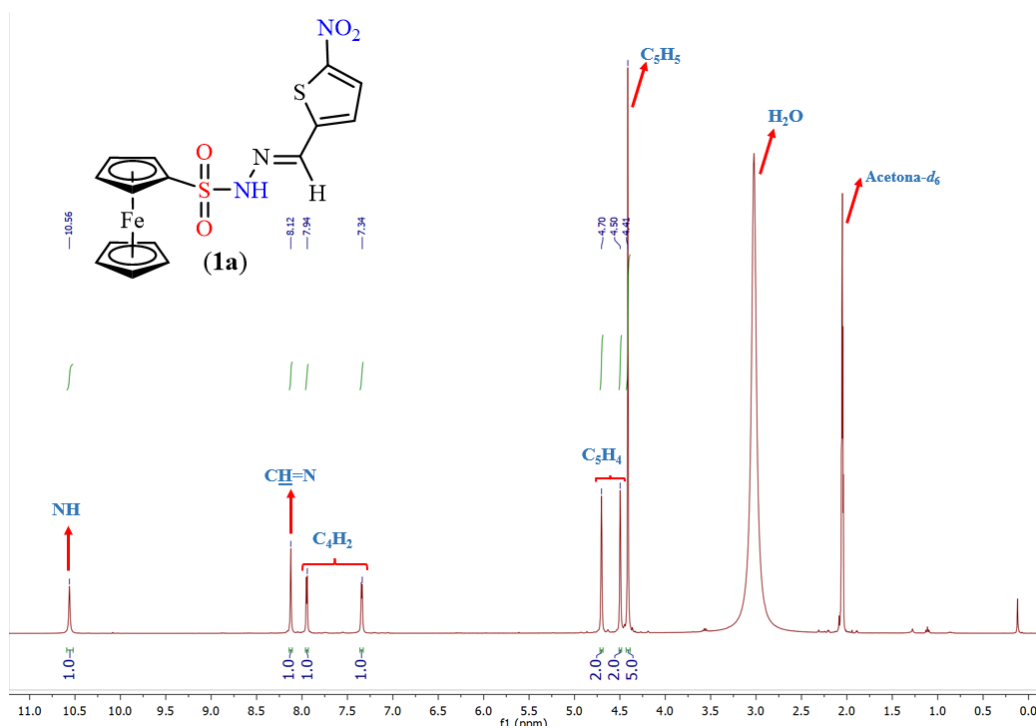


Figura A47. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

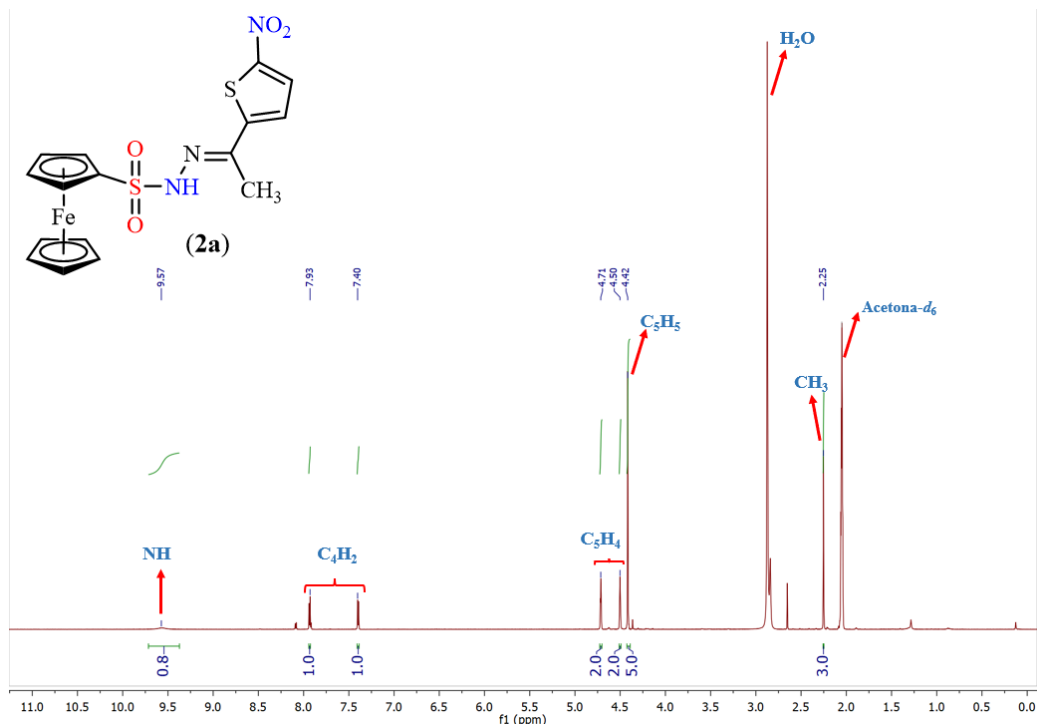


Figura A48. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **3a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

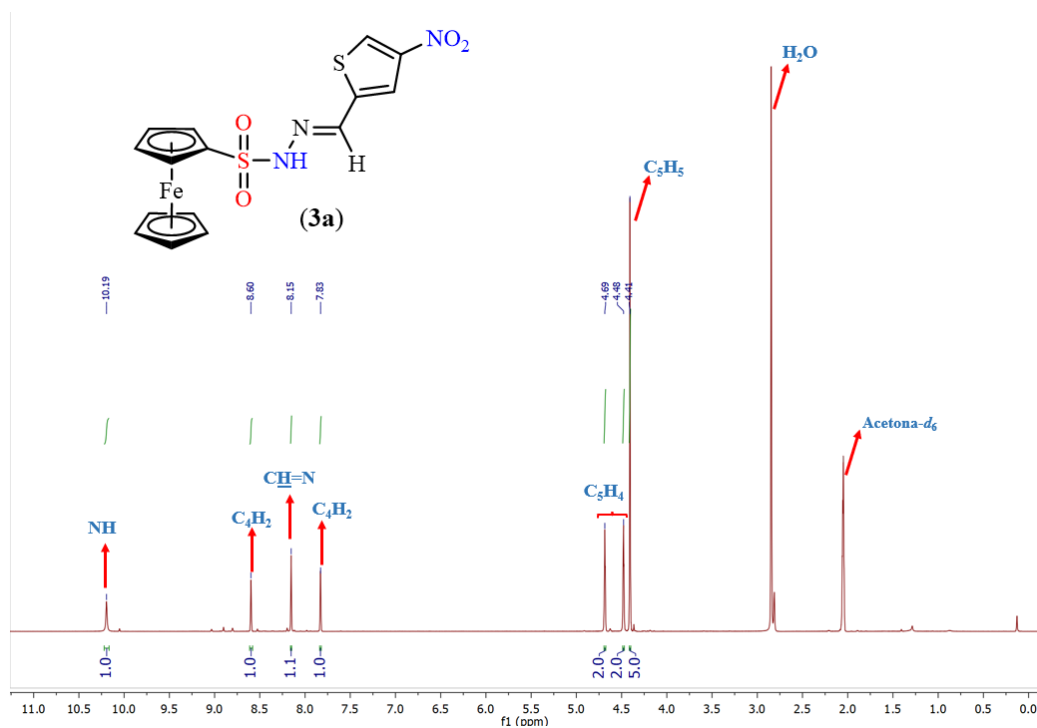


Figura A49. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **4a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

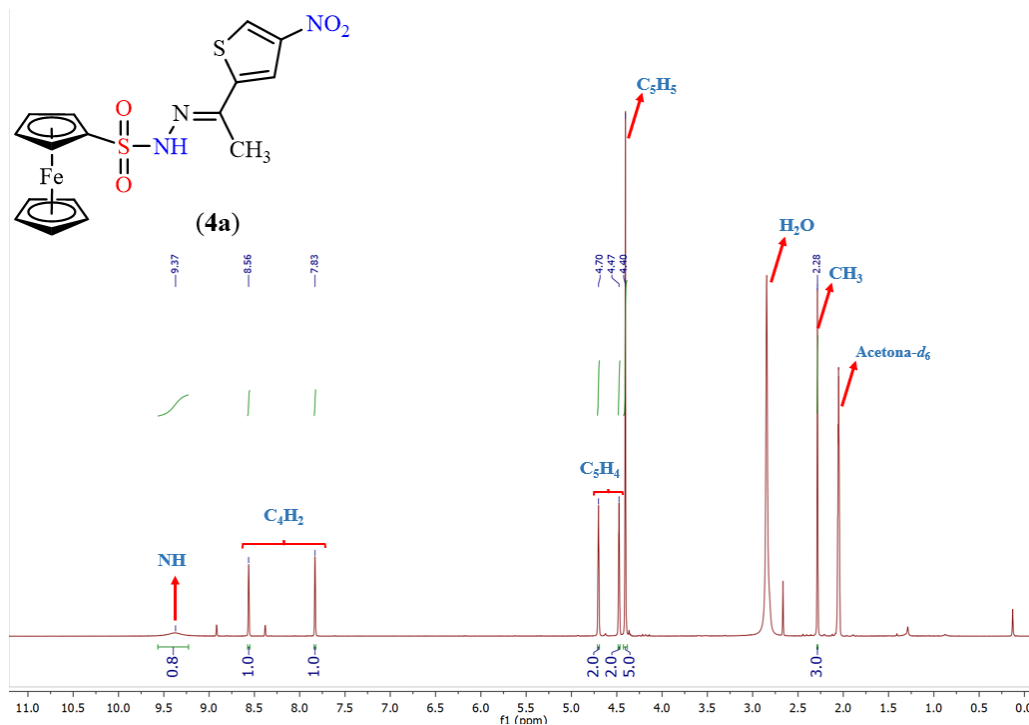


Figura A50. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

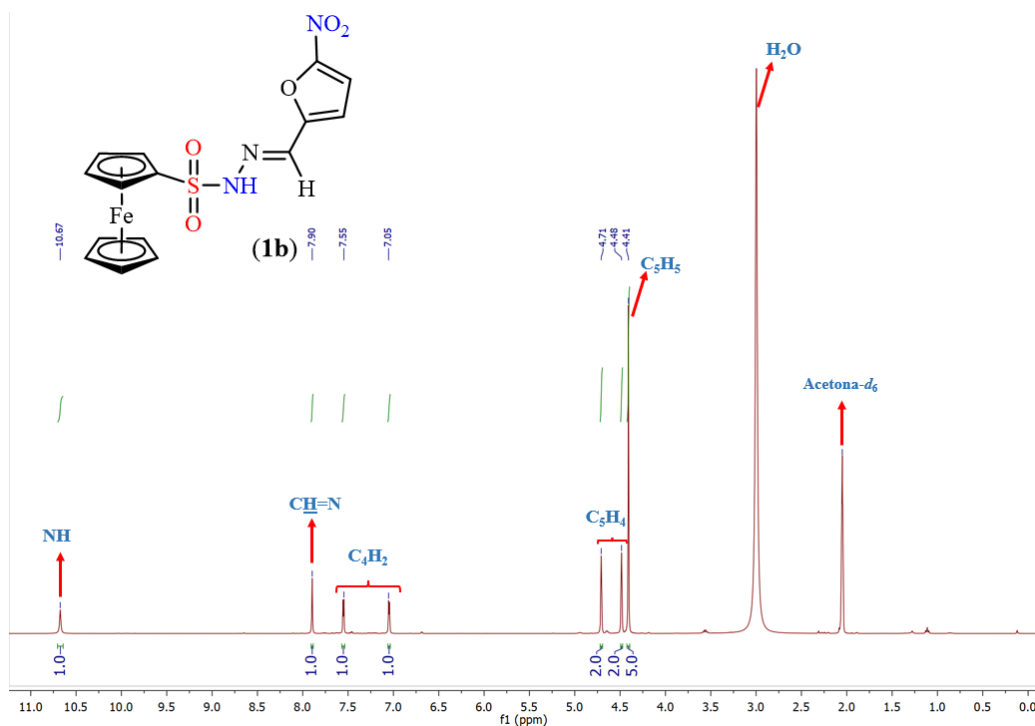


Figura A51. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

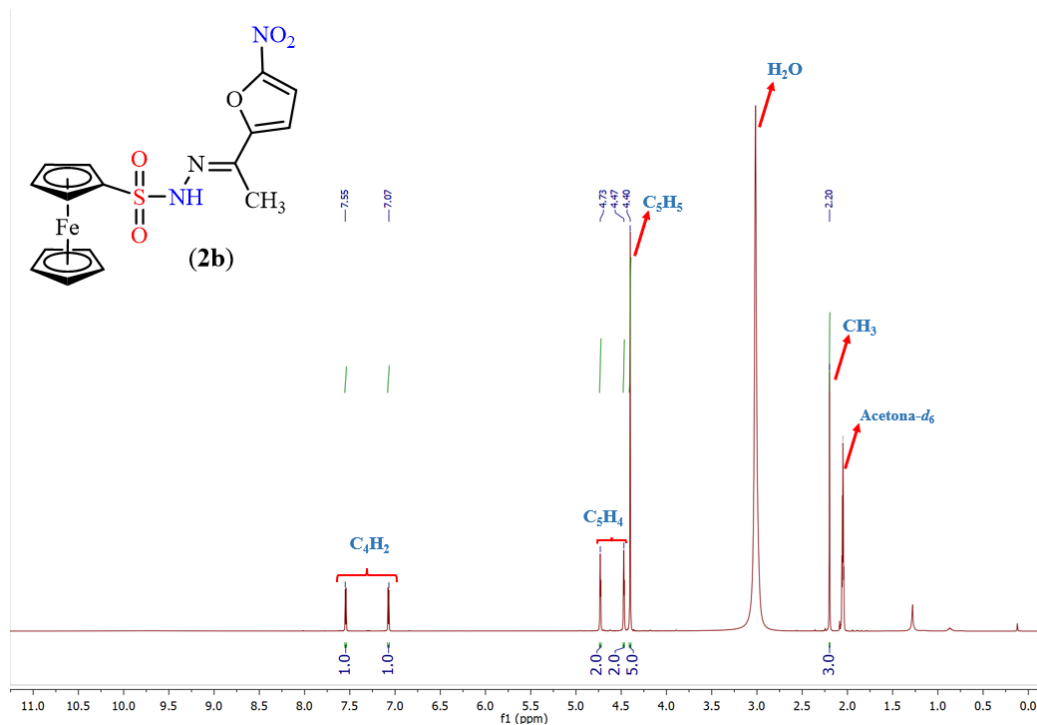


Figura A52. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1c** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

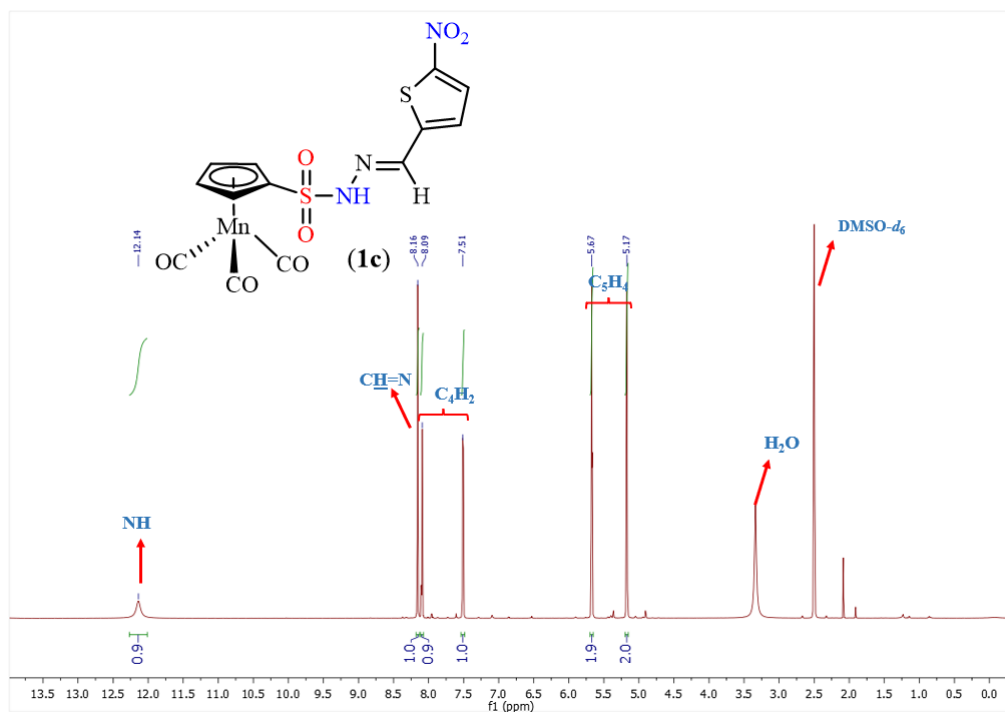




Figura A53. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2c** en acetona- $d_6$  a 298 K.

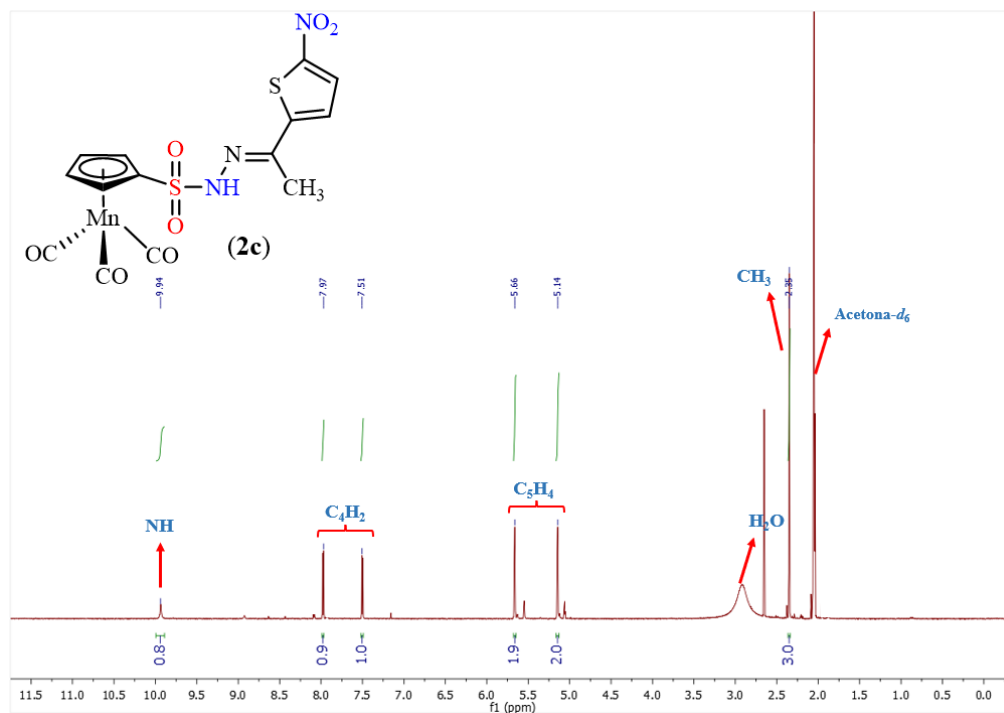


Figura A54. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **3c** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

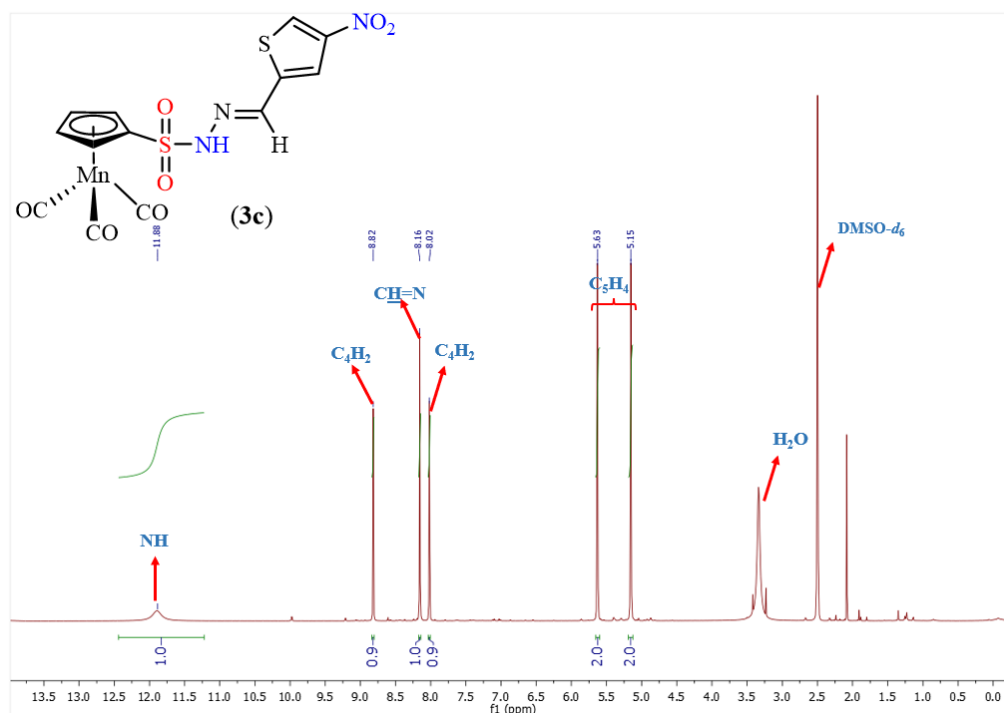


Figura A55. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **4c** en acetona- $d_6$  a 298 K.

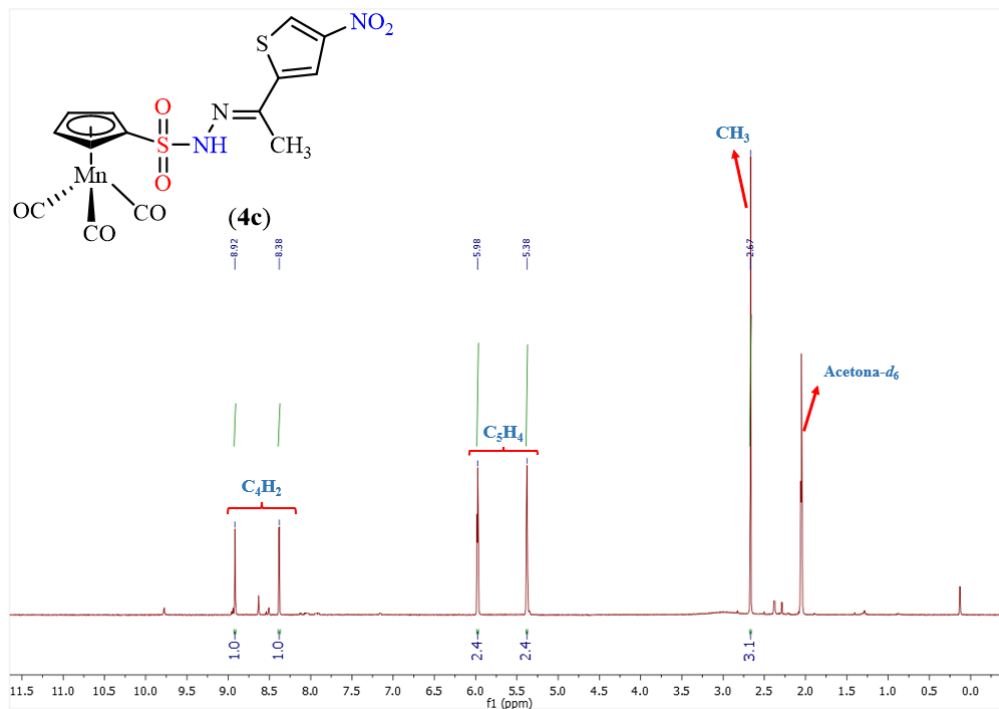


Figura A56. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1d** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

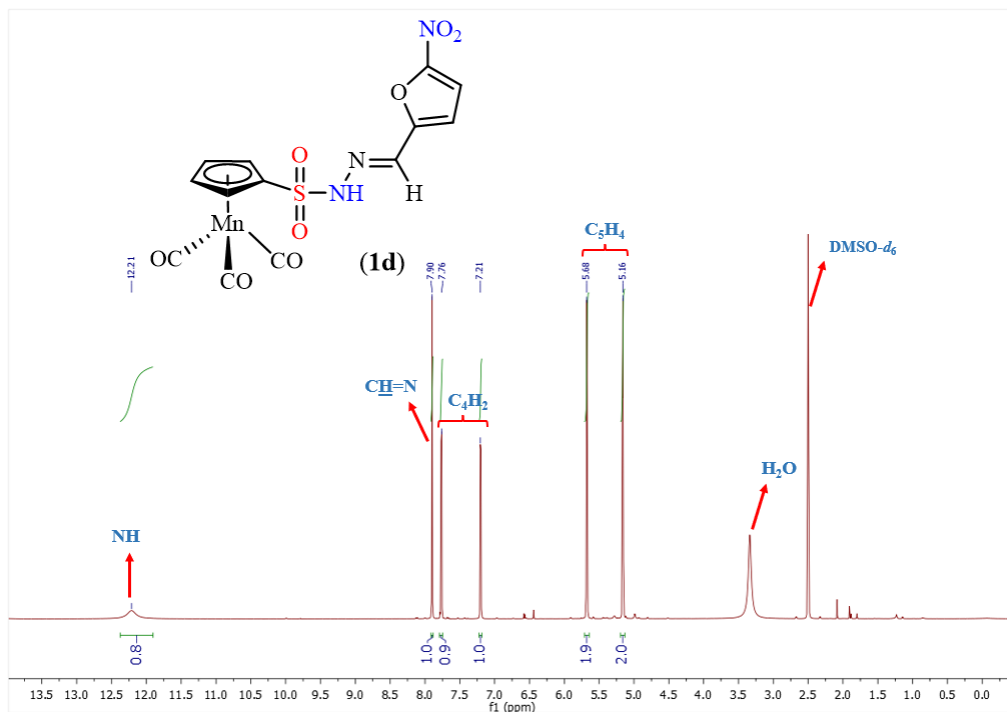


Figura A57. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2d** en acetona- $d_6$  a 298 K.

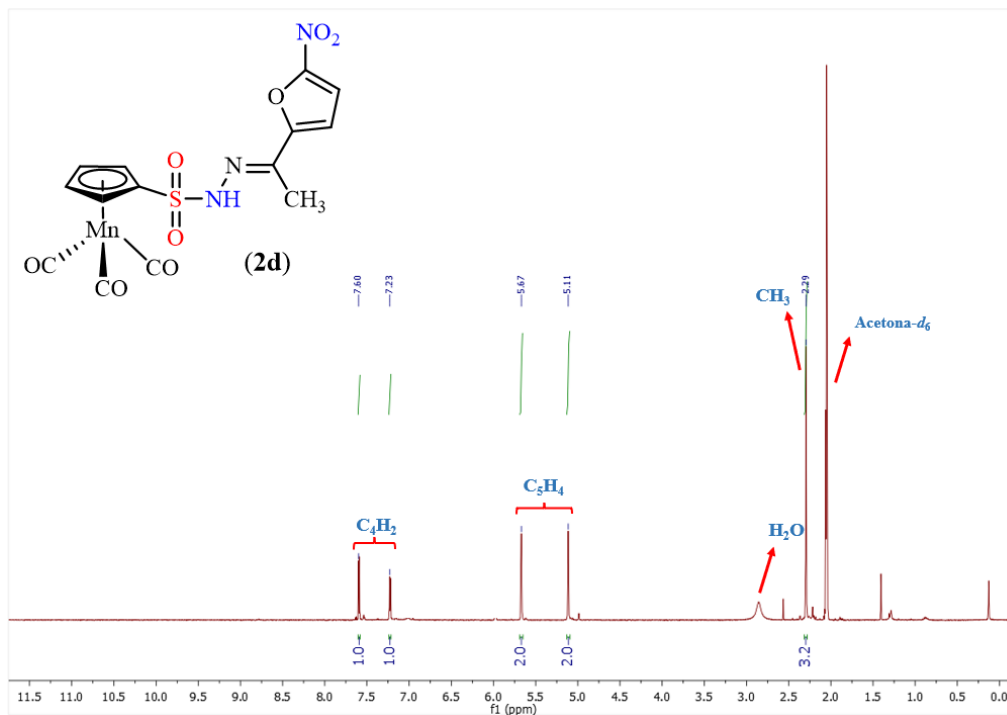


Figura A58. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **5a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

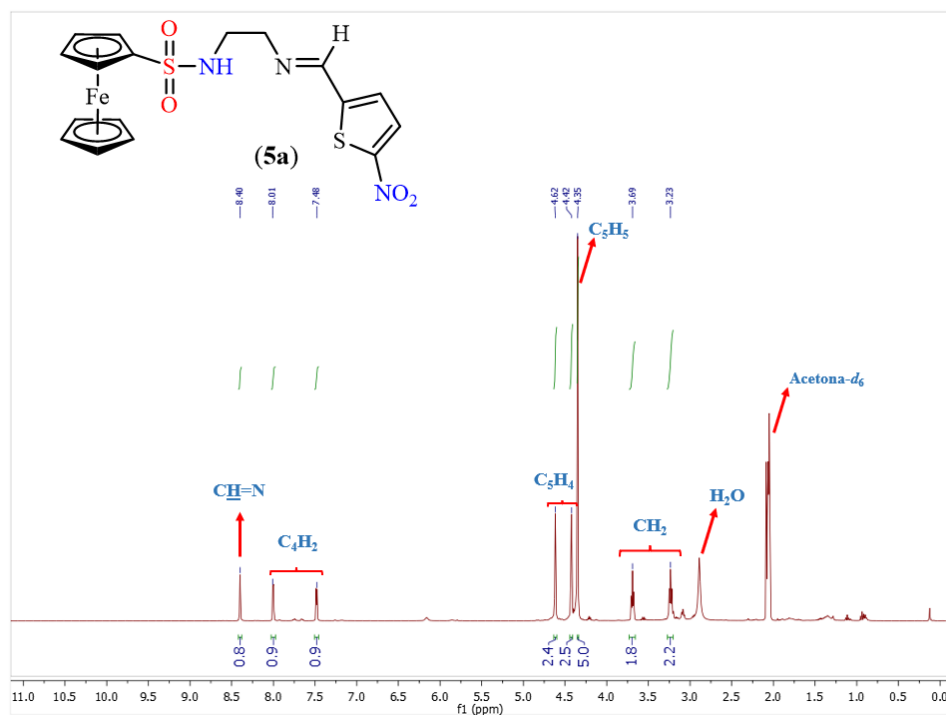


Figura A59. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **6a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

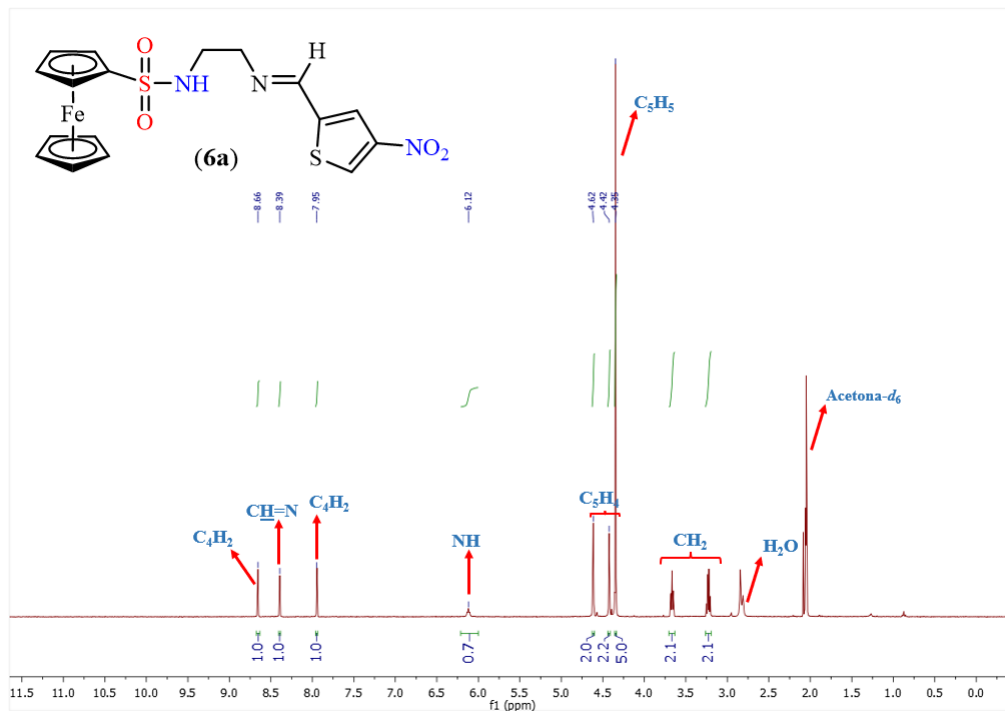


Figura A60. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **5b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

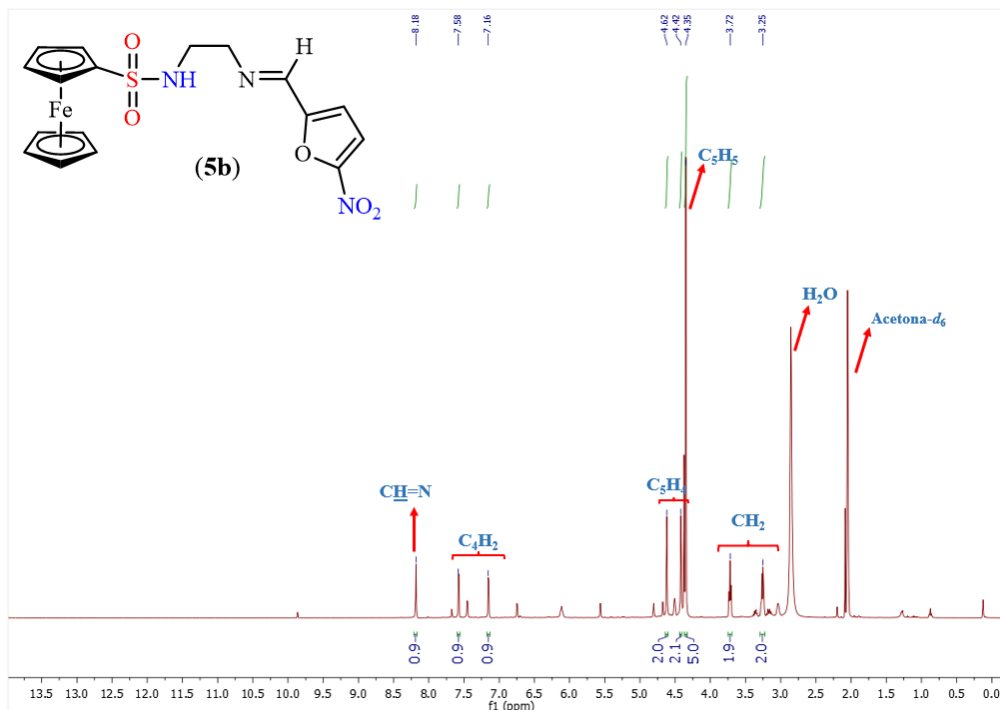


Figura A61. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **5c** en acetona- $d_6$  a 298 K.

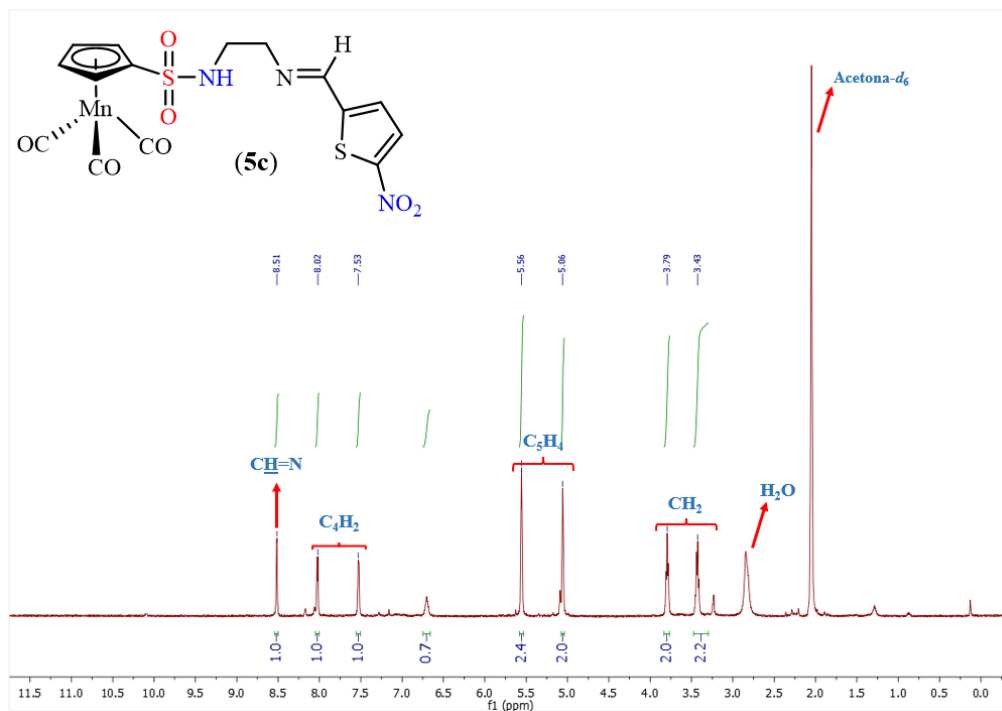


Figura A62. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **6c** en acetona- $d_6$  a 298 K.

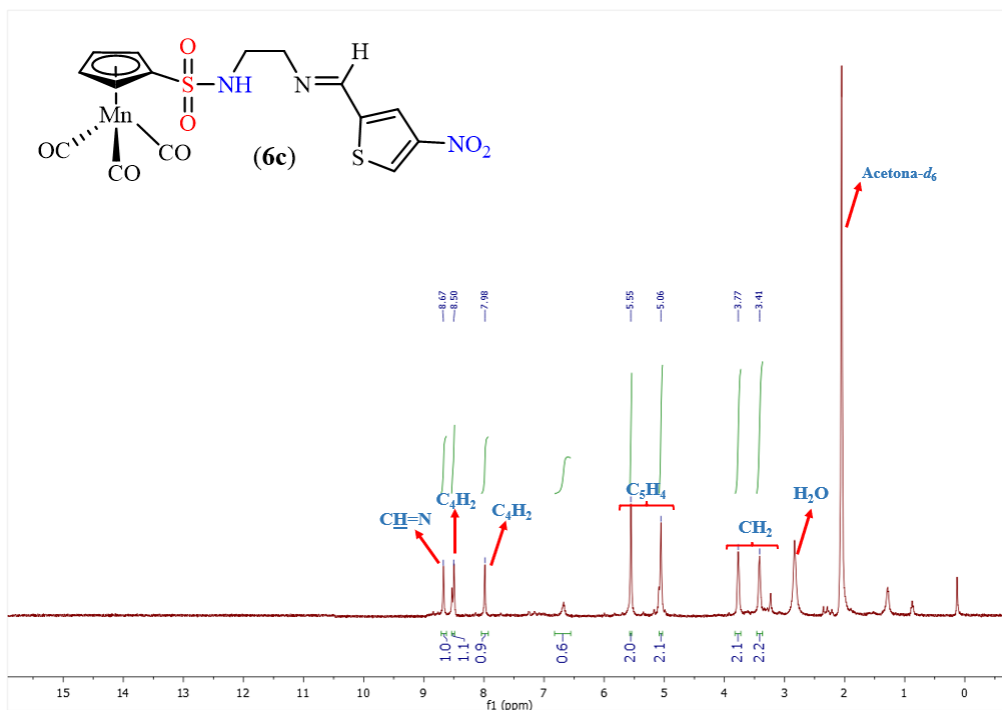


Figura A63. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1f** en acetona- $d_6$  a 298 K.

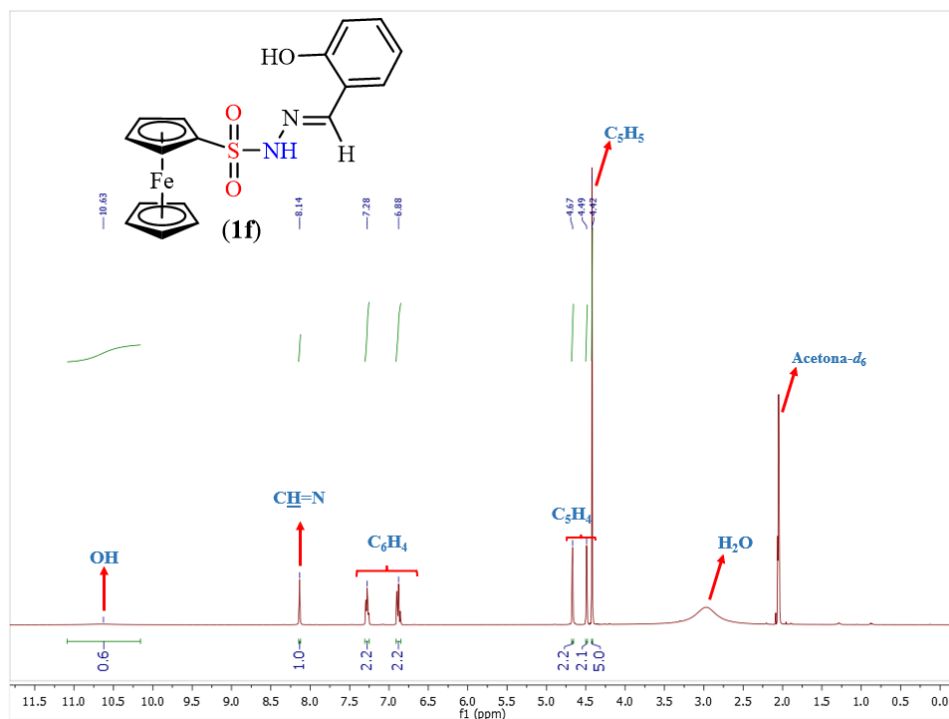


Figura A64. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2f** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

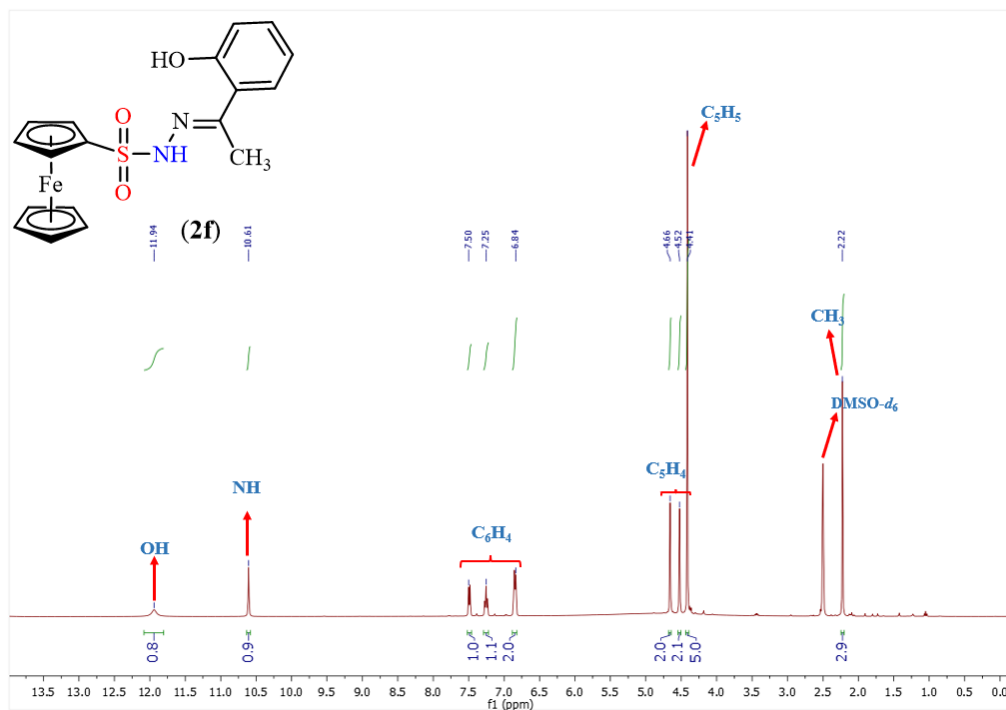


Figura A65. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1g** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

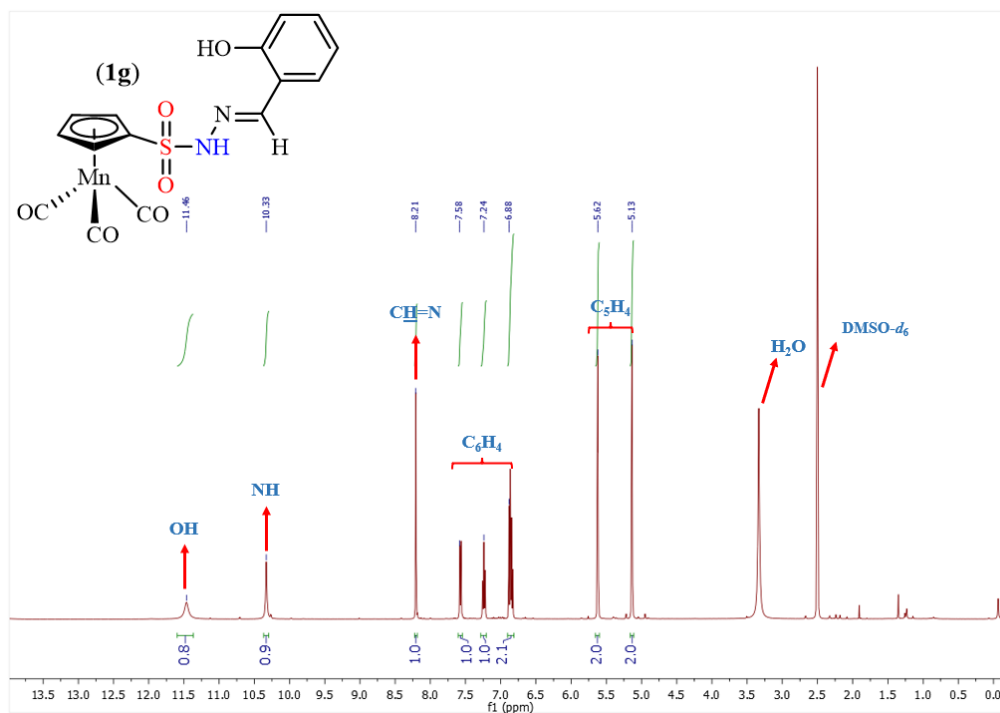


Figura A66. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1h** en acetona- $d_6$  a 298 K.

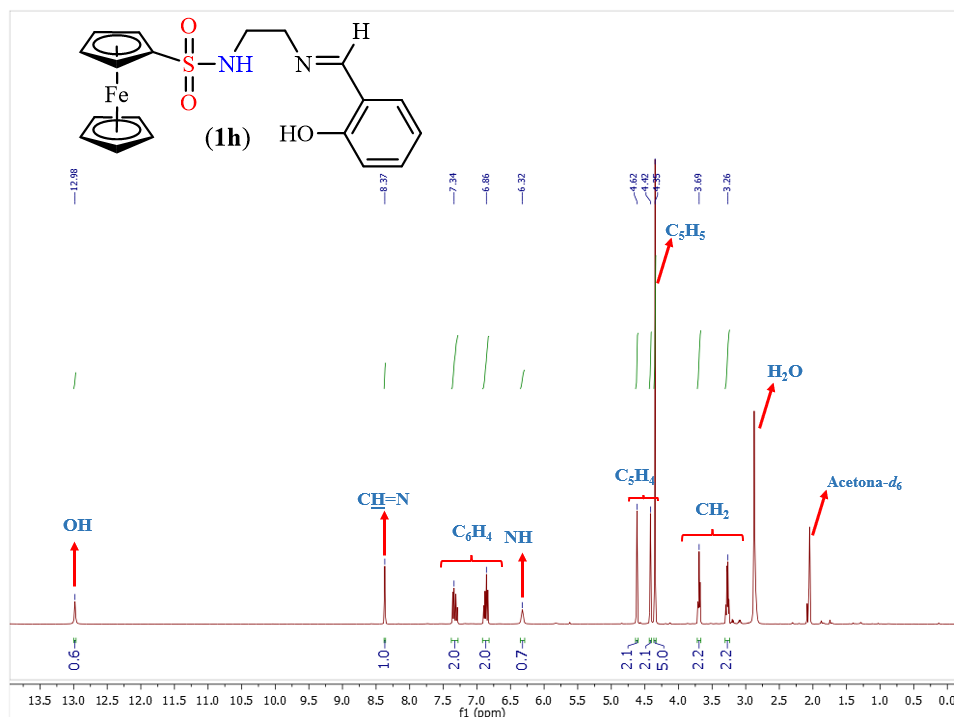


Figura A67. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2h** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

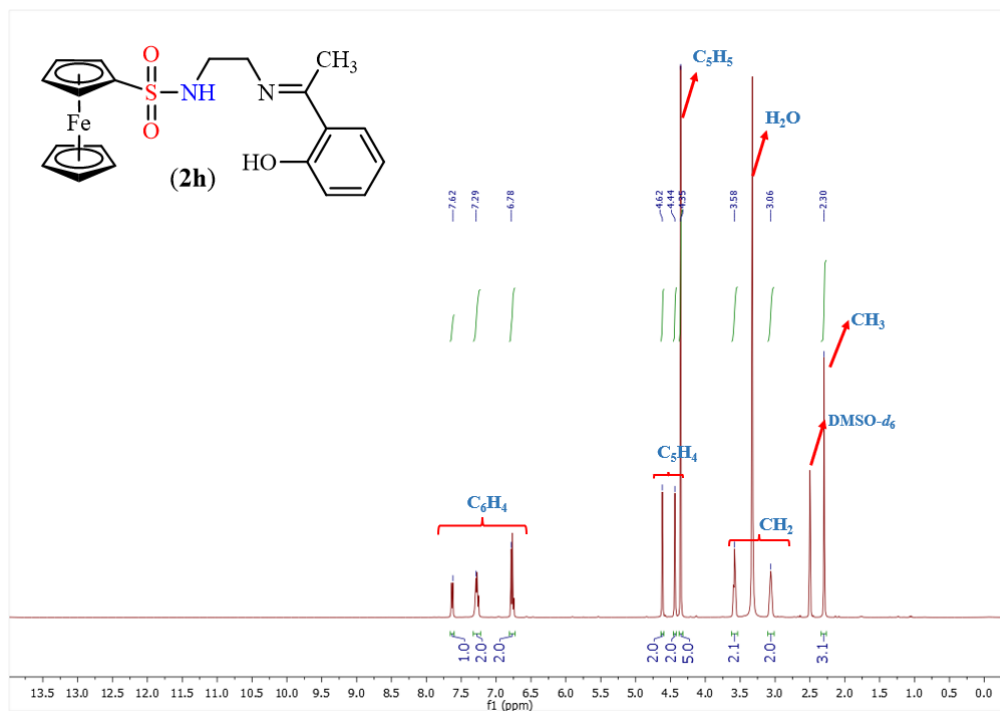


Figura A68. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1i** en acetona- $d_6$  a 298 K.

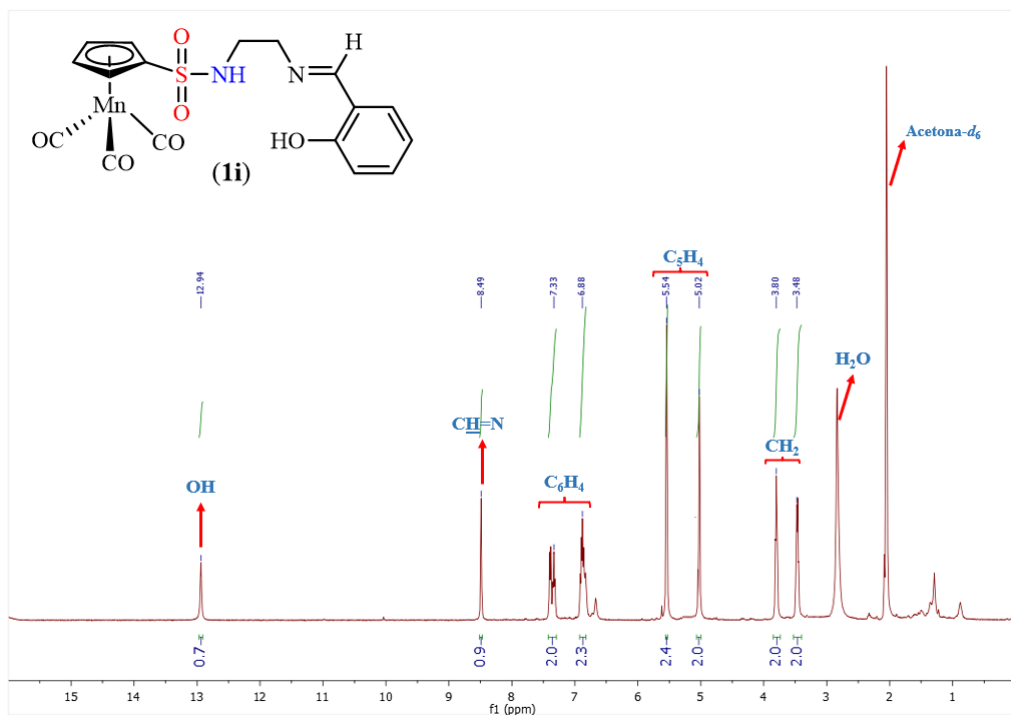




Figura A69. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1j** en acetona- $d_6$  a 298 K.

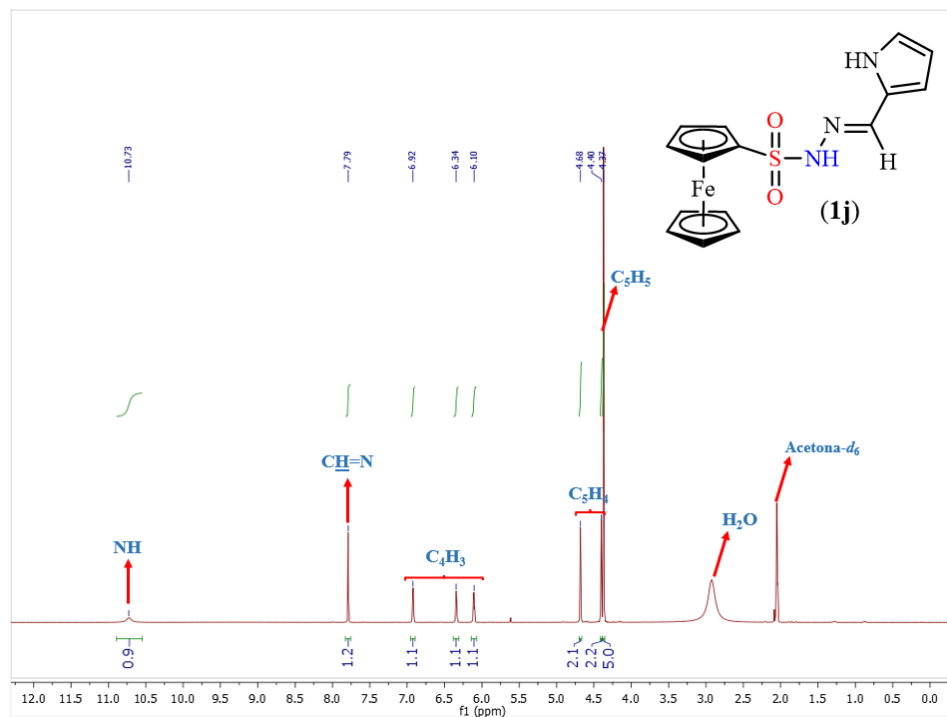


Figura A70. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2j** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

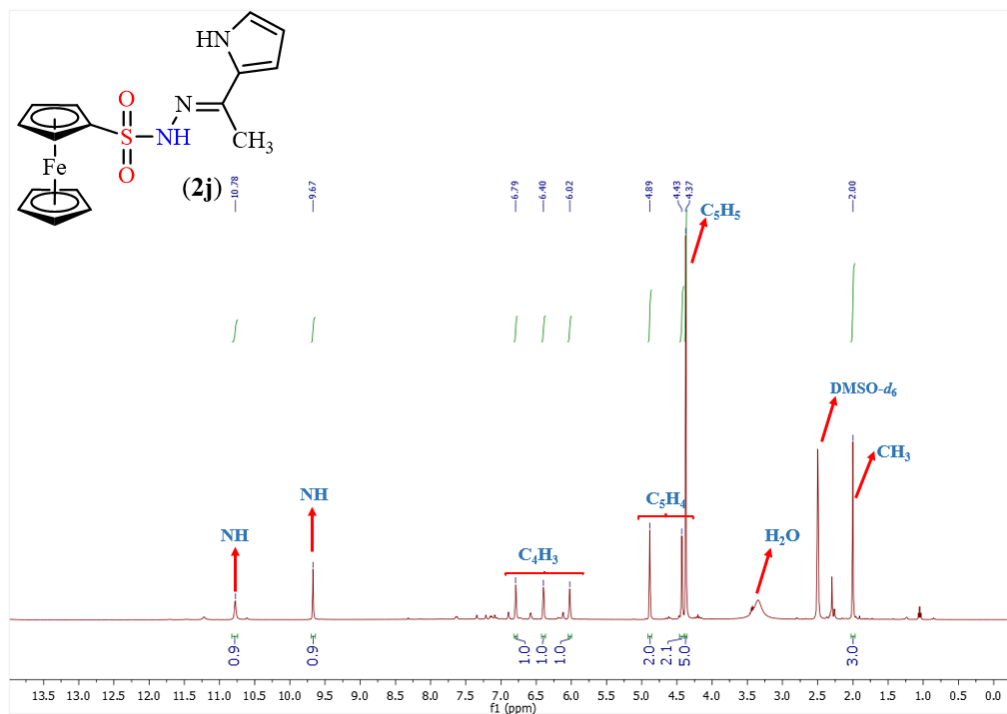


Figura A71. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1k** en acetona- $d_6$  a 298 K.

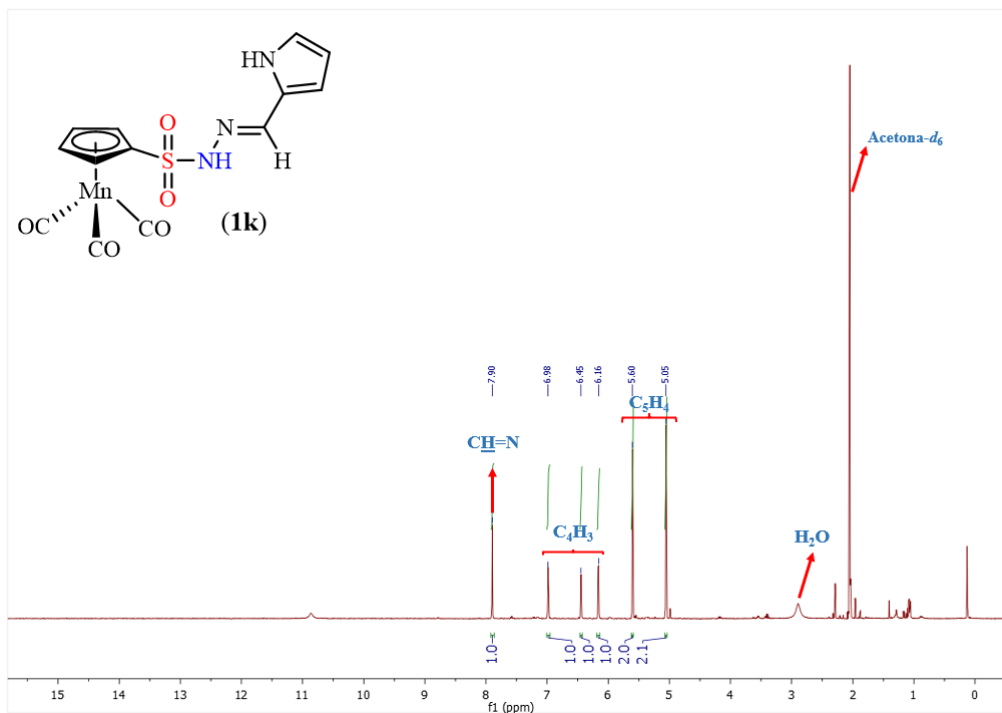


Figura A72. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1l** en acetona- $d_6$  a 298 K.

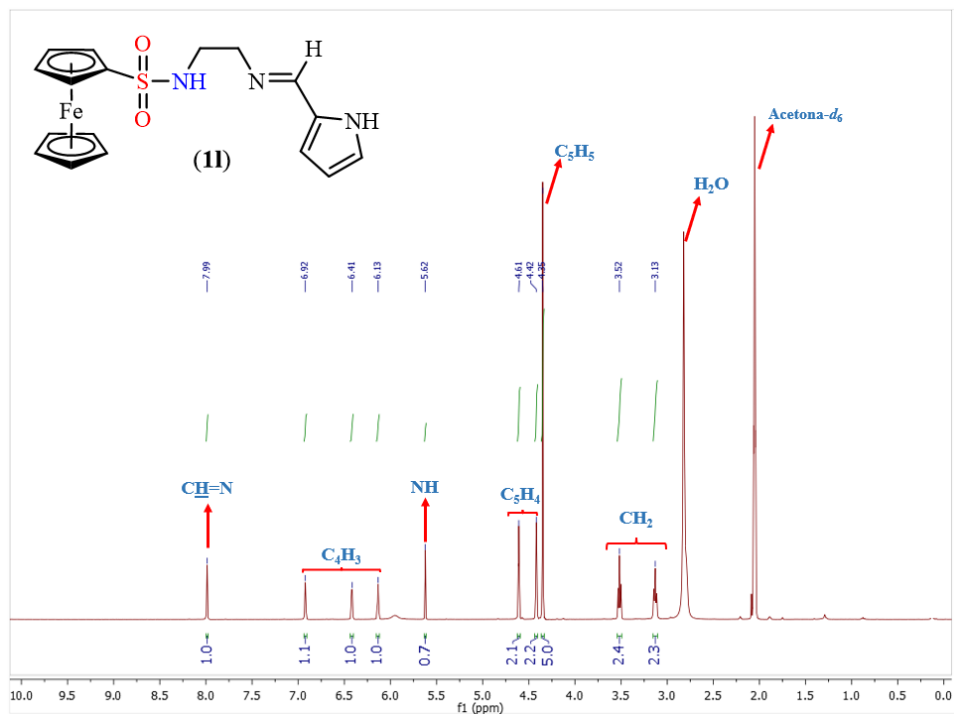


Figura A73. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1m** en acetona- $d_6$  a 298 K.

