



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

**NUEVAS BASES DE SCHIFF ORGANOMETÁLICAS BASADAS
EN 1,2,3-TRIAZOL: DISEÑO, SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y
EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES COORDINANTES,
ANTICANCERÍGENAS Y CATALÍTICAS**

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

POR: LUIS IGNACIO PEÑA MÉNDEZ

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

Marzo 2026

CONCEPCIÓN-CHILE

AGRADECIMIENTOS

Para comenzar, quisiera manifestar mi agradecimiento al Dr. Rodrigo Arancibia González, por la confianza depositada en mí a lo largo de estos nueve años de formación académica (pregrado, magister y doctorado). Asimismo, agradezco las oportunidades brindadas, las cuales me permitieron conocer diversas culturas, realidades y establecer valiosos vínculos académicos y personales. Valoro mucho el apoyo, la disposición, la cercanía y los momentos compartidos junto al grupo de laboratorio, que hicieron de esta etapa una experiencia enriquecedora.

A mi pareja y compañera de vida Carolina Leopold Gouet quien ha sido mi principal apoyo en estos años. Gracias por brindarme calma en los momentos complicados y ser un espacio de amor y tranquilidad. Gracias por siempre estar, por respaldar mis decisiones, motivarme a dar el máximo y brindarme amor sincero día a día, gracias por ser mi hogar y por traer a este mundo el regalo más hermoso que la vida me puede dar.

A mis padres, Marco Peña Cabrales y Nancy Méndez Puentes, y a mi hermano Marco Peña Méndez, les agradezco su apoyo incondicional y el amor que me han entregado, han sido un pilar fundamental en este periodo. A mi familia, Maritza, Juan, Estefanía, Catherine, Jocelyn, Esteban, Felipe y Pamela, gracias por su constante aliento y confianza. A mis sobrinos Emiliano, Aurora, Tomás, Noel, Máximo, Laura y Matilde, gracias por su alegría y cariño, que han sido fuente permanente de energía y motivación.

A mis amigos de siempre, quienes han acompañado este proceso con generosidad, gracias por la escucha atenta, el apoyo sincero y los espacios de desconexión que hicieron más liviano este recorrido, son incontables los buenos momentos. Su presencia ha sido fundamental tanto en lo académico como en lo personal.

A todos los integrantes del Laboratorio de Química Inorgánica y Organometálica que formaron parte de estos nueve años, gracias por el compañerismo que hicieron de este espacio agradable. En especial, a Mario, Miguel, Alan y Juan Carlos, por su cercanía y amistad.

Agradezco a la comisión evaluadora y a los docentes de la Facultad de Química de la Universidad de Concepción por su compromiso y contribución a mi formación científica, fundamentales en la consolidación de mi vocación por la Química y la investigación.

Finalmente, agradecer a la Beca de Doctorado Nacional ANID (2021–21211253) por el financiamiento otorgado durante el desarrollo de este programa doctoral. También, agradecer a los proyectos FONDECYT N°1190327 y N°1230296 por el apoyo financiero que hizo posible la ejecución de esta investigación, y a la Dirección de Postgrado y a la Dirección de Finanzas de la VRAEA de la Universidad de Concepción por el respaldo económico brindado.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---|------|
| ÍNDICE DE CONTENIDOS..... | iii |
| Índice de abreviaturas..... | vi |
| Índice de esquemas..... | vii |
| Índice de Figuras..... | viii |
| Índice de Tablas..... | x |
| RESUMEN..... | xi |
| ABSTRACT..... | xiv |
| Capítulo 1. Introducción..... | 1 |
| 2.1. Química bioorganometálica y el cáncer..... | 7 |
| 2.2. Catálisis organometálica y fundamentos de la hidrogenación por transferencia..... | 10 |
| 2.3. Heterociclos 1,2,3-triazoles y su naturaleza multifuncional | 14 |
| Hipótesis..... | 18 |
| Objetivos..... | 19 |
| Objetivo General..... | 19 |
| Objetivos Específicos..... | 19 |
| Capítulo 2. Parte experimental..... | 21 |
| 2.1. Aspectos generales..... | 22 |
| 2.2. Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles organometálicos 1a-b, 2a-b..... | 22 |
| 2.3. Procedimiento para la síntesis de 1,2,3-Triazoles organometálicos amino terminales..... | 26 |
| 2.4. Procedimiento general para la síntesis de las Bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-Triazol..... | 28 |
| 2.5. Procedimiento general para la síntesis de los complejos heterobimetálicos de Ru(II) con ligandos <i>N,N</i> derivados del 1,2,3-Triazol..... | 31 |
| 2.6. Procedimiento Hidrogenación por Transferencia Catalítica (TH)..... | 33 |
| 2.7. Procedimiento ensayos anticancerígenos preliminares..... | 33 |

| | |
|---|----|
| 2.8. Evaluación general de la actividad antitumoral..... | 33 |
| Capítulo 3. Síntesis y caracterización de precursores organometálicos..... | 35 |
| 3.1. Síntesis y Caracterización de precursores 1,2,3-triazoles organometálicos acetil y Boc-aminometil terminales | 36 |
| 3.2. Determinación estructural de 1b y 2a–b mediante análisis cristalográfico de rayos X..... | 40 |
| 3.3. Síntesis y caracterización de derivados organometálicos aminometil terminales..... | 46 |
| Capítulo 4. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol provistas de fragmentos heterociclos..... | 50 |
| 4.1. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol provistas de fragmentos heterociclos (4-6a, 4-6b)..... | 51 |
| 4.2. Determinación de las estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de monocristal de las bases de Schiff organometálicas derivadas de N-heterociclos..... | 55 |
| Capítulo 5. Síntesis y caracterización de complejos organometálicos heterobimetálicos de Ru(II) con ligandos <i>N,N</i> -donadores derivados del 1,2,3-triazol..... | 57 |
| 5.1. Síntesis y caracterización de complejos “ <i>three legged piano stool</i> ” de Ru(II) con ligandos organometálicos <i>N,N</i> -donadores aminometil 1,2,3-triazol..... | 58 |
| 5.2. Análisis RMN 2D HSQC..... | 64 |
| 5.3. Complejos de Ru(II) con ligandos <i>N,N</i> bases de Schiff organometálicas..... | 66 |
| Capítulo 6. Evaluación biológica preliminar de nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos como compuestos anticancerígenos y antiinflamatorios | 69 |
| 6.1. Resultados anticancerígenos preliminares de los precursores organometálicos derivados del 1,2,3-triazol..... | 70 |
| 6.2. Ensayos anti-Inflamatorios preliminares de los precursores organometálicos derivados del 1,2,3-triazol..... | 74 |
| 6.3. Resultados biológicos anticancerígenos preliminares de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno 4-6a..... | 77 |
| 6.4. Evaluación anticancerígena preliminares de los nuevos compuestos organometálicos derivados del 1,2,3-triazol y complejos heterobimetálicos..... | 80 |

| | |
|--|-----|
| Capítulo 7. Evaluación catalítica preliminar de nuevos complejos organometálicos heterobimetálicos derivados del 1,2,3-triazoles en reacciones de hidrogenación por transferencia (TH) | 90 |
| 7.1. Ensayos catalíticos generales de los compuestos 4a, 5a, 6a, 7a y 70a en hidrogenación por transferencia..... | 91 |
| 7.2. Relación preliminar estructura – actividad de los complejos 7a-b en la reacción de transferencia de hidrógeno..... | 93 |
| 7.3. Estudios mecanísticos de los complejos de Ru(II) derivados del 1,2,3-triazol 7a–b en hidrogenación por transferencia..... | 96 |
| Conclusiones..... | 100 |
| Bibliografía..... | 104 |
| Anexo..... | 130 |

Índice de abreviaturas

Å: Angstrom

CDCl₃: Cloroformo deuterado

Cp: Ciclopentadienilo

Cy: Ciretreno

d: Doblete

dd: Doblete de doblete

DMSO-*d*₆: Dimetilsulfóxido deuterado

eq = equivalente

Fc: Ferroceno

Hz: Hertz

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

M: Molaridad

m: multiplete

mg.: Miligramos

mmol.: Milimol

ppm: Partes por millón (RMN)

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singlete

t: Triplete

TMS: Tetrametilsilano

Índice de esquemas

| | |
|--|----|
| Esquema 3.1. Síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos con fragmentos acetilo (1) y etil-NH-Boc (2)..... | 36 |
| Esquema 3.3. Esquema general para la obtención de los compuestos 3a-b | 46 |
| Esquema 4.1. Síntesis de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol..... | 51 |
| Esquema 5.1. Síntesis de los nuevos complejos heterobimetálicos de Ru(II)..... | 58 |
| Esquema 7.1. Ciclo catalítico de hidrogenación por transferencia representado para el complejo 7a | 97 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1.1. Estructura de la Sal de Zeise y la representación orbital del modelo Dewar-Chatt-Duncanson..... | 2 |
| Figura 1.2. Representación estructural errónea y actual del ferroceno..... | 3 |
| Figura 1.3. Compuestos organometálicos del tipo metallocenos y half-sandwich..... | 4 |
| Figura 1.4. Catalizadores de Ziegler-Natta y Wilkinson. | 5 |
| Figura 1.5. Comparación estructural en complejos de Ru(II) para terapia y catálisis..... | 6 |
| Figura 1.6. Estructura del fármaco cisplatino y la representación de su mecanismo de acción..... | 7 |
| Figura 1.7. Estructura de los compuestos titanoceno e hidroxitamoxifeno. | 8 |
| Figura 1.8. Diseño racional de complejos organometálicos con actividad anticancerígena..... | 10 |
| Figura 1.9. Diseño del catalizador de Noyori y sus variantes estructurales en la actualidad..... | 12 |
| Figura 1.10. Heterociclos nitrogenados..... | 14 |
| Figura 1.11. Relación estructural 1,2,3-triazoles bifuncionales..... | 15 |
| Figura 3.2. Representaciones ORTEP de los compuestos 1b , 2a y 2b con numeración de átomos. Los elipsoides se muestran con un 30% de probabilidad..... | 41 |
| Figura 3.3. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del compuesto 1b : C4–H4···O1 ¹ , C6–H6···N2 ² y C9–H9···O1 ¹ . Donador-Aceptor (D···A) distancias (Å): C4–H4···O1, 3.194(3); C6–H6···N2, 3.335(3); C9–H9···O1, 3.335(3)..... | 43 |
| Figura 3.4. Enlaces de hidrógeno intramoleculares del compuesto 2b : N4–H4···O1 ⁵ , C4–H4A···N3 ⁶ , and C9–H9···N2 ⁶ . Donador-Aceptor (D···A) distancias (Å): N4–H4···O1, 3.474(4); C4–H4A···N3, 3.493(4); C9–H9···N2, 3.410(4)..... | 44 |
| Figura 3.5. Enlaces de hidrogeno intramoleculares en el compuesto 2a : N4–H4···O1 ⁹ , C4–H4A···N3 ¹⁰ , C9–H9···N2 ¹⁰ . Donador-Aceptor (D···A) distancias (Å): N4–H4···O1, 3.474(7); C4–H4A···N3, 3.561(5); C9–H9···N2, 3.540(4)..... | 45 |
| Figura 3.6. Espectro de ¹ H RMN de la especie aislada 3b-H⁺ | 47 |
| Figura 4.1. ORTEP de la estructura cristalina de los compuestos 5a y 6a ... | 56 |
| Figura 5.1. Estructura cristalina del complejo 7a | 60 |

| | |
|--|----|
| Figura 5.2. Espectro RMN 2D HSQC del complejo 7a | 65 |
| Figura 5.3. Espectro HSQC del complejo 7a aumentado en la zona 4,0 – 6,5 ppm y 50 – 100 ppm..... | 66 |
| Figura 5.4. Deficiencia electrónica representada en el carbono imínico del complejo 10a..... | 67 |
| Figura 6.1. Ensayos de viabilidad celular en células MCF-7 de los compuestos 1a-b y 2a-b..... | 70 |
| Figura 6.2. Curvas de IC ₅₀ para la inhibición de COX-1/2 del compuesto 1b | 76 |
| Figura 6.3. Graficas de barra de viabilidad celular en cáncer de páncreas PANC-1..... | 77 |
| Figura 6.4. Viabilidad celular de los compuestos 3-7a , 3-7b frente a la línea celular MCF7..... | 81 |
| Figura 6.5. Viabilidad celular de las nuevas bases de Schiff organometálicas sobre células H1299..... | 83 |
| Figura 6.6. Viabilidad celular de las bases de Schiff organometálicas frente a la línea celular LoVo..... | 85 |
| Figura 6.7. Relación Estructura – Actividad de los derivados del 1,2,3-triazol..... | 89 |
| Figura 7.1. Actividad catalítica de las bases de Schiff organometálicas | 93 |
| Figura 7.2. Conversión de la acetofenona mediante hidrogenación por transferencia..... | 94 |
| Figura 7.3. Influencia del efecto electrónico sobre el enlace Ru-Cl..... | 95 |
| Figura 7.5. Etapas en la obtención de la especie coordinativamente insaturada de 16 electrones para el complejo 7a | 98 |

Índice de Tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 3.2. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del compuesto 1b | 43 |
| Tabla 3.3. Enlaces de hidrógeno intramoleculares para el compuesto 2b ... | 44 |
| Tabla 3.4. Enlaces de hidrogeno intramoleculares para el compuesto 2a ... | 45 |
| Tabla 4.1. Influencia de los heterociclos en los desplazamientos químicos de los protones más próximos..... | 54 |
| Tabla 6.1. Resultados de inhibición de las enzimas 5-hLOX, COX-1, COX-2, 15-sLOX con sus respectivos IC ₅₀ de los compuestos 1a-b y 2a-b..... | 75 |
| Tabla 7.1. Resultado de conversión para la reacción de hidrogenación por transferencia..... | 92 |

RESUMEN

En esta Tesis Doctoral, enmarcada en las líneas de investigación de la Química Bioorganometálica y Catálisis Organometálica, se diseñaron, sintetizaron, caracterizaron y evaluaron las propiedades coordinantes, biológicas y catalíticas de nuevos sistemas 1,2,3-triazoles – Bases de Schiff organometálicos.

El diseño racional consistió en la conexión de fragmentos ferrocenil- y ciretrenil-azidas con un alquino respectivo, mediante reacciones de cicloadición [2+3] denominadas “*click chemistry*”, obteniendo el 1,2,3-triazol organometálico correspondiente. Posteriormente, mediante un proceso de desprotección, seguido de reacciones de condensación con el aldehído heterocíclico correspondiente, se obtuvieron las nuevas Bases de Schiff organometálicas. En paralelo, se realizó la coordinación de los 1,2,3 triazoles organometálicos **3a** y **3b** con el dímero $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$, para de esta manera evaluar las propiedades coordinantes, como también su desempeño como especies bifuncionales en aplicaciones anticancerígenas y catalíticas.

Respecto a la metodología, el trabajo comprendió en una primera etapa, la obtención de los precursores organometálicos del tipo $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}_3)\text{ML}_n$, donde $\text{ML}_n = \text{FeCp}$ (**P1**), $\text{Re}(\text{CO})_3$ (**P2**), a través de reacciones de sustitución nucleofílica aromática. En una segunda etapa, se aislaron los 1,2,3-triazoles mediante reacciones de cicloadición [2+3] catalizadas por Cu(I), que involucraron los alquinos orgánicos N-Boc-propargilamina y 3-butin-2-ona, con los precursores **P1-2**. Los compuestos 1,2,3-triazoles obtenidos fueron clasificados a partir de su grupo funcional terminal, acetyl (**1a-b**). o Boc aminometil (**2a-b**). En una tercera etapa, las especies **2a-b** se sometieron a reacciones de desprotección en medio ácido, obteniendo los compuestos aminometil terminales (**3a-b**). Por último, dichos compuestos fueron condensados con aldehídos heterocíclicos de pirrol, piridina y quinolina, obteniendo las Bases de Schiff correspondientes (**4a-b**, **5a-b** y **6a-b**), con excelentes rendimientos (>85%). En paralelo, las especies 1,2,3-

triazoles también fueron sometidos a reacciones de coordinación, sintetizando complejos heterobimetálicos de *p*-cimeno Ru^{II} (**7a-b**).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales. Los desplazamientos químicos de RMN ¹H evidenciaron la influencia del efecto electrónico contrario que ejercen los diferentes fragmentos organometálicos ferrocenilo y ciretrenilo a través de la estructura de los compuestos **1-7a** y **1-7b**. El análisis realizado mediante difracción de rayos X de los compuestos **1a-b**, **2a-b**, **3a**, **4a**, **6a**, **7a**, dan cuenta de que estas especies presentan en la mayoría de los casos una pseudo-coplanaridad entre el anillo 1,2,3-triazol y el anillo ciclopentadienilo del fragmento organometálico, dando cuenta de la comunicación electrónica entre estos fragmentos.

Respecto a la actividad anticancerígena, todos los compuestos sintetizados fueron evaluados frente a líneas celulares de cáncer de páncreas (PANC-1), colon (LoVo), mama (MCF7) y pulmón (H1299). Los 1,2,3-triazoles organometálicos **1a-b** y **2a-b** demostraron baja actividad frente a la línea MCF7 (IC₅₀ > 100 μM), observándose que los derivados de ciretrenilo presentaron mayor potencial citotóxico que sus análogos ferrocenílicos, con valores de IC₅₀ de 239 μM (**1b**) y 105 μM (**2b**), frente a 1000 μM (**1a**) y 451 μM (**2a**), respectivamente. En el caso de las bases de Schiff derivadas de ferroceno (**4-6a**), se evidenció una dependencia directa de la actividad con el heterociclo presente en la estructura, donde el derivado de quinolina **6a** presentó el mejor desempeño (IC₅₀ = 3 μM), seguido por los análogos de piridina **5a** (IC₅₀ = 10 μM) y pirrol **4a** (IC₅₀ = 20 μM). Por otro lado, las bases de Schiff derivadas de ciretreno **4-5b** resultaron inactivas frente a las líneas MCF7, LoVo y H1299, presentando porcentajes de viabilidad celular superiores al 80%. Sin embargo, el compuesto quinolínico **6b** destacó como la especie más activa de la serie, evidenciando

porcentajes de viabilidad celular cercanos a cero en células de cáncer de pulmón, utilizando concentraciones de 100 μM y 50 μM .

Finalmente, los complejos de rutenio(II) tipo *p*-cimeno coordinados a ligandos aminometil-1,2,3-triazol funcionalizados con fragmentos organometálicos y/o N-heterociclos fueron evaluados en un estudio preliminar de hidrogenación por transferencia. Para ello, se utilizó acetofenona como sustrato modelo y 2-propanol como donador de hidrógeno. Las bases de Schiff organometálicas, tanto en forma libre como coordinadas al centro de Ru(II), presentaron conversiones nulas o marginales (0–3 % a 24 h), atribuibles al rol preponderante del centro metálico de Ru(II) y la inestabilidad del complejo heterobimetálico-base de Schiff bajo condiciones catalíticas, observándose experimentalmente la hidrólisis del enlace imina. En contraste, los complejos heterobimetálicos **7a–b** exhibieron una actividad catalítica significativa, donde ambos sistemas alcanzaron conversiones prácticamente cuantitativas (≈ 99 %) a 16–24 h. Se observaron diferencias en la cinética inicial a un mismo tiempo de reacción (4 h), donde el complejo derivado de ciretreno **7b** alcanzó una conversión cercana al 80 %, mientras que el derivado ferrocénico **7a** sólo llegó al 27 %, reflejando la influencia de la naturaleza electrónica del fragmento organometálico. Este comportamiento es coherente con un mecanismo de esfera externa, modulado por interacciones intermoleculares y mediado por la formación de una especie hidruro-Ru(II) catalíticamente activa, como también un complejo coordinativamente insaturado de 16 electrones.

ABSTRACT

In this Doctoral Thesis, framed within the research areas of Bioorganometallic Chemistry and Organometallic Catalysis, new 1,2,3-triazole–organometallic Schiff base systems were designed, synthesized, characterized, and evaluated in terms of their coordination, biological, and catalytic properties.

The rational design strategy involved the coupling of ferrocenyl and cyrhetrenyl azide fragments with the corresponding alkynes through [3+2] cycloaddition reactions (“click chemistry”), affording the respective organometallic 1,2,3-triazoles. Subsequently, a deprotection step followed by condensation reactions with the appropriate heterocyclic aldehydes led to the formation of new organometallic Schiff bases. In parallel, coordination studies were carried out by reacting the organometallic 1,2,3-triazoles **3a** and **3b** with the dimer [(*p*-cymene)RuCl₂]₂, in order to evaluate their coordination properties as well as their performance as bifunctional species in anticancer and catalytic applications.

Methodologically, the work comprised three main stages. In the first stage, organometallic precursors of the type ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}_3$)ML_n, where ML_n = FeCp (**P1**) and Re(CO)₃ (**P2**), were obtained via nucleophilic aromatic substitution reactions. In the second stage, 1,2,3-triazoles were isolated through Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions between the organic alkynes N-Boc-propargylamine and 3-buten-2-one and the precursors **P1–2**. The resulting 1,2,3-triazoles were classified according to their terminal functional group as acetyl derivatives (**1a–b**) or Boc-aminomethyl derivatives (**2a–b**). In the third stage, compounds **2a–b** were subjected to acidic deprotection to afford the corresponding terminal aminomethyl derivatives (**3a–b**). These species were then condensed with heterocyclic aldehydes derived from pyrrole, pyridine, and quinoline to yield the corresponding Schiff bases (**4a–b**, **5a–b**, and **6a–b**) in excellent yields (>85%). In parallel, the 1,2,3-triazole species were also coordinated to Ru(II), affording heterobimetallic *p*-cymene Ru(II) complexes (**7a–b**).

All synthesized compounds were characterized by conventional spectroscopic techniques. The ^1H NMR chemical shifts revealed the influence of the opposite electronic effects exerted by the ferrocenyl and cyrhetrenyl organometallic fragments throughout the structures of compounds **1–7a** and **1–7b**. Single-crystal X-ray diffraction analyses of compounds **1a–b**, **2a–b**, **3a**, **4a**, **6a**, and **7a** showed that, in most cases, these species exhibit a pseudo-coplanar arrangement between the 1,2,3-triazole ring and the cyclopentadienyl ring of the organometallic fragment, evidencing electronic communication between these moieties.

Regarding anticancer activity, all synthesized compounds were evaluated against pancreatic (PANC-1), colon (LoVo), breast (MCF7), and lung (H1299) cancer cell lines. The organometallic 1,2,3-triazoles **1a–b** and **2a–b** displayed low activity toward the MCF7 cell line ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$). The cyrhetrenyl derivatives exhibited higher cytotoxic potential than their ferrocenyl analogues, with IC_{50} values of 239 μM (**1b**) and 105 μM (**2b**), compared to 1000 μM (**1a**) and 451 μM (**2a**), respectively. For the ferrocenyl-derived Schiff bases (**4–6a**), a clear dependence of activity on the heterocycle was observed: the quinoline derivative **6a** showed the best performance ($\text{IC}_{50} = 3 \mu\text{M}$), followed by the pyridine analogue **5a** ($\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{M}$) and the pyrrole derivative **4a** ($\text{IC}_{50} = 20 \mu\text{M}$). In contrast, the cyrhetrenyl Schiff bases **4–5b** were inactive against MCF7, LoVo, and H1299 cell lines, exhibiting cell viabilities above 80%. However, the quinoline derivative **6b** emerged as the most active species of the series, showing near-zero cell viability in lung cancer cells at concentrations of 100 μM and 50 μM .

Finally, *p*-cymene Ru(II) complexes coordinated to aminomethyl-1,2,3-triazole ligands functionalized with organometallic fragments and/or N-heterocycles were evaluated in a preliminary transfer hydrogenation study. Acetophenone was used as the model substrate and 2-propanol as the hydrogen donor. The organometallic Schiff bases, both in their free form and coordinated to Ru(II), exhibited null or marginal conversions (0–3% after 24 h), attributed to the

predominant role of the Ru(II) metal center and the instability of the heterobimetallic Schiff base complex under catalytic conditions, with experimental evidence of imine bond hydrolysis. In contrast, the heterobimetallic complexes **7a–b** showed significant catalytic activity, both systems reaching nearly quantitative conversions ($\approx 99\%$) within 16–24 h. Differences in initial kinetics were observed at the same reaction time (4 h): the cyrhetrenyl-derived complex **7b** reached a conversion close to 80%, whereas the ferrocenyl analogue **7a** achieved only 27%, reflecting the influence of the electronic nature of the organometallic fragment. This behavior is consistent with an outer-sphere mechanism modulated by intermolecular interactions and mediated by the formation of a catalytically active Ru(II)–hydride species, as well as a coordinatively unsaturated 16-electron complex.

Capítulo 1. Introducción

Desde sus inicios, los compuestos organometálicos han revolucionado el estudio de la química ^[1-4], desempeñando un rol clave en diversas áreas como la catálisis ^[5], síntesis orgánica ^[6], polimerización ^[7], además de ser cruciales en aplicaciones biológicas ^[8]. Esto es debido a la capacidad para combinar centros metálicos con estructuras orgánicas mediante enlaces metal-carbono sigma (σ) o pi (π), permitiendo una amplia gama de estados de oxidación, modos de coordinación y nuevas geometrías ^[9].

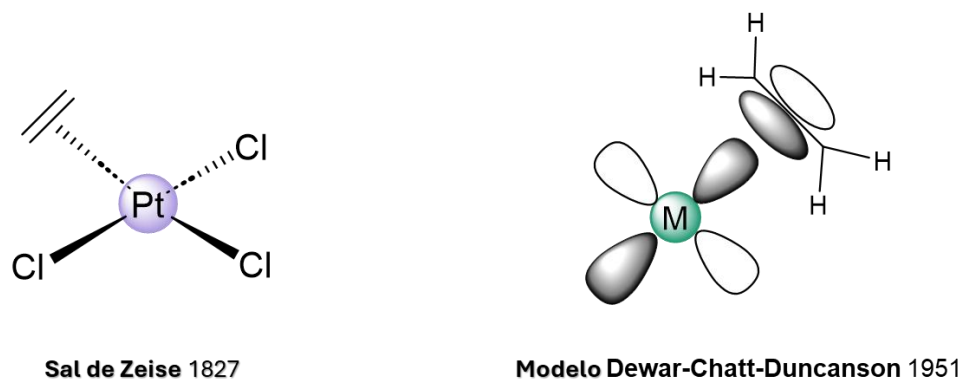


Figura 1.1. Estructura de la Sal de Zeise y la representación orbital del modelo Dewar-Chatt-Duncanson.

Los primeros compuestos organometálicos permitieron esclarecer la capacidad del enlace metal-carbono para actuar como un modulador de la reactividad química, demostrando la posibilidad de actuar como especies multifuncionales. En este contexto, Zeise reportó en 1827 uno de los primeros complejos organometálicos conocidos, posteriormente denominado sal de Zeise ($K[PtCl_3(C_2H_4)] \cdot H_2O$) ^[10], demostrando que una olefina puede coordinarse directamente a un centro metálico sin perder su integridad molecular ^[11]. Aunque su composición fue correctamente determinada en el siglo XIX, la confirmación estructural mediante difracción de rayos X en 1954 estableció de manera inequívoca la interacción metal-alqueno ^[12]. De la mano con estos resultados, el modelo de enlace metal-alqueno desarrollado por Dewar-Chatt-Duncanson

(1951–1953) ^[13] y Kubas (1988) ^[14] racionalizó esta interacción en términos de retro-donación σ y π , proporcionando el fundamento electrónico de la activación controlada de olefinas. Estos avances consolidaron el enlace metal–carbono como una herramienta central para el diseño racional de complejos organometálicos con funciones estructurales y reactivas.

De forma paralela, Pauson y Kealy reportaron en 1951 el descubrimiento del ferroceno ($\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2$) ^[15], estableciendo un hito fundamental en el desarrollo de la química organometálica. Posteriormente, Wilkinson y Woodward resolvieron su estructura en 1952, demostrando que un centro $\text{Fe}(\text{II})$ se encuentra dispuesto entre dos anillos aromáticos de ciclopentadienilo coordinados de manera η^5 , lo que origina la geometría pseudo-octaédrica de tipo “sándwich” ^[16]. Esta disposición estructural confirió al ferroceno una elevada estabilidad térmica y química ^[17], junto con un comportamiento redox reversible $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ^[18] y una marcada versatilidad sintética.

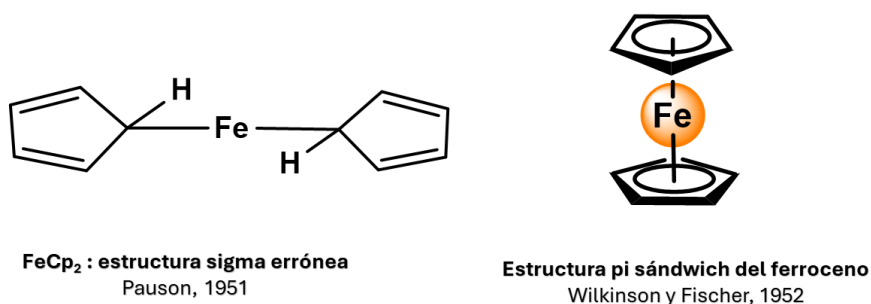


Figura 1.2. Representación estructural errónea y actual del ferroceno.

En conjunto, estas propiedades consolidaron al ferroceno como una plataforma privilegiada para el diseño racional de nuevos complejos organometálicos, y a su vez, categorizó este tipo de estructuras con el nombre de metallocenos ^[19]. Como consecuencia, el ferroceno y sus derivados impulsaron avances significativos en electroquímica ^[20] y en el desarrollo de materiales funcionales ^[21–23], al permitir la modulación controlada de la reactividad y de las propiedades electrónicas. Dada la capacidad de realizar un diseño de los compuestos organometálicos es que a

través de los años el desarrollo de nuevas aplicaciones ha permitido la generación de nuevas áreas de la ciencia. Un ejemplo de esto se observó en la combinación de conceptos de química organometálica con la biología, permitiendo el desarrollo de una nueva área de la ciencia como lo es la Química Bioorganometálica. [24–26]

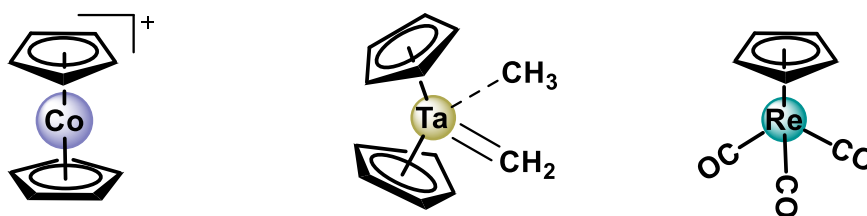


Figura 1.3. Compuestos organometálicos del tipo metallocenos y *half-sandwich*.

Además de contribuir al desarrollo en distintas áreas de la química, estos modelos evidenciaron la capacidad única de diseño racional, en el cual la naturaleza del metal, la estructura del fragmento orgánico y su disposición espacial determinan la reactividad y comportamiento electrónico del conjunto, dando cuenta de su versatilidad y capacidad de satisfacer problemáticas con múltiples enfoques. En ese sentido, compuestos organometálicos han presentado variadas aplicaciones en ámbitos como son las áreas médicas [27], tecnológicas [28] e industriales [29]. Como ejemplo de sus aplicaciones, en el campo de la química medicinal [30], entidades organometálicas del tipo metallocenos y sistemas ciclopentadienílicos de metales como Ti, Fe, Mo, V, Re, Co, Mn y Ru han sido de considerable interés [31-34]. Cabe destacar que este tipo de sistemas poseen la capacidad de modular ciertas características como la lipofilia, tamaño, rigidez y propiedades electrónicas de las moléculas en las cuales son incorporados.

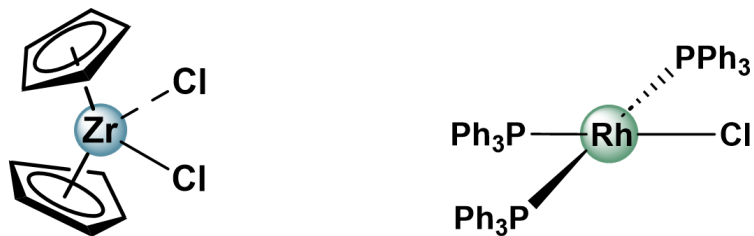


Figura 1.4. Catalizadores de Ziegler-Natta y Wilkinson.

De forma complementaria, otro ejemplo de sus aplicaciones esta dado mediante sus propiedades como la accesibilidad a variados números de oxidación, labilidad controlada de ligandos y diversidad de modos de coordinación metal-carbono (σ y π), los cuales son determinantes en áreas como la catálisis organometálica [35]. Esta comprensión hizo posibles desarrollos pioneros como la polimerización de olefinas con catalizadores Ziegler-Natta (1953–1955) [36] y la hidrogenación homogénea con el catalizador de Wilkinson del tipo $\text{Rh}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3$ (1966) [37]. Dichos avances transformaron la producción industrial de polímeros y químicos finos, habilitando procesos más eficientes y selectivos con menor consumo energético generando acceso a productos de alto valor tecnológico.

Si bien la versatilidad de estos compuestos permite su aplicación en áreas notablemente distintas como la bioorganometálica y la catálisis, en los últimos años la literatura ha reportado una interesante convergencia respecto al diseño y síntesis de compuestos organometálicos, demostrando aplicaciones bifuncionales en catálisis y terapia. A modo de ejemplo, los primeros análisis estructurales fueron realizados por Noffke y colaboradores, los cuales han comparado la similitud estructural de compuestos con actividad anticancerígena frente a catalizadores en reacciones de metátesis de olefinas [38]. Estos autores identificaron los sitios comunes de modificación (**Figura 1.5**) donde se observa que especies basadas en $\text{Ru}(\text{II})$ como metal central, se encuentran coordinadas y estabilizadas por un fragmento areno o un ligando voluminoso. Además, estas especies se encuentran coordinadas a ligandos X,Y capaces de modificar la

densidad electrónica y el impedimento estérico en influencia directa frente al ligando lábil Z, el cual es el encargado de realizar el proceso de unión al ADN, como también la coordinación de sustratos.

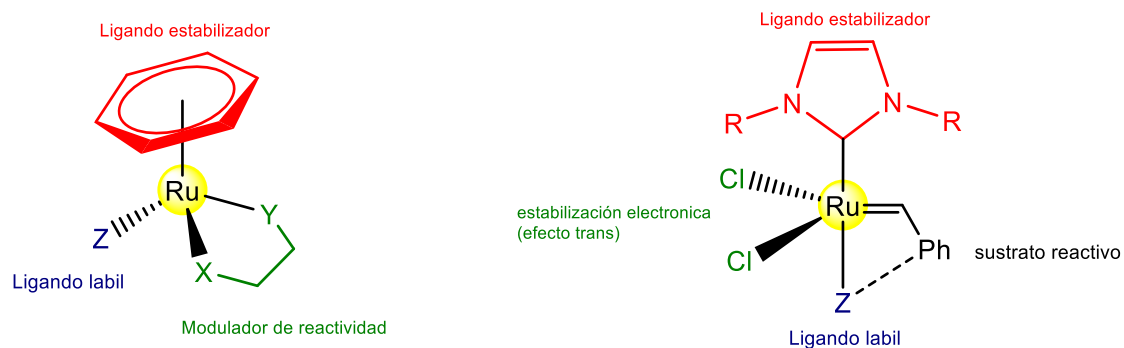


Figura 1.5. Comparación estructural en complejos de Ru(II) para terapia y catálisis.

En la actualidad, el diseño de complejos organometálicos ha evolucionado hacia plataformas bifuncionales [39]. Como ejemplo, estudios actuales realizados por El Amrani y colaboradores, reportaron complejos *piano-stool* de Ru(II) del tipo $[RuCl_2(\eta^6\text{-areno})(L)]$ con ligandos derivados del limoneno, que generan intermediarios Ru–H/NH activos en hidrogenación por transferencia y, al mismo tiempo, exhiben propiedades anticancerígenas y antibiofilm [40]. Por otro lado, Long y colaboradores demostraron que complejos organometálicos de Oro(I) pueden diseñarse como sistemas bioortogonalmente activables, en los que un fragmento Au(I) permanece activo y se libera selectivamente en entornos biológicos para mediar transformaciones catalíticas sobre moléculas clave y ejercer citotoxicidad [41]. En conjunto, estos ejemplos demuestran que diseños catalíticos pueden trasladarse eficazmente a sistemas biológicos, consolidando una nueva generación de plataformas bifuncionales.

2.1. Química bioorganometálica y el cáncer

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con aproximadamente 20 millones de nuevos casos y 9,7 millones de muertes registradas en 2022 [42]. Proyecciones epidemiológicas indican que los diagnósticos anuales podrían alcanzar cerca de 35 millones para 2050, lo que representaría un aumento cercano al 77% respecto de 2022, esto debido al envejecimiento poblacional y a la persistencia de factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la obesidad [43,44].

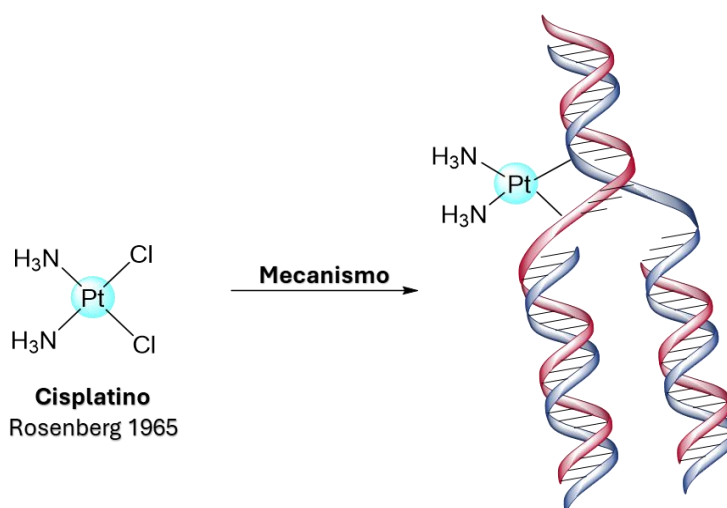


Figura 1.6. Estructura del fármaco cisplatino y la representación de su mecanismo de acción.

En este contexto, Rosenberg identificó en el año 1965, la actividad antitumoral del compuesto *cis-diclorodiaminoplatino(II)* (cisplatino) [45], el cual que fue aprobado clínicamente en 1978 y se consolidó como uno de los pilares de la quimioterapia moderna [46]. Estos complejos actúan principalmente mediante la formación de aductos covalentes con el ADN, proceso que interfiere con la replicación celular y conduce a la inducción de apoptosis en células tumorales [47]. Sin embargo, su aplicación clínica se ha visto limitada por una elevada toxicidad sistémica y por el desarrollo de mecanismos de resistencia tumoral [48],

lo que ha motivado la búsqueda de alternativas basadas en compuestos organometálicos orientados a mejorar la selectividad celular y la tolerabilidad.

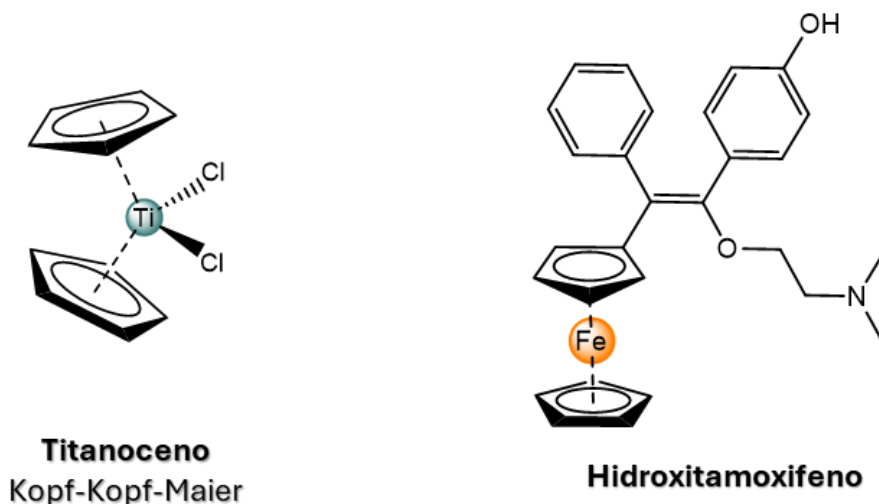


Figura 1.7. Estructura de los compuestos titanoceno e hidroxitamoxifeno.

En este contexto, como una alternativa a los sistemas inorgánicos, Kopf y Kopf-Maier investigaron la actividad anticancerígena de una amplia variedad de sistemas organometálicos del tipo metalocenos, constituyendo el primer estudio sistemático en este ámbito ^[49]. Su trabajo se centró en complejos tipo sándwich de titanio, entre los cuales el *dicloruro de titanoceno* ($[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$) emergió como candidato debido a su actividad citotóxica preliminar y a su baja toxicidad relativa en comparación con sistemas basados en platino (**Figura 1.7**). A partir de estos resultados, el complejo fue evaluado en estudios clínicos, no obstante, su rápida hidrólisis en medio acuoso, acompañada de la formación de especies insolubles e inertes, comprometió su biodisponibilidad y eficacia *in vivo*, impidiendo su progresión hacia ensayos clínicos de fase II ^[50,51]. A pesar de estas limitaciones, estos estudios demostraron por primera vez que complejos organometálicos podían exhibir actividad anticancerígena, estableciendo las bases conceptuales para el desarrollo posterior de compuestos organometálicos con potencial terapéutico.

A partir de estos antecedentes, se han desarrollado diversas estrategias orientadas a la obtención de compuestos con actividad anticancerígena. Dentro de esta gran variedad, la modificación de fármacos mediante la conjugación de fragmentos organometálicos como metallocenos o sistemas ciclopentadienílicos a distintos farmacóforos ha permitido modular las propiedades electrónicas, redox y fisicoquímicas de nuevos metalofármacos. En este contexto, Jaouen y colaboradores modificaron el hidroxitamoxifeno, empleado en el tratamiento del cáncer de mama, sustituyendo el anillo β por fragmentos ferrocenilo (Figura 3). Entre estos derivados, el ferrocifeno evidenció una actividad citotóxica similar al fármaco tamoxifeno, sin embargo, con una menor toxicidad y demostrando actividad del tipo citotóxica y anti-hormonal [52].

Más recientemente, los compuestos organometálicos tipo *half-sandwich* han sido ampliamente estudiados como alternativas a las limitaciones clínicas de los fármacos basados en cisplatino [53]. En este contexto, el grupo de P. J. Sadler desarrolló complejos Ru(II)–areno con ligandos etilendiamina en investigaciones orientadas al cáncer de ovario, evaluando sistemáticamente cómo la naturaleza del fragmento areno y de los ligandos mono y bidentados modifican la reactividad, las propiedades electrónicas y el comportamiento biológico de estos complejos [54]. En base a estos estudios, la literatura se ha centrado principalmente en complejos de rutenio(II)–areno del tipo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{XYZ}]^{n+}$, donde X, Y y Z corresponden a ligandos monodentados o mono/bidentados [55]. Estudios de relación estructura–actividad han demostrado que especies del tipo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{diamina})\text{Cl}]^+$ pueden activarse por hidrólisis del enlace Ru–Cl antes de interactuar con el ADN [56], mientras que análisis cinéticos han evidenciado que la naturaleza de los coligandos controla tanto la velocidad de hidrólisis [57,58] como la posterior coordinación a bases nucleicas [59,60]. Asimismo, Sadler y colaboradores establecieron que estos complejos Ru(II)–areno pueden unirse al ADN y presentar una actividad redox inusual [61,62].

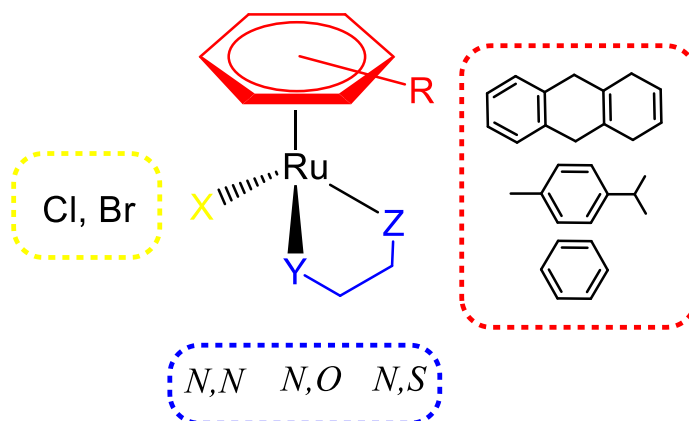


Figura 1.8. Diseño racional de complejos organometálicos con actividad anticancerígena.

Respecto a su mecanismo, los metalocenos y compuestos *half-sandwich* pueden intervenir en múltiples rutas celulares para la terapia antitumoral, incluyendo la generación controlada de especies reactivas de oxígeno [63,64], la disrupción de la función mitocondrial [65] e inhibición de enzimas [66]. Sumado a esto, se ha reconocido la importancia de la actividad antiinflamatoria como mecanismo complementario, dado que la inflamación crónica, mediada por las enzimas ciclooxigenasas (COX-1/COX-2) y lipoxigenasas, particularmente 5-lipoxigenasa (5-LOX), favorece procesos de proliferación, angiogénesis y progresión tumoral [67]. Bajo este enfoque, estudios actuales han descrito el diseño de compuestos organometálicos funcionalizados con heterociclos nitrogenados, del tipo metalocenos y sistemas *half-sandwich*, capaces de integrar actividad anticancerígena y antiinflamatoria en una misma estructura [68-70].

2.2. Catálisis organometálica y fundamentos de la hidrogenación por transferencia

La creciente demanda de procesos químicos más eficientes y sostenibles ha evidenciado las limitaciones de las transformaciones químicas, caracterizadas por un alto consumo energético y una significativa generación de subproductos. En este contexto, la catálisis organometálica se ha consolidado como una

estrategia clave para abordar estas problemáticas, al permitir la activación y transformación controlada de sustratos mediante ciclos catalíticos ^[71].

En este contexto, características como la disponibilidad de orbitales y un número de electrones de valencia (NEV) cercano o inferior a 16 (basados en la regla de 18 electrones) han sido esenciales para que complejos organometálicos actúen como especie catalíticamente activas, permitiendo la coordinación reversible de sustratos y la operación de ciclos catalíticos ^[72]. Estas características promovieron el desarrollo de diferentes procesos, incluyendo polimerización ^[73], acoplamientos carbono-carbono ^[74], ciclación ^[75] y activación de enlaces σ y π ^[76]. Ejemplo de esto son los catalizadores Ziegler-Natta, desarrollados a comienzos de la década de 1950, los cuales posibilitaron la polimerización controlada de olefinas mediante el control de tacticidad y peso molecular, transformando la producción industrial de polietileno y polipropileno ^[77,78]. Posteriormente, el desarrollo de catalizadores basados en Pd y Ni habilitó reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono, como Heck, Suzuki y Negishi, que redefinieron la síntesis de moléculas complejas ^[79].

Dentro del gran número de aplicaciones catalíticas, una de las transformaciones más relevantes fueron los procesos de hidrogenación de sustratos orgánicos. En este contexto Wilkinson y colaboradores reportaron en 1965 un catalizador basado en un complejo de de Rh^I del tipo $[\text{Rh}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{Ph}_3)_3]$, conocido posteriormente como catalizador de Wilkinson ^[80]. Este sistema permitió la hidrogenación homogénea de alquenos bajo condiciones suaves y con alta selectividad, estableciendo un mecanismo para este tipo de transformaciones [81]. A partir de estos avances, se describieron diferentes tipos de hidrogenaciones mediadas por ciclos catalíticos organometálicos ^[82,83], ampliando el alcance de la catálisis homogénea.

En este contexto, la hidrogenación por transferencia se ha consolidado como una alternativa eficiente a la hidrogenación convencional, cambiando el uso de

hidrógeno molecular y altas presiones para emplear donadores orgánicos de hidrógeno, como alcoholes secundarios o formiatos ^[84]. Esta transformación ha sido catalizada por complejos de diversos metales, incluyendo Ru, Rh, Ir, Fe, Mn y Co, que operan mediante mecanismos de esfera interna o externa, en función de la naturaleza del metal y del entorno de ligandos ^[85]. Los primeros estudios de hidrogenación por transferencia aplicados a compuestos carbonílicos fueron realizados por Meerwein y Verley en 1925, conocida como la reducción de Meerwein–Ponndorf–Verley (MPV) ^[86]. En base a estos estudios, el método fue extendido a otros centros metálicos y soportes como Zr, La, Ce, Sm e Yb, demostrando que la reacción procede a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, característico de un mecanismo de transferencia directa y reversible ^[87,88].

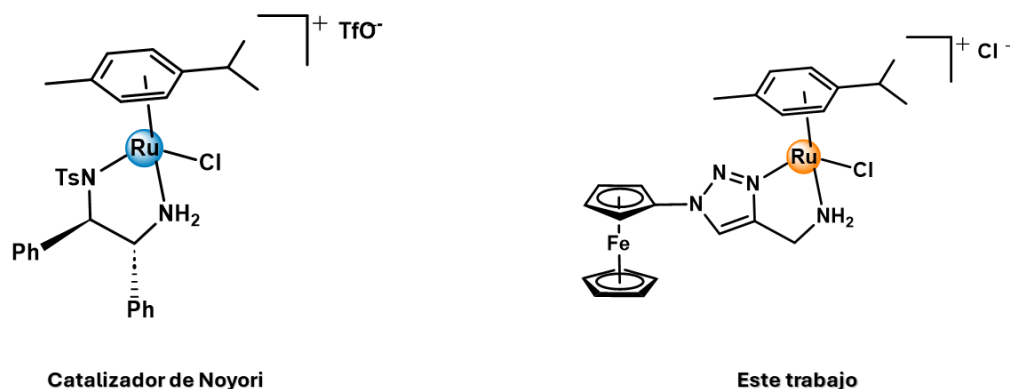


Figura 1.9. Diseño del catalizador de Noyori y sus variantes estructurales en la actualidad.

En las últimas décadas, Noyori, Ikariya y colaboradores reportaron la síntesis de complejos de rutenio(II) del tipo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-areno})(\text{N-arisulfonil-DPEN})]$, 17, comúnmente denominado catalizador de Noyori, (donde DPEN = 1,2-difeniletileno-1,2-diamina). Este complejo demostró una elevada eficiencia en la hidrogenación por transferencia asimétrica (ATH) de una amplia variedad de cetonas aromáticas, así como de iminas, exhibiendo altos niveles de estereoselectividad

[89-91]. Impulsada por estos estudios, la hidrogenación por transferencia catalizada por complejos organometálicos fue ampliamente explorada, incluyendo sistemas basados en Ru(II)–areno y complejos de Os (I) y Rh(I) con ligandos Cp* [92]. En este sentido, los complejos de Ru(II) tipo half-sandwich, de fórmula general [Ru(η^6 -areno)(X,Y)], han demostrado una elevada eficiencia catalítica. Esto debido a que su geometría tipo piano-stool, junto con la modulación electrónica del centro metálico mediante la naturaleza del areno y de ligandos mono o bidentados, permite un control de la reactividad y de la formación de especies catalíticamente activas, incluyendo intermediarios hidruro complejos [93-95]. Bajo este diseño, Carpentier y colaboradores, demostraron que aminoalcoholes β simples, como la efedrina, pueden sustituir eficazmente a los ligandos diaminas N-monotosiladas [96]. Esta sustitución representó una mejora significativa en la aplicabilidad práctica de los catalizadores de Noyori, dado que los aminoalcoholes quirales presentan una mayor disponibilidad, diversidad estructural y accesibilidad sintética. Bajo esta premisa, en los últimos años se han desarrollado numerosas variantes estructurales de los ligandos utilizados, incorporando ligandos alternativos del tipo N,O, N,P y N,N derivados de heterociclos [97-100].

En la actualidad, ligandos provistos de metallocenos, en particular del ferroceno y ciretreno, han sido incorporados a centros metálicos como el Mn(I), Ru(II) e Ir(III) con el objetivo de modular el entorno electrónico y estérico del sitio catalítico, optimizando su desempeño en reacciones de hidrogenación por transferencia [101-104]. En este contexto, Fu y colaboradores reportaron en 2025 el desarrollo de un catalizador de Ru(II) que incorpora un fragmento ferrocenilo unido a ligandos diamina, el cual evidenció una elevada actividad en este tipo de reacciones sobre cetonas. Este sistema fue capaz de promover reducciones asimétricas sobre una amplia variedad de sustratos con alta enantioselectividad y números de ciclos catalíticos (TON) de hasta 4000 [105], evidenciando la

efectividad de integrar unidades metalocénicas en el diseño estructural de catalizadores homogéneos heterobimetálicos.

2.3. Heterociclos 1,2,3-triazoles y su naturaleza multifuncional

Dentro del gran número de potenciales estructuras capaces de actuar como especies bifuncionales de forma paralela en áreas como la catálisis y la química bioorganometálica, se destacan los heterociclos orgánicos [106-108]. Particularmente, sistemas del tipo *N*-donadores tales como benzoimidazoles, imidazoles, pirroles y quinolinas, han demostrado la capacidad de potenciar la actividad catalítica y biológica de múltiples compuestos, asociado a la modulación de sus propiedades fisicoquímicas y estructurales [109,110].

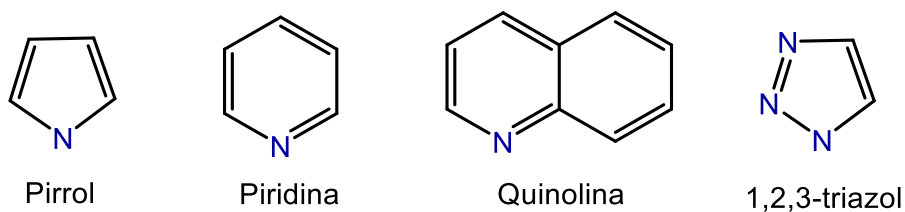


Figura 1.10. Heterociclos nitrogenados.

Teniendo en cuenta la gran variedad de estructuras orgánicas N-heterociclos, los 1,2,3-triazoles se han consolidado como heterociclos de gran interés debido a su versatilidad estructural y a la eficiencia de sus métodos de síntesis [111,112]. Respecto a su obtención, Sharpless, junto con Meldal y colaboradores, reportaron que estos sistemas pueden obtenerse de manera altamente eficiente mediante la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I) (CuAAC), posteriormente denominada “*click chemistry*” [113,114]. Esta reacción presenta una cinética rápida, alta regioselectividad hacia el isómero 1,4-disustituido y rendimientos cercanos a cuantitativos bajo condiciones suaves [115]. Desde el punto de vista mecanístico, la coordinación del alquino al centro Cu(I) reduce la barrera energética de la cicloadición en comparación con la reacción térmica no catalizada [116-118], estableciendo esta metodología como una

HepG2, correspondientes a carcinoma hepatocelular ^[127]. En la misma línea, Djaković y colaboradores reportaron conjugados bis-ferrocenil–uracilo–triazol alcanzaron $IC_{50} = 2,0 \pm 0,8 \mu M$ en células Raji, un modelo de linfoma de Burkitt, asociando su actividad a la disrupción redox y mitocondrial ^[128]. Por su parte, Maračić y colaboradores estudiaron sistemas quinolina–ferroceno–triazol, observando valores de IC_{50} de hasta $0,37 \mu M$ en líneas celulares correspondientes a carcinomas epiteliales humanos, atribuyendo la elevada potencia a la combinación del núcleo ferrocenilo redox-activo con el heterociclo triazólico ^[129].

De forma complementaria, la utilización de compuestos organometálicos derivados de heterociclos como el 1,2,3-triazol en catálisis han sido de gran interés en el último tiempo. En este sentido, Estudios de Gunasekaran y colaboradores demostraron que nuevos complejos de rutenio(II) con ligandos hidrazona heterocíclicos-1,2,3-triazol, actúan como catalizadores altamente eficientes en la hidrogenación por transferencia de cetonas a alcoholes secundarios, operando bajo condiciones suaves con bajas cargas catalíticas, isopropanol como donador de hidrógeno, KOH como base y temperatura ambiente, proporcionando altos rendimientos independientemente de la naturaleza del sustrato ^[130]. (**Figura 1.11**). Por su parte, Estudios de Zacharopoulos y colaboradores demostraron que ligandos piridina–quinolina y bisquinolina permiten generar complejos de rutenio(II)–p-cimeno altamente eficientes en hidrogenación por transferencia de cetonas, logrando altos rendimientos en condiciones suaves de reacción. Además, la actividad catalítica demostro una marcada dependencia de la naturaleza electrónica y estérica del ligando, observándose un incremento significativo al incorporar sustituyentes metilo y una disminución en presencia de grupos electro-sustractores. La detección de especies de hidruro Ru–H respalda un mecanismo de esfera externa, en el que la modulación electrónica del entorno de coordinación resulta determinante para la eficiencia del proceso catalítico ^[131].

Teniendo en consideración todos los antecedentes descritos, se tiene la convicción de realizar un diseño racional de sistemas organometálicos que presenten potenciales aplicaciones coordinantes, antineoplásicas y catalíticas. Bajo esta mirada, en este proyecto de tesis se propone sintetizar y caracterizar bases de Schiff organometálicas que presenten fragmentos organometálicos-1,2,3-triazoles y sistemas *N*-heterociclos en sus estructuras.

Hipótesis

La incorporación de fragmentos organometálicos-1,2,3-triazoles en la estructura de sistemas *N*-heterocíclicos mediante puentes imínicos, generará una nueva serie de compuestos que presentarán interesantes propiedades coordinantes, biológicas y catalíticas.

De acuerdo con el diseño racional propuesto:

- I. Los efectos electrónicos contrarios que poseen los distintos fragmentos organometálicos potenciarán la actividad biológica y catalítica, al modificar la densidad electrónica en la estructura.
- II. La presencia del grupo 1,2,3-triazol potenciará las interacciones inter- e intramoleculares a través de enlaces de hidrógeno en sistemas biológicos y sustratos orgánicos en reacciones de hidrogenación por transferencia, incrementando la actividad anticancerígena y catalítica de los nuevos sistemas.
- III. La naturaleza del puente imínico modulará la comunicación electrónica entre el fragmento organometálico-1,2,3-triazol y el sistema *N*-heterocíclico. Sumado a lo anterior, la flexibilidad de dicho puente permitirá diferentes interacciones con receptores biológicos y sustratos orgánicos.
- IV. La incorporación de un fragmento *N*-heterociclo orgánico potenciará la actividad anticancerígena mediante la capacidad de intercalación en el ADN, como también la actividad catalítica mediante su naturaleza como base de Lewis, favoreciendo la deprotonación en el ciclo catalítico.

Objetivos

Objetivo General

Diseñar, sintetizar, caracterizar y evaluar las propiedades coordinantes, anticancerígenas y catalíticas de nuevas bases de Schiff organometálicas basadas en 1,2,3-triazoles que poseen en su estructura diversos anillos *N*-heterocíclicos.

Objetivos Específicos

- ◆ Sintetizar y caracterizar los precursores organometálicos del tipo $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}_3)\text{ML}_n$, donde $\text{ML}_n = \text{FeCp}, \text{Re}(\text{CO})_3$.
- ◆ Sintetizar y caracterizar los nuevos heterociclos organometálicos derivados del 1,2,3-triazol, mediante reacciones de cicloadición [2+3] del tipo “*Click Chemistry*” utilizando alquinos comerciales y los precursores $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}_3)\text{ML}_n$.
- ◆ Sintetizar y caracterizar las nuevas Bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol, (donde *N*-heterociclo = pirrol, piridina, quinolina) mediante reacciones de condensación.
- ◆ Evaluar las propiedades coordinantes (*N,N*-donadoras) de las bases de Schiff sinterizadas frente al dímero $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, aislando complejos heterobimetálicos del tipo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{N,N})\text{Cl}]^+ \text{Cl}^-$.
- ◆ Evaluar de forma preliminar, la actividad anticancerígena de todos los compuestos como agentes antitumorales frente a distintos tipos de células cancerígenas.

- ◆ Evaluar de forma preliminar, la actividad catalítica de los nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos obtenidos como ligandos auxiliares en reacciones de hidrogenación por transferencia de la acetofenona.

Capítulo 2. Parte experimental

2.1. Aspectos generales

Todas las manipulaciones se realizaron bajo atmósfera de N₂ empleando técnicas de Schlenk.

Los compuestos ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}_3$)Fe($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) (**P1**)^[132], ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}_3$)Re(CO)₃ (**P2**)^[133], tris(benziltriazolilmetil)amina (TBTA)^[134] y la azida de *p*-toluenosulfonilo (tosil azida)^[135] se sintetizaron según procedimientos publicados. Los compuestos CuSO₄ anhidro ($\geq 99,99\%$), la 3-butín-2-ona (95%) y la N-Boc-propargilamina (97%) se obtuvieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. Los solventes CH₂Cl₂, hexano, acetona, MeOH, DMSO, acetato de etilo y THF se adquirieron comercialmente y se purificaron siguiendo métodos estándar^[136].

Los espectros infrarrojos (IR) se registraron en estado sólido (pastilla de KBr) en un espectrofotómetro Jasco FT-IR 4600. Los espectros de RMN se obtuvieron desde un espectrómetro Bruker modelo ASCEND™ de 400 MHz. Todos los desplazamientos químicos fueron reportados en partes por millón (ppm, δ) respecto a tetrametilsilano (Me₄Si), utilizando las señales residuales de los disolventes como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en Hertz (Hz) y las integraciones como número de protones. Se utilizaron las siguientes abreviaturas para describir los patrones de señal: s = singlete, d = doblete, t = triplete y m = multiplete. Los análisis elementales se realizaron en un equipo Flash 2000 (Thermo Scientific) en el Laboratorio Instrumental DCQ-Viña de la Universidad Andrés Bello.

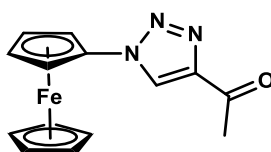
2.2 Procedimiento general para la síntesis de 1,2,3-triazoles organometálicos 1a-b, 2a-b

Los nuevos derivados de 1,2,3-triazol organometálicos (**1a-b**, **2a-b**) se sintetizaron siguiendo un procedimiento reportado por Sarkar y colaboradores, con algunas modificaciones [6]. Para cada caso, la azida organometálica (**P1** o **P2**) (1,0 eq) fue adicionada en un aparato Schlenk junto con el alquino

correspondiente (1,1 eq) en 15 mL de THF desoxigenado (disolución 1). En otro aparato Schlenk, se preparó el sistema catalítico disolviendo ascorbato de sodio (1,0 eq), CuSO₄ anhidro (0,1 eq) y TBTA (0,05 eq) en 5 mL de agua desoxigenada (disolución 2). La disolución 2 se añadió gota a gota a la disolución 1 durante 10 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez finalizada la reacción, se añadió una mezcla de EDTA (50 mg) con una disolución acuosa de NH₄Cl (2 M, 10 mL) para eliminar los restos de especies Cu(II). La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Posteriormente, la mezcla se extrajo en un embudo de decantación, y la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío durante 2 h.

El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando fase estacionaria de SiO₂ y un sistema eluyente CH₂Cl₂/MeOH (8:2). La purificación final se realizó mediante cristalización por difusión lenta a partir de una disolución CH₂Cl₂/hexano (1:3) a -18 °C, obteniéndose los productos derivados del 1,2,3-triazol deseados.

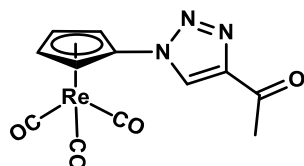
[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-C(O)CH₃)Fe(η⁵-C₅H₅)] (1a)



El compuesto fue preparado a partir de (η⁵-C₅H₄N₃)Fe(η⁵-C₅H₅) (**P1**) (205 mg, 0,902 mmol) y 3-butín-2-ona (67 mg, 0,992 mmol). Sólido naranja, rendimiento 86% (230 mg, 0,776 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3125 (νCsp³-H); 2920 (νCsp²-H); 1678 (νC=O); 1531 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H, Trz-H); 5,15 (s, 2H, C₅H₄); 4,40 (s, 2H, C₅H₄); 4,22 (s, 5H, C₅H₅); 2,60 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (DMSO-d₆): δ 191,9 (C=O); 147,8 (Trz-Cq); 126,6 (Trz-CH); 93,1 (C₅H₄-Cq); 70,5 (C₅H₅); 67,4 (C₅H₄); 62,3 (C₅H₄); 27,7 (CH₃). **Análisis elemental** calculado para

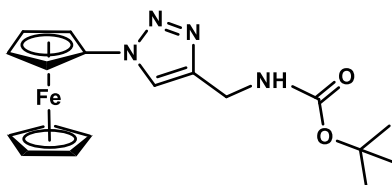
C₁₄H₁₃FeN₃O: C, 56,98; H, 4,44; N, 14,24. Encontrado: C, 56,47; H, 4,59; N, 13,88.

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-C(O)CH₃)Re(CO)₃] (1b)



El compuesto fue preparado a partir de (η⁵-C₅H₄N₃)Re(CO)₃ (**P2**) (150 mg, 0,398 mmol) y 3-butín-2-ona (29 mg, 0,438 mmol). Sólido rojo, rendimiento 81% (143 mg, 0,322 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3129 (νCsp³-H), 2924 (νCsp²-H), 2022 (νRe-C=O), 1923 (νRe-C=O), 1683 (νC=O), 1528 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H, Trz-H); 6,65 (s, 2H, C₅H₄); 5,86 (s, 2H, C₅H₄); 2,60 (s, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (DMSO-d₆): δ 194,1 (Re-C=O); 191,6 (C=O); 147,7 (Trz-Cq); 126,9 (Trz-CH); 109,7 (C₅H₄-Cq); 84,5 (C₅H₄); 79,0 (C₅H₄); 27,8 (CH₃). **Análisis elemental** calculado para C₁₂H₈ReN₃O₄: C, 32,43; H, 1,81; N, 9,46. Encontrado: C, 32,56; H, 1,62; N, 9,09.

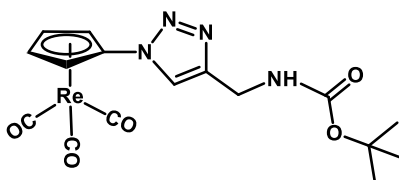
[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-NH-COOC(CH₃)₃)Fe(η⁵-C₅H₅)] (2a)



El compuesto fue preparado a partir de (η⁵-C₅H₄N₃)Fe(η⁵-C₅H₅) (**P1**) (104 mg, 0,457 mmol) y N-Boc-propargilamina (78 mg, 0,503 mmol). Sólido naranja, rendimiento 92% (161 mg, 0,421 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3396 (νN-H); 3130 (νCsp³-H); 2972 (νCsp²-H); 1696 (νC=O); 1519 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8,31 (s, 1H, Trz-H); 7,37 (s, 1H, NH); 5,03 (t, J = 2,0 Hz, 2H, C₅H₄); 4,34 (t, J = 2,0 Hz, 2H, C₅H₄); 4,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 4,20 (s, 5H, C₅H₅); 1,40 (s, 9H,

(CH₃)₃). ¹³C RMN (DMSO-d₆): δ 156,0 (C=O); 146,2 (Trz-Cq); 122,8 (Trz-CH); 94,0 (C₅H₄-Cq); 78,4 (C(CH₃)₃); 70,3 (C₅H₅); 66,9 (C₅H₄); 62,2 (C₅H₄); 36,0 (CH₂); 28,6 (CH₃). **Análisis elemental** calculado para C₁₈H₂₂FeN₄O₂: C, 56,56; H, 5,80; N, 14,66. Encontrado: C, 57,73; H, 6,15; N, 14,39.

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-NH-COOC(CH₃)₃)Re(CO)₃] (2b)



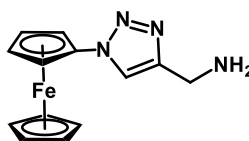
El compuesto fue preparado a partir de (η⁵-C₅H₄N₃)Re(CO)₃ (**P2**) (166 mg, 0,441 mmol) y N-Boc-propargilamina (75 mg, 0,485 mmol). Sólido amarillo, rendimiento 87% (204 mg, 0,384 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3409 (νN-H); 3133 (νCsp³-H); 2981 (νCsp²-H); 2029 (νRe-C=O); 1920 (νRe-C=O); 1688 (νC=O); 1520 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 1H, Trz-H); 7,41 (s, 1H, NH); 6,59 (t, J = 2,4 Hz, 2H, C₅H₄); 5,80 (t, J = 2,4 Hz, 2H, C₅H₄); 4,21 (d, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 1,39 (s, 9H, (CH₃)₃). **¹³C RMN** (DMSO-d₆): δ 194,3 (Re-C=O); 156,0 (C=O); 147,1 (Trz-Cq); 122,4 (Trz-CH); 111,5 (C₅H₄-Cq); 84,1 (C₅H₄); 78,5 (C(CH₃)₃); 77,9 (C₅H₄); 35,8 (CH₂); 28,6 (CH₃). **Análisis elemental** calculado para C₁₆H₁₇ReN₄O₅: C, 36,15; H, 3,22; N, 10,54. Encontrado: C, 36,35; H, 3,61; N, 10,34.

2.3. Procedimiento para la síntesis de 1,2,3-Triazoles organometálicos aminometil terminales

Derivado ferrocenil 1,2,3-triazol aminometil terminal 3a.

En un balón de fondo redondo 100 mL de dos cuellos fue adicionado un equivalente del triazol organometálico previamente sintetizado **2a** y fue disuelto en 5 mL de DCM. La disolución fue llevada a 0°C y luego 15 mL de una mezcla al 15% de DCM/TFA fue adicionada gota a gota por un periodo de 5 min. Una vez finalizada la adición, el baño frío fue removido y la reacción fue agitada por 2-3 horas a temperatura ambiente. Una vez corroborado el final de reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla fue tres veces secada a vacío y redisoluelta en 5 mL de DCM. El sólido obtenido fue neutralizado con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y posteriormente purificado por cromatografía en columna de SiO₂ con una mezcla DCM/MeOH 7:3.

[(η^5 -C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-NH₂)Fe(η^5 -C₅H₅)] (3a)



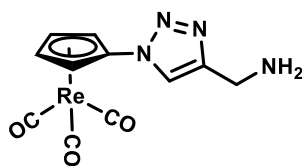
FT-IR (KBr; cm⁻¹): 3288 (νN-H stretch); 1655 (νN-H bend); 1609 (νC=N); 1521 (νC=C).
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H, Trz-H); 4,99 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄); 4,34 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄); 4,22 (s, 5H, C₅H₅); 3,80 (s, 2H, CH₂); 1,95 (s, 1H, NH₂).
¹³C RMN (CDCl₃): δ 144,2 (Trz-C_q); 120,4 (Trz-CH); 93,8 (Fc-C_q); 70,1 (C₅H₅); 66,6 (C₅H₄); 61,9 (C₅H₄); 54,1 (CH₂-NH₂). Rendimiento: 95%. (82 mg, 0,291 mmol)

Derivado ciretrenil 1,2,3-triazol aminometil terminal 3b.

En un balón de fondo redondo de dos bocas, se adicionó un equivalente del precursor **2b**, y el sistema fue purgado tres veces con nitrógeno para asegurar

una atmósfera inerte. Bajo estas condiciones, el sólido fue disuelto en 5 mL de diclorometano (DCM), y posteriormente se añadieron lentamente 0,5 mL de ácido trifluoroacético (TFA), bajo agitación constante a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos de reacción, se incorporaron 0,5 mL de TFA adicionales, manteniéndose la agitación en las mismas condiciones por otros 30 minutos. El término de reacción fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (TLC). Una vez completado el proceso, la disolución fue concentrada a vacío, y el residuo obtenido fue redisoluto en DCM mediante nueve ciclos de evaporación sucesivos, hasta observar la formación de un sólido blanco, insoluble en DCM. Este sólido fue lavado con DCM frío para eliminar impurezas solubles, y a continuación fue adicionada una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃), la cual se mantuvo en agitación durante media hora a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla fue transferida a un embudo de decantación y extraída con DCM; la fase orgánica se lavó con agua desionizada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, obteniéndose un sólido de color verde.

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-NH₂)Re(CO)₃] (3b)

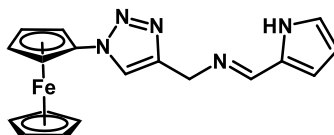


FT-IR (KBr; cm⁻¹): 3288 (νN-H_{stretch}); 1655 (νN-H_{bend}); 1609 (νC=N); 1521 (νC=C).
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,43 (s, 1H, Trz-H); 6,55 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C₅H₄); 5,80 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C₅H₄); 4,14 (dd, *J* = 5.7, 3.5 Hz, 2H, CH₂); 3,79 (s, 1H, NH₂). **¹³C RMN** (DMSO-d₆): δ 194,2 (Re-C=O); 141,6 (Trz-C_q); 124,2 (Trz-CH); 110,3 (Cir-C_q); 84,3 (Cir-C_β); 78,9 (Cir-C_α); 34,1 (CH₂-NH₂). Rendimiento: 89%. (130 mg, 0,301 mmol)

2.4. Procedimiento general para la síntesis de las Bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-Triazol

En un tubo Schlenk previamente acondicionado, se adicionó un equivalente del derivado organometálico aminometil 1,2,3-triazol (**3a-b**) junto con un equivalente del aldehído tipo I, correspondiente al heterociclo seleccionado (Esquema 4). El sistema fue purgado con tres ciclos consecutivos de vacío/nitrógeno, con el fin de establecer una atmósfera inerte. A continuación, se añadieron 10 mL de diclorometano (DCM) seco, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se incorporaron 3 equivalentes de Na₂SO₄ anhidro, manteniéndose la agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas adicionales. Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla fue filtrada en Celite®, y el filtrado fue concentrado a presión reducida hasta sequedad. El producto obtenido fue correspondiente al compuesto de condensación deseado, el cual se aisló sin evidencias de subproductos según análisis espectroscópico, por lo que no fue necesaria su purificación posterior.

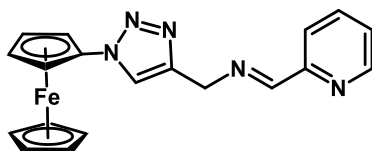
[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)C₄H₄N)Fe(η⁵-C₅H₅)] (4a)



El compuesto fue preparado a partir del precursor **3a** (71 mg, 0,251 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (24 mg, 0,251 mmol), solido naranja, rendimiento 91%. (82 mg, 0,228 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3177 (νC_{sp2}-H); 1642 (νC=N); 1520 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 11.48 (s, 1H, pyrr), 8,41 (s, 1H, Trz-H), 8.25 (s, 1H, CH=N), 6.90 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, pyrr), 6.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, pyrr), 6.13 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, pyrr), 5.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄), 4.75 (s, 2H, CH₂), 4.34 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄), 4.20 (s, 5H, C₅H₅). **¹³C RMN** (CDCl₃): δ 153,63 (CH=N); 146,23 (Trz-Cq);

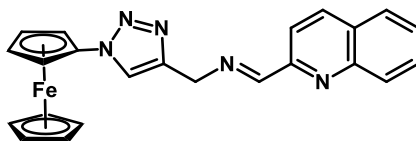
129,6 (pyrr-Cq); 122,6 (Trz-CH); 121,3 (pyrr-CH); 115,5 (pyrr-CH); 110,1(pyrr-CH); 93,8 (Fc-Cq); 70,1 (Fc-Cp); 66,6 (Fc-Cβ); 61,9 (Fc-Cα); 55,2 (CH₂).

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)C₅H₄N)Fe(η⁵-C₅H₅)] (5a)



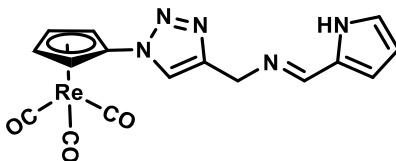
El compuesto fue preparado a partir del precursor **3a** (82 mg, 0,291 mmol) y piridina-2-carboxaldehído (31 mg, 0,291 mmol), sólido naranja, rendimiento 88%. (95 mg, 0,256 mmol). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, pyr), 8.52 (s, 1H, CH=N), 8.51 (s, 1H, Trz-H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Pyr), 7.90 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, Pyr), 7.53 – 7.47 (m, 1H, Pyr), 5.04 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, C₅H₄), 4.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, CH₂), 4.34 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄), 4.21 (s, 5H, C₅H₅).

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)C₉H₆N)Fe(η⁵-C₅H₅)] (6a)



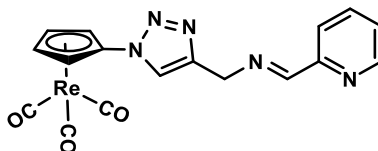
El compuesto fue preparado a partir del precursor **3a** (65 mg, 0,230 mmol) y quinolina-2-carboxaldehído (36 mg, 0,230 mmol), sólido naranja, rendimiento 95%. (92 mg, 0,218 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3134 (νC_{sp2}-H stretch); 1654 (νC=N); 1513 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8.67 (s, 1H, CH=N), 8.54 (s, 1H, Trz-H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Qui), 8.21 – 8.01 (m, 3H, Qui), 7.89 – 7.76 (m, 1H, Qui), 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Qui), 5.03 (m, 4H, C₅H₄ - CH₂), 4.35 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, C₅H₄), 4.22 (s, 5H, C₅H₅).

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)-C₄H₄N)Re(CO)₃] (4b)



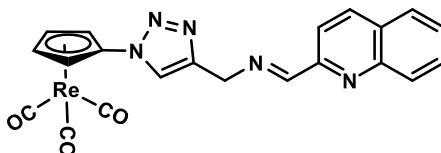
El compuesto fue preparado a partir del precursor **3b** (83 mg, 0,192 mmol) y pirrol-2-carboxaldehído (18 mg, 0,192 mmol), sólido verde, rendimiento 87%. (85 mg, 0,167 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 2923 (νC_{sp2}-H stretch); 1648 (νC=N); 1518 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 11.48 (s, 1H, pyr-NH), 8.51 (s, 1H, Trz-H), 8.23 (s, 1H, CH=N), 6.90 (s, 1H, pyr), 6.56 (t, J = 2.4 Hz, 2H, C₅H₄), 6.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H, pyr), 6.13 (t, J = 3.1 Hz, 1H, pyr), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 2H, C₅H₄), 4.75 (s, 2H, CH₂).

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)-C₅H₄N)Re(CO)₃] (5b)



El compuesto fue preparado a partir del precursor **3b** (75 mg, 0,174 mmol) y piridina-2-carboxaldehído (19 mg, 0,174 mmol), sólido morado, rendimiento 85%. (77 mg, 0,148 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 2929 (νC_{sp2}-H stretch); 1632 (νC=N); 1525 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8.68 (m, 1H, Py), 8.60 (s, 1H, Trz-H), 8.53 (s, 1H, CH=N), 8.01 (m, 3H, Py), 7.50 (m, 1H, Py), 6,57 (s, 2H, C₅H₄), 5.82 (s, 2H, C₅H₄), 4.96 (s, 2H, CH₂).

[(η⁵-C₅H₄-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH₂-N=CH-(2)-C₉H₆N)Re(CO)₃] (6b)

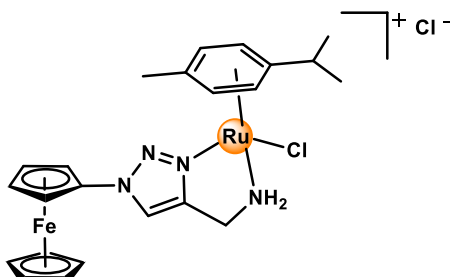


El compuesto fue preparado a partir del precursor **3b** (80 mg, 0,186 mmol) y quinolina-2-carboxaldehído (29 mg, 0,186 mmol), solido café, rendimiento 90% (95 mg, 0,167 mmol). **FT-IR** (KBr; cm^{-1}): 2962 ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}}$ stretch); 1636 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$); 1524 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$). **$^1\text{H RMN}$** (DMSO- d_6): δ 8.67 (s, 1H, CH=N), 8.62 (s, 1H, Trz-H), 8.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Qui), 8.16 – 7.99 (m, 3H, Qui), 7.84 – 7.75 (m, 1H, Qui), 7.67 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, Qui), 6.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C_5H_4), 5.80 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H, C_5H_4), 5.02 (s, 2H, CH_2).

2.5. Procedimiento general para la síntesis de los complejos heterobimetálicos de Ru(II) con ligandos *N,N* derivados del 1,2,3-Triazol

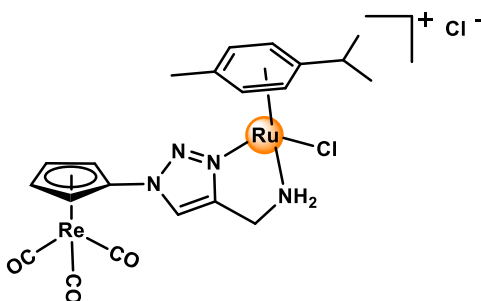
En un tubo Schlenk fueron dispuestos dos equivalentes de los nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos previamente sintetizados (**3a**, **3b**), junto con un equivalente del dímero $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$. El sistema fue purgado 3 veces y, posteriormente, se adicionaron 10 mL de DCM seco, manteniendo mezcla en agitación durante 2 a 4 horas a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, la solución se concentró a vacío hasta reducirse a un tercio de su volumen inicial, tras lo cual se añadieron 2 mL de dietil éter (Et_2O), observándose la formación de un precipitado coloreado. El sobrenadante fue descartado y el sólido resultante se secó a vacío. El producto obtenido fue correspondiente al compuesto de coordinación deseado, el cual se aisló sin evidencias de subproductos según análisis espectroscópico, por lo que no fue necesaria su purificación posterior.

$[(p\text{-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\mathbf{3a})\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (**7a**)



El compuesto fue preparado a partir del ligando **3a** (39 mg, 0,139 mmol) y el dímero [(*p*-cimeno)RuCl₂]₂ (42 mg, 0,070 mmol), solido amarillo, rendimiento 80%. (61 mg, 0,111 mmol). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H, Trz-H), 7.04 (m, 1H, NH₂), 5,97 (d, *J* = 6 Hz, 1H, *p*-cy); 5,82 (d, 1H, *p*-cy) 5,72 (d, 1H, *p*-cy), 5,62 (d, 1H, *p*-cy) 5,21 (s, 1H, NH₂), 5,18 (m, 2H, C₅H₄), 4,46 (t, 2H, C₅H₄), 4,24 (m, 5H, C₅H₅), 3,72 (s, 1H, CH₂), 3,66 (s, 1H, CH₂), 2,81 (m, 1H, CH), 2,11 (s, 3H, CH₃), 1,22 (d, 3H, (CH₃)₂), 1,11 (d, 3H, (CH₃)₂). Rendimiento: 80%. (61 mg, 0,107 mmol).

[(*p*-cimeno)Ru^{II}(3b**)Cl]⁺Cl⁻ (**7a**)**



El compuesto fue preparado a partir del ligando **3b** (45 mg, 0,105 mmol) y el dímero [(*p*-cimeno)RuCl₂]₂ (32 mg, 0,052 mmol), solido amarillo, rendimiento 75%. (55 mg, 0,078 mmol). **FT-IR** (KBr; cm⁻¹): 3069 (νC_{sp3}-H stretch); 2966 (νC_{sp2}-H stretch); 2026 (νRe-C=O); 1920 (νRe-C=O); 1520 (νC=C). **¹H RMN** (DMSO-d₆): δ 8.76 (s, 1H, Trz-H), 7.25 (m, 1H, NH₂), 6,78 (t, 2H, C₅H₄), 5,93 (d, 1H, *p*-cy), 5,88 (d, 1H, *p*-cy) 5,83 (t, 2H, C₅H₄) 5,73 (d, 1H, *p*-cy), 5,65 (d, 1H, *p*-cy) 5,27 (s, 1H, NH₂), 3,76 (m, 1H, CH₂), 3,64 (m, 1H, CH₂), 2,81 (m, 1H, CH), 2,09 (s, 3H, CH₃), 1,20 (d, 3H, (CH₃)₂), 1,09 (d, 3H, (CH₃)₂).

2.6. Procedimiento Hidrogenación por Transferencia Catalítica (TH)

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón en un balón de dos bocas provisto de agitación magnética. En primer lugar, se añadieron 10 mL de 2-propanol, seguido de 120,4 mg de acetofenona hasta alcanzar una concentración final de 0,10 M. Posteriormente, se incorporó terbutóxido de potasio o carbonato de cesio (Cs_2CO_3) (9,6 mol%) como base en el medio de reacción. Una vez que la mezcla alcanzó la temperatura de trabajo, se adicionó el complejo correspondiente en una carga catalítica de 1 mol%. La mezcla se mantuvo bajo condiciones de reflujo con agitación constante durante al menos 24 horas. Se tomaron alícuotas en dos intervalos de tiempo: la primera a las 5 horas y la segunda a las 24 horas, con el fin de monitorear el avance de la reacción mediante cromatografía gaseosa (GC).

2.7. Procedimiento ensayos anticancerígenos preliminares

La actividad antitumoral y la citotoxicidad de los compuestos sintetizados se evaluaron mediante el ensayo colorimétrico de sulforodamina B (SRB) en células MCF-7. Ambas líneas se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% de SBF y 2 mM de L-glutamina, a 37 °C en atmósfera humidificada con 5% de CO_2 . Para el ensayo, se sembraron 30.000 células por pozo en placas de 96 pozos y se incubaron durante 24 o 48 h. Posteriormente, las células se trataron con concentraciones crecientes de los compuestos disueltos en DMSO (1% v/v final). Tras el período de incubación, las células se fijaron con TCA al 10% (1 h, 4 °C), se lavaron, tiñeron con SRB al 0,057% (30 min) y el exceso de colorante se eliminó con ácido acético al 1%. Finalmente, el colorante unido se solubilizó con Tris 10 mM (pH 10,5) y la absorbancia se determinó a 510 nm.

2.8. Evaluación general de la actividad antitumoral

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 μL de medio de cultivo RMPI-1640, en placas negras de 384 pocillos y se incubó por

24 h. Transcurrido el tiempo de incubación, se adicionaron 20 μL 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 ($100 \mu\text{molL}^{-1}$) 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.

Capítulo 3. Síntesis y caracterización de precursores organometálicos

2111–2125 cm^{-1} , previamente observada en los espectros de los precursores **P1** y **P2** (Figs. **S1–S2**). Además, los nuevos triazoles presentaron bandas en 2922–2924 cm^{-1} y 3125–3129 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de estiramiento $\nu\text{Csp}^3\text{-H}$ y $\nu\text{Csp}^2\text{-H}$, respectivamente. Todos los compuestos (Figs. **S3–S6**) mostraron una banda de intensidad media en el rango 1530–1520 cm^{-1} , atribuida al modo de estiramiento $\nu\text{C=C}$ del anillo triazol, lo que respalda la formación del ciclo. Estos resultados concuerdan con lo reportado por el grupo de investigación de Gamze Koz para híbridos ferrocenil-triazol derivados del ácido 18 β -gliciretínico [138].

En el caso de los compuestos **1a–b**, se observó una banda intensa en 1678–1683 cm^{-1} , asignada al estiramiento $\nu\text{C=O}$ del grupo funcional cetona. Por su parte, los compuestos **2a–b** exhibieron bandas de absorción características del grupo protector BOC, en particular de la banda de estiramiento del carbonilo entre 1688–1696 cm^{-1} . Bandas adicionales en el rango 1259–1171 cm^{-1} se atribuyeron a los modos de vibración $\nu\text{C-N}$ y $\nu\text{C-O}$ asociados a funcionalidades amina y éster.

En particular, debido a las vibraciones asociadas a carbonilos organometálicos, los compuestos **1b** y **2b** exhibieron dos bandas intensas de absorción en 2029/1920 cm^{-1} (**1b**) y 2022/1923 cm^{-1} (**2b**), correspondientes a las vibraciones $\nu\text{Re-(C=O)}$. Es probable que estos pequeños desplazamientos a baja energía estén influenciados por la naturaleza electrónica del sustituyente adyacente al anillo triazol, donde grupos electro-sustractores, como la función carbonilo en la metilcetona y la amina del grupo protector BOC, disminuyen la densidad electrónica sobre el esqueleto del triazol y, a su vez, modulan la retrodonación- π , en la unidad Re-CO . Este comportamiento también fue observado por Toro y colaboradores para benzimidazoles organometálicos derivados de ciretreno del tipo 2-ciretrenil-benzimidazoles [139]. Cabe destacar que la metilcetona ejerce un efecto sustractor con mayor intensidad que el grupo BOC, lo que concuerda con

las frecuencias de estiramiento $\nu(\text{CO})$, las cuales se encuentran ligeramente a más altas energías para los compuestos **1b** en comparación con **2b**.

De manera complementaria, los espectros de ^1H RMN confirmaron además la presencia de los fragmentos organometálicos en los compuestos **1a** y **1b** (Fig. S14–S15), donde el compuesto **1a** (derivado de ferrocenilo) presentó dos tripletes en 5,15 y 4,40 ppm junto con un singlete en 4,22 ppm, mientras que el compuesto **1b** (ciretrenilo) mostró dos tripletes en 6,65 y 5,86 ppm. En ambos casos, estas señales corresponden a las resonancias características de protones de los anillos Cp sustituidos y no sustituidos de sus respectivas unidades organometálicas. Ambos compuestos también exhibieron un singlete en 2,60 ppm, correspondiente a los protones del grupo acetilo. El protón del triazol se registró como un singlete a bajo campo en 9,24 ppm para **1a** y en 9,37 ppm para **1b**. Este leve desplazamiento hacia campo bajo en el derivado ciretrenilo es consistente con el mayor carácter electro-sustractor del fragmento $\text{Re}(\text{CO})_3$, que incrementa el desapantallamiento del protón del triazol, en comparación con su análogo ferrocenilo, el cual actúa como donador de densidad electrónica, desplazando la señal hacia campo alto.

Para el caso del compuesto **2a**, las señales del fragmento ferrocenilo (5,03–4,20 ppm) presentan un desplazamiento ligeramente mayor hacia alto campo en un rango similar al de su análogo acetilo **1a** (5,15–4,22 ppm). Para ambos compuestos, los protones CH_2 y NH se observaron como un doblete a 4,21 ppm (**1a-b**) y como un singlete a 7,37 ppm (**1a**) y 7,49 ppm (**1b**), respectivamente. El grupo *t*-butilo de la unidad BOC dio lugar a un singlete en 1,40 ppm (**2a**) y 1,39 ppm (**2b**), consistente con los nueve protones del grupo $(\text{CH}_3)_3$ (Fig. S16–S17). Las señales atribuidas al protón del triazol se encuentran desplazadas hacia campo bajo en 8,32 ppm (**2a**) y 8,42 ppm (**2b**), en concordancia con el comportamiento electrónico previamente observado en los análogos acetilo **1a-b**. En ambos casos, la unidad ferrocenilo actúa como grupo electro-donador,

desplazando las resonancias hacia alto campo en relación con el análogo ciretrenilo, cuyo carácter atractor de densidad electrónica provoca un ligero desplazamiento hacia campo bajo. Esta evidencia espectroscópica ha sido previamente descrita por Klahn y colaboradores en sistemas organometálicos similares con puentes imínicos de ferroceno y ciretreno derivados del 5-nitrofurano ^[140].

Por otra parte, los análisis de RMN de ¹³C dan cuenta un patrón de resonancias que concuerda con las estructuras propuestas (**Fig. S29–S32**). En los compuestos **1a** y **2a**, el fragmento triazol se identificó claramente a través de dos señales distintivas: un carbono cuaternario a 147,9 ppm y un =CH característico a 124,5 ppm. Además, la resonancia del carbonilo cetónico apareció a 192,8 ppm, y el grupo metilo a 27,2 ppm, ambos consistentes con el entorno químico esperado y previamente reportado por Kannan y colaboradores en sistemas de 4-acetil-5-metil-1,2,3-triazol ^[141].

Un análisis más detallado de los compuestos **2a-b** reveló resonancias del triazol similares a los análogos de acetilo **1a-b**, pero ligeramente desplazadas hacia campo alto (147,5 ppm y 121,8 ppm), lo cual fue atribuido a diferencias en los entornos electrónicos inducidos por los sustituyentes BOC en comparación al acetilo. La presencia de un puente metileno fue observada a 36,0 ppm, mientras que la incorporación exitosa del grupo protector BOC se respaldó por tres señales características: el carbonilo a 155,9 ppm, el carbono cuaternario del grupo tert-butilo a 79,7 ppm y los tres grupos metilo a 28,4 ppm, respectivamente.

Los derivados ferrocenilos **1a** y **2a** mostraron el patrón de señales esperado para el anillo Cp, en el rango de 93,1–62,4 ppm, correspondiente al grupo ciclopentadienilo sustituido y no sustituido. En contraste, los análogos ciretrenílicos **1b** y **2b** exhibieron una señal a campo bajo en 194,3 ppm atribuida a los carbonos presentes en los carbonilos coordinados a Re(I), mientras que los ligandos Cp generaron resonancias entre 111,7 y 77,9 ppm. Estas diferencias

reflejan el contraste electrónico inherente entre los fragmentos ferroceno y cirretreno, en concordancia con las tendencias previamente reportadas por Gómez y colaboradores para azinas organometálicas derivadas de 5-nitrofurano [142]. Estas características espectroscópicas confirman la exitosa ciclo-adición [3+2] y la formación de los triazoles organometálicos esperados.

3.2. Determinación estructural de 1b y 2a–b mediante análisis cristalográfico de rayos X

Para obtener una visión más detallada de las estructuras cristalinas de los nuevos derivados organometálicos del 1,2,3-triazol, se realizaron análisis de difracción de rayos X en monocristal (**Fig. 3.2**). Afortunadamente fue posible obtener monocristales de todos los compuestos mediante difusión lenta en una mezcla de CH₂Cl₂/hexano (1:3), sin embargo, solo los compuestos **1b**, **2a-b** se mostraron aptos bajo los parámetros cristalográficos para un análisis detallado. La dilucidación estructural de los compuestos confirma la presencia de fragmentos organometálicos enlazados covalentemente al heterociclo 1,2,3-triazol, mediante una sustitución 1,4 con respecto al anillo, en concordancia con las evidencias previas obtenidas por espectroscopía RMN.

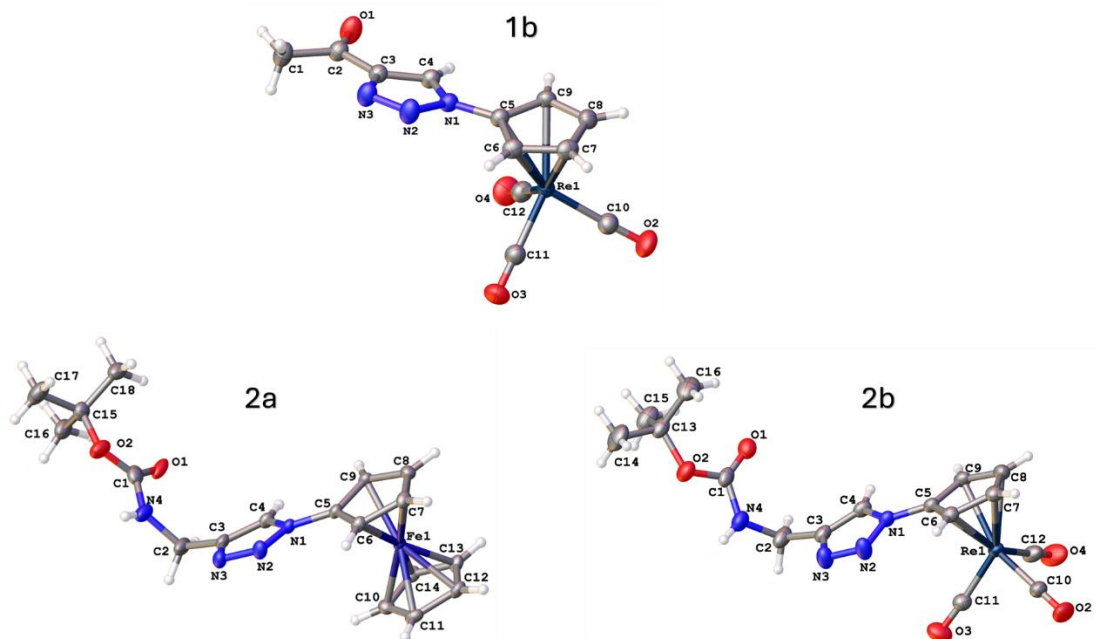


Figura. 3.2. Representaciones ORTEP de los compuestos **1b**, **2a** y **2b** con numeración de átomos. Los elipsoides se muestran con un 30 % de probabilidad.

En el caso de los derivados que poseen un grupo protector BOC, el análisis estructural muestra que **2b** presenta longitudes de enlace N1–N2, C5–N1 y C3–C4 ligeramente menores (1,348 Å, 1,411 Å y 1,356 Å, respectivamente) que las del análogo de ferroceno **2a** (1,353 Å, 1,419 Å y 1,360 Å). Estas diferencias, aunque pequeñas, se atribuyen a la influencia electrónica de los fragmentos organometálicos sobre los enlaces adyacentes. El carácter electro-sustractor del fragmento ciretreno y la naturaleza π -aceptora de los carbonilos organometálicos presentes, incrementa el carácter de doble enlace del carbonilo presente en el grupo BOC (C1=O1), acortando y polarizando dicho enlace (1,205 Å). En contraste, el carácter π -donador del fragmento ferrocenilo favorece la deslocalización en el sistema π , disminuyendo el carácter de doble enlace y resultando en una mayor longitud para el carbonilo (1,232 Å). La coplanaridad observada en ambos compuestos, junto con estos efectos electrónicos, evidencia

una modulación y comunicación electrónica determinadas por la naturaleza del fragmento organometálico.