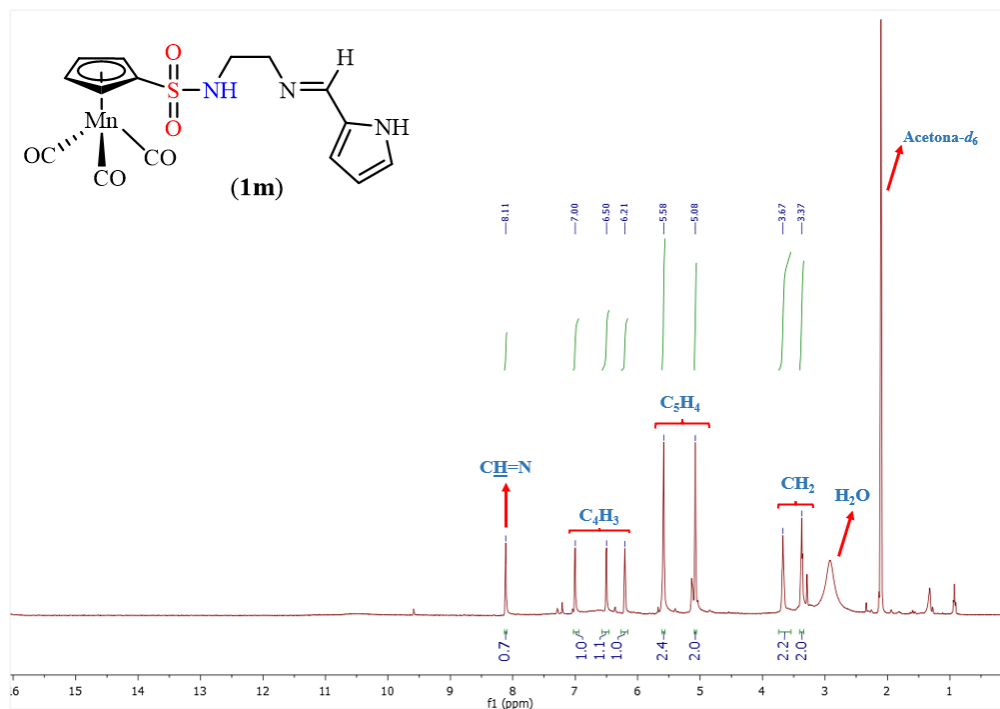


Figura A74. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1n** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

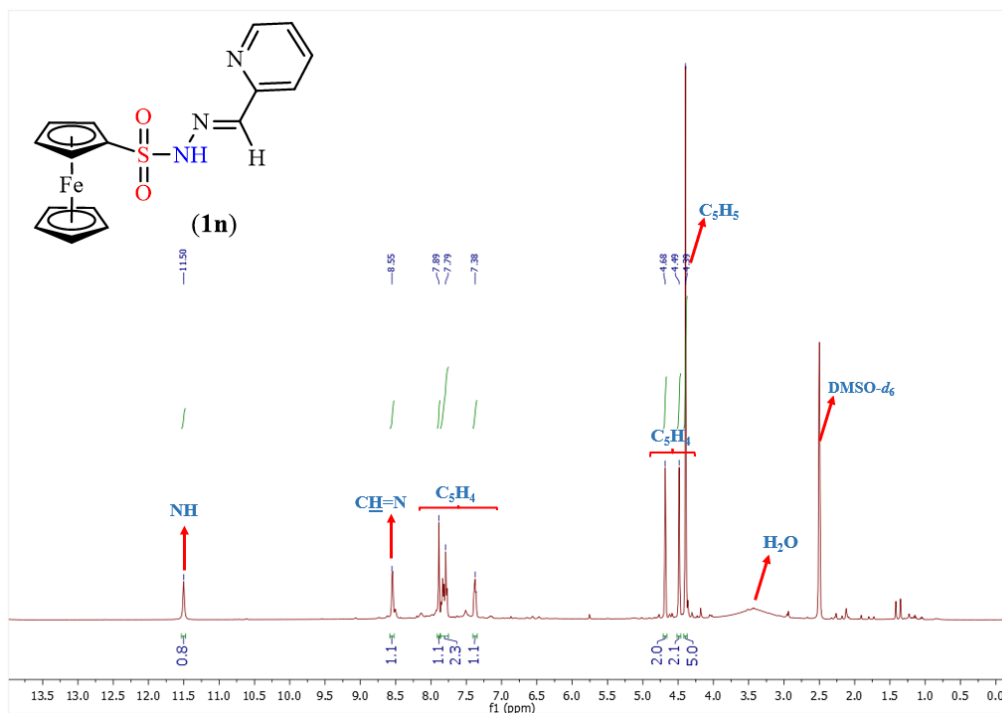


Figura A75. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2n** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

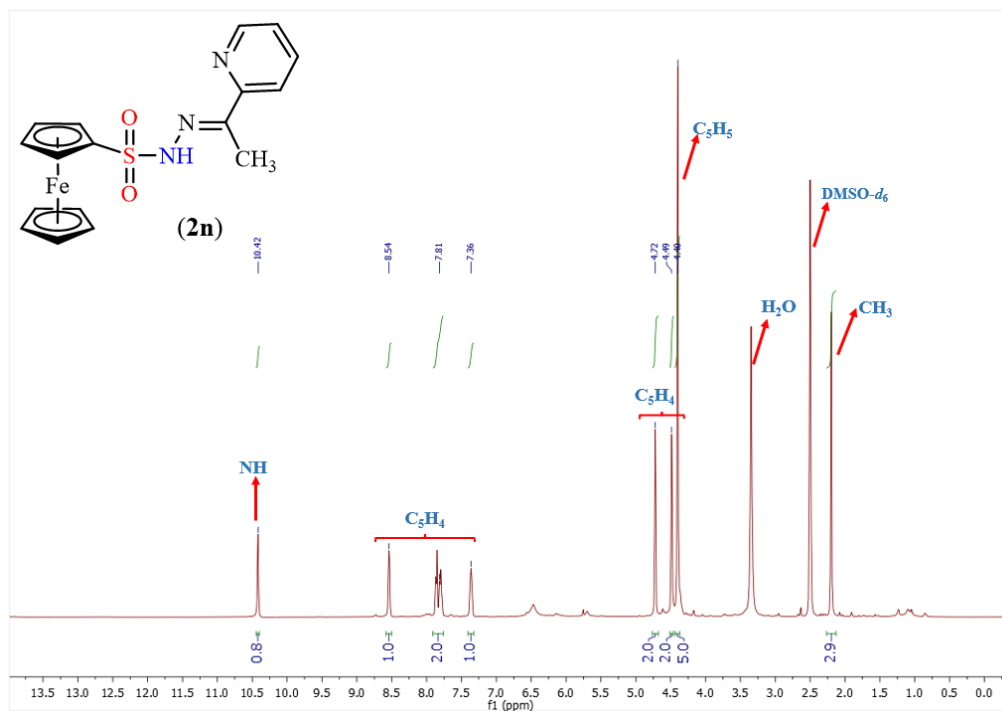


Figura A76. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **1o** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

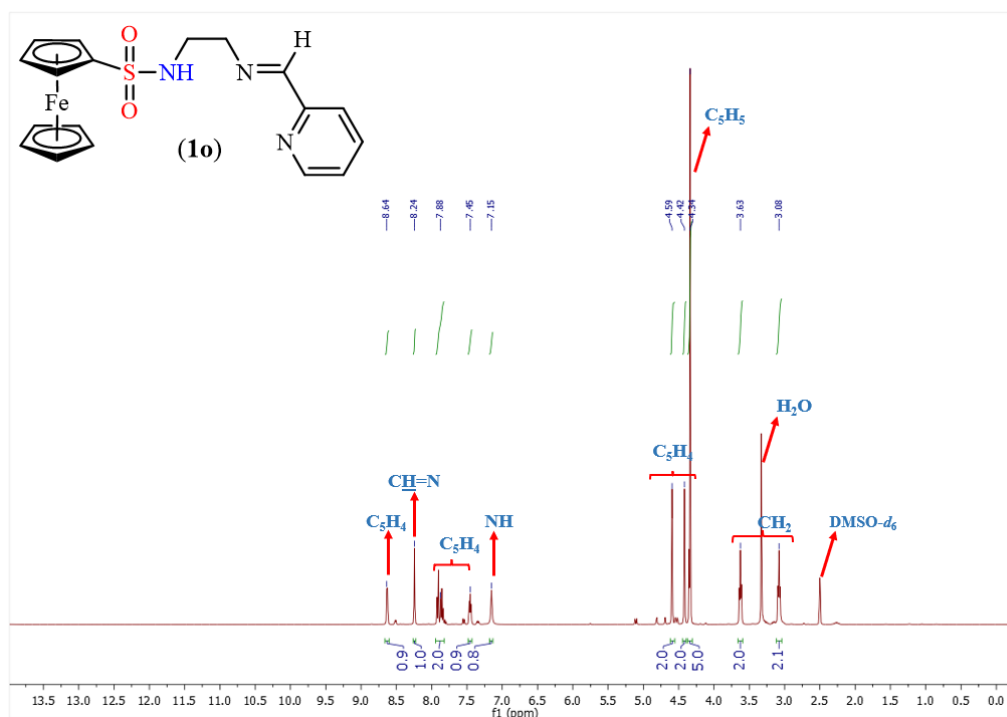


Figura A77. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **S1a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

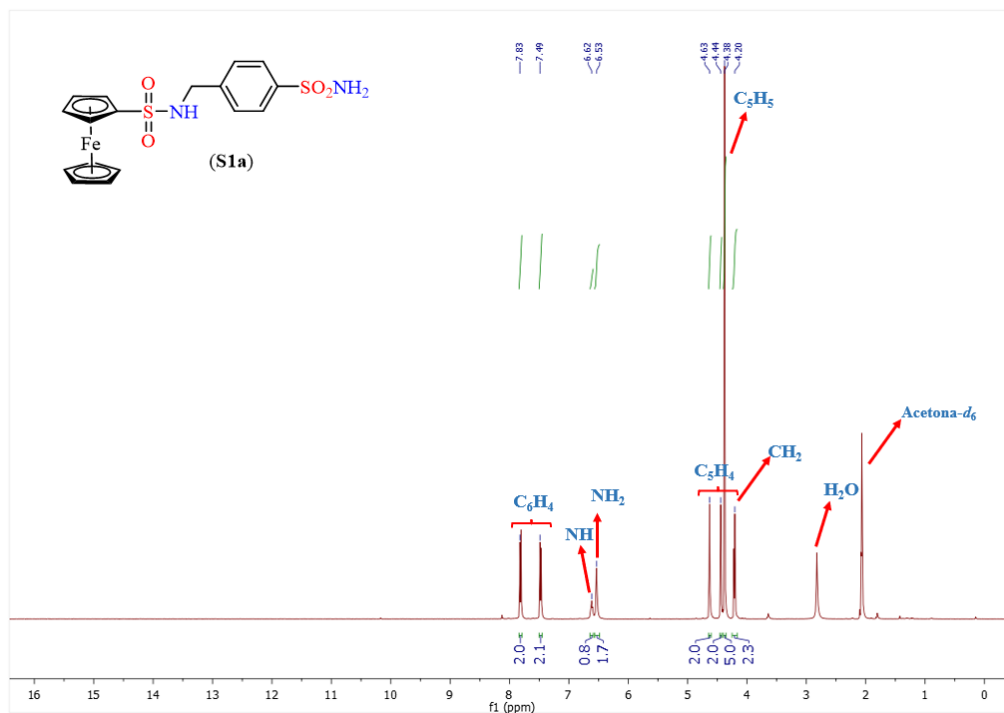


Figura A78. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **S2a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

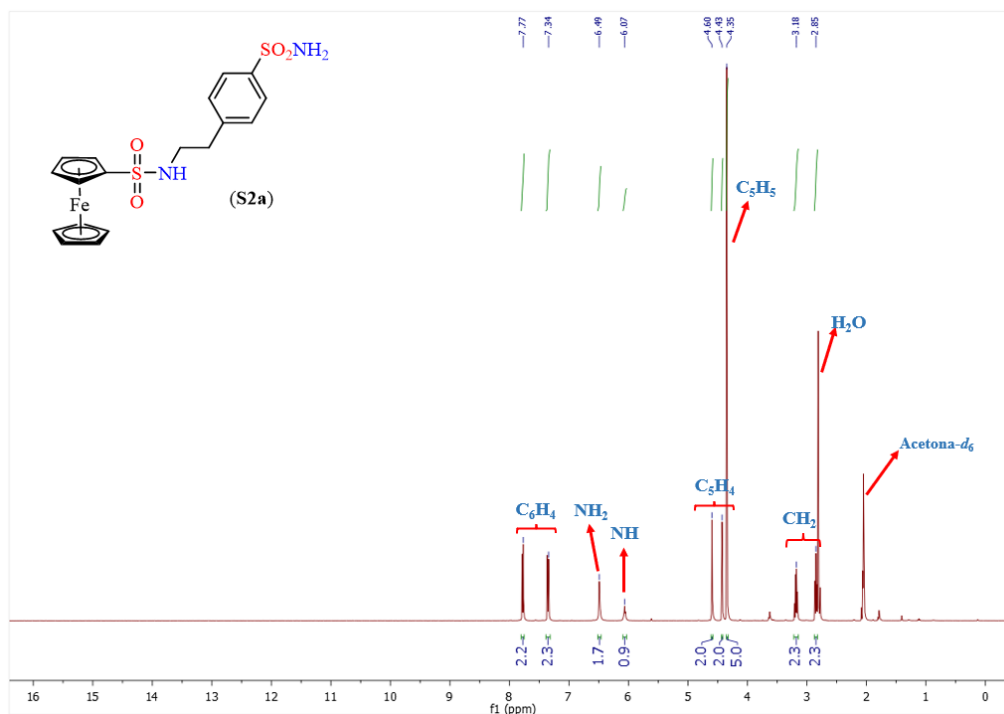


Figura A79. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **S1b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

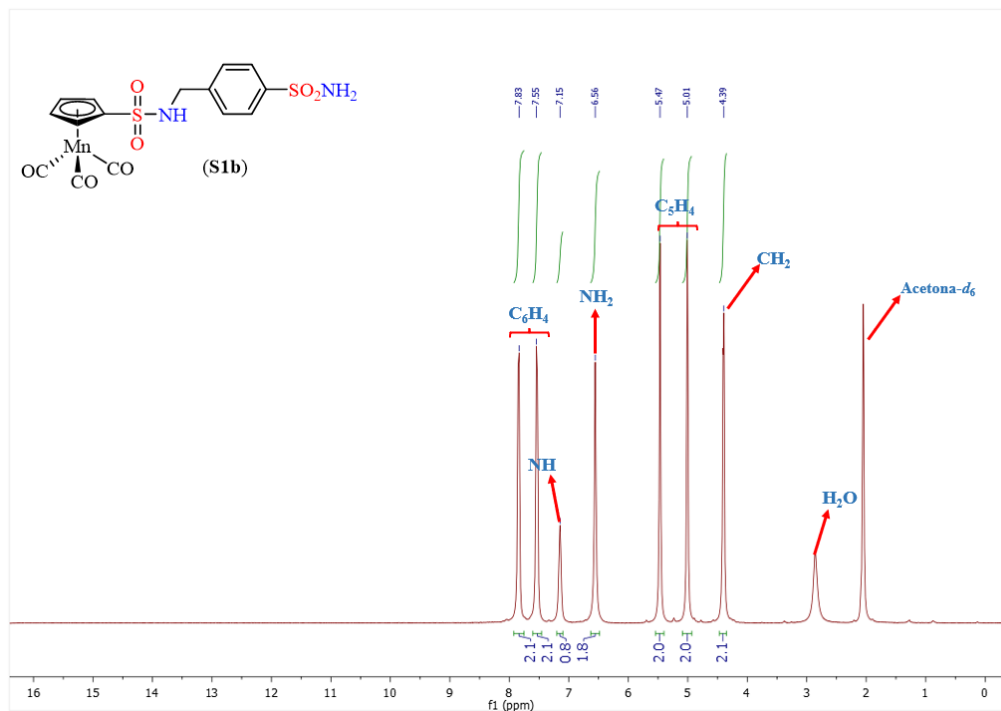


Figura A80. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **S2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

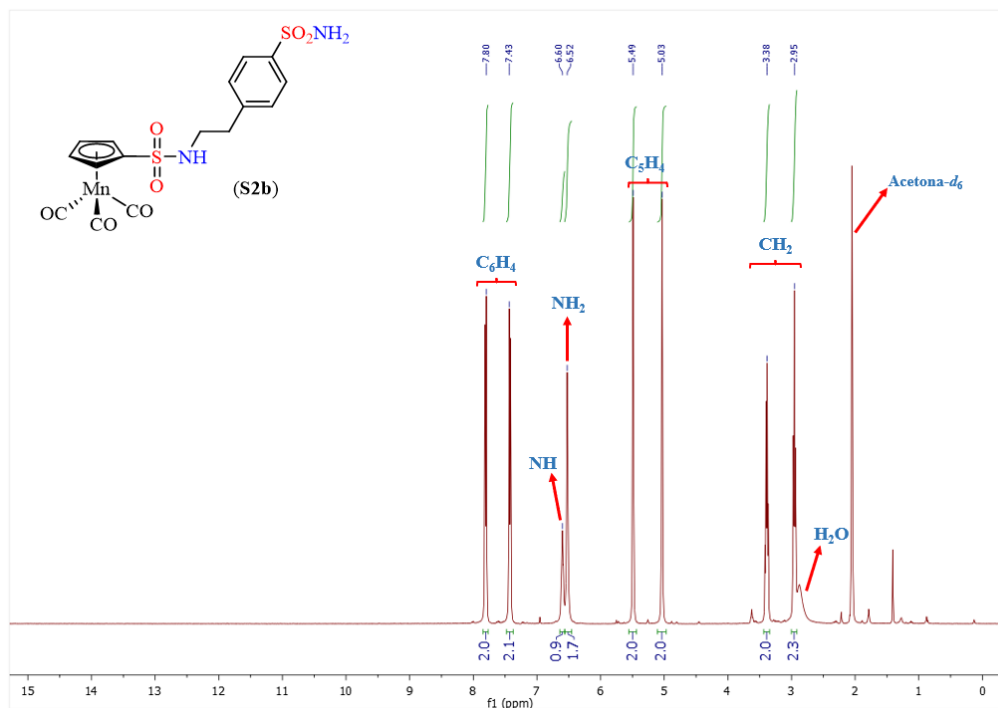


Figura A81. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **p2** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

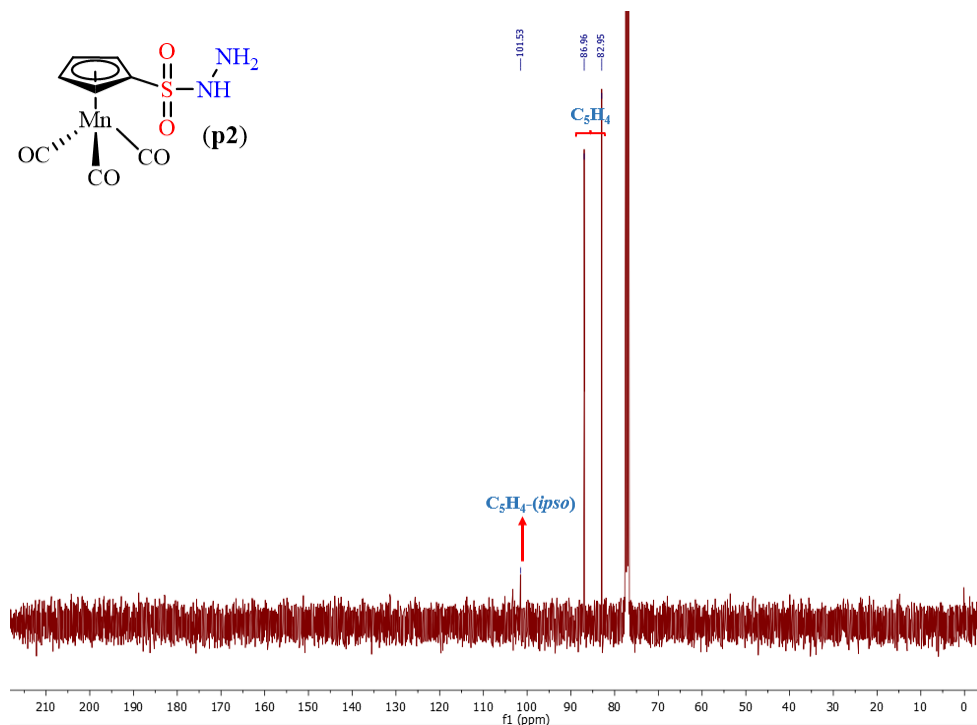


Figura A82. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **p3** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.

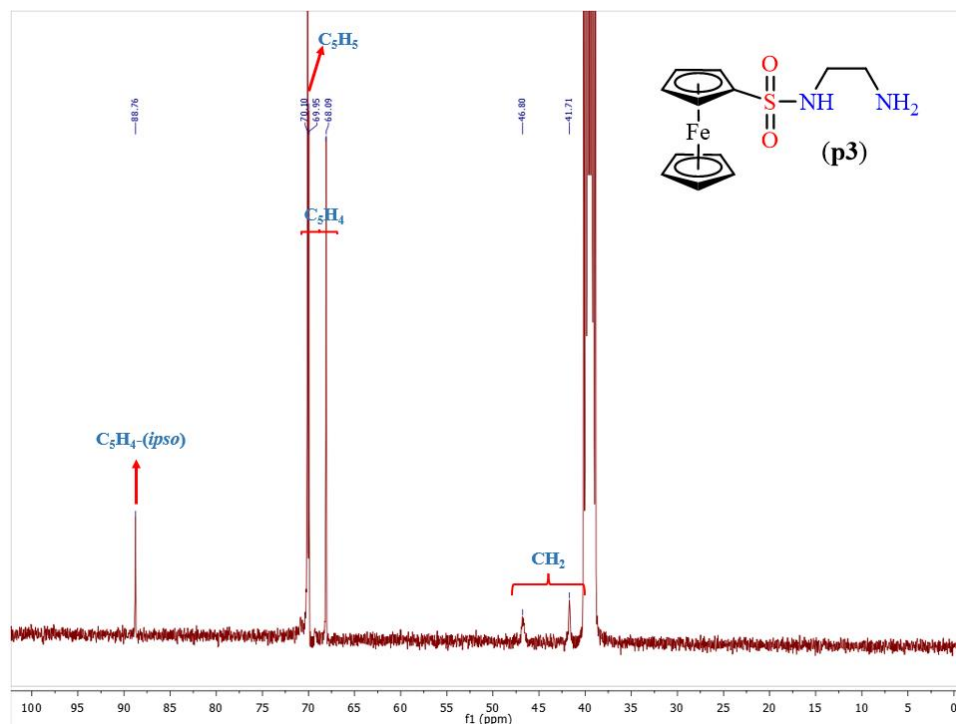


Figura A83. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **p3** en  $\text{CDCl}_3$  a 298 K.

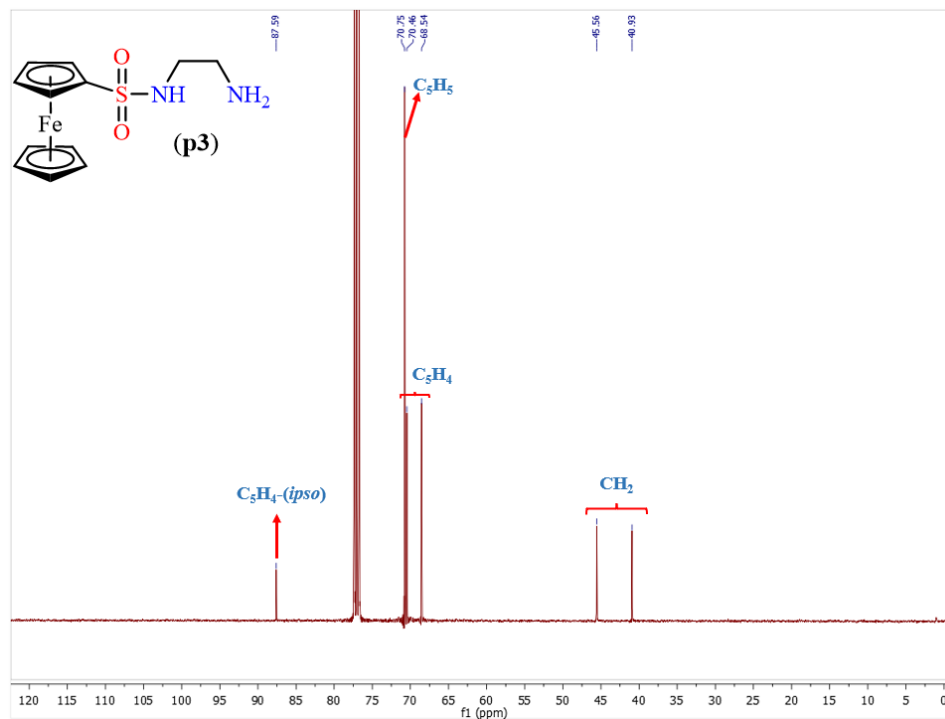


Figura A84. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **p5** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.

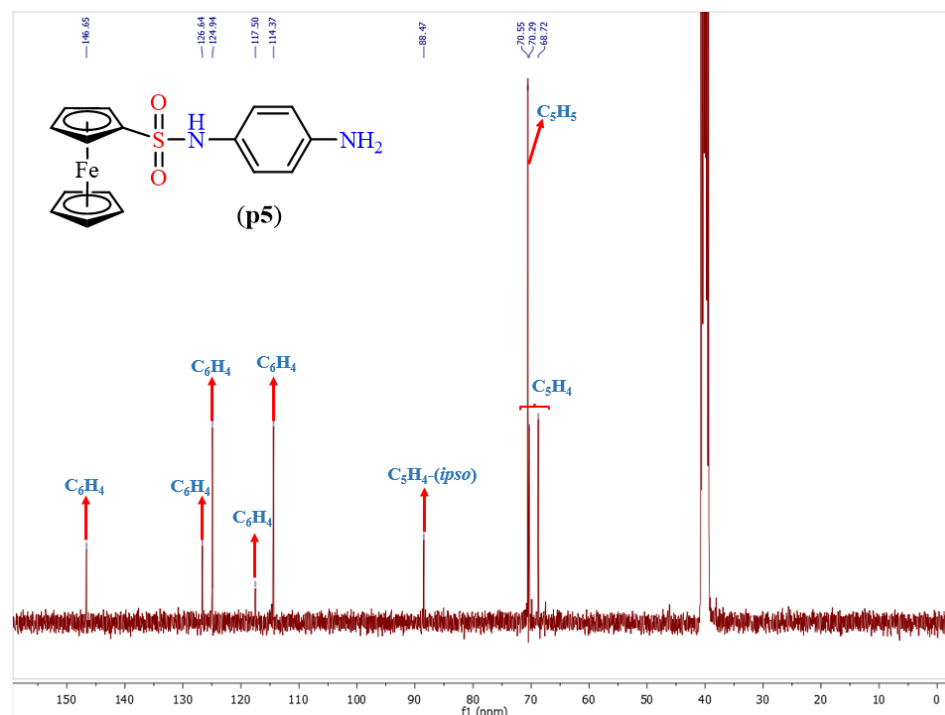




Figura A85. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

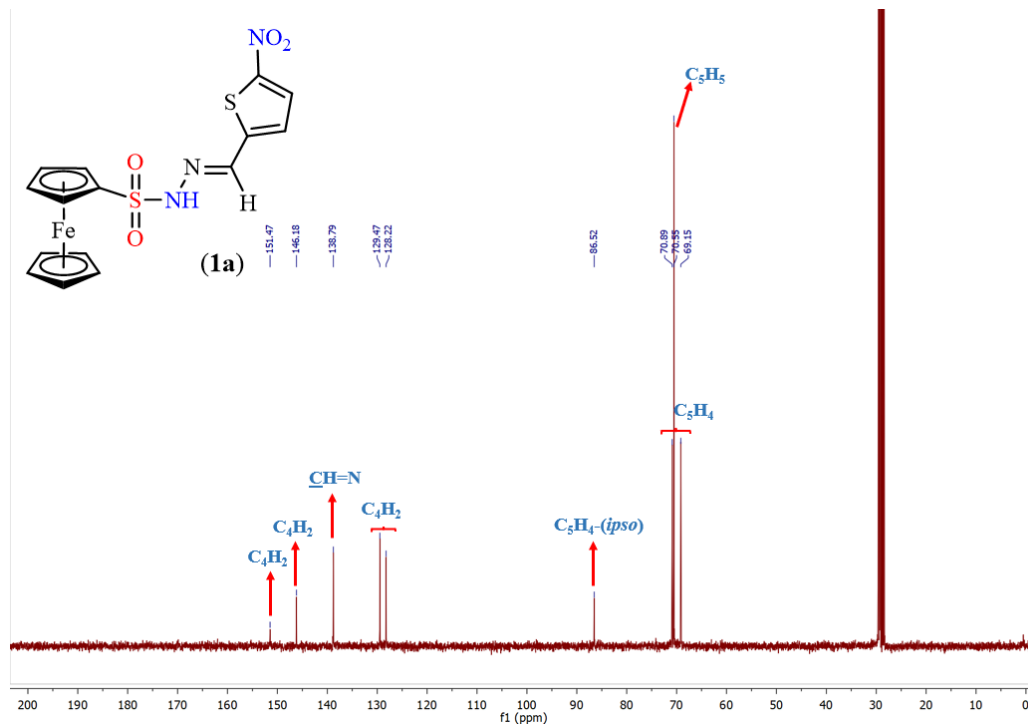


Figura A86. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

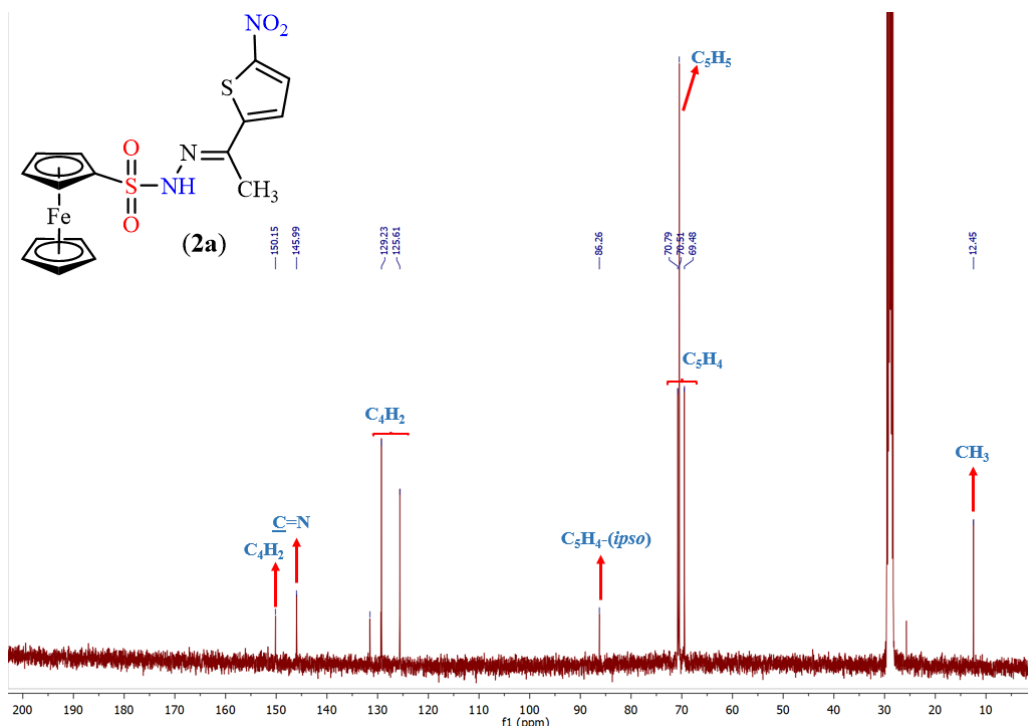


Figura A87. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **3a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

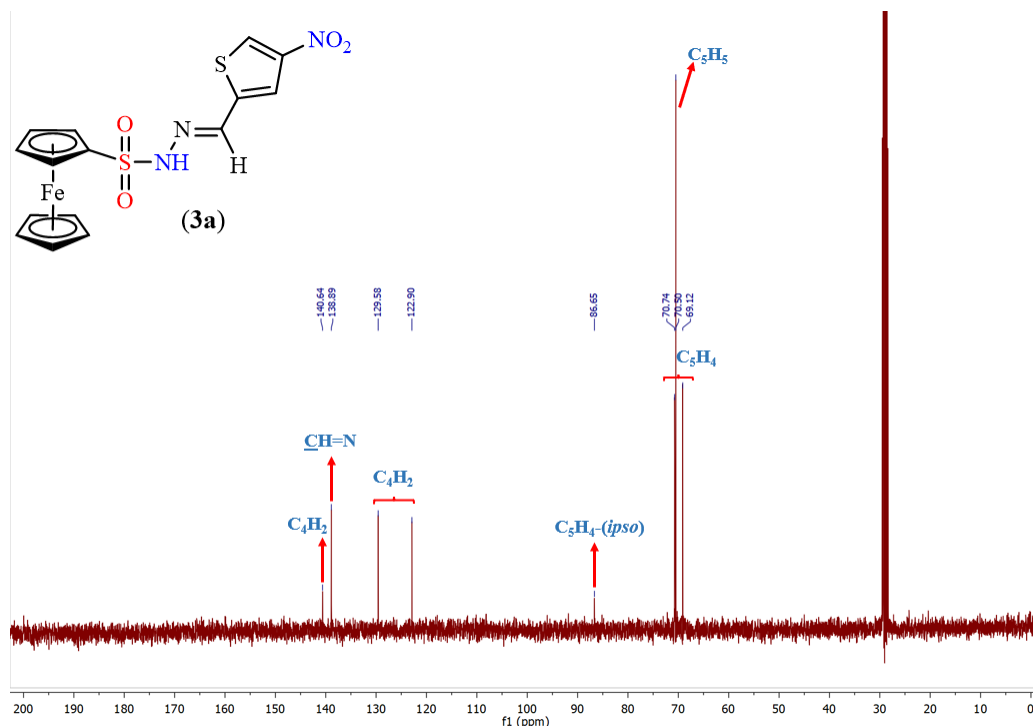


Figura A88. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **4a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

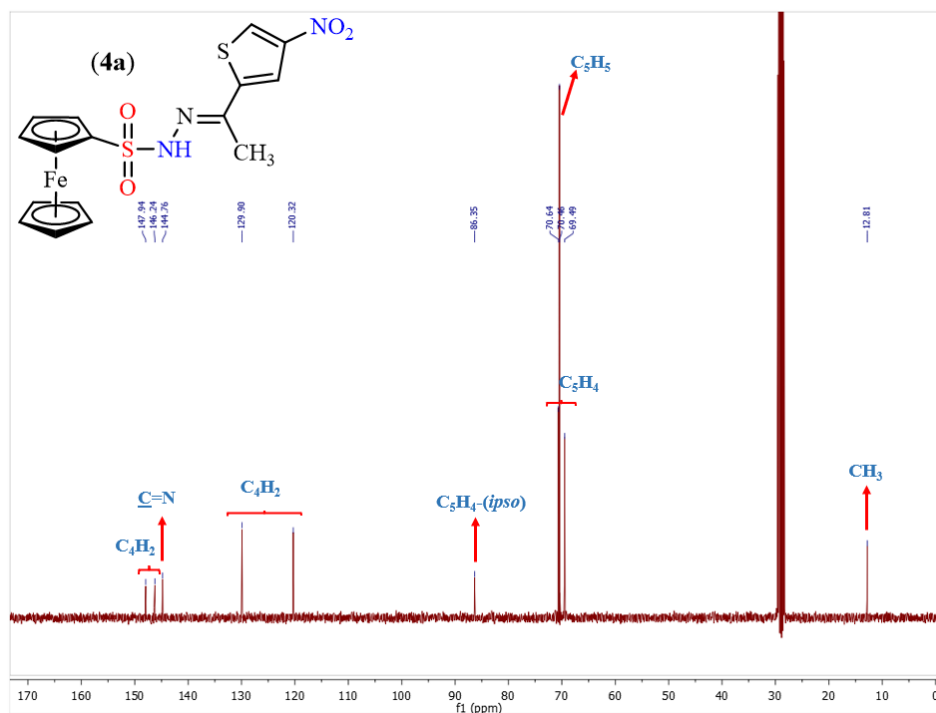


Figura A89. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

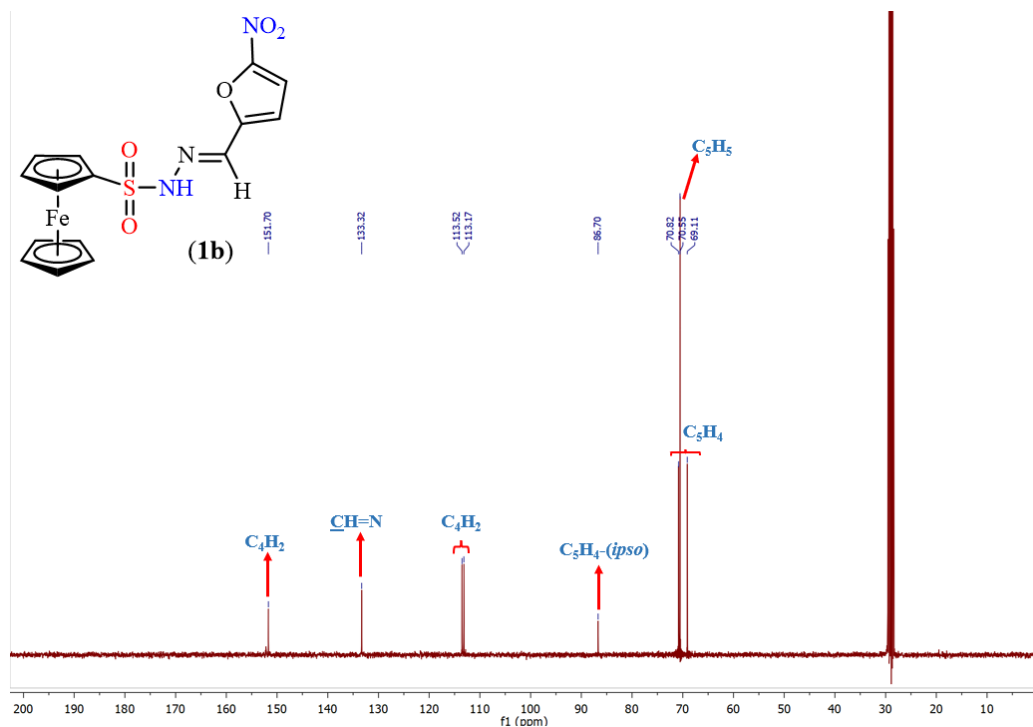


Figura A90. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

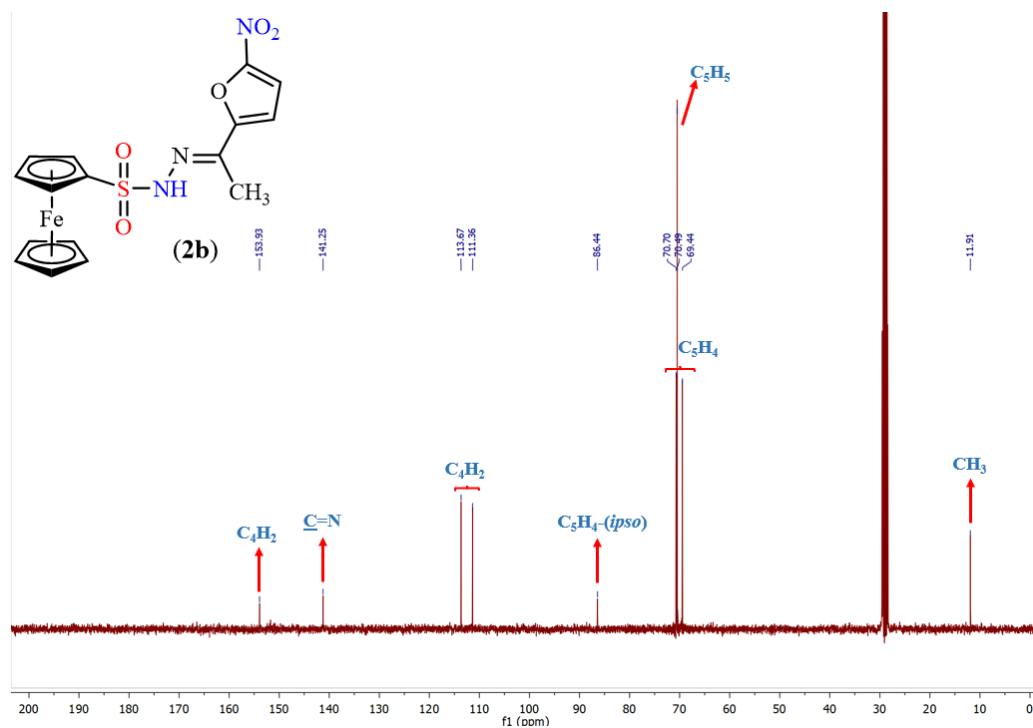


Figura A91. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1c** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

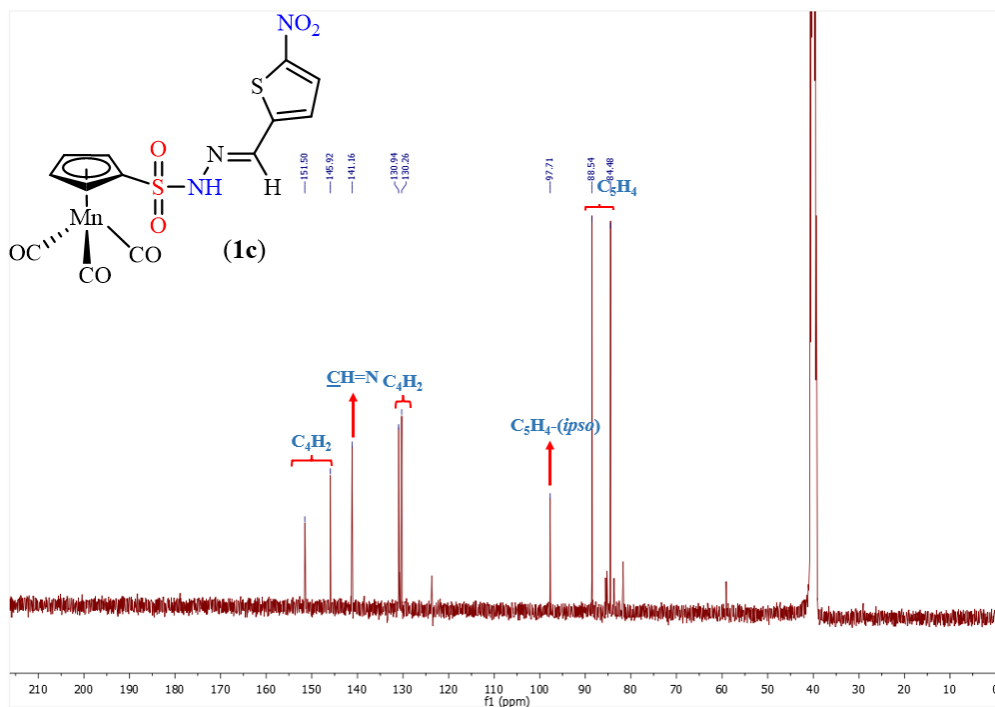


Figura A92. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **3c** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

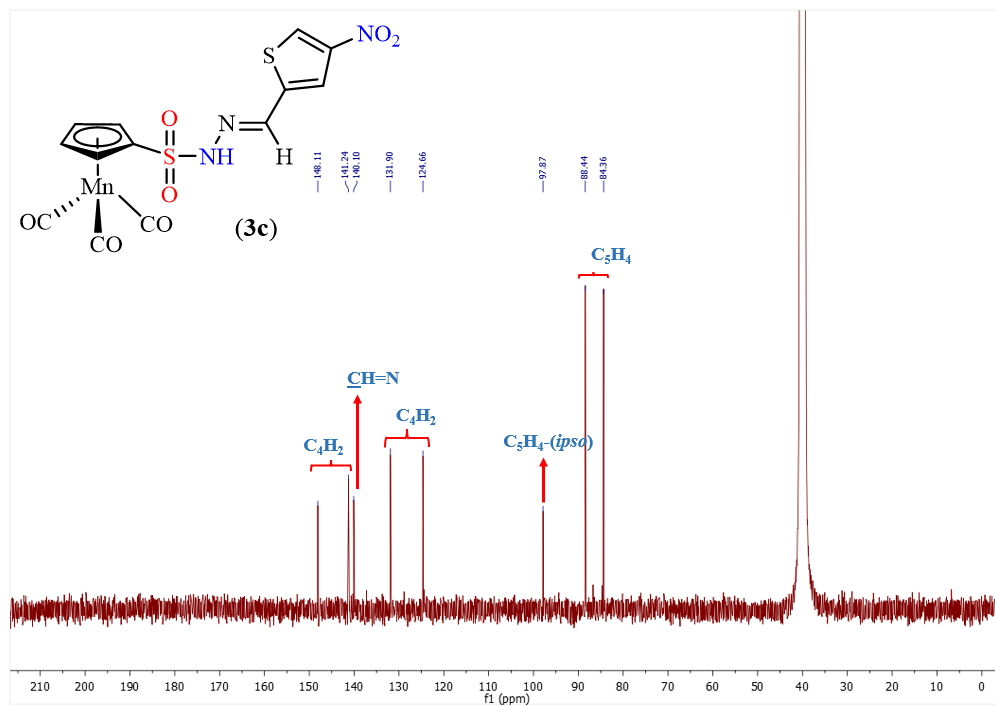


Figura A93. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **4c** en acetona- $d_6$  a 298 K.

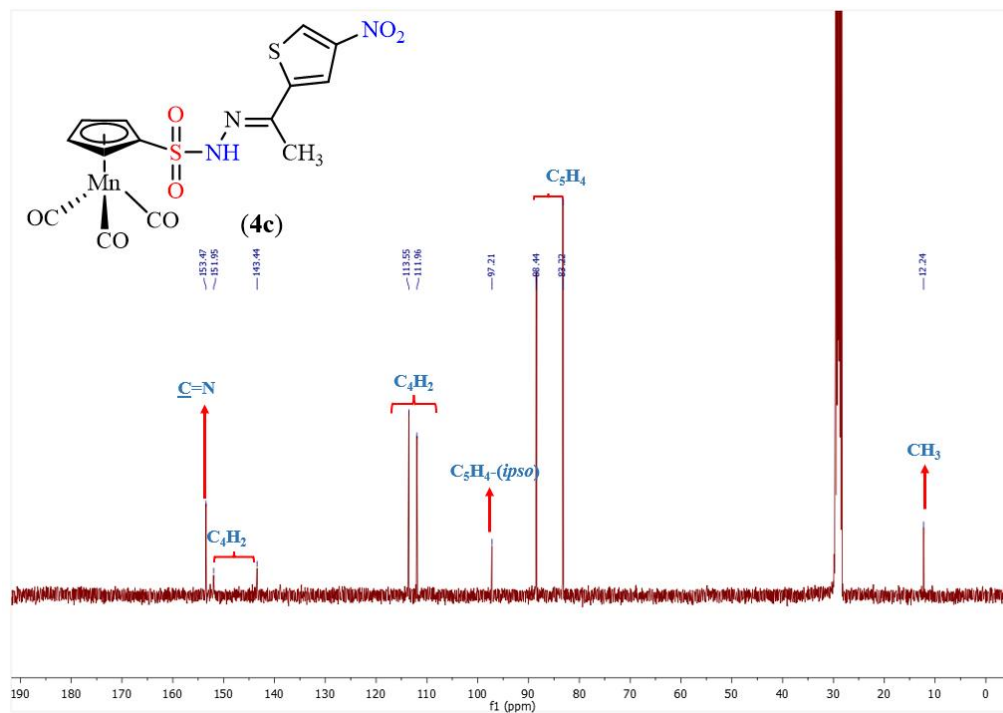


Figura A94. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1d** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

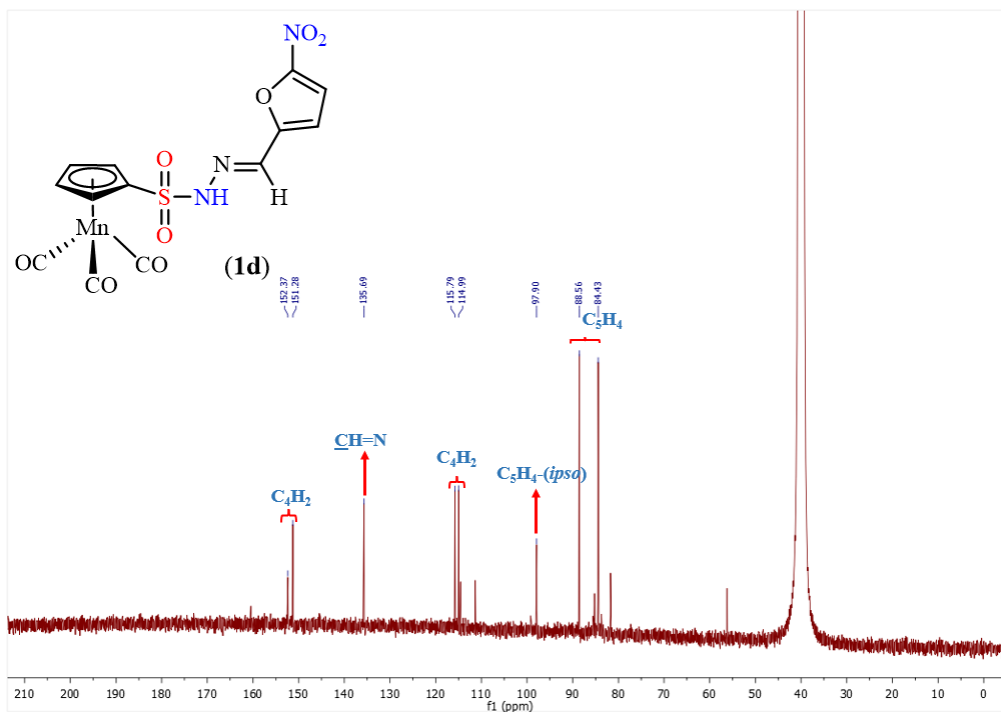


Figura A95. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **5a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

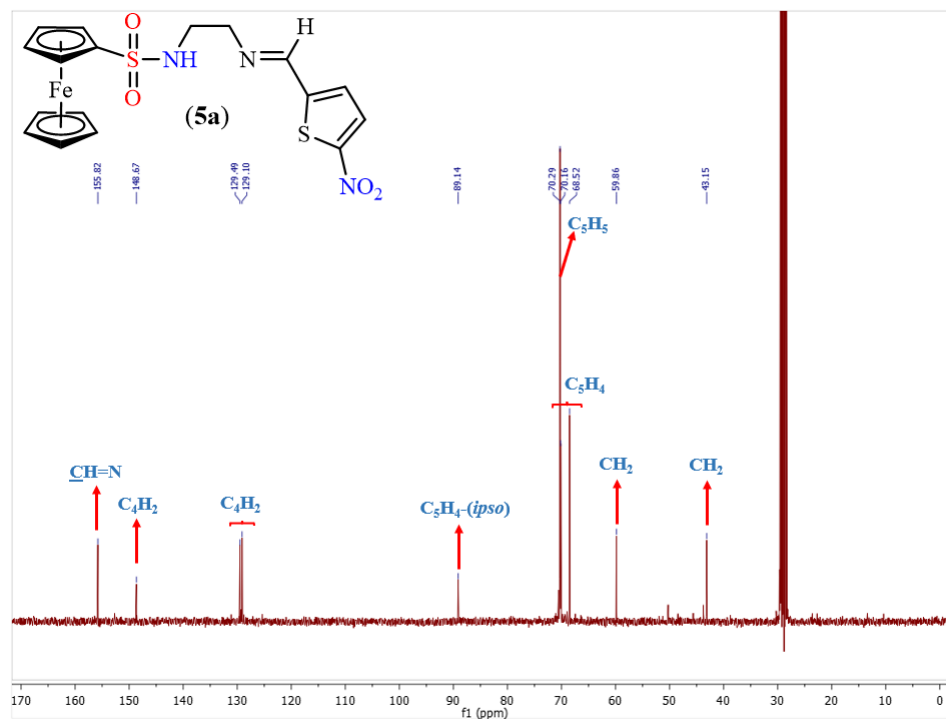


Figura A96. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **6a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

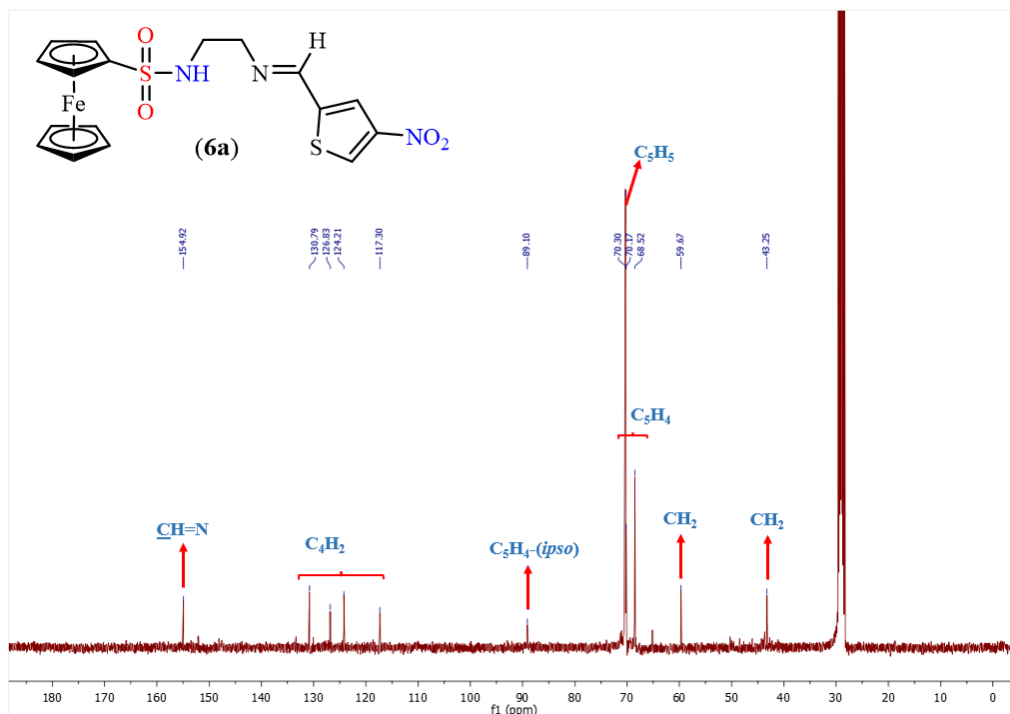


Figura A97. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1f** en acetona- $d_6$  a 298 K.

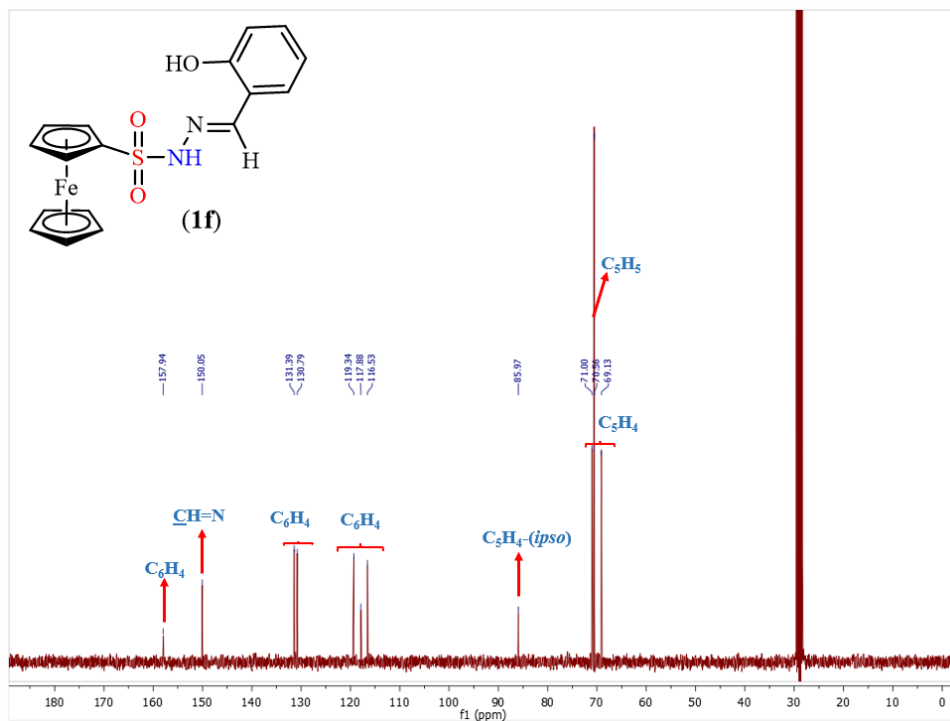


Figura A98. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2f** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

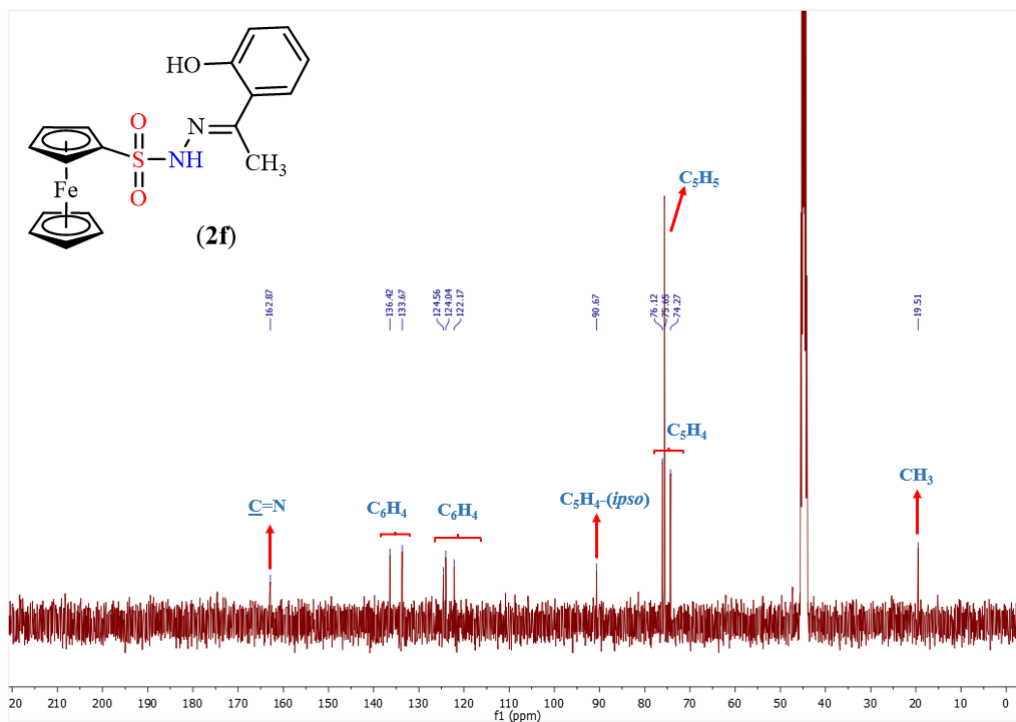


Figura A99. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1g** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

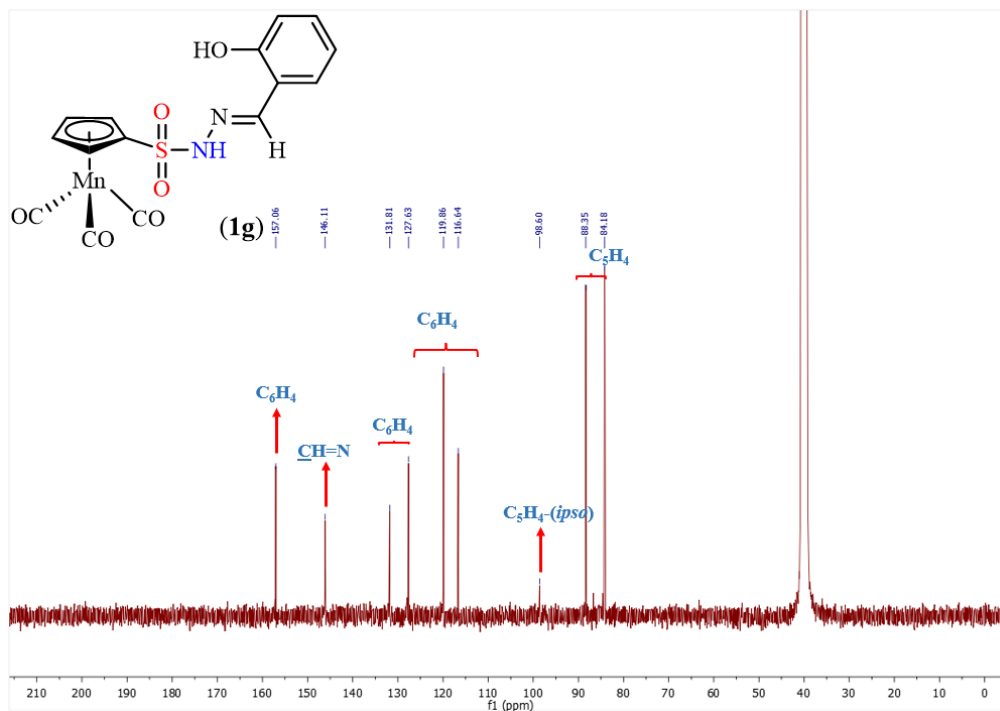


Figura A100. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1h** en acetona- $d_6$  a 298 K.

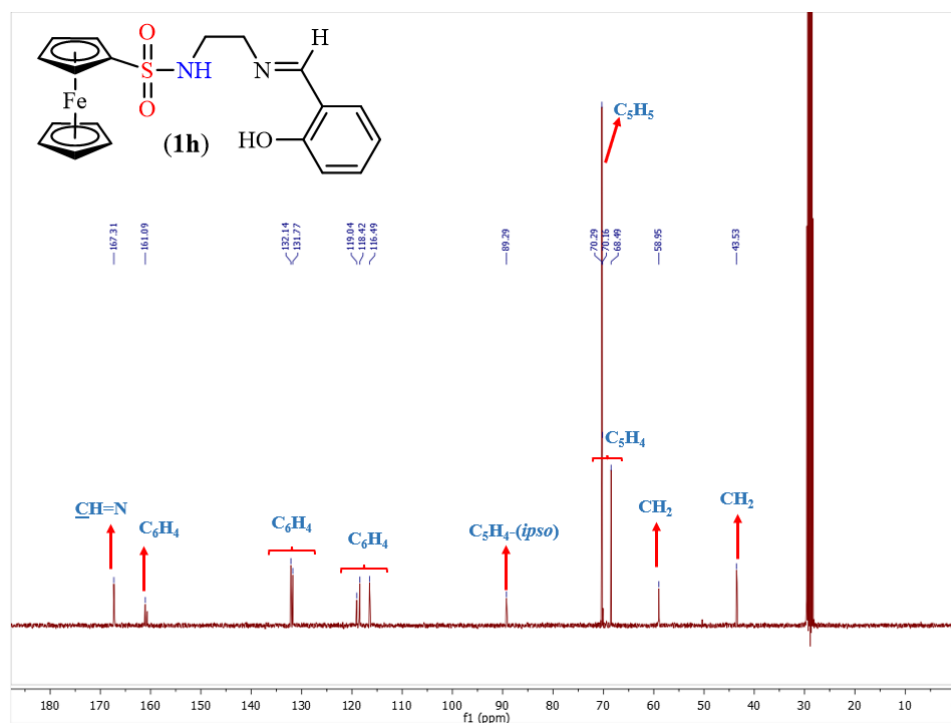




Figura A101. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2h** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

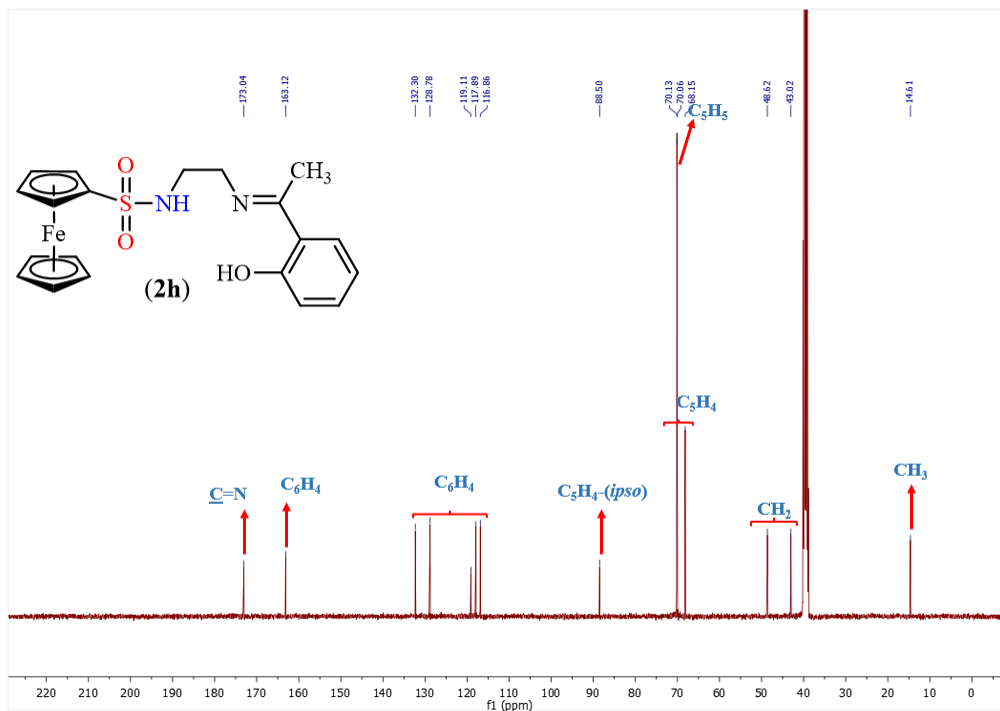


Figura A102. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1j** en acetona- $d_6$  a 298 K.