En las tres estructuras (**1b**, **2a** y **2b**), las longitudes de enlace dentro del anillo 1,2,3-triazol son consistentes con las reportadas para sistemas análogos: N1–N2 \approx 1,350 Å, N2–N3 \approx 1,649 Å y C10–C11 \approx 1,360 Å, con un ángulo N1–N2–N3 cercano a 105°. Tanto **1b** como **2b** presentan carbonilos terminales unidos al triazol, con longitudes promedio de enlace C=O de 1,150 Å, en concordancia con las observadas para carbonilos terminales en otros complejos de ciretreno tipo *three-legged piano stool* [143].

Para el caso de la especie **2a**, el fragmento ferroceno adopta una conformación eclipsada con un ángulo de torsión de 3,8(3)°. Por su parte, **1b** y **2b** presentan el fragmento organometálico de ciretrenilo el cual, en ambos casos, presenta la geometría *three-legged piano stool* esperada [144]. En todas las estructuras presentadas, el heterociclo 1,2,3-triazol y los átomos directamente enlazados a él definen un plano (N1–N2–N3–C3–C4). Bajo esta mirada, los compuestos **2a** y **2b**, muestran que dicho plano es prácticamente coplanar con respecto al anillo ciclopentadienilo sustituido (C₅H₄) del fragmento ferrocenilo o ciretrenilo, con ángulos diedros de 10,11(17)° y 8,67(13)°, respectivamente. En **1b**, el ángulo diedro aumenta a aproximadamente 15°, indicando una ligera desviación de la coplanaridad. Estas variaciones en los ángulos diedros reflejan diferentes grados de conjugación π y alineación espacial entre ambos fragmentos a lo largo de la serie.

El empaquetamiento cristalino está estabilizado por interacciones débiles de enlace de hidrógeno intermoleculares, que incluyen contactos N–H \cdots O, C–H \cdots O y C–H \cdots N (**Tablas 3.2–3**). En **1b**, los contactos C4–H4 \cdots O11, C6–H6 \cdots N22 y C9–H9 \cdots O11 generan motivos de red R_2^2 (10) y R_2^2 (16). También se observan enlaces de hidrógeno bifurcados C4–H4 \cdots O1 y C9–H9 \cdots O1, alineados en la dirección [101] (**Figura 3.3**).

| Enlaces de hidrógeno intermoleculares | | | | |
|--|----------|----------|----------|---------|
| D-H...A | d(D-H)/Å | d(H-A)/Å | d(D-A)/Å | D-H-A/° |
| C4-H4...O1 ¹ | 0.93 | 2.30 | 3.194(3) | 161.7 |
| C6-H6...N2 ² | 0.93 | 2.48 | 3.335(3) | 153.0 |
| C7-H7...O3 ³ | 0.93 | 2.72 | 3.427(3) | 133.8 |
| C8-H8...O2 ⁴ | 0.93 | 2.69 | 3.289(3) | 122.8 |
| C9-H9...O1 ¹ | 0.93 | 2.49 | 3.335(3) | 151.5 |
| ¹ 2-x,1-y,-z; ² 1-x,1-y,1-z; ³ 1-x,2-y,1-z; ⁴ 1-x,2-y,-z | | | | |

Tabla 3.2. Enlaces de hidrogeno intermoleculares del compuesto **1b**.

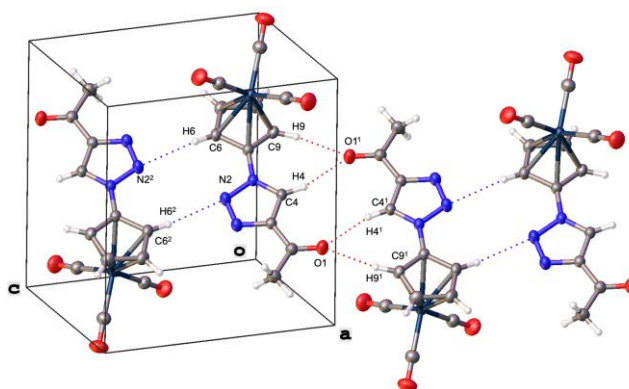


Figura 3.3. Enlaces de hidrógeno intermoleculares del compuesto **1b**: C4-H4...O1¹, C6-H6...N2² y C9-H9...O1¹. Donador-Aceptor (D...A) distancias (Å): C4-H4...O1, 3.194(3); C6-H6...N2, 3.335(3); C9-H9...O1, 3.335(3).

Para los compuestos BOC-derivados (**2a-b**), se observó que, en **2b** las interacciones de enlace de hidrógeno N4-H4...O1⁵, C4-H4A...N3⁶ y C9-H9...N2⁶ se propagan a lo largo del eje cristalográfico [100], generando un arreglo cristalográfico tipo cadena C_1^1 (**Figura 3.4**). Adicionalmente, las interacciones C6-H6...N2⁷ y C15-H15C...O1⁸ dan lugar a motivos de conjunto gráfico $R_2^2(10)$ y $R_2^2(12)$, orientados en las direcciones [010] y [001], respectivamente. Por su parte, la estructura cristalina **2a** exhibe una organización supramolecular análoga, dominada igualmente por el motivo tipo cadena C_1^1 , a través de interacciones de enlace de hidrógeno N4-H4...O1⁹, C4-H4A...N3¹⁰, C9-

H9...N2¹⁰ y C10–H10...O1⁵, que se extienden formando secuencias de 4, 5 y 11 átomos a lo largo de la dirección [010] (**Figura 3.5**). Asimismo, se observan arreglos tipo anillo R_2^2 (22) asociados a la interacción C8–H8...O1¹².

| Enlaces de hidrógeno intramoleculares | | | | |
|---|----------|----------|----------|--------------------|
| D–H...A | d(D–H)/Å | d(H–A)/Å | d(D–A)/Å | D–H–A ^o |
| N4–H4...O1 ⁵ | 0.86 | 2.65 | 3.474(4) | 160.6 |
| C4–H4A...N3 ⁶ | 0.93 | 2.64 | 3.493(4) | 153.2 |
| C6–H6...N2 ⁷ | 0.93 | 2.67 | 3.402(4) | 136.1 |
| C9–H9...N2 ⁶ | 0.93 | 2.68 | 3.410(4) | 135.4 |
| C15–H15C...O1 ⁸ | 0.96 | 2.64 | 3.413(5) | 138.3 |
| ⁵ 1+x,+y,+z; ⁶ -1+x,+y,+z; ⁷ 2-x,1-y,1-z; ⁸ 1-x,1-y,2-z | | | | |

Tabla 3.3. Enlaces de hidrogeno intramoleculares para el compuesto **2b**.

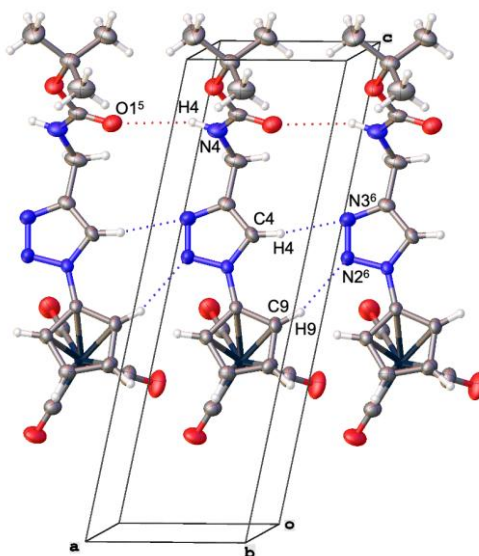


Figura 3.4. Enlaces de hidrógeno intramoleculares del compuesto **2b**: N4–H4...O1⁵, C4–H4A...N3⁶, and C9–H9...N2⁶. Donador-Aceptor (D...A) distancias (Å): N4–H4...O1, 3.474(4); C4–H4A...N3, 3.493(4); C9–H9...N2, 3.410(4).

| Enlaces de hidrógeno intramoleculares | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------|
| D-H...A | d(D-H)/Å | d(H-A)/Å | d(D-A)/Å | D-H-A° |
| N4-H4...O1 ⁹ | 0.88 | 2.60 | 3.474(7) | 170.1 |
| C4-H4A...N3 ¹⁰ | 0.95 | 2.64 | 3.561(5) | 162.3 |
| C7-H7...N4 ¹¹ | 0.95 | 2.93 | 3.516(5) | 121.0 |
| C8-H8...O1 ¹² | 0.95 | 2.82 | 3.585(4) | 138.4 |
| C9-H9...N2 ¹⁰ | 0.95 | 2.69 | 3.540(4) | 148.9 |
| C10-H10...O ¹³ | 0.95 | 2.75 | 3.541(5) | 141.2 |
| ⁹ +x,-1+y,+z; ¹⁰ +x,1+y,+z; ¹¹ 3/2-x,1/2-y,1-z; ¹² 3/2-x,3/2-y,1-z; ¹³ 3/2-x,-1/2+y,1/2-z | | | | |

Tabla 3.4. Enlaces de hidrógeno intramoleculares para el compuesto **2a**.

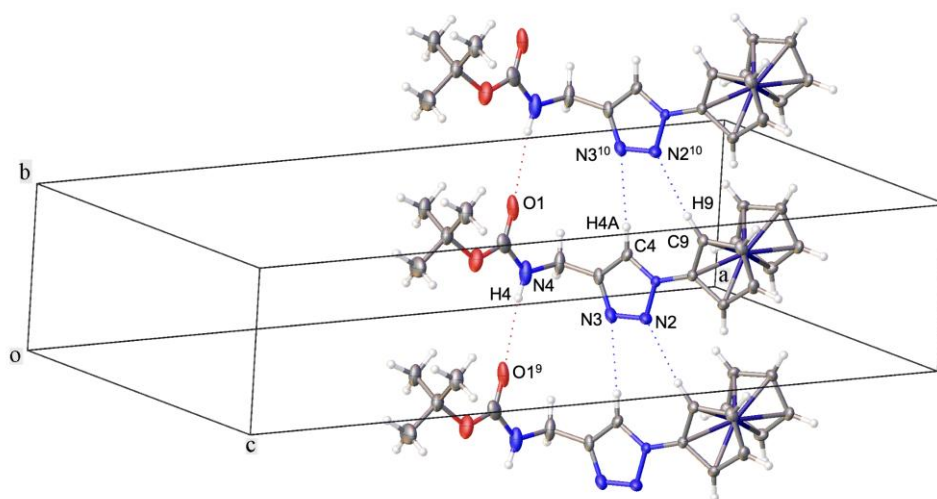
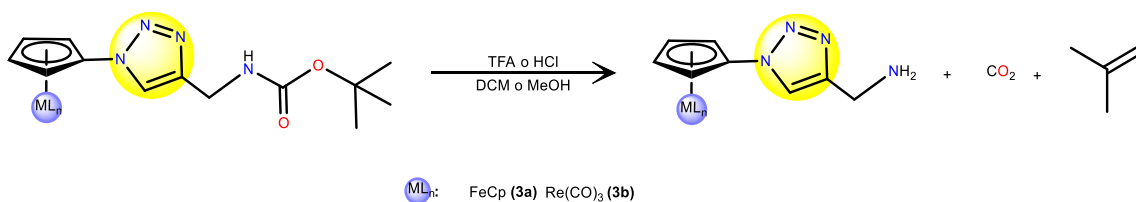


Figura 3.5. Enlaces de hidrógeno intramoleculares en el compuesto **2a**: N4-H4...O1⁹, C4-H4A...N3¹⁰, C9-H9...N2¹⁰. Donador-Aceptor (D...A) distancias (Å): N4-H4...O1, 3.474(7); C4-H4A...N3, 3.561(5); C9-H9...N2, 3.540(4).

3.3 Síntesis y caracterización de derivados organometálicos aminometil terminales

Los amino compuestos 1,2,3-triazol organometálicos **3a** y **3b**, fueron exitosamente obtenidos mediante reacciones de desprotección del grupo protector BOC en medio ácido. Las reacciones fueron llevadas a cabo a partir de los compuestos **2a** y **2b**, los cuales fueron disueltos en un medio ácido con CF_3COOH concentrado, obteniéndose los derivados 1,2,3 triazol organometálicos con un grupo aminometil terminal (**Esquema 3.3**). Los compuestos sintetizados **3a** y **3b**, fueron aislados en buenos rendimientos (92 y 99%, respectivamente) y presentaron los colores característicos naranja (**3a**) y verde (**3b**). Estos compuestos mostraron buena solubilidad en disolventes orgánicos polares comunes (p. ej., CH_2Cl_2 , CHCl_3 , MeOH, EtOH, DMSO y CH_3CN) y estabilidad frente al aire.



Esquema 3.3. Esquema general para la obtención de los compuestos **3a-b**.

En concordancia con la ruta sintética propuesta, se llevó a cabo la etapa de desprotección para la obtención de los compuestos **3a-b**, con considerables diferencias en sus procedimientos. Para el caso del derivado de ferroceno **3a**, la reacción se llevó a cabo utilizando una mezcla al 20% de DCM/TFA, en la cual fue posible apreciar un cambio físico de color en la disolución, de amarillo a rojo oscuro. Una vez terminada la reacción y verificada por cromatografía capa fina (TLC), se llevó a cabo la neutralización del compuesto con una solución de NaHCO_3 saturada, donde se observó un precipitado amarillo el cual fue

solubilizado con DCM y separado en embudo de decantación. Finalmente, el compuesto fue secado a vacío y purificado mediante una columna cromatográfica con una mezcla de solventes DCM/MeOH (7/3), observándose un sólido naranja con excelentes rendimientos.

Por su parte, el compuesto derivado de ciretreno **3b** fue desprotegido en una disolución ácida de mayor concentración, utilizando una mezcla 50% DCM/TFA. Luego de numerosos intentos, se observó que de esta manera es posible lograr una completa conversión en un menor tiempo de reacción, superando el problema de la formación de productos secundarios, disminuyendo el proceso de 4 a 1 hora. Una vez verificado el avance de reacción por cromatografía capa fina (TLC), la disolución fue concentrada a vacío, y el residuo obtenido fue disuelto en DCM mediante diez ciclos de evaporación sucesivos, hasta observar la formación de un sólido blanco, insoluble en diclorometano. Esto resultó ser conveniente debido a que no es posible realizar una purificación mediante columna cromatográfica, producto de su elevada afinidad con el soporte SiO₂. Por esta razón, el sólido fue lavado con DCM frío para eliminar impurezas solubles y obtener la especie purificada.

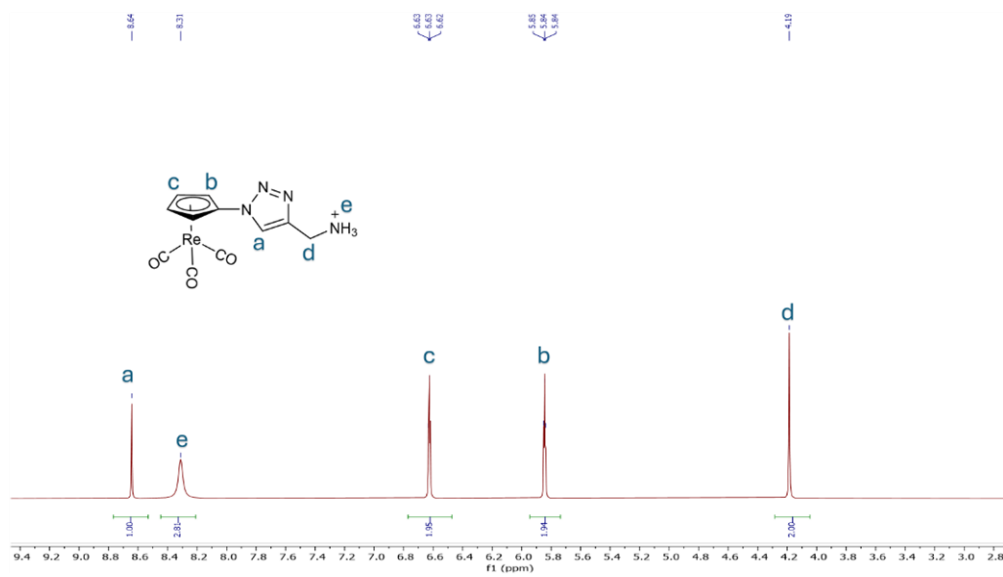


Figura 3.6. Espectro de ¹H RMN de la especie aislada **3b-H⁺**.

Con la finalidad de confirmar su obtención, el sólido fue aislado y se registró el espectro de ^1H RMN, observando que la señal esperada correspondiente al protón presente en el anillo 1,2,3-triazol, fue registrada con un desplazamiento hacia bajo campo (8,64 ppm), en referencia a su análogo BOC protegido **2b** (8,42 ppm). Sumado a esto, la señal correspondiente a los protones presentes en el grupo amino se observó a más bajo campo en 8,31 ppm y un valor de integral de tres hidrógenos a diferencia de los dos esperados (**Fig. 6**). Estos indicios permitieron concluir que la especie aislada corresponde a la forma protonada del compuesto aminometil 1,2,3-triazol derivado de ciretreno, denominado **3b-H⁺**. Una vez confirmado esto, se le adicionó una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3), con el propósito de neutralizar la especie **3b-H⁺**, obtener el derivado **3b** y eliminar los iones trifluoroacetato (CF_3COO^-) presentes en el medio como contraión. Finalmente, la mezcla fue transferida a un embudo de decantación y extraída con DCM, la fase orgánica se lavó con agua desionizada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, obteniéndose el compuesto neutralizado **3b**. Este comportamiento espectroscópico ha sido reportado previamente por VanNieuwenhze y colaboradores para la desprotección y posterior obtención de las sales amino-TFA en compuestos de fórmula (S)-3-(3-((2-amino-2-carboxietil)amino)-3-oxopropil)-5,5-difluoro-7,9-dimetil-5H-5 λ^4 ,6 λ^4 -dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina-2-sulfonato de sodio ^[145].

La confirmación estructural de las especies **3a-b** se llevó a cabo inicialmente mediante espectroscopia FT-IR (**Fig. S7**). Como primera evidencia, se observó la desaparición de la banda asociada al *stretching* del enlace C=O entre 1696 - 1688 cm^{-1} , y la aparición de las bandas de *stretching* y *bending* del enlace N-H en 3288 y 1655 cm^{-1} , respectivamente. Sumado a lo anterior, se observaron bandas en 1609 y 1521 cm^{-1} referentes a los enlaces C=N y C=C, en concordancia con

reportes realizados por Tuci y colaboradores para estructuras 1,2,3 triazol NH-BOC ^[146].

Similares evidencias fueron observadas en los espectros de ¹H RMN, los cuales mostraron como primer indicio de desprotección, la desaparición de la señal atribuida al grupo tert-butilo presente en el grupo BOC, el cual se observa como un singlete que integra por 9 hidrógenos a alto campo en los compuestos **2a** y **2b**. Además, se registró la desaparición de la señal que integra por un hidrógeno, equivalente al protón del grupo amida NH-C=O en 7,41 – 7,37 ppm para los compuestos **2a–b**. En consecuencia, se registró la aparición de un singlete que integra por dos hidrógenos, correspondiente a los protones presentes en el grupo NH₂ en 2,00 (**3a**) y 1,95 ppm (**3b**), respectivamente.

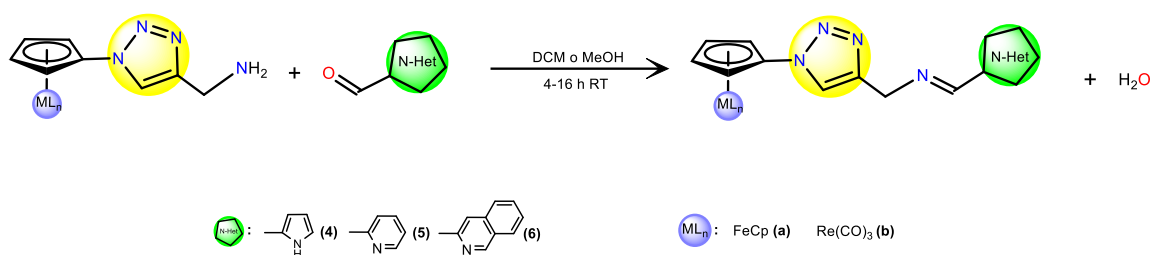
Los espectros de RMN de ¹³C confirmaron la obtención de los derivados aminometil-1,2,3-triazoles de ferroceno (**3a**) y ciretreno (**3b**). En ambos casos se evidenció la desaparición de las señales características del grupo protector BOC presentes en los precursores **2a** y **2b**, correspondientes a los carbonos C=O (155,9 ppm), C(CH₃)₃ (79,7 ppm) y CH₃ (28,4 ppm). En este caso, se observaron nuevas señales atribuibles a los carbonos del anillo 1,2,3-triazol: 151,4 y 144,2 ppm (Cq–Trz), junto con 121,7 y 120,4 ppm (CH–Trz) para las especies **3b** y **3a**, respectivamente.

Asimismo, los fragmentos organometálicos mostraron los desplazamientos esperados, en los rangos 93,8–61,9 ppm para el sistema ferrocenilo y 111,8–77,6 ppm para el ciretrenilo. Por otra parte, el carbono metilénico (CH₂) fue observado a 37,5 ppm, exhibiendo un leve desplazamiento hacia bajo campo en relación con sus análogos BOC protegidos **2a–b** (36,0 – 35,8 ppm). Este cambio, junto con el aumento de la integración de los protones asociados, se interpretó como consecuencia de la pérdida de la funcionalidad amida del grupo BOC ^[147], confirmando de manera concluyente la formación del grupo amino libre (–NH₂).

Capítulo 4. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol provistas de fragmentos heterociclos

4.1. Síntesis y caracterización de bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol provistas de fragmentos heterociclos

La síntesis de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol condujo a la obtención de la serie de compuestos Tipo I (**4–6a**, **4–6b**) con buenos rendimientos (85–95%) (**Esquema 4.1**), los cuales fueron aislados como sólidos de tonalidad café (**4a**), naranja (**5a**) y amarillo (**6a**), correspondientes a los derivados de pirrol, piridina y quinolina, respectivamente. Por su parte, para todos los compuestos derivados de ciretreno (**4-6b**) se observó un sólido color café oscuro.



Esquema 4.1. Síntesis de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol.

En una primera etapa, se evaluaron diferentes condiciones de condensación, previamente empleadas por nuestro grupo de investigación, que involucró el uso de etanol como disolvente, reflujo y catálisis ácida ^[148]. Sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron moderados (~40%). Con el propósito de favorecer la eliminación del agua generada in situ, se repitió el procedimiento incorporando tamices moleculares, sin observar un incremento significativo en el rendimiento. Finalmente, la implementación de condiciones más suaves de reacción, empleando diclorometano como solvente, Na₂SO₄ anhidro como agente desecante y temperatura ambiente, permitió un incremento sustancial en los

rendimientos (~95% tras 2 h), además de simplificar el proceso de purificación al no detectarse la formación de subproductos.

Para el caso de la serie derivada de ferroceno **4–6a**, una vez transcurrido el tiempo de reacción, los compuestos fueron filtrados y secados a vacío, obteniéndose las especies puras sin tratamiento posterior. Por otra parte, en el caso de los derivados de ciretreno **4–6b**, se observó que el producto de condensación generado era insoluble en el medio de reacción (DCM), por lo que se optó por no agregar Na₂SO₄ y adicionar *in situ* pequeñas cantidades de dietil éter o hexano.

Con el fin de confirmar la obtención de las iminas organometálicas, se registraron espectros de FT-IR (**Figs. S8–S12**) de todos los compuestos (**4–6a** y **4–6b**), los cuales evidenciaron la desaparición de las bandas correspondientes al *stretching* ν N-H del grupo metilamino terminal. Adicionalmente, se observó la aparición de una nueva banda correspondiente al *stretching* del enlace imínico ν C=N en el rango de 1648 - 1636 cm⁻¹, acompañado también del *stretching* del enlace ν C=C presente en el anillo 1,2,3-triazol en 1518 - 1525 cm⁻¹. Por su parte, los compuestos que contienen un fragmento ciretrenilo en su estructura (**4–6b**) presentaron las bandas características de las vibraciones de los carbonilos organometálicos ν Re-C=O en el rango de 2032 – 1911 cm⁻¹, dando cuenta de una dependencia con el fragmento heterociclo presente en la estructura. En este sentido el derivado de quinolina (**6b**) presenta absorciones en 2032 – 1936 cm⁻¹, levemente a mayor energía en comparación a sus análogos derivados de piridina (**5b**) y pirrol (**4b**) observadas en 2026 - 1913 y 2027 - 1932 cm⁻¹, respectivamente. Este comportamiento está relacionado probablemente con un incremento en la deslocalización de la densidad electrónica en el fragmento quinolina en consecuencia a su mayor tamaño de anillo, en comparación con los fragmentos de piridina y pirrol. Este comportamiento espectroscópico ha sido descrito

previamente por Gómez y colaboradores para azinas de ciretreno del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{C}(\text{R})=\text{N}\}\text{Re}(\text{CO})_3]_2$ con $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$ ^[149].

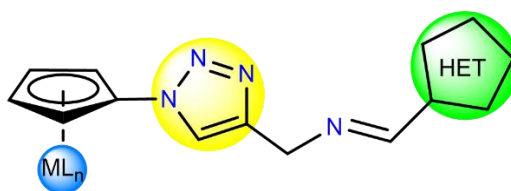
Como otra evidencia de la formación de las nuevas bases de Schiff (**4–6a**), se obtuvieron los espectros de ^1H RMN (**Figs. S21–S26**), los cuales evidenciaron la desaparición de la señal del grupo NH_2 presentes en los precursores **3a–b**. Simultáneamente, se observó la aparición de los singletes correspondientes al protón del nuevo enlace imínico $\text{CH}=\text{N}$ en el rango de 8,23 – 8,68 ppm en todas las especies sintetizadas, lo que confirma de manera preliminar la condensación de los precursores y la obtención de los productos esperados.


Para los derivados organometálicos **4–6a**, las señales del fragmento ferrocenilo se observaron de forma similar en el rango de 5,04–4,33 ppm, sin variaciones significativas en sus desplazamientos. Por su parte, los compuestos **4–6b** también presentaron las señales características del fragmento ciretrenilo en el rango de 6,56 – 5,81 ppm.


Adicionalmente, los hidrógenos presentes en los sistemas heterociclos mostraron diferencias significativas en los desplazamientos químicos. El derivado pirrólico (**4a**) presentó un singlete a 11,48 ppm correspondiente al protón N–H , junto con tres singletes en alto campo (6,90 – 6,12 ppm), reflejando el carácter donador de densidad electrónica del nitrógeno pirrólico ^[150]. De manera similar, el derivado piridínico (**5a**) exhibió cuatro multipletes a bajo campo (8,66–7,47 ppm), consistente con el mayor carácter electro-aceptor del anillo piridínico ^[151]. Por su parte, el derivado quinolínico (**6a**) mostró un patrón similar, con resonancias entre 8,45–8,09 ppm, atribuibles tanto al efecto sustractor de densidad electrónica del anillo, como a la extensión del sistema aromático ^[152].

Un análisis profundo de todos los espectros permitió establecer que el heterociclo terminal es capaz de influenciar los desplazamientos químicos de las señales atribuidas a los protones más cercanos, tanto por el efecto electrónico y conjugación. Este comportamiento fue apreciable para el protón presente en el

enlace imina CH=N, los protones del puente CH₂ y en menor proporción al protón presente en el anillo 1,2,3-triazol (Trz-H) (**Tabla 4.1**)



 = ferrocenil (a); cyrhetrenil (b)

 = pirrolil (3), piridinil (4), quinolinil (5)



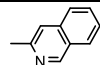
| ¹ H RMN δ (ppm) | NH ₂ |  |  |  |
|----------------------------|-----------------|---|---|---|
| CH=N | - | 8,25 | 8,52 | 8,67 |
| CH ₂ | 3,80 | 4,75 | 4,96 | 5,03 |
| Trz-H | 8,33 | 8,41 | 8,51 | 8,54 |

Tabla 4.1. Influencia de los heterociclos en los desplazamientos químicos de los protones más próximos

En paralelo, se observaron singletes correspondientes al protón del enlace CH=N en 8,25 - 8,23 ppm (**4a-b**), 8,52 - 8,53 ppm (**5a-b**) y 8,67 - 8,68 ppm (**6a-b**). Las diferencias en estos desplazamientos reflejan la influencia de los heterociclos aromáticos sobre la distribución electrónica de la molécula: para ambos análogos de ferroceno y ciretreno, el derivado pirrolínico (**3a-b**) presenta el valor más bajo, el piridínico (**4a-b**) muestra un desplazamiento intermedio y el quinolínico (**5a-b**) el más alto, indicando un efecto progresivo del carácter sustractor de densidad electrónica sobre el protón imínico.

De manera concordante, los singletes correspondientes al grupo CH₂ se registraron en 4,75 ppm (**4a-b**), 4,96 ppm (**5a-b**) y 5,03 ppm (**6a-b**). Este

aumento progresivo hacia bajo campo en los desplazamientos químicos se atribuye a la proximidad del grupo metileno con el heterociclo aromático, donde el desapantallamiento aumenta conforme se incorpora un heterociclo de mayor tamaño y mayor influencia electrónica. Estos resultados evidencian que tanto el carácter electrónico como la aromaticidad modulan la distribución electrónica local, afectando los desplazamientos químicos del protón imínico y del grupo metileno adyacente.

La influencia electrónica del heterociclo se refleja, aunque de manera atenuada, en el desplazamiento de la señal del protón del anillo 1,2,3-triazol, ubicado a cinco enlaces del fragmento heteroaromático. A pesar de que la distancia estructural disminuye la magnitud del efecto electrónico transmitido, el cambio observado en el desplazamiento químico indica que existe una posible comunicación electrónica entre ambos fragmentos. En consecuencia, los desplazamientos observados 8,41–8,51 ppm (**3a–b**), 8,51–8,60 ppm (**4a–b**) y 8,54–8,63 ppm (**5a–b**) describen una tendencia clara, observándose que el grado de desapantallamiento aumenta progresivamente al pasar del derivado pirrólico al piridínico y, en última instancia, al quinolínico. Este comportamiento evidencia que, incluso a través de longitudes de enlace relativamente extensas, la naturaleza electrónica del heterociclo ejerce una modulación observable sobre el entorno electrónico del anillo 1,2,3-triazol ^[153].

4.2. Determinación de las estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de monocristal de las bases de Schiff organometálicas derivadas de N-heterociclos

Con la finalidad de realizar una caracterización completa de las moléculas propuestas, se obtuvieron monocristales de los compuestos $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH}_2\text{-N=CH-(2)-C}_9\text{H}_6\text{N)]Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ (**5a**) y $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-(1)-1,2,3-triazol-(4)-CH}_2\text{-N=CH-(2)-C}_5\text{H}_4\text{N)]Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ (**6a**), mediante evaporación lenta de una disolución de DCM con el compuesto correspondiente. En la **Figura 4.1** se

representan las vistas ORTEP de las estructuras de **5a** y **6a**, respectivamente, incluyendo las longitudes y ángulos de enlace más relevantes.

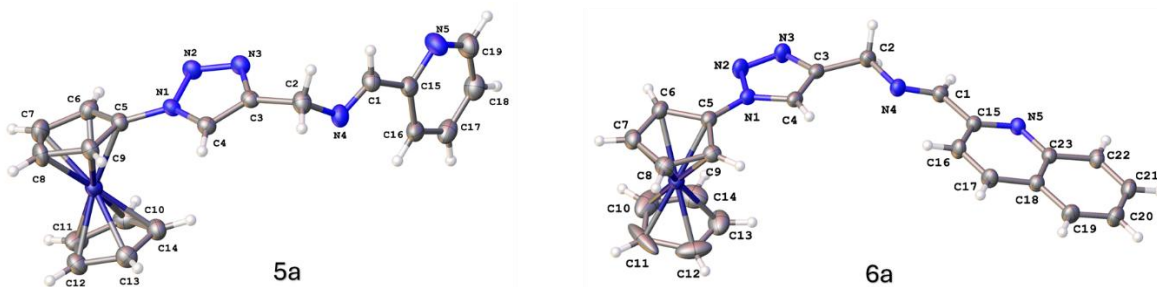


Figura 4.1. ORTEP de la estructura cristalina de los compuestos **5a** y **6a**.

La caracterización estructural evidenció que las especies sintetizadas presentaban su característico anillo heterocíclico aromático 1,2,3-triazol dispuesto en el plano N(1)–N(2)–N(3)–C(3)–C(4), el cual se encontraba prácticamente coplanar con el anillo ciclopentadienilo sustituido (C_5H_4) del fragmento ferrocenilo en el caso de la especie **6a**, con un ángulo diedro comprendido $7,7^\circ$, mientras que el derivado de piridina **5a** escapó de la coplanaridad con un ángulo de $17,5^\circ$. En el caso del compuesto **5a** y **6a**, respectivamente, el plano definido por el enlace imínico C(13)–N(4)–C(14)–C(15) demostró una tendencia hacia la coplanaridad con el anillo quinolínico ($C_9H_6N_1$), evidenciando un ángulo de torsión de $7,9^\circ$ y $4,1^\circ$, respectivamente. Adicionalmente, para ambos derivados, el ángulo de torsión C(2)–N(4)–C(1)–C(15) fue de $175,3(4)^\circ$ (**5a**) y $178,0(15)^\circ$ (**6a**), lo que confirmó que el enlace imina C=N de coordenadas N(4)–C(1), adoptaron una conformación anti (*E*), en concordancia con lo reportado para otras bases de Schiff organometálicas en estado sólido [154].

**Capítulo 5. Síntesis y caracterización de complejos
organometálicos heterobimetálicos de Ru(II) con ligandos
N,N-donadores derivados del 1,2,3-triazol**

Los primeros indicios de confirmación fueron realizados mediante FT-IR para el compuesto **7b** (Fig. S13), en los cuales se observó la desaparición de las señales atribuidas a las vibraciones *stretching* y *bending* del grupo amino terminal NH₂, previamente observado en 3288 y 1655 cm⁻¹ para los precursores **3a** y **3b**. Sumado a lo anterior, para ambos complejos se observó la banda característica del anillo 1,2,3-triazol, correspondiente al *stretching* νC=C en 1520 cm⁻¹, y las bandas de los grupos CH₂ y del anillo Cp relacionadas con los *stretching* νC_{sp3}-H y νC_{sp2}-H en 3069 y 2966 cm⁻¹, respectivamente. Por su parte, el espectro del complejo **7b** derivado de ciretreno evidenció las bandas características de las vibraciones correspondientes a los carbonilos organometálicos νRe-CO en 2026 y 1920 cm⁻¹.

Consecuentemente, se realizaron análisis de ¹H RMN (Fig. S27–S28) registrando un desplazamiento hacia bajo campo de las señales correspondientes al protón del anillo 1,2,3-triazol de los complejos **7a–b**, los cuales se observaron en 8,65 y 8,76 ppm, respectivamente, en comparación a sus ligandos precursores **3a–b** (8,33 y 8,43). Este fenómeno, previamente reportado por Riedl y sus colaboradores, es indicio de que la coordinación ocurrió posiblemente mediante un átomo de nitrógeno presente en el anillo 1,2,3-triazol, experimentando una modificación en la distribución electrónica del ciclo, desapantallando este protón característico [155].

Además, se evidenció la desaparición de la señal atribuida a los protones del grupo NH₂, y la aparición de dos nuevas señales desplazadas hacia bajo campo, las cuales integran por un protón cada una a valores de 7,04 – 5,21 y 7,25 – 5,29 ppm para los complejos **7a** y **7b**, respectivamente. Esto podría estar relacionado con la pérdida de simetría del ligando 1,2,3-triazol al ser coordinado a un centro metálico de Ru(II), orientando ambos protones fuera del plano en el que se encuentra el ligando, favoreciendo entornos químicos diferentes y, en consecuencia, la pérdida de equivalencia entre los protones de un mismo grupo.

Lo anterior es confirmado en la estructura cristalina obtenida para el complejo **7a** (**Fig. 8**), donde la orientación de los protones puede ser extrapolada a su comportamiento en medio acuoso, observándose opuestos en el plano.

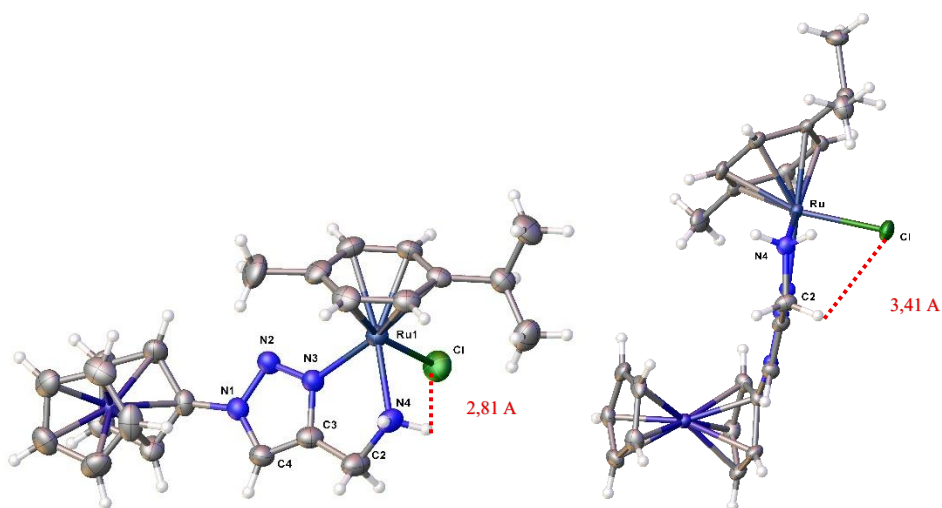


Figura 5.1. Estructura cristalina del complejo **7a**.

En este sentido, para **7a-b** se observó un desapantallamiento de una de las señales atribuidas a un protón del grupo NH_2 , (7,04 – 7,25 ppm) en comparación a su contraparte del mismo grupo en 5,21 y 5,27 ppm. Este particular comportamiento estaría posiblemente dado por la orientación espacial del protón, la cual permitiría interacciones intramoleculares del tipo enlace de hidrógeno con el ligando cloro orientado perpendicular al compuesto coordinado 1,2,3-triazol. Esta propuesta fue contrastada mediante el análisis de rayos X de monocristal del complejo **7a**, observándose un valor de distancia de enlace entre el hidrógeno orientado espacialmente cerca y el ligando cloro de 2,81(15) Å, lo cual se encuentra dentro del rango aceptado para la formación de un enlace de hidrogeno. Estos fenómenos espectroscópicos fueron previamente reportados por Cross y sus colaboradores para ligandos carbenos provistos de un grupo NH_2 terminal, coordinado a centros metálicos de Ru(II) y Rh(III) [156].

Un comportamiento similar se observó para las señales de los hidrógenos del grupo CH₂ presentes en el ligando 1,2,3-triazol, los cuales experimentaron un desdoblamiento en dos dobletes diferentes que integran por un protón cada una en 3,76 - 3,66 y 3,79 - 3,64 ppm para **7a** y **7b**, respectivamente. Este fenómeno se relaciona con lo observado previamente para los protones presentes en el grupo NH₂, presentando una no-equivalencia entre ellos debido a su entorno químico distinto. Esta observación concuerda con la estructura cristalina obtenida para el complejo **7a** donde la orientación de los protones puede dar indicio de un ambiente químico diferente al encontrarse fuera del plano. Sin embargo, la aproximación espacial de los protones CH₂ con el ligando cloro, demostró distancias 3,41 Å, limitando la formación de enlaces de hidrógeno. (**Figura 5.1**)

Por otra parte, para ambos complejos (**7a-b**) fue posible observar en el espectro cuatro dobletes, cada uno integrando por un protón, en el rango de 5,97–5,60 ppm las cuales corresponden a los protones aromáticos del anillo *p*-cimeno. Este comportamiento difiere de lo esperado para sustituciones aromáticas 1,4, que registran un doble doblete que integra por dos protones cada uno. La causa de esta diferencia radica en la pérdida del plano de simetría en el dímero de rutenio. Al coordinarse con tres heteroátomos de distinta naturaleza, se pierde la equivalencia de las señales correspondientes al anillo *p*-cimeno, lo que conduce al desdoblamiento de sus resonancias. Este fenómeno ha sido previamente reportado por nuestro grupo de investigación en complejos de (*p*-cimeno)Ru(II) con ligandos acilhidrazona organometálicos derivados de cirétreno y ferroceno [157].

Por otra parte, en el espectro de ¹H RMN se evidenciaron variaciones en los desplazamientos químicos de los protones debido a la proximidad intramolecular con los diferentes grupos presentes en el complejo, en comparación con el patrón característico del dímero de rutenio(II). En primera instancia, se registró un desplazamiento hacia bajo campo en 5,97 ppm respecto de las demás señales.

Este fenómeno estuvo acompañado por un corrimiento similar hacia bajo campo y un desdoblamiento de la señal correspondiente a los protones más cercanos al carbono sustituido del grupo ferrocenilo, lo que sugiere la posible existencia de una interacción intramolecular entre ambos conjuntos de protones. Un comportamiento análogo ha sido previamente reportado por Cassells y colaboradores para especies $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{ferrocenil-salicildimina})\text{Cl}]$ ^[158].

En lo que respecta a la zona de los protones aromáticos del anillo *p*-cimeno, se puede apreciar para **7a–b** que una de las cuatro señales se registra a alto campo en relación con las demás (5,60 ppm y 5,27 ppm, respectivamente). Este efecto puede ser atribuido a una posible interacción CH/ π entre el anillo aromático ciclopentadienilo presente en el ligando con un protón aromático del ligando *p*-cimeno a causa de la proximidad espacial de estos hidrógenos en la estructura. Fenómenos similares han sido registrados por Wei Su y colaboradores para complejos *three legged piano stool* de fórmula general $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{TSC})\text{Cl}]^{+/0}$ con TSC = tiosemicarbazona cetona-N4-sustituida ^[159].

Finalmente, para los complejos sintetizados (**7a–b**) se observan los grupos metino, metilo e isopropilo del anillo *p*-cimeno en la zona entre 2,81-1,09 ppm. Estas señales se presentan como un multiplete que integra por un hidrógeno en 2,81 ppm, un singlete que integra por tres protones en 2,11 y 2,09 ppm, y dos dobletes que integra por seis hidrógenos en total en 1,20-1,13 y 1,19-1,09 ppm, respectivamente. La naturaleza quiral del centro metálico y el comportamiento diastereotópico de los grupos metilo en el fragmento isopropilo, es la causa de la asimetría en las señales observadas. Resultados similares fueron reportados por Viswanathamurthi y colaboradores, para complejos *three legged piano stool* del tipo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{SAL-HBT})\text{Cl}]$ con SAL-HBT = salicil((2-(benzotiazol-2-il)hidrazono)metilfenol) ^[160].

En relación con los análisis de RMN ^{13}C , los espectros obtenidos para los complejos **7a** y **7b** corroboran la formación de los complejos (**S36–37**). Las señales correspondientes al carbono del anillo 1,2,3-triazol aparecen en δ 149,3 para el complejo provisto de un fragmento ferrocenilo (**7a**), mientras que para el complejo **7b**, se observa en δ 149,9. Esta pequeña diferencia en el desplazamiento químico puede estar relacionada a un posible efecto electrónico del fragmento organometálico, atribuido a su efecto electrónico contrario. En este contexto, Peña y colaboradores han reportado comportamientos similares para complejos *three legged piano stool* del tipo $\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{N},\text{O})$], donde N,O = acilhidrazona organometálica. ^[161]

Con respecto al fragmento organometálico, las señales correspondientes al anillo ciclopentadienilo del complejo **7a** derivado de ferroceno aparecen en el intervalo de δ 69,2-79,1 presentando una señal más intensa en $\sim 70,0$ ppm asignada al anillo ciclopentadienilo no sustituido. En caso análogo, los desplazamientos atribuidos al anillo ciclopentadienilo del compuesto **7b** que presenta el grupo ciretrenilo, se observan como cuatro señales distintas y se desplazan hacia bajo campo en el intervalo de 80,8-99,1 ppm, lo cual es atribuido a la naturaleza sustractora de densidad electrónica de dicho fragmento organometálico. Sumado a lo anterior, para el complejo **7b** se observó una señal a bajo campo en 193,9 ppm, que corresponde a los carbonilos organometálicos presentes en el fragmento ciretrenilo. Estos valores de desplazamiento químico también han sido reportados por distintos investigadores como Gómez y Biot, para compuestos derivados de ciretreno del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4)\text{-C}(\text{R})=\text{N}-\text{N}=\text{CH}(5\text{-NO}_2\text{-2-C}_4\text{H}_2\text{O})]\text{Re}(\text{CO})_3$ ^[162] y $[\eta^5\text{-1,2-C}_5\text{H}_3(\text{R})(\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{QN})]\text{Re}(\text{CO})_3$ con R = H; R = CH_2OH ; QN = N-(7-Cl-4-quinolinil) ^[163], respectivamente.

Además, para ambos compuestos fue posible identificar las señales correspondientes al fragmento *p*-cimeno, donde se observa el grupo metilo (**CH₃**) en $\sim 18,8$ ppm, el grupo metino (**CH**) del fragmento isopropilo en $\sim 30,6$ ppm,

mientras que los carbonos aromáticos aparecen en el intervalo de δ 81,0-84,5. Es importante mencionar que los grupos metilo ((CH₃)₂) se observan como dos señales en el intervalo de 22,1-22,6 ppm en lugar de una sola señal, lo cual es atribuido a la no equivalencia de dichos grupos debido a la pérdida del plano de simetría en los complejos al momento de la coordinación. Este comportamiento también ha sido reportado por Haribabu y colaboradores, donde se encontraron valores de desplazamiento similares para sistemas [Ru(η^6 -*p*-cimeno)(HL1)Cl]Cl, donde HL1 = (E)-2-((1H-Indol-3-il)metil)hidrazinacarbotoamida. ^[164]

Los antecedentes presentados anteriormente han permitido confirmar la obtención de los complejos sintetizados. No obstante, para una correcta y completa asignación de las señales observadas fue necesario realizar experimentos RMN 2D HSQC al compuesto **7a** respectivamente.

5.2. Análisis RMN 2D HSQC

Con la finalidad de asignar las señales de forma inequívoca, se registró el espectro de {¹H-¹³C} HSQC para el complejo **7a**. En una primera instancia, el espectro de HSQC permite reconocer la señal correspondiente al carbono del anillo 1,2,3-triazol a 121,2 ppm, logrando una asignación correcta respecto a su señal análoga de carbono cuaternario (**Figura 5.2**).

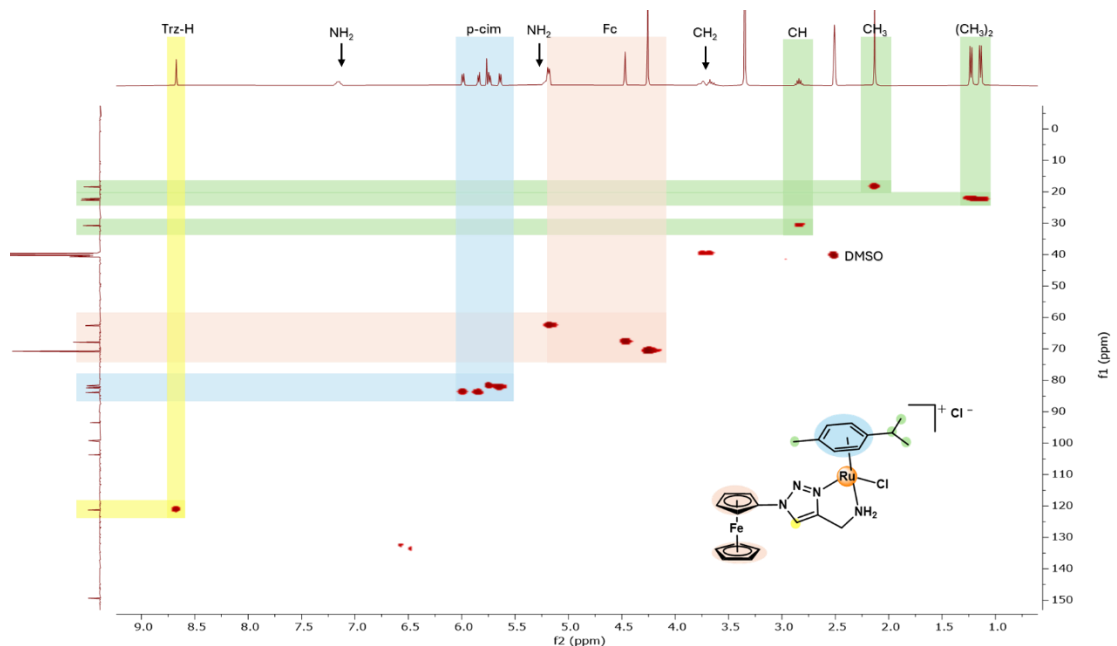


Figura 5.2. Espectro RMN 2D HSQC del complejo **7a**.