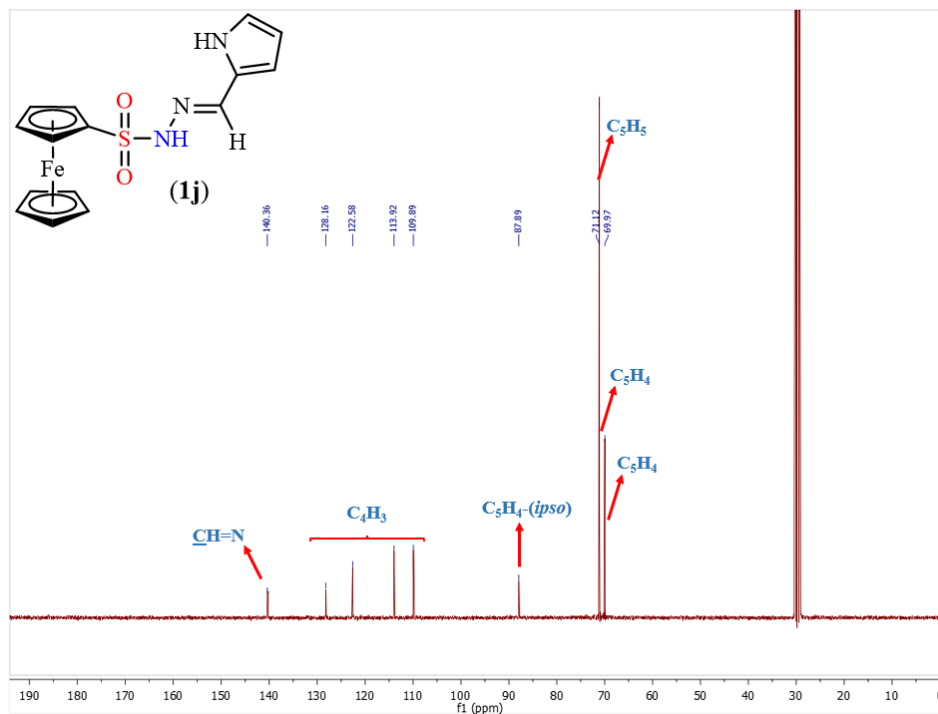


Figura A103. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2j** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

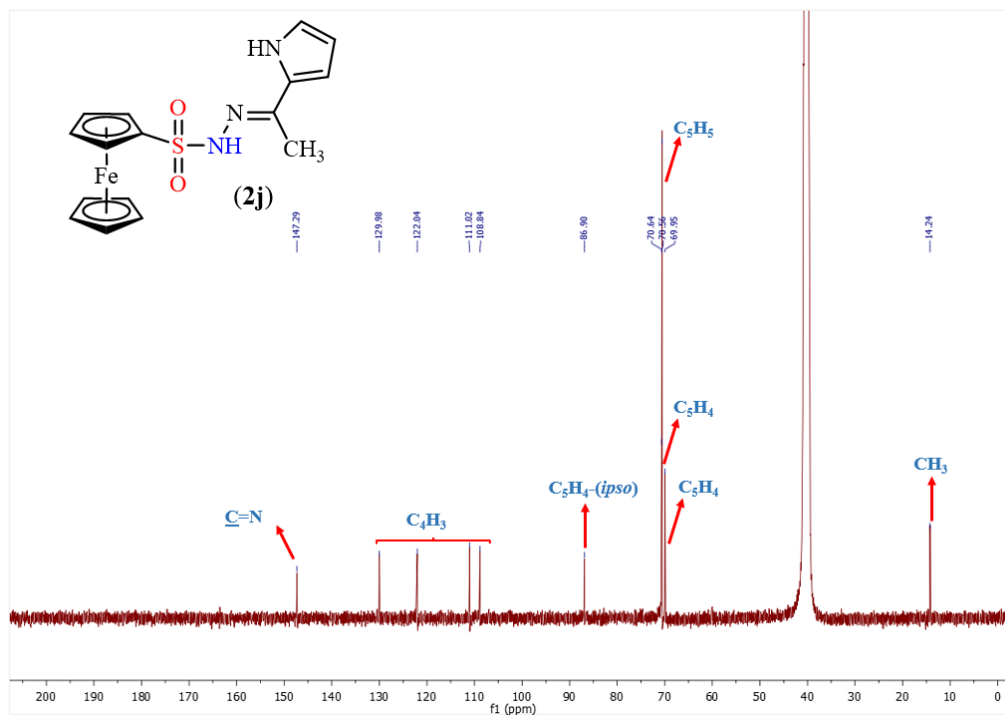


Figura A104. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1l** en acetona- $d_6$  a 298 K.

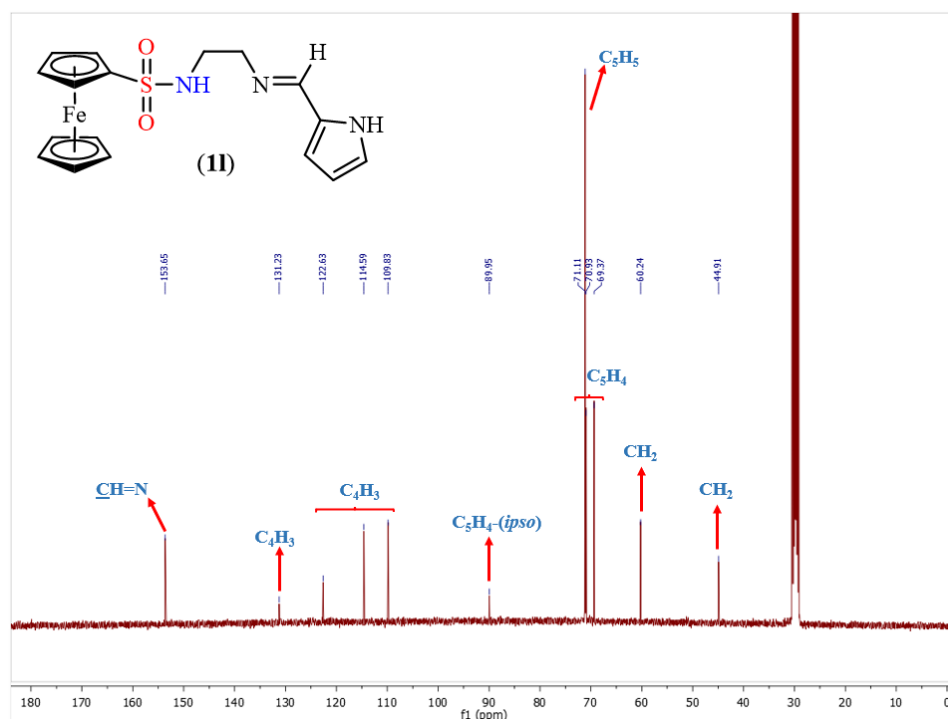


Figura A105. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1n** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

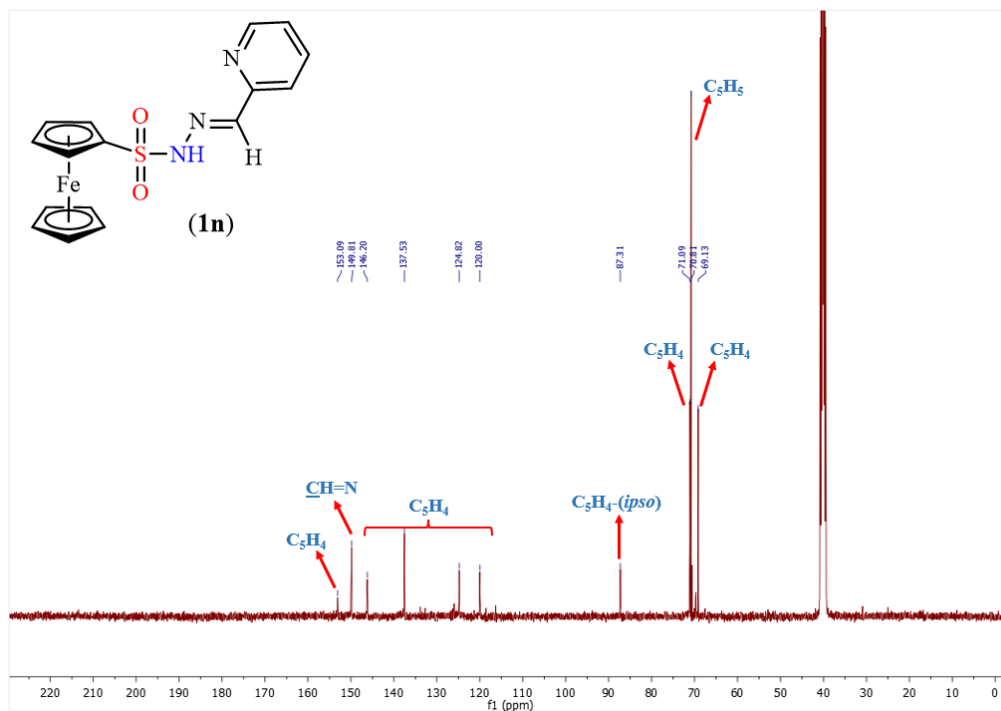


Figura A106. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **2n** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

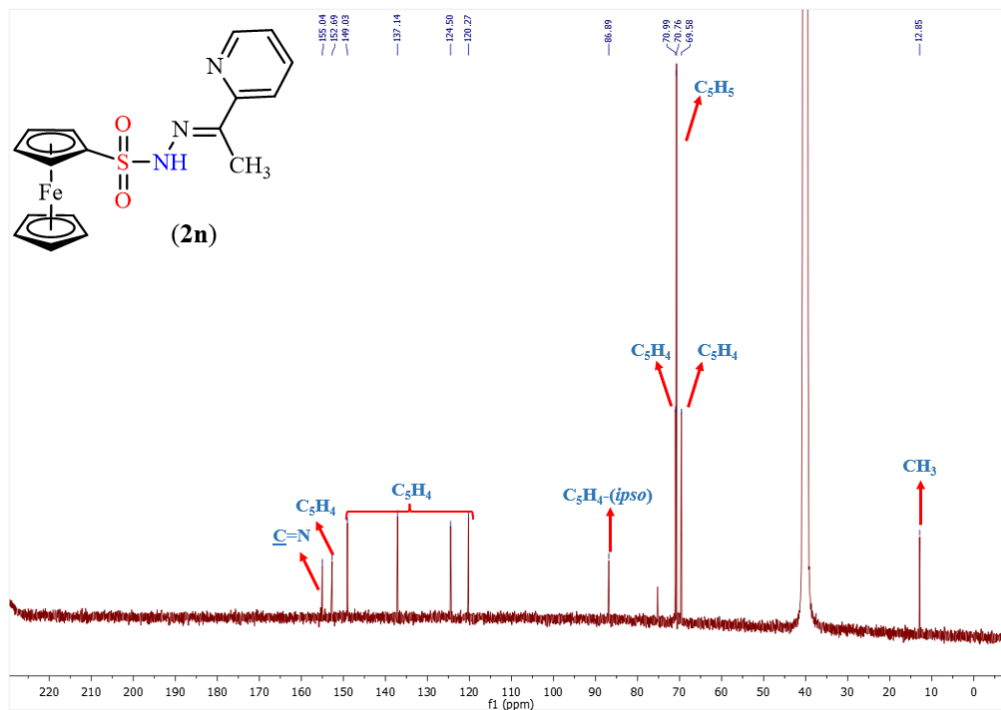


Figura A107. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **1o** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

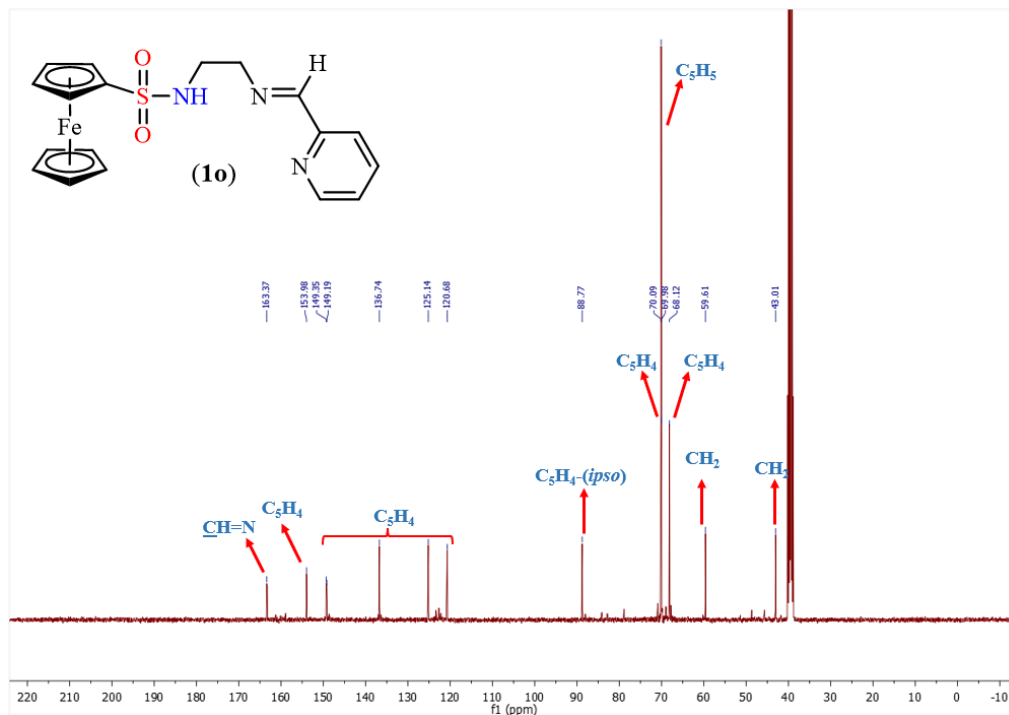


Figura A108. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **S1a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

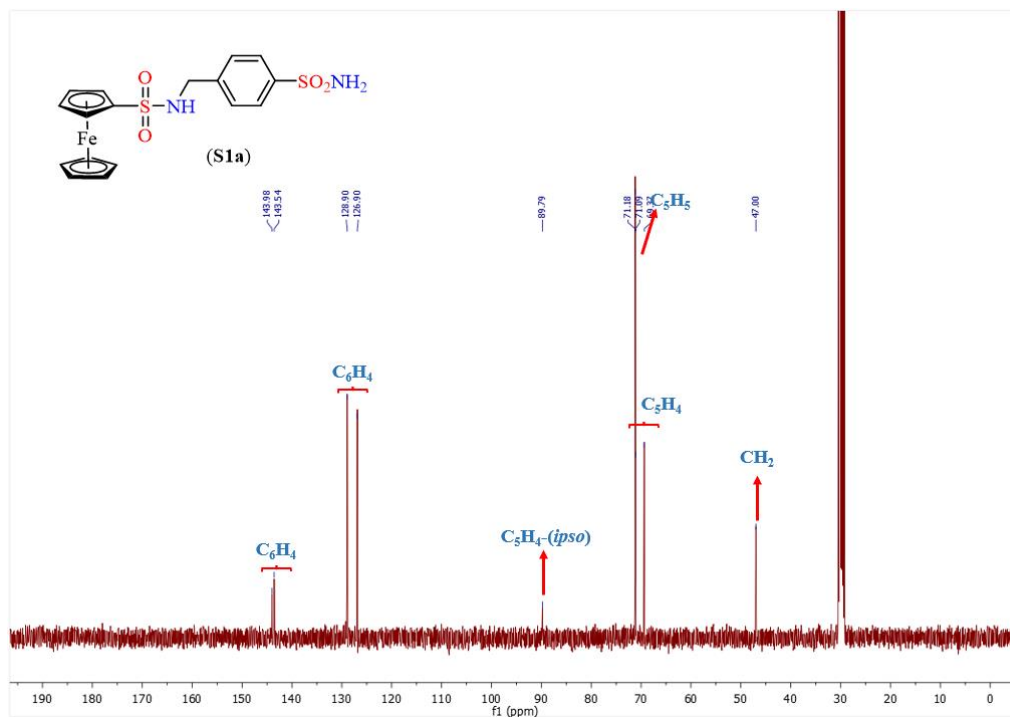


Figura A109. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **S2a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

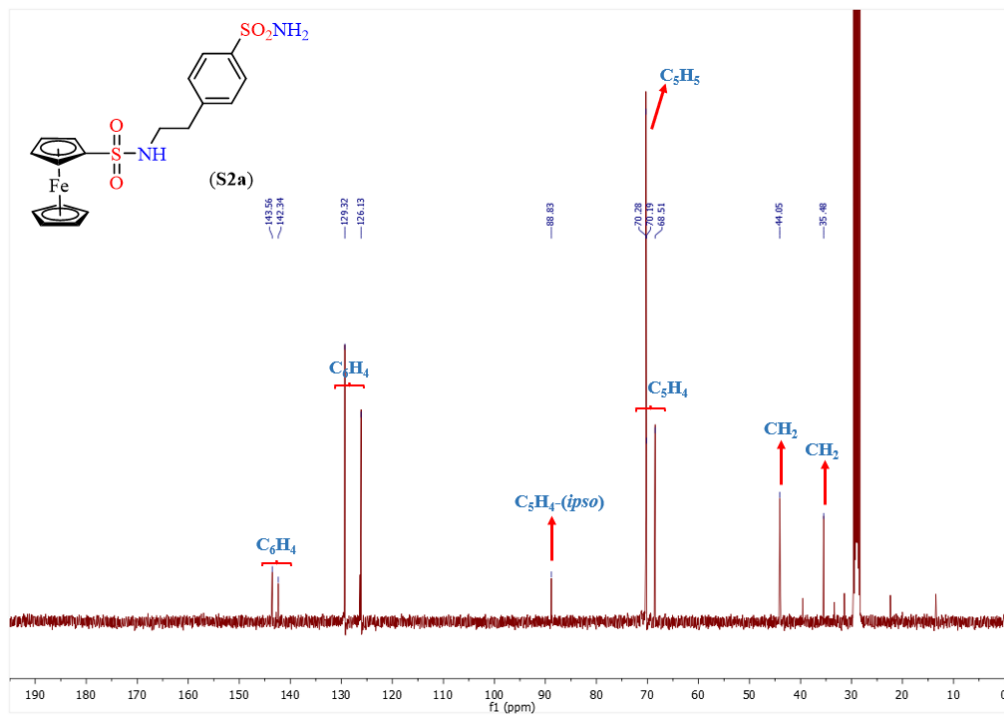


Figura A110. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **S1b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

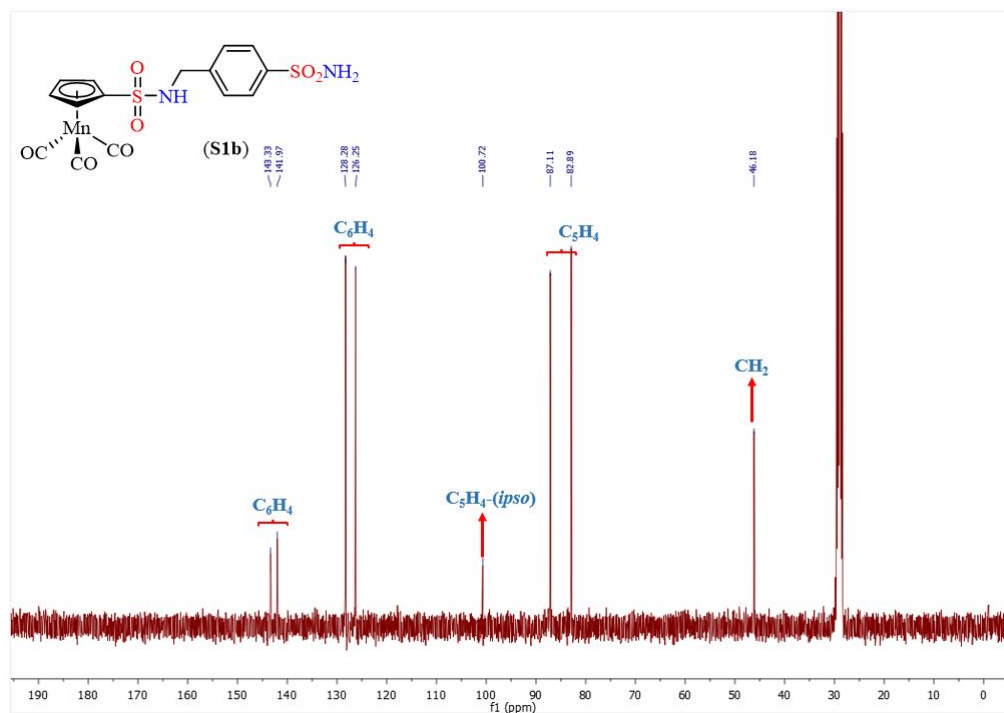


Figura A111. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de **S2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

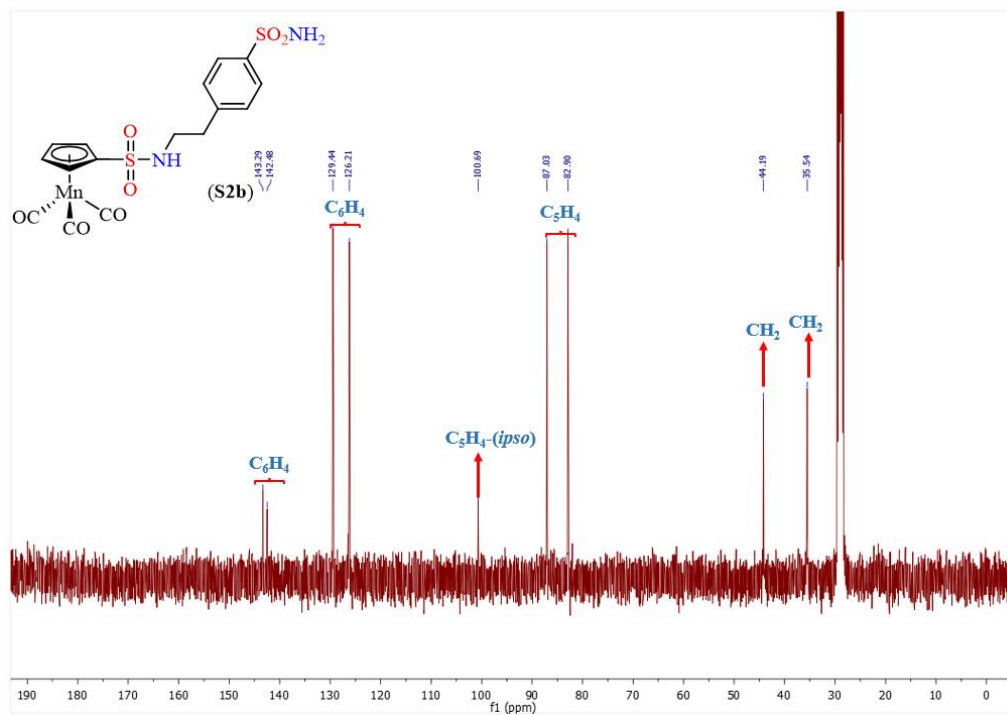


Figura A112. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 de **p3** en CDCl<sub>3</sub> a 298 K.

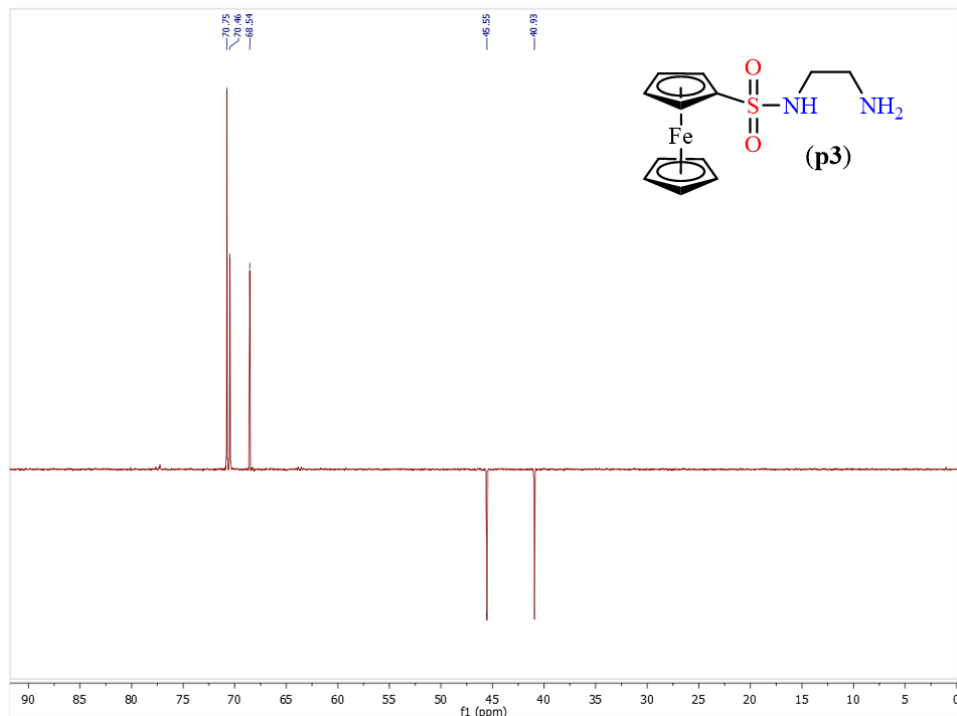


Figura A113. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 de **p3** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

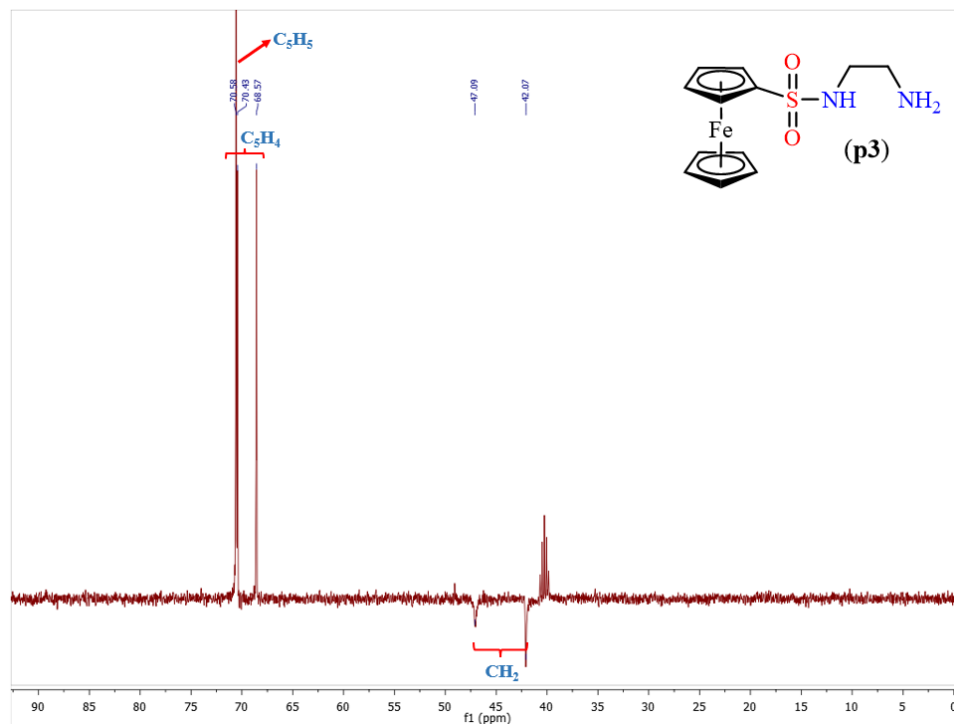


Figura A114. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT 135 de **S2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

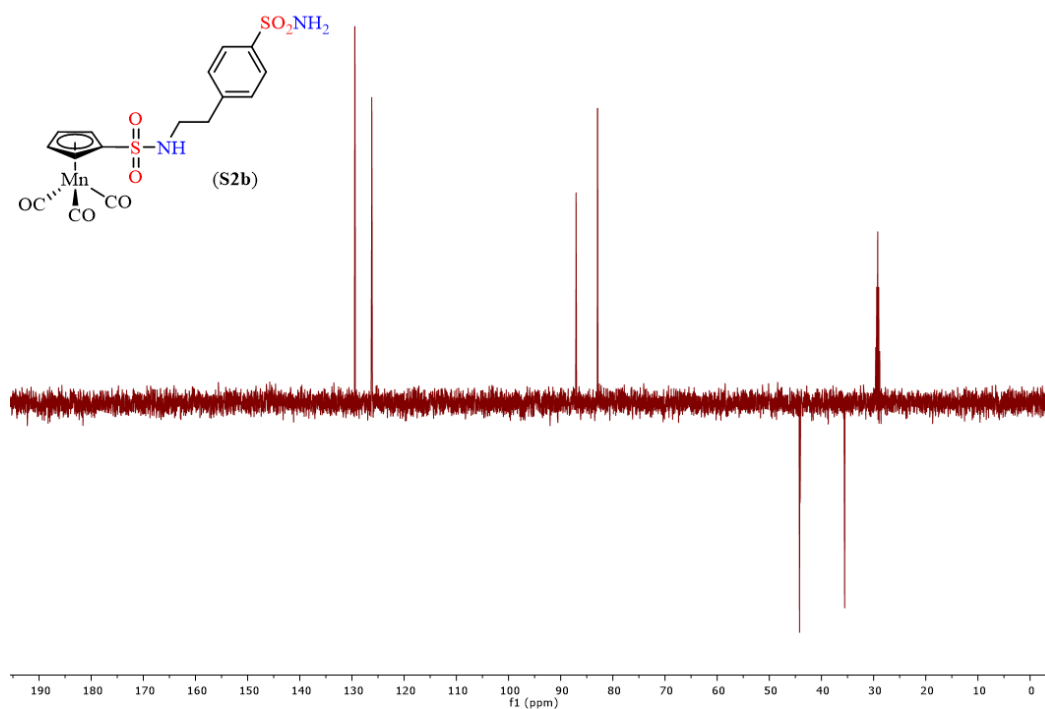


Figura A115. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HSQC de **3a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

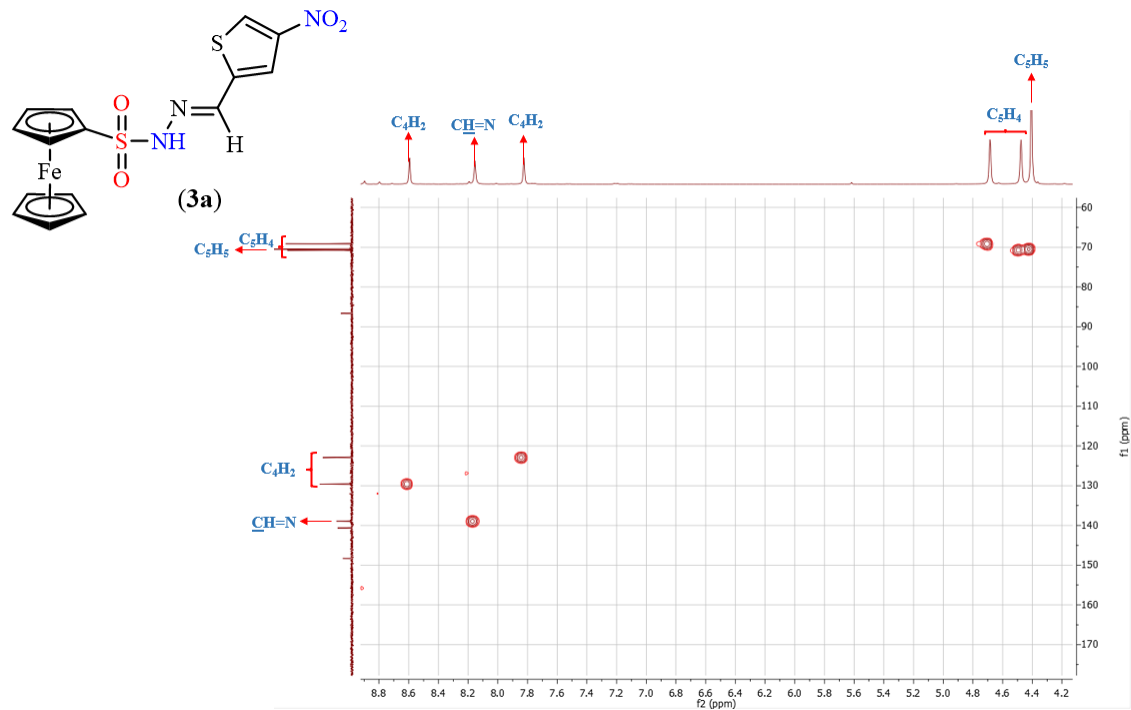


Figura A116. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

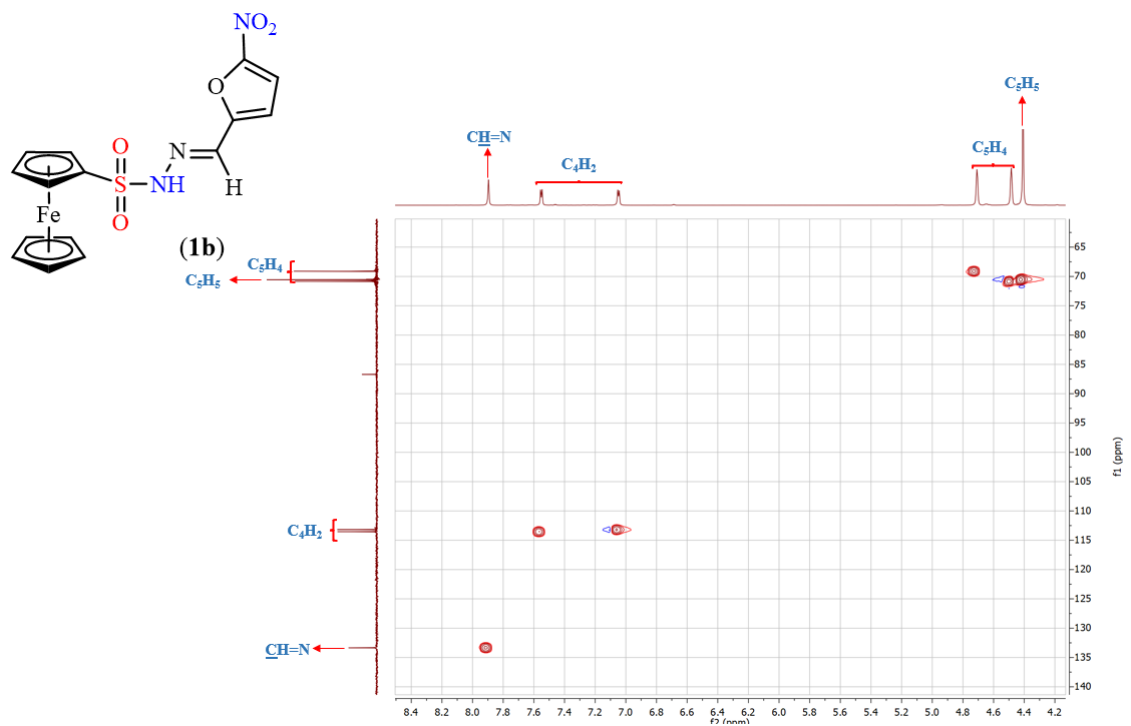




Figura A117. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HMBC de **2b** en acetona- $d_6$  a 298 K.

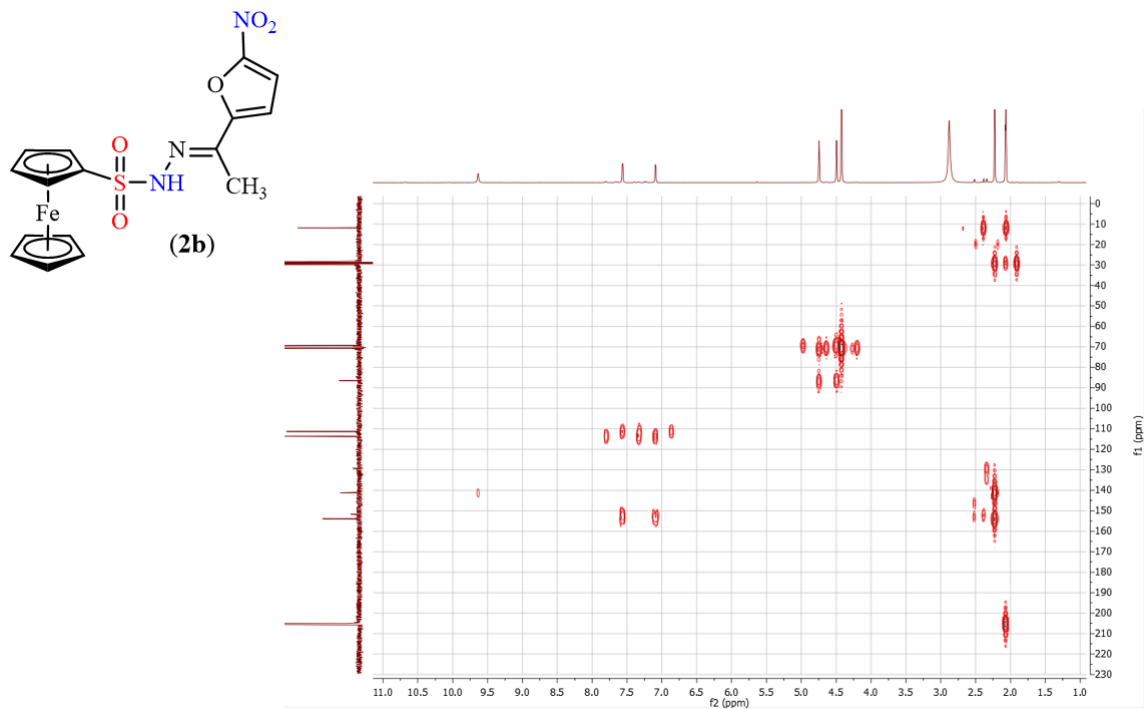


Figura A118. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1c** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

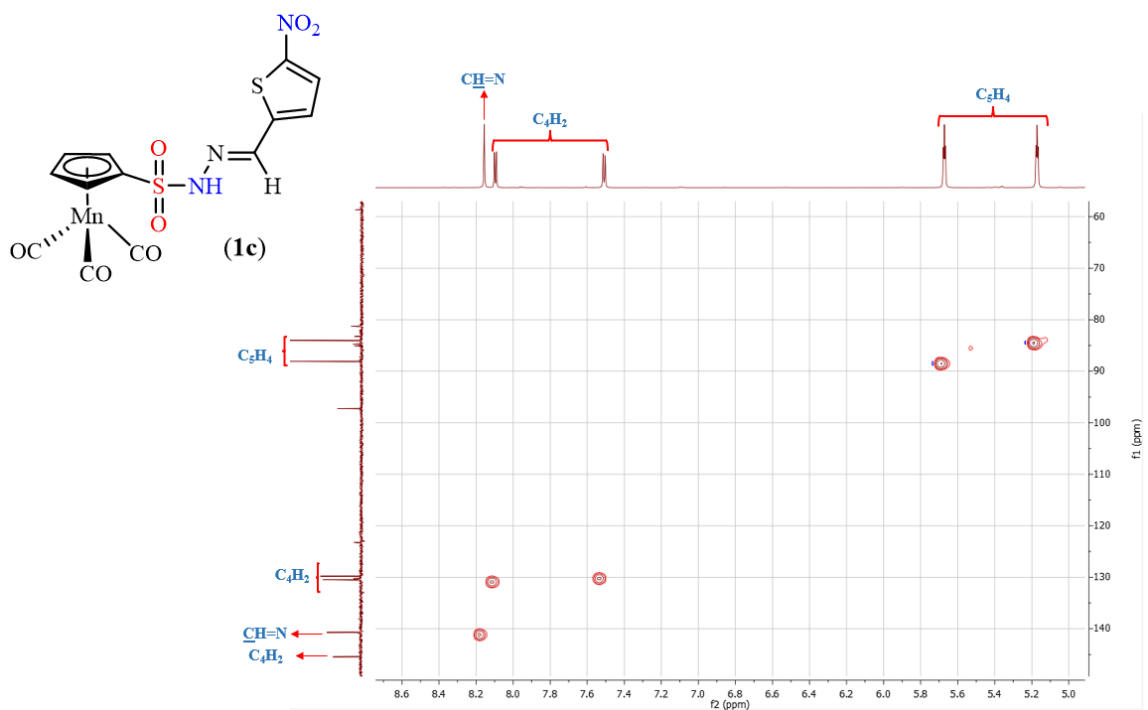


Figura A119. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1d** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.

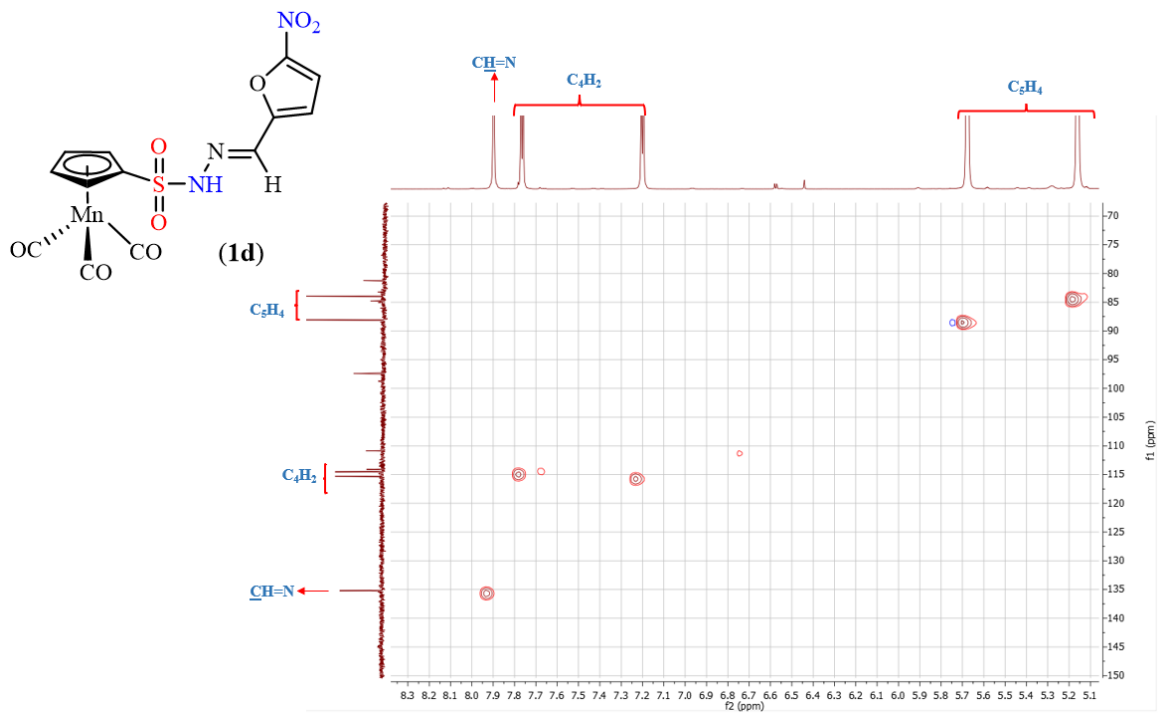


Figura A120. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **5a** en acetona- $d_6$  a 298 K.

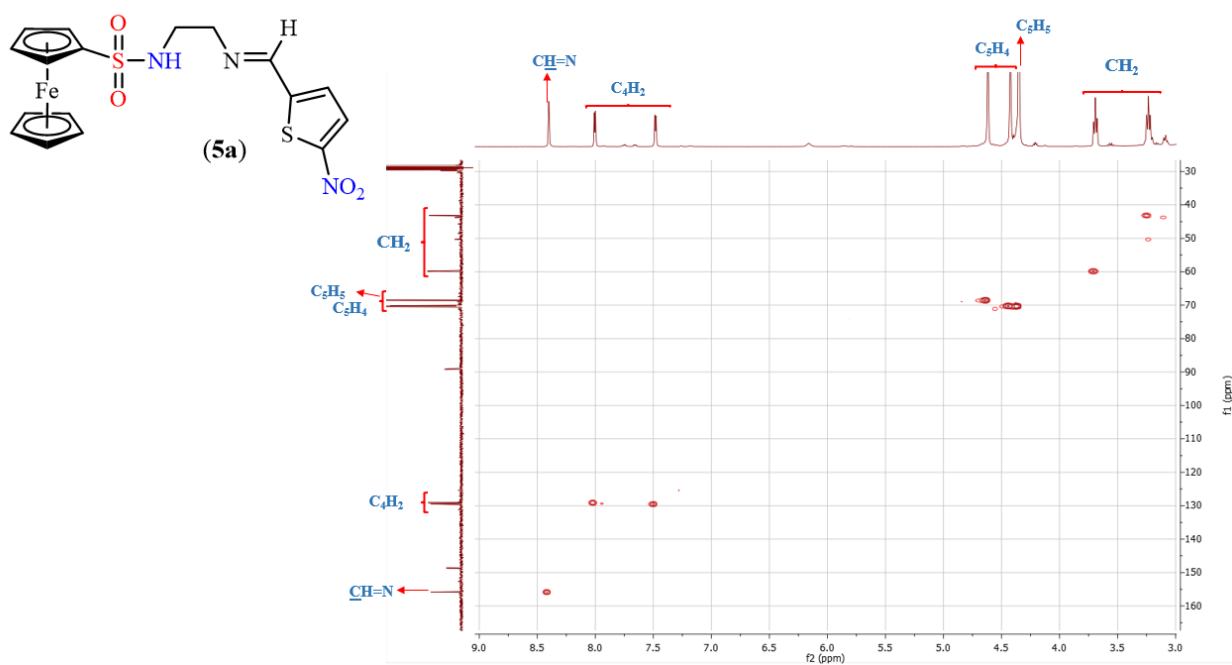


Figura A121. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1f** en acetona- $d_6$  a 298 K.

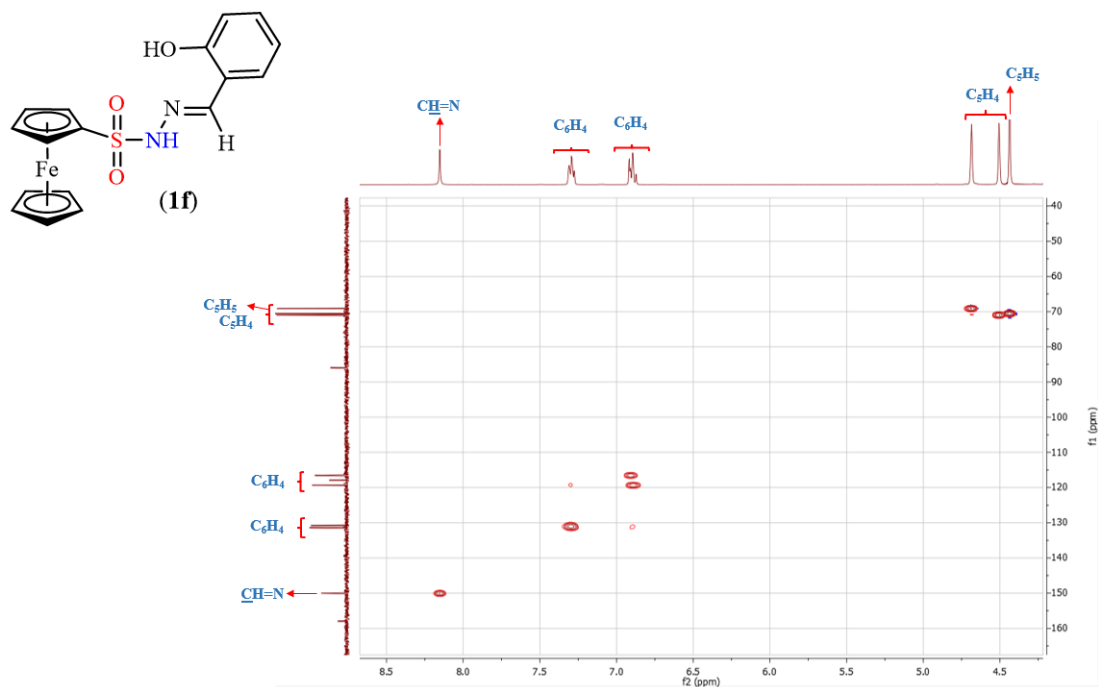


Figura A122. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HMBC de **2f** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

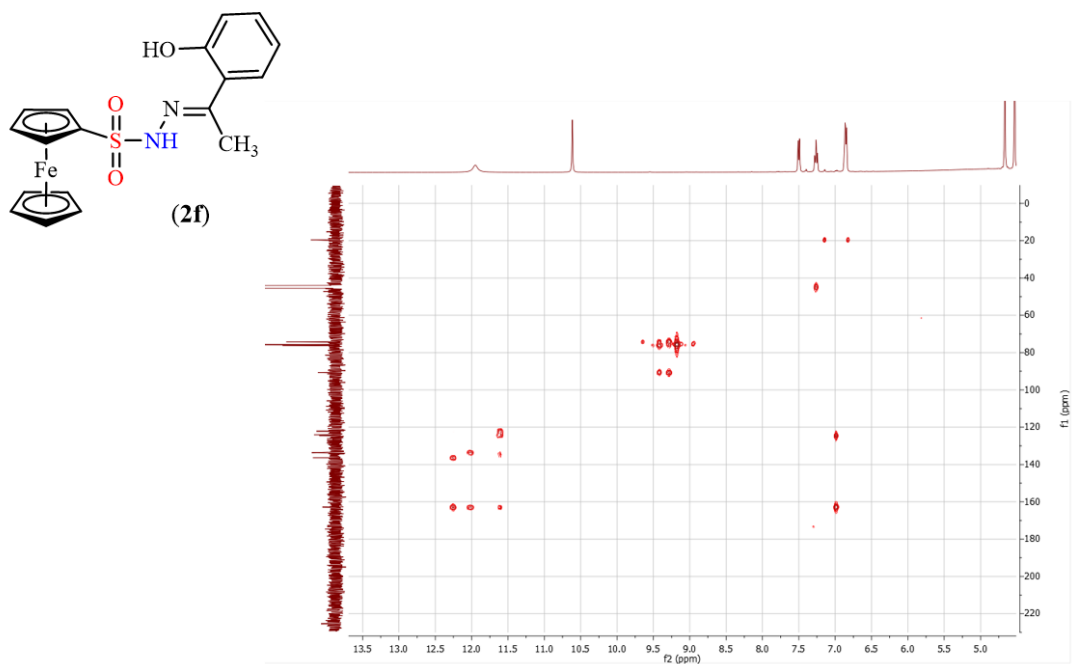


Figura A123. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1g** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 298 K.

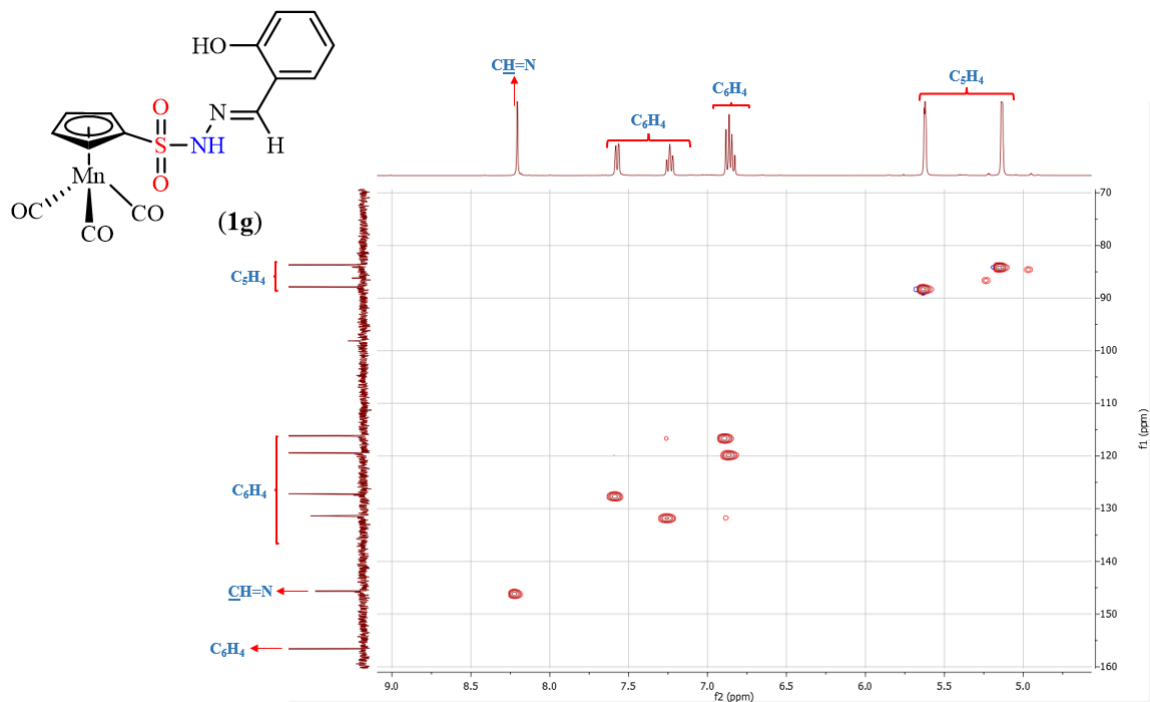


Figura A124. Espectro  $[^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1h** en acetona- $d_6$  a 298 K.

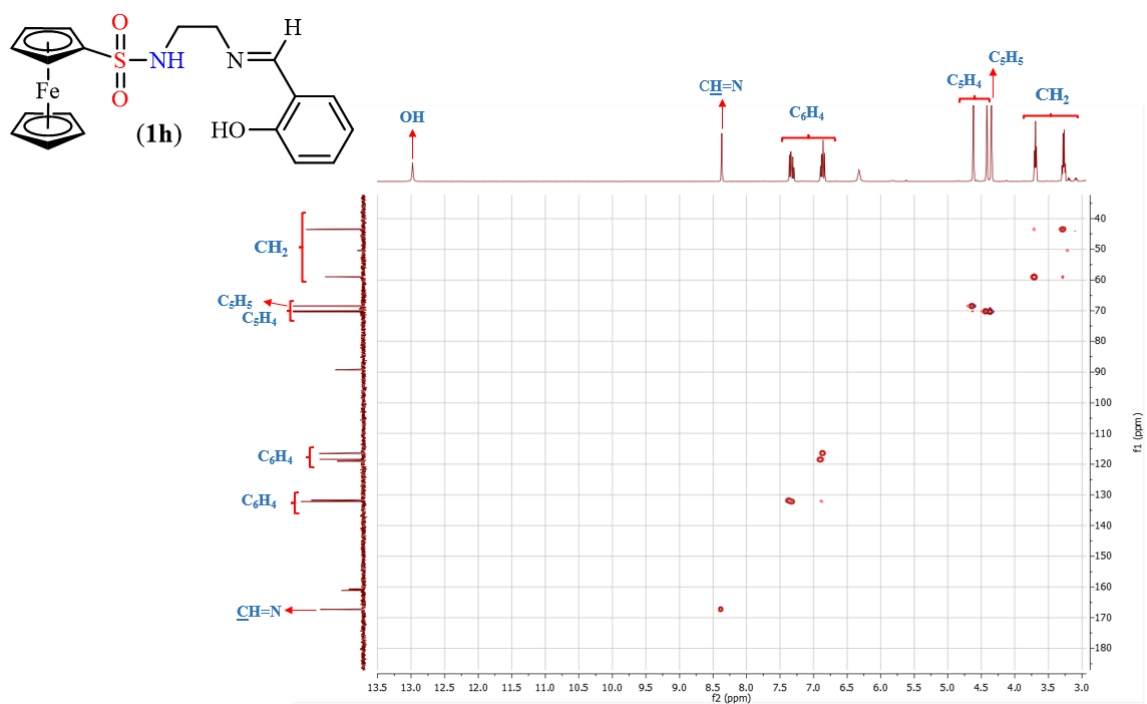


Figura A125. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HMBC de **2h** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.

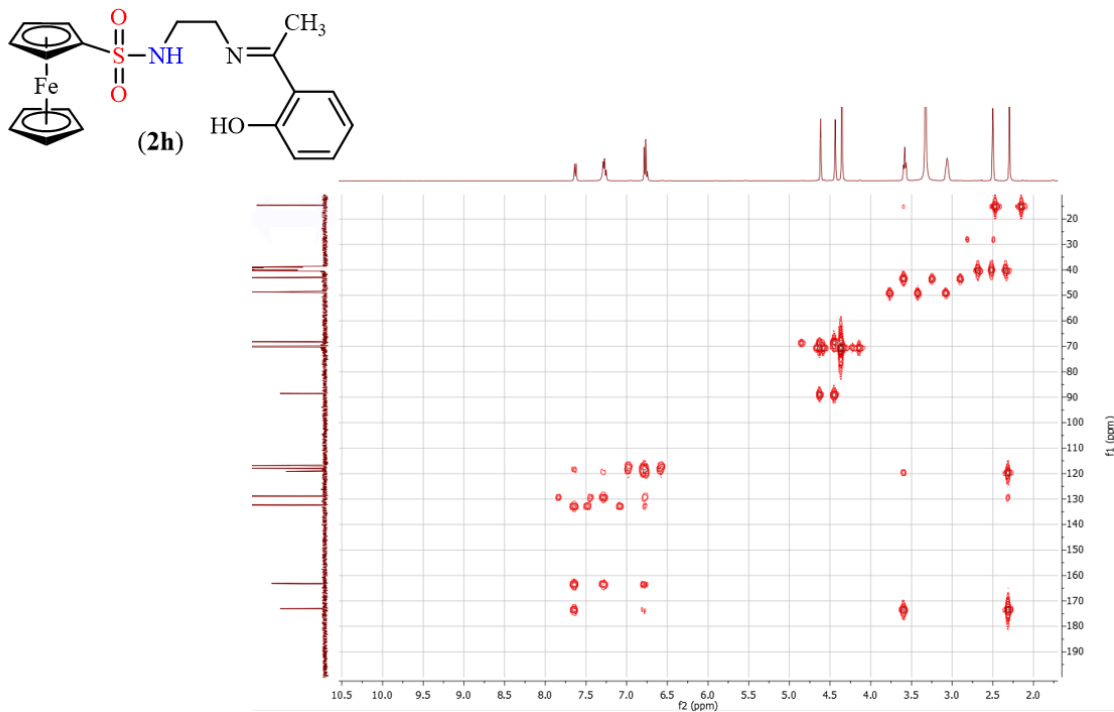


Figura A126. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1j** en acetona- $d_6$  a 298 K.

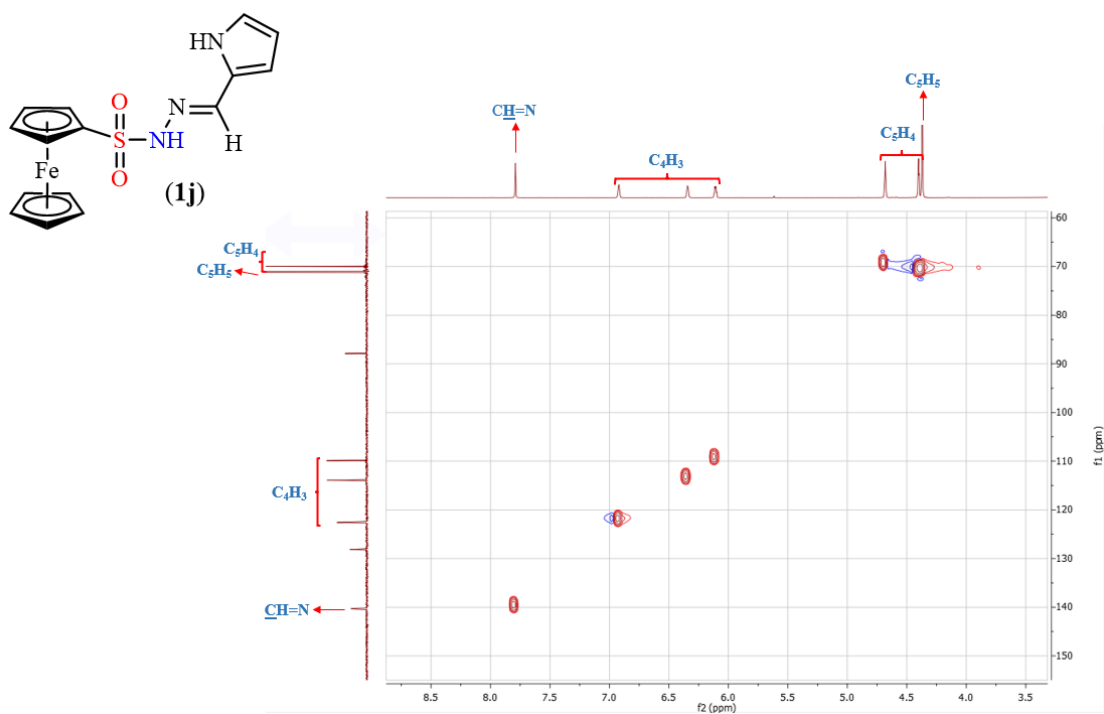


Figura A127. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1f** en acetona- $d_6$  a 298 K.