Adicional a este estudio, se identificaron diferentes zonas en el espectro las cuales guardan directa relación con los fragmentos presentes en el complejo. En la zona seleccionada de 62,0 - 70,0 ppm y 4,25 - 5,17 ppm (**Figura 5.3**) se observaron las señales correspondientes al fragmento ferrocenilo, las cuales conservan su multiplicidad correspondiente, independiente a la perdida de simetría del complejo. Por su parte, también fue posible identificar la zona correspondiente al anillo *p*-cimeno en la zona de 81,6 - 83,7 ppm y 5,64 – 5,99, las cuales se observan como cuatro señales distintas, demostrando que estas señales experimentan la perdida de simetría a diferencia del fragmento ferrocenilo.

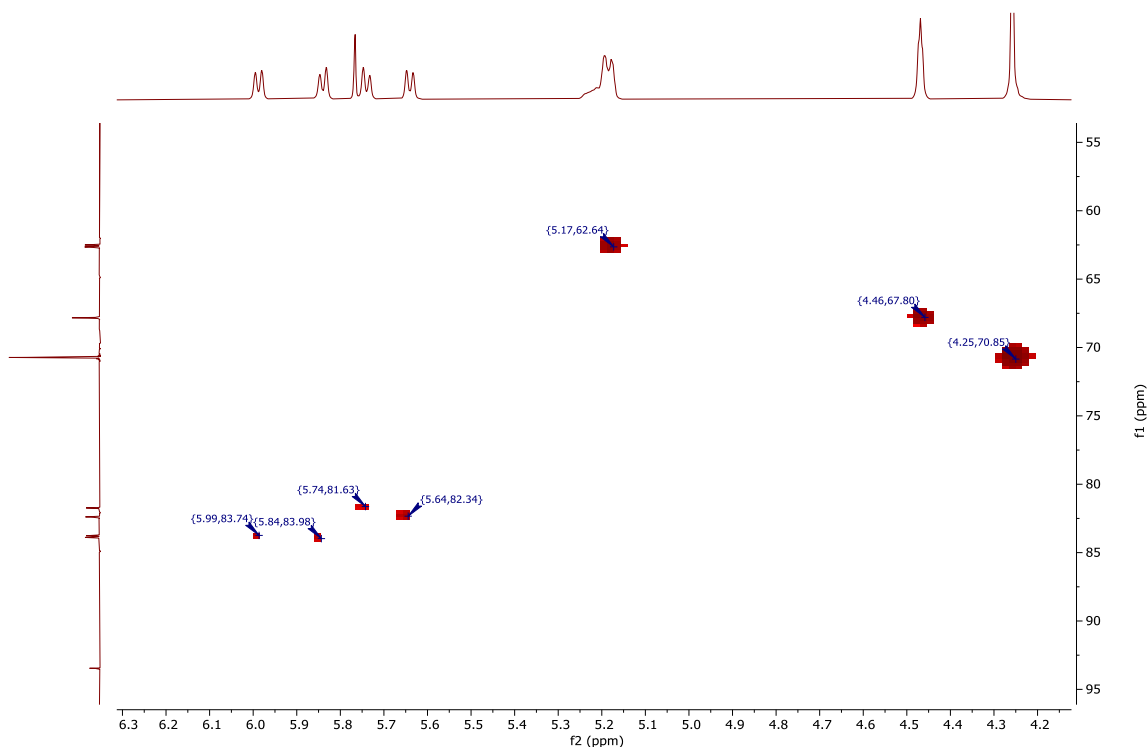


Figura 5.3. Espectro HSQC del complejo **7a** aumentado en la zona 4,0 – 6,5 ppm y 50 – 100 ppm.

Sumado a lo anterior, se logró establecer que las señales de RMN ^1H en 7,15 ppm y 5,21 ppm corresponden al grupo NH_2 , ya que no se observa ninguna relación con señales de carbonos, confirmando la no-equivalencia de las señales causada por posibles interacciones intramoleculares de enlace de hidrógeno en el complejo.

5.3. Complejos de Ru(II) con ligandos *N,N* bases de Schiff organometálicas

Con la motivación de evaluar las propiedades coordinantes de las bases de Schiff previamente sintetizadas se llevaron a cabo reacciones de las iminas derivadas de ferroceno (**8-11a**) y ciretreno (**8-11b**) frente al dímero $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$. En este sentido, se probaron distintas condiciones de reacción utilizando diferentes solventes como DCM, cloroformo y MeOH. Sumado a esto, se utilizaron diferentes tiempos de reacción, probando desde 4 a 6 horas, acompañado del

uso del contra-ion NH_4PF_6 . Esta variación en las condiciones de reacción se debe a la probable hidrólisis del ligando, impidiendo la obtención de la especie esperada.

Tras la síntesis y purificación, las especies obtenidas fueron caracterizadas mediante RMN ^1H , lográndose además la obtención de un monocristal apto para el análisis por difracción de rayos X. Los espectros de RMN ^1H confirmaron la coordinación de las bases de Schiff organometálicas derivadas del 1,2,3-triazol, mostrando todas las señales en los desplazamientos químicos esperados. No obstante, un análisis detallado reveló la coexistencia del compuesto objetivo (**10a**) junto con señales atribuibles al complejo carente de un fragmento heterocíclico (**7a**), así como aldehído de quinolina empleado en la etapa previa de condensación.

Estos resultados permitieron concluir la hidrólisis del enlace imínico presente en los ligandos bases de Schiff y guardan concordancia con el análisis previo realizado para los compuestos bases de Schiff derivadas del 1,2,3-triazol. Éstos demostraron que la presencia de un heterociclo enlazado directamente al átomo coordinante presenta un aumento considerable en la capacidad sustractora de densidad electrónica, y por lo tanto, un mayor carácter electrofílico en el carbono imínico, lo cual sumado a la deficiencia electrónica ocasionada por su coordinación al centro metálico de rutenio (**Figura 5.4**), favorece potenciales reacciones de hidrólisis sobre el enlace $\text{C}=\text{N}$ ^[165].

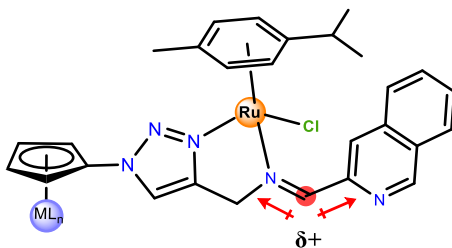


Figura 5.4. Deficiencia electrónica representada en el carbono imínico del complejo **10a**.

Sumado a estos antecedentes, fue posible realizar un análisis mediante difracción de rayos X de monocristal del posible complejo **10a**, en el cual se observó la única presencia de la especie **7a** en el patrón de difracción. Estos resultados sostienen la propuesta que el complejo experimenta una fácil hidrólisis al ser coordinada a un centro metálico debido al carácter sustractor de densidad electrónica que presenta el heterociclo quinolina, como también el efecto experimentado por el nitrógeno imínico coordinado al centro metálico de Ru(II).

Capítulo 6. Evaluación biológica preliminar de nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos como compuestos anticancerígenos y antiinflamatorios

6.1. Resultados anticancerígenos preliminares de los precursores organometálicos derivados del 1,2,3-triazol

Con la finalidad de contrastar la hipótesis de trabajo mediante la relación estructura - actividad, se evaluaron de forma preliminar las propiedades anticancerígenas de los nuevos 1,2,3-triazoles organometálicos **1a-b** y **2a-b**. Para ello, se llevaron a cabo estudios de viabilidad celular sobre células cancerígenas correspondiente a la cepa MCF-7 presentes en el cáncer de mama (**Figura 6.1**). Este trabajo fue realizado en colaboración con el Dr. Felipe Zúñiga de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción.

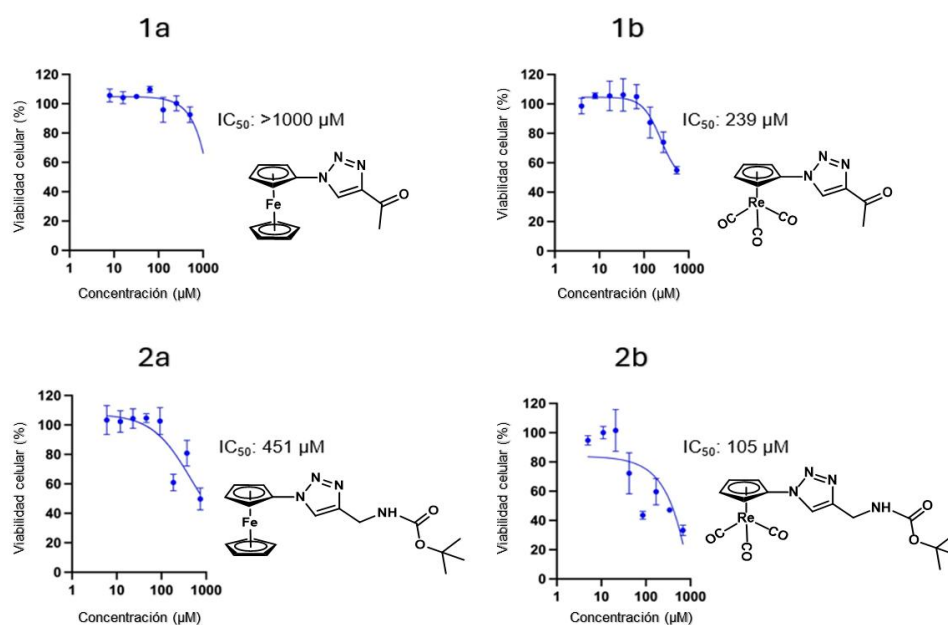


Figura 6.1. Ensayos de viabilidad celular en células MCF-7 de los compuestos **1a-b** y **2a-b**.

A partir de estos resultados, se pueden realizar algunas observaciones:

- En general, las especies **1b**, **2a-b** presentaron actividad anticancerígena moderada a baja en el rango de concentración micromolar (µM) mostrando valores de IC₅₀ de 239 (**1b**), 451 (**2a**) y 105 (**2b**) µM, respectivamente. Por

su parte, el compuesto **1a** demostró ser inactivo en todo el rango medido, observándose una clara diferencia con respecto a su análogo de ciretreno el compuesto **1b**, donde este último demostró ser al menos cinco veces más activo, suponiendo un descenso en la curva de viabilidad celular a los 1000 μM para el derivado de ferroceno **1a**.

- ii) Un análisis preliminar de estructura-actividad para los compuestos **2a-b** provistos de un grupo protector BOC evidenció una mayor citotoxicidad en comparación a los compuestos **1a-b** derivados de acetilo. La diferencia observada refleja el papel determinante del sustituyente terminal en estas especies, ya que factores como su volumen, grado de flexibilidad y la incorporación de heteroátomos pueden influir en la manera en que se establecen las interacciones intermoleculares con receptores biológicos vinculados a la enfermedad, contribuyendo finalmente al proceso de daño celular.
- iii) De forma paralela, al evaluar la influencia de los fragmentos organometálicos en la actividad anticancerígena, se observó que los compuestos dotados de un fragmento ciretrenilo presentaron una citotoxicidad mayor (**1b** $\text{IC}_{50} = 239 \mu\text{M}$ y **2b** $\text{IC}_{50} = 105 \mu\text{M}$), en comparación a sus contrapartes derivadas de ferroceno (**1a** $\text{IC}_{50} = >1000 \mu\text{M}$ y **2a** $\text{IC}_{50} = 451 \mu\text{M}$). Para ambos casos, los compuestos derivados de ciretreno demostraron ser 4 veces más potentes que sus contrapartes derivadas de ferroceno, dando cuenta que la naturaleza electro-sustractora y/o la geometría pseudo-octahédrica *three-legged piano stool*, podrían jugar un rol relevante al momento de modular las propiedades anticancerígenas de los compuestos.

En relación con la línea celular MCF-7, ampliamente utilizada como modelo de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+), las estrategias terapéuticas más frecuentes se orientan a la modulación del receptor de estrógeno (proteína nuclear que regula la transcripción génica en respuesta a

estrógenos), a la inducción de apoptosis (proceso regulado de muerte celular caracterizado por activación secuencial de caspasas, disrupción del potencial mitocondrial y fragmentación del ADN) y, en determinados casos, a la alteración del equilibrio redox intracelular. [166, 167]

En relación a los resultados obtenidos, la incorporación de fragmentos organometálicos redox-activos en moléculas bioactivas puede modular su actividad mediante dos mecanismos generales: (i) la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS), como superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($\bullet OH$), capaces de inducir estrés oxidativo y daño celular [168], y (ii) la modificación de propiedades fisicoquímicas clave, tales como lipofilicidad, potencial redox y distribución electrónica, que influyen en permeabilidad celular, reconocimiento del sitio y estabilidad metabólica [169].

Sin embargo, en el sistema estudiado los derivados de ferroceno presenta menor actividad biológica que sus análogos que poseen fragmentos ciretrenilo. Dado que el grupo ferrocenilo es electroquímicamente más susceptible a la oxidación (debido a su bajo potencial de oxidación) que el fragmento ciretrenilo, es posible asociar un mecanismo gobernado por generación de ROS a una mayor actividad del compuesto. Es por esta razón que la evidencia experimental observada, no respalda una contribución redox dominante, sugiriendo que la generación de ROS no constituye la vía principal de acción en este modelo.

En este contexto, el fragmento ciretrenilo podría contribuir a la actividad biológica a través de mecanismos asociados a su efecto electrónico y a sus características fisicoquímicas. Las variaciones en densidad electrónica y polarizabilidad que induce el fragmento organometálico pueden modificar la interacción con blancos biomoleculares, así como favorecer patrones diferenciales de acumulación celular o localización subcelular. De este modo, su mayor actividad podría estar vinculada a una combinación de mejor internalización, mayor estabilidad intracelular o interacción más eficiente con el blanco terapéutico, antes que

procesos de generación de ROS, en concordancia con estudios realizados por Gasser y colaboradores, enfocado en especies organometálicas derivadas de Renio(I) ^[170]. El efecto del grupo terminal refuerza esta interpretación. El sustituyente BOC (tert-butiloxicarbonilo) presenta mayor carácter hidrofóbico que el grupo acetilo, incrementando la lipofilidad del compuesto. Bajo esta mirada, un aumento de hidrofobicidad favorecería la difusión pasiva y la acumulación intracelular. Por lo tanto, las diferencias de actividad entre los derivados Boc y acetilo son consistentes con un mecanismo influido por parámetros fisicoquímicos, particularmente permeabilidad y distribución subcelular.

Por otro lado, la capacidad multifuncional del fragmento 1,2,3-triazol es capaz de mantener la solubilidad en medio fisiológico mientras que los grupos voluminosos aumentan la lipofilidad de las especies. Un gran número de estudios estructura-actividad han permitido establecer que los fragmentos 1,2,3-triazoles-1,4-sustituídos pueden actuar bajo diferentes mecanismos, demostrando alta afinidad en la inhibición de la enzima aromatasa, como también la capacidad de actuar por diferentes mecanismos, lo cual aporta propiedades citotóxicas por diferentes rutas ^[171].

En este contexto, al identificar una mayor actividad con un incremento de hidrofobicidad y con diferencias en las propiedades electrónicas del fragmento organometálico, sugiere que el efecto anticancerígeno observado no está primariamente gobernado por generación de especies reactivas de oxígeno. Sino que son más compatibles con un mecanismo dependiente de acumulación celular, favorecida por una mayor lipofilidad y/o de una interacción molecular específica con blancos intracelulares relevantes en MCF-7, con posible activación de vías apoptóticas como consecuencia secundaria de dicha interacción.

La evidencia sugiere que en células MCF-7, la modulación de la actividad está gobernada principalmente por factores estructurales y fisicoquímicos

introducidos por el fragmento organometálico y el grupo terminal, mientras que la contribución redox parece desempeñar un papel secundario.

6.2. Ensayos anti-Inflamatorios preliminares de los precursores organometálicos derivados del 1,2,3-triazol

El cáncer constituye una patología multifactorial en la que la inflamación crónica se reconoce como un factor determinante en la promoción y progresión tumoral. En este sentido, la evaluación de la actividad antiinflamatoria de los compuestos resulta pertinente como estrategia complementaria, al permitir explorar su capacidad de modular diferentes procesos biológicos asociados al microambiente tumoral y, en consecuencia, reforzar su potencial acción anticancerígena. Con la finalidad de conocer de manera detallada los mecanismos involucrados en la actividad anticancerígena de las especies sintetizadas, para los compuestos **1a-b** y **2a-b** se realizaron estudios de inhibición de las enzimas asociadas a procesos inflamatorios en humanos como 5-hLOX, COX-1/2 y 15-sLOX. Cabe mencionar que los ensayos se realizaron mediante espectroscopía de fluorescencia, en colaboración con la Dra. Carolina Mascayano de la Universidad de Santiago de Chile.

Para todas las enzimas, se llevó a cabo inicialmente un *screening* a una concentración de 100 μ M, con el objetivo de determinar el porcentaje de inhibición de todas las especies. Posteriormente, se realizó un análisis a diferentes concentraciones donde se obtuvieron las curvas de inhibición correspondientes para todos los compuestos sintetizados. Por último, a partir del análisis de las curvas de inhibición se obtuvieron los valores de IC₅₀ de cada uno de los compuestos (**Tabla 6.1**), de los cuales se pueden obtener las siguientes relaciones:

- i) En el caso de la enzima 5-hLOX, la familia que contiene el fragmento ferrocenilo (**1a**, **2a**) presentó interferencias en la medición por fluorescencia. Por el momento, se están evaluando otros métodos de

medición debido a esta problemática. Por otro lado, la familia derivada de ciretreno (**1b**, **2b**) demostró una baja inhibición (9,4 y 1,4%, respectivamente), con valores de IC₅₀ superiores a 100 µM.

| Compuesto | 5-hLOX | IC ₅₀ | COX-1 | IC ₅₀ | COX-2 | IC ₅₀ | 15-sLOX | IC ₅₀ |
|-----------|---------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|---------|------------------|
| 1a | Interferencia | - | 0 | >100 | 0 | >100 | 1,1 | >100 |
| 1b | 9,4 | >100 | 18,1 | 84,9 | 12,7 | 100,1 | 15,4 | >100 |
| 2a | Interferencia | - | 0 | >100 | 0 | >100 | 3,8 | >100 |
| 2b | 1,4 | >100 | 5 | >100 | 2,6 | >100 | 2,1 | >100 |

Tabla 6.1. Resultados de inhibición de las enzimas 5-hLOX, COX-1, COX-2, 15-sLOX con sus respectivos IC₅₀ de los compuestos **1a-b** y **2a-b**.

- ii) Para el caso de las enzimas COX-1/2, los resultados guardan directa relación con los datos obtenidos para la enzima 5-hLOX, observándose que los derivados de ciretreno **1b** y **2b** fueron activos en el rango de trabajo, mostrando porcentajes de inhibición moderados y bajos de 18,1/12,7% y 5/2,6% para COX-1/2, respectivamente. Mientras que, de forma paralela, para los derivados de ferroceno **1a**, **2a** se observó una nula inhibición en ambas enzimas. Por su parte, el derivado de ciretreno provisto de un grupo terminal acetilo, **1b**, fue activo en el rango de trabajo, observándose valores de IC₅₀ de 84.8 y 100.1 µM para COX-1 y COX-2, respectivamente (**Fig. 5**), demostrando mejores resultados que su contraparte provista de un grupo terminal BOC **2b**, donde se evidenciaron valores de IC₅₀ >100.

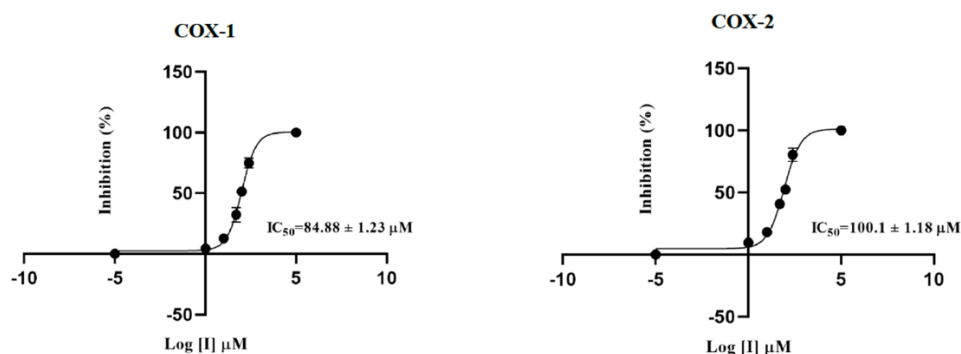


Figura 6.2. Curvas de IC₅₀ para la inhibición de COX-1/2 del compuesto **1b**.

- iii) Los resultados obtenidos muestran que el derivado organometálico con un grupo terminal acetilo (**1b**) posee un IC₅₀ más bajo en comparación con su análogo que incorporan un grupo BOC voluminoso (**2b**). Este comportamiento puede explicarse a partir de las diferencias estructurales en los sitios activos de COX-1 y COX-2.

De acuerdo con los estudios cristalográficos, la cavidad catalítica de COX-1 presenta un volumen aproximado de $\sim 346 \text{ \AA}^3$, mientras que la de COX-2 alcanza cerca de $\sim 439 \text{ \AA}^3$ gracias a las sustituciones Ile523/434 por Val523/434, que generan un canal lateral adicional (*side pocket*) de unos 20 \AA^3 [172,173]. En este sentido, el grupo acetilo, al ser pequeño y compacto, logra un ajuste favorable tanto en COX-1 como en COX-2, favoreciendo interacciones estabilizantes. Por el contrario, el grupo BOC induce restricciones estéricas que reducen la complementariedad en el canal principal de COX-1 y limitan la eficiencia de unión, lo que se refleja en una menor potencia inhibitoria. Estos resultados sugieren que la elección de sustituyentes terminales menos voluminosos puede ser clave para optimizar la actividad inhibitoria en ambas isoformas, especialmente cuando se busca un perfil no selectivo. Esta dependencia estructural también se ha reportado previamente por nuestro grupo de investigación, para acilhidrazonas organometálicas de ferroceno y ciretreno, derivadas del grupo sulfonamida, sobre la enzima anhidrasa carbónica [174].

Por último, para el caso de la enzima 15-sLOX, todos los compuestos (**1a-b**, **2a-b**) demostraron porcentajes de inhibición de moderados a bajos (1,1; 15,4; 3,8; 2,1%, respectivamente), con valores de $IC_{50} >100$. De forma particular, el compuesto **1b** fue 15 veces más potente que su análogo acetilo **1a** provisto de un fragmento ferrocenilo, y a su vez, 7 veces más efectivo que su análogo **2b** provisto de un fragmento ciretrenilo y un grupo terminal BOC. Si bien los valores son moderados, estos resultados poseen relación con lo observado previamente para las demás enzimas, demostrando que el diseño estructural del compuesto **1b** es activo para cuatro enzimas diferentes asociadas a la activación de rutas inflamatorias, aportando al entendimiento respecto al diseño de compuestos organometálicos con propiedades antiinflamatorios.

6.3. Resultados biológicos anticancerígenos preliminares de las nuevas bases de Schiff organometálicas derivadas de ferroceno 4-6a

Todos los compuestos fueron medidos mediante ensayos MTT y evaluados frente a la línea celular de cáncer de Páncreas PANC-1 en colaboración con el Dr. Angel Martí en la Universidad de Rice, Houston, USA. Las células fueron incubadas en condiciones de 37 °C y una pCO₂ de 5% por tres días, con la finalidad de contrastar de forma preliminar las propiedades anticancerígenas de los nuevos derivados organometálicos (**Figura 6.3**).

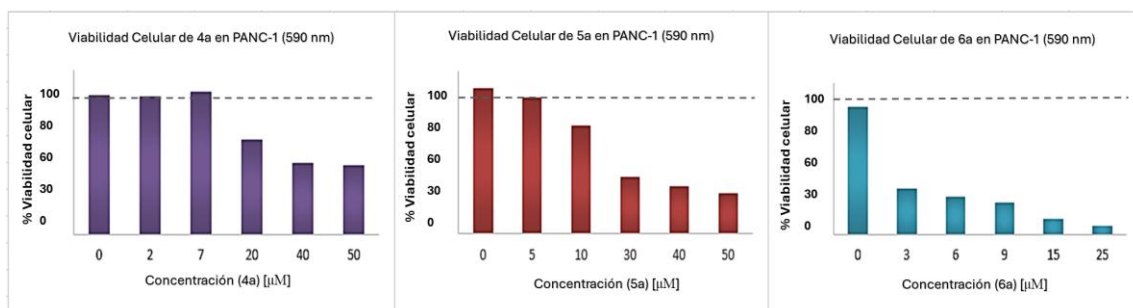


Figura 6.3. Graficas de viabilidad celular en cáncer de páncreas PANC-1.

Los ensayos se realizaron en células PANC-1 cultivadas en medio DMEM, utilizando placas de 96 pocillos con una densidad celular inicial de 8×10^4 células/pocillo. Para los compuestos **4a** y **5a** se evaluaron concentraciones de 0, 2, 7, 20, 40 y 50 μM , mientras que para el compuesto **6a**, debido a su menor solubilidad en la mezcla DMSO/DMEM, se utilizaron concentraciones de 0, 3, 6, 9, 15 y 25 μM . Los tres derivados bases de Schiff se midieron bajo condiciones estándar de ensayo MTT, con los compuestos solubilizados en DMSO/DMEM al 0,1 %. Sin embargo, la limitada solubilidad de estas moléculas en la mezcla resultó en una ausencia de actividad citotóxica, lo que impidió obtener resultados concluyentes y motivó un replanteamiento de las condiciones experimentales.

Con el fin de mejorar la disponibilidad de los compuestos en el medio celular, se realizaron estudios de solubilidad utilizando mezclas de DMSO/H₂O evaluadas por espectroscopía UV-Vis. Se determinaron las proporciones necesarias para lograr la solubilización individual de cada compuesto en el rango de concentración deseado. Los resultados indicaron que el compuesto **4a** era soluble hasta 50 μM en una mezcla con 0,9 % DMSO/H₂O, mientras que los compuestos **5a** y **6a** necesitaron concentraciones de 1,5 % y 2,5 %, respectivamente, para una adecuada solubilidad. Una vez optimizadas las mezclas, se repitieron los ensayos MTT, observándose los siguientes resultados.

- i) Como se muestra en el **Gráfico 1**, todos los compuestos demostraron actividad citotóxica en el rango micromolar frente a la línea celular PANC-1. Los derivados **4a** y **5a** presentaron actividad desde 20 μM y 10 μM , respectivamente, mientras que el compuesto **6a**, que contiene un fragmento quinolina en su estructura, demostró actividad desde 3 μM . Aunque todos los compuestos de esta serie poseen un fragmento ferrocenilo y un grupo 1,2,3-triazol, la principal diferencia estructural se atribuye al tipo de heterociclo presente.

- ii) Estos resultados evidencian una relación directa entre la actividad anticancerígena y el tamaño del heterociclo incorporado, observando los mejores resultados para el sustituyente quinolina en el compuesto **6a**, en comparación con el compuesto **4a**, provisto de un fragmento pirrol. Estos resultados pueden tener estrecha relación con el tamaño del anillo y la basicidad intrínseca del átomo de nitrógeno, modulando las interacciones con bases nitrogenadas mediante enlaces π - π o enlaces de hidrógeno, disminuyendo la energía necesaria para la intercalación en la doble hélice del ADN en las células cancerígenas.

La línea celular PANC-1 deriva de un carcinoma pancreático humano y se caracteriza por un fenotipo altamente agresivo, con marcada capacidad proliferativa, resistencia a múltiples agentes citotóxicos y una pronunciada reprogramación metabólica. Estas células presentan una elevada dependencia de la glicólisis aeróbica y una elevada actividad mitocondrial, coexistiendo con niveles altos de especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas dependientes de NADPH. Esta actividad redox constituye un objetivo claro, ya que, aunque las células PANC-1 toleran un estrés oxidativo moderado, un incremento adicional y sostenido de ROS puede sobrepasar su capacidad amortiguadora, desencadenando disfunción mitocondrial, activación de rutas apoptóticas dependientes de daño oxidativo, colapso del potencial de membrana mitocondrial y, eventualmente, muerte celular programada ^[175].

Si bien la actividad anticancerígena fue moderada, todos los compuestos (**4-6a**) fueron activos como especies citotóxicas, lo cual permite respaldar un mecanismo posiblemente influenciado por la actividad redox y la generación de ROS por parte de los fragmentos ferrocenilos presentes en todos los compuestos. En la línea celular PANC-1, las diferencias observadas entre los derivados ferrocenilo-1,2,3-triazol funcionalizados con quinolina, piridina y pirrol pueden racionalizarse en función de la modulación del ciclo redox Fe(II)/Fe(III) y

la distribución celular del compuesto ^[176]. El fragmento quinolina, debido a su sistema aromático fusionado y mayor extensión π , incrementa la lipofilicidad y favorece compartimentos hidrofóbicos, particularmente mitocondriales, intensificando la interferencia con la cadena de transporte electrónico y la reducción parcial de oxígeno. Asimismo, su mayor deslocalización electrónica contribuye a estabilizar el estado oxidado del fragmento ferrocenilo, promoviendo un ciclo redox más persistente ^[177]. De manera adicional, la arquitectura aromática extendida de la quinolina puede conferir mayor capacidad de intercalación en biomacromoléculas provistas de sistemas π , lo que potencialmente amplifica el daño oxidativo asociado ^[178].

El derivado de piridina **5a**, mantiene un nitrógeno aromático capaz de modular la densidad electrónica del sistema, no obstante, su menor extensión conjugada y menor lipofilicidad relativa limitan tanto la acumulación celular como la estabilización del estado oxidado, resultando en una eficiencia intermedia en la generación de ROS. En contraste, el compuesto provisto del heterociclo pirrol **4a**, tiende a incrementar la densidad electrónica del fragmento ferrocenilo debido a su efecto electrónico donador, dificultando su oxidación y reduciendo la estabilidad. Sumado a su menor contribución a la lipofilicidad y a una menor capacidad de interacción π extendida, ello se traduce en una perturbación más limitada de los procesos redox. En conjunto, la tendencia quinolina > piridina > pirrol refleja el balance entre efectos electrónicos, distribución intracelular y potencial de interacción π que determina la magnitud del estrés oxidativo inducido en PANC-1.

6.4. Evaluación anticancerígena preliminares de los nuevos compuestos organometálicos derivados del 1,2,3-triazol y complejos heterobimetálicos

Históricamente, la Química Médica ha centrado sus esfuerzos en la obtención de compuestos que posean la capacidad de tratar las diferentes patologías existentes. En este sentido, compuestos basados en heterociclos del tipo 1,2,3-

triazoles han sido ampliamente reconocidos y utilizados por su versatilidad en el diseño de compuestos bioactivos, como también por su eficiente obtención a través de reacciones del tipo *Click chemistry*. Sumado a esto, la incorporación de entidades organometálicas ha demostrado tener efectividad frente a diferentes cepas de células cancerígenas. Con la finalidad de evaluar las propiedades anticancerígenas de todos los compuestos y contrastar la hipótesis de trabajo, los precursores **3a-b**, como también todas las bases de Schiff y complejos organometálicos sintetizados (**4-7a** y **4-7b**) fueron evaluados como agentes anticancerígenos en colaboración con el Dr. Rodrigo López de la Universidad Austral de Chile, frente a tres líneas diferentes de cáncer (H1299, LoVo y MCF7) en concentraciones de 100 y 50 micromolar, observando los siguientes resultados.

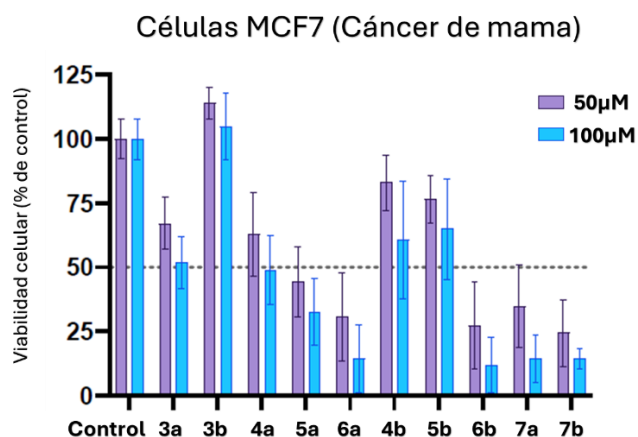


Figura 6.4. Viabilidad celular de los compuestos **3-7a**, **3-7b** frente a la línea celular MCF7.

Con la idea de complementar los estudios anticancerígenos preliminares de los precursores **2a** y **2b** provistos de un grupo BOC terminal en su estructura, se realizó la evaluación de todos los compuestos frente a la línea celular MCF-7

correspondiente a cáncer de mama. En este sentido, la **Figura 6.4.** evidenció lo siguiente:

- i) La mayoría de los compuestos presentó actividad en las concentraciones medidas. Por su parte, y en concordancia con lo observado en la línea celular LoVo, los precursores **3a** y **3b** presentaron una diferencia significativa en su actividad, observando un mejor desempeño del derivado de ferroceno **3a** con respecto a su análogo **3b**, el cual aumenta el porcentaje de viabilidad celular por sobre las barras de control. Sumado a lo anterior, los compuestos **3a-b** evidenciaron un comportamiento contrario a sus precursores **2a** y **2b** en los cuales se observó una mayor actividad en el derivado de ciretreno en comparación a su análogo de ferroceno (**Fig. 5**), dando cuenta de las diferencias significativas en la utilización de los diferentes fragmentos organometálicos, con respecto a su actividad anticancerígena y su sinergia con los diferentes grupos funcionales.
- ii) Por su parte, las tres bases de Schiff que poseen un fragmento ferrocenilo en su estructura (**4-6a**) presentaron un aumento gradual en su actividad al aumentar el tamaño del anillo heterociclo, evidenciando una influencia directa en su capacidad anticancerígena (pirrol < piridina < quinolina). Por otro lado, la familia derivada de ciretreno presentó valores similares para los derivados de pirrol y piridina, los cuales se observaron inactivos en las concentraciones de trabajo. Sin embargo, el análogo de quinolina **6b** evidenció casi cuatro veces una mayor potencia que sus análogos **4b** y **5b**, demostrando nuevamente que el fragmento quinolina es crucial al momento del diseño estructural del compuesto.
- iii) Finalmente, para el caso de los complejos **7a-b**, las especies demostraron porcentajes de viabilidad celular similares a los derivados quinolínicos **6a-b**, cercanos al 25% para ambos casos. Además, al comparar estos resultados con los observados para los precursores 3a-b se evidencia un

aumento en la actividad anticancerígena, más notoriamente para la base de Schiff provista de un fragmento ciretrenilo **6b**, dando cuenta de la importancia en la incorporación del fragmento quinolina, como también la coordinación al centro metálico de Ru(II).

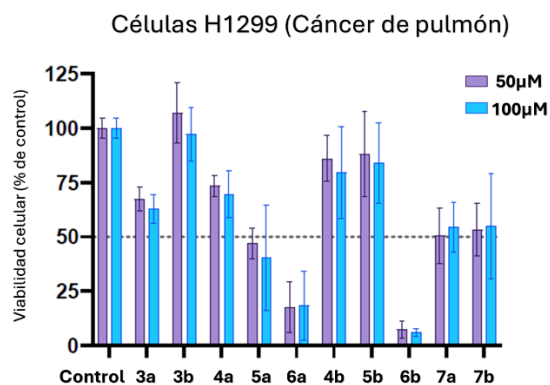


Figura 6.5. Viabilidad celular de las nuevas bases de Schiff organometálicas sobre células H1299.

- i) Para el caso de la evaluación sobre las células H1299 correspondientes al cáncer de pulmón, las especies derivadas de ferroceno (**3-6a**) demostraron que, en ambas concentraciones, la viabilidad celular disminuye cerca del 50%, lo que demuestra que los compuestos son activos en el rango de trabajo, aunque, sin embargo, su potencia no es la suficiente para eliminar el total de células. Por su parte, la especie precursora **3a** demostró una actividad similar que sus derivados bases de Schiff con un fragmento pirrol y piridina (**4a, 5a**), lo que indica que ambos fragmentos no son determinantes en su actividad anticancerígena. Sumado a lo anterior, en las especies derivadas de ferroceno, se observa una dependencia de la actividad anticancerígena con el tamaño del anillo heterociclo presente en la estructura, donde pirrol < piridina < quinolina,

siendo este último la especie con mayor actividad, observándose para ambas concentraciones, una viabilidad celular cercana al 25%.

- ii) Con respecto a sus análogos organometálicos de ciretreno (**3-7b**), las especies demostraron un comportamiento similar que sus contrapartes derivadas de ferroceno, en las cuales se observa una nula actividad cercana al 100% de viabilidad, correspondiente a el precursor **3b** y sus bases de Schiff derivadas de pirrol y piridina **4b** y **5b**, respectivamente. Sin embargo, de forma similar, la especie provista de un anillo quinolina **6b**, demostró la mayor potencia en su actividad anticancerígena, disminuyendo la viabilidad celular a 0% en ambas concentraciones, y evidenciando, además, que su actividad anticancerígena es aproximadamente el doble que su análogo provisto de un fragmento ferrocenilo **6a**.
- iii) Por su parte, los complejos heterobimetálicos **7a-b** demostraron una actividad moderada para ambas concentraciones, donde no se observó una diferencia significativa entre ambos análogos organometálicos. En ambos casos, se evidenció una viabilidad celular del 50%, la cual se mantuvo casi similar respecto a su ligando precursor **3a**. En caso contrario, el complejo provisto de un fragmento ciretrenilo **7b**, presentó un aumento significativo de aproximadamente el doble de actividad respecto al ligando **3b**, el cual fue inactivo para ambas concentraciones. Estos resultados permitieron contrastar la influencia de la incorporación de un segundo centro metálico en la estructura, lo cual, en el caso del complejo **7b**, podría observarse como un efecto sinérgico entre ambos fragmentos y, en consecuencia, una mejora en la actividad anticancerígena. Este fenómeno ha sido estudiado extensamente por diferentes autores, incluyendo nuestro grupo de investigación.

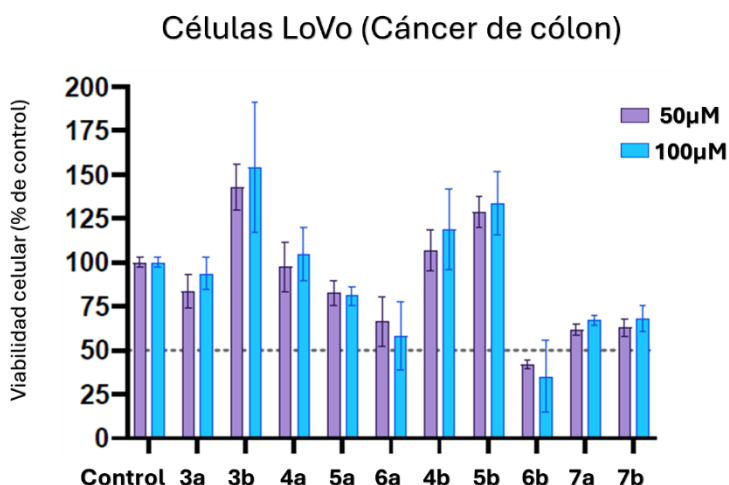


Figura 6.6. Viabilidad celular de las bases de Schiff organometálicas frente a la línea celular LoVo.

Respecto a la evaluación frente a la línea celular de cancer de colon LoVo, se observó que:

- i) La mayoría de los compuestos resultaron ser inactivos para las concentraciones de trabajo, a excepción de los derivados de ferrocenil y ciretrenil-quinolina **6a** y **6b**, respectivamente, los cuales demostraron valores cercanos a un 50% de viabilidad celular, doblando la actividad de sus análogos provistos de un fragmento pirrol (**4a-b**) y piridina (**5a-b**). Por su parte, el compuesto **6b**, derivado de ciretrenilo se observó ligeramente más potente, con resultados bajo el 50% de viabilidad celular.
- ii) Es interesante observar que, para el caso de las especies derivadas de ciretreno **3-5b** se evidenció un aumento en el porcentaje de viabilidad celular por sobre el 100%, superando a la barra control. Este comportamiento podría estar relacionado con la capacidad de dichas especies para favorecer la proliferación de las células cancerígenas al momento de la incubación, ya sea mediante su interacción en rutas metabólicas o sitios activos de biomoléculas que se encuentren

directamente relacionados al crecimiento y proliferación celular, lo cual es inesperado y contrario al comportamiento esperado.

- iii) En el caso de los complejos heterobimetálicos **7a-b** se evidencio un leve aumento en la actividad anticancerígena del derivado de ferroceno **7a**, con respecto a su ligando precursor **3a**. Sin embargo, aunque posee la misma actividad que su análogo organometálico **7a**, el complejo **7b** presenta tres veces mayor potencia que su ligando **3b**, sin embargo, se debe considerar el efecto pro-proliferativo del ligando derivado de ciretreno. Estos resultados demuestran una significativa diferencia entre la incorporación de diferentes fragmentos organometálicos, conservando la tendencia previa, donde el derivado de ciretrenil-quinolina es la especie más potente de las series.

Los resultados obtenidos evidencian que la actividad anticancerígena de las series organometálicas derivadas de 1,2,3-triazol está influenciada por la naturaleza del fragmento organometálico, el tamaño del heterociclo aromático terminal y la presencia de centros metálicos adicionales en los complejos heterobimetálicos. En conjunto, los datos sugieren que la citotoxicidad no se explica por un único mecanismo, sino por la convergencia de generación ROS, interacciones biomoleculares no covalentes y efectos de acumulación celular dependientes de las propiedades fisicoquímicas de cada sistema.

La línea MCF-7 corresponde a un modelo de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo, cuya proliferación depende principalmente de señalización hormonal, regulación de apoptosis mitocondrial y control redox intracelular. Para este caso, los resultados muestran que la actividad anticancerígena está modulada por la combinación entre efectos redox y capacidad de interacción con biomoléculas nucleares. Los precursores **3a** y **3b** evidenciaron diferencias significativas, observándose mayor actividad del derivado de ferroceno **3a**. Este comportamiento puede explicarse por la capacidad de dicho fragmento de

participar en ciclos redox Fe(II)/Fe(III), favoreciendo la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la consecuente activación de apoptosis mitocondrial. Sin embargo, la inversión de actividad observada respecto a los precursores Boc-protegidos **2a** y **2b** sugiere que la contribución del grupo terminal también influye en la internalización celular, probablemente mediante modulación de la lipofilicidad y la permeabilidad de membrana ^[179].

En este mismo contexto, las bases de Schiff derivadas de ferroceno **4-6a** demostraron un incremento progresivo de actividad citotóxica con el aumento del tamaño del heterociclo (pirrol < piridina < quinolina). Este comportamiento puede interpretarse como una mejora en la eficiencia de interacción π - π con estructuras aromáticas biológicas, particularmente el ADN ^[180]. Por su parte, el fragmento quinolina, al presentar mayor planaridad y extensión conjugada, podría favorecer interacciones de tipo intercalación, perturbando procesos de replicación y transcripción. Paralelamente, y en concordancia con diferentes estudios, la mayor deslocalización electrónica del sistema quinolínico favorece la estabilización del estado oxidado del grupo ferrocenilo, permitiendo un ciclo redox intracelular más sostenido y una mayor producción de daño oxidativo ^[181].

En contraste, los derivados de ciretrenilo **4-6b** demostraron un comportamiento diferente. Aunque los derivados pirrol y piridina fueron prácticamente inactivos, el derivado quinolínico **6b** presentó aproximadamente cuatro veces mayor potencia que sus análogos. Este resultado sugiere que el fragmento ciretrenilo, de naturaleza más electroattractora y con geometría pseudo-octaédrica tipo piano-stool, podría favorecer mecanismos de interacción molecular más específicos y una mayor estabilidad conformacional del sistema organometálico. En este contexto, la actividad del derivado quinolínico se asocia principalmente a mecanismos de interacción e intercalación molecular con ADN y proteínas nucleares, más que a procesos exclusivamente redox.

Por otro lado, en la línea celular H1299, la cual corresponde a un carcinoma pulmonar deficiente en p53, proteína clave en la detención del ciclo celular y activación de apoptosis frente a daño genotóxico, por lo que la citotoxicidad suele depender de rutas alternativas de estrés celular. En este contexto, la citotoxicidad observada (~50% de viabilidad residual para la mayoría de los derivados ferrocenílos) sugiere que la actividad de estos compuestos no depende exclusivamente de la vía apoptótica dependiente de p53 ^[182]. La ausencia de esta proteína en H1299 limita la activación de puntos de control del ciclo celular, por lo que la citotoxicidad probablemente está mediada por estrés oxidativo sostenido, disrupción bioenergética mitocondrial y activación de rutas apoptóticas alternativas, o muerte celular asociada a daño oxidativo acumulativo. El comportamiento más potente del derivado quinolínic (viabilidad cercana al 25%) refuerza la hipótesis de que la planaridad molecular juega un rol determinante en esta línea celular, facilitando posibles eventos de intercalación en ADN y perturbación de los procesos replicativos. Además, la mayor superficie aromática podría favorecer la retención intracelular del compuesto, intensificando la perturbación metabólica tumoral ^[183].

Por su parte, en la línea celular LoVo, se observa un modelo de cáncer colorrectal caracterizado por alta plasticidad metabólica y elevada expresión de sistemas antioxidantes, lo que confiere resistencia relativa a citotoxicidad mediada por ROS. En estos resultados se observó la menor actividad citotóxica, lo cual es consistente con la alta capacidad adaptativa metabólica de las células de cáncer colorrectal. Estas células poseen sistemas antioxidantes robustos y elevada capacidad de detoxificación de xenobióticos, lo que podría limitar la acumulación de ROS y disminuir la eficacia citotóxica ^[184, 185]. El aumento de viabilidad celular observado desde los derivados de ciretreno **3b** al complejo **7b** sugiere una posible interacción mediante la hidrólisis del enlace Ru-Cl, el cual se encuentra modulado por el efecto electrónico otorgado por el fragmento organometálico.

Este comportamiento es concordante con estudios estructura – actividad descritos por Dyson y colaboradores para sistemas del tipo *three legged piano stool*, lo cual se encuentra asociada a una potencial modulación de rutas de señalización proliferativa o energética mediante acumulación celular e interacciones intermoleculares [186]. Sumado a esto, los complejos **7a-b** mostraron actividad moderada, con viabilidad celular cercana al 50%. La presencia de dos centros metálicos puede generar un efecto sinérgico en la actividad biológica, aumentando la probabilidad de interacción con proteínas reguladoras del ciclo celular y enzimas redox. Particularmente, el complejo de ciretreno mostró mayor potencia respecto a su análogo ferrocénico, lo que sugiere que la combinación de centros metálicos y sistemas aromáticos puede favorecer múltiples puntos de ataque biológico simultáneo.

Los resultados confirman que la actividad anticancerígena de estas series organometálicas está determinada por un balance entre estrés oxidativo redox-dependiente, interacciones π - π con biomacromoléculas y propiedades fisicoquímicas que favorecen la internalización celular. La mayor actividad observada en los derivados quinolínicos confirma que el aumento de planaridad molecular y extensión aromática constituye un factor estructural clave para la optimización del diseño de agentes anticancerígenos dentro de estas familias.

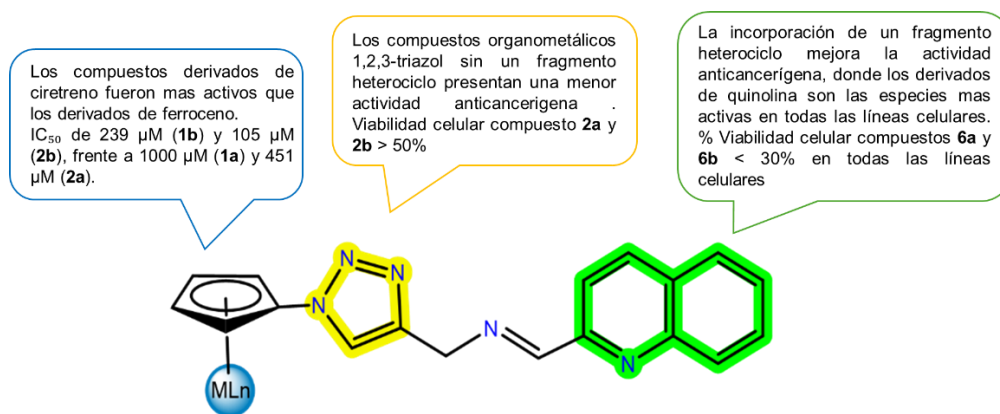


Figura 6.7. Relación estructura – actividad de los derivados del 1,2,3-triazol.

Capítulo 7. Evaluación catalítica preliminar de nuevos complejos organometálicos heterobimetálicos derivados del 1,2,3-triazoles en reacciones de hidrogenación por transferencia (TH)

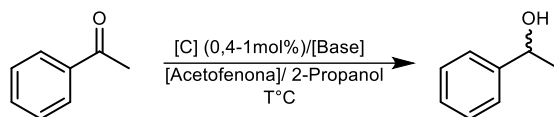
La catálisis homogénea de hidrogenación por transferencia se ha consolidado como una estrategia eficiente para la reducción de compuestos insaturados, utilizando alcoholes como solventes de reacción y, a su vez, como donadores de hidrógeno. Entre los sistemas más destacados se encuentran complejos de rutenio(II), cuya actividad puede optimizarse mediante el diseño de ligandos auxiliares. En este sentido, los fragmentos 1,2,3-triazólicos organometálicos ofrecen una plataforma versátil, ya que combinan estabilidad estructural y propiedades electrónicas modulables, favoreciendo una mayor eficiencia y selectividad en estos procesos catalíticos ^[187-189].

7.1. Ensayos catalíticos generales de los compuestos 4a, 5a, 6a, 7a y 70a en hidrogenación por transferencia

Con el objetivo de contrastar la hipótesis de trabajo y evaluar el diseño de compuestos, se realizaron ensayos catalíticos mediante una estancia científica en colaboración con el Dr. Diego Sierra en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valparaíso. En este sentido, para evaluar el desempeño catalítico de los complejos sintetizados, se realizaron ensayos preliminares de hidrogenación por transferencia utilizando acetofenona como sustrato y 2-propanol como disolvente y donante de hidrógeno (**Tabla 7.1**).

Particularmente, para evaluar el rol del centro metálico de Ru(II) y del fragmento heterociclo, se realizaron pruebas con los compuestos derivados de ferroceno, correspondientes a las bases de Schiff (**4-6a**), al complejo desprovisto de heterociclos (**7a**) y a la mezcla del complejo con la base de Schiff (**10a**). En primer lugar, los resultados evidenciaron una baja conversión respecto a los complejos coordinados con una base de Schiff, independiente de la base utilizada en el medio de reacción, la cual juega un papel preponderante en el ciclo catalítico (Entradas 1 y 2). Es importante considerar que experimentalmente, las reacciones se llevaron a cabo a temperaturas cercanas a la ebullición del 2-propanol. Sin embargo, no se logró un reflujo sostenido durante toda la noche, lo

que podría influir sobre los porcentajes de conversión finales, pero no sobre la tendencia general.



| Entrada | [C] | [Base] | Conv. ^a |
|---------|------------|---|--------------------|
| 1 | 10a | KO ^t Bu (9.6 mol%) | 3% |
| 2 | 10a | Cs ₂ CO ₃ (9.6 mol%) | 3% |
| 3 | 4a | Cs ₂ CO ₃ (9.6 mol%) | 0% |
| 4 | 5a | Cs ₂ CO ₃ (9.6 mol%) | 0% |
| 5 | 6a | Cs ₂ CO ₃ (9.6 mol%) | 0% |
| 6 | 7a | Cs ₂ CO ₃ (9.6 mol%) | 46% |

Tabla 7.1. Resultado de conversión para la reacción de hidrogenación por transferencia, en condiciones [C] = 1 mol %; [Sus] = 0,1 M; T = 80°C; V_{solvente} = 10mL, t = 24 h.

La utilización de las bases de Schiff sin la introducción del centro metálico de rutenio, evidenciaron 0% de conversión. Este comportamiento era esperado, ya que el mecanismo de reacción de Ru(II) se lleva a cabo mediante la esfera interna de coordinación, por lo que los procesos redox del metal Ru(II) serían preponderantes al momento de llevar a cabo la catálisis, demostrando el papel de las iminas organometálicas papel como ligandos auxiliares ^[190]. Seguido a esto, con la finalidad de contrastar el rol que juegan los heterociclos en la actividad catalítica de las especies, también se realizaron las medidas al complejo **7a** desprovisto de un heterociclo, utilizando como base Cs₂CO₃ al 9,6

mol%, donde se observó una conversión cercana al 46%. Este aumento en la actividad catalítica fue atribuido a las interacciones intramoleculares que presenta el complejo **7a**, ya que en su estructura posee un grupo amino terminal coordinado al centro metálico de Ru(II), el cual orienta sus protones hacia direcciones opuestas en el plano, permitiendo una mayor cantidad de interacciones del tipo enlace de hidrogeno, lo que puede ser crucial al momento de orientar los sustratos de forma adecuada para disminuir la barrera energética y llevar a cabo el proceso de transferencia de hidrógeno ^[191].

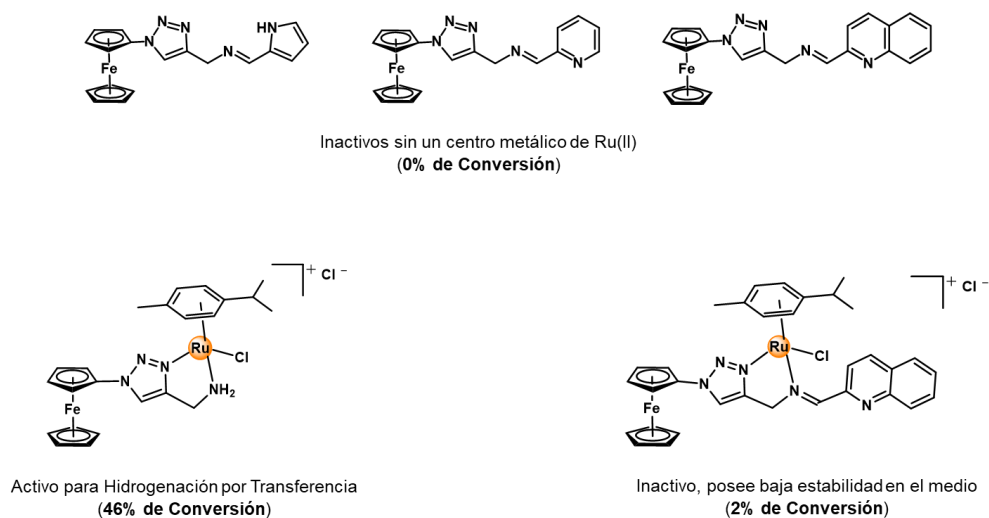


Figura 7.1. Actividad catalítica de las bases de Schiff organometálicas.

7.2. Relación preliminar estructura – actividad de los complejos 7a-b en la reacción de transferencia de hidrógeno

Con el objeto de establecer una relación preliminar estructura–actividad, se evaluó la hidrogenación por transferencia de acetofenona catalizada por los complejos **7a** y **7b** bajo condiciones de reflujo, empleando una carga catalítica de 1% mol y un tiempo total de 24 h, con monitoreo a 4, 16 y 24 h. Para ambos

complejos, al completar el tiempo de reacción se alcanzaron conversiones superiores al 99% hacia el alcohol correspondiente, utilizando una carga catalítica estándar para este tipo de sistemas. A las 16 h, ambos complejos exhibieron conversiones prácticamente cuantitativas, lo que es consistente con un ciclo catalítico común asociado a una arquitectura tipo *three-legged piano stool*. Si bien ambas especies podrían presentar un mecanismo común debido a que comparten una estructura similar, se observó una diferencia considerable en las conversiones iniciales. A las 4 h de reacción, el complejo provisto de un fragmento ferrocenilo **7a** alcanzó una conversión del 27%, mientras que el análogo derivado de ciretrenilo **7b** logró conversiones cercanas al 80%, lo que corresponde a una velocidad inicial aproximadamente 2,7 veces mayor para este último. Esta diferencia sugiere que la naturaleza electrónica del fragmento organometálico influye directamente en las etapas de activación del catalizador.

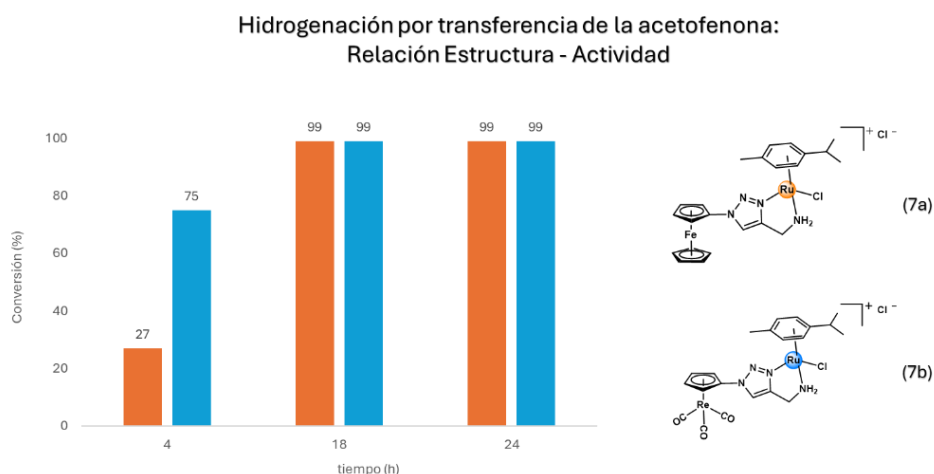


Figura 7.2. Conversión de la acetofenona mediante hidrogenación por transferencia.

Como posible evidencia de la influencia que posee el efecto electrónico inherente del fragmento organometálico en la estructura del complejo, los espectros de RMN de ^1H del complejo **7b** muestran desplazamientos a campo más bajo para el protón del anillo 1,2,3-triazol y para los protones del grupo $-\text{NH}_2$ en

comparación con el análogo ferrocénico **7a**. Estas diferencias de desplazamiento son consistentes con la naturaleza electro-sustractora del fragmento ciretrenilo frente al carácter electro-donador del fragmento ferrocenilo. De manera complementaria, los estudios de difracción de rayos X evidencian una disposición prácticamente coplanar entre el fragmento organometálico y el anillo 1,2,3-triazol coordinado, geometría que favorece la deslocalización π extendida a lo largo del sistema conjugado, proporcionando el fundamento estructural para una comunicación electrónica eficiente entre ambos fragmentos.

Esta variación en el carácter donador/sustractor se transmite al centro metálico y modularía la densidad electrónica en el centro metálico de rutenio(II). En consecuencia, la mayor deficiencia electrónica inducida por el fragmento ciretrenilo en **7b** incrementa la polarización del entorno de coordinación y debilita el enlace Ru–Cl dispuesto en posición *trans* al ligando N,N, aumentando su labilidad a través del efecto *trans*. De esta manera, la diferencia de electronegatividad entre los fragmentos organometálicos no solo afecta la acidez del protón NH₂, sino que incide de manera directa en la energía del enlace Ru–Cl y en la facilidad de generación de la especie coordinativamente insaturada de 16 electrones. Esta correlación entre propiedades electrónicas del fragmento organometálico y labilidad *trans* del cloro no ha sido descrita previamente en sistemas análogos y establece un fundamento para el diseño racional de estos complejos.

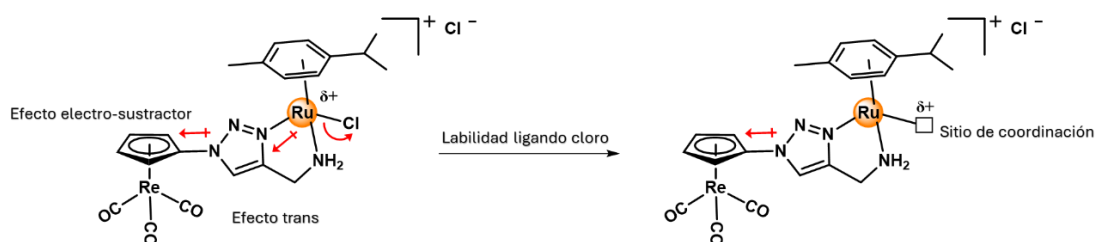
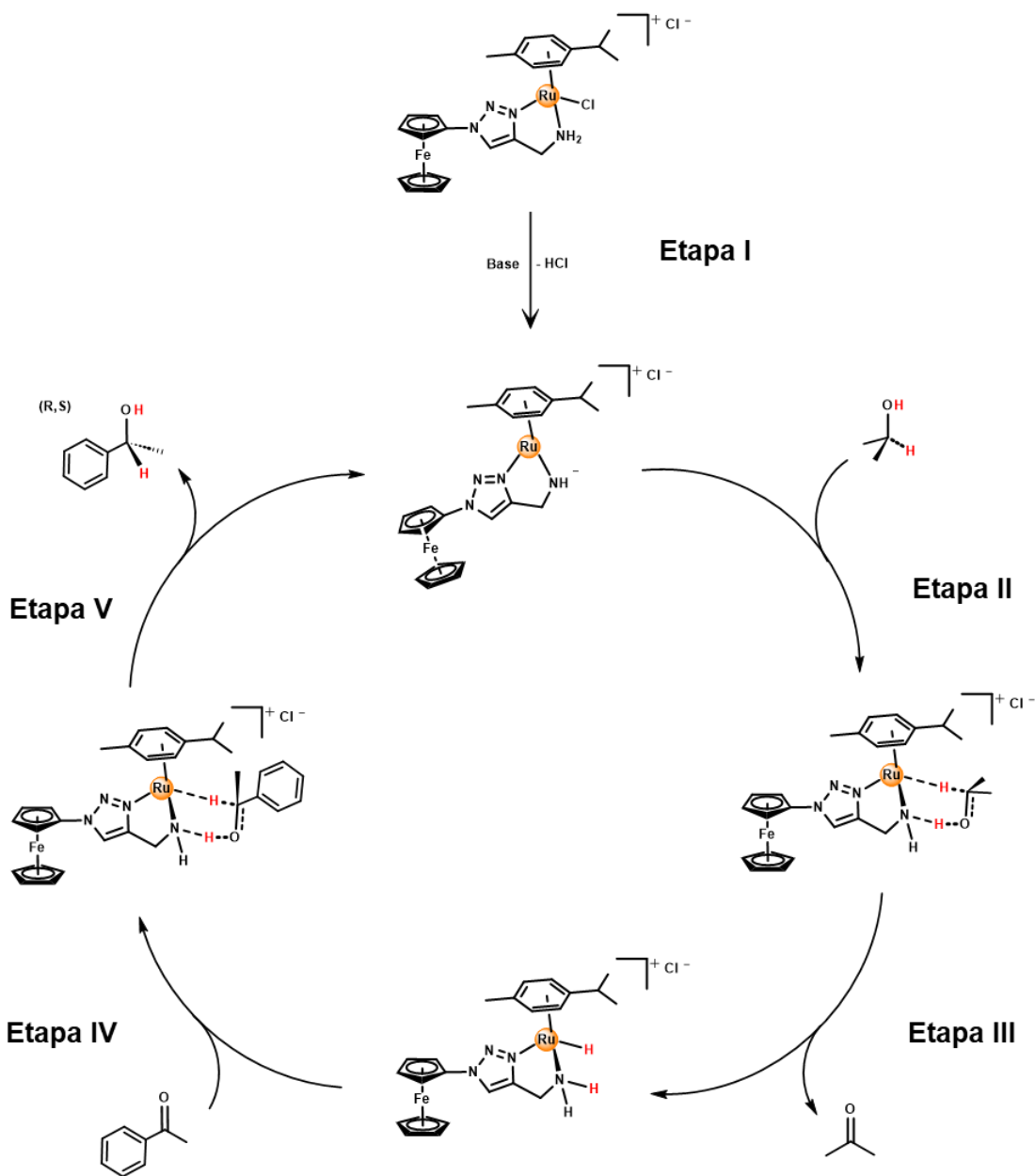


Figura 7.3. Influencia del efecto electrónico sobre el enlace Ru-Cl.

7.3. Estudios mecanísticos de los complejos de Ru(II) derivados del 1,2,3-triazol 7a–b en hidrogenación por transferencia

Con base en la literatura, en la hidrogenación por transferencia mediada por complejos Ru(II)–areno con ligandos N,N donadores pueden considerarse dos propuestas de mecanismo. Estudios teóricos realizados por Noyori y colaboradores compararon dos posibles rutas. Una primera posibilidad corresponde a un mecanismo de esfera interna que involucra la coordinación del sustrato carbonílico al metal y la posterior inserción migratoria en el enlace Ru–H para generar un intermedio alcóxido del tipo Ru–OCHRPh. Esta vía requiere la reorganización del entorno de coordinación y, en ciertos modelos propuestos, implica variaciones en el estado de oxidación del rutenio durante las etapas de activación y transferencia, dando como resultado procesos que conllevan un mayor costo energético global ^[192].

En contraste, numerosos estudios respaldan un mecanismo bifuncional de esfera externa en el cual la especie coordinativamente insaturada de 16 electrones genera un intermediario hidruro. La transferencia de hidrógeno ocurre mediante un estado de transición concertado que involucra interacciones intermoleculares entre el enlace Ru–H, el protón del grupo N–H del ligando y el carbonilo del sustrato. Aunque los estados de transición asociados pueden presentar barreras definidas, esta ruta evita la formación de intermediarios alcóxidos y no requiere cambios en el número de oxidación del metal, lo que favorece un proceso energéticamente más favorable en términos globales ^[193]. En consecuencia, la interconversión entre especies de 18 y 16 electrones constituye el elemento central del ciclo catalítico en este tipo de sistemas (**Esquema 7.1**).



Esquema 7.4. Ciclo catalítico de hidrogenación por transferencia representado para el complejo **7a**.

La etapa (I) corresponde a la activación del complejo de rutenio(II) provisto de ligando cloro, el cual actúa como precatalizador. Desde el punto de vista estructural y electrónico, este complejo presenta saturación coordinativa y un

conteo electrónico compatible con $18 e^-$, el cual mediante una base puede transformarse en la especie catalíticamente activa de $16 e^-$. En este sentido, la entrada al ciclo requiere la disociación del ligando cloro o su sustitución por una especie del medio, generando una entidad de menor número de coordinación y carácter electrónicamente insaturado, obteniendo una especie altamente reactiva. Esta transformación define la disponibilidad de un sitio vacante en la esfera de coordinación y, por tanto, la posibilidad de activar el alcohol donador. La energía de disociación del enlace Ru–Cl está modulada por el entorno electrónico del metal, el cual en este caso depende del carácter donador/sustractor del fragmento organometálico enlazado al ligando [194].

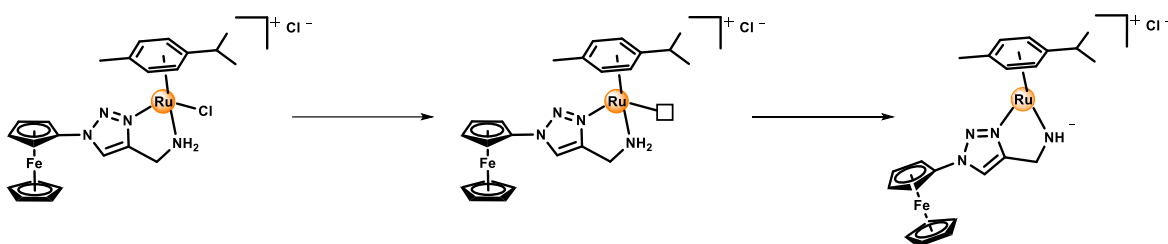


Figura 7.5. Etapas en la obtención de la especie coordinativamente insaturada de 16 electrones para el complejo **7a**.

La etapa II corresponde a la interacción entre el compuesto 2-propanol con el complejo coordinativamente insaturado mediante la activación del enlace sigma C–H y O–H. En esta etapa, el sustrato se orienta en la proximidad del complejo a través de dos interacciones específicas: (i) entre el hidrogeno del grupo C–H con el centro metálico de Ru(II) y (ii) un enlace de hidrógeno entre el grupo NH⁻ del ligando y el protón del grupo OH del alcohol. Este proceso no implica variación formal en el estado de oxidación del metal, en concordancia con un mecanismo de cooperación metal–ligando [195].

En la etapa III se describe la obtención del hidruro complejo intermediario, el cual, debido a su alta reactividad, actúa como especie catalíticamente activa en hidrogenación por transferencia. En este sentido, el estado de transición cíclico

de seis miembros favorece la transferencia sincrónica de H^- desde el enlace C–H y de H^+ desde el grupo OH, generando acetona como producto secundario ^[196].

Posteriormente, la etapa IV representa el proceso donde el sustrato acetofenona se aproxima al sitio activo definido por el hidruro metálico y el grupo N–H del ligando 1,2,3-triazol. Su orientación adecuada se ve favorecida no solo por las interacciones intermoleculares, sino también por interacciones no covalentes entre el anillo aromático del sustrato y un protón del ligando η^6 -*p*-cimeno coordinado al rutenio, compatibles con contactos del tipo CH– π . Estas interacciones fueron descritas previamente por Matsuoka y colaboradores para sistemas provistos del fragmento *p*-cimeno, las cuales estabilizan el estado de transición de seis miembros y reducen el requerimiento energético asociado a la organización del sistema ^[197].

Finalmente, en la etapa V el alcohol obtenido se disocia mediante una ruptura heterolítica, regenerando la especie coordinativamente insaturada de $16 e^-$ que constituye el sitio activo del sistema. Esta entidad puede interactuar nuevamente con una molécula de 2-propanol, repitiendo la secuencia de activación cooperativa y restableciendo el intermedio Ru–H. El empleo de 2-propanol como solvente y agente donador de hidrógeno favorece el desplazamiento del equilibrio global hacia la formación del producto, en virtud de su alta concentración en el medio de reacción (efecto de acción de masas). Por su parte, la acetona generada actúa como un coproducto que, bajo las condiciones operativas habituales, presenta baja afinidad competitiva por el centro Ru(II), por lo que no interfiere de manera significativa con la regeneración del sitio activo ni con la continuidad del ciclo catalítico ^[198-200]. En conjunto, las altas conversiones observadas son coherentes con un ciclo catalítico en el que la formación del hidruro bifuncional y la transferencia concertada al carbonilo presentan perfiles energéticos compatibles con una vía de esfera externa.

Conclusiones

1. La funcionalización de fragmentos organometálicos ferrocenilo y ciretrenilo mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática permitió la obtención de precursores azida-funcionalizados del tipo $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{-N}_3)\text{MLn}$, donde $\text{MLn} = \text{FeCp}$ (**P1**) y $\text{Re}(\text{CO})_3$ (**P2**). Estas especies constituyeron plataformas sintéticas para el desarrollo de sistemas bioorganometálicos. Los compuestos se obtuvieron en buenos rendimientos (>87%), lo que evidenció la alta eficiencia de la estrategia sintética.
2. Los precursores azida fueron sometidos a reacciones de cicloadición [2+3] catalizadas por Cu(I) con los alquinos orgánicos N-Boc-propargil amina y 3-butin-2-ona, permitiendo la formación de 1,2,3-triazoles organometálicos mediante estrategias de "*Click chemistry*". Los compuestos fueron clasificados según su grupo funcional terminal en derivados acetil (**1a-b**) y Boc-aminometil (**2a-b**) y fueron aislados en rendimientos superiores al 85%.
3. Las especies Boc-protégidas (**2a-b**) fueron sometidas a desprotección catalizada con ácido, generando los derivados aminometil funcionalizados (**3a-b**). Estas especies fueron condensadas con aldehídos heterocíclicos de pirrol, piridina y quinolina, obteniendo las nuevas bases de Schiff organometálicas (**4a-b**, **5a-b** y **6a-b**) con rendimientos mayores al 85%. El análisis estructural mediante difracción de rayos X, confirmó la configuración *E* en torno al enlace imínico y la pseudo-coplanaridad entre el sistema 1,2,3-triazol y el fragmento ciclopentadienilo, lo que evidenció una comunicación electrónica efectiva entre estos fragmentos.

4. Se aislaron complejos heterobimetálicos de Ru(II) del tipo *three-legged piano stool* mediante la coordinación de los ligandos 1,2,3-triazol funcionalizados con el dímero [(*p*-cimeno)RuCl₂]₂. Los complejos **7a-b** fueron obtenidos con rendimientos del 80%, lo que demostró una buena capacidad quelante de los ligandos triazólicos.

5. La actividad antiinflamatoria evidenció una fuerte dependencia de las propiedades estructurales de los compuestos. Frente a la enzima 5-hLOX, los derivados de ferroceno presentaron interferencias espectroscópicas, mientras que los derivados de ciretreno **1-2b** mostraron baja inhibición (<10%, IC₅₀ > 100 μM). De manera similar frente a COX-1 y COX-2, los derivados ciretrenilo presentaron inhibiciones moderadas, destacándose el compuesto **1b** con valores de IC₅₀ = 84,9 y 100,1 μM, respectivamente. Lo anterior fue asociado a una mayor afinidad con el sitio activo del grupo acetilo, mientras que el grupo Boc redujo dicha afinidad por impedimentos estéricos. Frente a 15-sLOX, todos los compuestos mostraron baja inhibición (<16 %, IC₅₀ > 100 μM), destacándose nuevamente el compuesto **1b**, el cual fue 15 veces más activo que su análogo **1a**.

6. La evaluación anticancerígena de los precursores **1a-b** y **2a-b** frente a la línea celular MCF-7 evidenció actividad citotóxica moderada a baja. Los derivados de ciretrenilo presentaron mayor actividad que los análogos ferrocénicos, con valores de IC₅₀ de 239 μM (**1b**) y 105 μM (**2b**), frente a 1000 μM (**1a**) y 451 μM (**2a**). Este comportamiento sugirió que el fragmento ciretrenilo y el grupo Boc participaron probablemente en ciclos de acumulación celular, producto de la modulación de las propiedades fisicoquímicas como la lipofilia y la permeabilidad celular, los cuales fueron más efectivos que los procesos redox de los derivados del fragmento ferrocenilo.

7. En la línea celular PANC-1, modelo de cáncer pancreático agresivo y con metabolismo redox adaptativo, se observó una relación estructura–actividad dependiente del tamaño del heterociclo aromático terminal. El derivado quinolínico mostró la mayor potencia citotóxica (**6a**), seguido por piridina (**5a**) y pirrol (**4a**). Esta tendencia se explicó por la mayor planaridad molecular, deslocalización electrónica y posible intercalación parcial en ADN de los sistemas quinolínicos, lo que favoreció la perturbación de procesos de replicación y transcripción.

8. La evaluación en MCF-7, H1299 y LoVo confirmó la dependencia de la actividad con la estructura molecular y el fragmento organometálico. En H1299, los derivados de ferroceno alcanzaron aproximadamente 50% de viabilidad residual, lo que sugirió mecanismos independientes de p53 asociados a estrés oxidativo sostenido, disrupción mitocondrial y activación de rutas apoptóticas alternativas, mientras que el derivado quinolínico **6a** mostró la mayor potencia con viabilidades cercanas al 25%. Frente a las células LoVo, se observó la menor actividad citotóxica, coherente con la alta capacidad antioxidante y plasticidad metabólica del cáncer colorrectal, observándose incluso aumentos de viabilidad en algunos derivados de ciretreno, lo que sugirió efectos sobre rutas metabólicas proliferativas.

9. Los complejos Ru(II)–p-cimeno funcionalizados con ligandos 1,2,3-triazol organometálicos, además de ser activos como especies anticancerígenas, exhibieron alta eficiencia catalítica en la hidrogenación por transferencia de acetofenona, alcanzando conversiones del 99% en 16–24 h con 1% mol de catalizador. Las diferencias cinéticas iniciales (**7b** \approx 76% y **7a** \approx 27% a 4 h) dan cuenta de la influencia del efecto electrónico del fragmento organometálico sobre la activación catalítica, en concordancia con los

desplazamientos RMN ^1H , que mostraron mayor desprotección en **7b** y mayor acidez del ligando. Este comportamiento favoreció la formación de especies hidruro de Ru(II) y la generación de un centro coordinativamente insaturado de 16 electrones.

10. El sistema catalítico operó principalmente mediante un mecanismo bifuncional de esfera externa, donde la transferencia concertada de hidruro y protón ocurrió a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, sin cambios formales en el estado de oxidación del ion metálico. El uso de 2-propanol favoreció el desplazamiento del equilibrio hacia los productos, alcanzándose conversiones prácticamente cuantitativas. La baja o nula actividad de las bases de Schiff libres confirmó su rol como ligandos estructurales, mientras que las interacciones $\text{CH}-\pi$, enlaces de hidrógeno y efectos electrónicos del fragmento organometálico contribuyeron a estabilizar el estado de transición y mejorar la eficiencia catalítica global.

Bibliografía

- [1] Elschenbroich, C. (2006). *Organometallics* (3rd ed.). Wiley-VCH.
- [2] Crabtree, R. H. (2014). *The organometallic chemistry of the transition metals* (6th ed.). Wiley.
- [3] Hartwig, J. F. (2010). *Organotransition metal chemistry: From bonding to catalysis*. University Science Books.
- [4] Spessard, G. O., & Miessler, G. L. (2016). *Organometallic chemistry*. Oxford University Press.
- [5] Luca, O. R., & Crabtree, R. H. (2013). *Redox-active ligands in catalysis*. *Chemical Society Reviews*, 42, 1440–1459.
- [6] Boudier, A., Bromm, L. O., Lotz, M., & Knochel, P. (2000). New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(24), 4414-4435.
- [7] Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; Wass, D. F. *The Search for New-Generation Olefin Polymerization Catalysts: Life beyond Metallocenes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 428–447.
- [8] Jaouen, G., & Metzler-Nolte, N. (Eds.). (2010). *Medicinal organometallic chemistry* (Vol. 32). Springer.
- [9] Frenking, G., & Fröhlich, N. (2000). *The nature of the bonding in transition-metal compounds*. *Chemical Reviews*, 100(2), 717–774.
- [10] Zeise, W. C. (1831). *Ueber das Verhalten des Chlorplatins zum Alkohol und die Producte ihrer Wechselwirkung: nebst einem Anhang über Platinalampen und Lampenessig, sowie über Chloräther und schweren Salzäther*. Anton und Gelbcke.

- [11] Wentrup, C. (2020). Zeise, Liebig, Jensen, Hückel, Dewar, and the Olefin π -Complex Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(22), 8332-8342.
- [12] Wunderlich, J. A., & Mellor, D. P. (1954). A note on the crystal structure of Zeise's salt. *Acta Crystallographica*, 7(1), 130-130.
- [13] Chatt, J., & Duncanson, L. A. (1953). Olefin co-ordination compounds. Part III. Infra-red spectra and structure: Attempted preparation of acetylene complexes. *Journal of the Chemical Society*, 2939-2947.
- [14] Gregory J. Kubas. (1988). Molecular hydrogen complexes: coordination of a sigma. bond to transition metals. *Accounts of Chemical Research* 21 (3), 120-128
- [15] Kealy, T. J., & Pauson, P. L. (1951). A new type of organo-iron compound. *Nature*, 168(4273), 1039–1040.
- [16] Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. C., & Woodward, R. B. (1952). The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *Journal of the American Chemical Society*, 74(8), 2125-2126.
- [17] Edwards, J. W., Kington, G. L., & Mason, R. (1960). The thermodynamic properties of ferrocene. Part 1.—The low-temperature transition in ferrocene crystals. *Transactions of the Faraday Society*, 56, 660-667.
- [18] Gubin, S. P., Smirnova, S. A., Denisovich, L. I., & Lubovich, A. A. (1971). Redox properties of cyclopentadienylmetal compounds I. Ferrocene, ruthenocene, osmocene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 30(2), 243-255.
- [19] Astruc, D. (2017). Why is ferrocene so exceptional?. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 6-29.
- [20] Gagne, R. R., Koval, C. A., & Lisensky, G. C. (1980). Ferrocene as an internal standard for electrochemical measurements. *Inorganic Chemistry*, 19(9), 2854-2855.

- [21] Amer, W. A., Wang, L., Amin, A. M., Ma, L., & Yu, H. (2010). Recent progress in the synthesis and applications of some ferrocene derivatives and ferrocene-based polymers. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 20(4), 605-615.
- [22] Heck, J., & Dede, M. (2008). Ferrocene-Based Electro-Optical Materials. *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, 319-392.
- [23] Huang, Z., Yu, H., Wang, L., Liu, X., Lin, T., Haq, F., ... & Lemenovskiy, D. A. (2021). Ferrocene-contained metal organic frameworks: From synthesis to applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 430, 213737.
- [24] Metzler-Nolte, N., Salmain, M., & Stepnicka, P. (2008). The bioorganometallic chemistry of ferrocene. *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, 5, 499.
- [25] Van Staveren, D. R., & Metzler-Nolte, N. (2004). Bioorganometallic chemistry of ferrocene. *Chemical reviews*, 104(12), 5931-5986.
- [26] Snegur, L. V. (2022). Modern trends in bio-organometallic ferrocene chemistry. *Inorganics*, 10(12), 226.
- [27] Zhang, P., & Sadler, P. J. (2017). Advances in the design of organometallic anticancer complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 839, 5-14.
- [28] Long, N. J. (1995). Organometallic compounds for nonlinear optics—the search for en-light-enment!. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(1), 21-38.
- [29] Grubbs, R. H. (2020). *Organometallic Chemistry in Industry: A Practical Approach*. John Wiley & Sons.
- [30] Peacock, A. F. A., & Sadler, P. J. (2008). *Medicinal Organometallic Chemistry: Designing Metal Arene Complexes as Anticancer Agents*. *Chemistry - An Asian Journal*, 3(11), 1890–1899.

- [31] Harding, M., & Mokdsi, G. (2000). *Antitumour Metallocenes: Structure-Activity Studies and Interactions with Biomolecules*. *Current Medicinal Chemistry*, 7(12), 1289–1303.
- [32] Köpf-Maier, P. (1994). *Complexes of metals other than platinum as antitumour agents*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 47(1).
- [33] Koepf-Maier, P., & Koepf, H. (1987). *Non-platinum group metal antitumor agents. History, current status, and perspectives*. *Chemical Reviews*, 87(5), 1137–1152.
- [34] Waern, J. B., & Harding, M. M. (2004). *Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(25), 4655–4668.
- [35] Steinborn, D. (2011). *Fundamentals of organometallic catalysis*. John Wiley & Sons.
- [36] Cossee, P. (1964). Ziegler-Natta catalysis I. Mechanism of polymerization of α -olefins with Ziegler-Natta catalysts. *Journal of Catalysis*, 3(1), 80-88.
- [37] Osborn, J. A., Jardine, F. H., Young, J. F., & Wilkinson, G. (1966). The preparation and properties of tris (triphenylphosphine) halogenorhodium (I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1711-1732.
- [38] Noffke, A. L., Habtemariam, A., Pizarro, A. M., & Sadler, P. J. (2012). *Designing organometallic compounds for catalysis and therapy*. *Chemical Communications*, 48(43), 5219.
- [39] Lin, T.-H.; Das, K.; Datta, A.; Leu, W.-J.; Hsiao, H.-C.; Lin, C.-H.; Huang, J.-H. Synthesis and characterization of ruthenium compounds incorporating keto-

amine ligands: The applications of catalytic transfer hydrogenation and cancer cell inhibition. *Journal of Organometallic Chemistry* 2016, 807, 22–28.

[40] Chahboun, G.; El Hllafi, M.; Royo, E.; El Amrani, M. A. Chiral Transition Metal Complexes Featuring Limonene-Derived Ligands: Roles in Catalysis and Biology. *Inorganics* 2025, 13 (10), 336.

[41] Long, Y.; Cao, B.; Xiong, X.; Chan, A. S. C.; Sun, R. W.-Y.; Zou, T. Bioorthogonal Activation of Dual Catalytic and Anti-Cancer Activities of Organogold(I) Complexes in Living Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60 (8), 4133–4141.

[42] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263.

[43] World Health Organization. (2024). *Global cancer burden growing, amid mounting need for services*. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>

[44] American Cancer Society. (2024). *Global cancer facts & figures (5th ed.)*. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>

[45] Rosenberg, B., Van Camp, L., & Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698–699.

[46] Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573–584.

[47] Jamieson, E. R., & Lippard, S. J. (1999). Structure, recognition, and processing of cisplatin–DNA adducts. *Chemical Reviews*, 99(9), 2467–2498.

- [48] Rabik, C. A., & Dolan, M. E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, 33(1), 9–23.
- [49] Koepf-Maier, P., & Koepf, H. (1987). Non-platinum group metal antitumor agents. History, current status, and perspectives. *Chemical Reviews*, 87(5), 1137–1152.
- [50] Guo, M., Guo, Z., & Sadler, P. (2001). *Titanium(IV) targets phosphoesters on nucleotides: implications for the mechanism of action of the anticancer drug titanocene dichloride*. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 6(7), 698–707.
- [51] Christodoulou, C., Eliopoulos, A., Young, L., Hodgkins, L., Ferry, D., & Kerr, D. (1998). Anti-proliferative activity and mechanism of action of titanocene dichloride. *British Journal of Cancer*, 77(12), 2088–2097.
- [52] Top, S.; Vessières, A.; Leclercq, G.; Quivy, J.; Tang, J.; Vaissermann, J.; Jaouen, G. Synthesis, Biochemical Properties, and Molecular Modelling Studies of Organometallic Specific Estrogen Receptor Modulators (SERMs), the Ferrocifens and Hydroxyferrocifens: Evidence for an Antiproliferative Effect of Hydroxyferrocifens on Both Hormone-Dependent and Hormone-Independent Breast Cancer Cell Lines. *Chem. Eur. J.* 2003, 9 (21), 5223–5236.
- [53] Sugiyama, S., Hayakawa, M., Kato, T., Hanaki, Y., Shimizu, K., & Ozawa, T. (1989). Adverse effects of anti-tumor drug, cisplatin, on rat kidney mitochondria: Disturbances in glutathione peroxidase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 159(3), 1121–1127.
- [55] Morris, R. E., Aird, R. E., del Socorro Murdoch, P., Chen, H., Cummings, J., Hughes, N. D., Parsons, S., Parkin, A., Boyd, G., Jodrell, D. I., & Sadler, P. J. (2001). Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(22), 3616–3621.

- [56] Chen, H., Parkinson, J. A., Morris, R. E., & Sadler, P. J. (2003). Highly Selective Binding of Organometallic Ruthenium Ethylenediamine Complexes to Nucleic Acids: Novel Recognition Mechanisms. *Journal of the American Chemical Society*, 125(1), 173–186.
- [57] Peacock, A. F. A., & Sadler, P. J. (2008). Medicinal Organometallic Chemistry: Designing Metal Arene Complexes as Anticancer Agents. *Chemistry - An Asian Journal*, 3(11), 1890–1899.
- [58] Dougan, S. J., & Sadler, P. J. (2007). The Design of Organometallic Ruthenium Arene Anticancer Agents. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 61(11), 704–715.
- [59] Liu, H.-K., Berners-Price, S. J., Wang, F., Parkinson, J. A., Xu, J., Bella, J., & Sadler, P. J. (2006). Diversity in Guanine-Selective DNA Binding Modes for an Organometallic Ruthenium Arene Complex. *Angewandte Chemie*, 118(48), 8333–8336.
- [60] Liu, H.-K., Parkinson, J. A., Bella, J., Wang, F., & Sadler, P. J. (2010). Penetrative DNA intercalation and G-base selectivity of an organometallic tetrahydroanthracene Rull anticancer complex. *Chemical Science*, 1(2), 258.
- [61] Wang, F., Xu, J., Habtemariam, A., Bella, J., & Sadler, P. J. (2005). Competition between Glutathione and Guanine for a Ruthenium(II) Arene Anticancer Complex: Detection of a Sulfenato Intermediate. *Journal of the American Chemical Society*, 127(50), 17734–17743.
- [62] Petzold, H., Xu, J., & Sadler, P. J. (2008). *Metal and Ligand Control of Sulfenate Reactivity: Arene Ruthenium Thiolato-Mono-S-Oxides*. *Angewandte Chemie*, 120(16), 3050–3053.

- [63] Jungwirth, U., Kowol, C. R., Keppler, B. K., Hartinger, C. G., Berger, W., & Heffeter, P. (2011). Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes. *Antioxidants & redox signaling*, 15(4).
- [64] Zhao, Y., Ye, X., Xiong, Z., Ihsan, A., Ares, I., Martínez, M., ... & Martínez, M. A. (2023). Cancer metabolism: the role of ROS in DNA damage and induction of apoptosis in cancer cells. *Metabolites*, 13(7), 796.
- [65] Scalcon, V., Salmain, M., Folda, A., Top, S., Pigeon, P., Lee, H. Z. S., & Rigobello, M. P. (2017). Tamoxifen-like metallocifens target the thioredoxin system determining mitochondrial impairment leading to apoptosis in Jurkat cells. *Metallomics*, 9(7), 949–959.
- [66] Pena, L., Jiménez, C., Arancibia, R., Angeli, A., & Supuran, C. T. (2022). Heterobimetallic complexes containing organometallic acylhydrazone ligands as potential inhibitors of human carbonic anhydrases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 232, 111814.
- [67] Rayburn, E. R., Ezell, S. J., & Zhang, R. (2009). Anti-inflammatory agents for cancer therapy. *Molecular and cellular pharmacology*, 1(1), 29.
- [68] Navarrete, E.; Morales, P.; Cáceres, T.; Vega, A.; Mesdom, P.; Cariou, K.; Mascayano, C. Development of Ferrocenyl and Ruthenocenyl Zileuton Analogs with Enhanced Bioactivity toward Human 5-Lipoxygenase: Innovation in Drugs for Inflammatory Diseases. *Inorg. Chem.* 2025, 64 (7), 3495–3505.
- [69] Navarrete, E.; Cáceres M., T.; Morales, P.; Muñoz-Osses, M.; Blacque, O.; Mesdom, P.; Mascayano, C. Design, Synthesis, and Evaluation of Organic and Organometallic Pyrazoline Derivatives as Selective Dual COX-2/5-LOX Inhibitors and Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* 2026.
- [70] Muñoz-Osses, M., Quiroz, J., Vásquez-Martínez, Y., Flores, E., Navarrete, E., Godoy, F., ... & Mascayano, C. (2021). Evaluation of cyrhetrenyl and ferrocenyl

precursors as 5-lipoxygenase inhibitors—biological and computational studies. *New Journal of Chemistry*, 45(30), 13360-13368.

[71] Steinborn, D. (2011). *Fundamentals of organometallic catalysis*. John Wiley & Sons.

[72] Herrmann, W. A., & Cornils, B. (1997). Organometallic homogeneous catalysis—Quo vadis?. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(10), 1048-1067.

[73] Kaminsky, W., & Sinn, H. (Eds.). (2012). *Transition metals and organometallics as catalysts for olefin polymerization*. Springer Science & Business Media.

[74] Giri, R., Thapa, S., & Kafle, A. (2014). Palladium-Catalysed, Directed C–H Coupling with Organometallics. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356(7), 1395-1411.

[75] Kwon, S. J., & Kim, D. Y. (2016). Organo-and Organometallic-Catalytic Intramolecular [1, 5]-Hydride Transfer/Cyclization Process through C (sp³)–H Bond Activation. *The Chemical Record*, 16(3), 1191-1203.

[76] Hu, Y., Zhou, B., & Wang, C. (2018). Inert C–H bond transformations enabled by organometallic manganese catalysis. *Accounts of Chemical Research*, 51(3), 816-827.

[77] Shamiri, A., Chakrabarti, M. H., Jahan, S., Hussain, M. A., Kaminsky, W., Aravind, P. V., & Yehye, W. A. (2014). The influence of Ziegler-Natta and metallocene catalysts on polyolefin structure, properties, and processing ability. *Materials*, 7(7), 5069-5108.

[78] Claverie, J. P., & Schaper, F. (2013). Ziegler-Natta catalysis: 50 years after the Nobel Prize. *Mrs Bulletin*, 38(3), 213-218.

- [79] Astruc, D. (2011). The 2010 Chemistry Nobel Prize to RF Heck, E. Negishi, and A. Suzuki for palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 399(5), 1811-1814.
- [80] Osborn, J. A., Wilkinson, G., & Mrowca, J. J. (1967). Tris (triphenylphosphine) halorhodium (I). *Inorganic Syntheses*, 10, 67-71.
- [81] Nelson, D. J., Li, R., & Brammer, C. (2005). Using correlations to compare additions to alkenes: Homogeneous hydrogenation by using Wilkinson's catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(3), 761-767.
- [82] Jones, M. D., Raja, R., Thomas, J. M., Johnson, B. F., Lewis, D. W., Rouzaud, J., & Harris, K. D. (2003). Enhancing the enantioselectivity of novel homogeneous organometallic hydrogenation catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(36), 4326-4331.
- [83] Onishi, N., & Himeda, Y. (2022). CO₂ hydrogenation to methanol by organometallic catalysts. *Chem Catalysis*, 2(2), 242-252.
- [84] Wang, C., Wu, X., & Xiao, J. (2008). Broader, greener, and more efficient: Recent advances in asymmetric transfer hydrogenation. *Chemistry—An Asian Journal*, 3(10), 1750-1770.
- [85] Wang, D., & Astruc, D. (2015). The golden age of transfer hydrogenation. *Chemical reviews*, 115(13), 6621-6686.
- [86] Ooi, T., Miura, T., Itagaki, Y., Ichikawa, H., & Maruoka, K. (2002). Catalytic Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) and Oppenauer (OPP) reactions: Remarkable acceleration of the hydride transfer by powerful bidentate aluminum alkoxides. *Synthesis*, 2002(02), 0279-0291.
- [87] Muhammad, A., Ismaila, A., Usman, B. J., Di Carmine, G., & D'Agostino, C. (2022). Activity and stability studies of H-transfer reduction reactions of aldehydes

and ketones over aluminium isopropoxide heterogenised catalysts. *RSC Advances*, 12(52), 33970–33980.

[88] Chase, E., & Notestein, J. (2025). Quantifying kinetically relevant species on Zr-SiO₂ materials for MPV reduction. *ChemPhysChem*, 26(1), e202400690.

[89] Noyori, R., & Hashiguchi, S. (1997). Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Accounts of chemical research*, 30(2), 97-102.

[90] Sandoval, C. A., Ohkuma, T., Utsumi, N., Tsutsumi, K., Murata, K., & Noyori, R. (2006). Mechanism of asymmetric hydrogenation of acetophenone catalyzed by chiral η⁶-arene–N-Tosylethylenediamine–ruthenium (II) complexes. *Chemistry–An Asian Journal*, 1(1-2), 102-110.

[91] Uematsu, N., Fujii, A., Hashiguchi, S., Ikariya, T., & Noyori, R. (1996). Asymmetric transfer hydrogenation of imines. *Journal of the American Chemical Society*, 118(20), 4916-4917.

[92] Ngo, A. H., & Do, L. H. (2020). Structure–activity relationship study of half-sandwich metal complexes in aqueous transfer hydrogenation catalysis. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 7(3), 583-591.

[93] Singh, P., & Singh, A. K. (2010). Transfer hydrogenation of ketones and catalytic oxidation of alcohols with half-sandwich complexes of ruthenium (II) designed using benzene and tridentate (S, N, E) type ligands (E= S, Se, Te). *Organometallics*, 29(23), 6433-6442.

[94] Aydemir, M., Meric, N., Baysal, A., Gümgüm, B., Toğrul, M., & Turgut, Y. (2010). A modular design of ruthenium (II) catalysts with chiral C₂-symmetric phosphinite ligands for effective asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(6), 703-710.

- [95] Genet, J. P. (2003). Asymmetric catalytic hydrogenation. Design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications. *Accounts of chemical research*, 36(12), 908-918.
- [96] Everaere, K., Mortreux, A., & Carpentier, J. F. (2003). Ruthenium (II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds with 2-Propanol and Ephedrine-Type Ligands. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345(1-2), 67-77.
- [97] Bauri, S., Donthireddy, S. N. R., Illam, P. M., & Rit, A. (2018). Effect of ancillary ligand in cyclometalated Ru (II)-NHC-catalyzed transfer hydrogenation of unsaturated compounds. *Inorganic Chemistry*, 57(23), 14582-14593.
- [98] Ye, W., Zhao, M., Du, W., Jiang, Q., Wu, K., Wu, P., & Yu, Z. (2011). Highly active ruthenium (II) complex catalysts bearing an unsymmetrical NNN ligand in the (asymmetric) transfer hydrogenation of ketones. *Chemistry—A European Journal*, 17(17), 4737-4741.
- [99] Çalık, H. S., Ispir, E., Karabuga, Ş., & Aslantas, M. (2016). Ruthenium (II) complexes of NO ligands: Synthesis, characterization and application in transfer hydrogenation of carbonyl compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 801, 122-129.
- [100] Yang, H., Alvarez-Gressier, M., Lugan, N., & Mathieu, R. (1997). Ruthenium (II) complexes containing optically active hemilabile P, N, O-tridentate ligands. Synthesis and evaluation in catalytic asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone by propan-2-ol. *Organometallics*, 16(7), 1401-1409.
- [101] Yang, R., Bandyopadhyay, U., Mallet-Ladeira, S., Poli, R., Manoury, E., & Labande, A. (2026). Asymmetric hydrogenation of ketones with planar chiral manganese (I) complexes. *New Journal of Chemistry*.