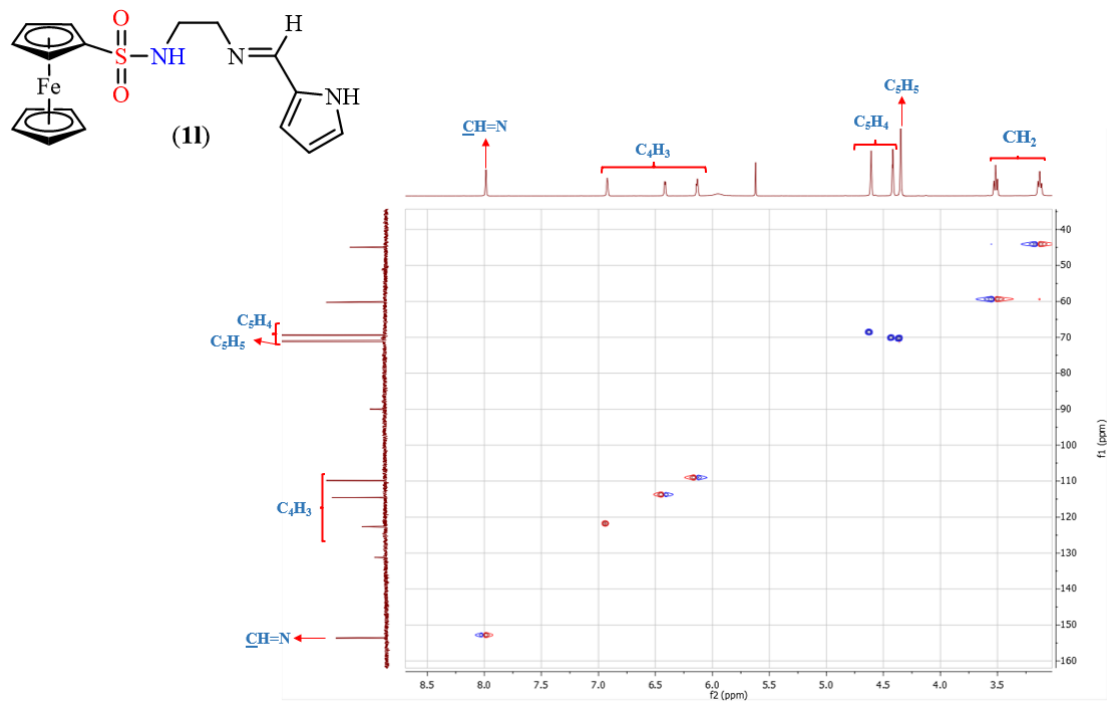


Figura A128. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1n** en DMSO- $d_6$  a 298 K.

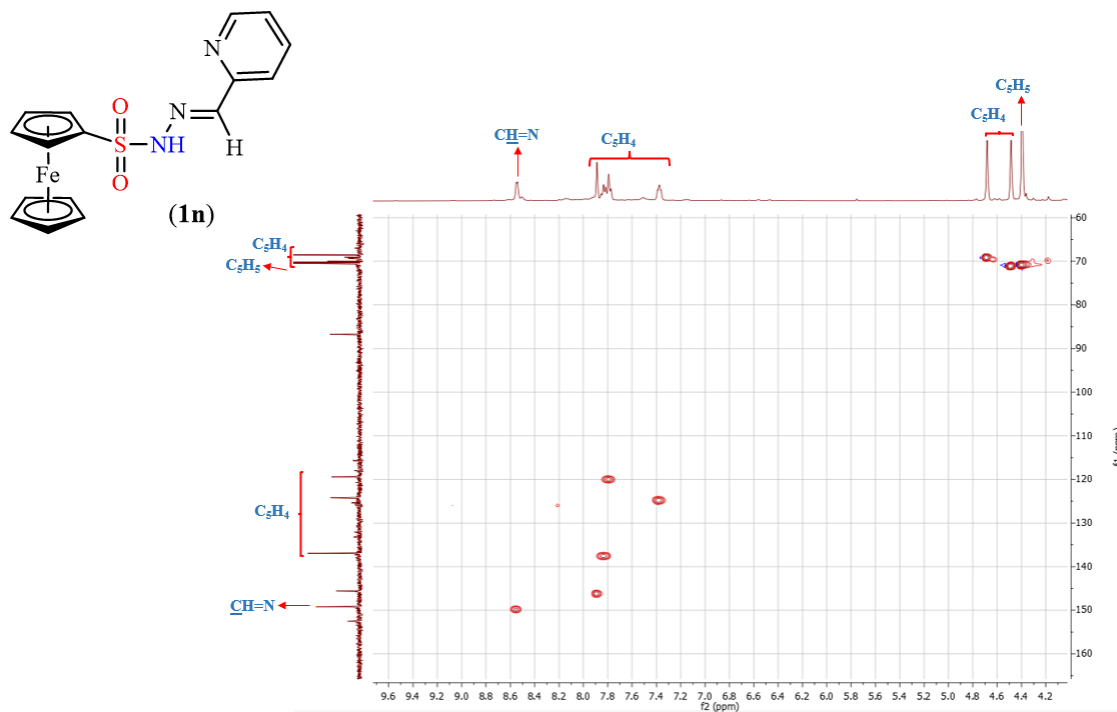


Figura A129. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HMBC de **2n** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.

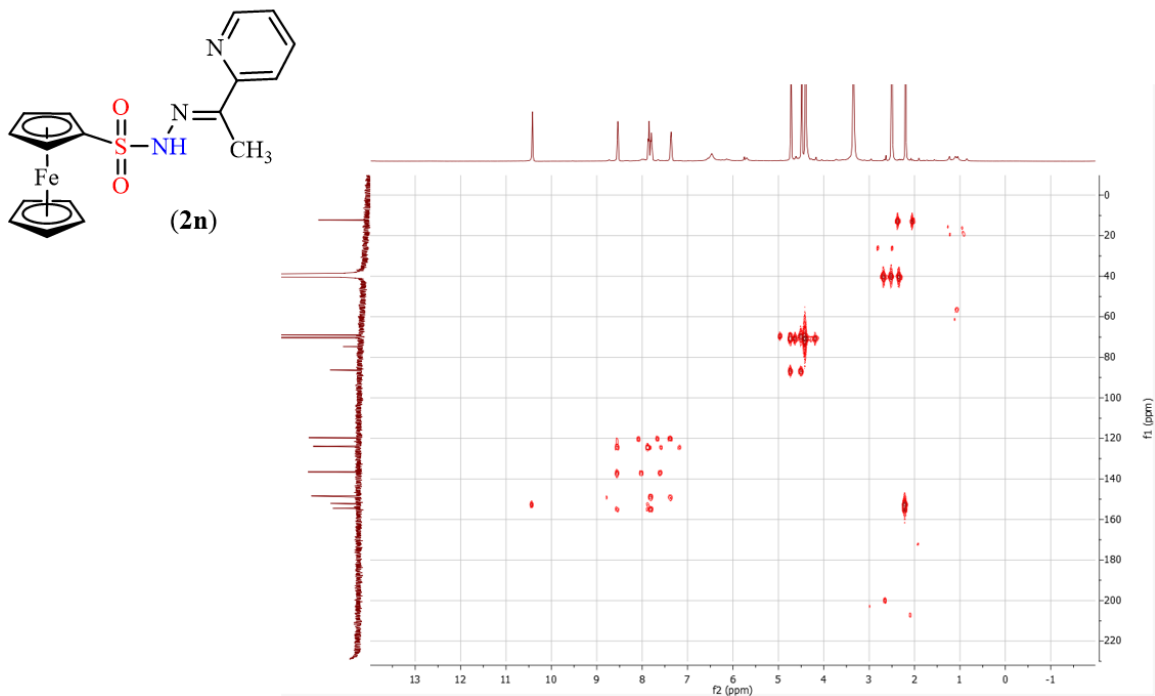
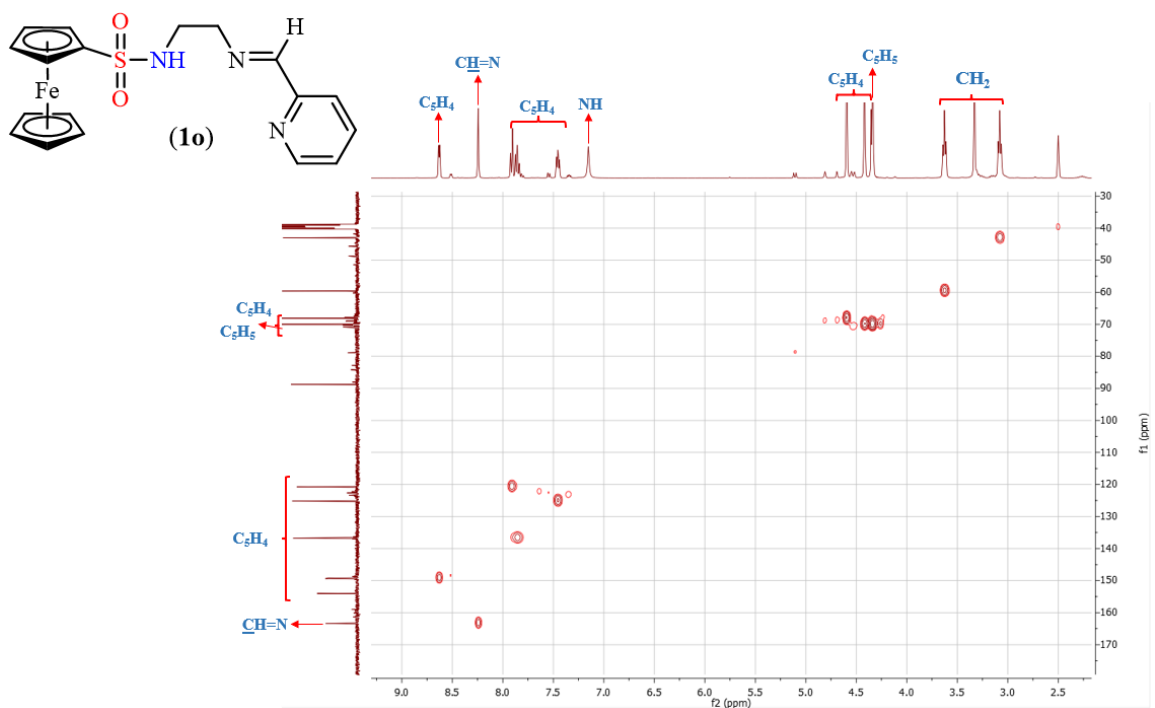
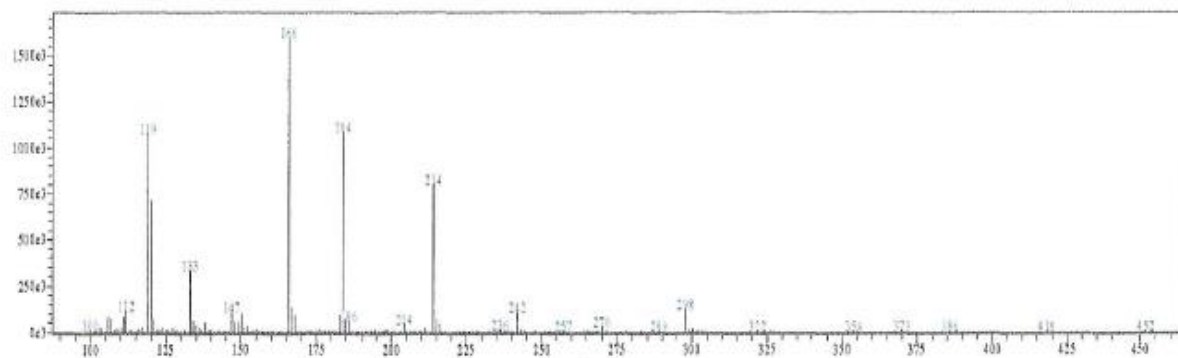


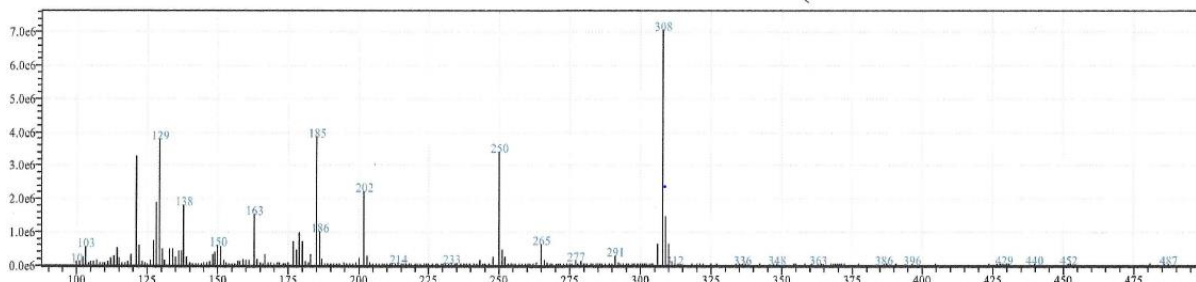
Figura A130. Espectro  $[^1\text{H}-^{13}\text{C}]$ -HSQC de **1o** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 298 K.



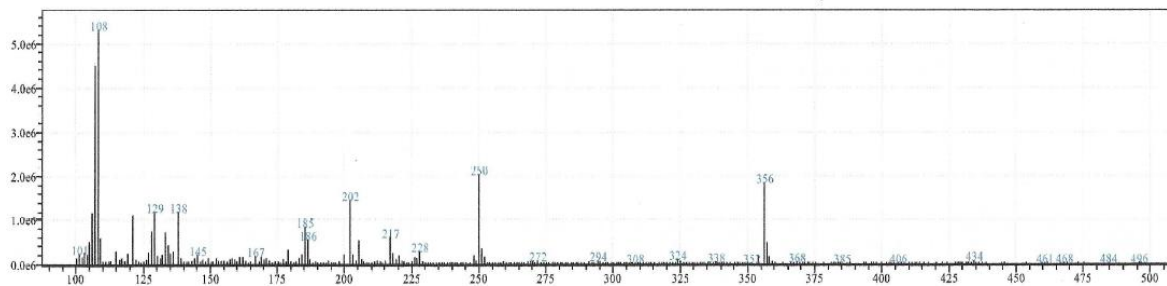
**Figura A131.** Espectro de masa del compuesto **p2**.



**Figura A132.** Espectro de masa del compuesto **p3**.

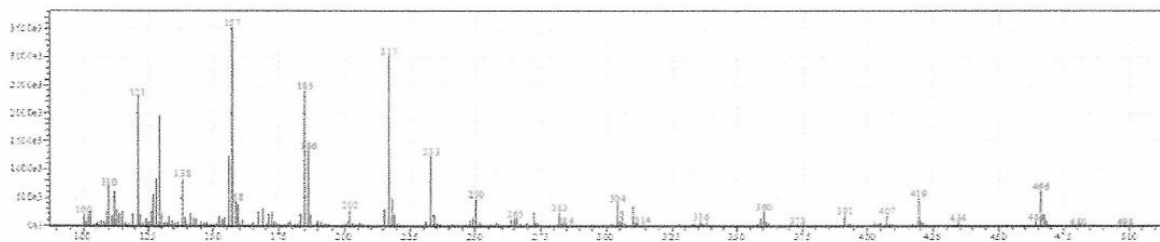


**Figura A133.** Espectro de masa del compuesto **p5**.

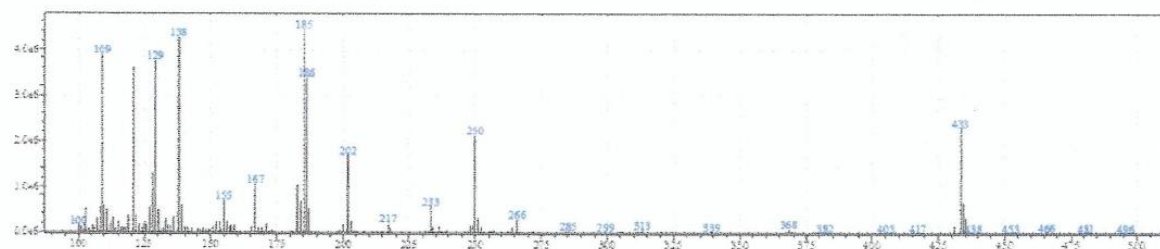




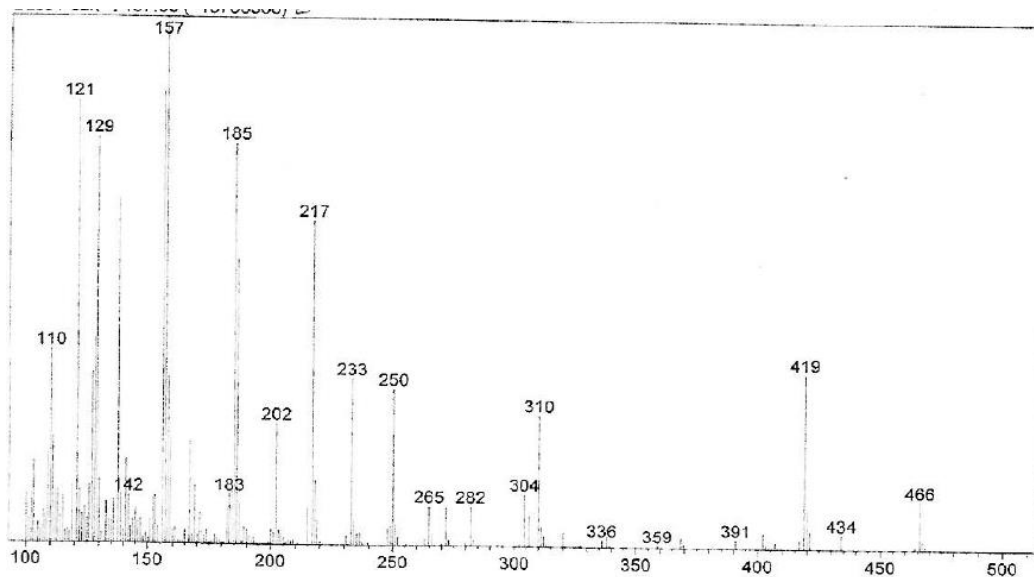
**Figura A134.** Espectro de masa del compuesto **1a**.



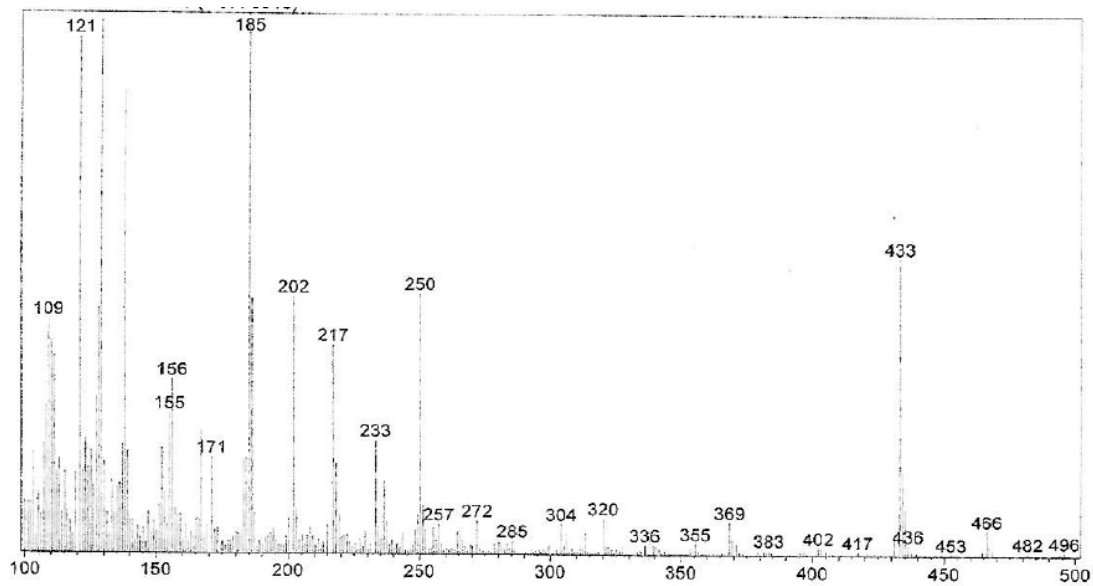
**Figura A135.** Espectro de masa del compuesto **2a**.



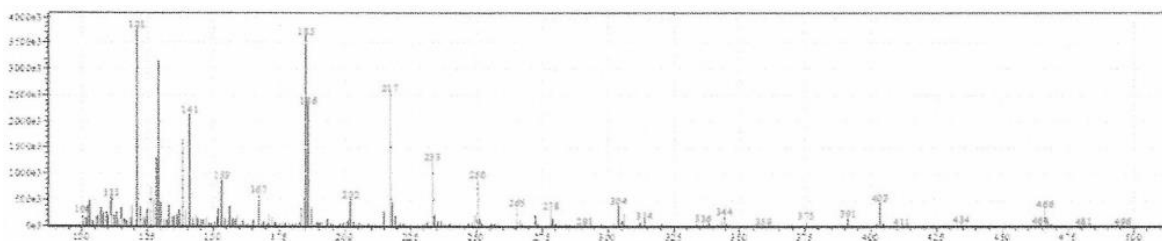
**Figura A136.** Espectro de masa del compuesto **3a**.



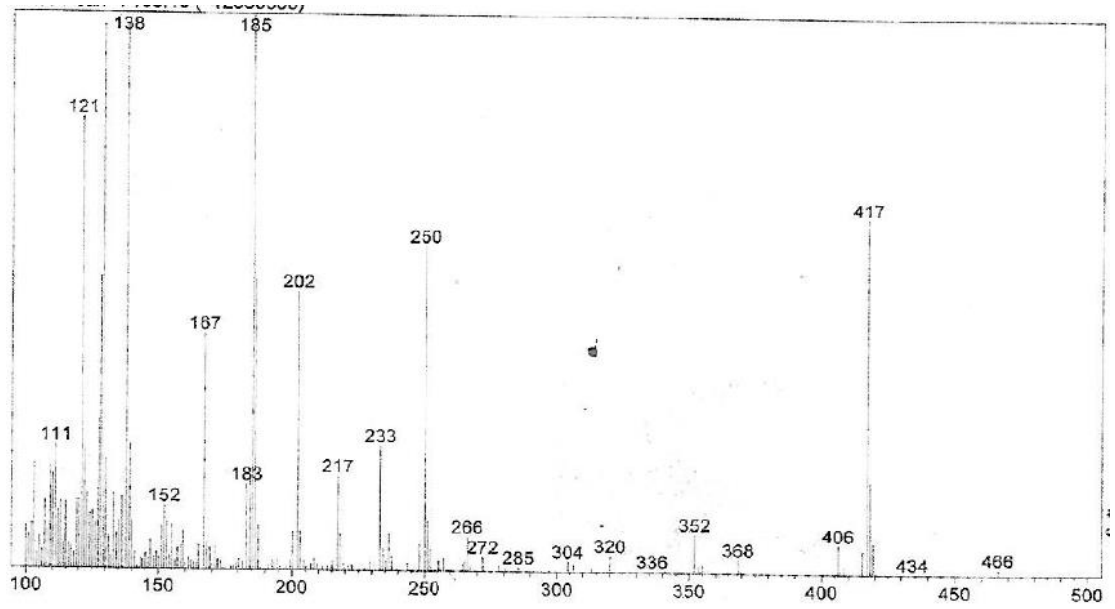
**Figura A137.** Espectro de masa del compuesto **4a**.



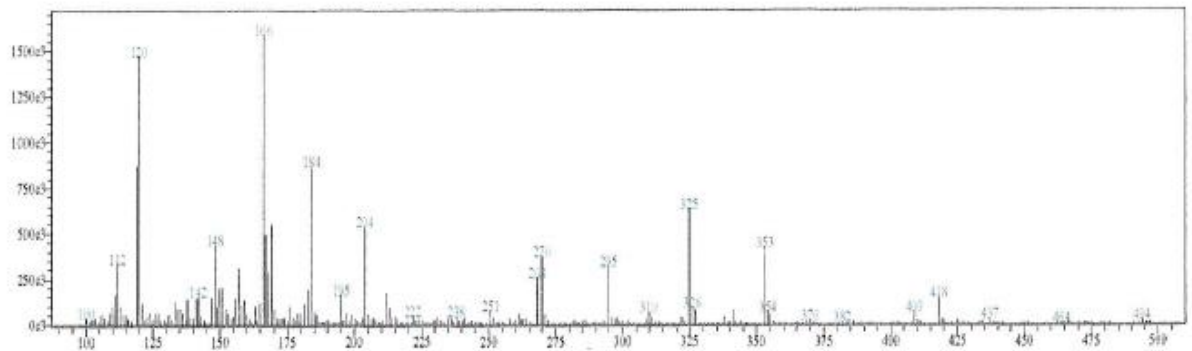
**Figura A138.** Espectro de masa del compuesto **1b**.



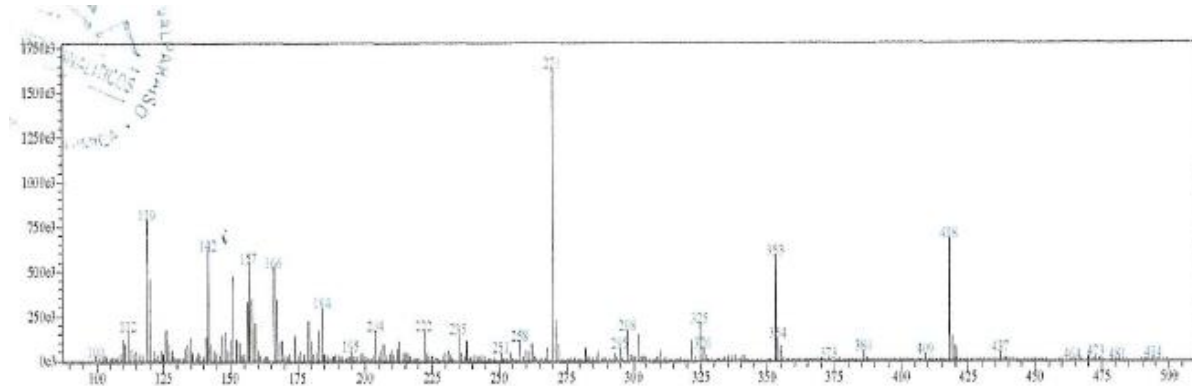
**Figura A139.** Espectro de masa del compuesto **2b**.



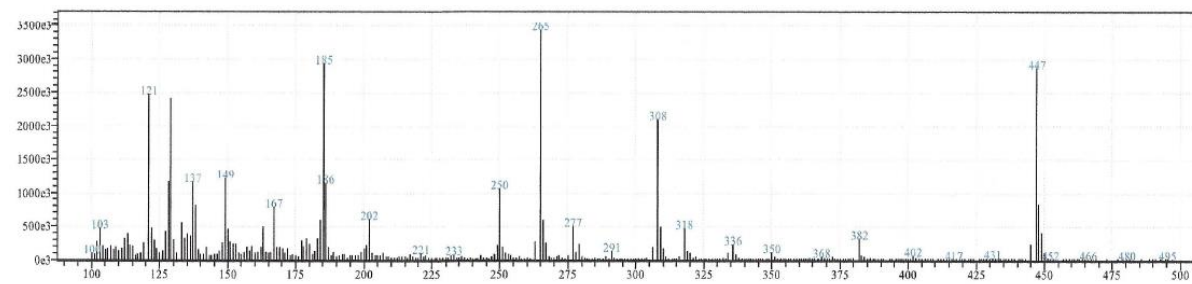
**Figura A140.** Espectro de masa del compuesto **1c**.



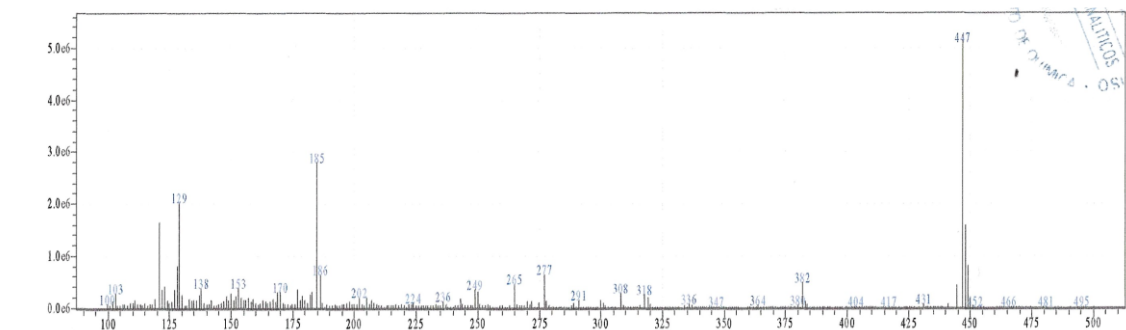
**Figura A141.** Espectro de masa del compuesto **3c**.



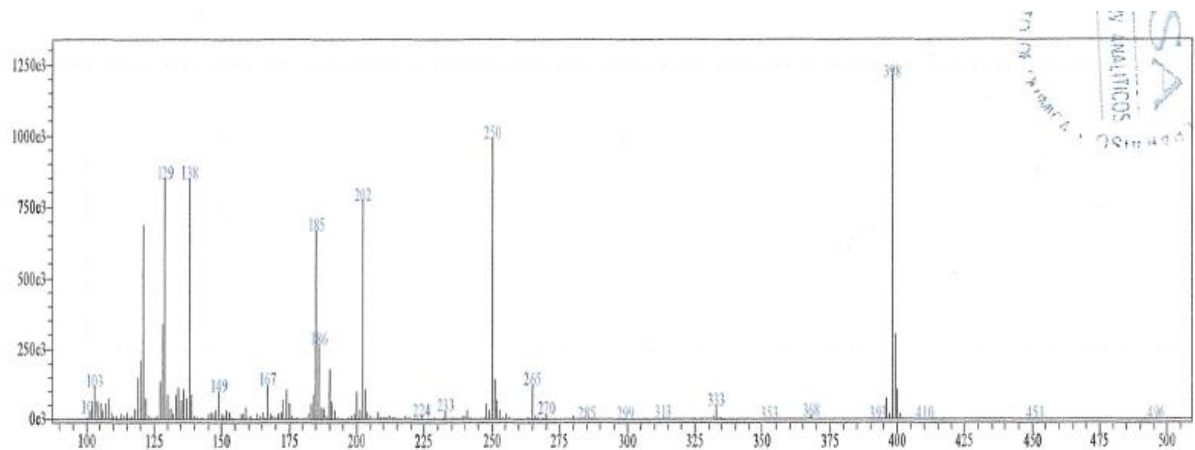
**Figura A142.** Espectro de masa del compuesto **5a**.



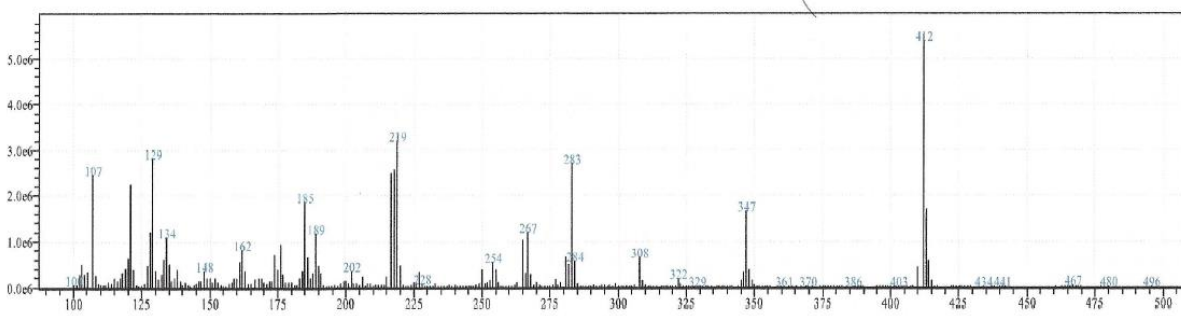
**Figura A143.** Espectro de masa del compuesto **6a**.



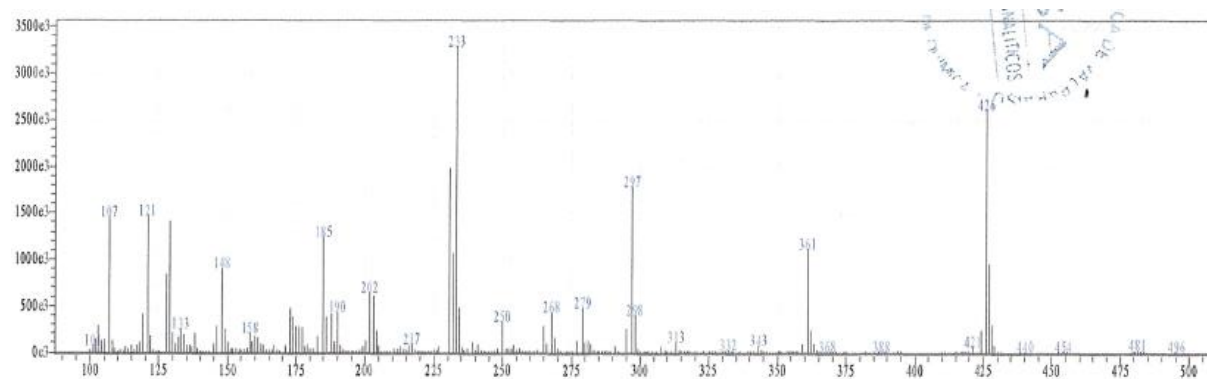
**Figura A144.** Espectro de masa del compuesto **2f**.



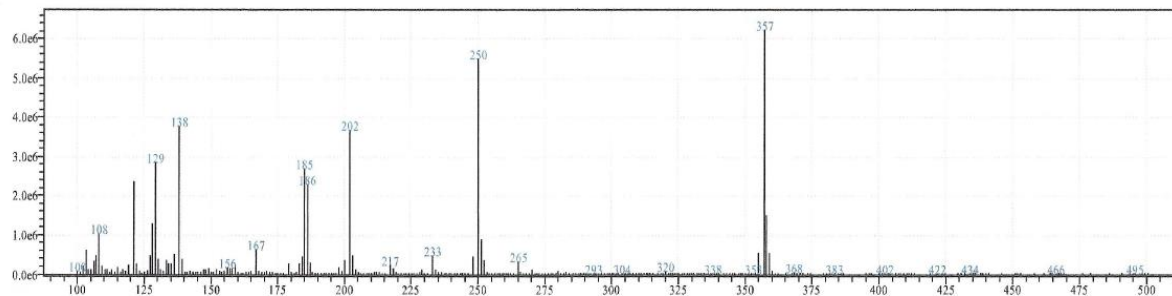
**Figura A145.** Espectro de masa del compuesto **1h**.



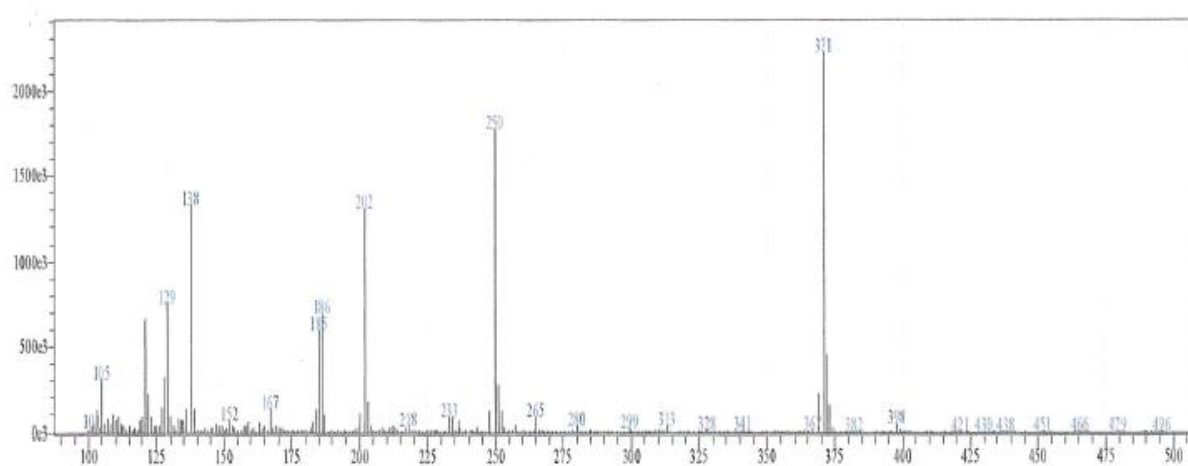
**Figura A146.** Espectro de masa del compuesto **2h**.



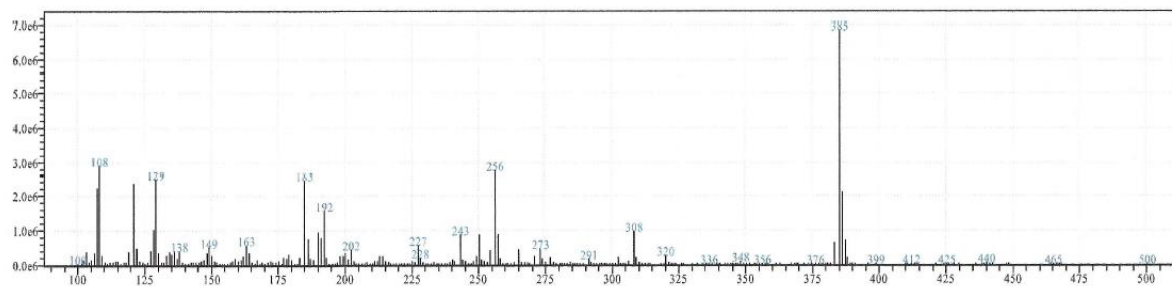
**Figura A147.** Espectro de masa del compuesto 1j.



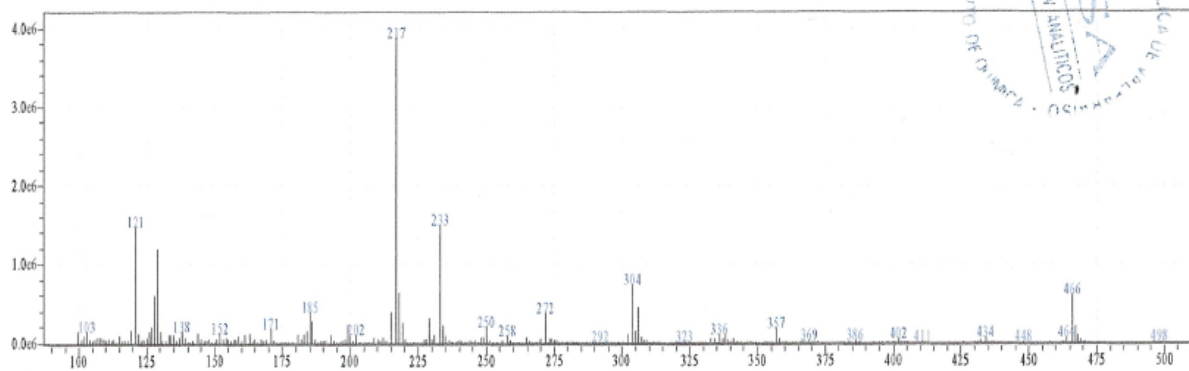
**Figura A148.** Espectro de masa del compuesto 2j.



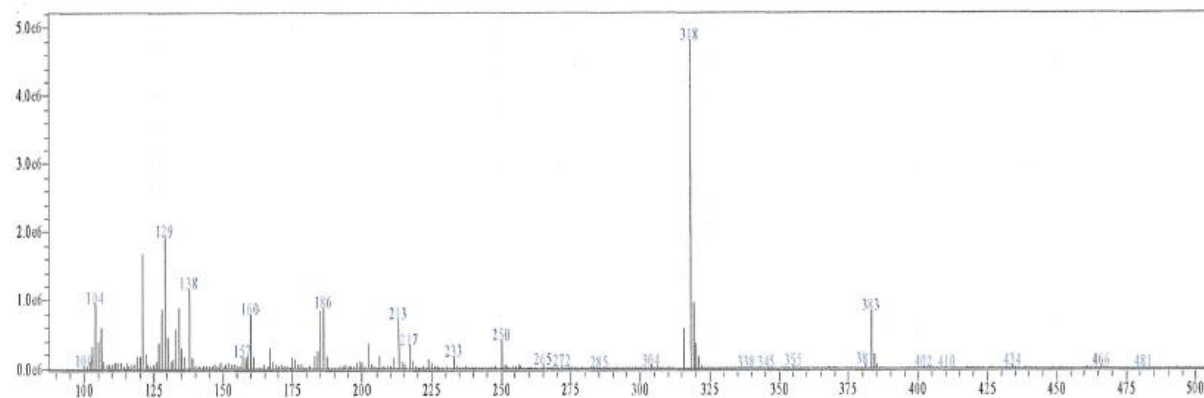
**Figura A149.** Espectro de masa del compuesto 1l.



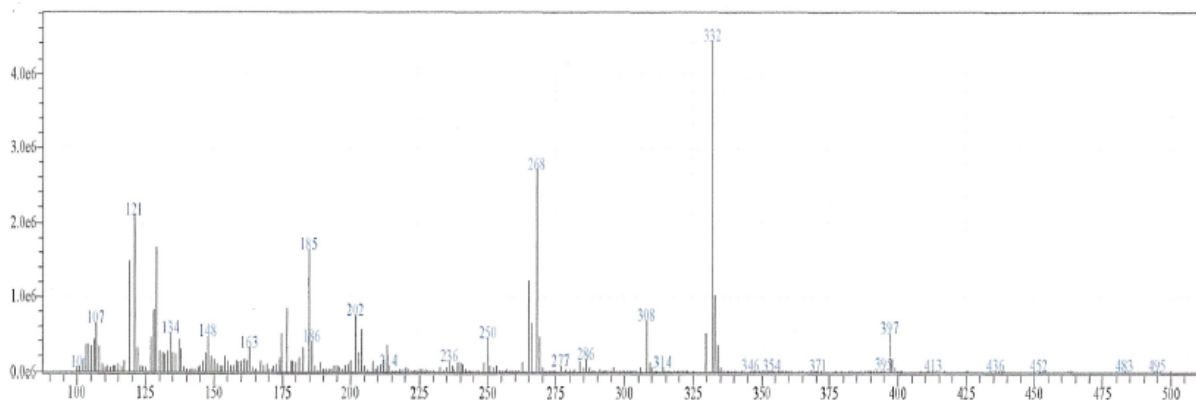
**Figura A150.** Espectro de masa del compuesto **1n**.



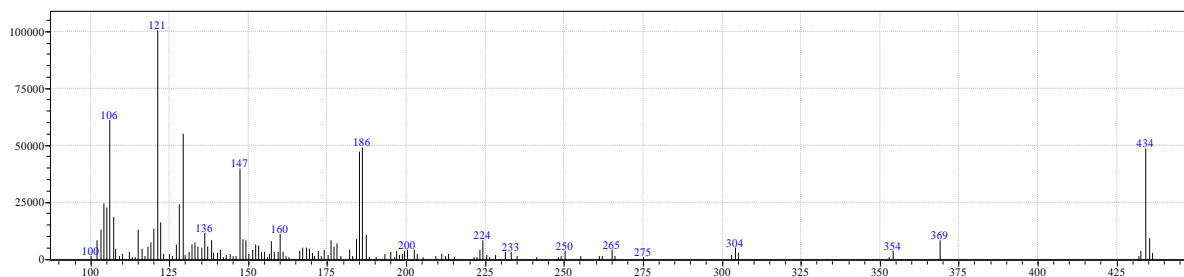
**Figura A151.** Espectro de masa del compuesto **2n**.



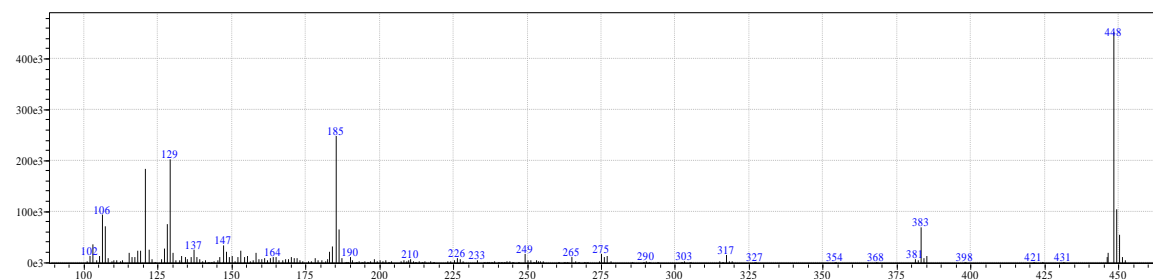
**Figura A152.** Espectro de masa del compuesto **1o**.



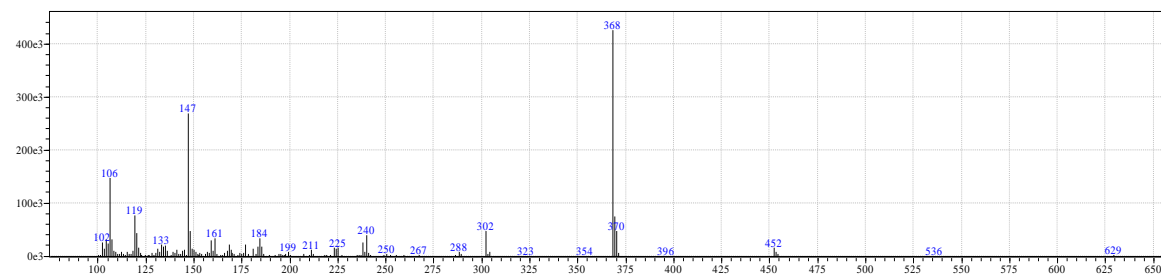
**Figura A153.** Espectro de masa del compuesto **S1a**.



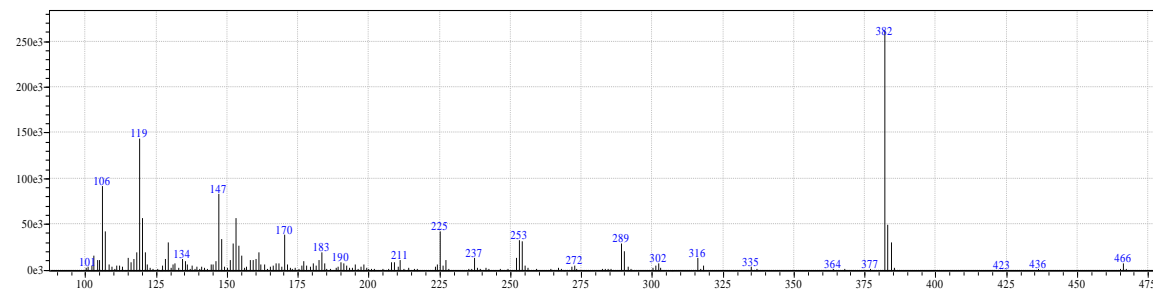
**Figura A154.** Espectro de masa del compuesto **S2a**.



**Figura A155.** Espectro de masa del compuesto **S1b**.

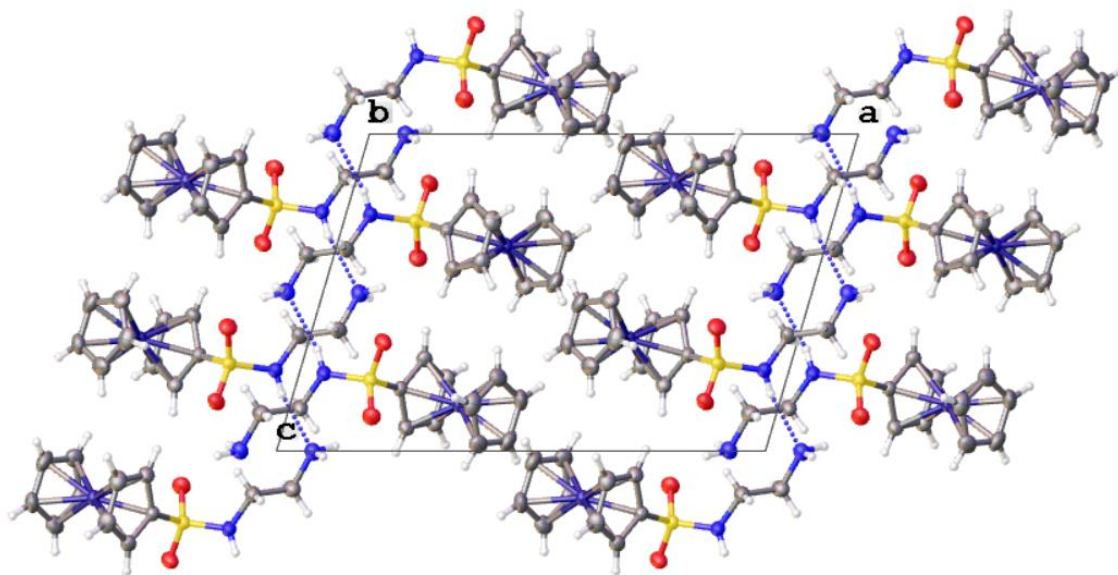


**Figura A156.** Espectro de masa del compuesto **S2b**.





**Figura A157.** Empaquetamiento molecular compuesto **p3**, plano 010.



**Figura A158.** Empaquetamiento molecular compuesto **1a**, plano 010.

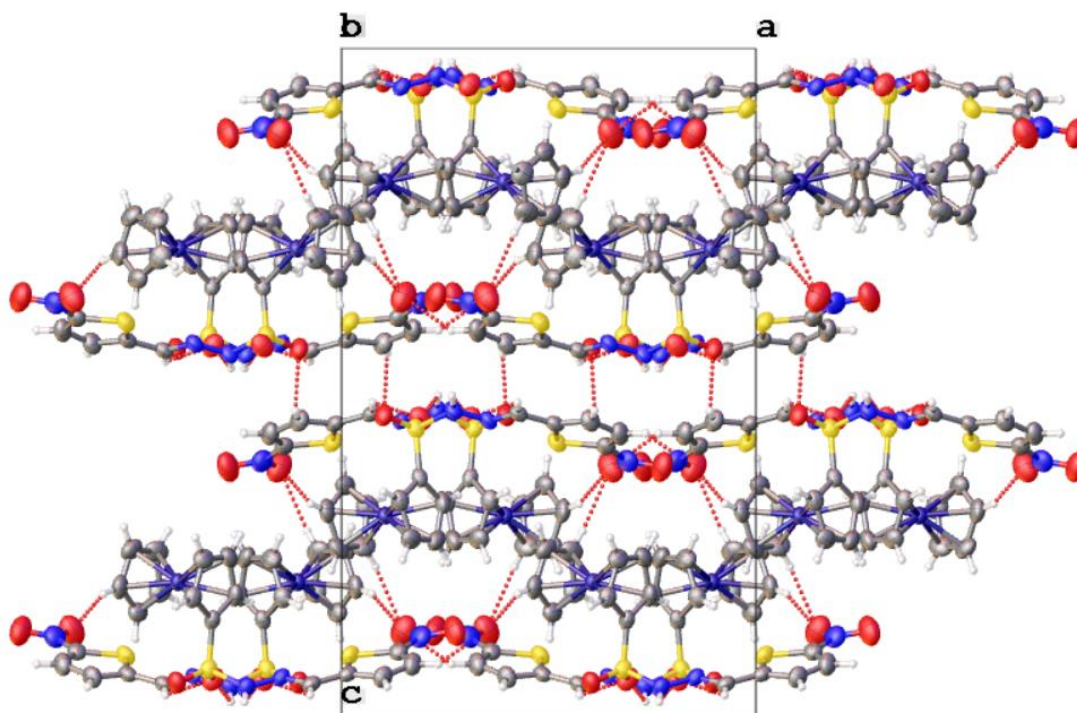


Figura A159. Empaquetamiento molecular compuesto 3a, plano 010.

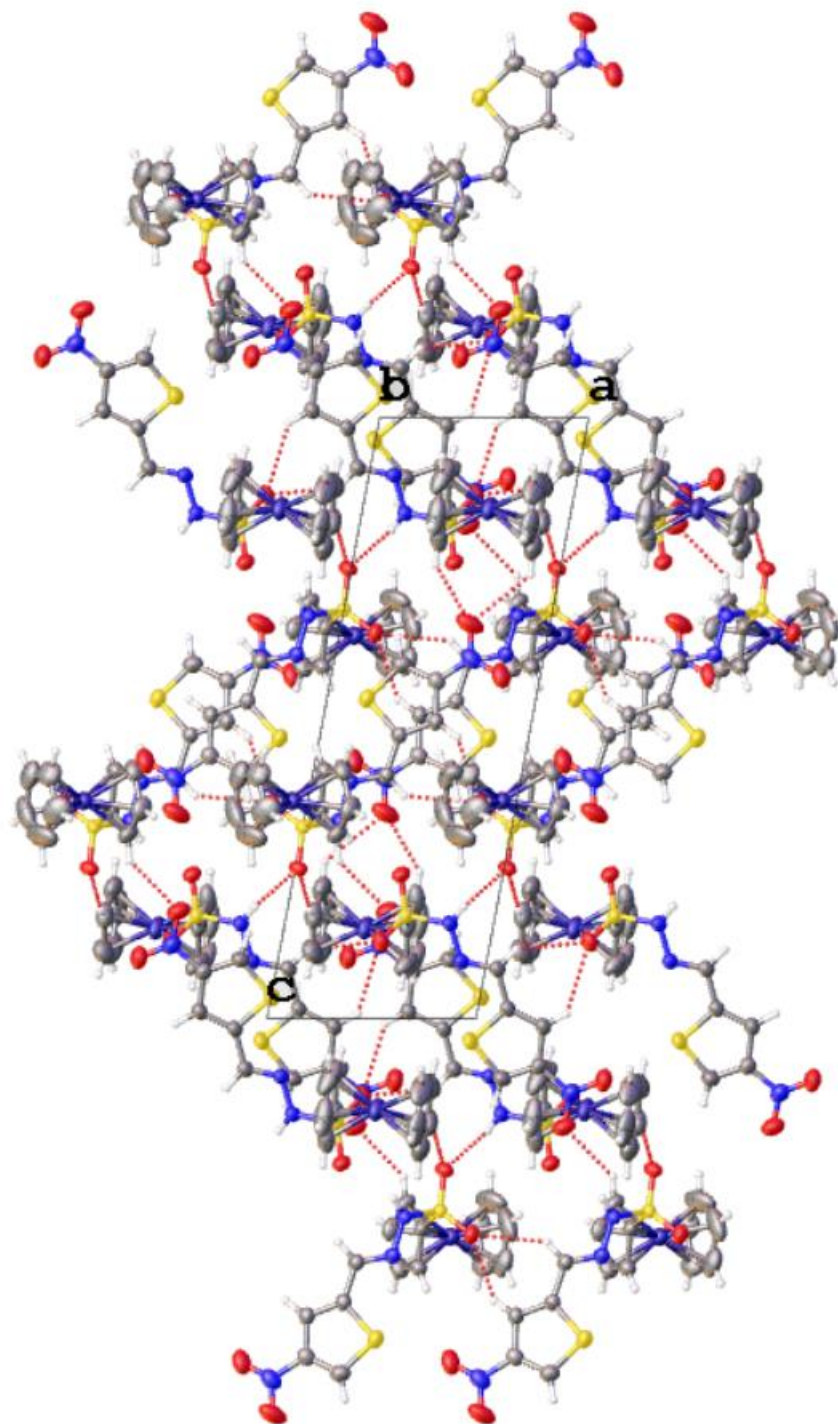


Figura A160. Empaquetamiento molecular compuesto **1b**, plano 100.

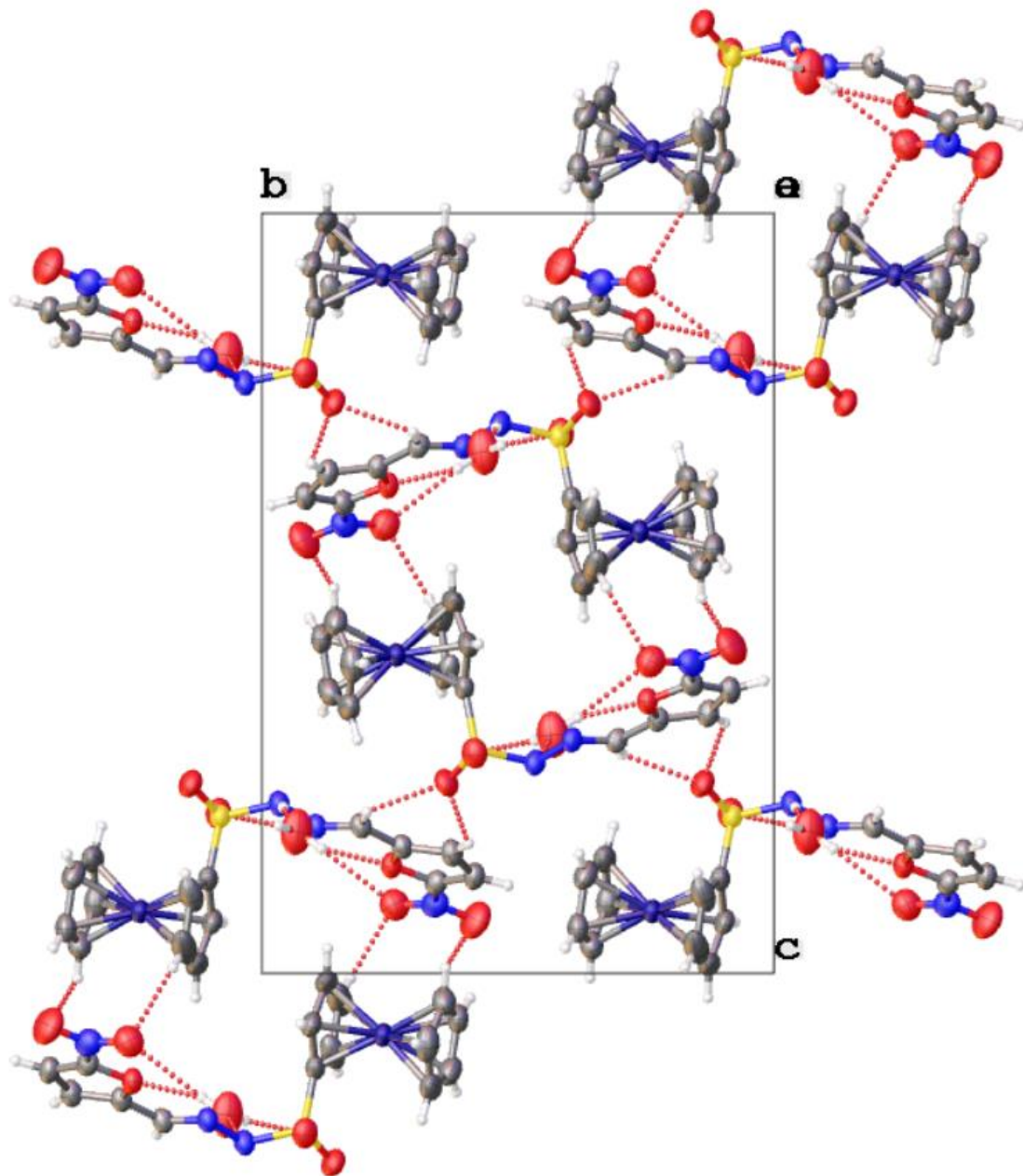


Figura A161. Empaquetamiento molecular compuesto **2b**, plano 100.

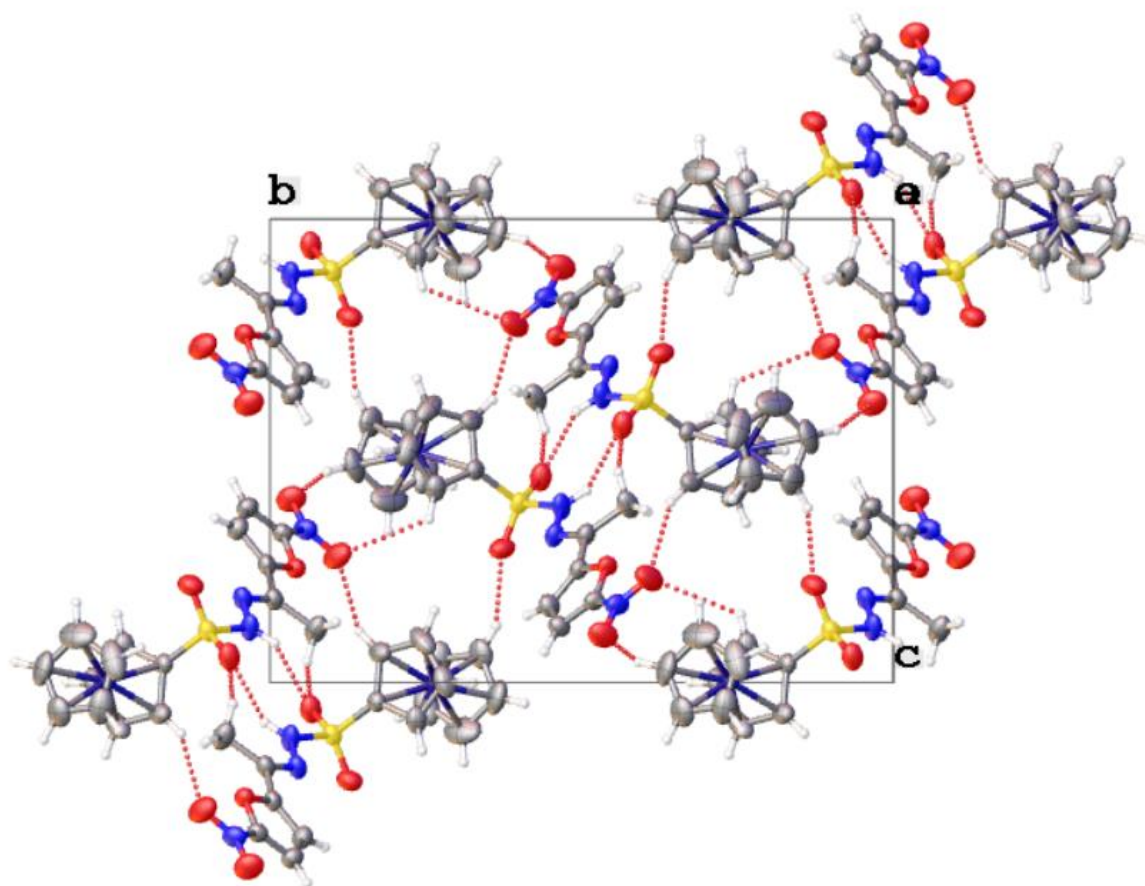
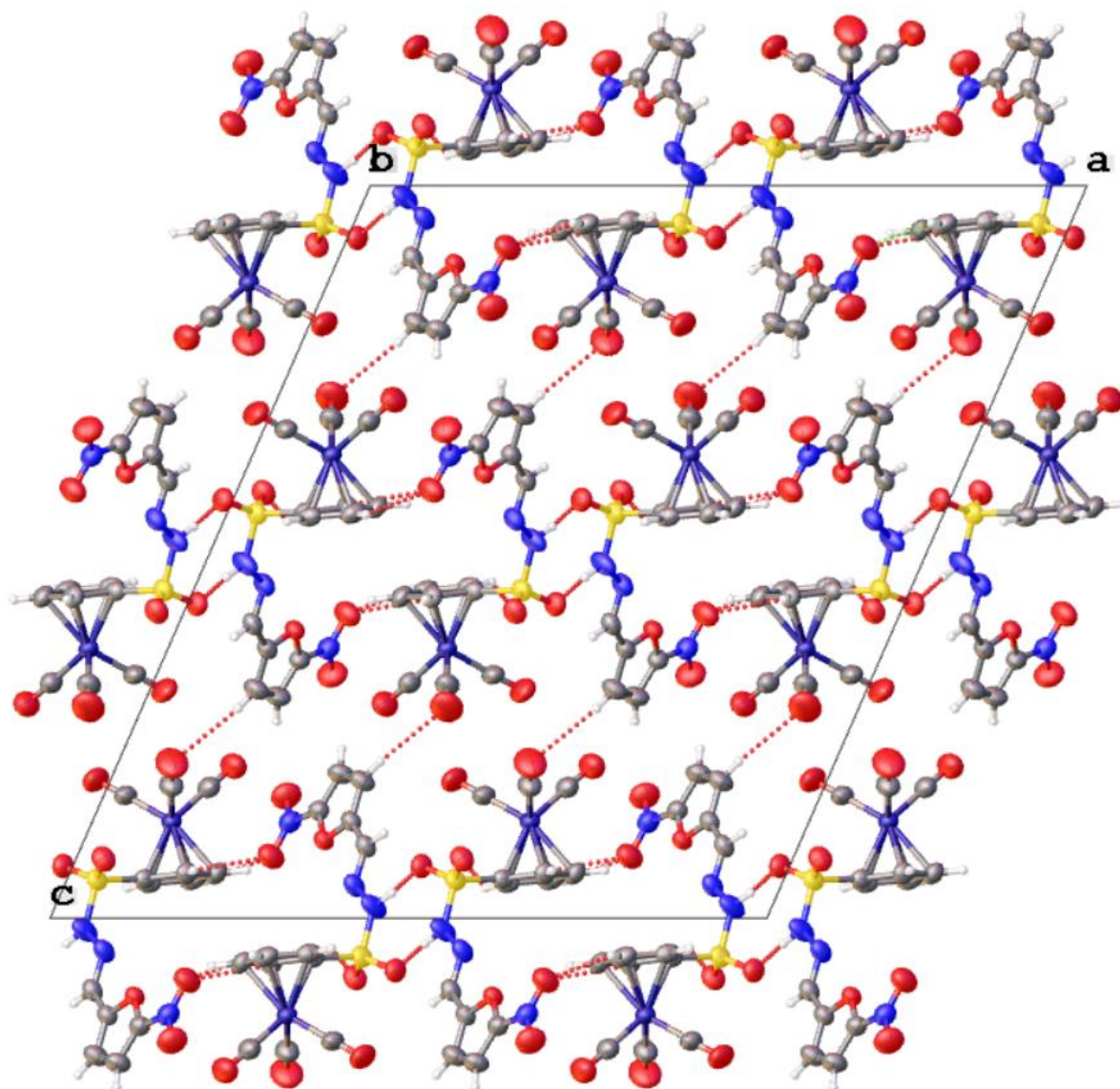




Figura A162. Empaquetamiento molecular compuesto **1d**, plano 010.



**Figura A163.** Empaquetamiento molecular compuesto **5a**, plano 001.

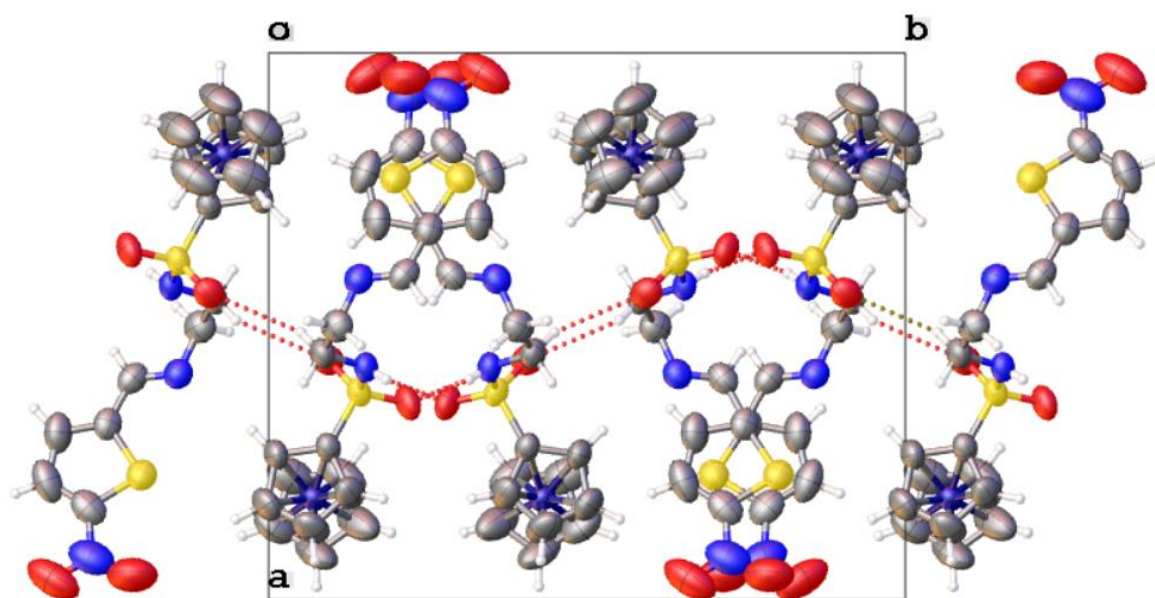


Figura A164. Empaquetamiento molecular compuesto **1h**, plano 010.

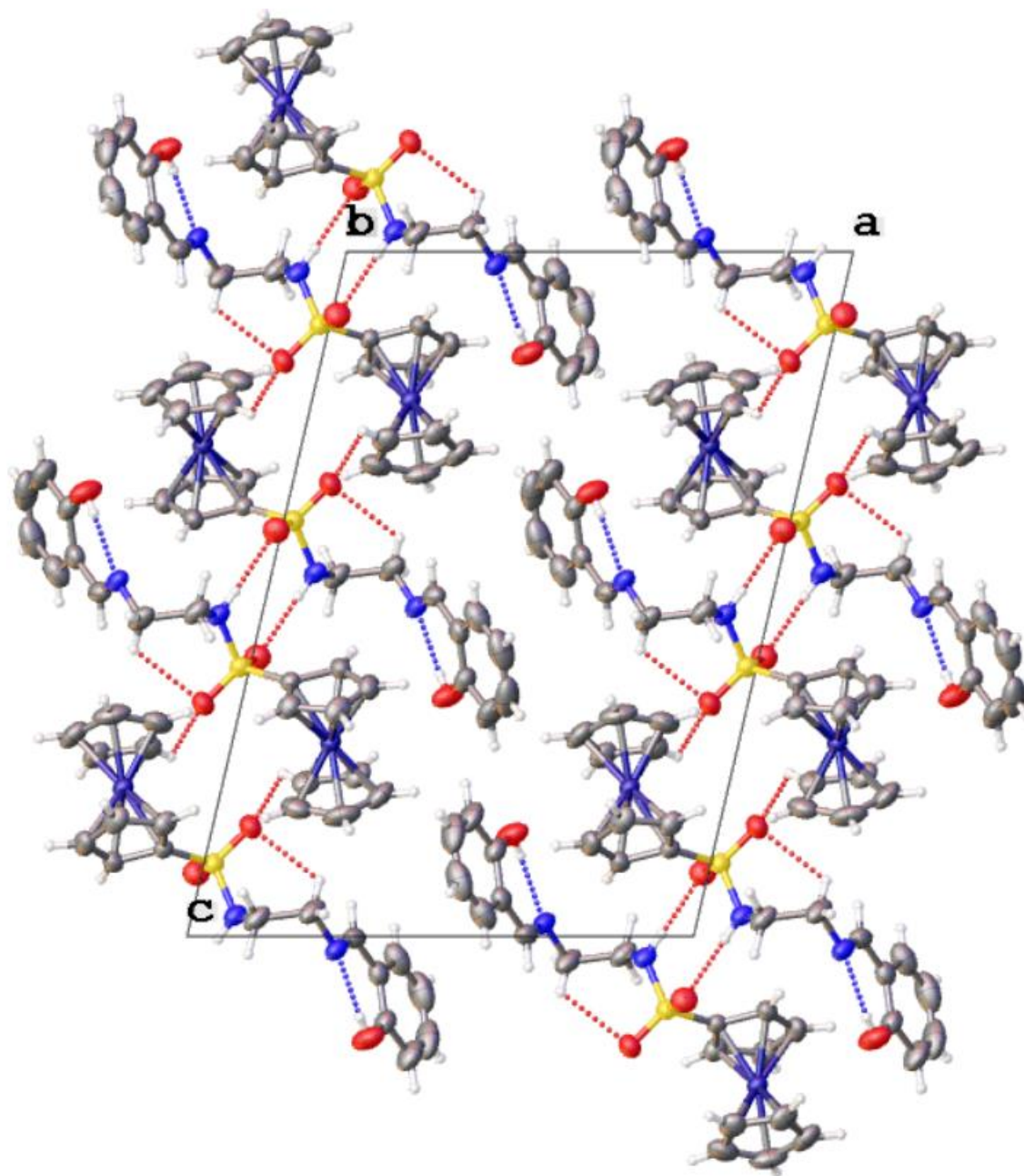


Figura A165. Empaquetamiento molecular compuesto **2h**, plano 100.

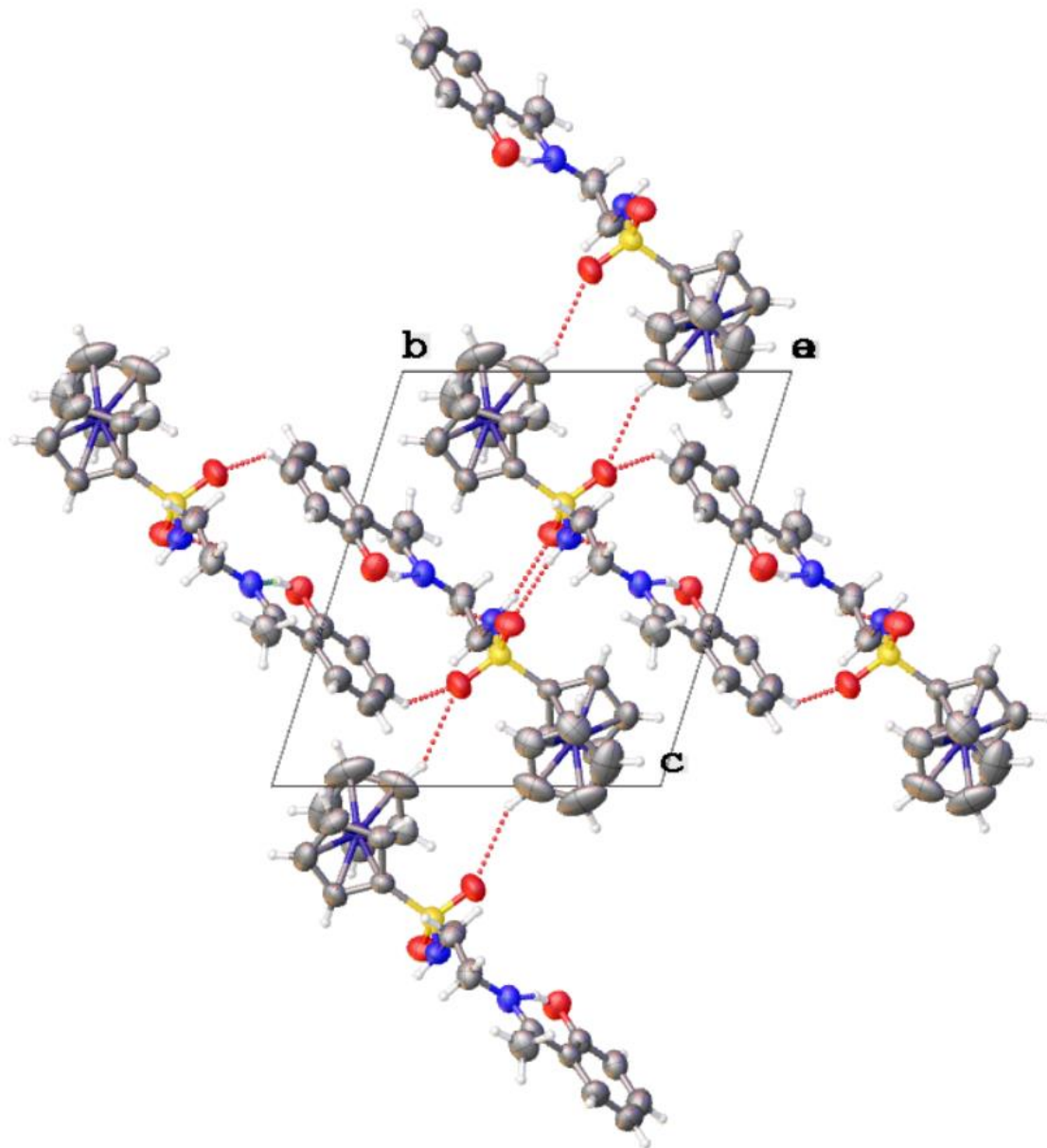




Figura A166. Empaquetamiento molecular compuesto **1I**, plano 100.

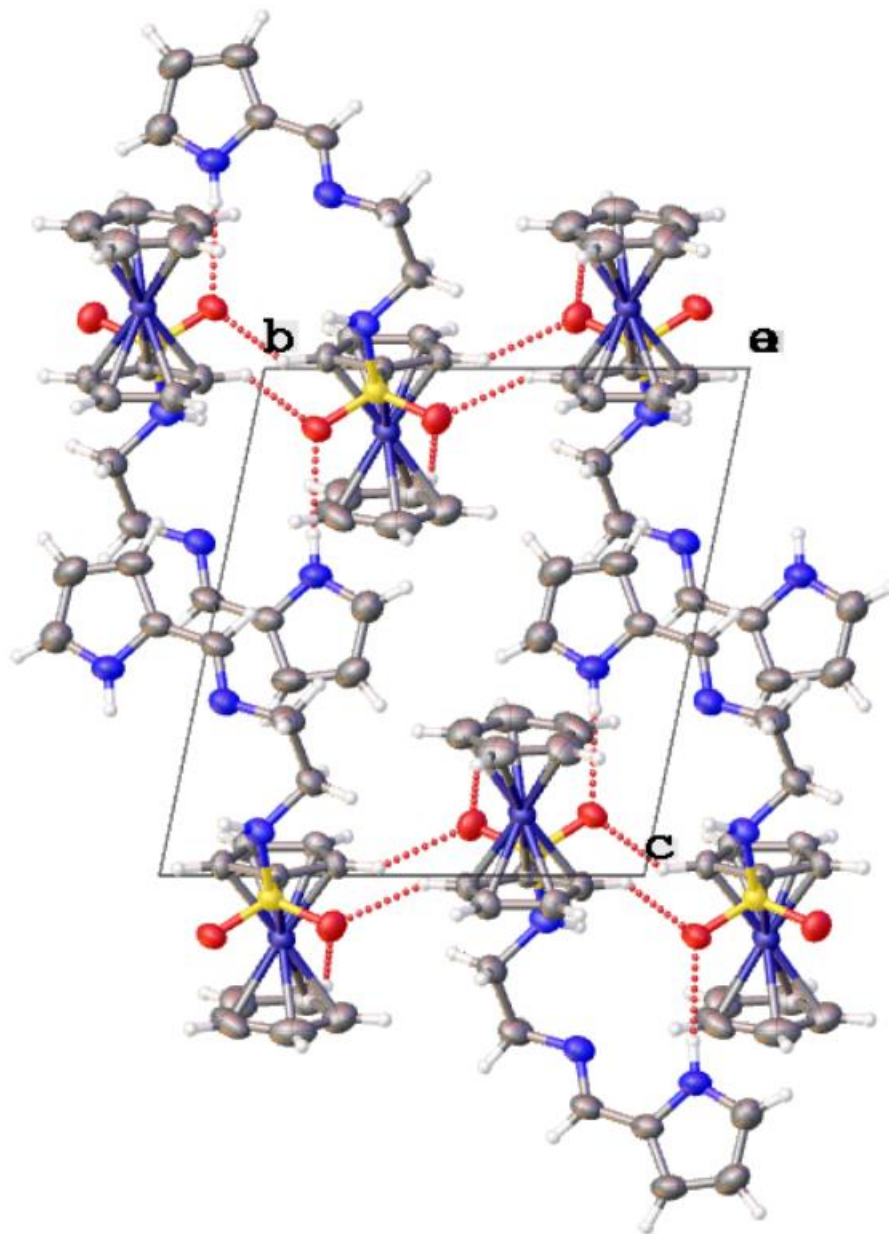
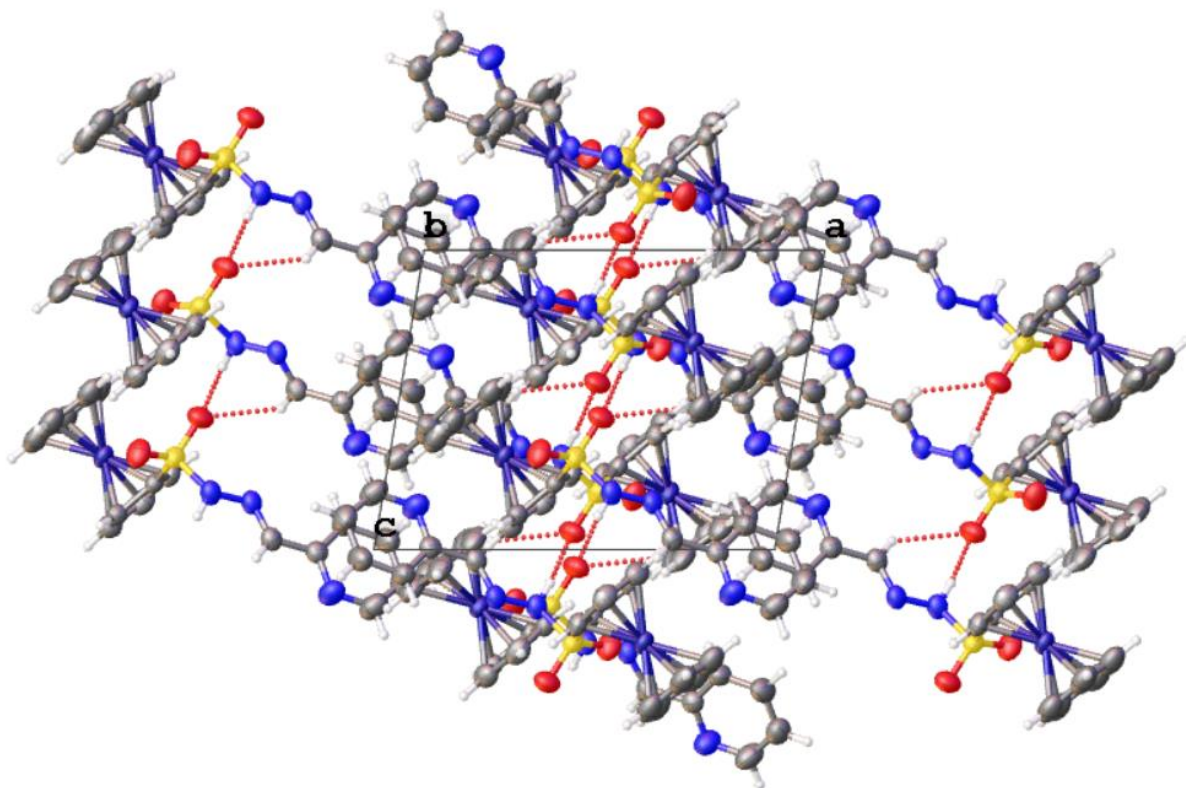


Figura A167. Empaquetamiento molecular compuesto **1n**, plano 010.



**Figura A168.** Empaquetamiento molecular compuesto **2n**, plano 100.

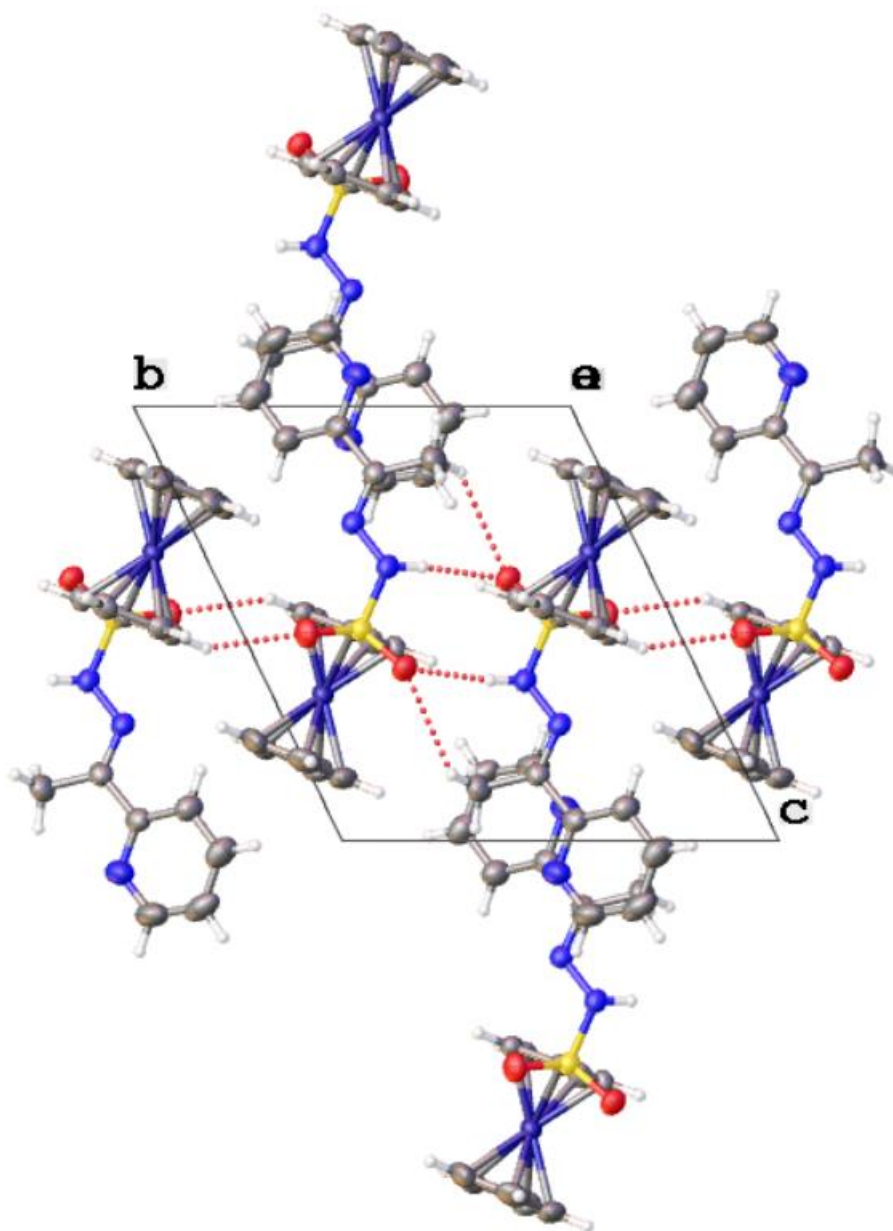
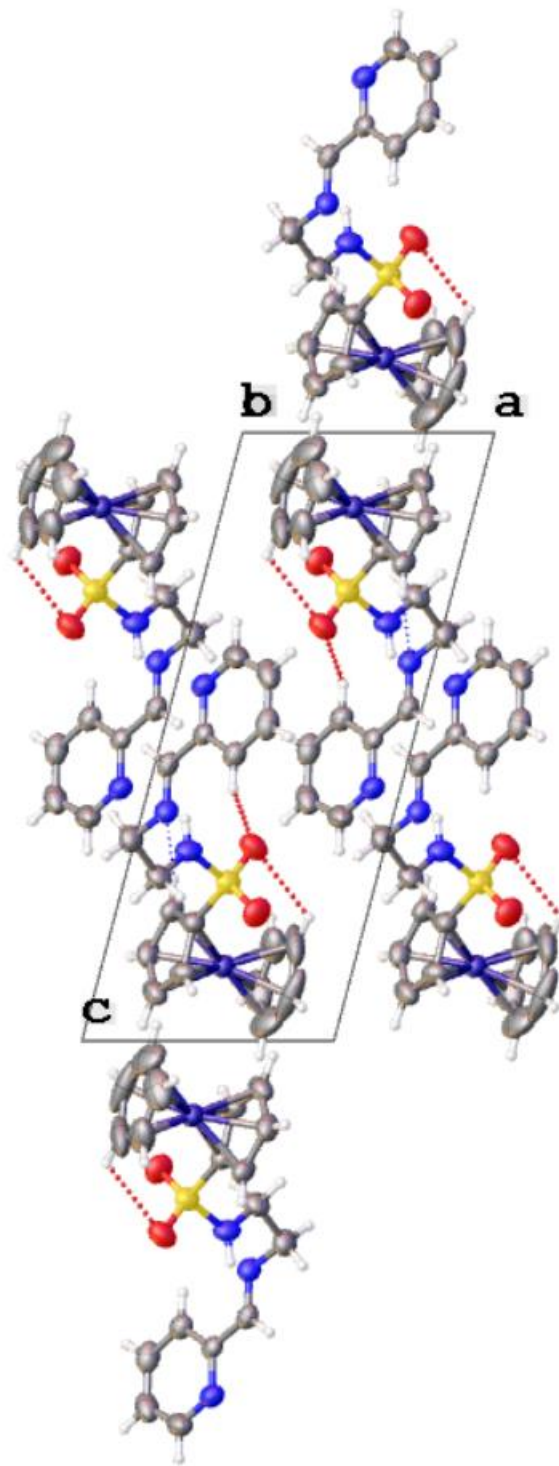
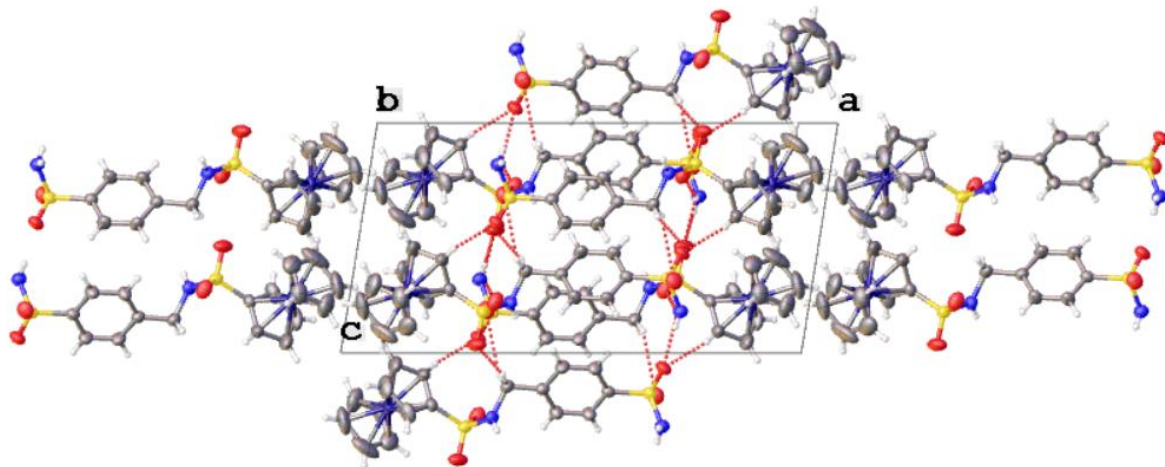


Figura A169. Empaquetamiento molecular compuesto **1o**, plano 010.



**Figura A170.** Empaquetamiento molecular compuesto **S1a**, plano 010.



**Figura A171.** Empaquetamiento molecular compuesto **S2a**, plano 010.

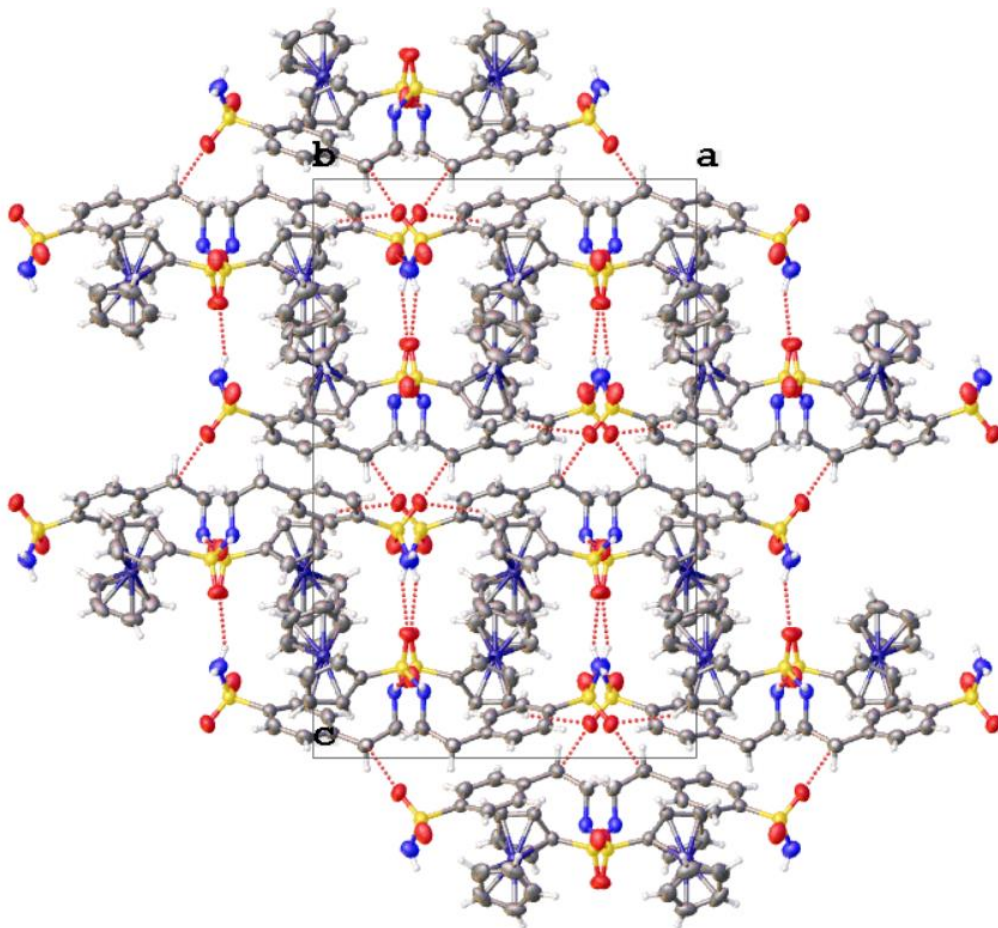
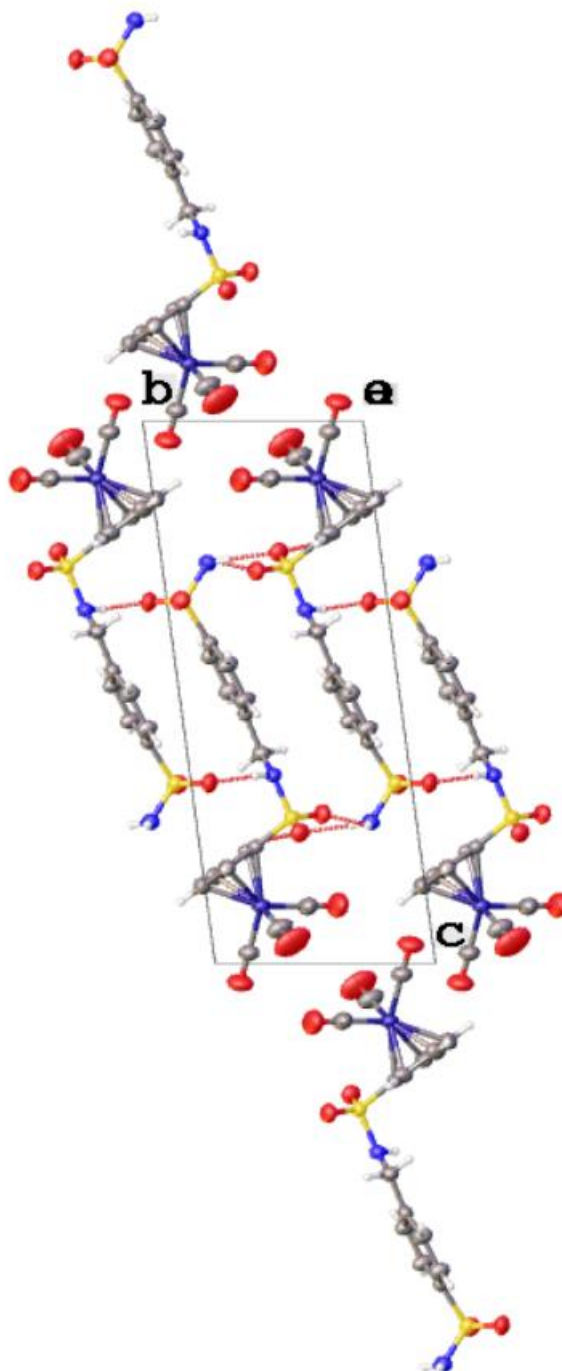
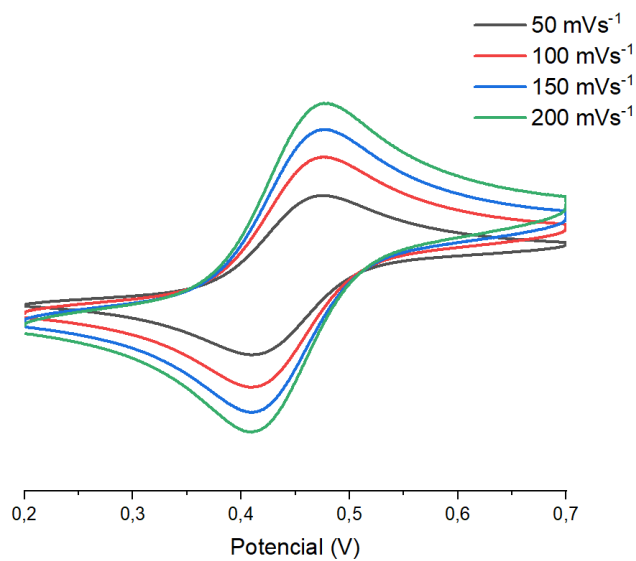




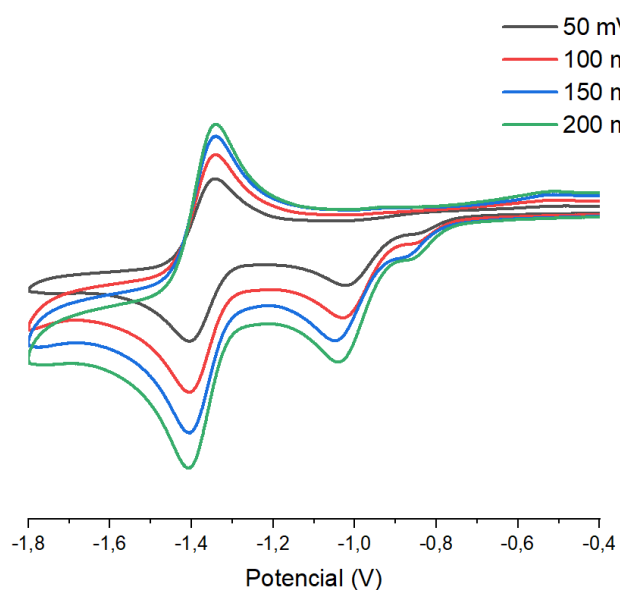
Figura A172. Empaquetamiento molecular compuesto S1b, plano 100.



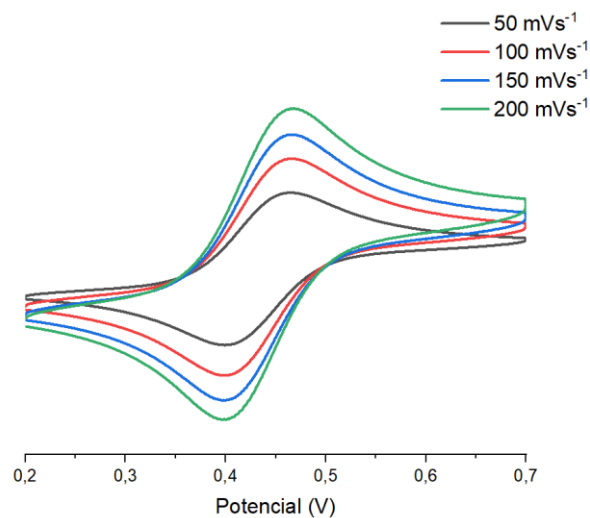
**Figura A173.** Voltamograma de **1a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



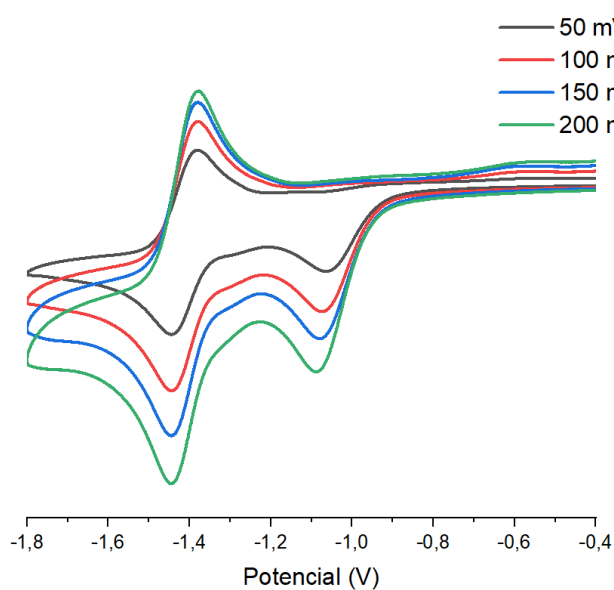
**Figura A174.** Voltamograma de **1a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



**Figura A175.** Voltamograma de **2a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

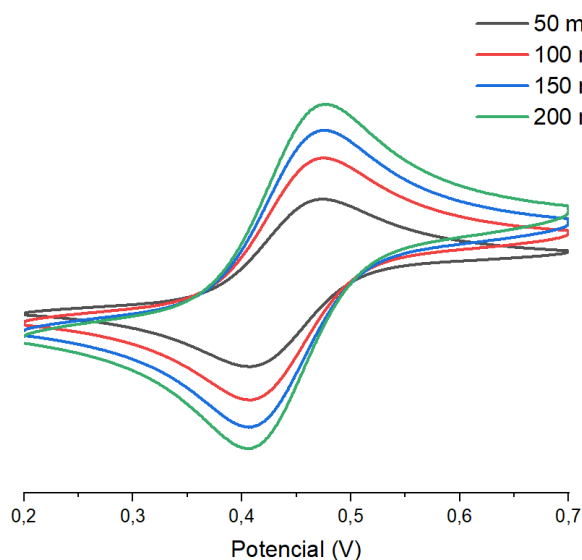


**Figura A176.** Voltamograma de **2a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

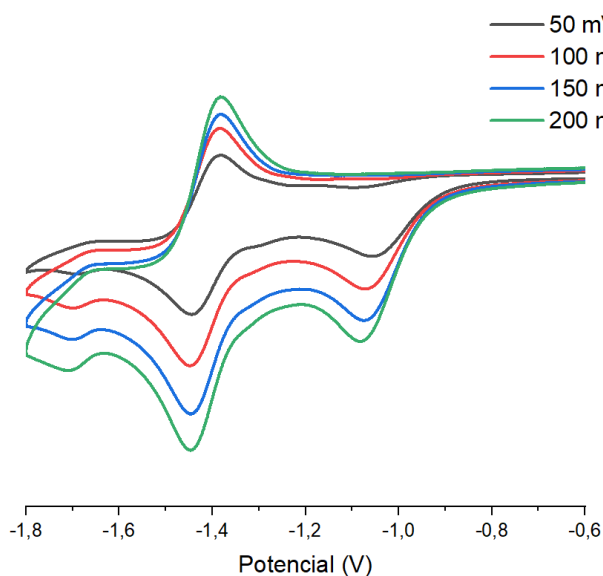




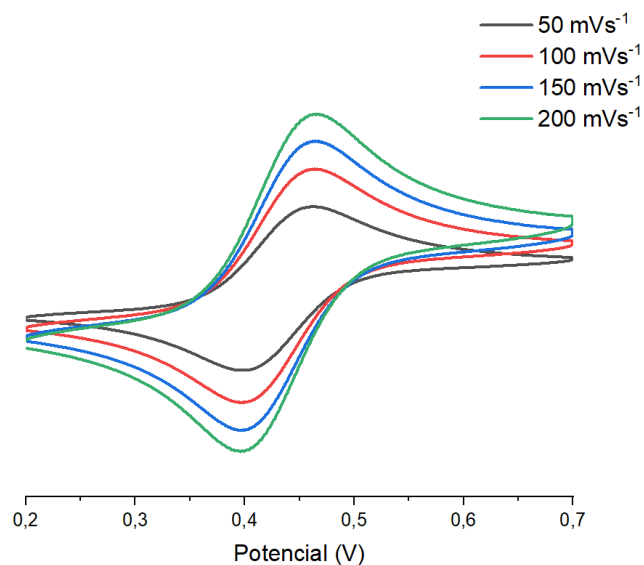
**Figura A177.** Voltamograma de **1b** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



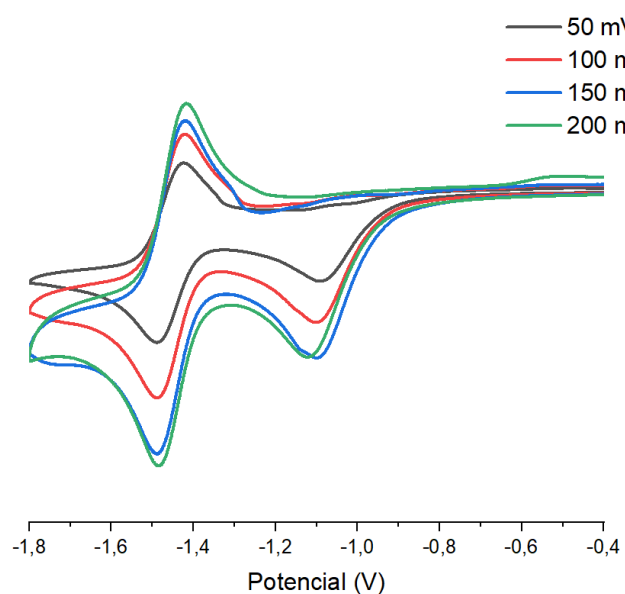
**Figura A178.** Voltamograma de **1b** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



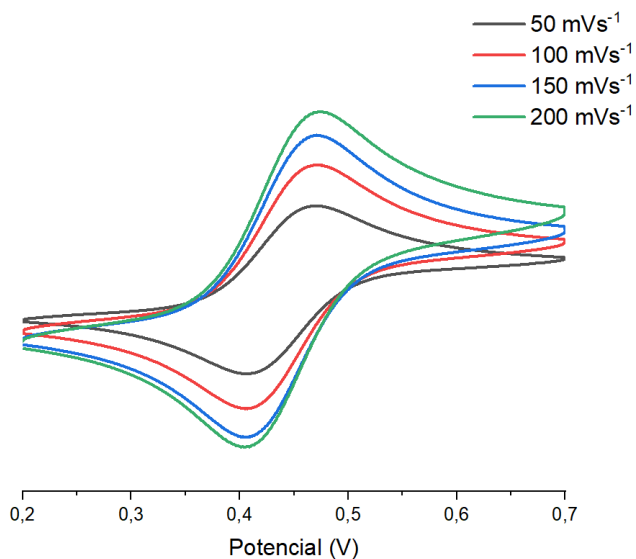
**Figura A179.** Voltamograma de **2b** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



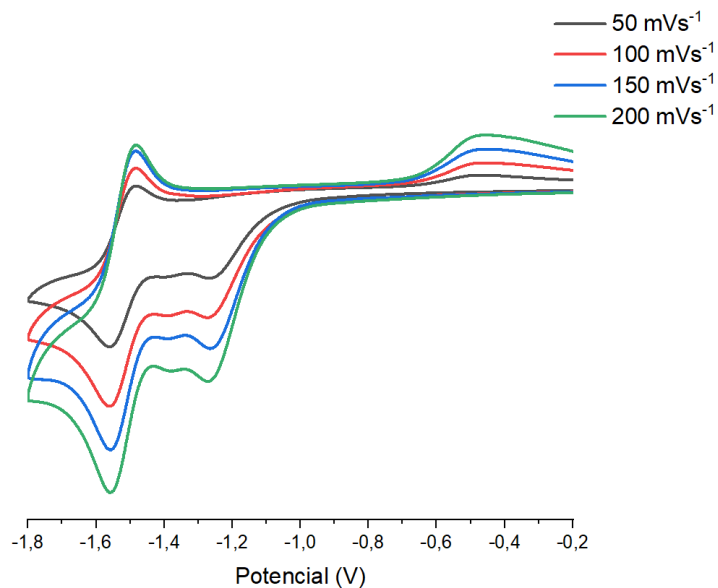
**Figura A180.** Voltamograma de **2b** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



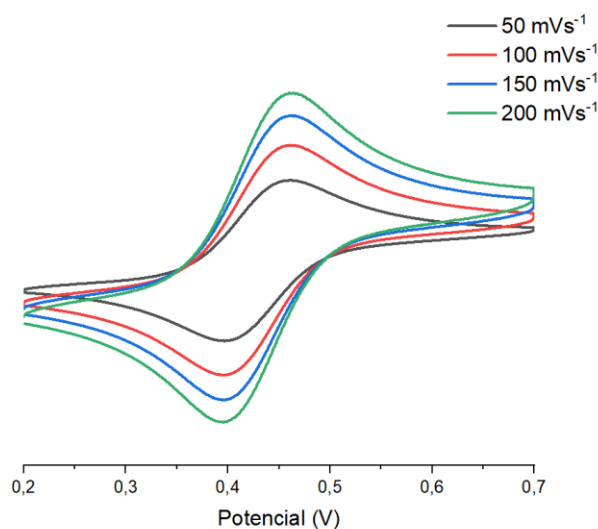
**Figura A181.** Voltamograma de **3a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



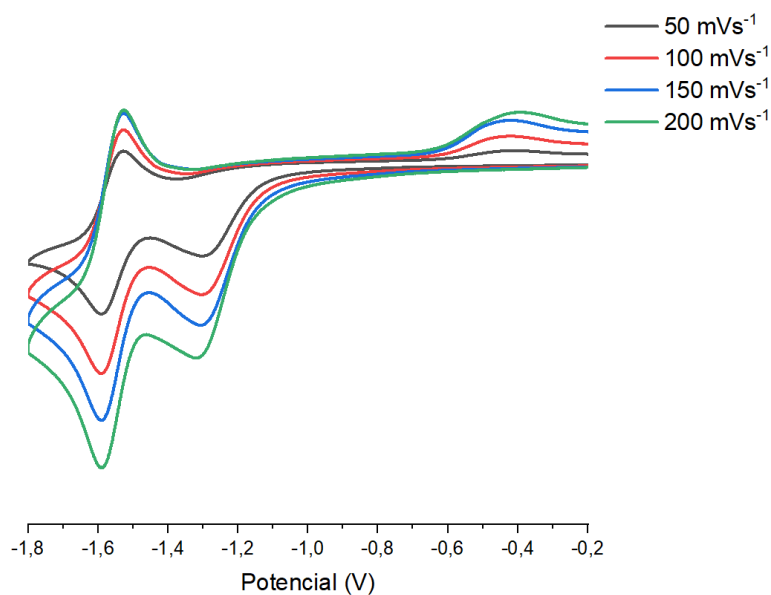
**Figura A182.** Voltamograma de **3a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



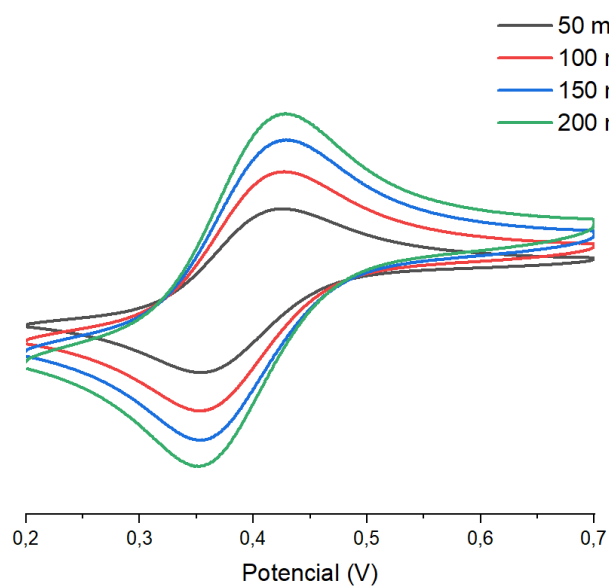
**Figura A183.** Voltamograma de **4a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



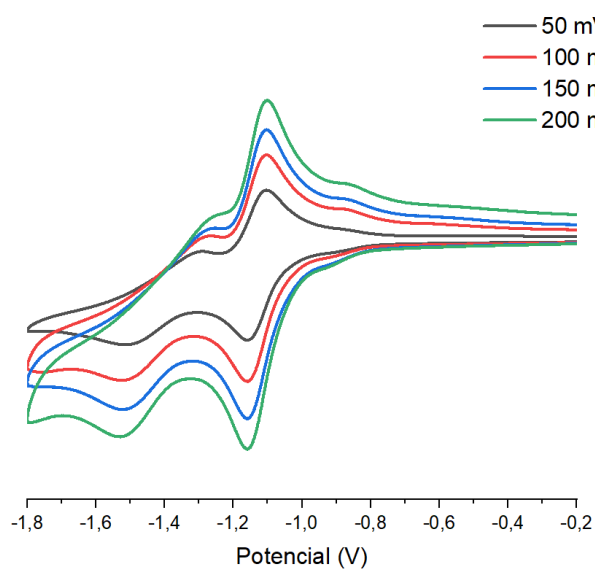
**Figura A184.** Voltamograma de **4a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



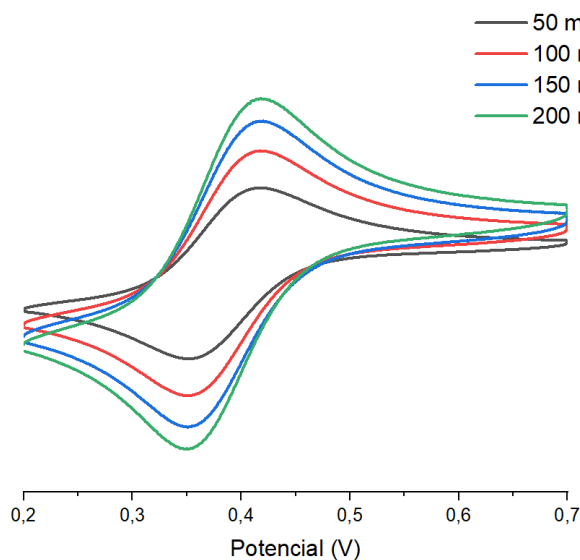
**Figura A185.** Voltamograma de **5a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



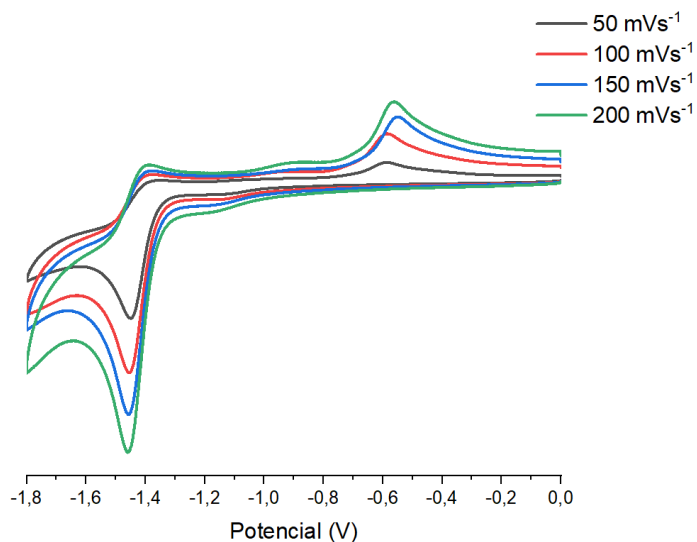
**Figura A186.** Voltamograma de **5a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



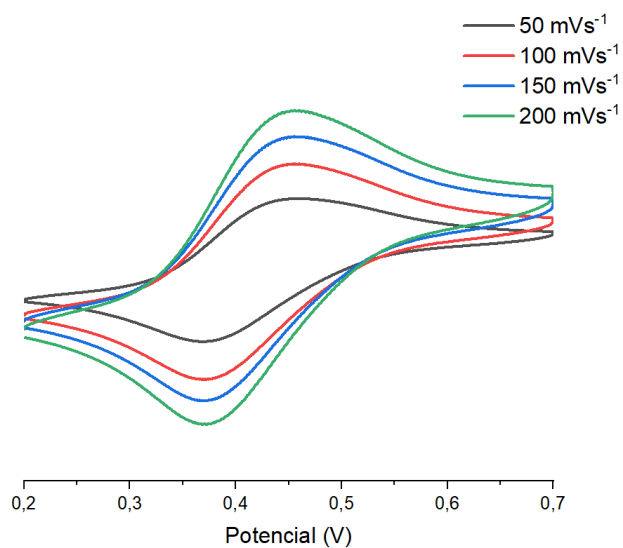
**Figura A187.** Voltamograma de **6a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



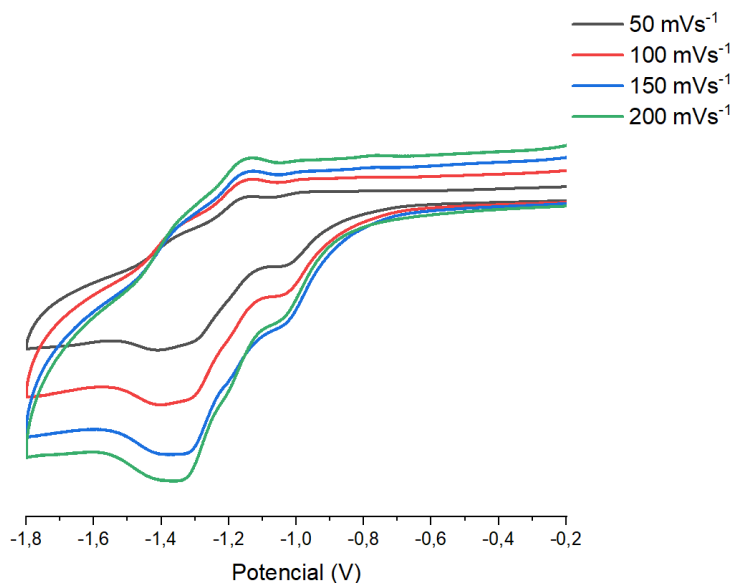
**Figura A188.** Voltamograma de **6a** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



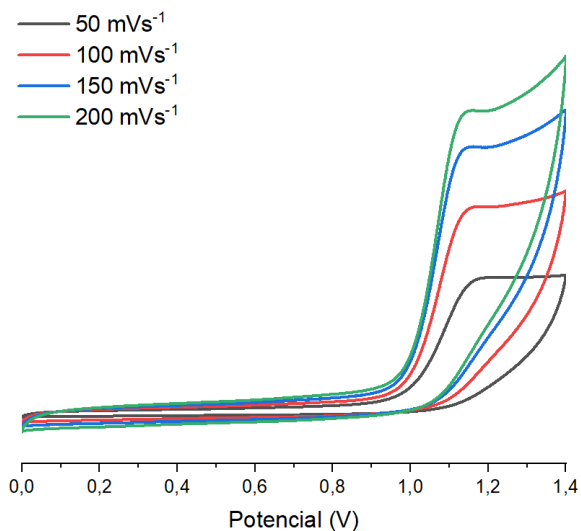
**Figura A189.** Voltamograma de **5b** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



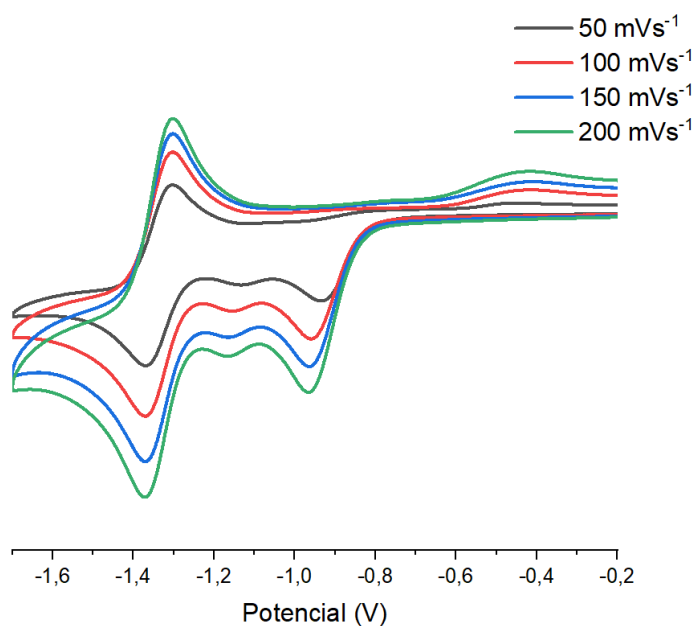
**Figura A190.** Voltamograma de **5b** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



**Figura A191.** Voltamograma de **1c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

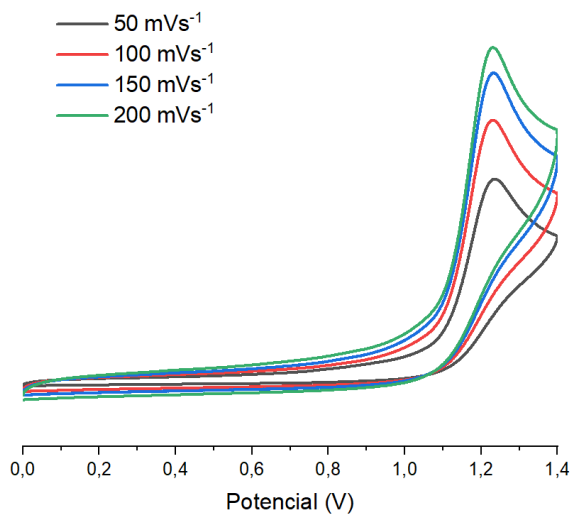


**Figura A192.** Voltamograma de **1c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

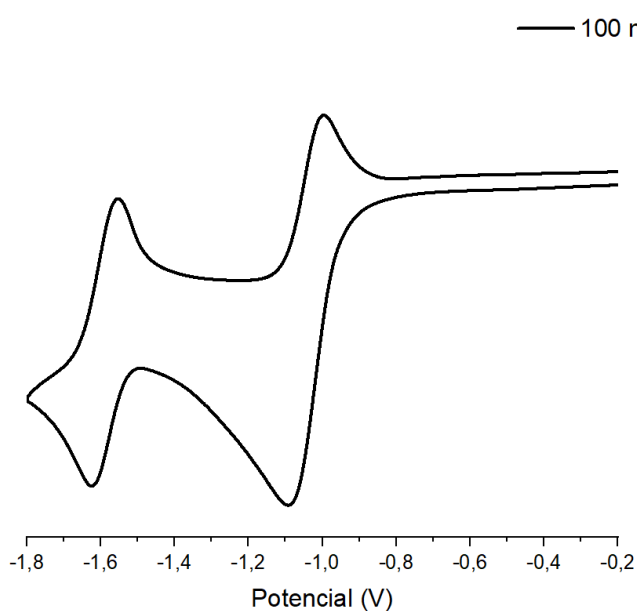




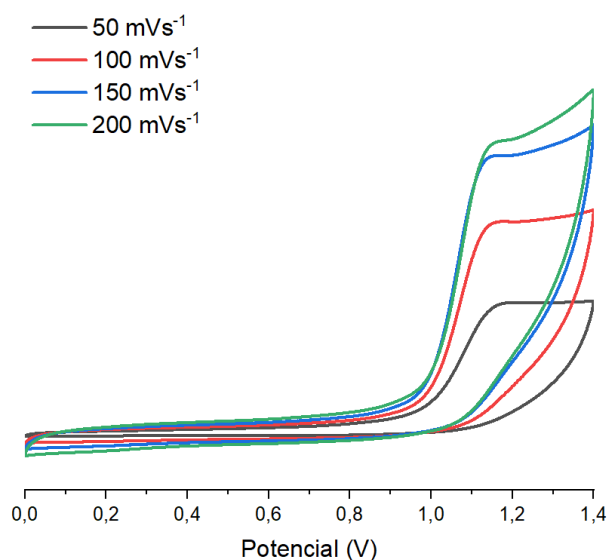
**Figura A193.** Voltamograma de **2c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



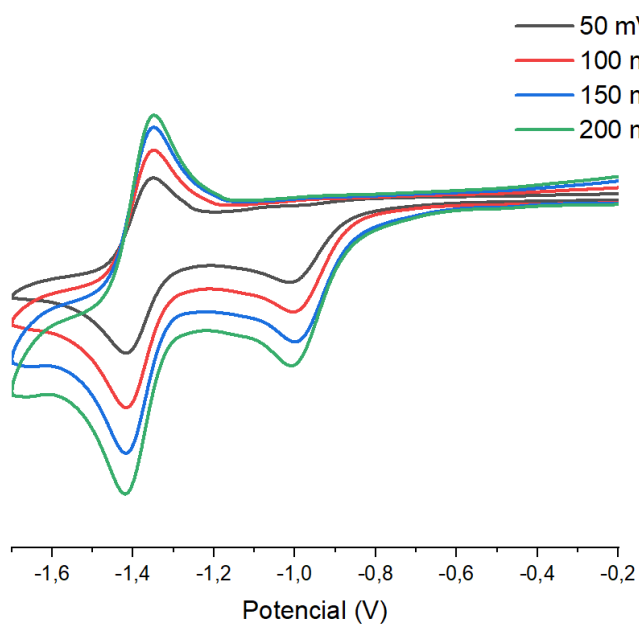
**Figura A194.** Voltamograma de **2c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$  barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



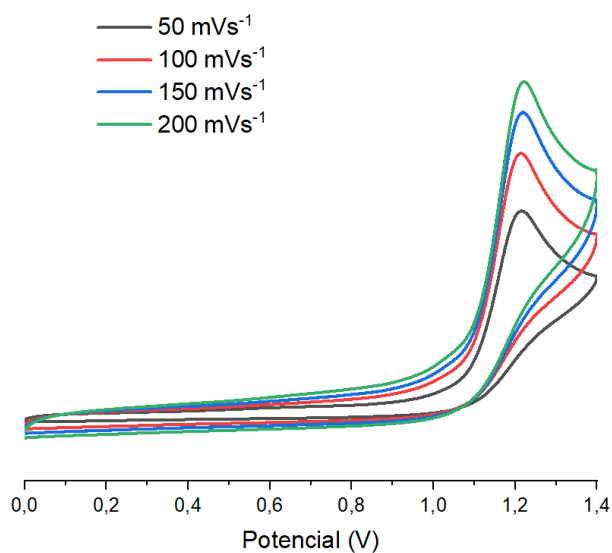
**Figura A195.** Voltamograma de **1d** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



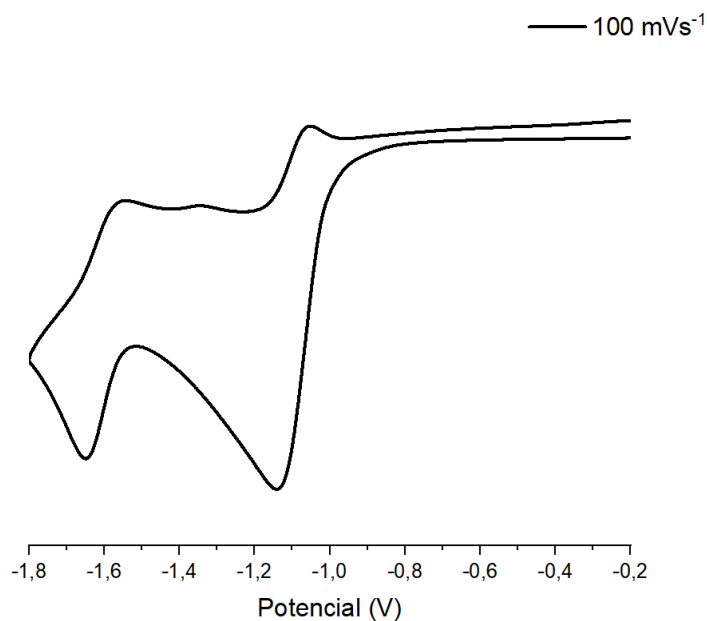
**Figura A196.** Voltamograma de **1d** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