- [102] Zhang, S., & Qi, L. W. (2026). Recent application of iridium(III)-cyclopentadienyl ligands in asymmetric catalysis. *Synthesis*. Advance online publication
- [103] Wang, C., Liao, J., Xu, A., Zhu, Y., Huang, J., You, H., & Chen, F. E. (2025). A highly efficient immobilization strategy for chiral ferrocene P, P-ligands with enhanced performance in asymmetric catalysis. *Journal of Catalysis*, *446*, 116080.
- [104] Singh, T., & Chakraborty, S. (2025). Chromium-catalyzed transfer hydrogenation of CO₂ to formate using isopropanol under ambient pressure. *Catalysis Science & Technology*, *15*(3), 689-695.
- [105] Fu, X., Yu, H., Gao, H., Dai, Y., Yang, H., & Tang, W. (2025). A chiral ferrocene-tethered ruthenium diamine catalyst for asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Organic Chemistry Frontiers*, *12*(9), 2957-2962.
- [106] Katritzky, A. R. (2004). Introduction: heterocycles. *Chemical Reviews*, *104*(5), 2125-2126.
- [107] Eicher, T., Hauptmann, S., & Speicher, A. (2013). *The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications*. John Wiley & Sons.
- [108] Charushin, V. N.; Verbitskiy, E. V.; Chupakhin, O. N.; Vorobyeva, D. V.; Griбанov, P. S.; Osipov, S. N.; Fedorov, A. Y. *The chemistry of heterocycles in the 21st century*. *Russ. Chem. Rev.* 2024, *93*(7).
- [109] Walsh, C. T. (2015). Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Letters*, *56*(23), 3075-3081.
- [110] Fache, F., Schulz, E., Tommasino, M. L., & Lemaire, M. (2000). Nitrogen-containing ligands for asymmetric homogeneous and heterogeneous catalysis. *Chemical Reviews*, *100*(6), 2159-2232.

- [111] Dehaen, W., & Bakulev, V. A. (Eds.). (2015). *Chemistry of 1, 2, 3-triazoles* (Vol. 40). Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- [112] Vala, D. P., Vala, R. M., & Patel, H. M. (2022). Versatile synthetic platform for 1, 2, 3-triazole chemistry. *Acs Omega*, 7(42), 36945-36987.
- [113] Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596-2599.
- [114] Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
- [115] Meldal, M., & Diness, F. (2020). Recent fascinating aspects of the CuAAC click reaction. *Trends in Chemistry*, 2(6), 569-584.
- [116] Berg, R.; Straub, B. F. *Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*. Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 2715–2750.
- [117] Worrell, B. T., Malik, J. A., & Fokin, V. V. (2013). Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 340(6131), 457-460.
- [118] Rodionov, V. O., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005). Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angewandte Chemie-International Edition*, 44(15), 2210-2215.
- [119] Sathish Kumar, S., & P. Kavitha, H. (2013). *Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40–65.

- [120] Lauko, J., Kouwer, P. H. J., & Rowan, A. E. (2016). *1H-1,2,3-Triazole: From Structure to Function and Catalysis*. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *54*(3), 1677–1699.
- [121] Huang, D., Zhao, P., & Astruc, D. (2014). Catalysis by 1, 2, 3-triazole-and related transition-metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, *272*, 145-165.
- [122] García-Abellán, S., Pérez-García, A., Barrena-Espés, D., Casado, M. A., Munarriz, J., Passarelli, V., & Iglesias, M. (2025). Hemilability Modulation via Phosphane-Triazole Ligand Design: Impact on Catalytic Formic Acid Dehydrogenation. *Inorganic Chemistry*.
- [123] Varmužová, V., Císařová, I., & Štěpnička, P. (2025). Changing the properties of monodentate and P, C-chelating ferrocenyl-substituted 1, 2, 3-triazol-5-ylidene ligands through an inserted carbonyl moiety. *Dalton Transactions*, *54*(16), 6563-6575.
- [124] Duan, Y.-C., Ma, Y.-C., Zhang, E., Shi, X.-J., Wang, M.-M., Ye, X.-W., & Liu, H.-M. (2013). *Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *62*, 11–19.
- [125] Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G., & Almerico, A. M. (2014). *1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions*. *European Journal of Organic Chemistry*, *2014*(16), 3289–3306.
- [126] Jakopec, S., Pantalon Juraj, N., Brozovic, A., Jadreško, D., Perić, B., Kirin, S. I., & Raić-Malić, S. (2022). Ferrocene conjugates linked by 1, 2, 3-triazole and their Zn (II) and Cu (II) complexes: Synthesis, characterization and biological activity. *Applied organometallic chemistry*, *36*(4), e6575.

- [127] Kocsis, L., Szabó, I., Bősze, S., Jernei, T., Hudecz, F., & Csámpai, A. (2016). *Synthesis, structure and in vitro cytostatic activity of ferrocene–Cinchona hybrids*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(3), 946–949.
- [128] Djaković, S., Glavaš-Obrovac, L., Lapić, J., Maračić, S., Kirchofer, J., Knežević, M., Jukić, M., & Raić-Malić, S. (2020). *Synthesis and biological evaluations of mono- and bis-ferrocene uracil derivatives*. *Applied Organometallic Chemistry*.
- [129] Maračić, S., Lapić, J., Djaković, S., Opačak-Bernardi, T., Glavaš-Obrovac, L., Vrček, V., & Raić-Malić, S. (2018). *Quinoline and ferrocene conjugates: Synthesis, computational study and biological evaluations*. *Applied Organometallic Chemistry*.
- [130] Gunasekaran, J., Muthurathinam, P., Venkatachalam, K., Venkatesan, N., Varadarasu, R., Alves, L. G., Martins, A. M., & Kuppanan, S. B. (2026). *Transfer hydrogenation of ketones to secondary alcohols catalyzed by new ruthenium(II) heterocyclic hydrazone complexes*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1043, 123905.
- [131] Zacharopoulos, N., Schnakenburg, G., Panagopoulou, E. I., Thomaidis, N. S., & Philippopoulos, A. I. (2025). Pyridine–Quinoline and Biquinoline-Based Ruthenium p-Cymene Complexes as Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation Studies: Synthesis and Structural Characterization. *Molecules*, 30(14), 2945.
- [132] Kleoff M., Schwan, J., Boeser, L., Hartmayer, B., Christmann, M., Sarkar, B., & Heretsch, P. (2020). Scalable Synthesis of Functionalized Ferrocenyl Azides and Amines Enabled by Flow Chemistry. *Organic Letters*, 22(3), 902–907.
- [133] Day D. P., Dann, T., Blagg, R. J., & Wildgoose, G. G. (2014). Synthesis and characterization of redox active cyrhetrene-triazole click products. *Journal of Organometallic Chemistry*, 770, 29–34.

- [134] Vonhoeren B., Dalglish, S., Hu, L., Matsushita, M. M., Awaga, K., & Ravoo, B. J. (2015). Photocurrent generation in organic photodetectors with tailor-made active layers fabricated by layer-by-layer deposition. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 7(13), 7049–7053.
- [135] Alassad Z., Aboraed, A., Mizrachi, M. S., Pérez-Temprano, M. H., & Milo, A. (2022). Metal-Free Multicomponent Strategy for Amidine Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 144(45), 20672–20679.
- [136] W.L.F. Armarego CLLC., (2003), Purification of Laboratory Chemicals. Fifth ed. Butterworth-Heinemann, editor.
- [137] Hoyer, C., Schwerk, P., Suntrup, L., Beerhues, J., Nössler, M., Albold, U., Dervede, J., Tedin, K., & Sarkar, B. (2020). Synthesis, Characterization, and Evaluation of Antibacterial Activity of Ferrocenyl-1,2,3-Triazoles, Triazolium Salts, and Triazolylidene Complexes of Gold(I) and Silver(I). *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2020(15), 1422–1430.
- [138] Öztürk, Z., Yıldız, Y., Abul, N., Ertik, O., Arı, F., Gülçin, İ., Koz, Ö., & Koz, G. (2020). Structural characterization, cytotoxic and enzyme inhibitory profile of a novel triazole-linked ferrocene hybrid of 18 β -glycyrrhetic acid. *Journal of Molecular Structure*, 1204, 127568.
- [139] Toro, P., Klahn, A. H., Pradines, B., Lahoz, F., Pascual, A., Biot, C., & Arancibia, R. (2013). Organometallic benzimidazoles: Synthesis, characterization and antimalarial activity. *Inorganic Chemistry Communications*, 35, 126–129.
- [140] Arancibia, R., Klahn, A. H., Buono-Core, G. E., Gutiérrez-Puebla, E., Monge, A., Medina, M. E., Olea-Azar, C., Maya, J. D., & Godoy, F. (2011). Synthesis, characterization and anti-Trypanosoma cruzi evaluation of ferrocenyl and cyrhetrenyl imines derived from 5-nitrofurane. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(20), 3238–3244.

- [141] Kamalraj, V. R., Senthil, S., & Kannan, P. (2008). One-pot synthesis and the fluorescent behavior of 4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole regioisomers. *Journal of Molecular Structure*, 891(1-3), 209–214.
- [142] Gómez, J., Klahn, A. H., Fuentealba, M., Sierra, D., Olea-Azar, C., & Medina, M. E. (2015). Unsymmetrical cyrhetrenyl and ferrocenyl azines derived from 5-nitrofurane: Synthesis, structural characterization and electrochemistry. *Inorganic Chemistry Communications*, 61, 204–206.
- [143] Day, D. P., Dann, T., Blagg, R. J., & Wildgoose, G. G. (2014). Synthesis and characterization of redox active cyrhetrene–triazole click products. *Journal of Organometallic Chemistry*, 770, 29–34.
- [144] Day, D. P., Dann, T., Hughes, D. L., Oganessian, V. S., Steverding, D., & Wildgoose, G. G. (2014). Cymantrene–Triazole “Click” Products: Structural Characterization and Electrochemical Properties. *Organometallics*, 33(18), 4687–4696.
- [145] Hsu, Y.-P., Rittichier, J., Kuru, E., Yablonowski, J., Pasciak, E., Tekkam, S., Hall, E., Murphy, B., Lee, T. K., Garner, E. C., Huang, K. C., Brun, Y. V., & VanNieuwenhze, M. S. (2017). Full color palette of fluorescent D-amino acids for in situ labeling of bacterial cell walls. *Chemical Science*, 8(9), 6313–6321.
- [146] Tuci G., Vinattieri, C., Luconi, L., Ceppatelli, M., Cicchi, S., Brandi, A., Filippi, J., Melucci, M., & Giambastiani, G. (2012). “Click” on tubes: A versatile approach towards multimodal functionalization of SWCNTs. *Chemistry - A European Journal*, 18(27), 8454–8463.
- [147] Swetha Y., Reddy, E. R., Kumar, J. R., Trivedi, R., Giribabu, L., Sridhar, B., Rathod, B., & Prakasham, R. S. (2019). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ferrocene-oxime ether benzyl 1H-1,2,3-triazole hybrids. *New Journal of Chemistry*, 43(21), 8341–8351.

- [148] Gallardo, M., Arancibia, R., Jiménez, C., Wilkinson, S., Toro, P. M., Roussel, P., & Henry, N. (2023). Ferrocene-based nitroheterocyclic sulfonylhydrazones: Design, synthesis, characterization and trypanocidal properties. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 28(6), 549–558.
- [149] Gómez, J., Sierra, D., Fuentealba, M., Artigas, V., & Klahn, A. H. (2018). Homo- and heterobimetallic azines derived from ferrocene and cyrhetrene: Síntesis, caracterización estructural y estudios electroquímicos. *Journal of Organometallic Chemistry*, 883, 65–70.
- [150] Gallagher J. F., & Moriarty, E. (1999). *Intermolecular (pyrrole)N—H... π (pyrrole) interactions in bis(2-pyrrolyl)methylferrocene, an organometallic porphyrin precursor. Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 55(7), 1079–1082.
- [151] Horikoshi R. (2013). Discrete metal complexes from N-heterocyclic ferrocenes: Structural diversity by ligand design. In *Coordination Chemistry Reviews* (Vol. 257, Issues 3–4, pp. 621–637).
- [152] Parveen H., Alatawi, R. A. S., Alsharif, M. A., Alahmdi, M. I., Mukhtar, S., Khan, S. A., Hasan, S., & Khan, A. U. (2018). Novel Pyrazoline-based Organometallic Compounds Containing Ferrocenyl and Quinoline units: Synthesis, Characterization and Microbial susceptibilities. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(4).
- [153] Kulháněk J., Klikar, M., Pytela, O., Růžicková, Z., & Bureš, F. (2021). Ferrocene donor linked to pyridine/pyridinium acceptor: Via a systematically enlarged π -linker. *RSC Advances*, 11(61), 38804–38813.
- [154] Gallardo M., Arancibia, R., Supuran, C. T., Nocentini, A., Villaman, D., Toro, P. M., Muñoz-Osses, M., & Mascayano, C. (n.d.). *Development of novel organometallic sulfonamides with N-ethyl or N-methyl benzenesulfonamide units as potential Human Carbonic Anhydrase I, II, IX and XII isoforms' inhibitors:*

synthesis, biological evaluation and docking studies.
<https://ssrn.com/abstract=4818853>.

[155] Riedl, C. A., Flocke, L. S., Hejl, M., Roller, A., Klose, M. H. M., Jakupec, M. A., Kandioller, W., & Keppler, B. K. (2017). Introducing the 4-phenyl-1,2,3-triazole moiety as a versatile scaffold for the development of cytotoxic ruthenium(II) and osmium(II) arene cyclometalates. *Inorganic Chemistry*, 56(1), 528–541.

[156] Cross, W. B., Daly, C. G., Boutadla, Y., & Singh, K. (2011). Variable coordination of amine functionalised N-heterocyclic carbene ligands to Ru, Rh and Ir: C–H and N–H activation and catalytic transfer hydrogenation. *Dalton Transactions*, 40(38), 9722–9730.

[157] Peña, L., Jiménez, C., Arancibia, R., Angeli, A., & Supuran, C. T. (2022). Heterobimetallic complexes containing organometallic acylhydrazone ligands as potential inhibitors of human carbonic anhydrases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 232, Article 111814.

[158] Cassells I., Stringer T., Hutton A. T., Prince S., & Smith G. S. (2018). Impact of various lipophilic substituents on ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) salicylaldimine-based complexes: synthesis, in vitro cytotoxicity studies and DNA interactions. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 23(5), 763–774.

[159] Su W., Qian Q., Li P., Lei X., Xiao Q., Huang S., Cui J. (2013). Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of a Series of Ketone-N4-Substituted Thiosemicarbazones and Their Ruthenium(II) Arene Complexes. *Inorg.*52(21), 12440–12449.

[160] Vijayapritha S., & Viswanathamurthi P. (2020). New half-sandwich (η^6 -p-cymene)ruthenium(II) complexes with benzothiazole hydrazone Schiff base ligand: Synthesis, structural characterization and catalysis in transamidation of carboxamide with primary amines. *J. Organomet. Chem.*, 121555.

- [161] Peña, L., Jiménez, C., Arancibia, R., Angeli, A., & Supuran, C. T. (2022). *Heterobimetallic complexes containing organometallic acylhydrazone ligands as potential inhibitors of human carbonic anhydrases*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 232, 111814.
- [162] Gómez, J., Hugo Klahn, A., Fuentealba, M., Sierra, D., Olea-Azar, C., & Medina, M. E. (2015). Unsymmetrical cyrhetrenyl and ferrocenyl azines derived from 5-nitrofurane: Synthesis, structural characterization and electrochemistry. *Inorg. Chem. Commun.*, 61, 204–206.
- [163] Arancibia R., Dubar F., Pradines B., Forfar I., Dive D., Klahn A. H., & Biot C. (2010). Synthesis and antimalarial activities of rhenium bioorganometallics based on the 4-aminoquinoline structure. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 18(22), 8085–8091.
- [164] Haribabu J., Sabapathi G., Tamizh M. M., Balachandran C., Bhuvanesh N. S. P., Venuvanalingam P., Karvembu R. (2018). Water-Soluble Mono- and Binuclear Ru(η^6 -p-cymene) Complexes Containing Indole Thiosemicarbazones: Synthesis, DFT Modeling, Biomolecular Interactions, and In Vitro Anticancer Activity through Apoptosis. *Organometallics*, 37(8), 1242–1257.
- [165] Ahmad, G., Rasool, N., Rizwan, K., Altaf, A. A., Rashid, U., Hussein, M. Z., Mahmood, T., & Ayub, K. (2019). Role of pyridine nitrogen in palladium-catalyzed imine hydrolysis: A case study of (E)-1-(3-bromothiophen-2-yl)-N-(4-methylpyridin-2-yl)methanimine. *Molecules*, 24(14), 2609.
- [166] Fernando, R. I., et al. (2004). *Estradiol abrogates apoptosis in breast cancer cells through regulation of pro-apoptotic proteins in MCF-7 cells*. *Molecular Biology of the Cell*, 15(1), 37–47.
- [167] Gul, R., et al. (2025). *Exploring cytotoxic and redox-modulatory effects in MCF-7 breast cancer cells*. *Antioxidants*, 14(11), 1361.

- [168] Jaouen, G., Vessières, A., & Top, S. (2015). Ferrocifen type anti-cancer drugs. *Chemical Society Reviews*, 44(24), 8802–8817.
- [169] Trachootham, D., Alexandre, J., & Huang, P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(7), 579–591.
- [170] Leonidova, A., & Gasser, G. (2014). *Underestimated potential of organometallic rhenium complexes as anticancer agents*. *ACS Chemical Biology*, 9(10), 2180–2193.
- [171] Xu, Z., Zhao, S.-J., & Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure–activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111700.
- [172] Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., Gildehaus, D., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Seibert, K., Isakson, P. C., & Stallings, W. C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644–648.
- [173] Picot, D., Loll, P. J., & Garavito, R. M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*, 367(6460), 243–249.
- [174] Huentupil, Y., Peña, L., Novoa, N., Berrino, E., Arancibia, R., & Supuran, C. T. (2019). New sulfonamides containing organometallic-acylhydrazones: Synthesis, characterisation and biological evaluation as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 451–458.
- [175] Deer, E. L., González-Hernández, J., Coursen, J. D., Shea, J. E., Ngatia, J., Scaife, C. L., Firpo, M. A., & Mulvihill, S. J. (2010). Phenotype and genotype of pancreatic cancer cell lines. *Pancreas*, 39(4), 425–435.

- [176] Trachootham, D., Alexandre, J., & Huang, P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(7), 579–591
- [177] Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., & Marchand, C. (2010). DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer drugs. *Chemical Biology*, 17(5), 421–433.
- [178] Michael, J. P. (2008). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*, 25(1), 166–187.
- [179] Holliday, D. L., & Speirs, V. (2011). Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast Cancer Research*, 13(4), 215.
- [180] Lang, D. K., Kaur, R., Arora, R., Saini, B., & Arora, S. (2020). Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: An overview. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 20(18), 2150–2168.
- [181] Koszytkowska-Stawińska, M., & Buchowicz, W. (2023). Ferrocene-triazole conjugates: do we know why they are biologically active?. *Dalton Transactions*, 52(6), 1501-1517.
- [182] Petitjean, A., Achatz, M. I., Borresen-Dale, A. L., Hainaut, P., & Olivier, M. (2007). TP53 mutations in human cancers: Functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*, 26(15), 2157–2165.
- [183] Kroemer, G., Galluzzi, L., Brenner, C. (2007). Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiological Reviews*, 87(1), 99–163.
- [184] Martínez-Reyes, I., & Chandel, N. S. (2021). Cancer metabolism: Looking forward. *Nature Reviews Cancer*, 21(10), 669–680.
- [185] Liou, G. Y., & Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research*, 44(5), 479–496.

- [186] Hartinger, C. G., & Dyson, P. J. (2009). Bioorganometallic chemistry—From teaching paradigms to medicinal applications. *Chemical Society Reviews*, 38(2), 391–401.
- [187] Elliott, A. G., Green, A. G., & Diaconescu, P. L. (2012). Transfer hydrogenation with a ferrocene diamide ruthenium complex. *Dalton Transactions*, 41(24), 7852–7854.
- [188] Fu, X., Yu, H., Gao, H., Dai, Y., Yang, H., & Tang, W. (2025). A chiral ferrocene-tethered ruthenium diamine catalyst for asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Organic Chemistry Frontiers*. Advance article.
- [189] Pannetier, N., Sortais, J.-B., Issenhuth, J. T., Pfeffer, M., & de Vries, J. G. (2011). Cyclometalated complexes of ruthenium, rhodium and iridium as catalysts for transfer hydrogenation of ketones and imines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(14-15), 2844–2852.
- [190] O, W. W. N., Lough, A. J., & Morris, R. H. (2011). Mechanistic investigation of the hydrogenation of ketones catalyzed by a ruthenium(II) complex featuring an N-heterocyclic carbene with a tethered primary amine donor: Evidence for an inner sphere mechanism. *Organometallics*, 30(5), 1236–1252.
- [191] Ohara, H., O, W. W. N., Lough, A. J., & Morris, R. H. (2012). Effect of chelating ring size in catalytic ketone hydrogenation: Facile synthesis of ruthenium(II) precatalysts containing an N-heterocyclic carbene with a primary amine donor for ketone hydrogenation and a DFT study of mechanisms. *Dalton Transactions*, 41(29), 8797–8808.
- [192] Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. The Metal–Ligand Bifunctional Catalysis: A Theoretical Study on the Ruthenium(II)-Catalyzed Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds. *Journal of the American Chemical Society* 2000, 122 (7), 1466–1478.

- [193] Yamakawa, M., Ito, H., & Noyori, R. (2000). The metal–ligand bifunctional catalysis: A theoretical study on the ruthenium (II)-catalyzed hydrogen transfer between alcohols and carbonyl compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 122(7), 1466-1478.
- [194] Aznar, R., Grabulosa, A., Mannu, A., Muller, G., Sainz, D., Moreno, V., ... & Lorenzo, J. (2013). [RuCl₂ (η⁶-p-cymene)(P*)] and [RuCl₂ (κ-P*-η⁶-arene)] complexes containing P-stereogenic phosphines. Activity in transfer hydrogenation and interactions with DNA. *Organometallics*, 32(8), 2344-2362.
- [195] Dub, P. A., & Gordon, J. C. (2018). The role of the metal-bound N–H functionality in Noyori-type molecular catalysts. *Nature Reviews Chemistry*, 2(12), 396-408.
- [196] Ikariya, T., & Blacker, A. J. (2007). Asymmetric transfer hydrogenation of ketones with bifunctional transition metal-based molecular catalysts. *Accounts of chemical research*, 40(12), 1300-1308.
- [197] Matsuoka, A., Sandoval, C. A., Uchiyama, M., Noyori, R., & Naka, H. (2015). *Why p-Cymene? Conformational effect in asymmetric hydrogenation of aromatic ketones with a η⁶-arene/ruthenium(II) catalyst*. *ChemAsian Journal*, 10(1), 112–115.
- [198] Morris, R. H. (2015). Exploiting metal–ligand bifunctional reactions in the design of iron asymmetric hydrogenation catalysts. *Accounts of Chemical Research*, 48(5), 1494-1502.
- [199] Mahmudov, K. T., Gurbanov, A. V., Guseinov, F. I., & da Silva, M. F. C. G. (2019). Noncovalent interactions in metal complex catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 387, 32-46.
- [200] Noory, R., Myslinski, M. I., Santibanez, J. S., Nataro, C. N., & Reinheimer, E. W. (2025). *Ruthenium(II)-catalyzed base-free transfer hydrogenation in air*

using N-alkyl substituted 1-methylimidazole-2-carboxamido ligands: Insight into the role of [(p-cymene)RuCl]₂(μ-Cl)(μ-H). Journal of Organometallic Chemistry, 1042, 123865.

Anexo

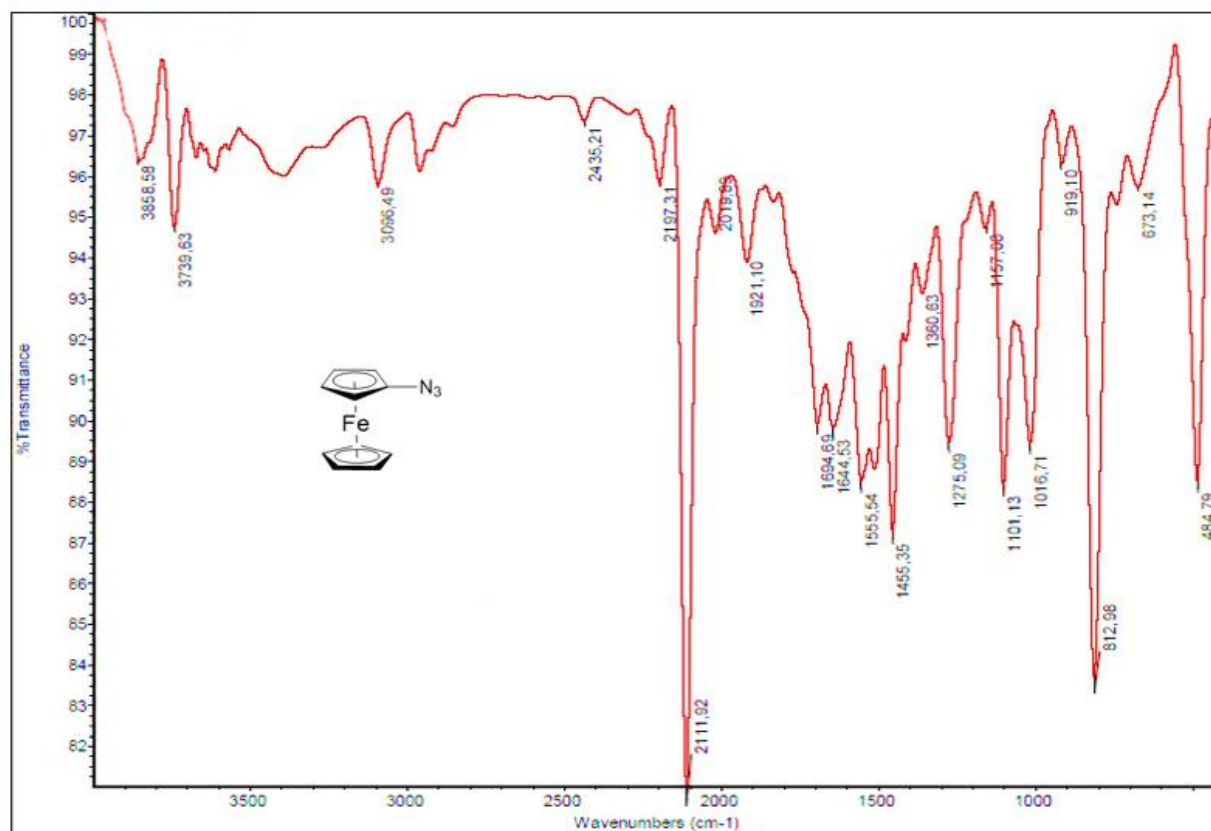


Fig. S1. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto P1.

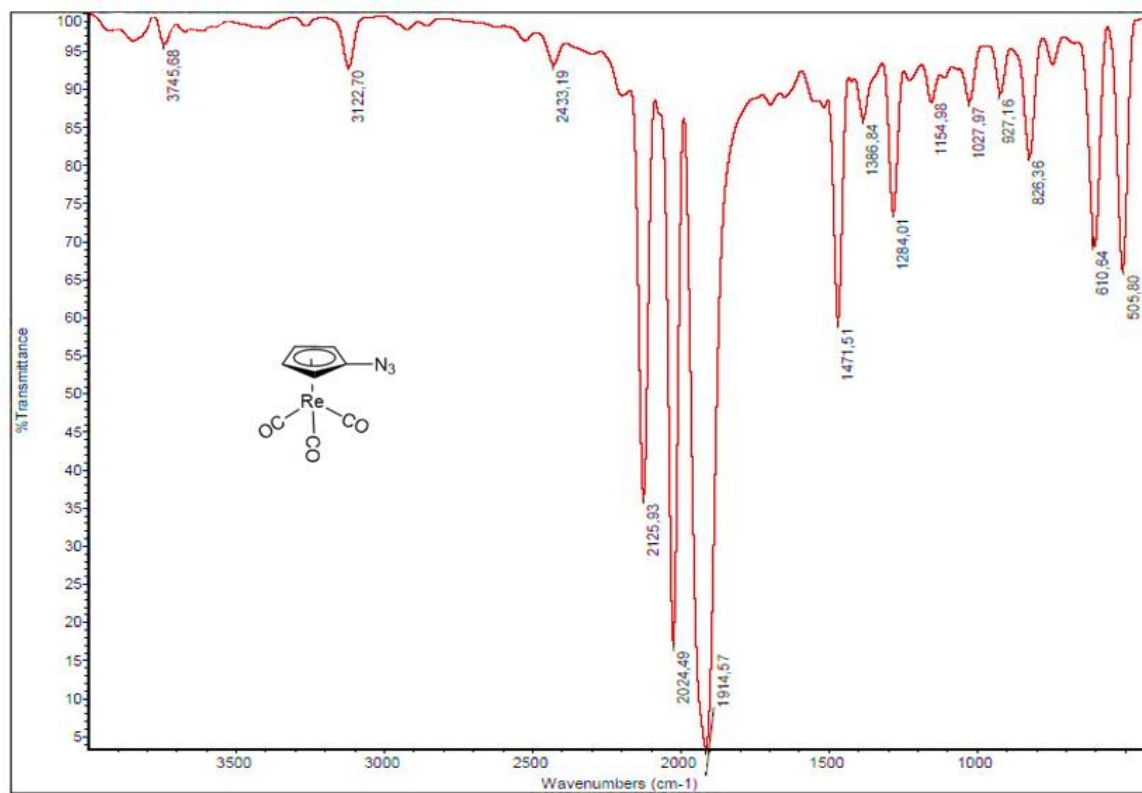


Fig. S2. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto P2.

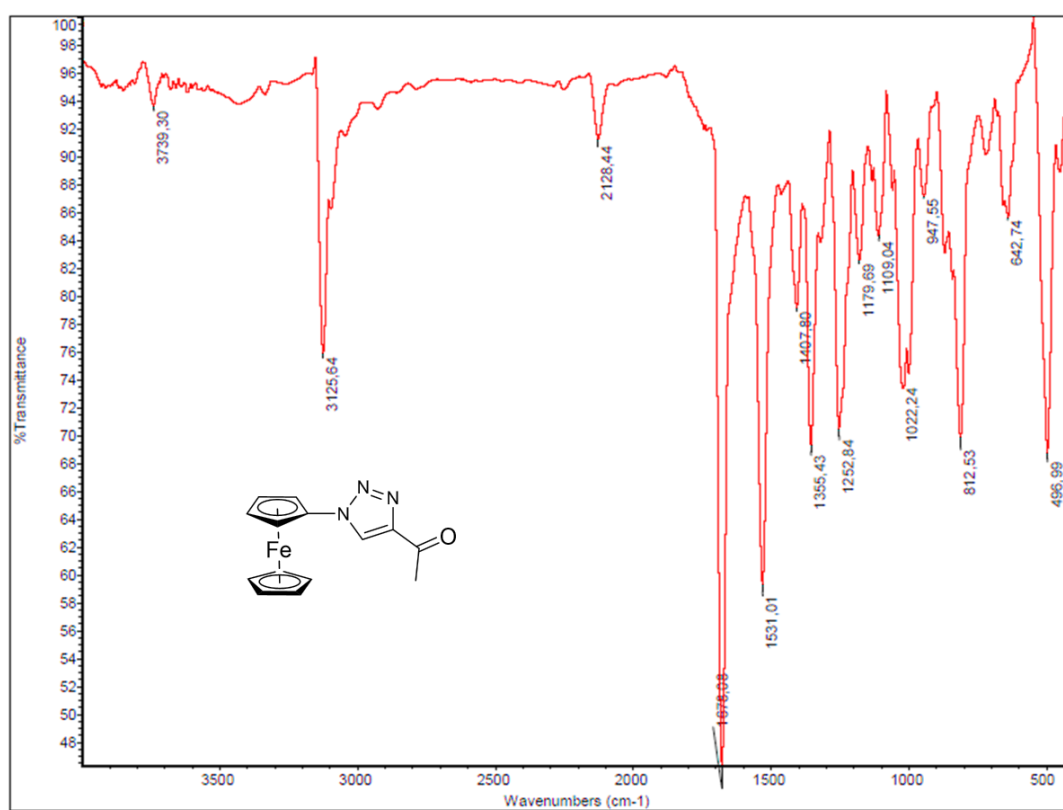


Fig. S3. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 1a.

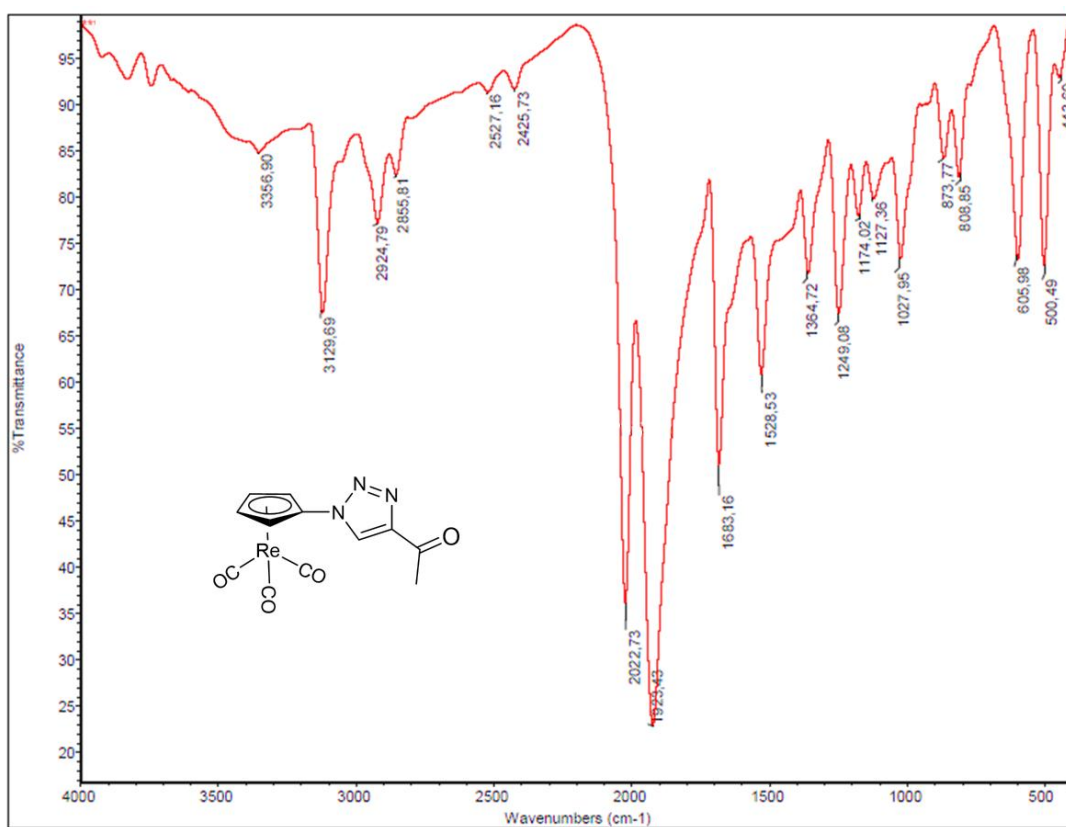


Fig. S4. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 1b.

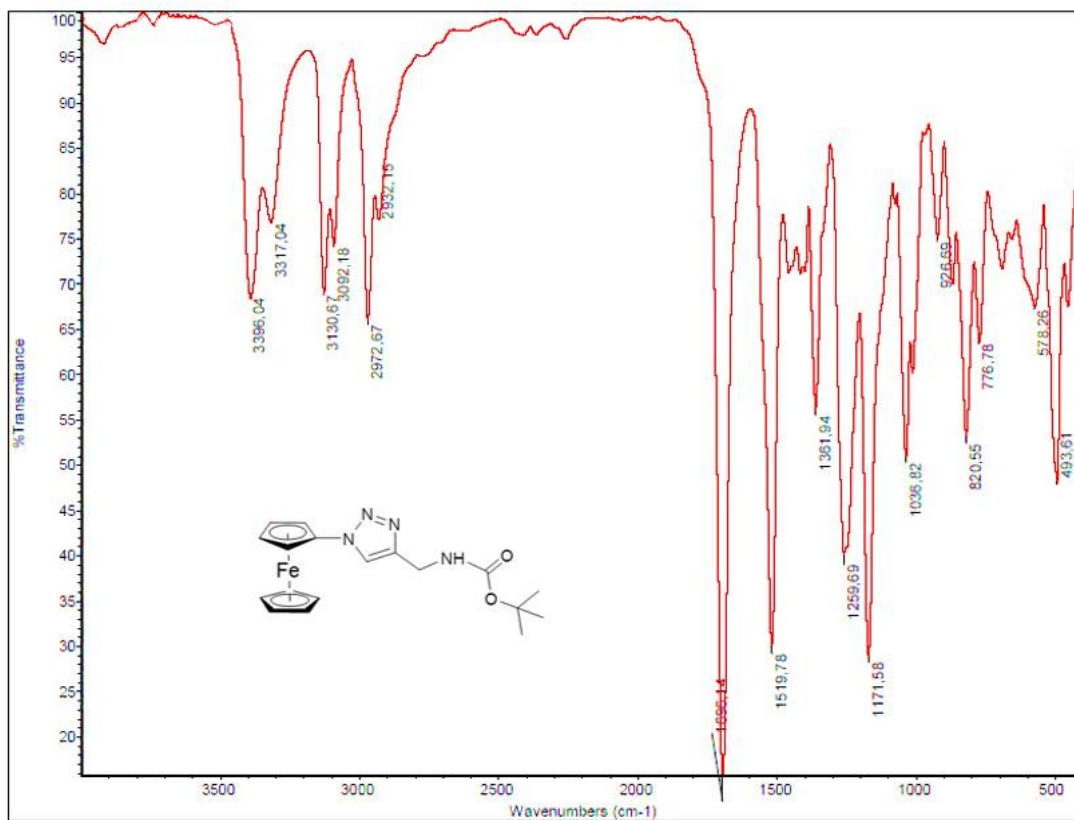


Fig. S5. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 2a.

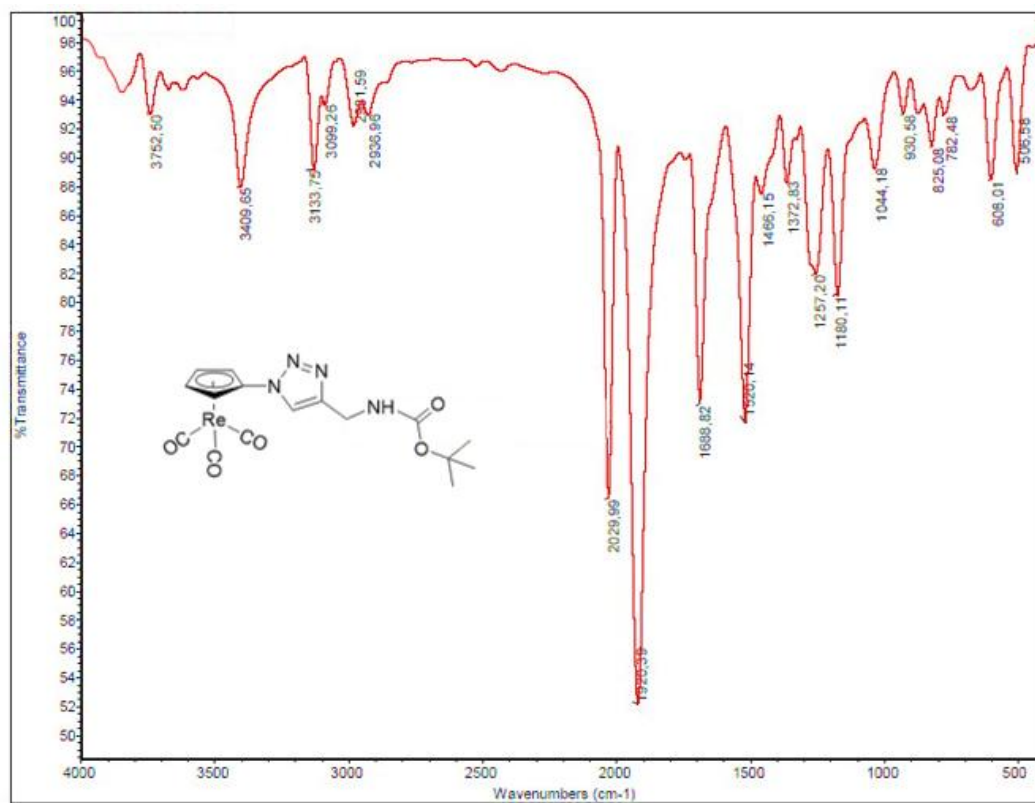


Fig. S6. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 2b.

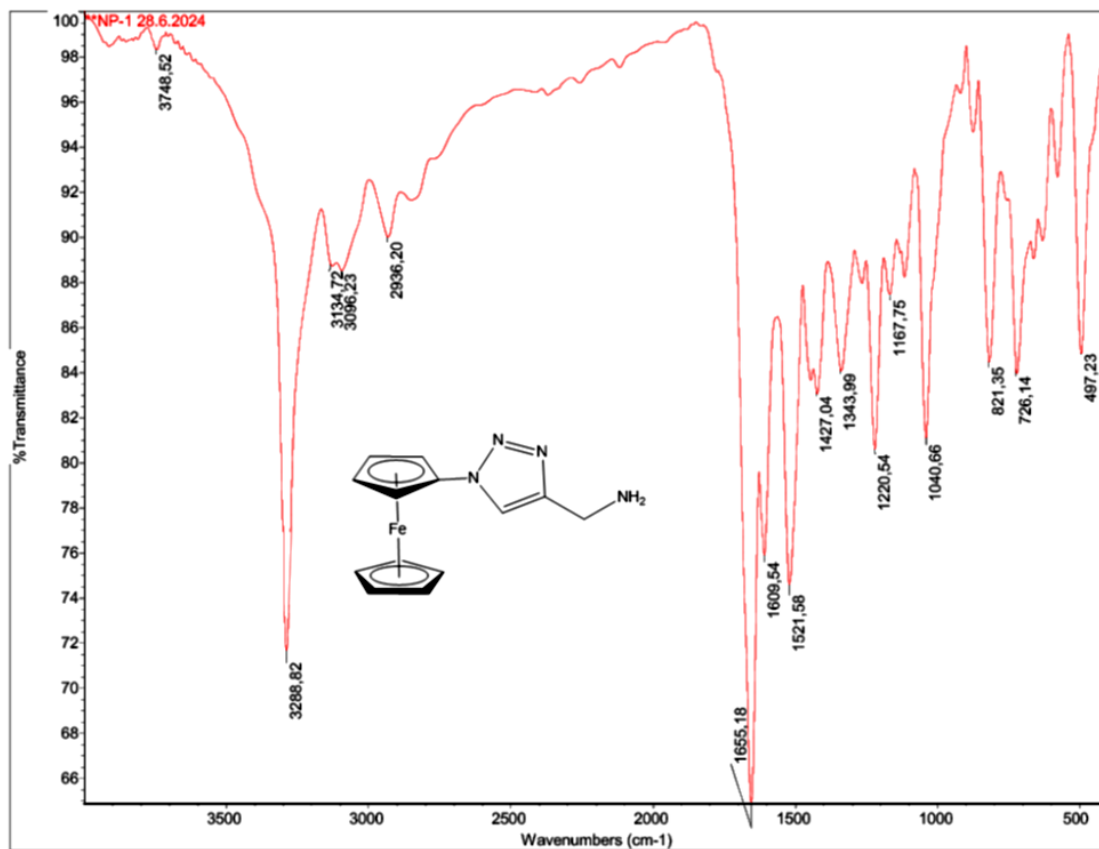


Fig. S7. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 3a.

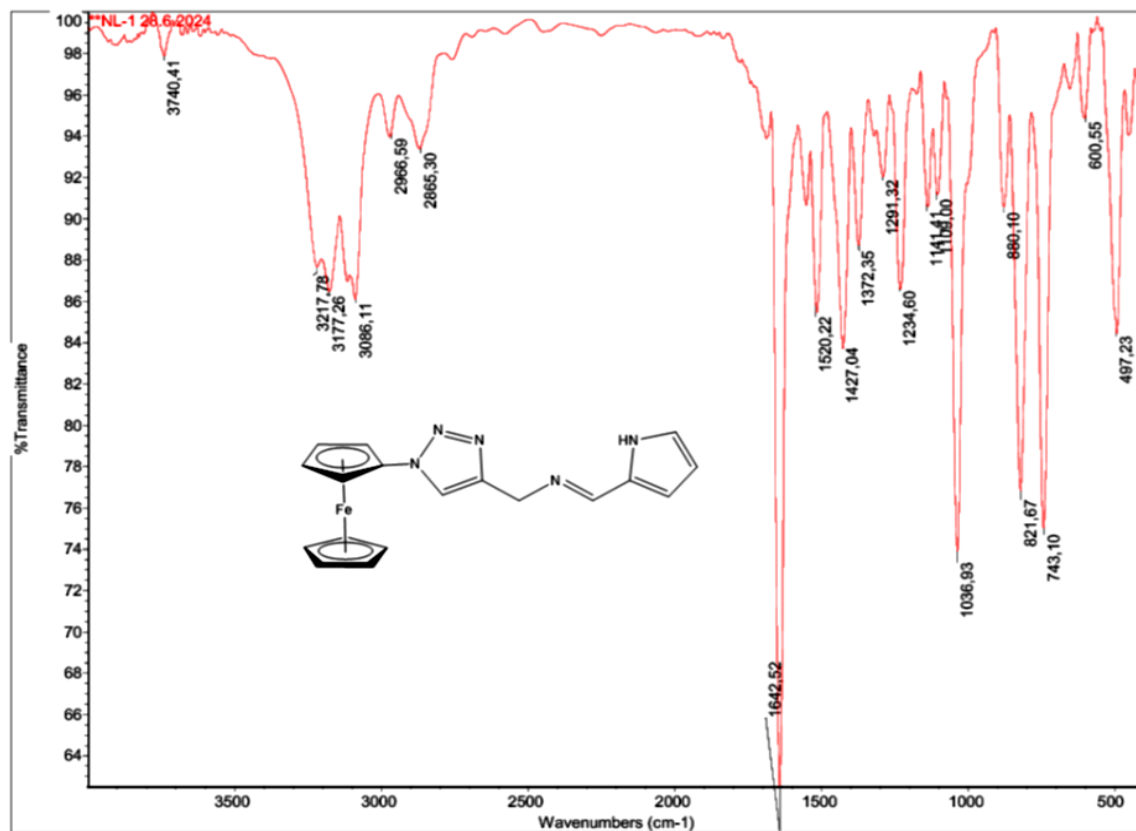


Fig. S8. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 3b.