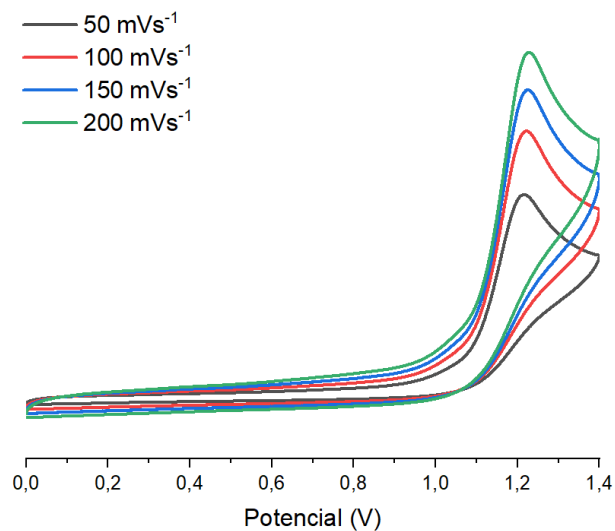
**Figura A197.** Voltamograma de **2d** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



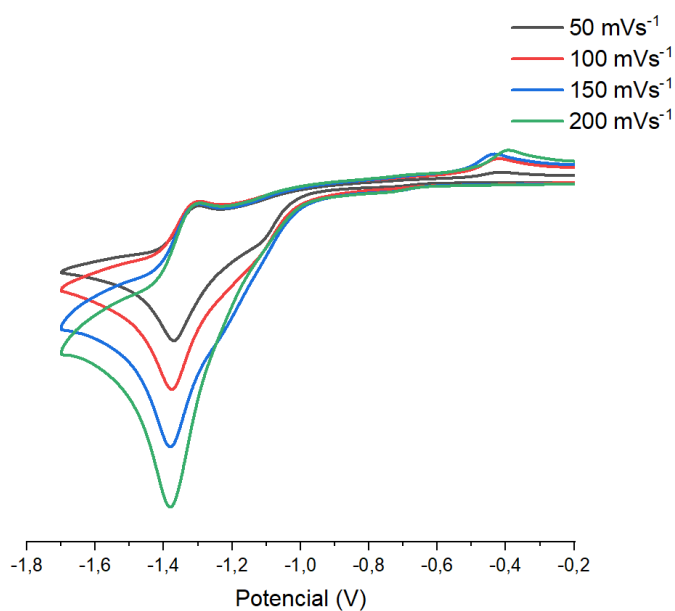
**Figura A198.** Voltamograma de **2d** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$  en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



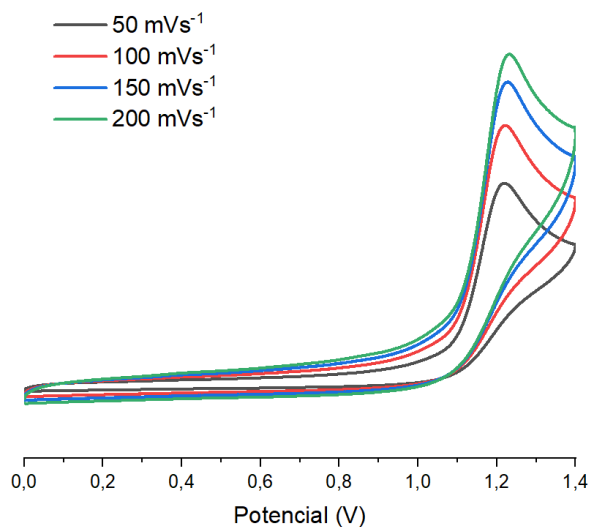
**Figura A199.** Voltamograma de **3c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



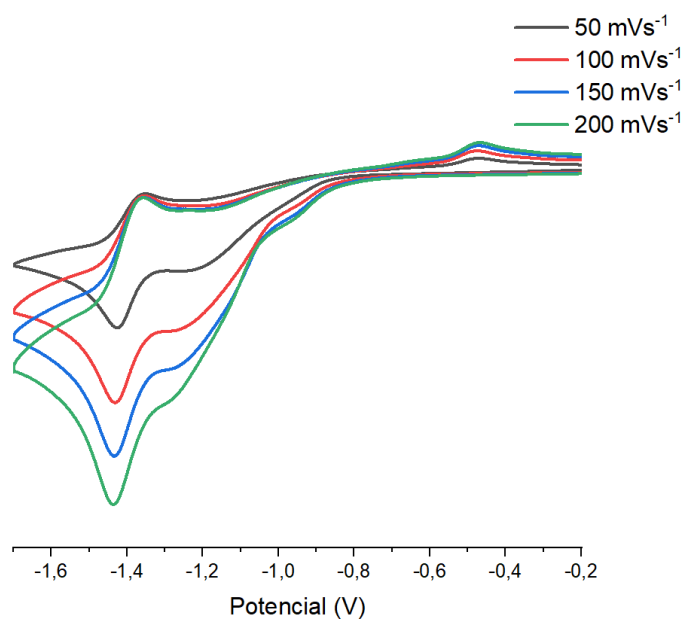
**Figura A200.** Voltamograma de **3c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



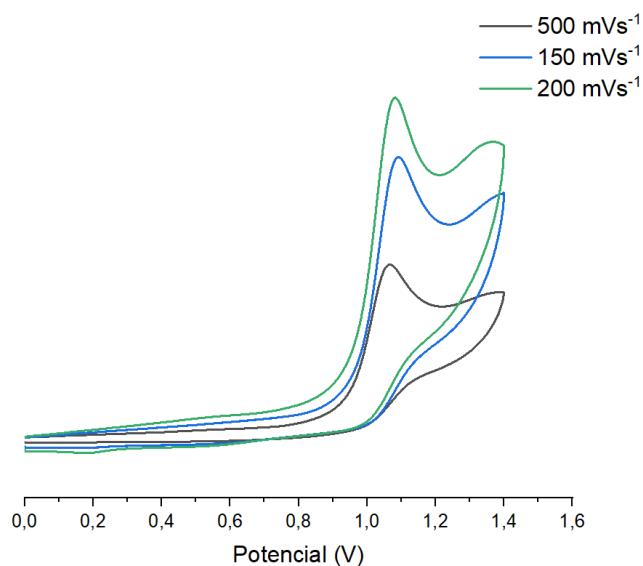
**Figura A201.** Voltamograma de **4c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



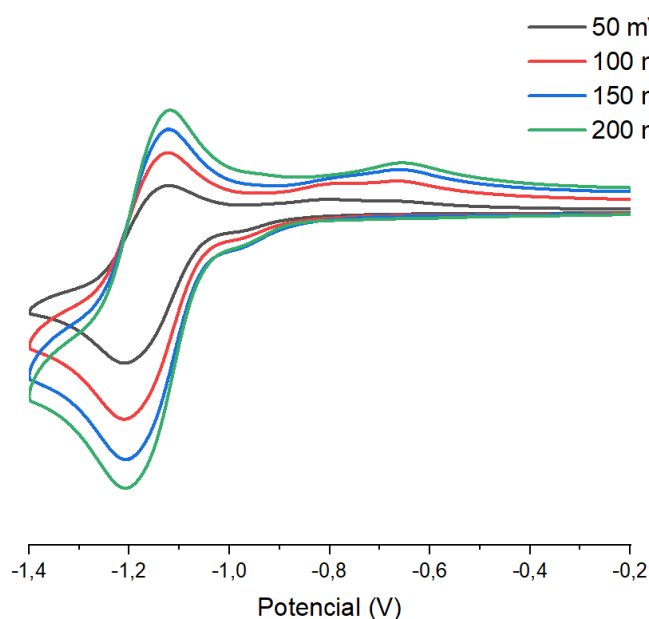
**Figura A202.** Voltamograma de **4c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



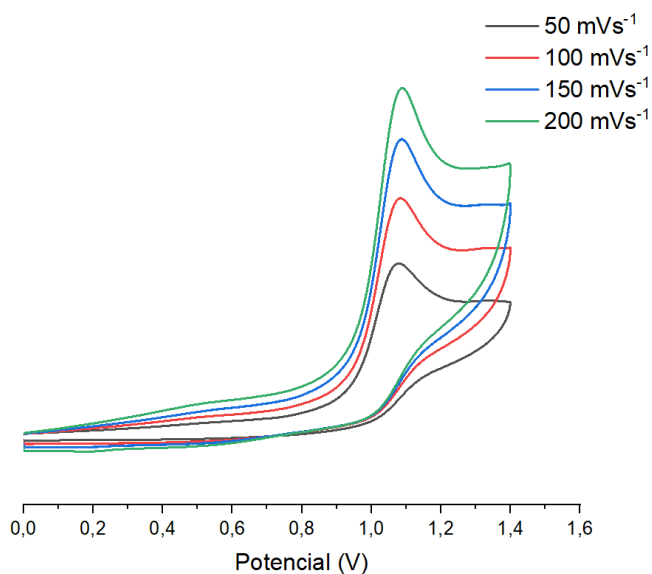
**Figura A203.** Voltamograma de **5c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



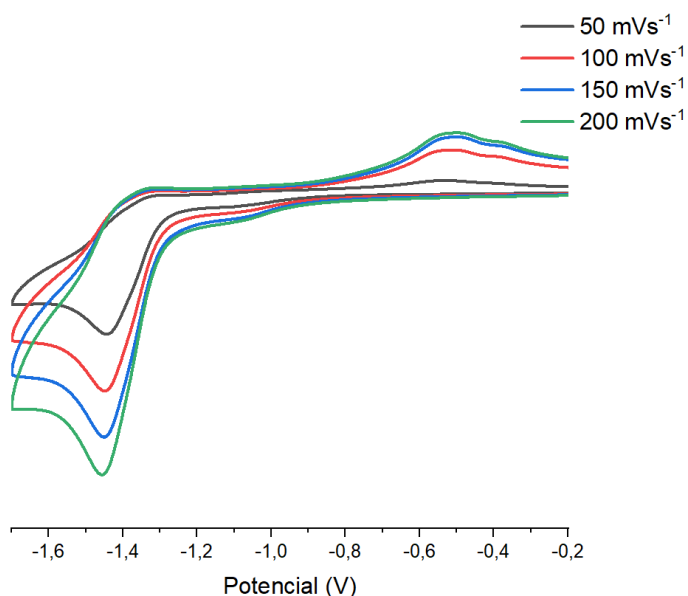
**Figura A204.** Voltamograma de **5c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



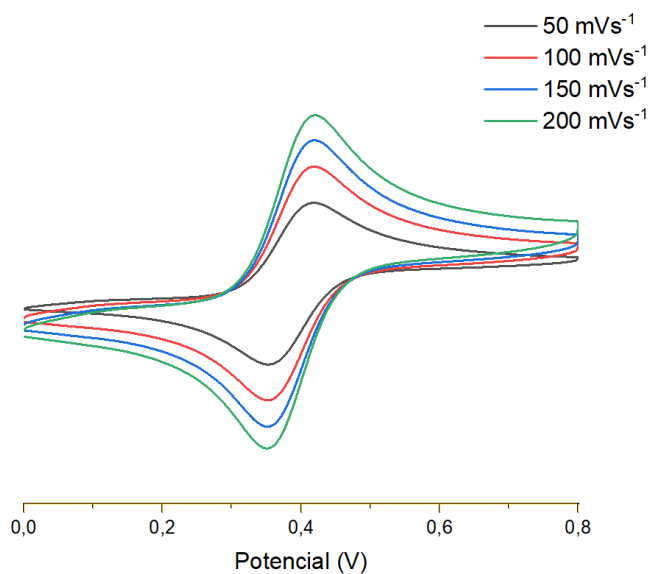
**Figura A205.** Voltamograma de **4c** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



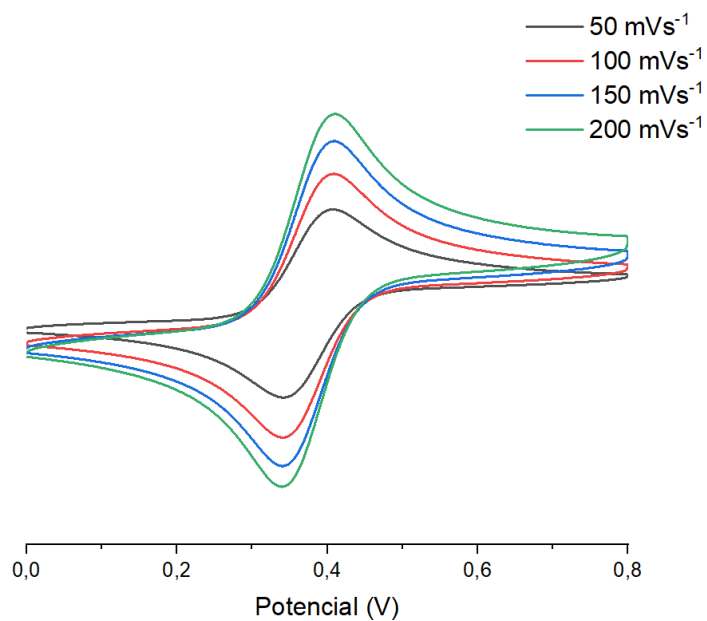
**Figura A206.** Voltamograma de **4c** procesos de reducción grupo  $-\text{NO}_2$  a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



**Figura A207.** Voltamograma de **S1a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

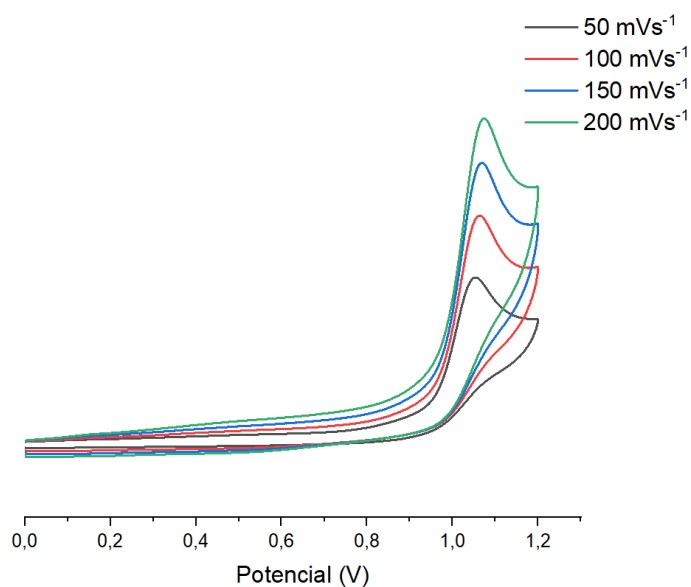


**Figura A208.** Voltamograma de **S2a** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.

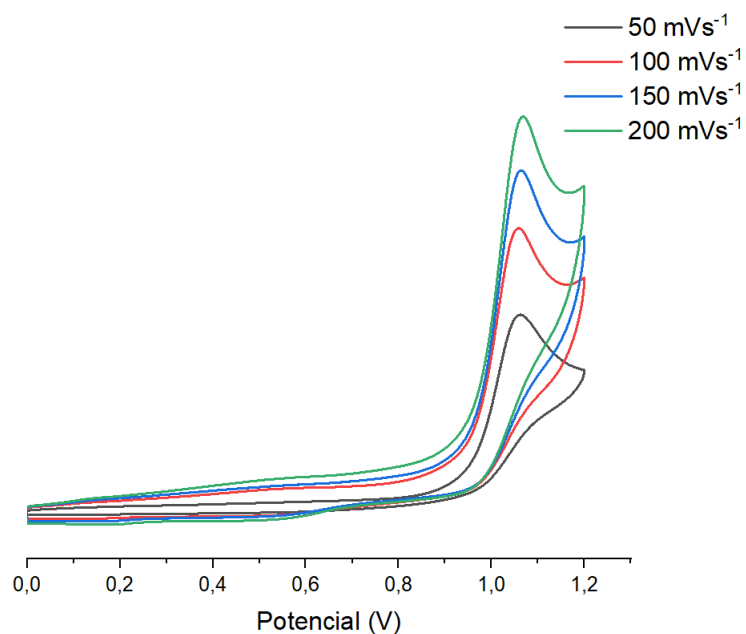




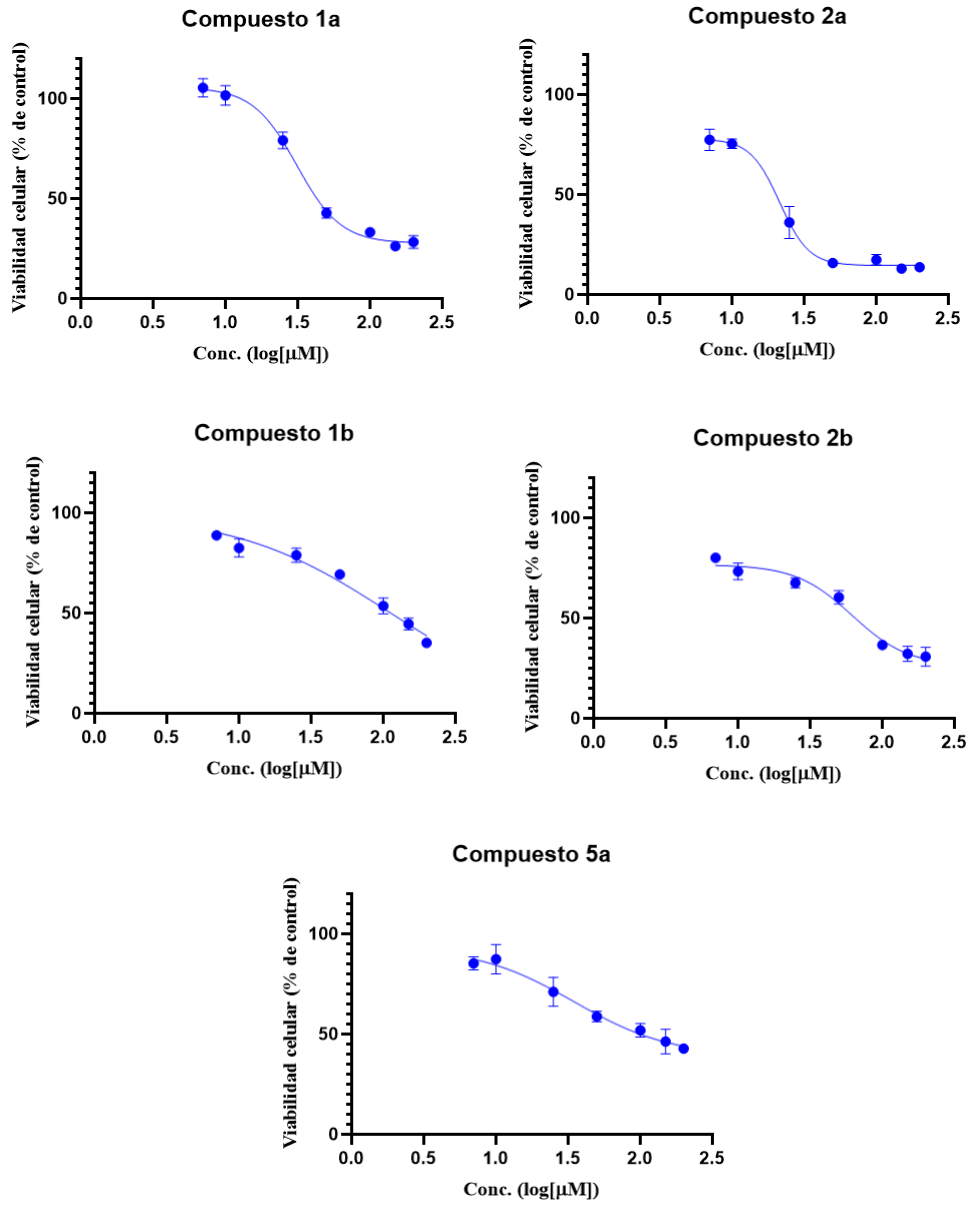
**Figura A209.** Voltamograma de **S1b** proceso redox grupo cimantrenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



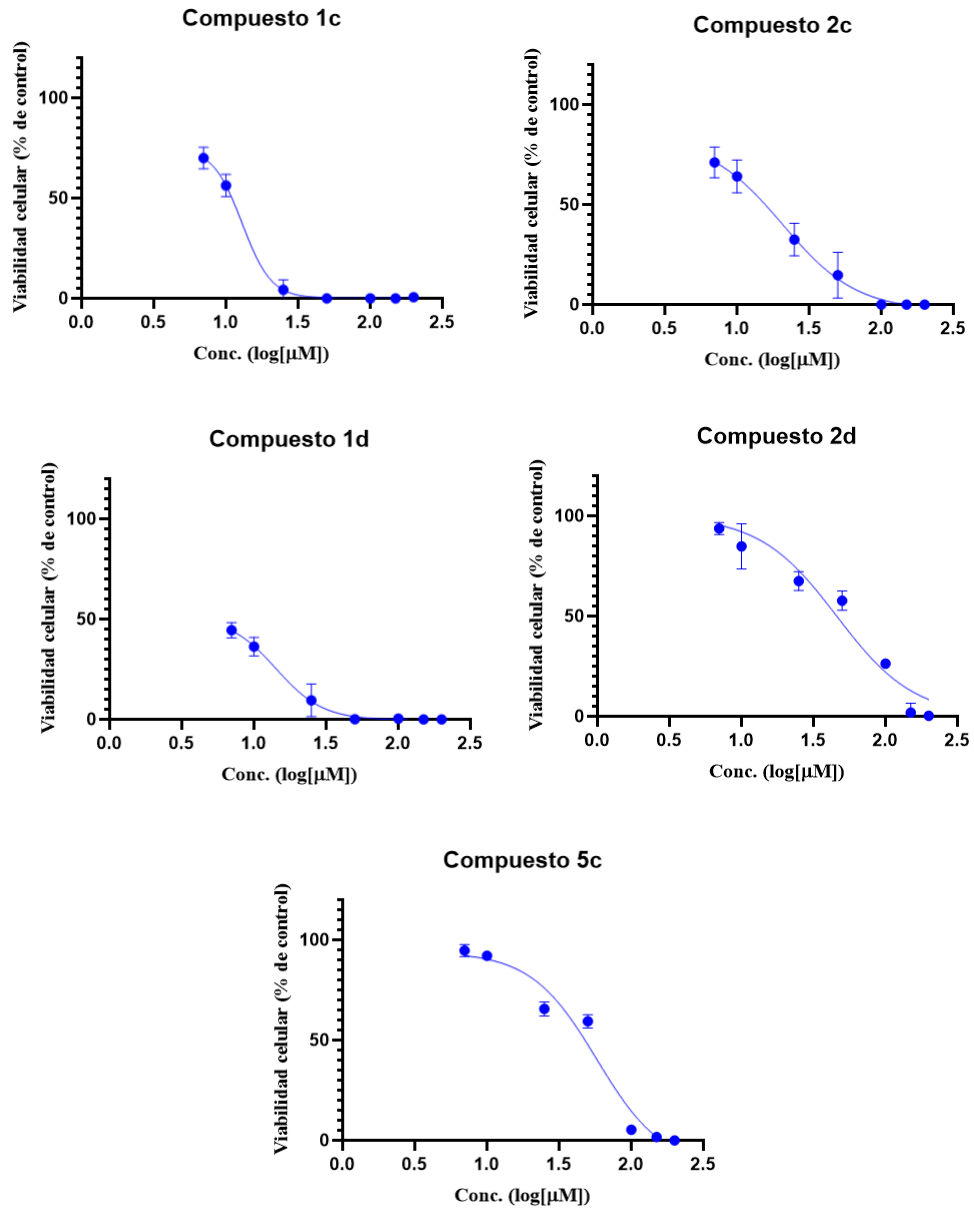
**Figura A210.** Voltamograma de **S2b** proceso redox grupo ferrocenilo a diferentes velocidades de barrido en acetonitrilo y  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \text{ Bu}_4\text{NPF}_6$  sobre electrodo de carbón vítreo y electrodo no acuoso  $\text{Ag}/\text{Ag}^+$  como referencia.



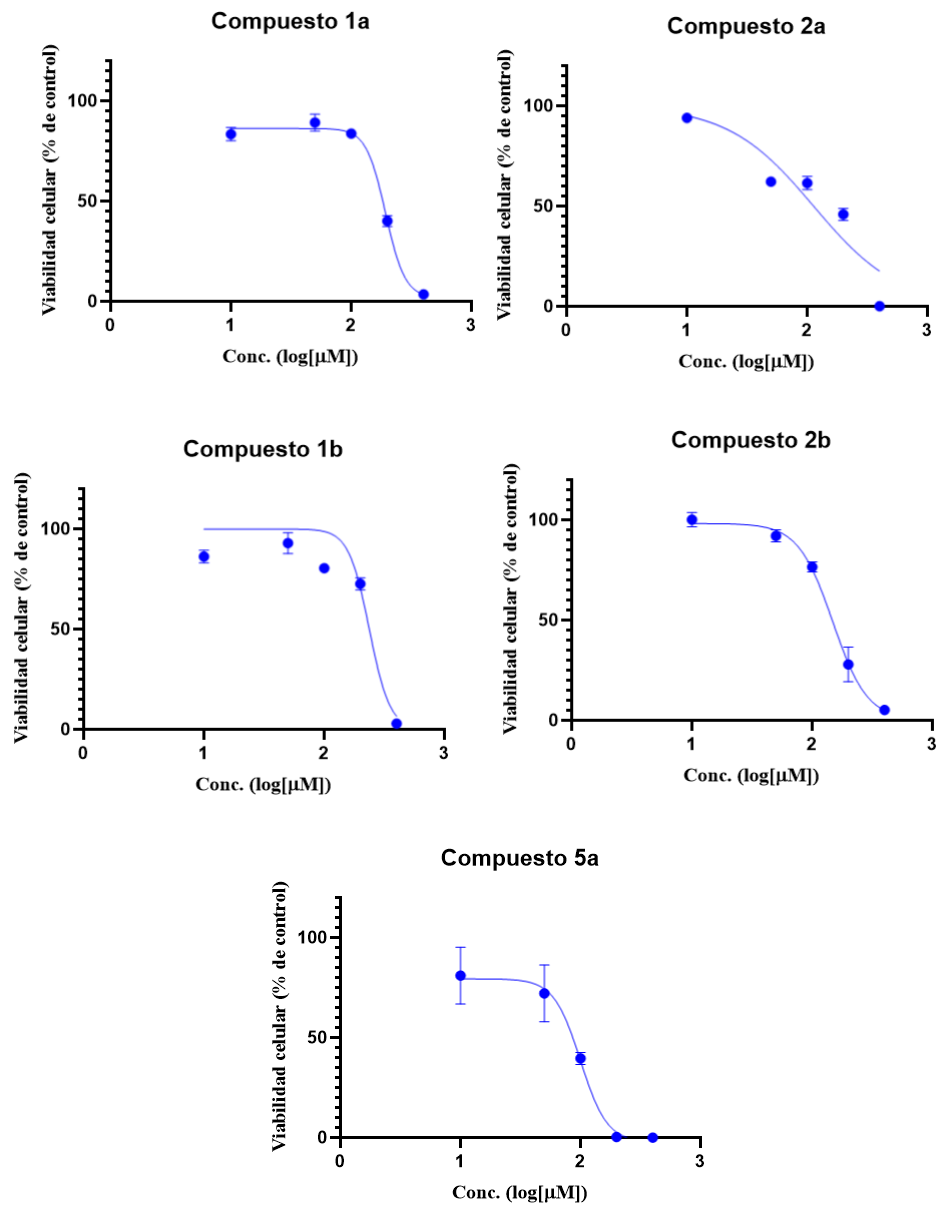
**Figura A211.** Gráficas de viabilidad celular para los compuestos **1a**, **2a**, **1b**, **2b** y **5a** frente a *T. cruzi* (epimastigote).



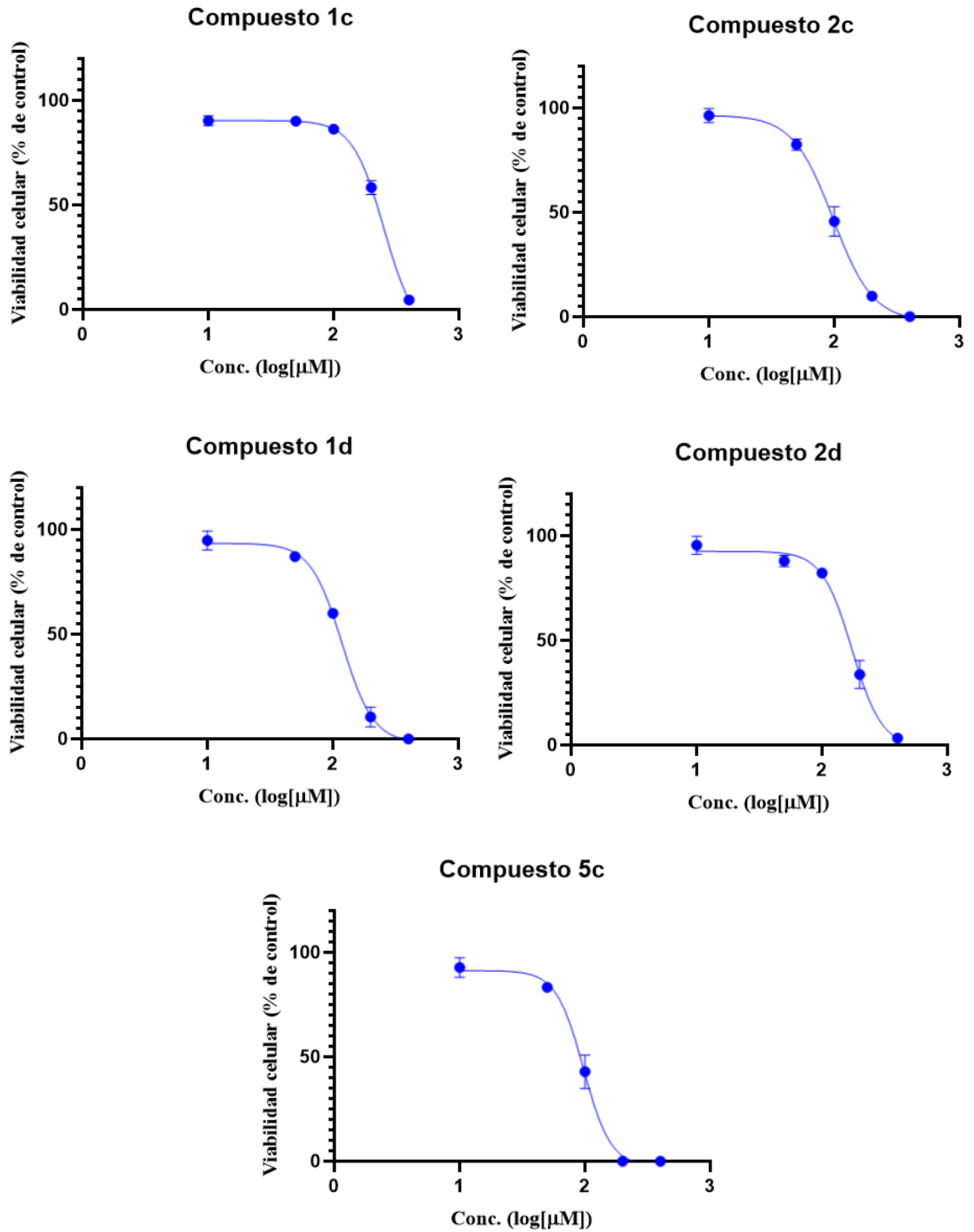
**Figura A212.** Gráficas de viabilidad celular para los compuestos **1c**, **2c**, **1d**, **2d** y **5c** frente a *T. cruzi* (epimastigote).



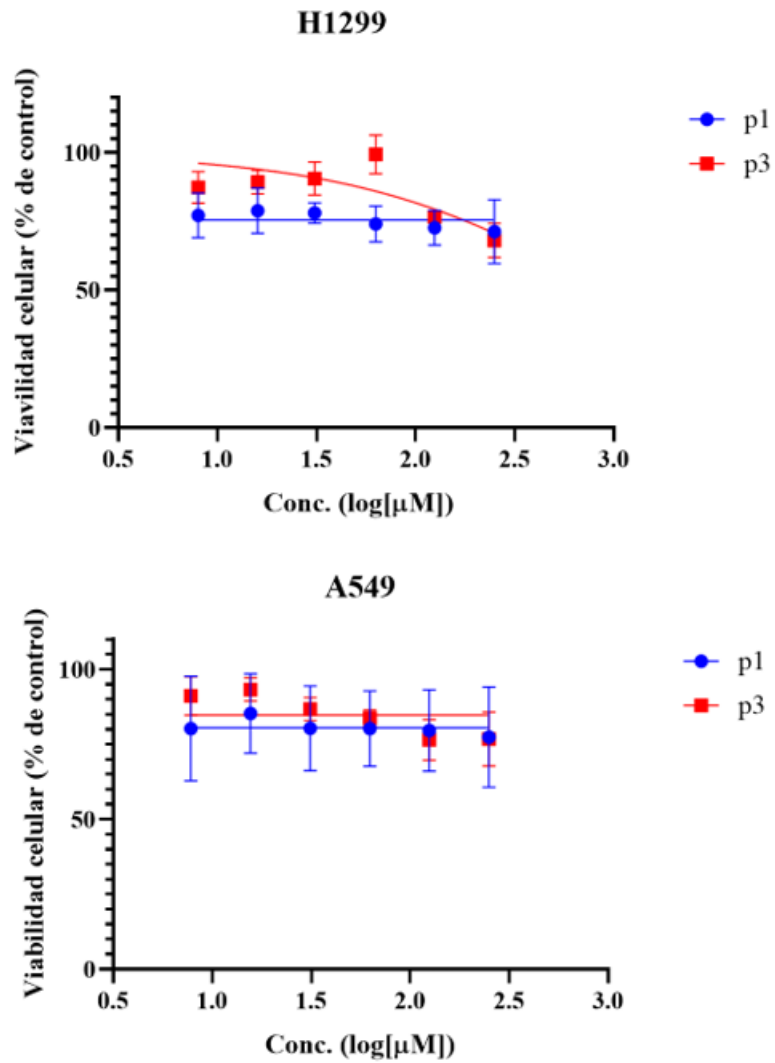
**Figura A213.** Gráficas de viabilidad celular para los compuestos **1a**, **2a**, **1b**, **2b** y **5a** frente a células epiteliales EAHY 926.



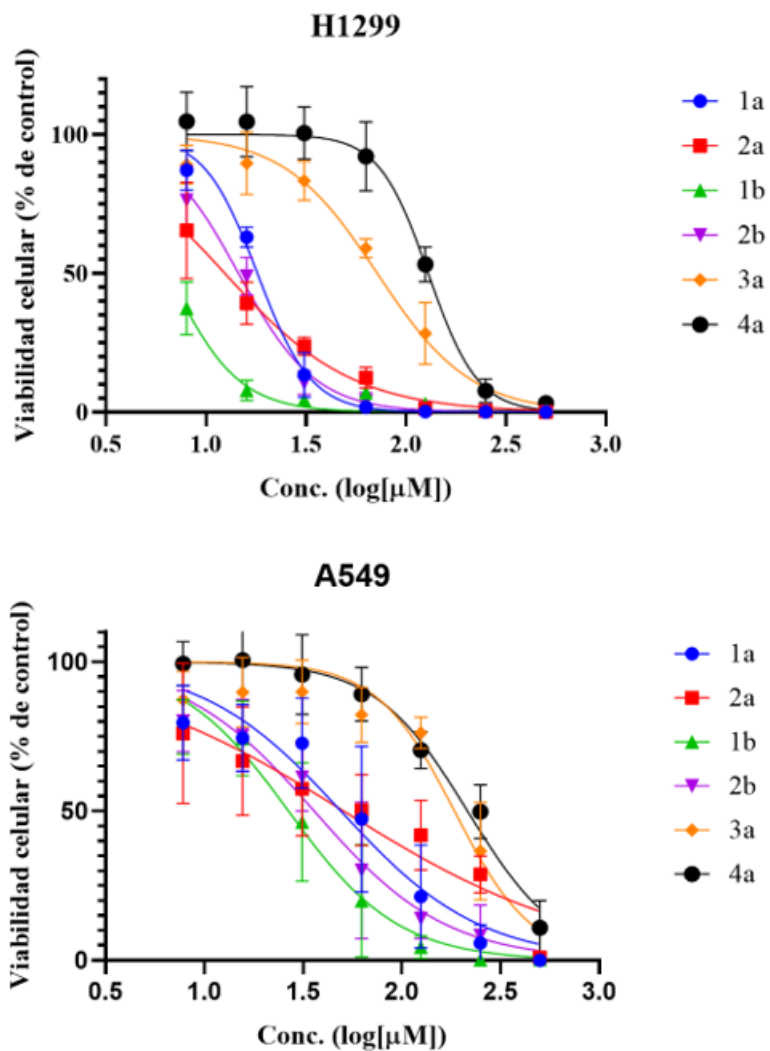
**Figura A214.** Gráficas de viabilidad celular para los compuestos **1c**, **2c**, **1d**, **2d** y **5c** frente a células epiteliales EAHY 926.



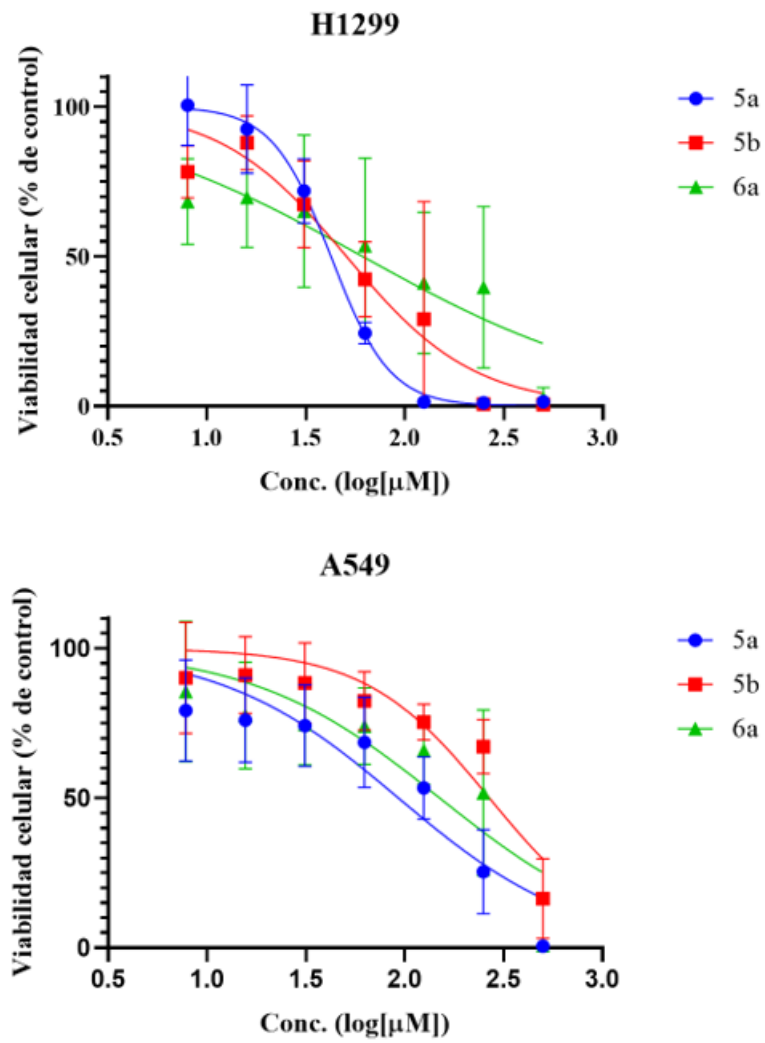
**Figura A215.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **p1** y **p3** para las líneas celulares H1299 y A549.



**Figura A216.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **1-4a** y **1-2b** para las líneas celulares H1299 y A549.

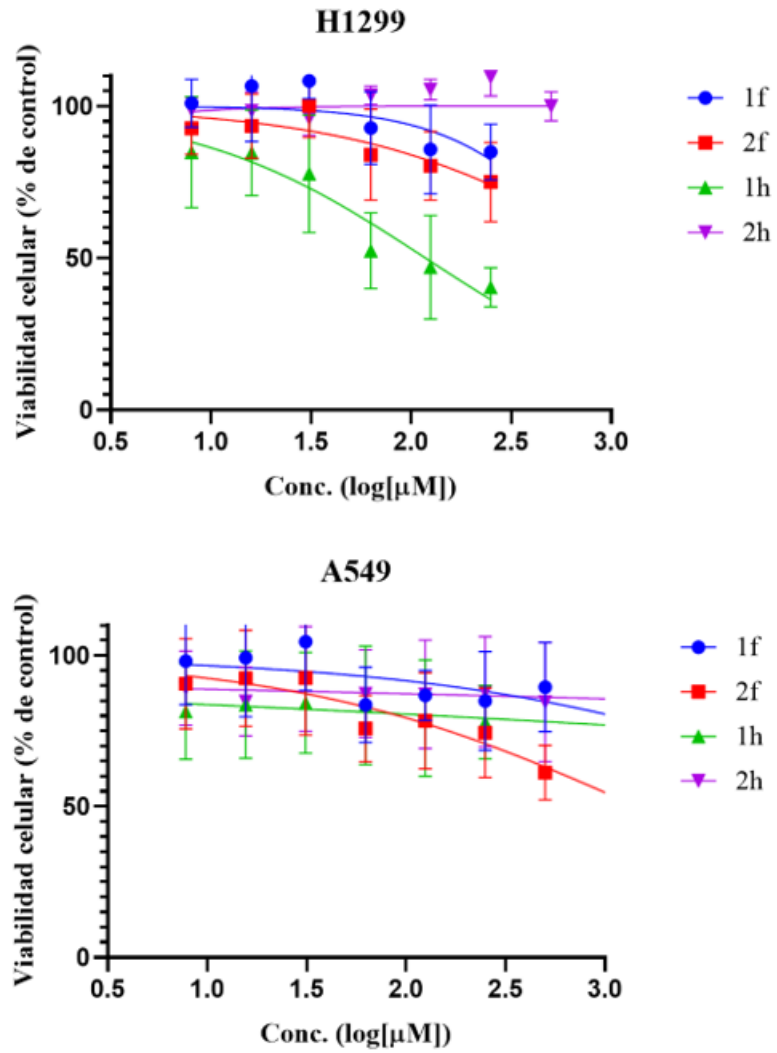


**Figura A217.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **5-6a** y **5b** para las líneas celulares H1299 y A549.

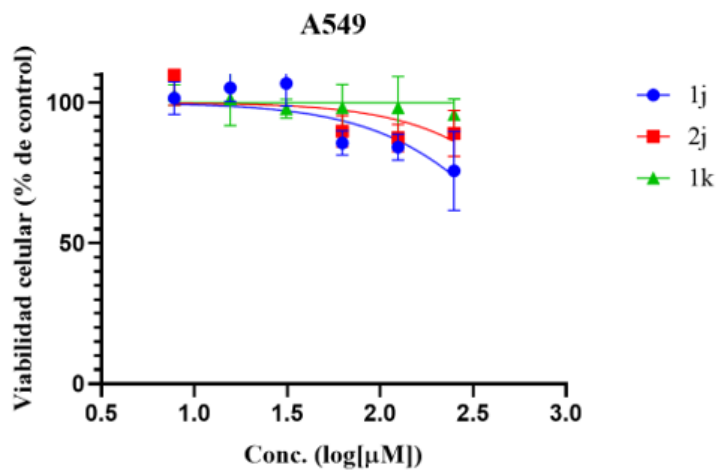
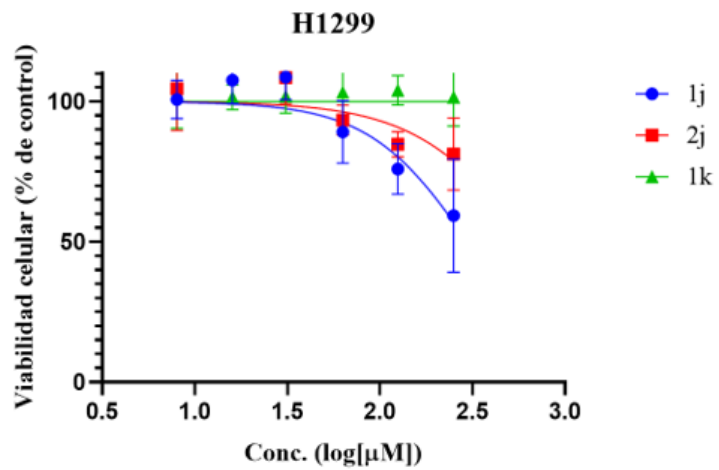




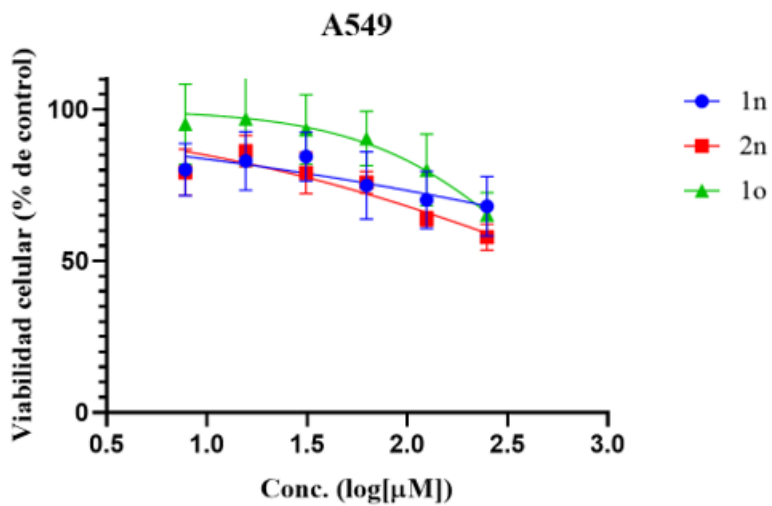
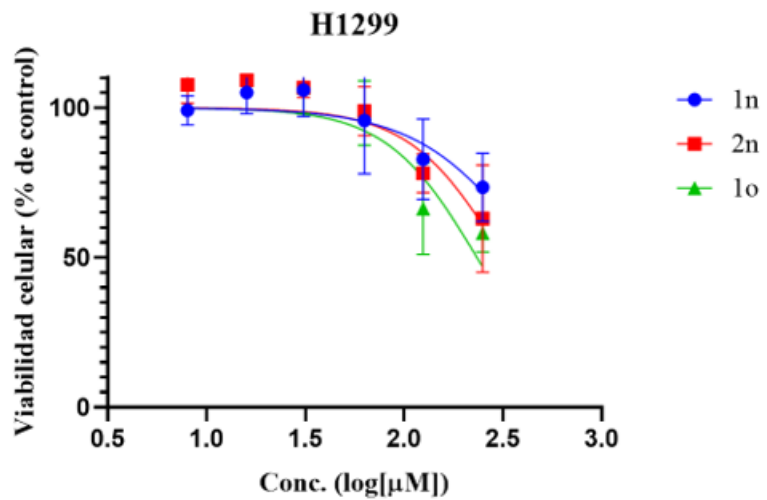
**Figura A218.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **1-2f** y **1-2h** para las líneas celulares H1299 y A549.



**Figura A219.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **1-2j** y **1l** para las líneas celulares H1299 y A549.



**Figura A220.** Gráfica de viabilidad celular para los compuestos **1-2n** y **1o** para las líneas celulares H1299 y A549.



**Tabla A1.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **p3**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>p3</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 308,18  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 293   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /c  |
| <b>a/Å</b>   | 16,0413(4)  |
| <b>b/Å</b>   | 7,6953(2)   |
| <b>c/Å</b>   | 10,8427(2)  |
| <b>α/°</b>   | 90  |
| <b>β/°</b>   | 106,3410(8)   |
| <b>γ/°</b>   | 90  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1284,38(5)  |
| <b>Z</b>   | 4   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,594   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,331   |
| <b>F(000)</b>  | 640,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,16 × 0,12 × 0,01  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71075)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 5,292 a 52,782  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -20 ≤ h ≤ 19, 0 ≤ k ≤ 9, 0 ≤ l ≤ 13                               |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 2639  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 2639 [R <sub>int</sub> = ?, R <sub>sigma</sub> = 0,0376]          |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 2639/0/228  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,091   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0354, wR <sub>2</sub> = 0,0732                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0434, wR <sub>2</sub> = 0,0768                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,41/-0,35  |

**Tabla A2.** Longitudes de enlace [Å] para p3.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(7)  | 2,047(3)   | N(1)-C(1)   | 1,468(4)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,041(3)   | C(7)-C(8)   | 1,420(5)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,067(3)   | C(7)-C(6)   | 1,429(4)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,052(4)   | C(11)-C(12) | 1,418(6)   |
| Fe(1)-C(6)  | 2,007(3)   | C(11)-C(15) | 1,398(6)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,051(4)   | C(8)-C(9)   | 1,415(5)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,050(4)   | C(14)-C(13) | 1,411(6)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,039(4)   | C(14)-C(15) | 1,421(6)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,060(3)   | C(6)-C(10)  | 1,418(4)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,048(3)   | C(13)-C(12) | 1,417(6)   |
| S(1)-N(1)   | 1,597(3)   | C(9)-C(10)  | 1,417(5)   |
| S(1)-O(1)   | 1,438(2)   | N(2)-C(2)   | 1,468(5)   |
| S(1)-O(2)   | 1,436(2)   | C(2)-C(1)   | 1,507(5)   |
| S(1)-C(6)   | 1,757(3)   |             |            |

**Tabla A3.** Ángulos de enlace [°] para p3.

|                   | Ángulo/°   |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(7)-Fe(1)-C(8)   | 40,39(13)  | C(10)-Fe(1)-C(9)  | 40,36(13)  |
| C(7)-Fe(1)-C(14)  | 158,09(16) | N(1)-S(1)-C(6)    | 108,57(15) |
| C(7)-Fe(1)-C(13)  | 122,17(17) | O(1)-S(1)-N(1)    | 106,84(15) |
| C(7)-Fe(1)-C(12)  | 106,98(15) | O(1)-S(1)-C(6)    | 106,85(14) |
| C(7)-Fe(1)-C(9)   | 68,12(14)  | O(2)-S(1)-N(1)    | 108,21(15) |
| C(7)-Fe(1)-C(10)  | 69,25(13)  | O(2)-S(1)-O(1)    | 119,47(14) |
| C(11)-Fe(1)-C(7)  | 123,13(16) | O(2)-S(1)-C(6)    | 106,55(14) |
| C(11)-Fe(1)-C(8)  | 160,63(18) | C(1)-N(1)-S(1)    | 120,5(2)   |
| C(11)-Fe(1)-C(14) | 67,82(16)  | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,54(19)  |
| C(11)-Fe(1)-C(13) | 67,87(16)  | C(8)-C(7)-C(6)    | 106,4(3)   |
| C(11)-Fe(1)-C(12) | 40,56(17)  | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 67,85(17)  |
| C(11)-Fe(1)-C(9)  | 156,67(17) | C(12)-C(11)-Fe(1) | 70,1(2)    |
| C(11)-Fe(1)-C(10) | 120,31(15) | C(15)-C(11)-Fe(1) | 69,9(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(8)  | 123,84(15) | C(15)-C(11)-C(12) | 108,6(3)   |
| C(14)-Fe(1)-C(13) | 40,23(17)  | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 69,07(19)  |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 67,96(16)  | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,7(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(9)  | 109,73(16) | C(9)-C(8)-C(7)    | 108,4(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(7)   | 41,27(13)  | C(13)-C(14)-Fe(1) | 69,8(2)    |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(6)-Fe(1)-C(11)  | 106,04(13) | C(13)-C(14)-C(15) | 107,6(4)   |
| C(6)-Fe(1)-C(8)   | 68,11(12)  | C(15)-C(14)-Fe(1) | 69,2(2)    |
| C(6)-Fe(1)-C(14)  | 159,96(16) | S(1)-C(6)-Fe(1)   | 122,14(15) |
| C(6)-Fe(1)-C(13)  | 157,11(17) | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 70,88(17)  |
| C(6)-Fe(1)-C(12)  | 120,63(14) | C(7)-C(6)-S(1)    | 124,8(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(15)  | 122,48(15) | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 71,09(16)  |
| C(6)-Fe(1)-C(9)   | 67,89(12)  | C(10)-C(6)-S(1)   | 125,5(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(10)  | 40,91(12)  | C(10)-C(6)-C(7)   | 109,6(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(8)  | 109,90(16) | C(1)-C(13)Fe(1)   | 69,9(2)    |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,45(16)  | C(14)-C(13)-C(12) | 108,3(4)   |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 126,31(15) | C(12)-C(13)-Fe(1) | 69,7(2)    |
| C(12)-Fe(1)-C(8)  | 125,17(17) | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,4(2)    |
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 162,06(16) | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,8(2)    |
| C(15)-Fe(1)-C(7)  | 159,26(16) | C(13)-C(12)-C(11) | 107,4(4)   |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 40,09(17)  | C(11)-C(15)-Fe(1) | 70,0(2)    |
| C(15)-Fe(1)-C(8)  | 158,64(16) | C(11)-C(15)-C(14) | 108,1(4)   |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 40,66(16)  | C(14)-C(15)-Fe(1) | 70,2(2)    |
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 67,97(17)  | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 70,2(2)    |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 68,00(15)  | C(8)-C(9)-C(10)   | 109,0(3)   |
| C(15)-Fe(1)-C(9)  | 122,71(16) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,36(19)  |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 106,67(16) | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 67,99(17)  |
| C(9)-Fe(1)-C(8)   | 40,12(14)  | C(6)-C(10)-C(9)   | 106,5(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(8)  | 68,19(14)  | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 70,28(19)  |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 124,25(16) | N(2)-C(2)-C(1)    | 109,5(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 161,40(15) | N(1)-C(1)-C(2)    | 111,6(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 155,95(15) |                   |            |

**Tabla A4.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1a**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1a</b>  |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 419,25   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | ortorrómbico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | Pbca   |
| <b>a/Å</b>   | 14,4486(12)  |
| <b>b/Å</b>   | 10,1446(9)   |
| <b>c/Å</b>   | 23,245(2)  |
| <b>α/°</b>   | 90   |
| <b>β/°</b>   | 90   |
| <b>γ/°</b>   | 90   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 3407,1(5)  |
| <b>Z</b>   | 8  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>g/cm<sup>3</sup></b>                  | 1,635  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,601  |
| <b>F(000)</b>  | 1712,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,69 × 0,12 × 0,04   |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56086)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,758 a 41,338   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -18 ≤ h ≤ 18, -12 ≤ k ≤ 12, -29 ≤ l ≤ 29                                       |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 75246  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 3516 [R <sub>int</sub> = 0,1107, R <sub>sigma</sub> = 0,0364]                  |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 3516/0/226   |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,027  |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0345, wR <sub>2</sub> = 0,0755                              |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0577, wR <sub>2</sub> = 0,0874                              |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,33/-0,36   |

**Tabla A5.** Longitudes de enlace [Å] para **1a**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(10) | 2,031(3)   | N(2)-N(1)   | 1,385(3)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,029(3)   | N(2)-C(1)   | 1,270(3)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,039(3)   | C(10)-C(6)  | 1,425(4)   |
| Fe(1)-C(7)  | 2,025(3)   | C(10)-C(9)  | 1,419(4)   |
| Fe(1)-C(6)  | 1,996(2)   | N(3)-C(5)   | 1,436(4)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,056(3)   | N(3)-O(3)   | 1,218(4)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,037(3)   | N(3)-O(4)   | 1,224(4)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,037(3)   | C(5)-C(4)   | 1,347(4)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,036(3)   | C(14)-C(15) | 1,412(5)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,054(3)   | C(14)-C(13) | 1,402(5)   |
| S(1)-O(2)   | 1,426(2)   | C(11)-C(12) | 1,401(4)   |
| S(1)-O(1)   | 1,422(2)   | C(11)-C(15) | 1,396(4)   |
| S(1)-N(1)   | 1,654(2)   | C(7)-C(6)   | 1,432(4)   |
| S(1)-C(6)   | 1,726(3)   | C(7)-C(8)   | 1,411(4)   |
| S(2)-C(2)   | 1,721(3)   | C(8)-C(9)   | 1,401(4)   |
| S(2)-C(5)   | 1,712(3)   | C(12)-C(13) | 1,399(5)   |
| C(2)-C(1)   | 1,443(4)   | C(4)-C(3)   | 1,399(4)   |
| C(2)-C(3)   | 1,363(4)   |             |            |

**Tabla A6.** Ángulos de enlace [Å] para **1a**.

|                   | Ángulo/°   |                  | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|------------------|------------|
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 125,38(13) | N(1)-S(1)-C(6)   | 106,13(12) |
| C(10)-Fe(1)-C(8)  | 68,37(13)  | C(5)-S(2)-C(2)   | 89,52(14)  |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 162,32(13) | C(1)-C(2)-S(2)   | 120,5(2)   |
| C(10)-Fe(1)-C(15) | 107,85(14) | C(3)-C(2)-S(2)   | 112,1(2)   |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 155,86(14) | C(3)-C(2)-C(1)   | 127,4(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(9)  | 40,64(13)  | C(1)-N(2)-N(1)   | 117,3(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(10) | 121,06(14) | N(2)-N(1)-S(1)   | 112,99(16) |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 67,67(13)  | C(6)-C(10)-Fe(1) | 67,97(15)  |
| C(14)-Fe(1)-C(8)  | 125,16(14) | C(9)-C(10)-Fe(1) | 70,58(17)  |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 67,42(14)  | C(9)-C(10)-C(6)  | 106,6(3)   |
| C(14)-Fe(1)-C(15) | 40,65(13)  | O(3)-N(3)-C(5)   | 118,4(3)   |
| C(14)-Fe(1)-C(13) | 40,36(14)  | O(3)-N(3)-O(4)   | 124,1(3)   |
| C(14)-Fe(1)-C(9)  | 108,68(14) | O(4)-N(3)-C(5)   | 117,5(3)   |
| C(11)-Fe(1)-C(8)  | 156,16(13) | N(3)-C(5)-S(2)   | 119,4(2)   |



|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(11)-Fe(1)-C(9)  | 162,68(14) | C(4)-C(5)-S(2)    | 114,2(2)   |
| C(7)-Fe(1)-C(10)  | 69,75(12)  | C(4)-C(5)-N(3)    | 126,3(3)   |
| C(7)-Fe(1)-C(14)  | 160,82(13) | N(2)-C(1)-C(2)    | 118,4(2)   |
| C(7)-Fe(1)-C(11)  | 121,01(13) | C(15)-C(14)-Fe(1) | 70,00(17)  |
| C(7)-Fe(1)-C(8)   | 40,43(12)  | C(13)-C(14)-Fe(1) | 70,10(17)  |
| C(7)-Fe(1)-C(12)  | 107,22(13) | C(13)-C(14)-C(15) | 108,4(3)   |
| C(7)-Fe(1)-C(15)  | 156,33(13) | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,84(17)  |
| C(7)-Fe(1)-C(13)  | 123,73(13) | C(15)-C(11)-Fe(1) | 69,92(17)  |
| C(7)-Fe(1)-C(9)   | 68,17(13)  | C(15)-C(11)-C(12) | 108,1(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(10)  | 41,44(11)  | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 68,03(14)  |
| C(6)-Fe(1)-C(14)  | 156,49(13) | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,97(16)  |
| C(6)-Fe(1)-C(11)  | 107,64(12) | C(8)-C(7)-C(6)    | 107,0(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(7)   | 41,73(10)  | S(1)-C(6)-Fe(1)   | 124,63(14) |
| C(6)-Fe(1)-C(8)   | 68,62(12)  | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 70,59(15)  |
| C(6)-Fe(1)-C(12)  | 124,88(12) | C(10)-C(6)-S(1)   | 126,2(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(15)  | 120,86(12) | C(10)-C(6)-C(7)   | 108,5(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(13)  | 161,40(13) | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 70,24(15)  |
| C(6)-Fe(1)-C(9)   | 68,52(12)  | C(7)-C(6)-S(1)    | 125,2(2)   |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 40,21(13)  | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 68,60(15)  |
| C(12)-Fe(1)-C(8)  | 121,30(13) | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,99(17)  |
| C(12)-Fe(1)-C(15) | 67,53(14)  | C(9)-C(8)-C(7)    | 108,8(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 155,78(14) | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,95(17)  |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 40,06(13)  | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,86(18)  |
| C(15)-Fe(1)-C(8)  | 162,23(14) | C(13)-C(12)-C(11) | 108,7(3)   |
| C(15)-Fe(1)-C(9)  | 126,19(14) | C(5)-C(4)-C(3)    | 111,1(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 67,87(13)  | C(2)-C(3)-C(4)    | 113,0(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(8)  | 107,74(13) | C(14)-C(15)-Fe(1) | 69,35(17)  |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,18(13)  | C(11)-C(15)-Fe(1) | 70,02(17)  |
| C(13)-Fe(1)-C(15) | 68,17(14)  | C(11)-C(15)-C(14) | 107,5(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 121,16(14) | C(14)-C(13)-Fe(1) | 69,55(18)  |
| C(9)-Fe(1)-C(8)   | 39,85(13)  | C(12)-C(13)-Fe(1) | 69,96(17)  |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 106,08(12) | C(12)-C(13)-C(14) | 107,3(3)   |
| O(2)-S(1)-C(6)    | 109,02(12) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 68,78(16)  |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 120,45(13) | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 70,16(16)  |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 104,59(12) | C(8)-C(9)-C(10)   | 109,1(3)   |
| O(1)-S(1)-C(6)    | 109,55(13) |                   |            |

**Tabla A7.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **3a**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>3a</b>  |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> Fe <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>4</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 838,51   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1  |
| <b>a/Å</b>   | 7,2529(2)  |
| <b>b/Å</b>   | 11,4194(3)   |
| <b>c/Å</b>   | 21,2491(6)   |
| <b>α/°</b>   | 97,6790(12)  |
| <b>β/°</b>   | 99,5026(11)  |
| <b>γ/°</b>   | 97,0117(11)  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1701,41(8)   |
| <b>Z</b>   | 2  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,637  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,602  |
| <b>F(000)</b>  | 856,0  |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,6 × 0,56 × 0,21  |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56087)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 2,872 a 48,55  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -10 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 16, -31 ≤ l ≤ 30   |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 98815  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 11181 [R <sub>int</sub> = 0,0487, R <sub>sigma</sub> = 0,0291]                               |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 11181/0/451  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,022  |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0404, wR <sub>2</sub> = 0,0958  |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0675, wR <sub>2</sub> = 0,1108  |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,58/-0,68   |

**Tabla A8.** Longitudes de enlace [Å] para **3a**.

| Enlace        | Longitud/Å | Enlace        | Longitud/Å |
|---------------|------------|---------------|------------|
| Fe(1B)-C(10B) | 2,028(2)   | C(1B)-N(2B)   | 1,269(2)   |
| Fe(1B)-C(6B)  | 1,9925(19) | O(4A)-N(3A)   | 1,221(3)   |
| Fe(1B)-C(7B)  | 2,042(2)   | N(1B)-N(2B)   | 1,394(2)   |
| Fe(1B)-C(8B)  | 2,049(3)   | C(10B)-C(6B)  | 1,425(3)   |
| Fe(1B)-C(9B)  | 2,046(2)   | C(10B)-C(9B)  | 1,412(3)   |
| Fe(1B)-C(11B) | 2,028(3)   | C(6B)-C(7B)   | 1,417(3)   |
| Fe(1B)-C(13B) | 2,024(3)   | C(2B)-C(3B)   | 1,362(3)   |
| Fe(1B)-C(15B) | 2,037(3)   | C(1A)-C(2A)   | 1,450(3)   |
| Fe(1B)-C(14B) | 2,032(3)   | C(4B)-N(3B)   | 1,442(3)   |
| Fe(1B)-C(12B) | 2,023(3)   | C(4B)-C(3B)   | 1,406(3)   |
| Fe(1A)-C(7A)  | 2,040(3)   | C(4B)-C(5B)   | 1,356(3)   |
| Fe(1A)-C(6A)  | 1,998(2)   | N(3B)-O(3B)   | 1,217(3)   |
| Fe(1A)-C(10A) | 2,026(3)   | N(3B)-O(4B)   | 1,215(3)   |
| Fe(1A)-C(11A) | 2,036(3)   | C(4A)-C(3A)   | 1,408(3)   |
| Fe(1A)-C(9A)  | 2,040(3)   | C(4A)-N(3A)   | 1,442(3)   |
| Fe(1A)-C(12A) | 2,030(3)   | C(4A)-C(5A)   | 1,349(3)   |
| Fe(1A)-C(8A)  | 2,035(3)   | C(2A)-C(3A)   | 1,355(3)   |
| Fe(1A)-C(15A) | 2,026(3)   | C(7A)-C(6A)   | 1,420(4)   |
| Fe(1A)-C(14A) | 2,013(3)   | C(7A)-C(8A)   | 1,412(5)   |
| Fe(1A)-C(13A) | 2,020(3)   | C(7B)-C(8B)   | 1,411(4)   |
| S(1B)-O(2B)   | 1,4238(15) | C(8B)-C(9B)   | 1,395(4)   |
| S(1B)-O(1B)   | 1,4335(14) | N(3A)-O(3A)   | 1,216(3)   |
| S(1B)-N(1B)   | 1,6516(16) | C(6A)-C(10A)  | 1,424(4)   |
| S(1B)-C(6B)   | 1,726(2)   | C(11B)-C(15B) | 1,371(5)   |
| S(1A)-O(1A)   | 1,4297(15) | C(11B)-C(12B) | 1,396(7)   |
| S(1A)-O(2A)   | 1,4184(16) | C(10A)-C(9A)  | 1,406(5)   |
| S(1A)-N(1A)   | 1,6477(17) | C(13B)-C(14B) | 1,368(5)   |
| S(1A)-C(6A)   | 1,727(2)   | C(13B)-C(12B) | 1,402(6)   |
| S(2B)-C(2B)   | 1,7234(19) | C(11A)-C(12A) | 1,371(5)   |
| S(2B)-C(5B)   | 1,688(2)   | C(11A)-C(15A) | 1,376(5)   |
| S(2A)-C(2A)   | 1,7234(19) | C(9A)-C(8A)   | 1,391(6)   |
| S(2A)-C(5A)   | 1,691(2)   | C(15B)-C(14B) | 1,394(5)   |
| N(2A)-C(1A)   | 1,269(3)   | C(12A)-C(13A) | 1,409(5)   |
| N(2A)-N(1A)   | 1,383(2)   | C(15A)-C(14A) | 1,396(6)   |
| C(1B)-C(2B)   | 1,446(3)   | C(14A)-C(13A) | 1,384(6)   |

**Tabla A9.** Ángulos de enlace [Å] para **3a**.

|                      | Ángulo/°   |                     | Ángulo/°   |
|----------------------|------------|---------------------|------------|
| C(10B)-Fe(1B)-C(7B)  | 69,34(9)   | O(2A)-S(1A)-N(1A)   | 107,93(10) |
| C(10B)-Fe(1B)-C(8B)  | 68,11(11)  | O(2A)-S(1A)-C(6A)   | 109,86(11) |
| C(10B)-Fe(1B)-C(9B)  | 40,54(10)  | N(1A)-S(1A)-C(6A)   | 105,07(10) |
| C(10B)-Fe(1B)-C(15B) | 108,20(12) | C(5B)-S(2B)-C(2B)   | 92,01(10)  |
| C(10B)-Fe(1B)-C(14B) | 121,19(11) | C(5A)-S(2A)-C(2A)   | 91,93(10)  |
| C(6B)-Fe(1B)-C(10B)  | 41,49(8)   | C(1A)-N(2A)-N(1A)   | 118,50(17) |
| C(6B)-Fe(1B)-C(7B)   | 41,10(9)   | N(2B)-C(1B)-C(2B)   | 118,50(17) |
| C(6B)-Fe(1B)-C(8B)   | 68,16(10)  | N(2B)-N(1B)-S(1B)   | 111,07(12) |
| C(6B)-Fe(1B)-C(9B)   | 68,41(9)   | C(6B)-C(10B)-Fe(1B) | 67,92(11)  |
| C(6B)-Fe(1B)-C(11B)  | 110,48(12) | C(9B)-C(10B)-Fe(1B) | 70,39(14)  |
| C(6B)-Fe(1B)-C(13B)  | 161,04(13) | C(9B)-C(10B)-C(6B)  | 106,4(2)   |
| C(6B)-Fe(1B)-C(15B)  | 124,64(11) | S(1B)-C(6B)-Fe(1B)  | 128,96(11) |
| C(6B)-Fe(1B)-C(14B)  | 158,93(11) | C(10B)-C(6B)-Fe(1B) | 70,59(11)  |
| C(6B)-Fe(1B)-C(12B)  | 125,80(15) | C(10B)-C(6B)-S(1B)  | 126,03(16) |
| C(7B)-Fe(1B)-C(8B)   | 40,36(10)  | C(7B)-C(6B)-Fe(1B)  | 71,34(12)  |
| C(7B)-Fe(1B)-C(9B)   | 68,04(10)  | C(7B)-C(6B)-S(1B)   | 124,55(16) |
| C(9B)-Fe(1B)-C(8B)   | 39,84(11)  | C(7B)-C(6B)-C(10B)  | 109,15(19) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(10B) | 124,85(16) | C(1B)-C(2B)-S(2B)   | 120,63(14) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(7B)  | 125,53(14) | C(3B)-C(2B)-S(2B)   | 111,80(15) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(8B)  | 160,30(18) | C(3B)-C(2B)-C(1B)   | 127,56(18) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(9B)  | 159,52(18) | N(2A)-C(1A)-C(2A)   | 116,37(18) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(15B) | 39,43(16)  | C(3B)-C(4B)-N(3B)   | 122,48(19) |
| C(11B)-Fe(1B)-C(14B) | 67,14(14)  | C(5B)-C(4B)-N(3B)   | 122,7(2)   |
| C(13B)-Fe(1B)-C(10B) | 155,42(14) | C(5B)-C(4B)-C(3B)   | 114,83(18) |
| C(13B)-Fe(1B)-C(7B)  | 123,29(13) | C(1B)-N(2B)-N(1B)   | 116,66(16) |
| C(13B)-Fe(1B)-C(8B)  | 106,74(15) | N(2A)-N(1A)-S(1A)   | 111,06(12) |
| C(13B)-Fe(1B)-C(9B)  | 120,19(15) | O(3B)-N(3B)-C(4B)   | 118,2(2)   |
| C(13B)-Fe(1B)-C(11B) | 67,80(17)  | O(4B)-N(3B)-C(4B)   | 118,3(2)   |
| C(13B)-Fe(1B)-C(15B) | 66,93(15)  | O(4B)-N(3B)-O(3B)   | 123,5(2)   |
| C(13B)-Fe(1B)-C(14B) | 39,43(14)  | C(2B)-C(3B)-C(4B)   | 110,58(17) |
| C(15B)-Fe(1B)-C(7B)  | 160,98(13) | C(3A)-C(4A)-N(3A)   | 123,94(19) |
| C(15B)-Fe(1B)-C(8B)  | 157,72(14) | C(5A)-C(4A)-C(3A)   | 114,82(19) |
| C(15B)-Fe(1B)-C(9B)  | 123,12(14) | C(5A)-C(4A)-N(3A)   | 121,2(2)   |
| C(14B)-Fe(1B)-C(7B)  | 157,61(12) | C(1A)-C(2A)-S(2A)   | 117,20(14) |
| C(14B)-Fe(1B)-C(8B)  | 121,50(13) | C(3A)-C(2A)-S(2A)   | 111,77(15) |
| C(14B)-Fe(1B)-C(9B)  | 106,13(12) | C(3A)-C(2A)-C(1A)   | 131,03(18) |

|                      |            |                      |            |
|----------------------|------------|----------------------|------------|
| C(14B)-Fe(1B)-C(15B) | 40,08(13)  | C(2A)-C(3A)-C(4A)    | 110,74(18) |
| C(12B)-Fe(1B)-C(10B) | 162,0(2)   | C(6A)-C(7A)-Fe(1A)   | 67,85(15)  |
| C(12B)-Fe(1B)-C(7B)  | 109,40(14) | C(8A)-C(7A)-Fe(1A)   | 69,5(2)    |
| C(12B)-Fe(1B)-C(8B)  | 123,3(2)   | C(8A)-C(7A)-C(6A)    | 105,9(3)   |
| C(12B)-Fe(1B)-C(9B)  | 156,9(2)   | C(6B)-C(7B)-Fe(1B)   | 67,56(11)  |
| C(12B)-Fe(1B)-C(11B) | 40,33(19)  | C(8B)-C(7B)-Fe(1B)   | 70,07(14)  |
| C(12B)-Fe(1B)-C(13B) | 40,54(18)  | C(8B)-C(7B)-C(6B)    | 106,4(2)   |
| C(12B)-Fe(1B)-C(15B) | 66,78(17)  | C(7B)-C(8B)-Fe(1B)   | 69,57(14)  |
| C(12B)-Fe(1B)-C(14B) | 67,01(15)  | C(9B)-C(8B)-Fe(1B)   | 69,95(15)  |
| C(6A)-Fe(1A)-C(7A)   | 41,14(10)  | C(9B)-C(8B)-C(7B)    | 109,2(2)   |
| C(6A)-Fe(1A)-C(10A)  | 41,43(10)  | O(4A)-N(3A)-C(4A)    | 118,4(2)   |
| C(6A)-Fe(1A)-C(11A)  | 110,32(11) | O(3A)-N(3A)-O(4A)    | 123,4(2)   |
| C(6A)-Fe(1A)-C(9A)   | 68,32(12)  | O(3A)-N(3A)-C(4A)    | 118,3(2)   |
| C(6A)-Fe(1A)-C(12A)  | 124,16(12) | C(4B)-C(5B)-S(2B)    | 110,77(16) |
| C(6A)-Fe(1A)-C(8A)   | 68,16(12)  | C(10B)-C(9B)-Fe(1B)  | 69,06(13)  |
| C(6A)-Fe(1A)-C(15A)  | 124,88(14) | C(8B)-C(9B)-Fe(1B)   | 70,21(15)  |
| C(6A)-Fe(1A)-C(14A)  | 159,91(19) | C(8B)-C(9B)-C(10B)   | 108,9(2)   |
| C(6A)-Fe(1A)-C(13A)  | 159,22(18) | S(1A)-C(6A)-Fe(1A)   | 129,90(12) |
| C(10A)-Fe(1A)-C(7A)  | 69,47(14)  | C(7A)-C(6A)-Fe(1A)   | 71,01(14)  |
| C(10A)-Fe(1A)-C(11A) | 124,69(14) | C(7A)-C(6A)-S(1A)    | 125,1(2)   |
| C(10A)-Fe(1A)-C(9A)  | 40,45(15)  | C(7A)-C(6A)-C(10A)   | 109,1(3)   |
| C(10A)-Fe(1A)-C(12A) | 160,20(14) | C(10A)-C(6A)-Fe(1A)  | 70,31(14)  |
| C(10A)-Fe(1A)-C(8A)  | 68,11(17)  | C(10A)-C(6A)-S(1A)   | 125,5(2)   |
| C(10A)-Fe(1A)-C(15A) | 108,34(16) | C(15B)-C(11B)-Fe(1B) | 70,65(18)  |
| C(11A)-Fe(1A)-C(7A)  | 125,23(13) | C(15B)-C(11B)-C(12B) | 107,7(4)   |
| C(11A)-Fe(1A)-C(9A)  | 159,4(2)   | C(12B)-C(11B)-Fe(1B) | 69,7(2)    |
| C(9A)-Fe(1A)-C(7A)   | 68,27(17)  | C(4A)-C(5A)-S(2A)    | 110,74(17) |
| C(12A)-Fe(1A)-C(7A)  | 108,52(14) | C(6A)-C(10A)-Fe(1A)  | 68,25(14)  |
| C(12A)-Fe(1A)-C(11A) | 39,40(13)  | C(9A)-C(10A)-Fe(1A)  | 70,32(19)  |
| C(12A)-Fe(1A)-C(9A)  | 158,58(18) | C(9A)-C(10A)-C(6A)   | 106,6(3)   |
| C(12A)-Fe(1A)-C(8A)  | 123,95(19) | C(14B)-C(13B)-Fe(1B) | 70,60(17)  |
| C(8A)-Fe(1A)-C(7A)   | 40,54(15)  | C(14B)-C(13B)-C(12B) | 107,8(4)   |
| C(8A)-Fe(1A)-C(11A)  | 160,32(19) | C(12B)-C(13B)-Fe(1B) | 69,69(18)  |
| C(8A)-Fe(1A)-C(9A)   | 39,92(18)  | C(12A)-C(11A)-Fe(1A) | 70,07(17)  |
| C(15A)-Fe(1A)-C(7A)  | 161,08(15) | C(12A)-C(11A)-C(15A) | 108,8(3)   |
| C(15A)-Fe(1A)-C(11A) | 39,59(13)  | C(15A)-C(11A)-Fe(1A) | 69,80(19)  |
| C(15A)-Fe(1A)-C(9A)  | 123,0(2)   | C(10A)-C(9A)-Fe(1A)  | 69,23(17)  |
| C(15A)-Fe(1A)-C(12A) | 66,80(15)  | C(8A)-C(9A)-Fe(1A)   | 69,9(2)    |
| C(15A)-Fe(1A)-C(8A)  | 157,51(18) | C(8A)-C(9A)-C(10A)   | 108,8(3)   |

|                      |            |                      |           |
|----------------------|------------|----------------------|-----------|
| C(14A)-Fe(1A)-C(7A)  | 156,86(19) | C(11B)-C(15B)-Fe(1B) | 69,9(2)   |
| C(14A)-Fe(1A)-C(10A) | 122,09(17) | C(11B)-C(15B)-C(14B) | 108,5(3)  |
| C(14A)-Fe(1A)-C(11A) | 67,32(14)  | C(14B)-C(15B)-Fe(1B) | 69,77(17) |
| C(14A)-Fe(1A)-C(9A)  | 106,47(16) | C(13B)-C(14B)-Fe(1B) | 69,97(17) |
| C(14A)-Fe(1A)-C(12A) | 67,67(15)  | C(13B)-C(14B)-C(15B) | 108,3(3)  |
| C(14A)-Fe(1A)-C(8A)  | 121,12(18) | C(15B)-C(14B)-Fe(1B) | 70,15(16) |
| C(14A)-Fe(1A)-C(15A) | 40,45(18)  | C(11A)-C(12A)-Fe(1A) | 70,53(17) |
| C(14A)-Fe(1A)-C(13A) | 40,14(17)  | C(11A)-C(12A)-C(13A) | 107,9(3)  |
| C(13A)-Fe(1A)-C(7A)  | 121,94(17) | C(13A)-C(12A)-Fe(1A) | 69,25(18) |
| C(13A)-Fe(1A)-C(10A) | 157,33(16) | C(7A)-C(8A)-Fe(1A)   | 69,92(17) |
| C(13A)-Fe(1A)-C(11A) | 67,27(14)  | C(9A)-C(8A)-Fe(1A)   | 70,2(2)   |
| C(13A)-Fe(1A)-C(9A)  | 121,58(16) | C(9A)-C(8A)-C(7A)    | 109,5(3)  |
| C(13A)-Fe(1A)-C(12A) | 40,70(15)  | C(11B)-C(12B)-Fe(1B) | 70,00(19) |
| C(13A)-Fe(1A)-C(8A)  | 106,77(16) | C(11B)-C(12B)-C(13B) | 107,7(3)  |
| C(13A)-Fe(1A)-C(15A) | 67,45(17)  | C(13B)-C(12B)-Fe(1B) | 69,8(2)   |
| O(2B)-S(1B)-O(1B)    | 119,95(9)  | C(11A)-C(15A)-Fe(1A) | 70,61(18) |
| O(2B)-S(1B)-N(1B)    | 107,82(9)  | C(11A)-C(15A)-C(14A) | 108,1(4)  |
| O(2B)-S(1B)-C(6B)    | 110,43(9)  | C(14A)-C(15A)-Fe(1A) | 69,3(2)   |
| O(1B)-S(1B)-N(1B)    | 103,72(9)  | C(15A)-C(14A)-Fe(1A) | 70,27(18) |
| O(1B)-S(1B)-C(6B)    | 108,97(10) | C(13A)-C(14A)-Fe(1A) | 70,2(2)   |
| N(1B)-S(1B)-C(6B)    | 104,70(9)  | C(13A)-C(14A)-C(15A) | 107,8(3)  |
| O(1A)-S(1A)-N(1A)    | 103,57(9)  | C(12A)-C(13A)-Fe(1A) | 70,05(17) |
| O(1A)-S(1A)-C(6A)    | 109,16(11) | C(14A)-C(13A)-Fe(1A) | 69,66(19) |
| O(2A)-S(1A)-O(1A)    | 120,08(11) | C(14A)-C(13A)-C(12A) | 107,5(3)  |

**Tabla A10.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1b**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1b</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 421,21  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /n  |
| <b>a/Å</b>   | 6,601(3)  |
| <b>b/Å</b>   | 13,529(5)   |
| <b>c/Å</b>   | 20,100(8)   |
| <b>α/°</b>   | 90  |
| <b>β/°</b>   | 93,744(13)  |
| <b>γ/°</b>   | 90  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1791,2(13)  |
| <b>Z</b>   | 4   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,562   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,995   |
| <b>F(000)</b>  | 864,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,29 × 0,26 × 0,15  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 5,056 a 56,432  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -7 ≤ h ≤ 8, -18 ≤ k ≤ 17, -26 ≤ l ≤ 26                            |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 44941   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 4394 [R <sub>int</sub> = 0,0470, R <sub>sigma</sub> = 0,0199]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 4394/0/242  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,057   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0322, wR <sub>2</sub> = 0,0873                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0363, wR <sub>2</sub> = 0,0904                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,46/-0,78  |

**Tabla A11.** Longitudes de enlace [Å] para **1b**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(6)  | 2,0022(17) | C(2)-O(5)   | 1,3784(18) |
| Fe(1)-C(7)  | 2,036(2)   | O(3)-N(3)   | 1,229(2)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,050(2)   | N(3)-O(4)   | 1,231(2)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,055(3)   | N(3)-C(5)   | 1,423(2)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,050(2)   | C(3)-C(4)   | 1,418(2)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,044(2)   | C(4)-C(5)   | 1,344(2)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,032(2)   | O(5)-C(5)   | 1,3519(18) |
| Fe(1)-C(13) | 2,041(2)   | C(6)-C(7)   | 1,433(3)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,049(2)   | C(6)-C(10)  | 1,435(3)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,047(2)   | C(7)-C(8)   | 1,424(4)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4311(13) | C(8)-C(9)   | 1,407(5)   |
| S(1)-N(1)   | 1,6561(14) | C(9)-C(10)  | 1,406(4)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4327(12) | C(11)-C(12) | 1,397(4)   |
| S(1)-C(6)   | 1,7242(18) | C(11)-C(15) | 1,408(3)   |
| N(1)-N(2)   | 1,3933(17) | C(12)-C(13) | 1,420(4)   |
| C(1)-N(2)   | 1,277(2)   | C(13)-C(14) | 1,410(3)   |
| C(1)-C(2)   | 1,444(2)   | C(14)-C(15) | 1,400(3)   |
| C(2)-C(3)   | 1,360(2)   |             |            |

**Tabla A12.** Ángulos de enlace [Å] para **1b**.

|                  | Ángulo/°   |                | Ángulo/°   |
|------------------|------------|----------------|------------|
| C(6)-Fe(1)-C(7)  | 41,54(8)   | O(2)-S(1)-C(6) | 109,18(9)  |
| C(6)-Fe(1)-C(8)  | 68,33(9)   | N(2)-N(1)-S(1) | 114,09(10) |
| C(6)-Fe(1)-C(9)  | 68,11(9)   | N(2)-C(1)-C(2) | 119,49(13) |
| C(6)-Fe(1)-C(10) | 41,45(8)   | C(1)-N(2)-N(1) | 115,10(12) |
| C(6)-Fe(1)-C(11) | 123,51(9)  | C(3)-C(2)-C(1) | 132,11(14) |
| C(6)-Fe(1)-C(12) | 107,46(8)  | C(3)-C(2)-O(5) | 110,29(13) |
| C(6)-Fe(1)-C(13) | 122,46(9)  | O(5)-C(2)-C(1) | 117,60(13) |
| C(6)-Fe(1)-C(14) | 158,39(9)  | O(3)-N(3)-O(4) | 124,42(16) |
| C(6)-Fe(1)-C(15) | 159,84(8)  | O(3)-N(3)-C(5) | 116,73(16) |
| C(7)-Fe(1)-C(8)  | 40,78(12)  | O(4)-N(3)-C(5) | 118,85(15) |
| C(7)-Fe(1)-C(9)  | 68,64(14)  | C(2)-C(3)-C(4) | 106,75(14) |
| C(7)-Fe(1)-C(10) | 69,93(11)  | C(5)-C(4)-C(3) | 105,23(14) |
| C(7)-Fe(1)-C(11) | 159,12(10) | C(5)-O(5)-C(2) | 104,76(12) |
| C(7)-Fe(1)-C(13) | 106,08(11) | C(4)-C(5)-N(3) | 131,37(15) |



|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(7)-Fe(1)-C(14)  | 121,55(10) | C(4)-C(5)-O(5)    | 112,97(14) |
| C(7)-Fe(1)-C(15)  | 157,85(9)  | O(5)-C(5)-N(3)    | 115,66(14) |
| C(8)-Fe(1)-C(9)   | 40,09(15)  | S(1)-C(6)-Fe(1)   | 123,43(9)  |
| C(10)-Fe(1)-C(8)  | 68,11(15)  | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 70,51(10)  |
| C(10)-Fe(1)-C(9)  | 40,04(12)  | C(7)-C(6)-S(1)    | 125,76(17) |
| C(11)-Fe(1)-C(8)  | 159,34(14) | C(7)-C(6)-C(10)   | 109,5(2)   |
| C(11)-Fe(1)-C(9)  | 124,27(15) | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 71,05(11)  |
| C(11)-Fe(1)-C(10) | 108,43(11) | C(10)-C(6)-S(1)   | 124,72(17) |
| C(11)-Fe(1)-C(14) | 67,57(9)   | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 67,95(10)  |
| C(11)-Fe(1)-C(15) | 40,26(9)   | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,14(14)  |
| C(12)-Fe(1)-C(7)  | 122,33(11) | C(8)-C(7)-C(6)    | 105,7(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(8)  | 158,94(17) | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 69,09(12)  |
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 159,38(16) | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 70,15(15)  |
| C(12)-Fe(1)-C(10) | 123,31(11) | C(9)-C(8)-C(7)    | 109,1(2)   |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 40,09(11)  | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 69,76(17)  |
| C(12)-Fe(1)-C(13) | 40,81(11)  | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,76(13)  |
| C(12)-Fe(1)-C(14) | 68,04(10)  | C(10)-C(9)-C(8)   | 109,4(2)   |
| C(12)-Fe(1)-C(15) | 67,69(10)  | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 67,50(11)  |
| C(13)-Fe(1)-C(8)  | 122,68(16) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 70,20(16)  |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 158,72(15) | C(9)-C(10)-C(6)   | 106,3(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(10) | 159,53(10) | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,50(12)  |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 67,79(10)  | C(12)-C(11)-C(15) | 108,2(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(14) | 40,32(10)  | C(15)-C(11)-Fe(1) | 69,99(11)  |
| C(13)-Fe(1)-C(15) | 67,58(10)  | C(11)-C(12)-Fe(1) | 70,41(13)  |
| C(14)-Fe(1)-C(8)  | 107,83(12) | C(11)-C(12)-C(13) | 107,9(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(9)  | 123,56(11) | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,93(13)  |
| C(14)-Fe(1)-C(10) | 158,76(9)  | C(12)-C(13)-Fe(1) | 69,26(13)  |
| C(15)-Fe(1)-C(8)  | 123,32(10) | C(14)-C(13)-Fe(1) | 70,14(13)  |
| C(15)-Fe(1)-C(9)  | 109,11(11) | C(14)-C(13)-C(12) | 107,6(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 123,48(10) | C(13)-C(14)-Fe(1) | 69,54(13)  |

**Tabla A13.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **2b**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>2b</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 417,22  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /n  |
| <b>a/Å</b>   | 7,17070(10)   |
| <b>b/Å</b>   | 17,9013(4)  |
| <b>c/Å</b>   | 13,4069(3)  |
| <b>α/°</b>   | 90  |
| <b>β/°</b>   | 97,2101(9)  |
| <b>γ/°</b>   | 90  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1707,37(6)  |
| <b>Z</b>   | 4   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>g/cm<sup>3</sup></b>                  | 1,623   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,544   |
| <b>F(000)</b>  | 856,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,745 × 0,72 × 0,192  |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56087)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 5,156 a 42,88   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -8 ≤ h ≤ 9, -23 ≤ k ≤ 23, -17 ≤ l ≤ 17                            |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 48962   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 3943 [R <sub>int</sub> = 0,0409, R <sub>sigma</sub> = 0,0163]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 3943/0/237  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,067   |
| <b>Índices R finales [I&gt;=2σ (I)]</b>                  | R <sub>1</sub> = 0,0324, wR <sub>2</sub> = 0,0869                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0371, wR <sub>2</sub> = 0,0922                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,43/-0,31  |

**Tabla A14.** Longitudes de enlace [Å] para **2b**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(6)  | 2,0044(16) | N(2)-N(1)   | 1,376(2)   |
| Fe(1)-C(7)  | 2,0333(19) | N(3)-O(4)   | 1,219(2)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,043(2)   | N(3)-C(5)   | 1,416(2)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,040(2)   | C(1)-C(2)   | 1,457(2)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,037(2)   | C(1)-C(16)  | 1,492(3)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,042(2)   | C(2)-C(3)   | 1,354(3)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,050(2)   | C(6)-C(7)   | 1,424(3)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,020(2)   | C(6)-C(10)  | 1,423(3)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,015(2)   | C(7)-C(8)   | 1,402(3)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,0305(19) | C(3)-C(4)   | 1,406(3)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4344(14) | C(5)-C(4)   | 1,339(3)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4156(15) | C(8)-C(9)   | 1,400(4)   |
| S(1)-C(6)   | 1,7232(18) | C(15)-C(14) | 1,374(4)   |
| S(1)-N(1)   | 1,6446(16) | C(15)-C(11) | 1,360(5)   |
| O(5)-C(2)   | 1,370(2)   | C(13)-C(14) | 1,378(4)   |
| O(5)-C(5)   | 1,349(2)   | C(13)-C(12) | 1,429(5)   |
| O(3)-N(3)   | 1,226(2)   | C(9)-C(10)  | 1,419(3)   |
| N(2)-C(1)   | 1,285(2)   | C(11)-C(12) | 1,418(5)   |

**Tabla A15.** Ángulos de enlace [°] para **2b**.

|                  | Ángulo/°   |                 | Ángulo/°   |
|------------------|------------|-----------------|------------|
| C(6)-Fe(1)-C(7)  | 41,31(7)   | C(5)-O(5)-C(2)  | 104,86(14) |
| C(6)-Fe(1)-C(8)  | 68,30(8)   | C(1)-N(2)-N(1)  | 116,64(16) |
| C(6)-Fe(1)-C(15) | 127,99(9)  | O(3)-N(3)-C(5)  | 116,29(17) |
| C(6)-Fe(1)-C(13) | 154,84(10) | O(4)-N(3)-O(3)  | 124,58(17) |
| C(6)-Fe(1)-C(9)  | 68,17(8)   | O(4)-N(3)-C(5)  | 119,12(17) |
| C(6)-Fe(1)-C(14) | 164,35(9)  | N(2)-C(1)-C(2)  | 113,96(17) |
| C(6)-Fe(1)-C(11) | 108,84(10) | N(2)-C(1)-C(16) | 126,57(17) |
| C(6)-Fe(1)-C(12) | 119,86(11) | C(2)-C(1)-C(16) | 119,41(16) |
| C(6)-Fe(1)-C(10) | 41,30(7)   | O(5)-C(2)-C(1)  | 116,33(16) |
| C(7)-Fe(1)-C(8)  | 40,23(9)   | C(3)-C(2)-O(5)  | 110,17(16) |
| C(7)-Fe(1)-C(15) | 165,28(11) | C(3)-C(2)-C(1)  | 133,49(17) |
| C(7)-Fe(1)-C(13) | 119,37(10) | S(1)-C(6)-Fe(1) | 122,65(9)  |
| C(7)-Fe(1)-C(9)  | 67,93(11)  | C(7)-C(6)-Fe(1) | 70,44(10)  |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(7)-Fe(1)-C(14)  | 153,29(9)  | C(7)-C(6)-S(1)    | 125,04(15) |
| C(8)-Fe(1)-C(14)  | 120,00(10) | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 70,33(10)  |
| C(15)-Fe(1)-C(8)  | 153,93(13) | C(10)-C(6)-S(1)   | 125,81(15) |
| C(15)-Fe(1)-C(9)  | 121,00(14) | C(10)-C(6)-C(7)   | 109,06(18) |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 39,25(10)  | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 68,26(10)  |
| C(13)-Fe(1)-C(8)  | 107,55(11) | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,25(12)  |
| C(13)-Fe(1)-C(15) | 66,59(11)  | C(8)-C(7)-C(6)    | 107,0(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 125,60(11) | C(2)-C(3)-C(4)    | 106,96(17) |
| C(13)-Fe(1)-C(14) | 39,42(11)  | O(5)-C(5)-N(3)    | 116,96(16) |
| C(9)-Fe(1)-C(8)   | 40,08(12)  | C(4)-C(5)-O(5)    | 112,69(16) |
| C(9)-Fe(1)-C(14)  | 108,80(10) | C(4)-C(5)-N(3)    | 130,32(17) |
| C(11)-Fe(1)-C(7)  | 128,00(13) | C(5)-C(4)-C(3)    | 105,31(17) |
| C(11)-Fe(1)-C(8)  | 165,02(15) | N(2)-N(1)-S(1)    | 117,47(13) |
| C(11)-Fe(1)-C(15) | 39,14(14)  | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 69,51(12)  |
| C(11)-Fe(1)-C(13) | 68,40(12)  | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,92(13)  |
| C(11)-Fe(1)-C(9)  | 153,96(16) | C(9)-C(8)-C(7)    | 108,7(2)   |
| C(11)-Fe(1)-C(14) | 66,69(12)  | C(14)-C(15)-Fe(1) | 70,77(13)  |
| C(11)-Fe(1)-C(10) | 119,55(12) | C(11)-C(15)-Fe(1) | 69,65(16)  |
| C(12)-Fe(1)-C(7)  | 107,64(12) | C(11)-C(15)-C(14) | 109,9(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(8)  | 126,40(15) | C(14)-C(13)-Fe(1) | 70,79(13)  |
| C(12)-Fe(1)-C(15) | 67,16(14)  | C(14)-C(13)-C(12) | 107,1(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(13) | 41,29(13)  | C(12)-C(13)-Fe(1) | 68,54(14)  |
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 163,41(16) | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 70,00(13)  |
| C(12)-Fe(1)-C(14) | 67,50(12)  | C(8)-C(9)-C(10)   | 109,3(2)   |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 41,13(15)  | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,19(12)  |
| C(12)-Fe(1)-C(10) | 154,51(14) | C(15)-C(14)-Fe(1) | 69,98(14)  |
| C(10)-Fe(1)-C(7)  | 69,60(9)   | C(15)-C(14)-C(13) | 108,8(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(8)  | 68,73(10)  | C(13)-C(14)-Fe(1) | 69,80(13)  |
| C(10)-Fe(1)-C(15) | 108,76(11) | C(15)-C(11)-Fe(1) | 71,21(16)  |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 162,48(11) | C(15)-C(11)-C(12) | 107,7(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(9)  | 40,77(10)  | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,26(15)  |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 126,39(10) | C(13)-C(12)-Fe(1) | 70,17(14)  |
| O(2)-S(1)-C(6)    | 109,01(9)  | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,62(15)  |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 102,48(9)  | C(11)-C(12)-C(13) | 106,5(3)   |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 120,45(10) | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 68,36(10)  |
| O(1)-S(1)-C(6)    | 108,57(9)  | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 70,04(12)  |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 107,92(9)  | C(9)-C(10)-C(6)   | 105,9(2)   |
| N(1)-S(1)-C(6)    | 107,68(9)  |                   |            |

**Tabla A16.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1d**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1d</b>  |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> MnN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 421,22   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | C2/c   |
| <b>a/Å</b>   | 22,2069(10)  |
| <b>b/Å</b>   | 6,4186(3)  |
| <b>c/Å</b>   | 24,7550(12)  |
| <b>α/°</b>   | 90   |
| <b>β/°</b>   | 113,629(2)   |
| <b>γ/°</b>   | 90   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 3232,7(3)  |
| <b>Z</b>   | 8  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>g/cm<sup>3</sup></b>                  | 1,731  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,996  |
| <b>F(000)</b>  | 1696,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,52 × 0,12 × 0,078  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,172 a 68,786   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -35 ≤ h ≤ 34, -10 ≤ k ≤ 10, -39 ≤ l ≤ 34                         |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 37857  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 6791 [Rint = 0,0551, Rsigma = 0,0365]                            |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 6791/0/235   |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,106  |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R1 = 0,0465, wR2 = 0,1199  |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R1 = 0,0603, wR2 = 0,1298  |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,63/-0,34   |

**Tabla A17.** Longitudes de enlace [Å] para **1d**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace     | Longitud/Å |
|-------------|------------|------------|------------|
| Mn(1)-C(6)  | 2,1028(15) | C(2)-O(5)  | 1,365(2)   |
| Mn(1)-C(7)  | 2,1334(16) | O(3)-N(3)  | 1,229(2)   |
| Mn(1)-C(8)  | 2,1521(17) | N(3)-O(4)  | 1,220(2)   |
| Mn(1)-C(9)  | 2,1490(17) | N(3)-C(5)  | 1,421(2)   |
| Mn(1)-C(10) | 2,1441(16) | C(3)-C(4)  | 1,405(3)   |
| Mn(1)-C(11) | 1,791(2)   | C(4)-C(5)  | 1,343(2)   |
| Mn(1)-C(12) | 1,797(2)   | O(5)-C(5)  | 1,3499(19) |
| Mn(1)-C(13) | 1,801(2)   | O(6)-C(11) | 1,149(2)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4233(12) | C(6)-C(7)  | 1,427(2)   |
| S(1)-N(1)   | 1,6268(16) | C(6)-C(10) | 1,426(2)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4390(12) | O(7)-C(12) | 1,141(3)   |
| S(1)-C(6)   | 1,7290(17) | C(7)-C(8)  | 1,402(3)   |
| N(1)-N(2)   | 1,374(2)   | O(8)-C(13) | 1,142(2)   |
| C(1)-N(2)   | 1,277(2)   | C(8)-C(9)  | 1,419(3)   |
| C(1)-C(2)   | 1,435(2)   | C(9)-C(10) | 1,405(3)   |
| C(2)-C(3)   | 1,359(2)   |            |            |

**Tabla A18.** Ángulos de enlace [°] para **1d**.

|                   | Ángulo/°  |                 | Ángulo/°   |
|-------------------|-----------|-----------------|------------|
| C(6)-Mn(1)-C(7)   | 39,35(6)  | N(2)-C(1)-C(2)  | 120,78(15) |
| C(6)-Mn(1)-C(8)   | 64,99(7)  | C(1)-N(2)-N(1)  | 114,40(14) |
| C(6)-Mn(1)-C(9)   | 64,67(7)  | C(3)-C(2)-C(1)  | 130,75(16) |
| C(6)-Mn(1)-C(10)  | 39,22(6)  | C(3)-C(2)-O(5)  | 110,51(16) |
| C(7)-Mn(1)-C(8)   | 38,18(7)  | O(5)-C(2)-C(1)  | 118,59(14) |
| C(7)-Mn(1)-C(9)   | 64,33(7)  | O(3)-N(3)-C(5)  | 116,78(17) |
| C(7)-Mn(1)-C(10)  | 65,36(6)  | O(4)-N(3)-O(3)  | 124,66(18) |
| C(9)-Mn(1)-C(8)   | 38,51(8)  | O(4)-N(3)-C(5)  | 118,56(15) |
| C(10)-Mn(1)-C(8)  | 64,77(7)  | C(2)-C(3)-C(4)  | 106,81(17) |
| C(10)-Mn(1)-C(9)  | 38,20(7)  | C(5)-C(4)-C(3)  | 105,12(16) |
| C(11)-Mn(1)-C(6)  | 157,82(8) | C(5)-O(5)-C(2)  | 104,58(12) |
| C(11)-Mn(1)-C(7)  | 127,01(8) | C(4)-C(5)-N(3)  | 131,15(17) |
| C(11)-Mn(1)-C(8)  | 94,61(8)  | C(4)-C(5)-O(5)  | 112,95(17) |
| C(11)-Mn(1)-C(9)  | 94,12(8)  | O(5)-C(5)-N(3)  | 115,80(14) |
| C(11)-Mn(1)-C(10) | 125,61(8) | S(1)-C(6)-Mn(1) | 122,40(8)  |
| C(11)-Mn(1)-C(12) | 91,16(10) | C(7)-C(6)-Mn(1) | 71,48(9)   |

|                   |            |                  |            |
|-------------------|------------|------------------|------------|
| C(11)-Mn(1)-C(13) | 92,55(10)  | C(7)-C(6)-S(1)   | 125,77(12) |
| C(12)-Mn(1)-C(6)  | 104,23(8)  | C(10)-C(6)-Mn(1) | 71,96(9)   |
| C(12)-Mn(1)-C(7)  | 89,48(9)   | C(10)-C(6)-S(1)  | 126,09(12) |
| C(12)-Mn(1)-C(8)  | 112,09(9)  | C(10)-C(6)-C(7)  | 108,15(15) |
| C(12)-Mn(1)-C(9)  | 150,45(9)  | C(6)-C(7)-Mn(1)  | 69,17(9)   |
| C(12)-Mn(1)-C(10) | 142,86(9)  | C(8)-C(7)-Mn(1)  | 71,63(10)  |
| C(12)-Mn(1)-C(13) | 92,79(10)  | C(8)-C(7)-C(6)   | 107,86(15) |
| C(13)-Mn(1)-C(6)  | 102,37(7)  | C(7)-C(8)-Mn(1)  | 70,19(10)  |
| C(13)-Mn(1)-C(7)  | 140,33(8)  | C(7)-C(8)-C(9)   | 107,86(17) |
| C(13)-Mn(1)-C(8)  | 153,89(9)  | C(9)-C(8)-Mn(1)  | 70,62(10)  |
| C(13)-Mn(1)-C(9)  | 115,94(9)  | C(8)-C(9)-Mn(1)  | 70,86(10)  |
| C(13)-Mn(1)-C(10) | 90,79(8)   | C(10)-C(9)-Mn(1) | 70,71(9)   |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 108,18(8)  | C(10)-C(9)-C(8)  | 109,17(16) |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 121,07(9)  | C(6)-C(10)-Mn(1) | 68,83(8)   |
| O(1)-S(1)-C(6)    | 108,44(7)  | C(9)-C(10)-Mn(1) | 71,09(10)  |
| N(1)-S(1)-C(6)    | 107,70(9)  | C(9)-C(10)-C(6)  | 106,94(15) |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 103,16(8)  | O(6)-C(11)-Mn(1) | 178,5(2)   |
| O(2)-S(1)-C(6)    | 107,58(8)  | O(7)-C(12)-Mn(1) | 178,1(3)   |
| N(2)-N(1)-S(1)    | 119,19(11) | O(8)-C(13)-Mn(1) | 178,4(2)   |

**Tabla A19.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **5a**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>5a</b>  |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 447,30   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /c   |
| <b>a/Å</b>   | 15,1261(5)   |
| <b>b/Å</b>   | 17,2816(5)   |
| <b>c/Å</b>   | 7,4157(2)  |
| <b>α/°</b>   | 90   |
| <b>β/°</b>   | 100,9750(10)   |
| <b>γ/°</b>   | 90   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1903,03(10)  |
| <b>Z</b>   | 4  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,561  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,040  |
| <b>F(000)</b>  | 920,0  |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,268 × 0,165 × 0,089  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,714 to 52,75   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -18 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 21, -9 ≤ l ≤ 8   |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 21625  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 3870 [R <sub>int</sub> = 0,0287, R <sub>sigma</sub> = 0,0240]                  |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 3870/0/248   |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,064  |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0350, wR <sub>2</sub> = 0,0969                              |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0421, wR <sub>2</sub> = 0,1026                              |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,21/-0,24   |



**Tabla A20.** Longitudes de enlace [Å] para **5a**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(11) | 2,034(4)   | N(2)-C(17)  | 1,447(3)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,040(3)   | N(2)-C(1)   | 1,257(3)   |
| Fe(1)-C(7)  | 2,023(3)   | N(3)-C(5)   | 1,433(4)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,024(4)   | C(17)-C(16) | 1,509(3)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,028(3)   | C(11)-C(15) | 1,415(5)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,031(3)   | C(11)-C(12) | 1,385(6)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,033(3)   | C(8)-C(7)   | 1,410(4)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,026(3)   | C(8)-C(9)   | 1,388(4)   |
| Fe(1)-C(6)  | 1,995(2)   | C(7)-C(6)   | 1,413(3)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,015(3)   | C(13)-C(14) | 1,382(6)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4304(16) | C(13)-C(12) | 1,408(5)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4270(16) | C(3)-C(2)   | 1,363(3)   |
| S(1)-N(1)   | 1,6186(19) | C(3)-C(4)   | 1,397(5)   |
| S(1)-C(6)   | 1,732(2)   | C(5)-C(4)   | 1,343(4)   |
| S(2)-C(5)   | 1,703(3)   | C(2)-C(1)   | 1,444(4)   |
| S(2)-C(2)   | 1,714(2)   | C(14)-C(15) | 1,423(6)   |
| O(4)-N(3)   | 1,207(5)   | C(9)-C(10)  | 1,402(4)   |
| O(3)-N(3)   | 1,216(4)   | C(6)-C(10)  | 1,431(3)   |
| N(1)-C(16)  | 1,466(3)   |             |            |

**Tabla A21.** Ángulos de enlace [°] para **5a**.

|                   | Ángulo/°   |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(11)-Fe(1)-C(8)  | 124,13(15) | C(5)-S(2)-C(2)    | 89,61(15)  |
| C(7)-Fe(1)-C(11)  | 162,19(15) | C(16)-N(1)-S(1)   | 118,88(15) |
| C(7)-Fe(1)-C(8)   | 40,60(11)  | C(1)-N(2)-C(17)   | 117,1(2)   |
| C(7)-Fe(1)-C(13)  | 110,30(19) | O(4)-N(3)-O(3)    | 125,0(4)   |
| C(7)-Fe(1)-C(14)  | 122,49(15) | O(4)-N(3)-C(5)    | 117,0(4)   |
| C(7)-Fe(1)-C(9)   | 68,35(13)  | O(3)-N(3)-C(5)    | 118,0(4)   |
| C(7)-Fe(1)-C(15)  | 156,63(14) | N(2)-C(17)-C(16)  | 110,80(19) |
| C(7)-Fe(1)-C(12)  | 127,36(19) | C(15)-C(11)-Fe(1) | 69,6(2)    |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 68,1(2)    | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,7(2)    |
| C(13)-Fe(1)-C(8)  | 122,81(19) | C(12)-C(11)-C(15) | 107,6(4)   |
| C(13)-Fe(1)-C(14) | 39,88(17)  | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 69,05(16)  |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 155,22(15) | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,71(17)  |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(13)-Fe(1)-C(15) | 68,0(2)    | C(9)-C(8)-C(7)    | 108,9(3)   |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,69(14)  | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,35(17)  |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 68,51(16)  | C(8)-C(7)-C(6)    | 107,4(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(8)  | 157,41(18) | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 68,34(14)  |
| C(14)-Fe(1)-C(9)  | 161,99(17) | C(14)-C(13)-Fe(1) | 70,2(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(15) | 41,03(17)  | C(14)-C(13)-C(12) | 108,1(4)   |
| C(9)-Fe(1)-C(11)  | 105,27(16) | C(12)-C(13)-Fe(1) | 69,7(2)    |
| C(9)-Fe(1)-C(8)   | 39,87(12)  | C(2)-C(3)-C(4)    | 112,6(3)   |
| C(9)-Fe(1)-C(15)  | 123,42(17) | N(3)-C(5)-S(2)    | 119,0(3)   |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 40,71(15)  | C(4)-C(5)-S(2)    | 114,3(3)   |
| C(15)-Fe(1)-C(8)  | 160,34(16) | C(4)-C(5)-N(3)    | 126,7(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 39,90(17)  | C(3)-C(2)-S(2)    | 112,2(2)   |
| C(12)-Fe(1)-C(8)  | 108,77(18) | C(3)-C(2)-C(1)    | 128,4(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(14) | 67,73(16)  | C(1)-C(2)-S(2)    | 119,39(17) |
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 119,06(14) | C(13)-C(14)-Fe(1) | 69,9(2)    |
| C(12)-Fe(1)-C(15) | 67,7(2)    | C(13)-C(14)-C(15) | 108,0(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(11)  | 153,95(16) | C(15)-C(14)-Fe(1) | 69,66(19)  |
| C(6)-Fe(1)-C(8)   | 68,66(11)  | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 70,42(18)  |
| C(6)-Fe(1)-C(7)   | 41,19(10)  | C(8)-C(9)-C(10)   | 108,7(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(13)  | 127,28(13) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,11(15)  |
| C(6)-Fe(1)-C(14)  | 108,60(12) | C(11)-C(15)-Fe(1) | 69,7(2)    |
| C(6)-Fe(1)-C(9)   | 69,12(10)  | C(11)-C(15)-C(14) | 107,4(4)   |
| C(6)-Fe(1)-C(15)  | 119,88(13) | C(14)-C(15)-Fe(1) | 69,3(2)    |
| C(6)-Fe(1)-C(12)  | 164,99(16) | N(2)-C(1)-C(2)    | 120,9(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(10)  | 41,83(9)   | C(11)-C(12)-Fe(1) | 70,4(2)    |
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 117,42(17) | C(11)-C(12)-C(13) | 108,9(4)   |
| C(10)-Fe(1)-C(8)  | 68,00(13)  | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,6(2)    |
| C(10)-Fe(1)-C(7)  | 69,28(12)  | C(5)-C(4)-C(3)    | 111,3(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 163,97(13) | N(1)-C(16)-C(17)  | 110,15(19) |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 125,89(15) | S(1)-C(6)-Fe(1)   | 126,92(12) |
| C(10)-Fe(1)-C(9)  | 40,57(11)  | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 70,47(16)  |
| C(10)-Fe(1)-C(15) | 105,65(16) | C(7)-C(6)-S(1)    | 126,35(18) |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 152,27(14) | C(7)-C(6)-C(10)   | 107,6(2)   |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 105,28(10) | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 69,84(14)  |
| O(1)-S(1)-C(6)    | 108,32(11) | C(10)-C(6)-S(1)   | 126,05(18) |
| O(2)-S(1)-O(1)    | 120,02(11) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 70,32(16)  |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 106,80(11) | C(9)-C(10)-C(6)   | 107,4(2)   |
| O(2)-S(1)-C(6)    | 108,32(10) | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 68,33(13)  |
| N(1)-S(1)-C(6)    | 107,49(10) |                   |            |

**Tabla A22.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1h**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1h</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 412,28  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 293,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /c  |
| <b>a/Å</b>   | 13,7886(7)  |
| <b>b/Å</b>   | 7,1346(3)   |
| <b>c/Å</b>   | 19,1452(9)  |
| <b>α/°</b>   | 90  |
| <b>β/°</b>   | 103,124(2)  |
| <b>γ/°</b>   | 90  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1834,24(15)   |
| <b>Z</b>   | 4   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>g/cm<sup>3</sup></b>                  | 1,493   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,501   |
| <b>F(000)</b>  | 856,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,3 × 0,19 × 0,15   |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56087)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 5,226 a 56,016  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -23 ≤ h ≤ 23, -11 ≤ k ≤ 11, -31 ≤ l ≤ 31                          |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 62606   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 8941 [R <sub>int</sub> = 0,0506, R <sub>sigma</sub> = 0,0299]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 8941/0/315  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,023   |
| <b>Índices R finales [I] ≥ 2σ (I)]</b>                   | R <sub>1</sub> = 0,0397, wR <sub>2</sub> = 0,0987                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0689, wR <sub>2</sub> = 0,1168                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,45/-0,26  |

**Tabla A23.** Longitudes de enlace [Å] para 1h.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(10) | 2,0019(13) | S(1)-O(1)   | 1,4280(11) |
| Fe(1)-C(11) | 2,0411(15) | S(1)-O(2)   | 1,4379(11) |
| Fe(1)-C(12) | 2,0494(16) | S(1)-N(1)   | 1,6210(13) |
| Fe(1)-C(14) | 2,0297(14) | N(1)-C(1)   | 1,465(2)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,0422(16) | N(2)-C(2)   | 1,458(2)   |
| Fe(1)-C(18) | 2,0283(19) | N(2)-C(3)   | 1,265(2)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,0357(16) | C(2)-C(1)   | 1,512(3)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,0376(17) | C(16)-C(15) | 1,409(3)   |
| Fe(1)-C(17) | 2,0398(17) | C(16)-C(17) | 1,409(3)   |
| Fe(1)-C(19) | 2,0392(19) | C(15)-C(19) | 1,405(3)   |
| C(10)-C(11) | 1,4375(19) | O(3)-C(9)   | 1,342(2)   |
| C(10)-C(14) | 1,4271(19) | C(4)-C(3)   | 1,456(2)   |
| C(10)-S(1)  | 1,7388(13) | C(4)-C(9)   | 1,404(2)   |
| C(11)-C(12) | 1,408(2)   | C(4)-C(5)   | 1,393(3)   |
| C(12)-C(13) | 1,411(3)   | C(9)-C(8)   | 1,399(2)   |
| C(14)-C(13) | 1,416(2)   | C(8)-C(7)   | 1,371(4)   |
| C(18)-C(17) | 1,419(4)   | C(5)-C(6)   | 1,378(4)   |
| C(18)-C(19) | 1,411(4)   | C(7)-C(6)   | 1,369(5)   |

**Tabla A 24.** Ángulos de enlace [Å] para 1h.

|                   | Ángulo/°   |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 41,64(6)   | S(1)-C(10)-Fe(1)  | 125,89(7)  |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 68,73(6)   | C(10)-C(11)-Fe(1) | 67,72(8)   |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 41,45(5)   | C(12)-C(11)-Fe(1) | 70,18(9)   |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 68,64(6)   | C(12)-C(11)-C(10) | 106,98(14) |
| C(10)-Fe(1)-C(18) | 153,16(10) | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,55(9)   |
| C(10)-Fe(1)-C(16) | 127,27(6)  | C(11)-C(12)-C(13) | 108,69(14) |
| C(10)-Fe(1)-C(15) | 108,15(7)  | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,56(10)  |
| C(10)-Fe(1)-C(17) | 164,65(8)  | C(10)-C(14)-Fe(1) | 68,23(7)   |
| C(10)-Fe(1)-C(19) | 119,00(8)  | C(13)-C(14)-Fe(1) | 70,13(9)   |
| C(11)-Fe(1)-C(12) | 40,27(7)   | C(13)-C(14)-C(10) | 106,67(14) |
| C(11)-Fe(1)-C(13) | 68,24(7)   | C(12)-C(13)-Fe(1) | 70,10(9)   |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 69,68(6)   | C(12)-C(13)-C(14) | 109,10(15) |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 68,74(7)   | C(14)-C(13)-Fe(1) | 69,18(9)   |
| C(14)-Fe(1)-C(13) | 40,69(7)   | C(17)-C(18)-Fe(1) | 70,01(11)  |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(14)-Fe(1)-C(16) | 164,80(7)  | C(19)-C(18)-Fe(1) | 70,12(11)  |
| C(14)-Fe(1)-C(15) | 126,57(7)  | C(19)-C(18)-C(17) | 108,6(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(17) | 152,69(8)  | O(1)-S(1)-C(10)   | 108,00(7)  |
| C(14)-Fe(1)-C(19) | 106,75(8)  | O(1)-S(1)-O(2)    | 119,56(7)  |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,34(8)   | O(1)-S(1)-N(1)    | 107,69(7)  |
| C(18)-Fe(1)-C(11) | 163,63(10) | O(2)-S(1)-C(10)   | 108,04(7)  |
| C(18)-Fe(1)-C(12) | 126,42(10) | O(2)-S(1)-N(1)    | 105,70(7)  |
| C(18)-Fe(1)-C(14) | 118,05(8)  | N(1)-S(1)-C(10)   | 107,27(7)  |
| C(18)-Fe(1)-C(13) | 107,40(9)  | C(1)-N(1)-S(1)    | 120,00(11) |
| C(18)-Fe(1)-C(16) | 68,05(9)   | C(3)-N(2)-C(2)    | 118,51(15) |
| C(18)-Fe(1)-C(15) | 67,91(9)   | N(2)-C(2)-C(1)    | 111,17(14) |
| C(18)-Fe(1)-C(17) | 40,84(10)  | N(1)-C(1)-C(2)    | 112,48(15) |
| C(18)-Fe(1)-C(19) | 40,60(11)  | C(15)-C(16)-Fe(1) | 69,84(9)   |
| C(16)-Fe(1)-C(11) | 108,44(7)  | C(15)-C(16)-C(17) | 108,47(18) |
| C(16)-Fe(1)-C(12) | 120,20(8)  | C(17)-C(16)-Fe(1) | 69,92(10)  |
| C(16)-Fe(1)-C(13) | 153,79(8)  | C(16)-C(15)-Fe(1) | 69,70(10)  |
| C(16)-Fe(1)-C(15) | 40,46(8)   | C(19)-C(15)-Fe(1) | 69,91(11)  |
| C(16)-Fe(1)-C(17) | 40,46(8)   | C(19)-C(15)-C(16) | 108,40(18) |
| C(16)-Fe(1)-C(19) | 68,10(9)   | C(18)-C(17)-Fe(1) | 69,14(11)  |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 120,58(7)  | C(16)-C(17)-Fe(1) | 69,62(9)   |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 154,70(8)  | C(16)-C(17)-C(18) | 107,0(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 163,92(8)  | C(18)-C(19)-Fe(1) | 69,29(12)  |
| C(15)-Fe(1)-C(17) | 68,22(8)   | C(15)-C(19)-Fe(1) | 69,79(10)  |
| C(15)-Fe(1)-C(19) | 40,31(9)   | C(15)-C(19)-C(18) | 107,5(2)   |
| C(17)-Fe(1)-C(11) | 126,19(8)  | C(9)-C(4)-C(3)    | 120,51(16) |
| C(17)-Fe(1)-C(12) | 107,78(8)  | C(5)-C(4)-C(3)    | 120,18(18) |
| C(17)-Fe(1)-C(13) | 119,06(8)  | C(5)-C(4)-C(9)    | 119,30(18) |
| C(19)-Fe(1)-C(11) | 154,57(9)  | N(2)-C(3)-C(4)    | 122,64(15) |
| C(19)-Fe(1)-C(12) | 163,67(9)  | O(3)-C(9)-C(4)    | 121,76(15) |
| C(19)-Fe(1)-C(13) | 126,27(9)  | O(3)-C(9)-C(8)    | 118,97(18) |
| C(19)-Fe(1)-C(17) | 68,60(10)  | C(8)-C(9)-C(4)    | 119,3(2)   |
| C(11)-C(10)-Fe(1) | 70,64(8)   | C(7)-C(8)-C(9)    | 119,3(3)   |
| C(11)-C(10)-S(1)  | 125,39(11) | C(6)-C(5)-C(4)    | 120,9(3)   |
| C(14)-C(10)-Fe(1) | 70,32(8)   | C(6)-C(7)-C(8)    | 122,3(2)   |
| C(14)-C(10)-C(11) | 108,55(13) | C(7)-C(6)-C(5)    | 119,0(3)   |
| C(14)-C(10)-S(1)  | 126,05(11) |                   |            |

**Tabla A25.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **2h**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>2h</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 426,3   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1   |
| <b>a/Å</b>   | 7,4853(3)   |
| <b>b/Å</b>   | 11,0444(4)  |
| <b>c/Å</b>   | 12,3374(5)  |
| <b>α/°</b>   | 71,5400(10)   |
| <b>β/°</b>   | 81,7720(10)   |
| <b>γ/°</b>   | 81,2900(10)   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 951,36(6)   |
| <b>Z</b>   | 2   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,488   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,925   |
| <b>F(000)</b>  | 444   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,3 × 0,29 × 0,21   |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,392 a 56,534  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16                            |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 38900   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 4685 [Rint = 0,0357, Rsigma = 0,0224]                             |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 4685/0/250  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,066   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R1 = 0,0285, wR2 = 0,0817   |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R1 = 0,0307, wR2 = 0,0837   |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,22/-0,32  |

**Tabla A26.** Longitudes de enlace [Å] para **2h**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(15) | 2,0271(18) | C(8)-C(9)   | 1,394(2)   |
| Fe(1)-C(10) | 1,9982(13) | C(15)-C(16) | 1,372(3)   |
| Fe(1)-C(18) | 2,015(2)   | C(15)-C(19) | 1,389(4)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,0457(16) | C(7)-C(6)   | 1,378(3)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,0287(15) | C(10)-C(11) | 1,4321(18) |
| Fe(1)-C(14) | 2,0315(14) | C(10)-C(14) | 1,426(2)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,0439(15) | C(18)-C(19) | 1,406(5)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,0378(17) | C(18)-C(17) | 1,394(5)   |
| Fe(1)-C(19) | 2,014(2)   | C(13)-C(14) | 1,412(2)   |
| Fe(1)-C(17) | 2,0330(19) | C(13)-C(12) | 1,407(3)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4332(11) | C(11)-C(12) | 1,416(2)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4255(12) | C(2)-C(3)   | 1,5099(19) |
| S(1)-N(1)   | 1,6058(14) | C(1)-C(2)   | 1,501(3)   |
| S(1)-C(10)  | 1,7343(14) | C(3)-C(4)   | 1,474(2)   |
| O(3)-C(9)   | 1,3310(18) | C(16)-C(17) | 1,402(3)   |
| N(1)-C(1)   | 1,464(2)   | C(4)-C(5)   | 1,395(2)   |
| N(2)-C(2)   | 1,4511(19) | C(4)-C(9)   | 1,4174(19) |
| N(2)-C(3)   | 1,2785(19) | C(5)-C(6)   | 1,379(3)   |
| C(8)-C(7)   | 1,375(3)   |             |            |

**Tabla A27.** Ángulos de enlace [Å] para **2h**.

|                   | Ángulo/°   |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 124,70(9)  | C1-N(1)-S(1)      | 120,97(12) |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 157,02(9)  | C(3)-N(2)-C(2)    | 122,01(13) |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 107,21(8)  | C(7)-C(8)-C(9)    | 120,56(16) |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 161,04(9)  | C(16)-C(15)-Fe(1) | 70,69(11)  |
| C(15)-Fe(1)-C(16) | 39,46(9)   | C(16)-C(15)-C(19) | 108,4(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(17) | 67,22(10)  | C(19)-C(15)-Fe(1) | 69,40(12)  |
| C(10)-Fe(1)-C(15) | 121,05(8)  | C(8)-C(7)-C(6)    | 120,75(17) |
| C(10)-Fe(1)-C(18) | 162,17(15) | S(1)-C(10)-Fe(1)  | 125,59(7)  |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 68,66(6)   | C(11)-C(10)-Fe(1) | 70,31(8)   |
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 41,65(5)   | C(11)-C(10)-S(1)  | 126,23(11) |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 41,44(6)   | C(14)-C(10)-Fe(1) | 70,53(8)   |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 68,81(6)   | C(14)-C(10)-S(1)  | 125,10(11) |
| C(10)-Fe(1)-C(16) | 108,56(7)  | C(14)-C(10)-C(11) | 108,66(13) |

|                    |            |                   |            |
|--------------------|------------|-------------------|------------|
| C(10)-Fe(1)- C(19) | 155,60(13) | C(19)-C(18)-Fe(1) | 69,57(14)  |
| C(10)-Fe(1)- C(17) | 125,82(11) | C(17)-C(18)-Fe(1) | 70,57(13)  |
| C(18)-Fe(1)- C(15) | 68,16(12)  | C(17)-C(18)-C(19) | 107,0(2)   |
| C(18)-Fe(1)- C(13) | 120,51(12) | C(14)-C(13)-Fe(1) | 69,20(9)   |
| C(18)-Fe(1)- C(11) | 124,24(13) | C(12)-C(13)-Fe(1) | 69,80(9)   |
| C(18)-Fe(1)- C(14) | 155,04(15) | C(12)-C(13)-C(14) | 108,90(15) |
| C(18)-Fe(1)- C(12) | 107,46(9)  | C(10)-C(11)-Fe(1) | 68,03(8)   |
| C(18)-Fe(1)- C(16) | 67,92(11)  | C(12)-C(11)-Fe(1) | 70,23(9)   |
| C(18)-Fe(1)- C(17) | 40,29(13)  | C(12)-C(11)-C(10) | 106,64(14) |
| C(11)-Fe(1)- C(13) | 68,60(7)   | N(1)-C(1)-C(2)    | 110,37(13) |
| C(11)-Fe(1)- C(14) | 69,76(6)   | C(10)-C(14)-Fe(1) | 68,03(8)   |
| C(11)-Fe(1)- C(12) | 40,69(7)   | C(13)-C(14)-Fe(1) | 70,27(9)   |
| C(11)-Fe(1)- C(16) | 122,60(8)  | C(13)-C(14)-C(10) | 106,95(14) |
| C(11)-Fe(1)- C(17) | 108,49(9)  | N(2)-C(2)-C(1)    | 109,88(14) |
| C(14)-Fe(1)- C(13) | 40,53(7)   | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,94(9)   |
| C(14)-Fe(1)- C(12) | 68,51(7)   | C(13)-C(12)-C(11) | 108,84(14) |
| C(14)-Fe(1)- C(16) | 125,04(8)  | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,08(8)   |
| C(14)-Fe(1)- C(17) | 162,53(10) | N(2)-C(3)-C(2)0   | 123,33(15) |
| C(12)-Fe(1)- C(13) | 40,25(8)   | N(2)-C(3)-C(4)    | 116,98(12) |
| C(16)-Fe(1)- C(13) | 161,11(9)  | C(4)-C(3)-C(2)0   | 119,69(14) |
| C(16)-Fe(1)- C(15) | 157,82(9)  | C(15)-C(16)-Fe(1) | 69,85(11)  |
| C(19)-Fe(1)- C(18) | 40,21(11)  | C(15)-C(16)-C(17) | 108,2(2)   |
| C(19)-Fe(1)- C(13) | 40,85(14)  | C(17)-C(16)-Fe(1) | 69,67(11)  |
| C(19)-Fe(1)- C(13) | 107,22(10) | C(5)-C(4)-C(3)    | 121,58(13) |
| C(19)-Fe(1)- C(11) | 161,26(12) | C(5)-C(4)-C(9)    | 117,81(14) |
| C(19)-Fe(1)- C(14) | 119,73(13) | C(9)-C(4)-C(3)    | 120,60(13) |
| C(19)-Fe(1)- C(12) | 124,52(10) | C(15)-C(19)-Fe(1) | 70,39(12)  |
| C(19)-Fe(1)- C(16) | 67,13(10)  | C(15)-C(19)-C(18) | 108,2(3)   |
| C(19)-Fe(1)- C(17) | 67,55(13)  | C(18)-C(19)Fe(1)  | 69,59(14)  |
| C(17)-Fe(1)- C(13) | 156,30(10) | C(6)-C(5)-C(4)    | 121,99(16) |
| C(17)-Fe(1)- C(12) | 122,20(9)  | C(18)-C(17)-Fe(1) | 69,15(13)  |
| C(17)-Fe(1)- C(16) | 40,29(9)   | C(18)-C(17)C(16)  | 108,1(3)   |
| O(2)-S(1)- N(1)    | 105,63(7)  | C(16)-C(17)-Fe(1) | 70,04(11)  |
| O(2)-S(1)- C(10)   | 107,42(7)  | C(7)-C(6)-C(5)    | 119,29(17) |
| O(1)-S(1)- O(2)    | 119,72(8)  | O(3)-C(9)-C(8)    | 118,12(13) |
| O(1)-S(1)- N(1)    | 107,68(9)  | O(3)-C(9)-C(4)    | 122,31(13) |
| O(1)-S(1)- C(10)   | 107,98(7)  | C(8)-C(9)-C(4)    | 119,56(14) |
| N(1)-S(1)- C(10)   | 107,92(7)  |                   |            |