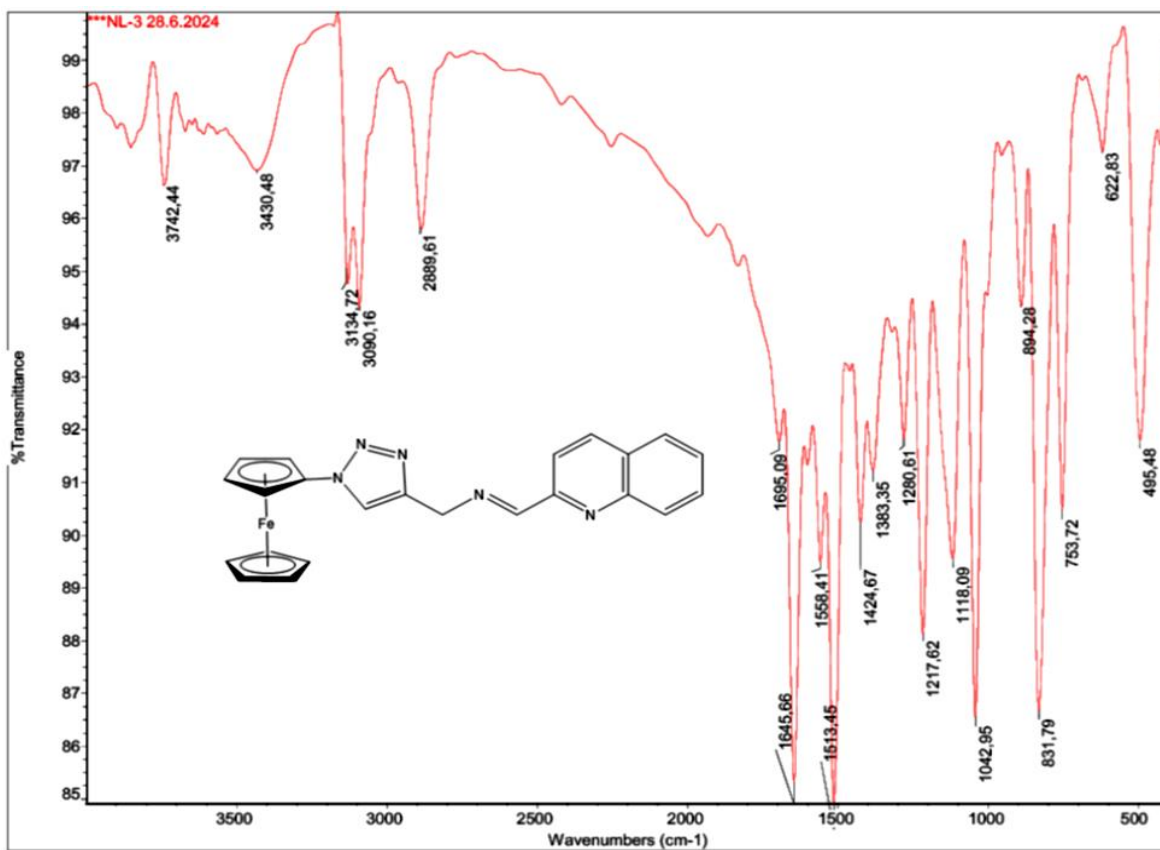


Fig. S9. Espectro FT-IR (KBr pellet) del compuesto 6a.

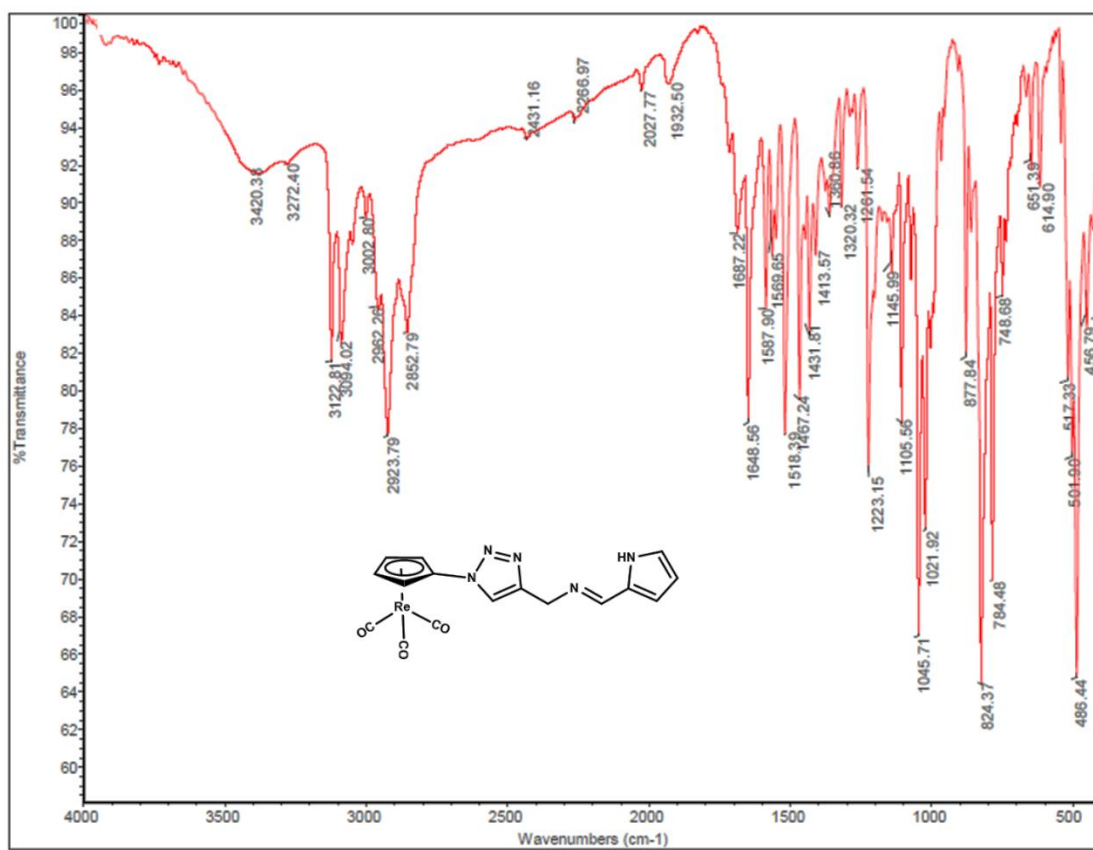


Fig. S10. FT-IR spectrum (KBr pellet) of compound **4b**.

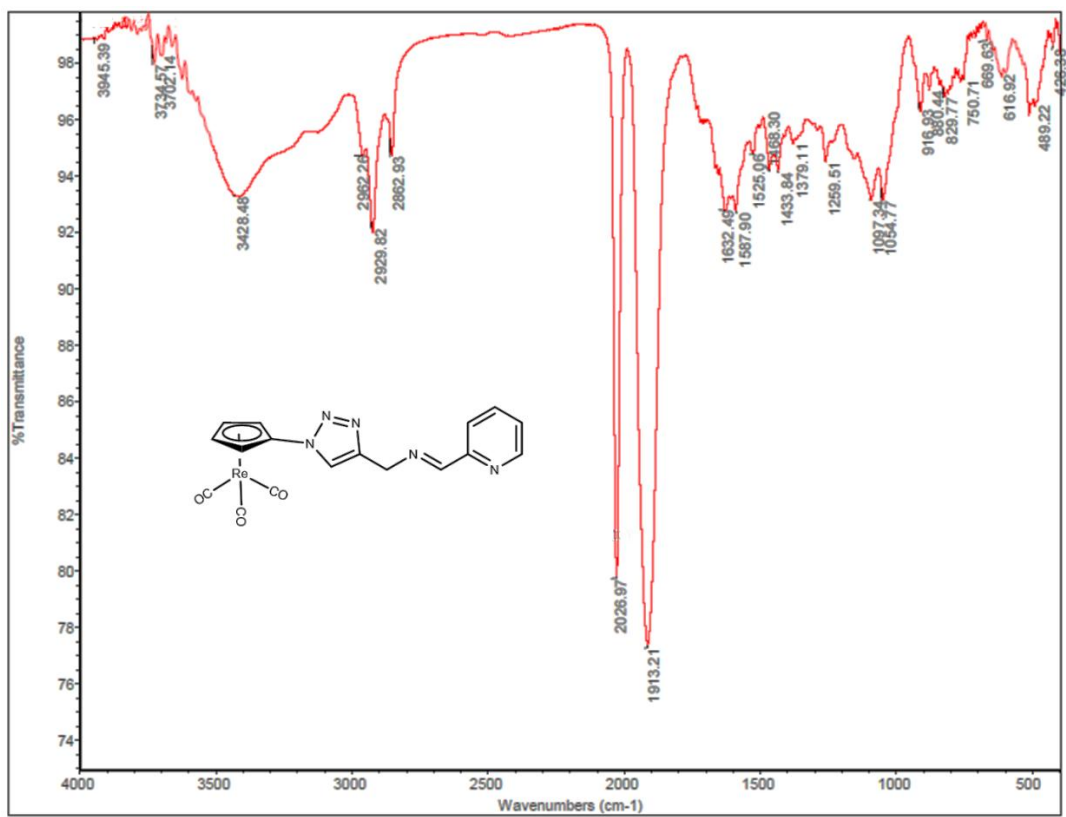


Fig. S11. FT-IR spectrum (KBr pellet) of compound **5b**.

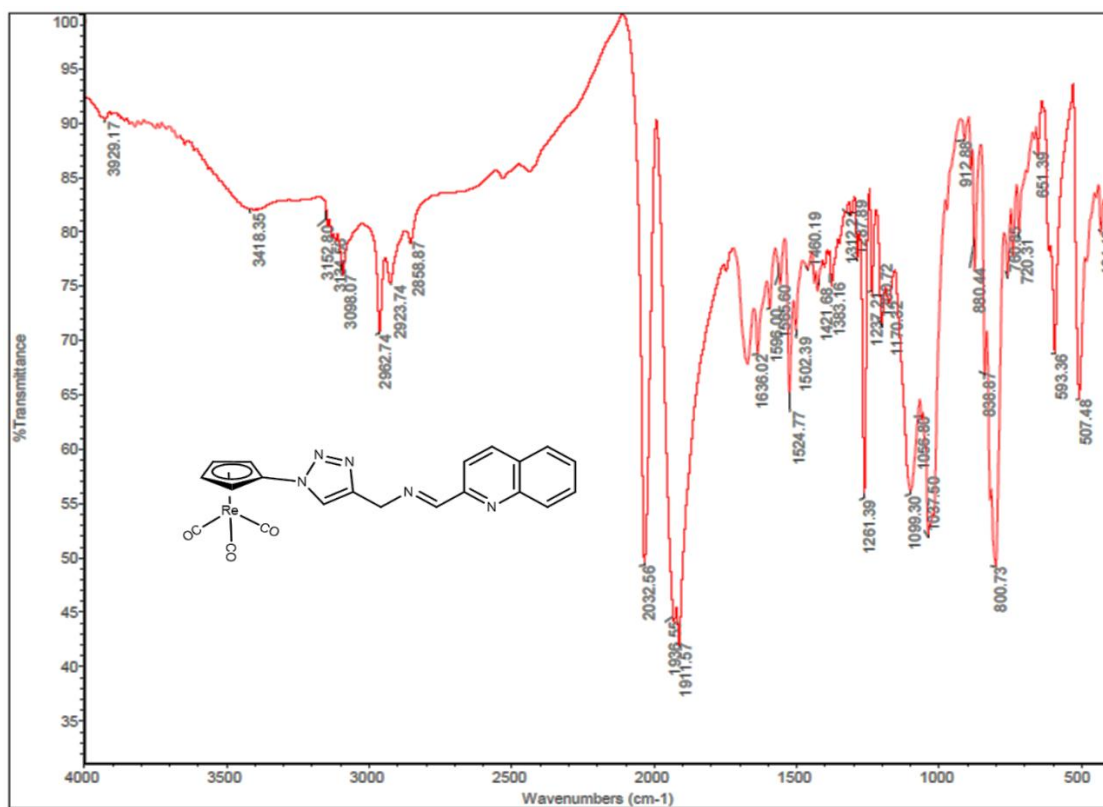


Fig. S12. FT-IR spectrum (KBr pellet) of compound 6b.

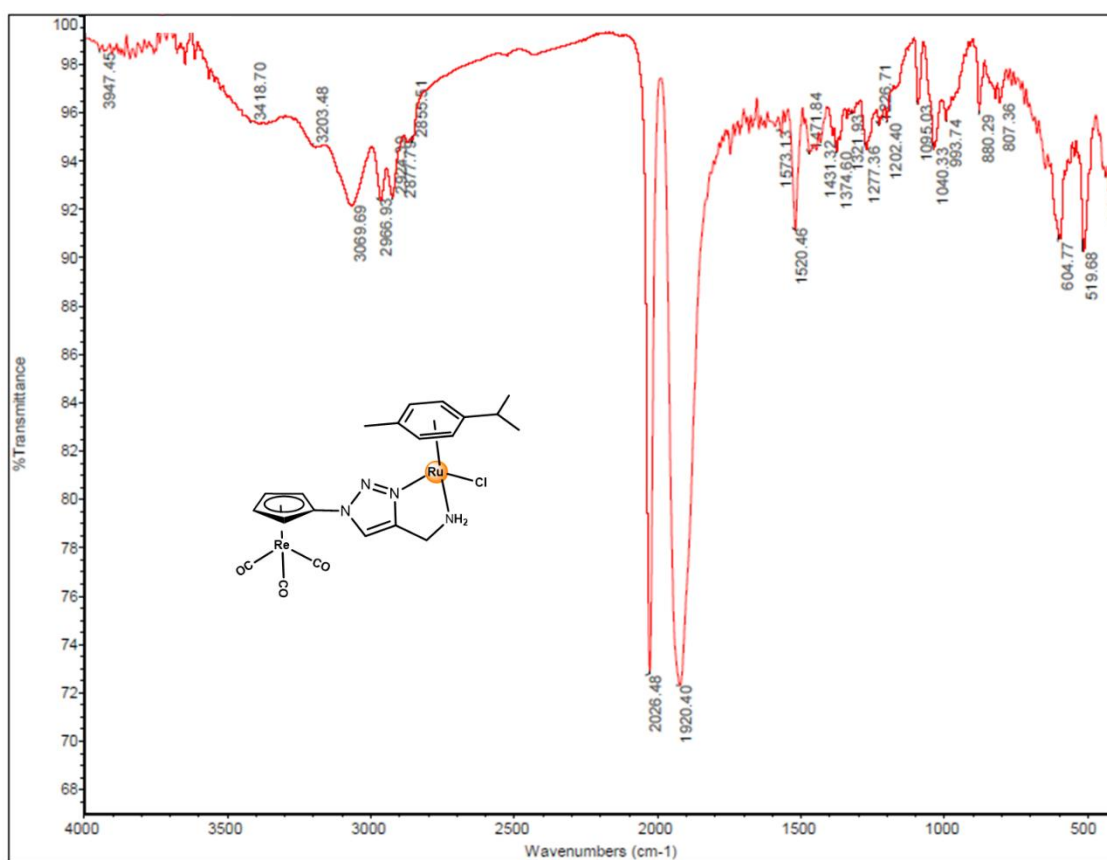


Fig. S13. FT-IR spectrum (KBr pellet) of compound **7a**.

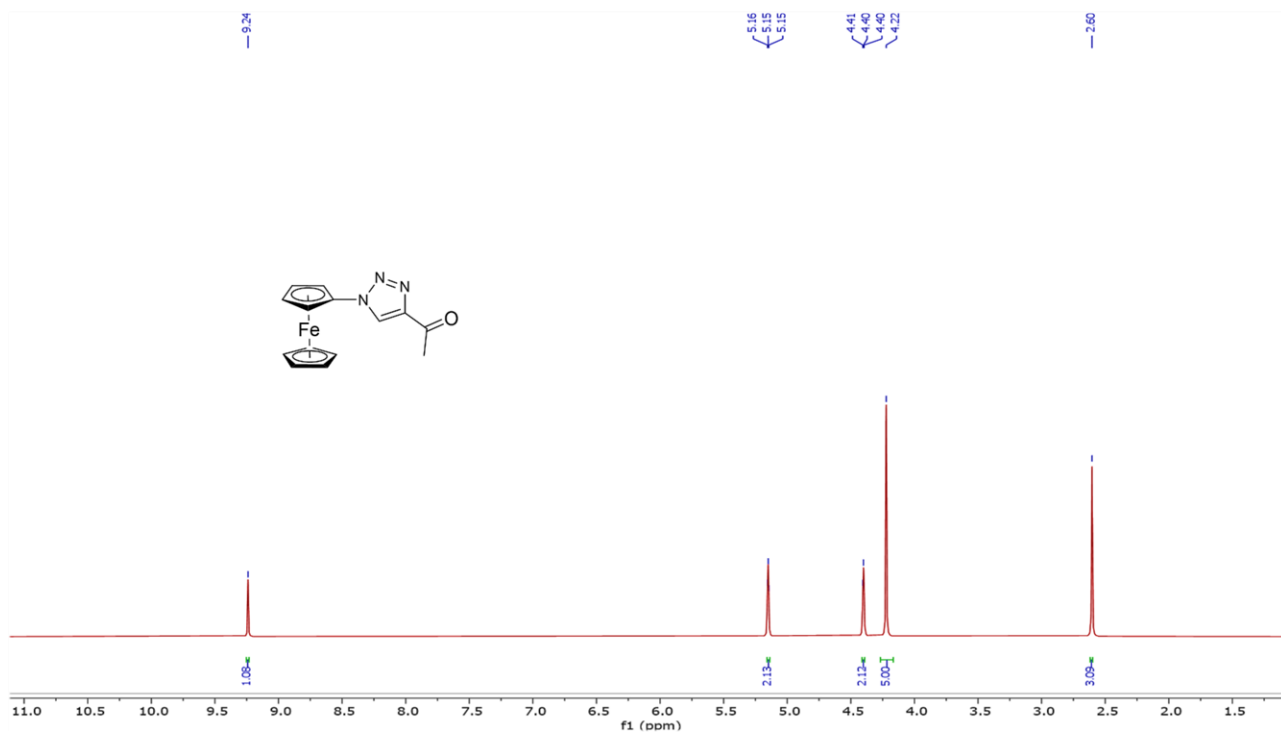


Fig. S14. Espectro ^1H NMR (400 MHz) del compuesto **1a** en $\text{DMSO-}d_6$.

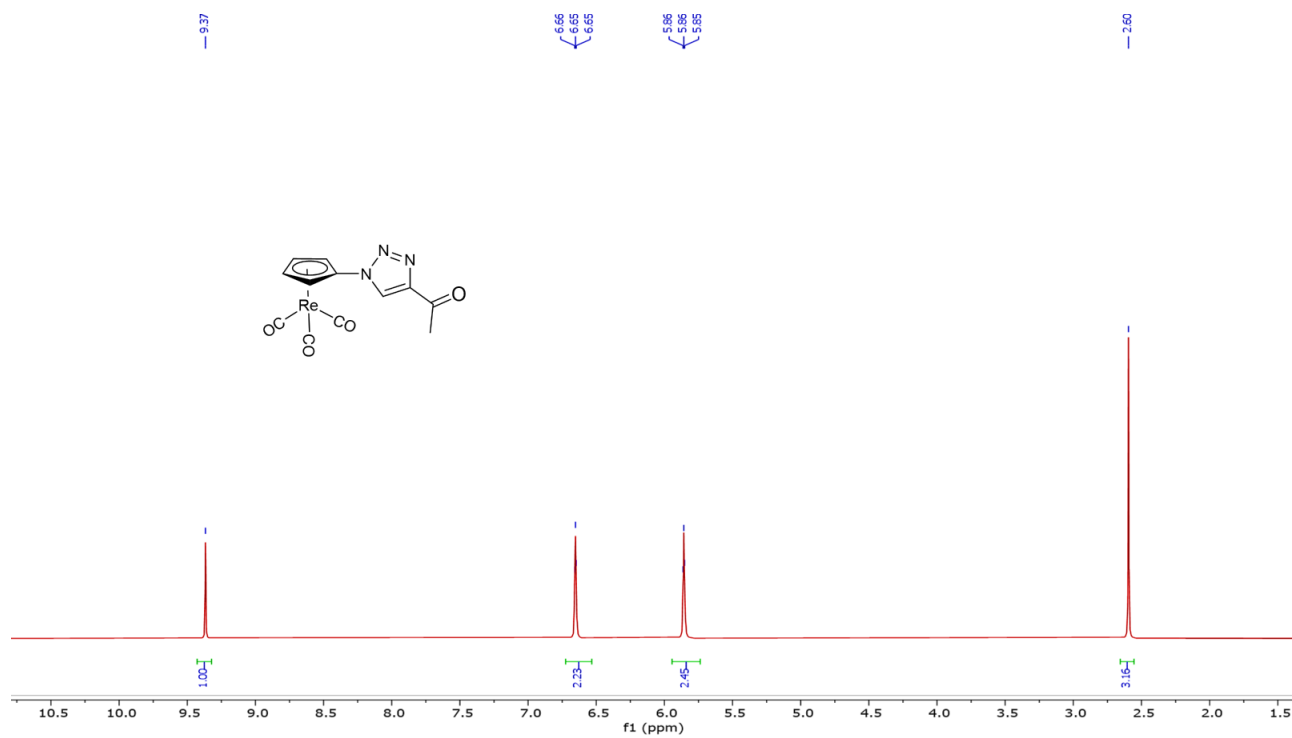


Fig. S15. Espectro ^1H NMR (400 MHz) del compuesto 1b en $\text{DMSO-}d_6$.

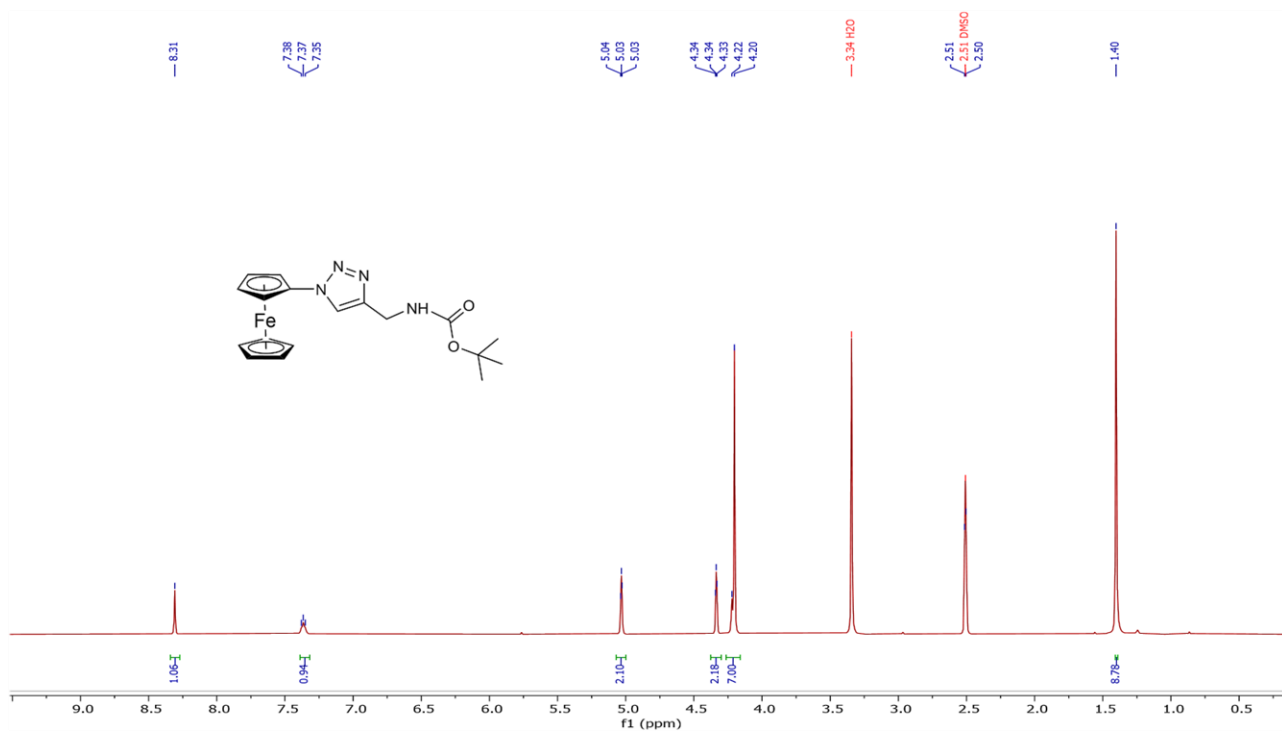


Fig. S16. Espectro ^1H NMR (400 MHz) del compuesto 2a en $\text{DMSO-}d_6$.

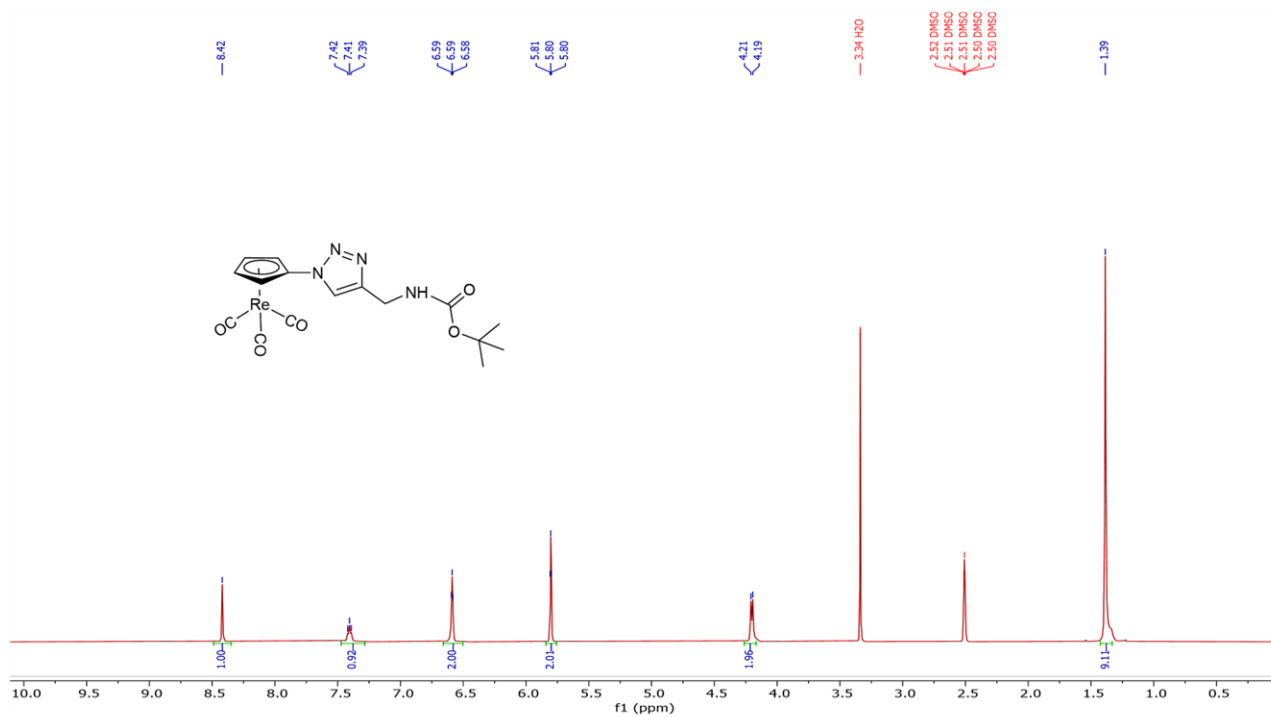


Fig. S17. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 2b en DMSO-d₆.

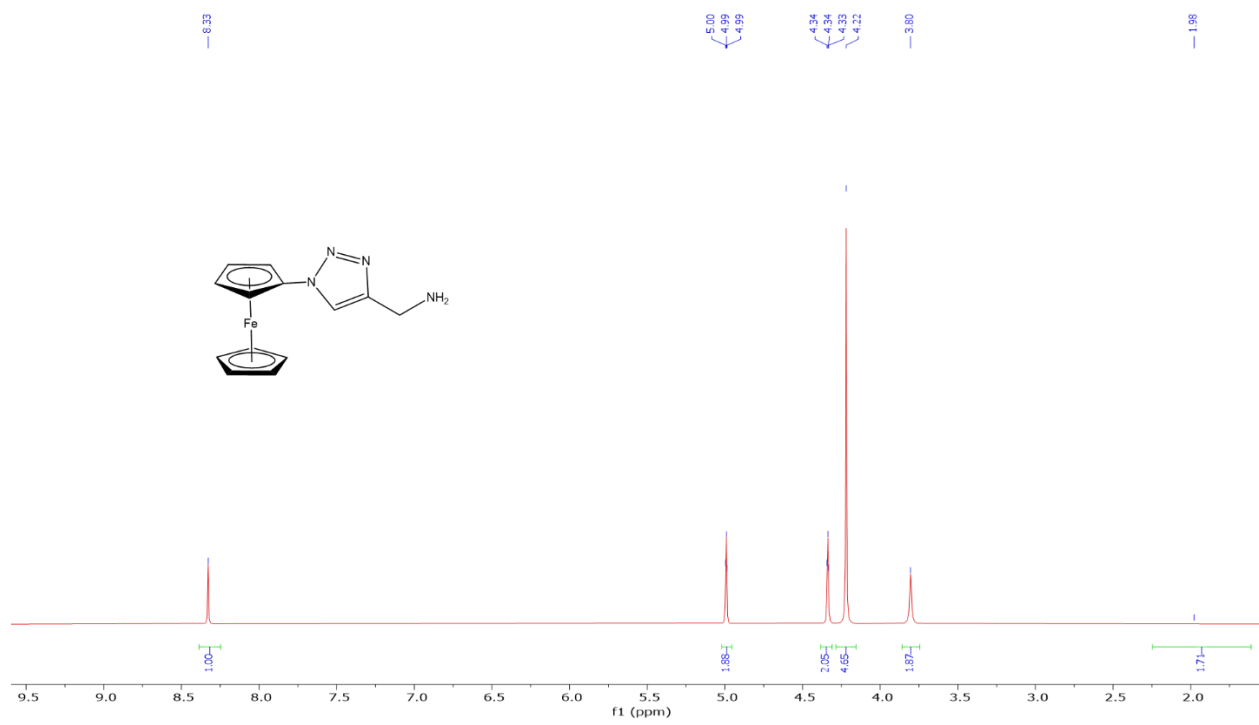


Fig. S18. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 3a en DMSO-d₆.

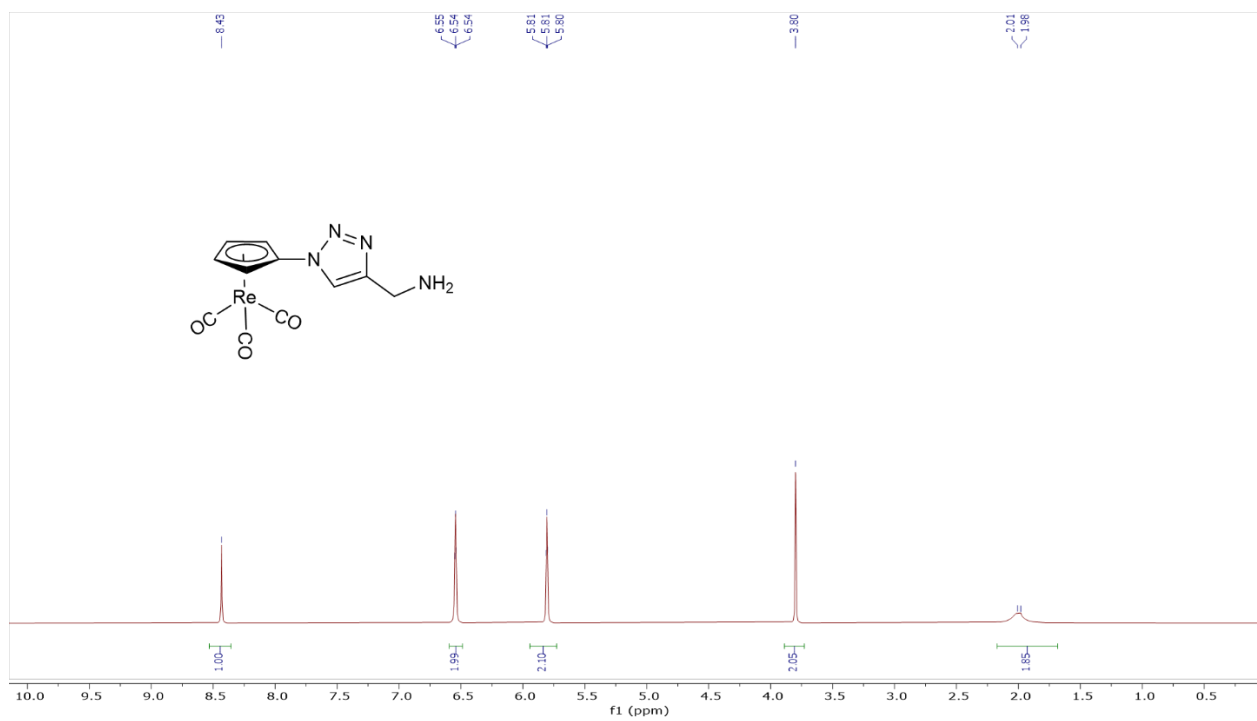


Fig. S19. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 3b en DMSO-d₆.

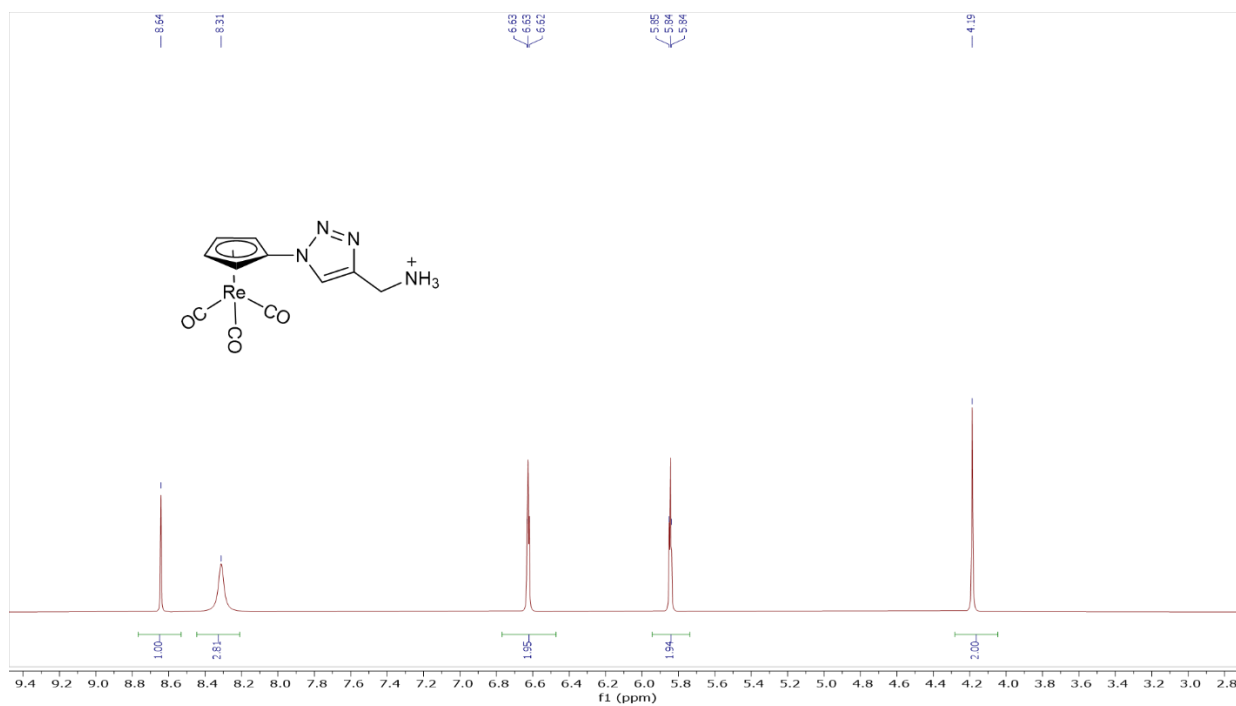


Fig. S20. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 3b-H⁺ en DMSO-d₆.



Fig. S21. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 4a en DMSO-d₆.

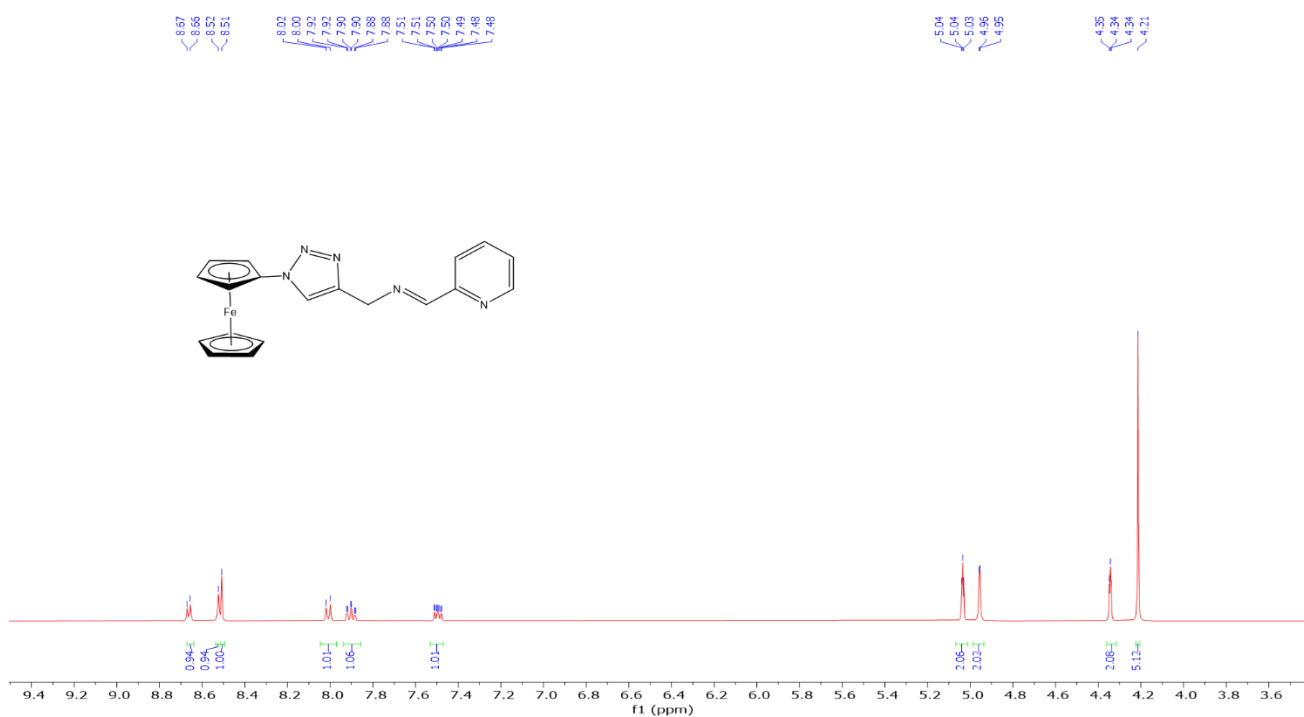


Fig. S22. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 5^a en DMSO-d₆.

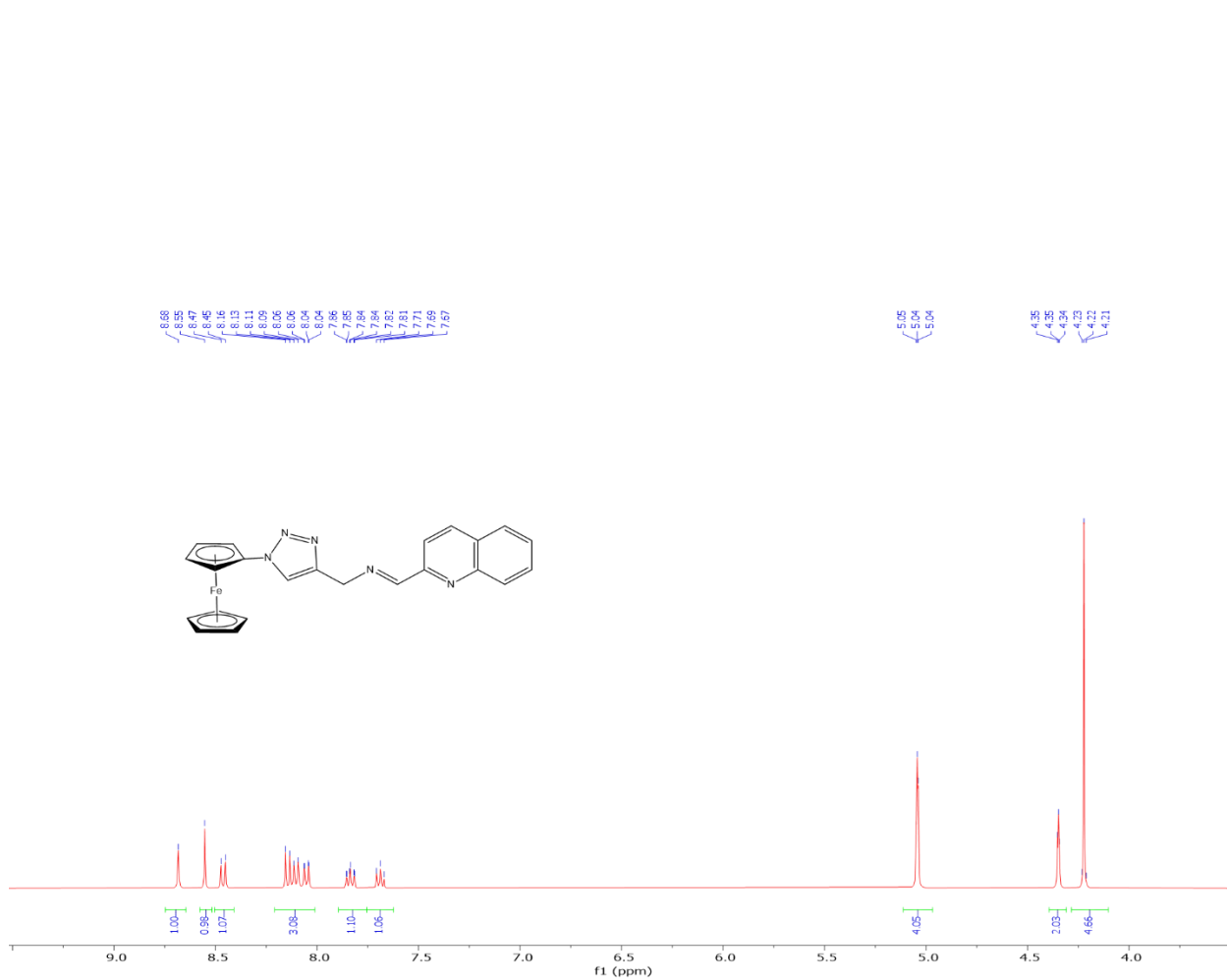


Fig. S23. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 6^a en DMSO-d₆.

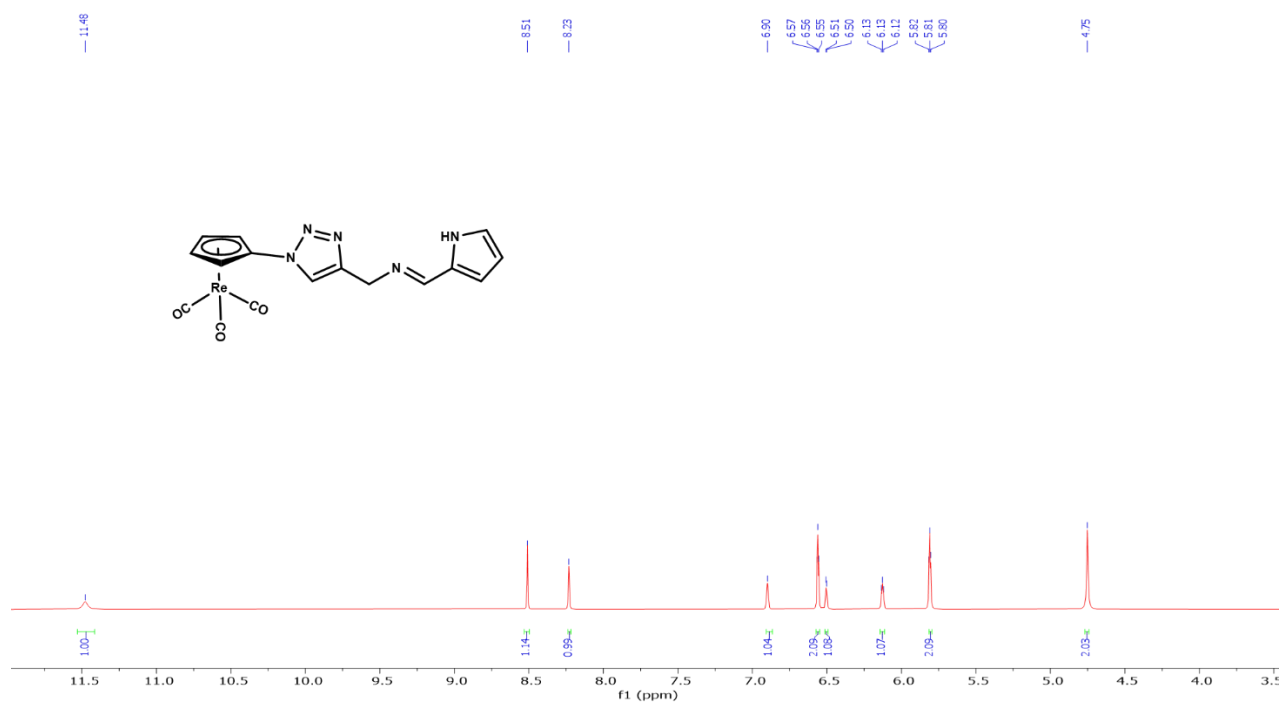


Fig. S24. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 4b en DMSO-*d*₆.



Fig. S25. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 5b en DMSO-*d*₆.

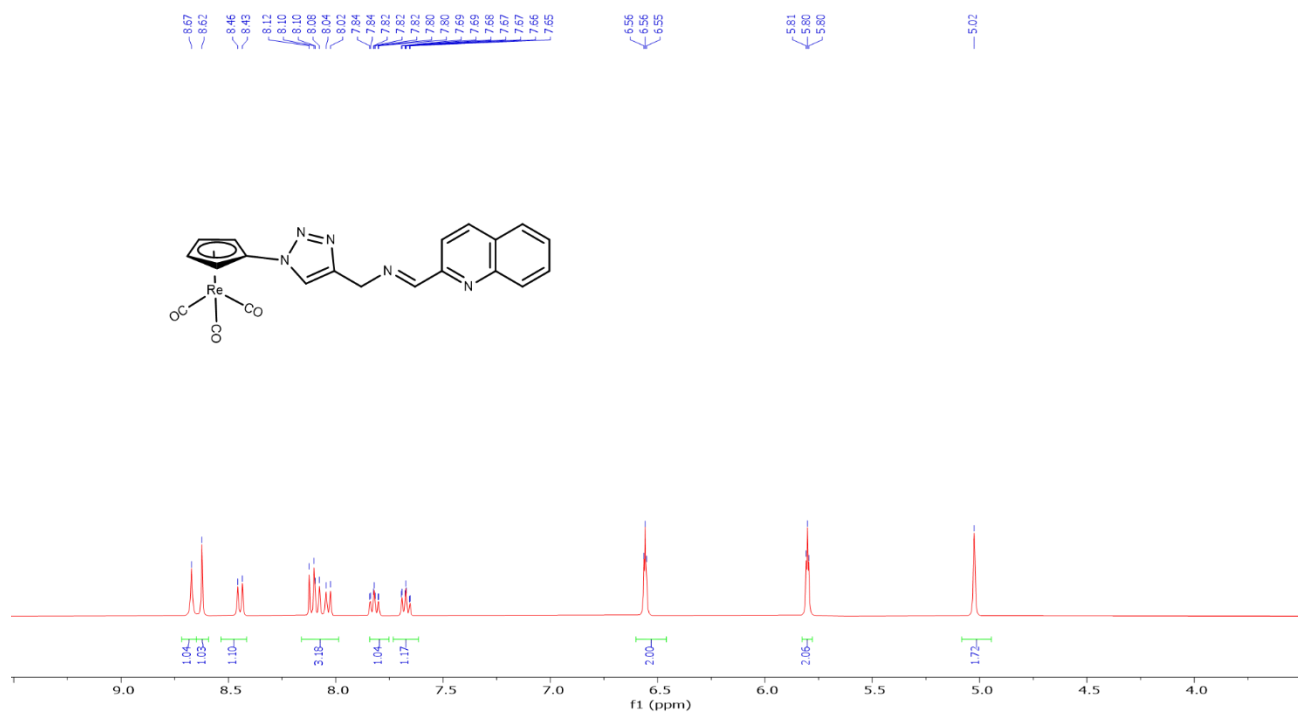


Fig. S26. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 6b en DMSO-d₆.