**Tabla A28.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1I**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1I</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 385,26  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 293,0   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1   |
| <b>a/Å</b>   | 8,2885(9)   |
| <b>b/Å</b>   | 9,8866(12)  |
| <b>c/Å</b>   | 11,0193(13)   |
| <b>α/°</b>   | 78,465(5)   |
| <b>β/°</b>   | 73,291(5)   |
| <b>γ/°</b>   | 88,895(5)   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 846,68(17)  |
| <b>Z</b>   | 2   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,511   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,538   |
| <b>F(000)</b>  | 400,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,45 × 0,18 × 0,01  |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56087)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,052 a 55,036  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18                          |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 33873   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 7749 [R <sub>int</sub> = 0,0457, R <sub>sigma</sub> = 0,0421]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 7749/0/217  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,015   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0421, wR <sub>2</sub> = 0,1013                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0748, wR <sub>2</sub> = 0,1167                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,67/-0,57  |

**Tabla A29.** Longitudes de enlace [Å] para **11**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(12) | 2,0336(16) | C(12)-C(8)  | 1,4233(19) |
| Fe(1)-C(9)  | 2,0439(15) | C(12)-C(11) | 1,420(2)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,0065(14) | C(9)-C(8)   | 1,430(2)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,0475(17) | C(9)-C(10)  | 1,415(2)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,0486(17) | C(3)-C(4)   | 1,435(3)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,0398(18) | C(3)-N(2)   | 1,258(2)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,047(2)   | C(4)-C(5)   | 1,374(3)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,030(2)   | N(2)-C(2)   | 1,449(2)   |
| Fe(1)-C(17) | 2,0303(18) | C(1)-C(2)   | 1,517(3)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,040(2)   | C(11)-C(10) | 1,413(2)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4289(12) | C(16)-C(15) | 1,395(3)   |
| S(1)-N(1)   | 1,6256(13) | C(16)-C(17) | 1,405(3)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4365(12) | C(6)-C(7)   | 1,367(3)   |
| S(1)-C(8)   | 1,7346(15) | C(6)-C(5)   | 1,398(3)   |
| N(1)-C(1)   | 1,468(2)   | C(15)-C(14) | 1,398(3)   |
| N(3)-C(4)   | 1,359(2)   | C(13)-C(17) | 1,414(4)   |
| N(3)-C(7)   | 1,354(3)   | C(13)-C(14) | 1,397(4)   |

**Tabla A30.** Ángulos de enlace [°] para **11**.

|                   | Ángulo/°  |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|-----------|-------------------|------------|
| C(12)-Fe(1)-C(9)  | 69,41(6)  | N(1)-S(1)-C(8)    | 106,74(7)  |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 40,73(7)  | O(2)-S(1)-N(1)    | 105,58(7)  |
| C(12)-Fe(1)-C(10) | 68,62(7)  | O(2)-S(1)-C(8)    | 108,63(7)  |
| C(12)-Fe(1)-C(16) | 148,72(8) | C(1)-N(1)-S(1)    | 117,13(12) |
| C(12)-Fe(1)-C(15) | 169,45(8) | C(7)-N(3)-C(4)    | 110,01(16) |
| C(12)-Fe(1)-C(14) | 130,56(9) | C(8)-C(12)-Fe(1)  | 68,35(9)   |
| C(9)-Fe(1)-C(11)  | 68,36(6)  | C(11)-C(12)-Fe(1) | 70,16(10)  |
| C(9)-Fe(1)-C(10)  | 40,45(6)  | C(11)-C(12)-C(8)  | 106,89(14) |
| C(9)-Fe(1)-C(15)  | 109,90(8) | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 67,92(8)   |
| C(8)-Fe(1)-C(12)  | 41,25(6)  | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,96(9)   |
| C(8)-Fe(1)-C(9)   | 41,35(6)  | C(10)-C(9)-C(8)   | 106,85(13) |
| C(8)-Fe(1)-C(11)  | 68,58(6)  | S(1)-C(8)-Fe(1)   | 126,66(8)  |
| C(8)-Fe(1)-C(10)  | 68,58(6)  | C(12)-C(8)-Fe(1)  | 70,40(8)   |
| C(8)-Fe(1)-C(16)  | 168,26(8) | C(12)-C(8)-S(1)   | 124,74(12) |
| C(8)-Fe(1)-C(15)  | 131,44(8) | C(12)-C(8)-C(9)   | 108,87(13) |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(8)-Fe(1)-C(13)  | 118,71(8)  | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 70,73(8)   |
| C(8)-Fe(1)-C(17)  | 150,86(8)  | C(9)-C(8)-S(1)    | 126,35(11) |
| C(8)-Fe(1)-C(14)  | 110,90(8)  | N(2)-C(3)-C(4)    | 121,70(17) |
| C(11)-Fe(1)-C(10) | 40,36(7)   | N(3)-C(4)-C(3)    | 121,61(15) |
| C(16)-Fe(1)-C(9)  | 128,46(8)  | N(3)-C(4)-C(5)    | 106,98(18) |
| C(16)-Fe(1)-C(11) | 115,76(8)  | C(5)-C(4)-C(3)    | 131,40(18) |
| C(16)-Fe(1)-C(10) | 107,11(8)  | C(3)-N(2)-C(2)    | 119,02(16) |
| C(16)-Fe(1)-C(15) | 39,92(9)   | N(1)-C(1)-C(2)    | 108,51(16) |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 149,55(8)  | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,11(9)   |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 118,14(9)  | C(10)-C(11)-Fe(1) | 69,86(10)  |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 107,93(8)  | C(10)-C(11)-C(12) | 108,62(14) |
| C(13)-Fe(1)-C(9)  | 152,90(10) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 69,60(9)   |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 128,13(10) | C(11)-C(10)-Fe(1) | 69,78(10)  |
| C(13)-Fe(1)-C(10) | 165,60(10) | C(11)-C(10)-C(9)  | 108,76(14) |
| C(13)-Fe(1)-C(16) | 68,13(9)   | N(2)-C(2)-C(1)    | 108,42(14) |
| C(13)-Fe(1)-C(15) | 67,60(10)  | C(15)-C(16)-Fe(1) | 70,31(11)  |
| C(13)-Fe(1)-C(17) | 40,77(11)  | C(15)-C(16)-C(17) | 107,9(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(14) | 40,15(11)  | C(17)-C(16)-Fe(1) | 69,43(11)  |
| C(17)-Fe(1)-C(12) | 115,96(8)  | C(7)-C(6)-C(5)    | 107,08(19) |
| C(17)-Fe(1)-C(9)  | 165,49(9)  | N(3)-C(7)-C(6)    | 108,0(2)   |
| C(17)-Fe(1)-C(11) | 106,26(8)  | C(16)-C(15)-Fe(1) | 69,76(12)  |
| C(17)-Fe(1)-C(10) | 126,97(9)  | C(16)-C(15)-C(14) | 108,3(2)   |
| C(17)-Fe(1)-C(16) | 40,40(9)   | C(14)-C(15)-Fe(1) | 69,70(13)  |
| C(17)-Fe(1)-C(15) | 67,45(10)  | C(17)-C(13)-Fe(1) | 69,63(12)  |
| C(17)-Fe(1)-C(14) | 67,67(10)  | C(14)-C(13)-Fe(1) | 70,30(12)  |
| C(14)-Fe(1)-C(9)  | 120,22(9)  | C(14)-C(13)-C(17) | 107,5(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 167,32(10) | C(4)-C(5)-C(6)    | 107,90(18) |
| C(14)-Fe(1)-C(10) | 152,15(10) | C(16)-C(17)-Fe(1) | 70,17(11)  |
| C(14)-Fe(1)-C(16) | 67,45(9)   | C(16)-C(17)-C(13) | 107,9(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(15) | 40,02(10)  | C(13)-C(17)-Fe(1) | 69,60(11)  |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 107,89(8)  | C(15)-C(14)-Fe(1) | 70,27(12)  |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 119,22(8)  | C(13)-C(14)-Fe(1) | 69,55(13)  |
| O(1)-S(1)-C(8)    | 108,15(7)  | C(13)-C(14)-C(15) | 108,5(2)   |

**Tabla A31.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1n**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1n</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 369,22  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /c  |
| <b>a/Å</b>   | 11,6643(10)   |
| <b>b/Å</b>   | 15,4252(13)   |
| <b>c/Å</b>   | 8,8343(7)   |
| <b>α/°</b>   | 90  |
| <b>β/°</b>   | 99,517(2)   |
| <b>γ/°</b>   | 90  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1567,6(2)   |
| <b>Z</b>   | 4   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,564   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,107   |
| <b>F(000)</b>  | 760,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,25 × 0,24 × 0,22  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,416 a 56,66   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -15 ≤ h ≤ 15, -20 ≤ k ≤ 20, -11 ≤ l ≤ 11                          |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 65811   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 3899 [R <sub>int</sub> = 0,0428, R <sub>sigma</sub> = 0,0177]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 3899/0/188  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,043   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0503, wR <sub>2</sub> = 0,1376                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0534, wR <sub>2</sub> = 0,1414                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 1,27/-0,73  |

**Tabla A32.** Longitudes de enlace [Å] para **1n**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(9)  | 1,998(2)   | N(3)-C(8)   | 1,333(5)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,035(2)   | C(3)-C(4)   | 1,459(4)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,056(3)   | C(4)-C(5)   | 1,375(4)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,049(3)   | C(5)-C(6)   | 1,380(5)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,027(3)   | C(6)-C(7)   | 1,362(5)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,043(4)   | C(7)-C(8)   | 1,360(6)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,014(4)   | C(9)-C(10)  | 1,429(3)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,024(4)   | C(9)-C(13)  | 1,432(4)   |
| Fe(1)-C(17) | 2,048(4)   | C(10)-C(11) | 1,410(4)   |
| Fe(1)-C(18) | 2,049(4)   | C(11)-C(12) | 1,415(5)   |
| S(1)-O(1)   | 1,424(2)   | C(12)-C(13) | 1,409(4)   |
| S(1)-N(1)   | 1,639(2)   | C(14)-C(15) | 1,409(6)   |
| S(1)-O(2)   | 1,434(2)   | C(14)-C(18) | 1,405(6)   |
| S(1)-C(9)   | 1,723(2)   | C(15)-C(16) | 1,444(6)   |
| N(1)-N(2)   | 1,389(3)   | C(16)-C(17) | 1,378(6)   |
| N(2)-C(3)   | 1,275(3)   | C(17)-C(18) | 1,392(6)   |
| N(3)-C(4)   | 1,346(4)   |             |            |

**Tabla A33.** Ángulos de enlace [°] para **1n**.

|                   | Ángulo/°   |                 | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-----------------|------------|
| C(9)-Fe(1)-C(10)  | 41,47(9)   | N(1)-S(1)-C(9)  | 108,15(12) |
| C(9)-Fe(1)-C(11)  | 68,35(10)  | O(2)-S(1)-N(1)  | 107,10(13) |
| C(9)-Fe(1)-C(12)  | 68,52(11)  | O(2)-S(1)-C(9)  | 107,52(13) |
| C(9)-Fe(1)-C(13)  | 41,66(10)  | N(2)-N(1)-S(1)  | 118,14(18) |
| C(9)-Fe(1)-C(14)  | 128,02(15) | C(3)-N(2)-N(1)  | 114,3(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(15)  | 108,37(14) | C(8)-N(3)-C(4)  | 117,7(3)   |
| C(9)-Fe(1)-C(16)  | 120,26(14) | N(2)-C(3)-C(4)  | 121,7(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(17)  | 153,32(14) | N(3)-C(4)-C(3)  | 113,8(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(18)  | 165,66(14) | N(3)-C(4)-C(5)  | 122,0(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 40,33(11)  | C(5)-C(4)-C(3)  | 124,2(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 68,48(12)  | C(4)-C(5)-C(6)  | 118,3(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 167,24(15) | C(7)-C(6)-C(5)  | 120,1(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(17) | 118,71(14) | C(8)-C(7)-C(6)  | 118,1(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(18) | 151,55(15) | N(3)-C(8)-C(7)  | 123,8(3)   |
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 40,32(14)  | S(1)-C(9)-Fe(1) | 123,03(12) |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(12)-Fe(1)-C(18) | 107,83(16) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 70,65(13)  |
| C(13)-Fe(1)-C(10) | 69,88(11)  | C(10)-C(9)-S(1)   | 124,53(19) |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 68,47(12)  | C(10)-C(9)-C(13)  | 108,9(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,45(12)  | C(13)-C(9)-Fe(1)  | 70,24(14)  |
| C(13)-Fe(1)-C(14) | 106,64(15) | C(13)-C(9)-S(1)   | 126,5(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(17) | 164,02(16) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 67,88(13)  |
| C(13)-Fe(1)-C(18) | 126,69(14) | C(11)-C(10)-Fe(1) | 70,63(16)  |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 150,98(16) | C(11)-C(10)-C(9)  | 106,7(2)   |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 117,36(15) | C(10)-C(11)-Fe(1) | 69,04(15)  |
| C(14)-Fe(1)-C(17) | 67,91(17)  | C(10)-C(11)-C(12) | 108,9(3)   |
| C(14)-Fe(1)-C(18) | 40,15(17)  | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,58(17)  |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 129,23(14) | C(11)-C(12)-Fe(1) | 70,10(17)  |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 167,32(15) | C(13)-C(12)-Fe(1) | 68,93(16)  |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 151,24(16) | C(13)-C(12)-C(11) | 108,9(3)   |
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 117,85(15) | C(9)-C(13)-Fe(1)  | 68,10(13)  |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 40,63(17)  | C(12)-C(13)-Fe(1) | 70,62(16)  |
| C(15)-Fe(1)-C(16) | 41,91(17)  | C(12)-C(13)-C(9)  | 106,7(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(17) | 68,54(18)  | C(15)-C(14)-Fe(1) | 68,6(2)    |
| C(15)-Fe(1)-C(18) | 67,73(18)  | C(18)-C(14)-Fe(1) | 70,2(2)    |
| C(16)-Fe(1)-C(10) | 108,93(14) | C(18)-C(14)-C(15) | 107,2(4)   |
| C(16)-Fe(1)-C(11) | 128,15(16) | C(14)-C(15)-Fe(1) | 70,8(3)    |
| C(16)-Fe(1)-C(12) | 164,69(16) | C(14)-C(15)-C(16) | 106,9(4)   |
| C(16)-Fe(1)-C(13) | 154,27(16) | C(16)-C(15)-Fe(1) | 69,4(2)    |
| C(16)-Fe(1)-C(14) | 68,56(16)  | C(15)-C(16)-Fe(1) | 68,7(2)    |
| C(16)-Fe(1)-C(17) | 39,54(18)  | C(17)-C(16)-Fe(1) | 71,2(2)    |
| C(16)-Fe(1)-C(18) | 66,80(17)  | C(17)-C(16)-C(15) | 108,3(4)   |
| C(17)-Fe(1)-C(11) | 108,53(16) | C(16)-C(17)-Fe(1) | 69,3(2)    |
| C(17)-Fe(1)-C(12) | 127,30(17) | C(16)-C(17)-C(18) | 108,1(4)   |
| C(17)-Fe(1)-C(18) | 39,72(16)  | C(18)-C(17)-Fe(1) | 70,2(2)    |
| C(18)-Fe(1)-C(11) | 118,50(16) | C(14)-C(18)-Fe(1) | 69,7(2)    |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 103,38(13) | C(17)-C(18)-Fe(1) | 70,1(2)    |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 120,39(15) | C(17)-C(18)-C(14) | 109,6(4)   |
| O(1)-S(1)-C(9)    | 109,70(12) |                   |            |

**Tabla A34.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **2n**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>2n</b>   |
|--|---|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 383,24  |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15  |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1   |
| <b>a/Å</b>   | 7,7435(2)   |
| <b>b/Å</b>   | 10,3428(3)  |
| <b>c/Å</b>   | 11,7765(3)  |
| <b>α/°</b>   | 114,1900(10)  |
| <b>β/°</b>   | 104,5160(10)  |
| <b>γ/°</b>   | 92,0330(10)   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 822,63(4)   |
| <b>Z</b>   | 2   |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,547   |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,058   |
| <b>F(000)</b>  | 396,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,33 × 0,25 × 0,19  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)  |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,372 a 56,63   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -10 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15                          |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 21832   |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 4094 [R <sub>int</sub> = 0,0242, R <sub>sigma</sub> = 0,0209]     |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 4094/0/222  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,051   |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0230, wR <sub>2</sub> = 0,0638                 |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0245, wR <sub>2</sub> = 0,0648                 |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,28/-0,31  |

**Tabla A35.** Longitudes de enlace [Å] para **2n**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(9)  | 2,0042(11) | N(3)-C(8)   | 1,341(2)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,0346(11) | C(3)-C(4)   | 1,4876(18) |
| Fe(1)-C(11) | 2,0473(12) | C(3)-C(19)  | 1,5005(18) |
| Fe(1)-C(12) | 2,0506(12) | C(4)-C(5)   | 1,387(2)   |
| Fe(1)-C(13) | 2,0416(11) | C(5)-C(6)   | 1,381(2)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,0392(15) | C(6)-C(7)   | 1,377(3)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,0330(15) | C(7)-C(8)   | 1,374(3)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,0405(15) | C(9)-C(10)  | 1,4300(15) |
| Fe(1)-C(17) | 2,0392(14) | C(9)-C(13)  | 1,4334(15) |
| Fe(1)-C(18) | 2,0389(14) | C(10)-C(11) | 1,4204(17) |
| S(1)-O(1)   | 1,4230(9)  | C(11)-C(12) | 1,4226(18) |
| S(1)-N(1)   | 1,6546(11) | C(12)-C(13) | 1,4180(16) |
| S(1)-O(2)   | 1,4407(9)  | C(14)-C(15) | 1,402(3)   |
| S(1)-C(9)   | 1,7273(11) | C(14)-C(18) | 1,403(3)   |
| N(1)-N(2)   | 1,3987(14) | C(15)-C(16) | 1,423(3)   |
| N(2)-C(3)   | 1,2808(17) | C(16)-C(17) | 1,395(3)   |
| N(3)-C(4)   | 1,3340(18) | C(17)-C(18) | 1,415(2)   |

**Tabla A 36.** Ángulos de enlace [Å] para **2n**.

|                   | Ángulo/°  |                 | Ángulo/°   |
|-------------------|-----------|-----------------|------------|
| C(9)-Fe(1)-C(10)  | 41,47(4)  | O(2)-S(1)-N(1)  | 103,33(5)  |
| C(9)-Fe(1)-C(11)  | 68,72(5)  | O(2)-S(1)-C(9)  | 109,49(5)  |
| C(9)-Fe(1)-C(12)  | 68,65(5)  | N(2)-N(1)-S(1)  | 112,03(8)  |
| C(9)-Fe(1)-C(13)  | 41,49(4)  | C(3)-N(2)-N(1)  | 116,49(10) |
| C(9)-Fe(1)-C(14)  | 125,81(6) | C(4)-N(3)-C(8)  | 117,28(16) |
| C(9)-Fe(1)-C(15)  | 109,04(7) | N(2)-C(3)-C(4)  | 115,15(11) |
| C(9)-Fe(1)-C(16)  | 122,17(7) | N(2)-C(3)-C(19) | 125,43(12) |
| C(9)-Fe(1)-C(17)  | 156,44(6) | C(4)-C(3)-C(19) | 119,42(12) |
| C(9)-Fe(1)-C(18)  | 161,91(6) | N(3)-C(4)-C(3)  | 116,13(13) |
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 40,72(5)  | N(3)-C(4)-C(5)  | 122,51(14) |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 68,86(5)  | C(5)-C(4)-C(3)  | 121,35(12) |
| C(10)-Fe(1)-C(13) | 69,87(5)  | C(6)-C(5)-C(4)  | 119,07(15) |
| C(10)-Fe(1)-C(14) | 162,21(7) | C(7)-C(6)-C(5)  | 118,91(18) |
| C(10)-Fe(1)-C(16) | 106,44(6) | C(8)-C(7)-C(6)  | 118,24(16) |
| C(10)-Fe(1)-C(17) | 119,61(6) | N(3)-C(8)-C(7)  | 123,99(17) |



|                   |           |                   |            |
|-------------------|-----------|-------------------|------------|
| C(10)-Fe(1)-C(18) | 155,26(6) | S(1)-C(9)-Fe(1)   | 126,58(6)  |
| C(11)-Fe(1)-C(12) | 40,63(5)  | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 70,41(6)   |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 68,78(5)  | C(10)-C(9)-S(1)   | 125,24(9)  |
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,55(5)  | C(10)-C(9)-C(13)  | 109,21(10) |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 156,53(7) | C(13)-C(9)-Fe(1)  | 70,66(6)   |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 122,25(7) | C(13)-C(9)-S(1)   | 125,52(9)  |
| C(14)-Fe(1)-C(13) | 108,65(6) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 68,13(6)   |
| C(14)-Fe(1)-C(16) | 68,22(7)  | C(11)-C(10)-Fe(1) | 70,12(7)   |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 124,76(7) | C(11)-C(10)-C(9)  | 106,69(10) |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 160,55(7) | C(10)-C(11)-Fe(1) | 69,16(7)   |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 158,16(7) | C(10)-C(11)-C(12) | 108,67(10) |
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 123,21(7) | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,81(7)   |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 40,26(8)  | C(11)-C(12)-Fe(1) | 69,56(7)   |
| C(15)-Fe(1)-C(16) | 40,89(8)  | C(13)-C(12)-Fe(1) | 69,39(7)   |
| C(15)-Fe(1)-C(17) | 67,85(8)  | C(13)-C(12)-C(11) | 108,80(11) |
| C(15)-Fe(1)-C(18) | 67,70(8)  | C(9)-C(13)-Fe(1)  | 67,86(6)   |
| C(16)-Fe(1)-C(11) | 122,70(7) | C(12)-C(13)-Fe(1) | 70,07(7)   |
| C(16)-Fe(1)-C(12) | 159,07(7) | C(12)-C(13)-C(9)  | 106,63(10) |
| C(16)-Fe(1)-C(13) | 158,91(7) | C(15)-C(14)-Fe(1) | 69,63(9)   |
| C(17)-Fe(1)-C(11) | 106,05(7) | C(15)-C(14)-C(18) | 107,96(16) |
| C(17)-Fe(1)-C(12) | 123,21(7) | C(18)-C(14)-Fe(1) | 69,88(9)   |
| C(17)-Fe(1)-C(13) | 160,02(7) | C(14)-C(15)-Fe(1) | 70,10(9)   |
| C(17)-Fe(1)-C(14) | 67,97(7)  | C(14)-C(15)-C(16) | 108,18(17) |
| C(17)-Fe(1)-C(16) | 40,00(8)  | C(16)-C(15)-Fe(1) | 69,84(9)   |
| C(18)-Fe(1)-C(11) | 120,53(7) | C(15)-C(16)-Fe(1) | 69,28(9)   |
| C(18)-Fe(1)-C(12) | 107,36(7) | C(17)-C(16)-Fe(1) | 69,95(9)   |
| C(18)-Fe(1)-C(13) | 124,11(6) | C(17)-C(16)-C(15) | 107,49(16) |
| C(18)-Fe(1)-C(14) | 40,23(8)  | C(16)-C(17)-Fe(1) | 70,05(9)   |
| C(18)-Fe(1)-C(16) | 67,90(8)  | C(16)-C(17)-C(18) | 108,34(16) |
| C(18)-Fe(1)-C(17) | 40,59(7)  | C(18)-C(17)-Fe(1) | 69,69(8)   |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 107,89(6) | C(14)-C(18)-Fe(1) | 69,89(9)   |
| O(1)-S(1)-O(2)    | 119,62(6) | C(14)-C(18)-C(17) | 108,03(17) |
| O(1)-S(1)-C(9)    | 109,36(6) | C(17)-C(18)-Fe(1) | 69,71(9)   |
| N(1)-S(1)-C(9)    | 106,23(6) |                   |            |

**Tabla A37.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **1o**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>1o</b>                                |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C18H19FeN3O2S                            |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 397,27                                   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15                                   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclínico                               |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1                                      |
| <b>a/Å</b>   | 7,3970(7)                                |
| <b>b/Å</b>   | 8,0458(6)                                |
| <b>c/Å</b>   | 16,8702(16)                              |
| <b>α/°</b>   | 92,682(3)                                |
| <b>β/°</b>   | 102,303(3)                               |
| <b>γ/°</b>   | 114,209(3)                               |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 884,50(14)                               |
| <b>Z</b>   | 2  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,492                                    |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 0,517                                    |
| <b>F(000)</b>  | 412,0                                    |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,74 × 0,63 × 0,17                       |
| <b>Radiación</b>   | AgKα (λ = 0,56086)                       |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,43 a 50,14                             |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -11 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 11, -25 ≤ l ≤ 22 |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 21038                                    |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 5394 [Rint = 0,0495, Rsigma = 0,0495]    |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 5394/0/226                               |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,011                                    |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R1 = 0,0465, wR2 = 0,1104                |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R1 = 0,0801, wR2 = 0,1278                |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,43/-0,51                               |

**Tabla A38.** Longitudes de enlace [Å] para **1o**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(13) | 2,032(2)   | N(3)-C(8)   | 1,332(4)   |
| Fe(1)-C(9)  | 1,998(2)   | C(4)-C(3)   | 1,472(3)   |
| Fe(1)-C(12) | 2,057(3)   | C(4)-C(5)   | 1,387(3)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,035(3)   | C(5)-C(6)   | 1,370(4)   |
| Fe(1)-C(11) | 2,059(3)   | C(13)-C(9)  | 1,428(3)   |
| Fe(1)-C(18) | 2,039(3)   | C(13)-C(12) | 1,411(4)   |
| Fe(1)-C(15) | 2,002(3)   | C(2)-C(1)   | 1,522(4)   |
| Fe(1)-C(16) | 2,030(4)   | C(8)-C(7)   | 1,368(5)   |
| Fe(1)-C(17) | 2,049(3)   | C(6)-C(7)   | 1,374(5)   |
| Fe(1)-C(14) | 2,012(3)   | C(9)-C(10)  | 1,421(3)   |
| S(1)-O(2)   | 1,431(2)   | C(12)-C(11) | 1,409(4)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4319(18) | C(10)-C(11) | 1,413(4)   |
| S(1)-N(1)   | 1,619(2)   | C(18)-C(17) | 1,327(6)   |
| S(1)-C(9)   | 1,749(2)   | C(18)-C(14) | 1,373(6)   |
| N(2)-C(3)   | 1,258(3)   | C(15)-C(16) | 1,394(8)   |
| N(2)-C(2)   | 1,457(3)   | C(15)-C(14) | 1,444(7)   |
| N(1)-C(1)   | 1,465(4)   | C(16)-C(17) | 1,318(7)   |
| N(3)-C(4)   | 1,339(3)   |             |            |

**Tabla A39.** Ángulos de enlace [Å] para **1o**.

|                   | Ángulo/°   |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(13)-Fe(1)-C(12) | 40,37(11)  | O(1)-S(1)-C(9)    | 107,28(12) |
| C(13)-Fe(1)-C(10) | 69,41(11)  | N(1)-S(1)-C(9)    | 106,79(11) |
| C(13)-Fe(1)-C(11) | 68,37(12)  | C(3)-N(2)-C(2)    | 118,2(2)   |
| C(13)-Fe(1)-C(18) | 107,61(14) | C(1)-N(1)-S(1)    | 118,92(18) |
| C(13)-Fe(1)-C(17) | 127,68(18) | C(8)-N(3)-C(4)    | 117,3(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(13)  | 41,50(9)   | N(3)-C(4)-C(3)    | 115,7(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(12)  | 68,28(10)  | N(3)-C(4)-C(5)    | 122,3(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(10)  | 41,24(10)  | C(5)-C(4)-C(3)    | 122,0(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(11)  | 68,44(10)  | N(2)-C(3)-C(4)    | 122,1(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(18)  | 126,91(15) | C(6)-C(5)-C(4)    | 118,9(3)   |
| C(9)-Fe(1)-C(15)  | 118,17(19) | C(9)-C(13)-Fe(1)  | 67,97(13)  |
| C(9)-Fe(1)-C(16)  | 154,6(2)   | C(12)-C(13)-Fe(1) | 70,78(15)  |
| C(9)-Fe(1)-C(17)  | 163,64(19) | C(12)-C(13)-C(9)  | 106,6(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(14)  | 105,91(14) | N(2)-C(2)-C(1)    | 109,7(2)   |

|                   |            |                   |            |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C(12)-Fe(1)-C(11) | 40,05(12)  | N(3)-C(8)-C(7)    | 124,1(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(12) | 67,98(12)  | C(5)-C(6)-C(7)    | 119,3(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(11) | 40,39(11)  | S(1)-C(9)-Fe(1)   | 124,34(13) |
| C(10)-Fe(1)-C(18) | 164,92(16) | C(13)-C(9)-Fe(1)  | 70,53(13)  |
| C(10)-Fe(1)-C(17) | 154,97(18) | C(13)-C(9)-S(1)   | 125,58(19) |
| C(18)-Fe(1)-C(12) | 119,96(14) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 70,78(14)  |
| C(18)-Fe(1)-C(11) | 153,56(15) | C(10)-C(9)-S(1)   | 125,67(19) |
| C(18)-Fe(1)-C(17) | 37,89(18)  | C(10)-C(9)-C(13)  | 108,7(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(13) | 152,3(3)   | C(13)-C(12)-Fe(1) | 68,85(14)  |
| C(15)-Fe(1)-C(12) | 166,0(3)   | C(11)-C(12)-Fe(1) | 70,03(16)  |
| C(15)-Fe(1)-C(10) | 107,94(14) | C(11)-C(12)-C(13) | 109,2(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(11) | 128,4(2)   | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 67,98(14)  |
| C(15)-Fe(1)-C(18) | 67,42(18)  | C(11)-C(10)-Fe(1) | 70,71(16)  |
| C(15)-Fe(1)-C(16) | 40,4(2)    | C(11)-C(10)-C(9)  | 107,2(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(17) | 66,02(19)  | N(1)-C(1)-C(2)    | 109,4(2)   |
| C(15)-Fe(1)-C(14) | 42,2(2)    | C(8)-C(7)-C(6)    | 118,2(3)   |
| C(16)-Fe(1)-C(13) | 163,8(2)   | C(12)-C(11)-Fe(1) | 69,92(16)  |
| C(16)-Fe(1)-C(12) | 129,25(19) | C(12)-C(11)-C(10) | 108,3(2)   |
| C(16)-Fe(1)-C(10) | 121,84(17) | C(10)-C(11)-Fe(1) | 68,90(16)  |
| C(16)-Fe(1)-C(11) | 111,63(17) | C(17)-C(18)-Fe(1) | 71,4(2)    |
| C(16)-Fe(1)-C(18) | 64,69(19)  | C(17)-C(18)-C(14) | 109,5(4)   |
| C(16)-Fe(1)-C(17) | 37,69(19)  | C(14)-C(18)-Fe(1) | 69,1(2)    |
| C(17)-Fe(1)-C(12) | 111,61(15) | C(16)-C(15)-Fe(1) | 70,9(2)    |
| C(17)-Fe(1)-C(11) | 122,79(16) | C(16)-C(15)-C(14) | 105,2(4)   |
| C(14)-Fe(1)-C(13) | 116,27(17) | C(14)-C(15)-Fe(1) | 69,3(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(12) | 151,0(2)   | C(15)-C(16)-Fe(1) | 68,7(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(10) | 127,35(17) | C(17)-C(16)-Fe(1) | 71,9(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(11) | 166,34(19) | C(17)-C(16)-C(15) | 108,9(5)   |
| C(14)-Fe(1)-C(18) | 39,60(18)  | C(18)-C(17)-Fe(1) | 70,7(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(16) | 67,8(2)    | C(16)-C(17)-Fe(1) | 70,4(2)    |
| C(14)-Fe(1)-C(17) | 65,76(18)  | C(16)-C(17)-C(18) | 110,8(4)   |
| O(2)-S(1)-O(1)    | 119,61(13) | C(18)-C(14)-Fe(1) | 71,3(2)    |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 106,26(13) | C(18)-C(14)-C(15) | 105,5(4)   |
| O(2)-S(1)-C(9)    | 108,82(12) | C(15)-C(14)-Fe(1) | 68,5(2)    |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 107,43(12) |                   |            |

**Tabla A40.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **S1a**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>S1a</b>   |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 434,30   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | monoclínico  |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P2 <sub>1</sub> /c   |
| <b>a/Å</b>   | 19,4049(4)   |
| <b>b/Å</b>   | 9,7560(2)  |
| <b>c/Å</b>   | 9,7928(2)  |
| <b>α/°</b>   | 90   |
| <b>β/°</b>   | 99,0840(10)  |
| <b>γ/°</b>   | 90   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 1830,66(7)   |
| <b>Z</b>   | 4  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,576  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,077  |
| <b>F(000)</b>  | 896,0  |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,29 × 0,21 × 0,085  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,686 a 80,614   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -35 ≤ h ≤ 34, -17 ≤ k ≤ 17, -17 ≤ l ≤ 16                                       |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 94813  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 11486 [R <sub>int</sub> = 0,0579, R <sub>sigma</sub> = 0,0290]                 |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 11486/0/241  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,030  |
| <b>Índices R finales [I ≥ 2σ (I)]</b>                    | R <sub>1</sub> = 0,0479, wR <sub>2</sub> = 0,1345                              |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0754, wR <sub>2</sub> = 0,1539                              |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,98/-0,57   |

**Tabla A41.** Longitudes de enlace [Å] para **S1a**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(3)  | 2,038(2)   | N(1)-C(17)  | 1,4707(18) |
| Fe(1)-C(1)  | 2,0379(16) | C(3)-C(2)   | 1,425(2)   |
| Fe(1)-C(2)  | 2,0128(14) | C(3)-C(4)   | 1,426(4)   |
| Fe(1)-C(4)  | 2,042(2)   | C(1)-C(2)   | 1,424(2)   |
| Fe(1)-C(6)  | 2,046(2)   | C(1)-C(5)   | 1,417(3)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,018(2)   | C(4)-C(5)   | 1,389(4)   |
| Fe(1)-C(5)  | 2,041(2)   | C(15)-C(14) | 1,3914(18) |
| Fe(1)-C(7)  | 2,057(3)   | C(15)-C(16) | 1,385(2)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,046(3)   | C(6)-C(10)  | 1,421(5)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,025(2)   | C(6)-C(7)   | 1,362(4)   |
| S(2)-O(3)   | 1,4391(11) | C(17)-C(11) | 1,5064(19) |
| S(2)-O(4)   | 1,4315(10) | C(10)-C(9)  | 1,457(6)   |
| S(2)-N(2)   | 1,6068(12) | C(13)-C(14) | 1,3819(18) |
| S(2)-C(14)  | 1,7628(14) | C(13)-C(12) | 1,386(2)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4316(12) | C(11)-C(12) | 1,3895(19) |
| S(1)-O(1)   | 1,4283(12) | C(11)-C(16) | 1,3935(18) |
| S(1)-N(1)   | 1,6152(11) | C(7)-C(8)   | 1,374(4)   |
| S(1)-C(2)   | 1,7344(14) | C(8)-C(9)   | 1,358(5)   |

**Tabla A42.** Ángulos de enlace [Å] para **S1a**.

|                 | Ángulo/°   |                 | Ángulo/°   |
|-----------------|------------|-----------------|------------|
| C(3)-Fe(1)-C(4) | 40,93(11)  | O(2)-S(1)-N(1)  | 105,81(7)  |
| C(3)-Fe(1)-C(6) | 124,54(11) | O(2)-S(1)-C(2)  | 108,21(8)  |
| C(3)-Fe(1)-C(5) | 68,54(12)  | O(1)-S(1)-O(2)  | 119,78(9)  |
| C(3)-Fe(1)-C(7) | 159,37(10) | O(1)-S(1)-N(1)  | 106,65(7)  |
| C(3)-Fe(1)-C(8) | 159,97(11) | O(1)-S(1)-C(2)  | 108,39(7)  |
| C(1)-Fe(1)-C(3) | 69,28(9)   | N(1)-S(1)-C(2)  | 107,39(6)  |
| C(1)-Fe(1)-C(4) | 67,99(9)   | C(17)-N(1)-S(1) | 118,67(9)  |
| C(1)-Fe(1)-C(6) | 124,33(10) | C(2)-C(3)-Fe(1) | 68,45(10)  |
| C(1)-Fe(1)-C(5) | 40,65(7)   | C(2)-C(3)-C(4)  | 106,1(2)   |
| C(1)-Fe(1)-C(7) | 108,38(11) | C(4)-C(3)-Fe(1) | 69,67(15)  |
| C(1)-Fe(1)-C(8) | 120,72(12) | C(2)-C(1)-Fe(1) | 68,47(8)   |
| C(2)-Fe(1)-C(3) | 41,18(6)   | C(5)-C(1)-Fe(1) | 69,80(11)  |
| C(2)-Fe(1)-C(1) | 41,16(7)   | C(5)-C(1)-C(2)  | 106,94(19) |
| C(2)-Fe(1)-C(4) | 68,40(8)   | S(1)-C(2)-Fe(1) | 127,90(8)  |

|                  |            |                   |            |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| C(2)-Fe(1)-C(6)  | 109,61(8)  | C(3)-C(2)-Fe(1)   | 70,37(10)  |
| C(2)-Fe(1)-C(10) | 125,47(14) | C(3)-C(2)-S(1)    | 125,80(14) |
| C(2)-Fe(1)-C(5)  | 68,55(8)   | C(1)-C(2)-Fe(1)   | 70,36(9)   |
| C(2)-Fe(1)-C(7)  | 123,60(8)  | C(1)-C(2)-S(1)    | 125,29(11) |
| C(2)-Fe(1)-C(8)  | 157,09(11) | C(1)-C(2)-C(3)    | 108,82(16) |
| C(2)-Fe(1)-C(9)  | 163,16(13) | C(3)-C(4)-Fe(1)   | 69,40(12)  |
| C(4)-Fe(1)-C(6)  | 160,31(13) | C(5)-C(4)-Fe(1)   | 70,09(15)  |
| C(4)-Fe(1)-C(7)  | 158,77(13) | C(5)-C(4)-C(3)    | 109,33(17) |
| C(4)-Fe(1)-C(8)  | 123,25(12) | C(16)-C(15)-C(14) | 119,50(12) |
| C(6)-Fe(1)-C(7)  | 38,76(11)  | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 68,44(16)  |
| C(10)-Fe(1)-C(3) | 108,66(12) | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 71,05(16)  |
| C(10)-Fe(1)-C(1) | 161,80(17) | C(7)-C(6)-C(10)   | 107,4(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(4) | 123,07(15) | N(1)-C(17)-C(11)  | 112,33(10) |
| C(10)-Fe(1)-C(6) | 40,94(16)  | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 70,62(14)  |
| C(10)-Fe(1)-C(5) | 156,84(17) | C(6)-C(10)-C(9)   | 106,1(3)   |
| C(10)-Fe(1)-C(7) | 66,79(14)  | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 69,14(16)  |
| C(10)-Fe(1)-C(8) | 67,51(16)  | C(14)-C(13)-C(12) | 119,21(13) |
| C(10)-Fe(1)-C(9) | 42,26(18)  | C(1)-C(5)-Fe(1)   | 69,55(11)  |
| C(5)-Fe(1)-C(4)  | 39,78(13)  | C(4)-C(5)-Fe(1)   | 70,13(13)  |
| C(5)-Fe(1)-C(6)  | 159,37(13) | C(4)-C(5)-C(1)    | 108,8(2)   |
| C(5)-Fe(1)-C(7)  | 123,88(13) | C(12)-C(11)-C(17) | 119,79(11) |
| C(5)-Fe(1)-C(8)  | 106,81(13) | C(12)-C(11)-C(16) | 118,80(13) |
| C(8)-Fe(1)-C(6)  | 66,41(12)  | C(16)-C(11)-C(17) | 121,36(12) |
| C(8)-Fe(1)-C(7)  | 39,11(11)  | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 70,19(16)  |
| C(9)-Fe(1)-C(3)  | 124,88(12) | C(6)-C(7)-C(8)    | 110,0(3)   |
| C(9)-Fe(1)-C(1)  | 153,87(14) | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,01(18)  |
| C(9)-Fe(1)-C(4)  | 107,09(12) | C(15)-C(14)-S(2)  | 119,02(10) |
| C(9)-Fe(1)-C(6)  | 68,82(14)  | C(13)-C(14)-S(2)  | 120,29(10) |
| C(9)-Fe(1)-C(5)  | 119,11(14) | C(13)-C(14)-C(15) | 120,69(13) |
| C(9)-Fe(1)-C(7)  | 66,39(13)  | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 70,88(15)  |
| C(9)-Fe(1)-C(8)  | 38,95(14)  | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,67(17)  |
| O(3)-S(2)-N(2)   | 106,14(7)  | C(9)-C(8)-C(7)    | 109,8(3)   |
| O(3)-S(2)-C(14)  | 107,45(7)  | C(13)-C(12)-C(11) | 121,18(12) |
| O(4)-S(2)-O(3)   | 118,69(7)  | C(15)-C(16)-C(11) | 120,62(13) |
| O(4)-S(2)-N(2)   | 108,45(7)  | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 68,60(14)  |
| O(4)-S(2)-C(14)  | 107,51(6)  | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 71,37(15)  |
| N(2)-S(2)-C(14)  | 108,22(6)  | C(8)-C(9)-C(10)   | 106,6(3)   |

**Tabla A43.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **S2a**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>S2a</b>   |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 448,33   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | ortorrómbico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | Pbca   |
| <b>a/Å</b>   | 15,3731(4)   |
| <b>b/Å</b>   | 10,3628(3)   |
| <b>c/Å</b>   | 23,3029(6)   |
| <b>α/°</b>   | 90   |
| <b>β/°</b>   | 90   |
| <b>γ/°</b>   | 90   |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 3712,35(17)  |
| <b>Z</b>   | 8  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>                   | 1,604  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,065  |
| <b>F(000)</b>  | 1856,0   |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,1 × 0,082 × 0,019  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 4,386 a 59,152   |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -21 ≤ h ≤ 21, -14 ≤ k ≤ 8, -32 ≤ l ≤ 32  |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 36443  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 5204 [R <sub>int</sub> = 0,0707, R <sub>sigma</sub> = 0,0427]                  |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 5204/0/256   |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,029  |
| <b>Índices R finales [I&gt;=2σ (I)]</b>                  | R <sub>1</sub> = 0,0420, wR <sub>2</sub> = 0,0949                              |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0735, wR <sub>2</sub> = 0,1098                              |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,47/-0,25   |



**Tabla A44.** Longitudes de enlace [Å] para **S2a**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Fe(1)-C(4)  | 2,041(3)   | C(14)-C(13) | 1,379(3)   |
| Fe(1)-C(10) | 2,017(3)   | C(14)-C(15) | 1,374(3)   |
| Fe(1)-C(9)  | 2,024(3)   | C(4)-C(5)   | 1,415(4)   |
| Fe(1)-C(1)  | 2,000(2)   | C(4)-C(3)   | 1,405(4)   |
| Fe(1)-C(5)  | 2,028(3)   | C(10)-C(9)  | 1,403(5)   |
| Fe(1)-C(7)  | 2,034(3)   | C(10)-C(6)  | 1,400(5)   |
| Fe(1)-C(8)  | 2,035(3)   | C(11)-C(18) | 1,513(3)   |
| Fe(1)-C(6)  | 2,020(3)   | C(11)-C(16) | 1,381(4)   |
| Fe(1)-C(2)  | 2,035(2)   | C(11)-C(12) | 1,380(4)   |
| Fe(1)-C(3)  | 2,033(3)   | C(9)-C(8)   | 1,402(5)   |
| S(1)-O(2)   | 1,4342(19) | C(1)-C(5)   | 1,426(3)   |
| S(1)-O(1)   | 1,4342(19) | C(1)-C(2)   | 1,422(3)   |
| S(1)-N(1)   | 1,620(2)   | C(13)-C(12) | 1,375(4)   |
| S(1)-C(1)   | 1,736(2)   | C(15)-C(16) | 1,389(4)   |
| S(2)-O(3)   | 1,421(2)   | C(7)-C(8)   | 1,383(5)   |
| S(2)-O(4)   | 1,424(2)   | C(7)-C(6)   | 1,386(4)   |
| S(2)-N(2)   | 1,601(3)   | C(18)-C(17) | 1,494(4)   |
| S(2)-C(14)  | 1,769(2)   | C(2)-C(3)   | 1,410(4)   |
| N(1)-C(17)  | 1,477(3)   |             |            |

**Tabla A45.** Ángulos de enlace [Å] para **S2a**.

|                  | Ángulo°    |                   | Ángulo°    |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| C(10)-Fe(1)-C(4) | 124,17(14) | O(3)-S(2)-N(2)    | 106,80(16) |
| C(10)-Fe(1)-C(9) | 40,62(14)  | O(3)-S(2)-(14)    | 107,71(12) |
| C(10)-Fe(1)-C(5) | 161,84(14) | O(4)-S(2)-N(2)    | 107,42(16) |
| C(10)-Fe(1)-C(7) | 67,59(13)  | O(4)-S(2)-C(14)   | 106,56(12) |
| C(10)-Fe(1)-C(8) | 67,90(13)  | N(2)-S(2)-C(14)   | 108,80(13) |
| C(10)-Fe(1)-C(6) | 40,57(14)  | C(17)-N(1)-S(1)   | 117,65(18) |
| C(10)-Fe(1)-C(2) | 118,35(13) | C(13)-C(14)-S(2)  | 119,13(19) |
| C(10)-Fe(1)-C(3) | 106,00(13) | C(15)-C(14)-S(2)  | 120,39(19) |
| C(9)-Fe(1)-C(4)  | 107,52(12) | C(15)-C(14)-C(13) | 120,5(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(5)  | 125,65(13) | C(5)-C(4)-Fe(1)   | 69,16(15)  |
| C(9)-Fe(1)-C(7)  | 67,45(13)  | C(3)-C(4)-Fe(1)   | 69,51(16)  |
| C(9)-Fe(1)-C(8)  | 40,40(14)  | C(3)-C(4)-C(5)    | 108,4(2)   |
| C(9)-Fe(1)-C(2)  | 153,44(14) | C(9)-C(10)-Fe(1)  | 69,94(17)  |

|                  |            |                   |            |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| C(9)-Fe(1)-C(3)  | 119,41(13) | C(6)-C(10)-Fe(1)  | 69,80(18)  |
| C(1)-Fe(1)-C(4)  | 68,72(10)  | C(6)-C(10)-C(9)   | 107,6(3)   |
| C(1)-Fe(1)-C(10) | 154,45(14) | C(16)-C(11)-C(18) | 122,4(2)   |
| C(1)-Fe(1)-C(9)  | 163,95(14) | C(12)-C(11)-C(18) | 119,0(2)   |
| C(1)-Fe(1)-C(5)  | 41,45(10)  | C(12)-C(11)-C(16) | 118,6(2)   |
| C(1)-Fe(1)-C(7)  | 109,55(12) | C(10)-C(9)-Fe(1)  | 69,44(17)  |
| C(1)-Fe(1)-C(8)  | 127,26(12) | C(8)-C(9)-Fe(1)   | 70,24(17)  |
| C(1)-Fe(1)-C(6)  | 120,61(12) | C(8)-C(9)-C(10)   | 107,6(3)   |
| C(1)-Fe(1)-C(2)  | 41,26(10)  | S(1)-C(1)-Fe(1)   | 124,66(13) |
| C(1)-Fe(1)-C(3)  | 68,53(10)  | C(5)-C(1)-Fe(1)   | 70,34(14)  |
| C(5)-Fe(1)-C(4)  | 40,70(10)  | C(5)-C(1)-S(1)    | 126,17(19) |
| C(5)-Fe(1)-C(7)  | 122,68(12) | C(2)-C(1)-Fe(1)   | 70,68(14)  |
| C(5)-Fe(1)-C(8)  | 109,40(12) | C(2)-C(1)-S(1)    | 124,94(19) |
| C(5)-Fe(1)-C(2)  | 69,52(11)  | C(2)-C(1)-C(5)    | 108,9(2)   |
| C(5)-Fe(1)-C(3)  | 68,54(12)  | C(4)-C(5)-Fe(1)   | 70,14(15)  |
| C(7)-Fe(1)-C(4)  | 157,09(14) | C(4)-C(5)-C(1)    | 106,8(2)   |
| C(7)-Fe(1)-C(8)  | 39,74(13)  | C(1)-C(5)-Fe(1)   | 68,21(14)  |
| C(7)-Fe(1)-C(2)  | 126,22(13) | C(12)-C(13)-C(14) | 119,5(2)   |
| C(8)-Fe(1)-C(4)  | 121,93(14) | C(14)-C(15)-C(16) | 119,4(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(4)  | 161,11(14) | C(8)-C(7)-Fe(1)   | 70,18(17)  |
| C(6)-Fe(1)-C(9)  | 68,03(13)  | C(8)-C(7)-C(6)    | 108,8(3)   |
| C(6)-Fe(1)-C(5)  | 156,65(13) | C(6)-C(7)-Fe(1)   | 69,45(17)  |
| C(6)-Fe(1)-C(7)  | 39,98(13)  | C(17)-C(18)-C(11) | 116,7(2)   |
| C(6)-Fe(1)-C(8)  | 67,43(13)  | C(9)-C(8)-Fe(1)   | 69,36(17)  |
| C(6)-Fe(1)-C(2)  | 106,73(13) | C(7)-C(8)-Fe(1)   | 70,08(17)  |
| C(6)-Fe(1)-C(3)  | 124,41(14) | C(7)-C(8)-C(9)    | 108,0(3)   |
| C(2)-Fe(1)-C(4)  | 68,55(12)  | C(11)-C(16)-C(15) | 120,8(2)   |
| C(2)-Fe(1)-C(8)  | 163,70(14) | C(10)-C(6)-Fe(1)  | 69,62(18)  |
| C(3)-Fe(1)-C(4)  | 40,34(13)  | C(7)-C(6)-Fe(1)   | 70,57(17)  |
| C(3)-Fe(1)-C(7)  | 162,05(15) | C(7)-C(6)-C(10)   | 108,0(3)   |
| C(3)-Fe(1)-C(8)  | 155,34(14) | C(1)-C(2)-Fe(1)   | 68,06(13)  |
| C(3)-Fe(1)-C(2)  | 40,56(11)  | C(3)-C(2)-Fe(1)   | 69,65(15)  |
| O(2)-S(1)-N(1)   | 106,33(12) | C(3)-C(2)-C(1)    | 106,6(2)   |
| O(2)-S(1)-C(1)   | 108,56(12) | C(4)-C(3)-Fe(1)   | 70,15(15)  |
| O(1)-S(1)-O(2)   | 119,70(13) | C(4)-C(3)-C(2)    | 109,3(2)   |
| O(1)-S(1)-N(1)   | 106,36(13) | C(2)-C(3)-Fe(1)   | 69,79(15)  |
| O(1)-S(1)-C(1)   | 107,70(11) | N(1)-C(17)-C(18)  | 112,1(2)   |
| N(1)-S(1)-C(1)   | 107,63(11) | C(13)-C(12)-C(11) | 121,3(2)   |
| O(3)-S(2)-O(4)   | 119,24(14) |                   |            |

**Tabla A46.** Refinamiento de estructura y datos de cristal para **S1b**.

| <b>Código de identificación</b>                          | <b>S1b</b>   |
|--|--|
| <b>Fórmula empírica</b>                                  | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> MnN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 452,33   |
| <b>Peso de la fórmula</b>                                | 296,15   |
| <b>Sistema cristalino</b>                                | triclinico   |
| <b>Grupo espacial</b>                                    | P-1  |
| <b>a/Å</b>   | 6,3351(2)  |
| <b>b/Å</b>   | 7,6430(2)  |
| <b>c/Å</b>   | 19,0119(4)   |
| <b>α/°</b>   | 96,4920(10)  |
| <b>β/°</b>   | 97,4120(10)  |
| <b>γ/°</b>   | 97,4210(10)  |
| <b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>                             | 897,29(4)  |
| <b>Z</b>   | 2  |
| <b>ρ<sub>calc</sub>g/cm<sup>3</sup></b>                  | 1,674  |
| <b>μ/mm<sup>-1</sup></b>                                 | 1,010  |
| <b>F(000)</b>  | 460,0  |
| <b>Tamaño cristal/mm<sup>3</sup></b>                     | 0,32 × 0,12 × 0,066  |
| <b>Radiación</b>   | MoKα (λ = 0,71073)   |
| <b>Rango de 2θ para la recopilación de datos /°</b>      | 5,422 a 80,61  |
| <b>Rangos índice</b>                                     | -11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -34 ≤ l ≤ 34                                       |
| <b>Reflexiones recogidas</b>                             | 95276  |
| <b>Reflexiones independientes</b>                        | 11243 [R <sub>int</sub> = 0,0581, R <sub>sigma</sub> = 0,0307]                 |
| <b>Datos/restricciones/parámetros</b>                    | 11243/0/256  |
| <b>Bondad de ajuste en F<sup>2</sup></b>                 | 1,025  |
| <b>Índices R finales [I] ≥ 2σ (I)]</b>                   | R <sub>1</sub> = 0,0392, wR <sub>2</sub> = 0,1078                              |
| <b>Índices R finales [todos los datos]</b>               | R <sub>1</sub> = 0,0555, wR <sub>2</sub> = 0,1208                              |
| <b>Mayor diferencia, pico/agujero / e Å<sup>-3</sup></b> | 0,60/-0,30   |

**Tabla A47.** Longitudes de enlace [Å] para **S1b**.

| Enlace      | Longitud/Å | Enlace      | Longitud/Å |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Mn(1)-C(19) | 1,7964(13) | O(7)-C(21)  | 1,138(2)   |
| Mn(1)-C(21) | 1,7959(16) | O(5)-C(19)  | 1,1465(16) |
| Mn(1)-C(2)  | 2,1406(11) | O(6)-C(20)  | 1,140(2)   |
| Mn(1)-C(1)  | 2,1002(9)  | N(1)-C(17)  | 1,4660(14) |
| Mn(1)-C(4)  | 2,1597(14) | C(17)-C(11) | 1,5103(14) |
| Mn(1)-C(5)  | 2,1329(11) | C(13)-C(14) | 1,3930(15) |
| Mn(1)-C(3)  | 2,1604(13) | C(13)-C(12) | 1,3859(16) |
| Mn(1)-C(20) | 1,7920(16) | C(2)-C(1)   | 1,4312(15) |
| S(1)-O(1)   | 1,4366(9)  | C(2)-C(3)   | 1,4089(19) |
| S(1)-O(2)   | 1,4302(9)  | C(1)-C(5)   | 1,4271(15) |
| S(1)-N(1)   | 1,6242(9)  | C(4)-C(5)   | 1,4072(18) |
| S(1)-C(1)   | 1,7377(10) | C(4)-C(3)   | 1,422(2)   |
| S(2)-O(4)   | 1,4337(9)  | C(15)-C(14) | 1,3816(15) |
| S(2)-O(3)   | 1,4396(9)  | C(15)-C(16) | 1,3909(16) |
| S(2)-N(2)   | 1,6080(10) | C(11)-C(16) | 1,3871(15) |
| S(2)-C(14)  | 1,7636(10) | C(11)-C(12) | 1,3943(15) |

**Tabla A48.** Ángulos de enlace [°] para **S1b**.

|                   | Ángulo/°  |                   | Ángulo/°   |
|-------------------|-----------|-------------------|------------|
| C(19)-Mn(1)-C(2)  | 124,86(6) | O(3)-S(2)-N(2)    | 107,03(6)  |
| C(19)-Mn(1)-C(1)  | 158,77(6) | O(3)-S(2)-C(14)   | 106,38(5)  |
| C(19)-Mn(1)-C(4)  | 96,36(6)  | N(2)-S(2)-C(14)   | 110,15(5)  |
| C(19)-Mn(1)-C(5)  | 129,19(6) | C(17)-N(1)-S(1)   | 117,72(7)  |
| C(19)-Mn(1)-C(3)  | 94,38(6)  | N(1)-C(17)-C(11)  | 111,27(8)  |
| C(21)-Mn(1)-C(19) | 92,48(7)  | C(12)-C(13)-C(14) | 118,96(10) |
| C(21)-Mn(1)-C(2)  | 90,36(6)  | O(5)-C(19)-Mn(1)  | 178,22(15) |
| C(21)-Mn(1)-C(1)  | 100,64(6) | O(7)-C(21)-Mn(1)  | 177,55(16) |
| C(21)-Mn(1)-C(4)  | 154,17(7) | C(1)-C(2)-Mn(1)   | 68,76(6)   |
| C(21)-Mn(1)-C(5)  | 138,27(6) | C(3)-C(2)-Mn(1)   | 71,64(7)   |
| C(21)-Mn(1)-C(3)  | 116,80(8) | C(3)-C(2)-C(1)    | 107,09(11) |
| C(2)-Mn(1)-C(4)   | 64,73(5)  | S(1)-C(1)-Mn(1)   | 125,29(6)  |
| C(2)-Mn(1)-C(3)   | 38,24(5)  | C(2)-C(1)-Mn(1)   | 71,81(6)   |
| C(1)-Mn(1)-C(2)   | 39,43(4)  | C(2)-C(1)-S(1)    | 126,29(8)  |
| C(1)-Mn(1)-C(4)   | 64,96(4)  | C(5)-C(1)-Mn(1)   | 71,54(6)   |
| C(1)-Mn(1)-C(5)   | 39,40(4)  | C(5)-C(1)-S(1)    | 125,38(8)  |

|                   |           |                   |            |
|-------------------|-----------|-------------------|------------|
| C(1)-Mn(1)-C(3)   | 64,83(5)  | C(5)-C(1)-C(2)    | 108,22(10) |
| C(4)-Mn(1)-C(3)   | 38,43(6)  | C(5)-C(4)-Mn(1)   | 69,84(7)   |
| C(5)-Mn(1)-C(2)   | 65,62(5)  | C(5)-C(4)-C(3)    | 108,19(11) |
| C(5)-Mn(1)-C(4)   | 38,27(5)  | C(3)-C(4)-Mn(1)   | 70,81(8)   |
| C(5)-Mn(1)-C(3)   | 64,52(5)  | C(1)-C(5)-Mn(1)   | 69,07(6)   |
| C(20)-Mn(1)-C(19) | 90,46(8)  | C(4)-C(5)-Mn(1)   | 71,90(7)   |
| C(20)-Mn(1)-C(21) | 92,12(10) | C(4)-C(5)-C(1)    | 107,67(11) |
| C(20)-Mn(1)-C(2)  | 144,45(7) | C(14)-C(15)-C(16) | 119,70(10) |
| C(20)-Mn(1)-C(1)  | 105,52(6) | C(13)-C(14)-S(2)  | 120,20(8)  |
| C(20)-Mn(1)-C(4)  | 111,97(8) | C(15)-C(14)-S(2)  | 119,15(8)  |
| C(20)-Mn(1)-C(5)  | 89,98(7)  | C(15)-C(14)-C(13) | 120,54(10) |
| C(20)-Mn(1)-C(3)  | 150,36(8) | C(2)-C(3)-Mn(1)   | 70,12(7)   |
| O(1)-S(1)-N(1)    | 105,73(5) | C(2)-C(3)-C(4)    | 108,81(11) |
| O(1)-S(1)-C(1)    | 107,60(5) | C(4)-C(3)-Mn(1)   | 70,76(8)   |
| O(2)-S(1)-O(1)    | 120,42(6) | C(16)-C(11)-C(17) | 123,10(9)  |
| O(2)-S(1)-N(1)    | 107,17(5) | C(16)-C(11)-C(12) | 118,59(10) |
| O(2)-S(1)-C(1)    | 108,09(6) | C(12)-C(11)-C(17) | 118,28(9)  |
| N(1)-S(1)-C(1)    | 107,17(5) | O(6)-C(20)-Mn(1)  | 178,9(2)   |
| O(4)-S(2)-O(3)    | 118,44(6) | C(11)-C(16)-C(15) | 120,79(10) |
| O(4)-S(2)-N(2)    | 107,20(6) | C(13)-C(12)-C(11) | 121,32(10) |
| O(4)-S(2)-C(14)   | 107,53(5) |                   |            |

**Tabla A49.** Datos de inhibición de hAC I, hAC II, hAC IX y hAC XII, bases de Schiff organometálicas derivadas de sulfonamidas utilizando AAZ como fármaco de control.

| Compuesto  | K <sub>i</sub> (nM) <sup>a</sup> |          |          |          |
|------------|----------------------------------|----------|----------|----------|
|            | hAC I                            | hAC II   | hAC IX   | hAC XII  |
| p1         | >100 000                         | >100 000 | 25640    | >100 000 |
| p2         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| p3         | >100 000                         | >100 000 | 54420    | >100 000 |
| p4         | 8365                             | 74360    | >100 000 | >100 000 |
| 1a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 3a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 4a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1b         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2b         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 5a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 6a         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 5b         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1c         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 3c         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1d         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1f         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2f         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1g         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1h         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2h         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1i         | 2598                             | 9651     | 62320    | 23650    |
| 1j         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2j         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1l         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1m         | 48620                            | 43280    | 8561     | 75160    |
| 1n         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 2n         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| 1o         | >100 000                         | >100 000 | >100 000 | >100 000 |
| <b>AAZ</b> | 250,0                            | 12,5     | 25,0     | 5,7      |

<sup>a</sup> Promedio de 3 ensayos diferentes, mediante una técnica de flujo detenido (los errores estuvieron en el rango de  $\pm$  5-10 % de los valores informados).