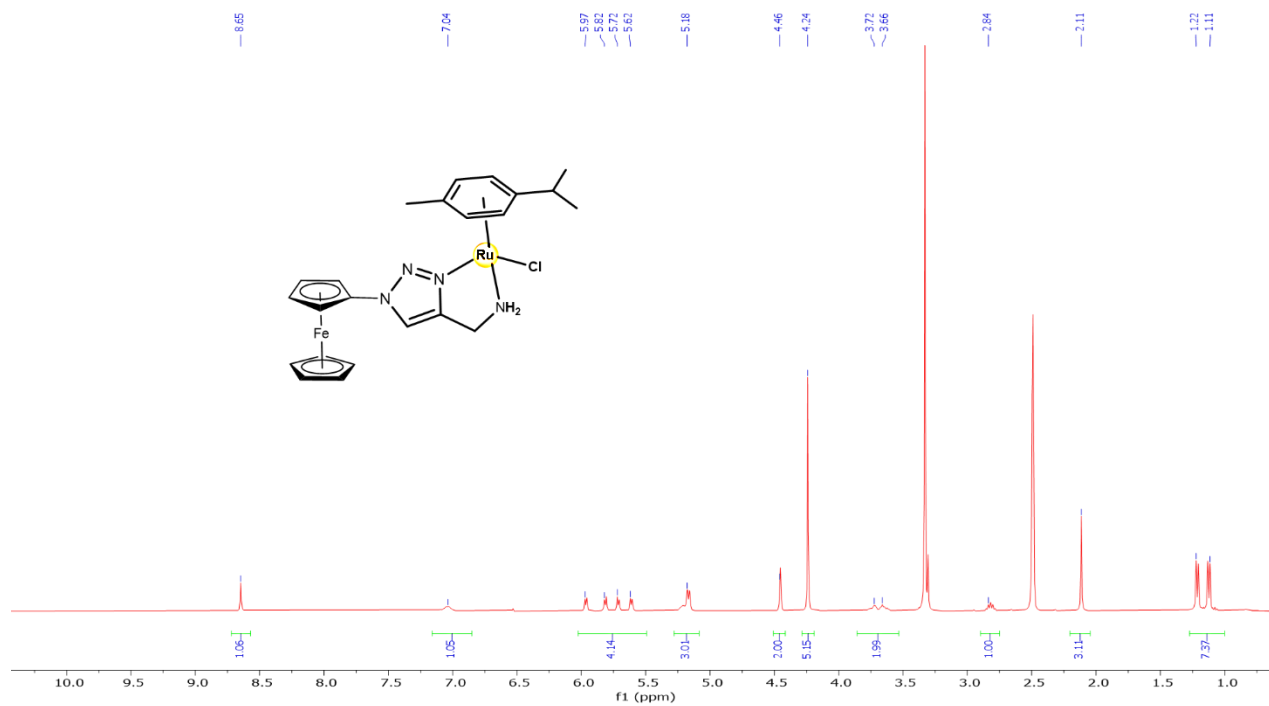


Fig. S27. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 7a en DMSO-d₆.

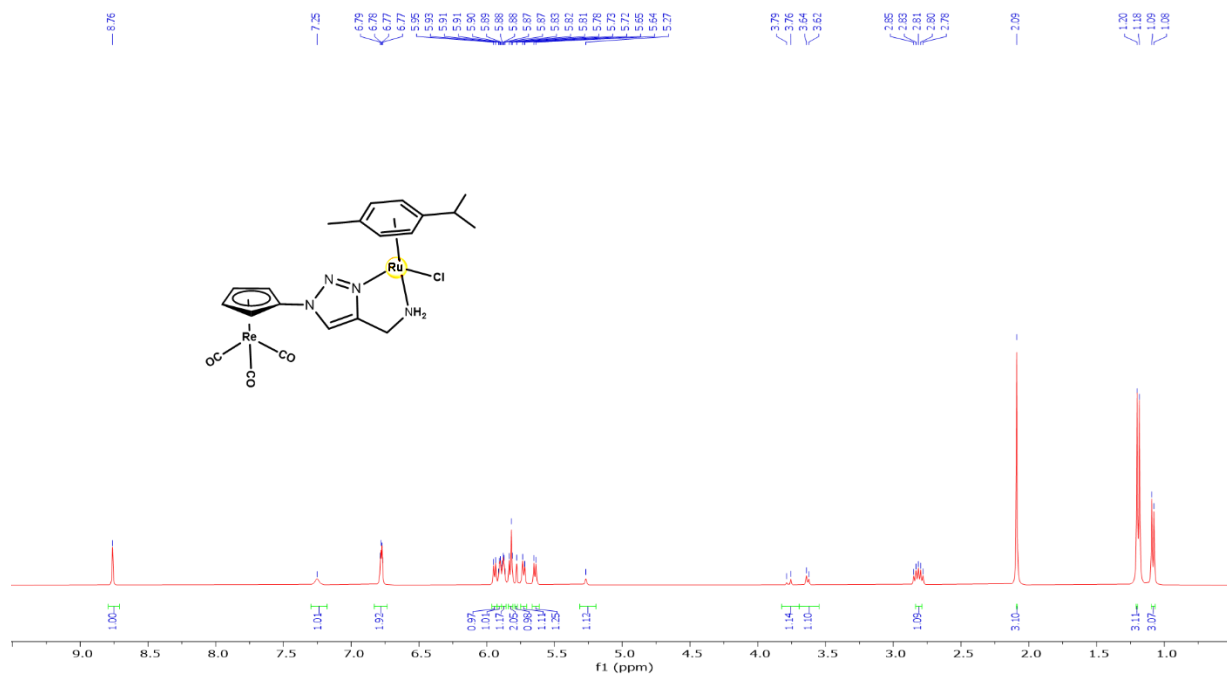


Fig. S28. Espectro ¹H NMR (400 MHz) del compuesto 7b en DMSO-*d*₆.

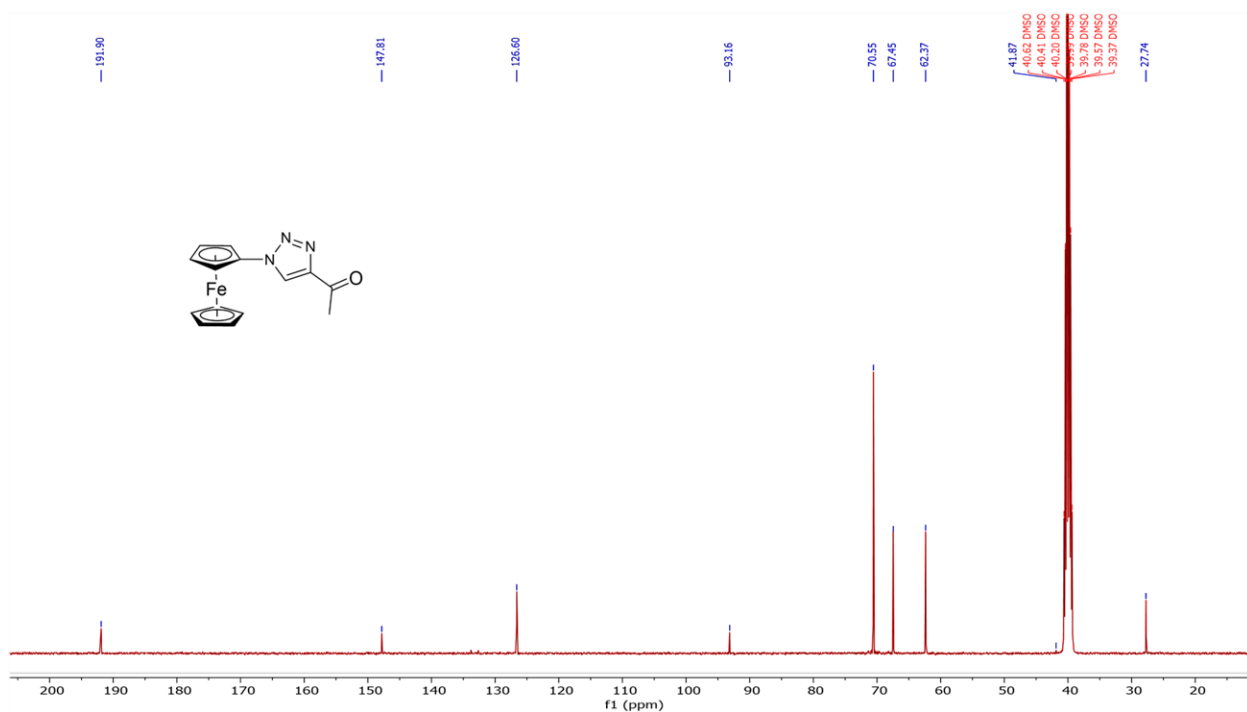


Fig. S29. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 1a en $\text{DMSO-}d_6$.

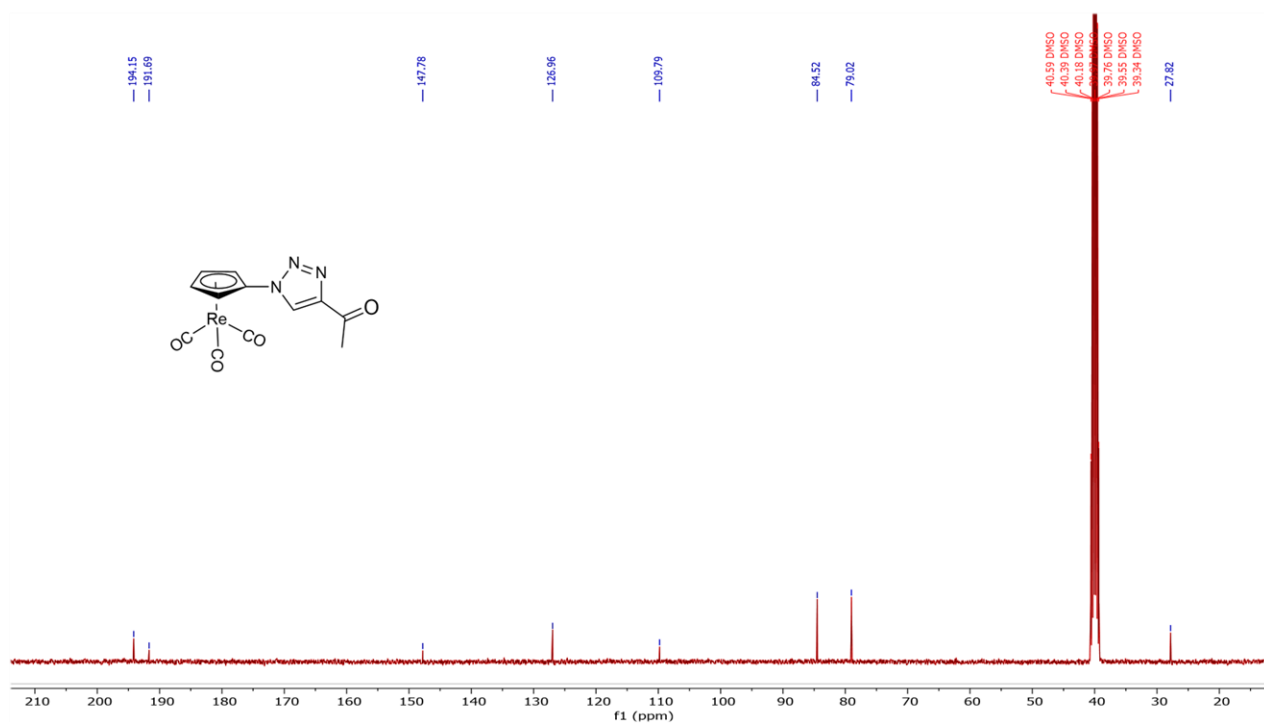


Fig. S30. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 1b en $\text{DMSO-}d_6$.

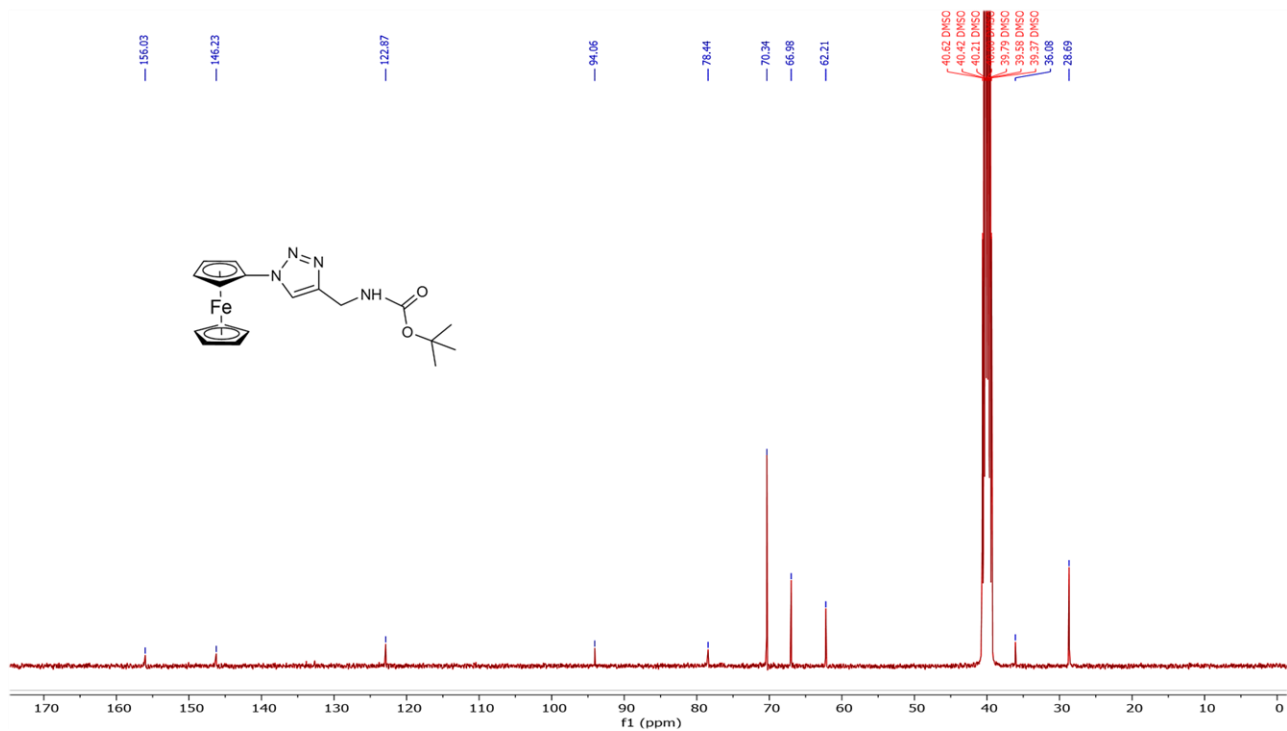


Fig. S31. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 2a en $\text{DMSO-}d_6$.

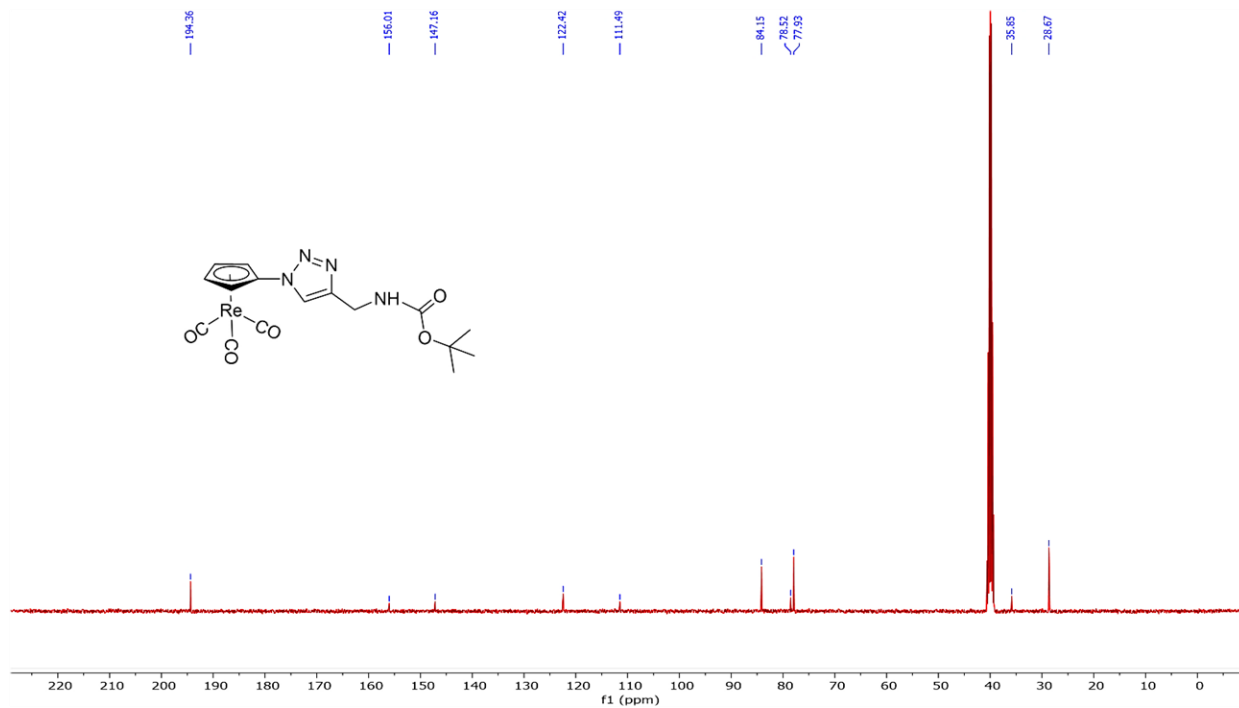


Fig. S32. Espectro ¹³C NMR (100.6 MHz) del compuesto 2b en DMSO-*d*₆.

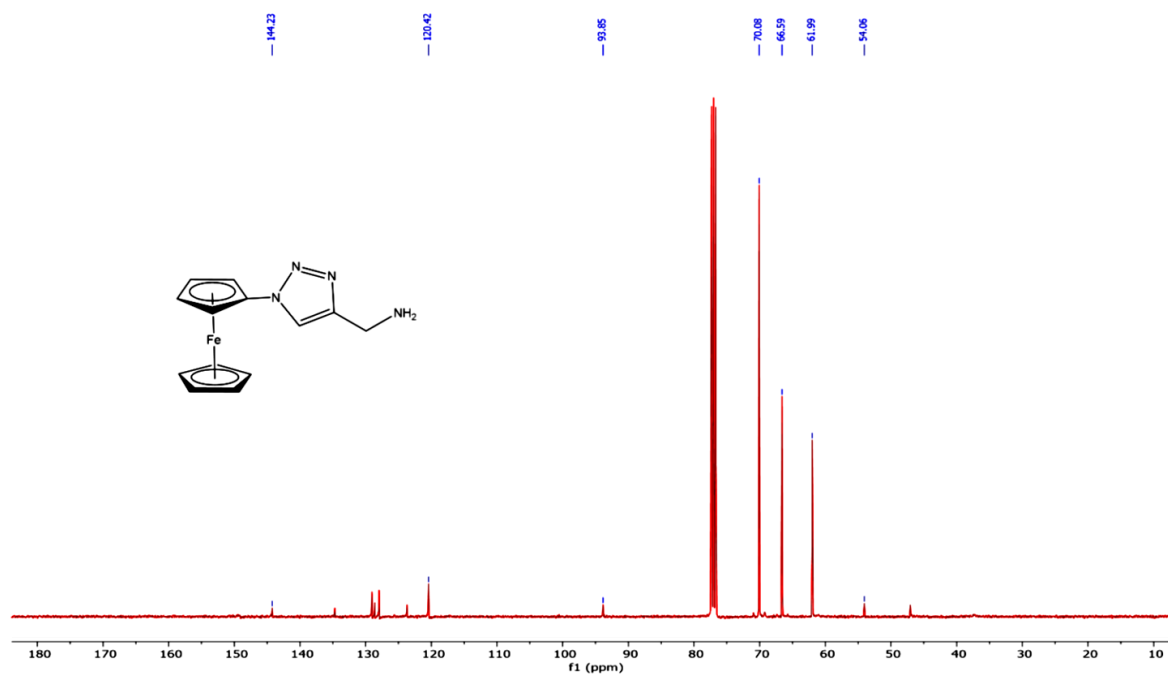


Fig. S33. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 3a en $\text{DMSO-}d_6$.

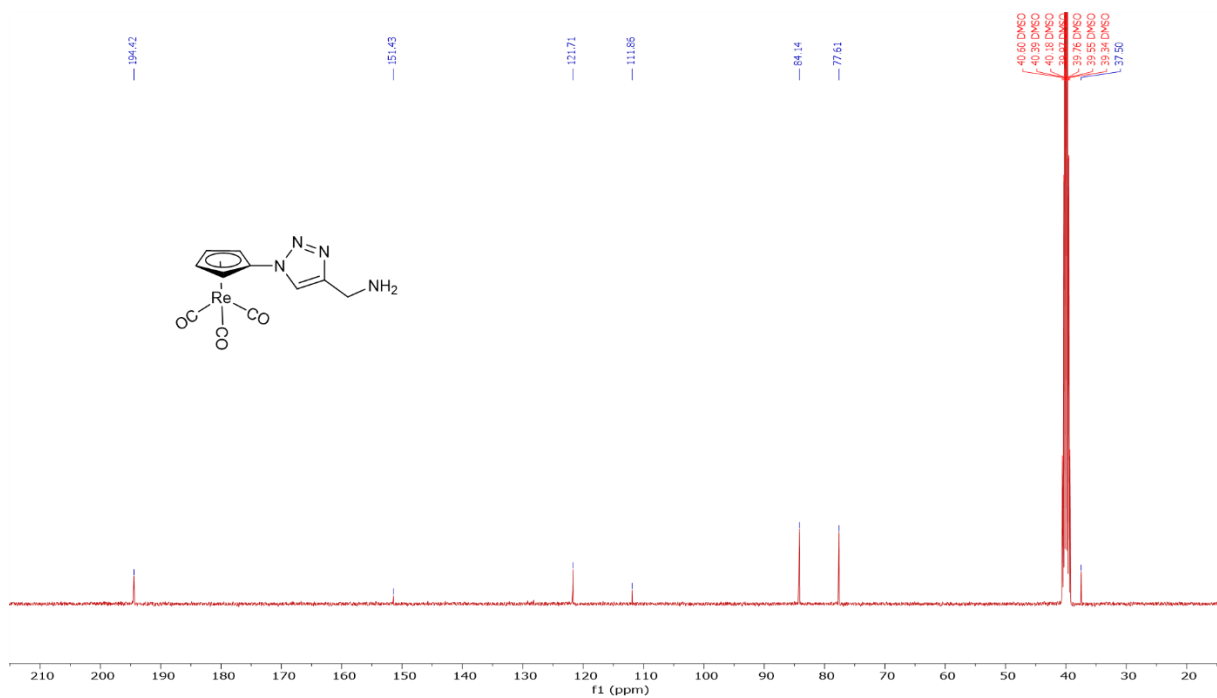


Fig. S34. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 3b en $\text{DMSO-}d_6$.

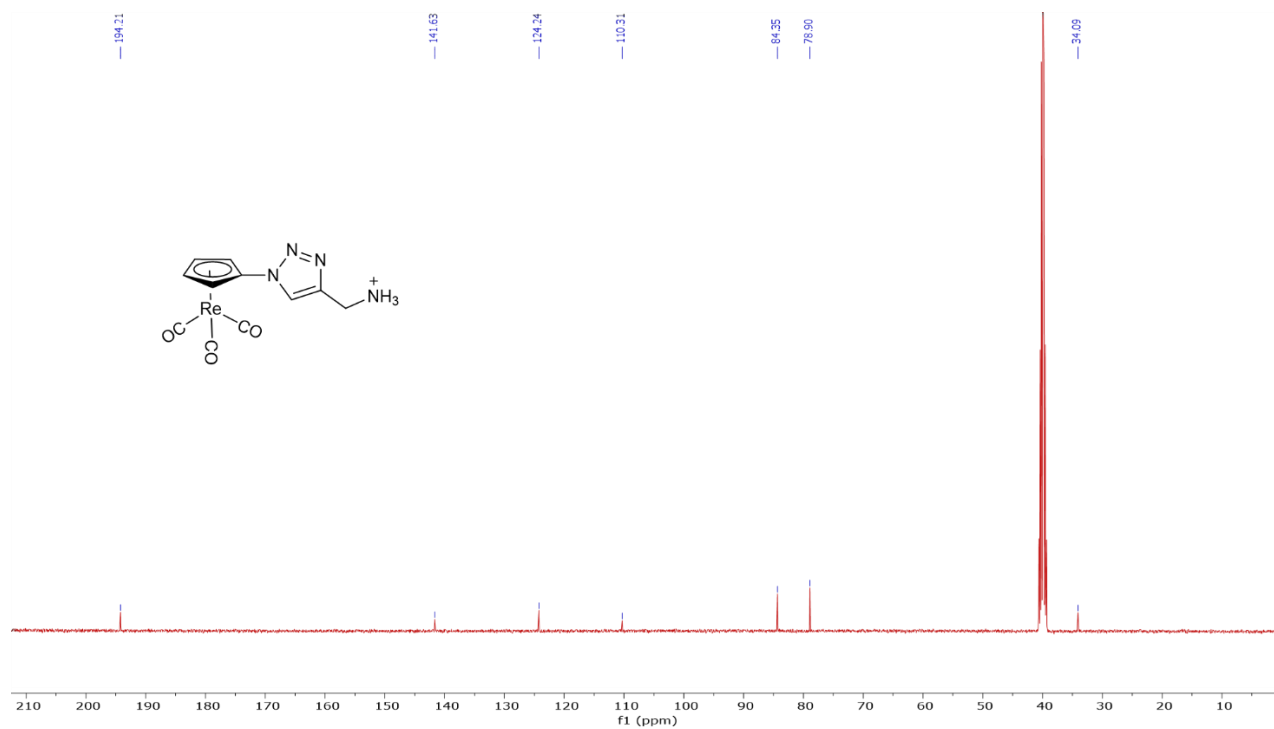


Fig. S35. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto $3b\text{-H}^+$ en $\text{DMSO-}d_6$.

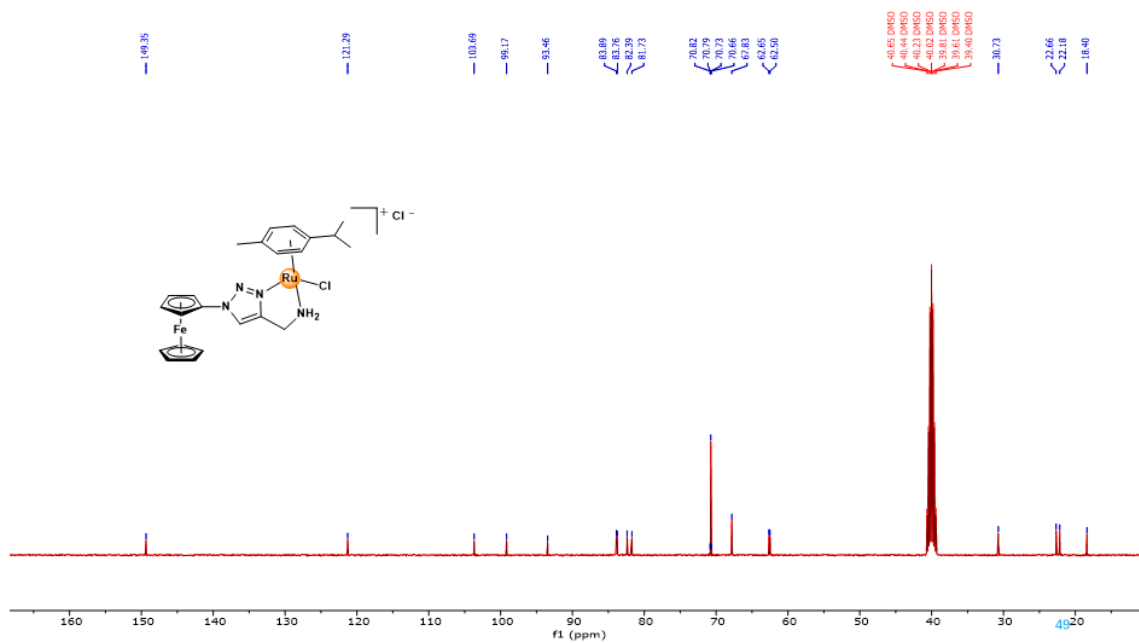


Fig. S36. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 3b en $\text{DMSO-}d_6$.

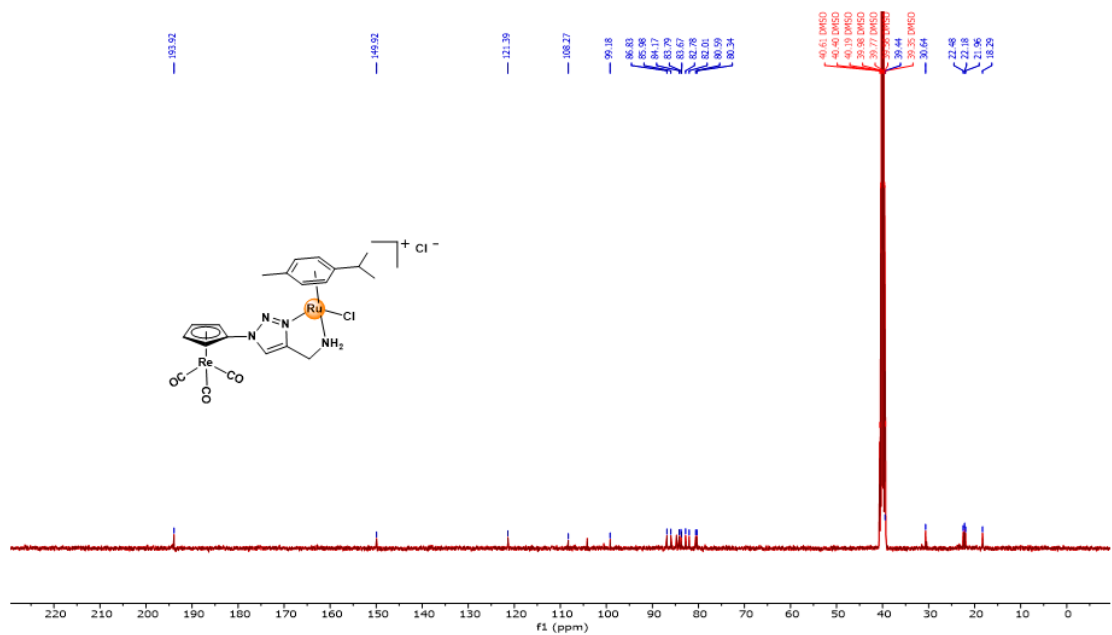


Fig. S37. Espectro ^{13}C NMR (100.6 MHz) del compuesto 3b en $\text{DMSO-}d_6$.

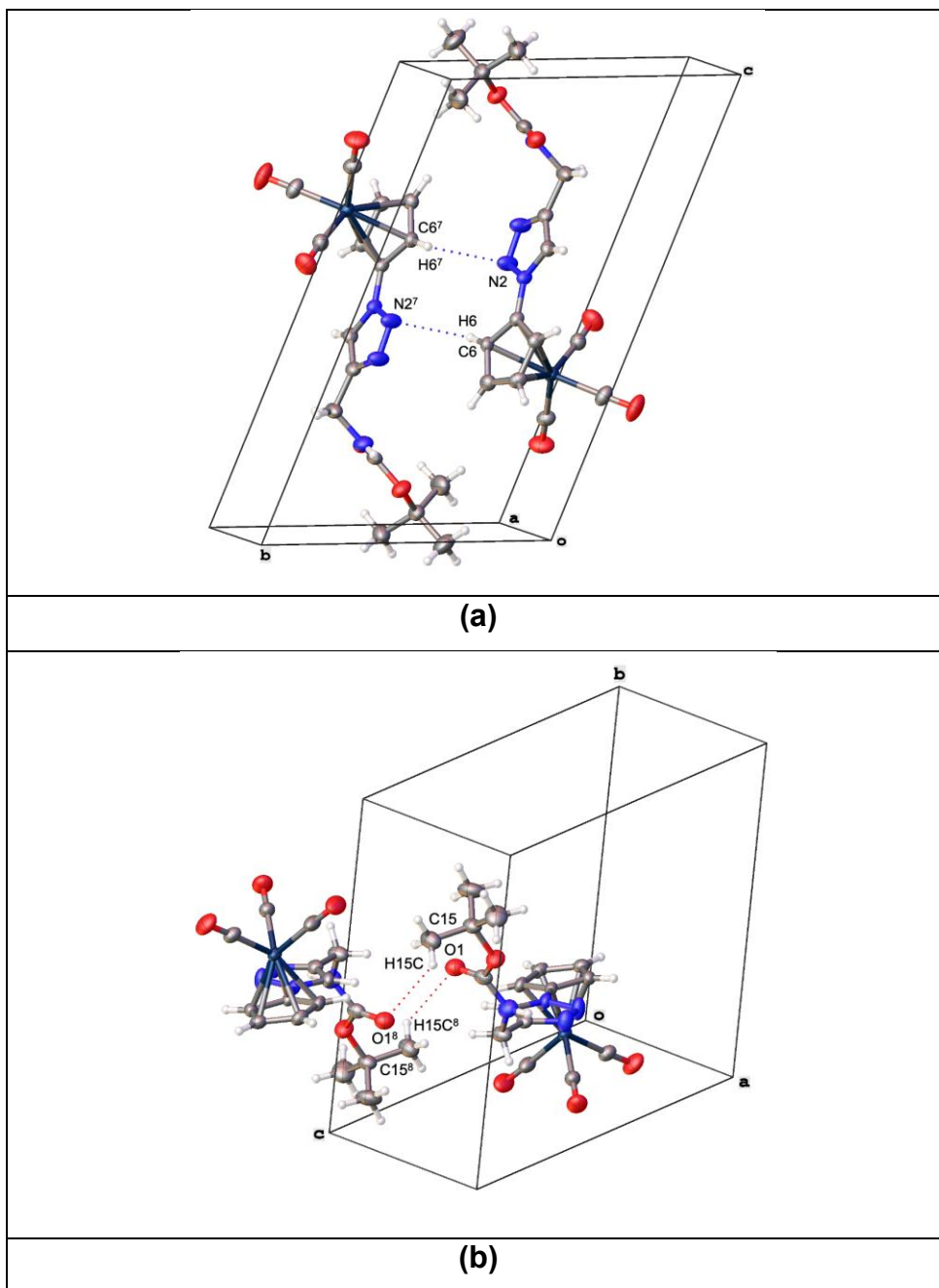


Fig. S38. (a) Puentes de hidrógeno intermoleculares C6–H6···N27 y (b) C15–H15C···O18 en el compuesto **2b**. Distancias donante-aceptor (D···A) (Å): C6–H6···N27, 3,402(4); C15–H15C···O18, 3,413(5).

Tabla S1. Datos cristalográficos, detalles experimentales y parámetros de refinamiento para los complejos **1b**, **2a** y **2b**.

| Parámetros | 1b | 2a | 2b |
|---|---|---|--|
| Fórmula empírica | C ₁₂ H ₈ N ₃ O ₄ Re | C ₁₈ H ₂₂ FeN ₄ O ₂ | C ₁₆ H ₁₇ N ₄ O ₅ Re |
| Masa molecular | 444.41 | 382.24 | 531.53 |
| Temperatura (K) | 296.15 | 170 | 296.15 |
| Sistema cristalino | triclinico | monoclinico | triclinico |
| Grupo espacial | P-1 | C2/c | P-1 |
| a/Å | 6.9524(2) | 35.1343(12) | 5.5508(2) |
| b/Å | 9.8290(3) | 5.6205(2) | 11.1205(5) |
| c/Å | 9.9846(3) | 20.1143(6) | 16.4134(7) |
| α/° | 93.4430(10) | 90 | 106.238(2) |
| β/° | 91.9310(10) | 117.4040(10) | 96.338(2) |
| γ/° | 104.3040(10) | 90 | 104.379(2) |
| Volumen/Å³ | 659.12(3) | 3526.3(2) | 924.49(7) |
| Z | 2 | 8 | 2 |
| ρ_{calc}/cm³ | 2.239 | 1.440 | 1.909 |
| μ/mm⁻¹ | 9.234 | 0.874 | 6.606 |
| F(000) | 416.0 | 1600.0 | 512.0 |
| Tamaño del cristal (mm³) | 0.154 × 0.122 × 0.061 | 0.137 × 0.134 × 0.078 | 0.248 × 0.088 × 0.057 |
| Radiación | MoKα (λ = 0.71073) | MoKα (λ = 0.71073) | MoKα (λ = 0.71073) |
| Rango de 2θ para la recolección de datos (°) | 4.092 to 54.99 | 5.116 to 52.786 | 7.586 to 56.724 |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Intervalos de índices | $-9 \leq h \leq 9, -12 \leq k \leq 12, -12 \leq l \leq 12$ | $-43 \leq h \leq 43, -7 \leq k \leq 7, -22 \leq l \leq 25$ | $-7 \leq h \leq 7, -14 \leq k \leq 14, -21 \leq l \leq 21$ |
| Reflexiones recolectadas | 26755 | 26719 | 34096 |
| Reflexiones independientes | 2851 [$R_{\text{int}} = 0.0382$, $R_{\text{sigma}} = 0.0250$] | 3571 [$R_{\text{int}} = 0.0388$, $R_{\text{sigma}} = 0.0238$] | 4478 [$R_{\text{int}} = 0.0387$, $R_{\text{sigma}} = 0.0216$] |
| Datos/restricciones/parámetros | 2851/0/182 | 3571/0/229 | 4478/0/238 |
| Factor de calidad del ajuste sobre F^2 | 1.108 | 1.080 | 1.183 |
| Índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0136, wR_2 = 0.0300$ | $R_1 = 0.0508, wR_2 = 0.1487$ | $R_1 = 0.0178, wR_2 = 0.0403$ |
| Índices R finales [todos los datos] | $R_1 = 0.0140, wR_2 = 0.0301$ | $R_1 = 0.0559, wR_2 = 0.1547$ | $R_1 = 0.0191, wR_2 = 0.0407$ |
| Pico/hueco diferencial máximo / e Å^{-3} | 0.69/-0.52 | 1.85/-0.55 | 0.65/-0.65 |

Tabla S2. Longitudes de enlace [Å] for **1b**. (CCDC 2516883)

| Atomos | Longitud / Å | Atomos | Longitud / Å |
|---------------|---------------------|---------------|---------------------|
| Re1–C5 | 2.3095(19) | Re1–C12 | 1.908(3) |
| O2–C10 | 1.143(3) | C5–C6 | 1.415(3) |
| Re1–C6 | 2.315(2) | O1–C2 | 1.214(3) |
| N2–N3 | 1.298(3) | C5–C9 | 1.428(3) |
| Re1–C7 | 2.299(2) | N1–N2 | 1.365(2) |

| | | | |
|---------|----------|-------|----------|
| C2–C3 | 1.468(3) | C6–C7 | 1.417(3) |
| Re1–C8 | 2.294(2) | N1–C4 | 1.334(3) |
| O3–C11 | 1.148(3) | C7–C8 | 1.418(3) |
| Re1–C9 | 2.306(2) | N1–C5 | 1.417(3) |
| N3–C3 | 1.357(3) | C8–C9 | 1.410(3) |
| Re1–C10 | 1.911(2) | C1–C2 | 1.490(3) |
| C3–C4 | 1.373(3) | | |
| Re1–C11 | 1.912(2) | | |
| O4–C12 | 1.151(3) | | |

Tabla S3. Longitudes de enlace [Å] for **2a**. (CCDC 2516884)

| Atomos | Longitud / Å | Atomos | Longitud / Å |
|---------------|---------------------|---------------|---------------------|
| Fe1–C5 | 2.035(3) | Fe1–C14 | 2.043(3) |
| C2–C3 | 1.500(5) | C10–C11 | 1.415(5) |
| Fe1–C6 | 2.052(3) | O1–C1 | 1.232(6) |
| C2–N4 | 1.430(5) | C10–C14 | 1.410(5) |
| Fe1–C7 | 2.044(3) | N1–N2 | 1.353(4) |
| N3–C3 | 1.359(5) | C11–C12 | 1.419(5) |
| Fe1–C8 | 2.043(3) | N1–C4 | 1.343(4) |
| C3–C4 | 1.360(5) | C12–C13 | 1.426(4) |

| | | | |
|---------|----------|---------|----------|
| Fe1–C9 | 2.050(3) | N1–C5 | 1.419(4) |
| C5–C6 | 1.428(4) | C13–C14 | 1.417(4) |
| Fe1–C10 | 2.050(3) | C1–O2 | 1.286(6) |
| C5–C9 | 1.418(4) | C15–C16 | 1.519(6) |
| Fe1–C11 | 2.047(3) | C1–N4 | 1.393(6) |
| C6–C7 | 1.424(4) | C15–C17 | 1.543(7) |
| Fe1–C12 | 2.047(3) | O2–C15 | 1.426(5) |
| C7–C8 | 1.409(5) | C15–C18 | 1.498(6) |
| Fe1–C13 | 2.038(3) | N2–N3 | 1.308(4) |
| C8–C9 | 1.429(4) | | |

Tabla S4. Longitudes de enlace [Å] for **2b**. (CCDC 2516885)

| Atomos | Longitud / Å | Atomos | Longitud / Å |
|---------------|---------------------|---------------|---------------------|
| Re1–C5 | 2.317(2) | C5–C9 | 1.408(3) |
| C2–C3 | 1.498(4) | N1–N2 | 1.348(3) |
| Re1–C6 | 2.318(2) | C6–C7 | 1.419(4) |

| | | | |
|---------|----------|---------|----------|
| C2–N4 | 1.444(4) | N1–C4 | 1.348(3) |
| Re1–C7 | 2.305(3) | C7–C8 | 1.408(4) |
| O3–C11 | 1.149(4) | N1–C5 | 1.411(3) |
| Re1–C8 | 2.290(3) | C8–C9 | 1.415(4) |
| N3–C3 | 1.352(4) | C1–N4 | 1.351(4) |
| Re1–C9 | 2.308(2) | C13–C14 | 1.509(5) |
| C3–C4 | 1.356(4) | C1–O5 | 1.345(4) |
| Re1–C10 | 1.911(3) | C13–C15 | 1.504(5) |
| O4–C12 | 1.150(4) | O2–C10 | 1.142(4) |
| Re1–C11 | 1.906(3) | C13–C16 | 1.514(5) |
| O5–C13 | 1.467(4) | N2–N3 | 1.309(4) |
| Re1–C12 | 1.908(3) | | |
| C5–C6 | 1.416(4) | | |
| O1–C1 | 1.205(4) | | |

Tabla S5. Ángulos de enlace [°] for **1b**. (CCDC 2516883)

| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C5–Re1–C6 | 35.64(7) | C4–N1–C5 | 130.20(17) |
| C7–Re1–C5 | 59.33(8) | N3–N2–N1 | 106.96(17) |

| | | | |
|-------------|------------|-----------|------------|
| C7–Re1–C6 | 35.75(8) | O1–C2–C1 | 121.7(2) |
| C7–Re1–C9 | 60.01(8) | O1–C2–C3 | 119.8(2) |
| C8–Re1–C5 | 59.23(8) | C3–C2–C1 | 118.5(2) |
| C8–Re1–C6 | 59.65(8) | N2–N3–C3 | 109.19(18) |
| C8–Re1–C7 | 35.95(8) | N3–C3–C2 | 122.78(19) |
| C8–Re1–C9 | 35.69(8) | N3–C3–C4 | 108.45(18) |
| C9–Re1–C5 | 36.04(7) | C4–C3–C2 | 128.76(19) |
| C9–Re1–C6 | 60.14(7) | N1–C4–C3 | 104.69(17) |
| C10–Re1–C5 | 153.26(10) | N1–C5–Re1 | 128.04(14) |
| C10–Re1–C6 | 137.22(10) | N1–C5–C9 | 126.34(17) |
| C10–Re1–C7 | 103.24(10) | C6–C5–Re1 | 72.40(12) |
| C10–Re1–C8 | 94.52(10) | C6–C5–N1 | 124.16(18) |
| C10–Re1–C9 | 118.94(9) | C6–C5–C9 | 109.04(18) |
| C10–Re1–C11 | 88.56(11) | C9–C5–Re1 | 71.82(11) |
| C11–Re1–C5 | 115.48(9) | C5–C6–Re1 | 71.96(11) |
| C11–Re1–C6 | 95.11(9) | C5–C6–C7 | 107.33(18) |
| C11–Re1–C7 | 109.05(10) | C7–C6–Re1 | 71.52(12) |
| C11–Re1–C8 | 144.51(10) | C6–C7–Re1 | 72.73(12) |
| C11–Re1–C9 | 151.48(9) | C6–C7–C8 | 107.95(19) |
| C12–Re1–C5 | 100.66(9) | C8–C7–Re1 | 71.81(13) |

| | | | |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C12–Re1–C6 | 132.31(9) | C7–C8–Re1 | 72.24(13) |
| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
| C12–Re1–C7 | 156.39(10) | C9–C8–Re1 | 72.60(12) |
| C12–Re1–C8 | 124.89(10) | C9–C8–C7 | 109.08(19) |
| C12–Re1–C9 | 96.53(9) | C5–C9–Re1 | 72.13(11) |
| C12–Re1–C10 | 90.15(11) | C8–C9–Re1 | 71.70(12) |
| C12–Re1–C11 | 90.38(11) | C8–C9–C5 | 106.60(18) |
| N2–N1–C5 | 119.11(16) | O2–C10–Re1 | 177.2(2) |
| C4–N1–N2 | 110.68(17) | | |

Tabla S6. Ángulos de enlace [°] for **2a**. (CCDC 2516884)

| Atomos | Ángulo / ° | Atomos | Ángulo / ° |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C5–Fe1–C6 | 40.89(11) | C14–Fe1–C11 | 68.19(13) |
| C5–Fe1–C7 | 68.08(12) | C14–Fe1–C12 | 68.54(13) |
| C5–Fe1–C8 | 67.96(12) | N2–N1–C5 | 119.9(2) |
| C5–Fe1–C9 | 40.62(12) | C4–N1–N2 | 110.7(3) |
| C5–Fe1–C10 | 108.33(13) | C4–N1–C5 | 129.3(3) |
| C5–Fe1–C11 | 126.29(13) | O1–C1–O2 | 128.7(5) |
| C5–Fe1–C12 | 163.35(12) | O1–C1–N4 | 122.0(4) |
| C5–Fe1–C13 | 154.52(12) | O2–C1–N4 | 109.2(4) |

| | | | |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C5–Fe1–C14 | 120.05(12) | C1–O2–C15 | 119.2(4) |
| C7–Fe1–C6 | 40.70(13) | N3–N2–N1 | 106.8(3) |
| C7–Fe1–C9 | 68.63(13) | N4–C2–C3 | 113.4(3) |
| C7–Fe1–C10 | 156.16(14) | N2–N3–C3 | 109.1(3) |
| C7–Fe1–C11 | 121.36(14) | N3–C3–C2 | 122.0(3) |
| C7–Fe1–C12 | 108.17(13) | N3–C3–C4 | 108.4(3) |
| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
| C8–Fe1–C6 | 68.43(13) | C4–C3–C2 | 129.6(4) |
| C8–Fe1–C7 | 40.33(14) | C1–N4–C2 | 121.3(5) |
| C8–Fe1–C9 | 40.88(12) | N1–C4–C3 | 104.9(3) |
| C8–Fe1–C10 | 162.25(14) | N1–C5–Fe1 | 127.79(19) |
| C8–Fe1–C11 | 155.66(14) | N1–C5–C6 | 125.3(3) |
| C8–Fe1–C12 | 120.47(13) | C6–C5–Fe1 | 70.21(16) |
| C8–Fe1–C14 | 125.17(14) | C9–C5–Fe1 | 70.27(16) |
| C9–Fe1–C6 | 69.13(12) | C9–C5–N1 | 124.9(3) |
| C9–Fe1–C10 | 125.02(13) | C9–C5–C6 | 109.7(3) |
| C10–Fe1–C6 | 120.98(13) | C5–C6–Fe1 | 68.90(16) |
| C11–Fe1–C6 | 108.23(13) | C7–C6–Fe1 | 69.36(17) |
| C11–Fe1–C9 | 162.54(13) | C7–C6–C5 | 106.4(3) |
| C11–Fe1–C10 | 40.42(14) | C6–C7–Fe1 | 69.95(16) |

| | | | |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C12–Fe1–C6 | 125.74(12) | C8–C7–Fe1 | 69.79(18) |
| C12–Fe1–C9 | 154.83(14) | C8–C7–C6 | 108.7(3) |
| C12–Fe1–C10 | 68.11(14) | C7–C8–Fe1 | 69.89(17) |
| C12–Fe1–C11 | 40.56(14) | C7–C8–C9 | 108.8(3) |
| C13–Fe1–C6 | 162.97(12) | C9–C8–Fe1 | 69.83(16) |
| C13–Fe1–C7 | 125.65(13) | C5–C9–Fe1 | 69.11(16) |
| C13–Fe1–C8 | 107.45(14) | C5–C9–C8 | 106.4(3) |
| C13–Fe1–C9 | 119.33(12) | C8–C9–Fe1 | 69.29(16) |
| C13–Fe1–C10 | 67.97(13) | C11–C10–Fe1 | 69.68(18) |
| C13–Fe1–C11 | 68.30(13) | C14–C10–Fe1 | 69.58(17) |
| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
| C13–Fe1–C12 | 40.87(13) | C14–C10–C11 | 108.5(3) |
| C13–Fe1–C14 | 40.64(12) | C10–C11–Fe1 | 69.91(18) |
| C14–Fe1–C6 | 155.19(13) | C10–C11–C12 | 108.1(3) |
| C14–Fe1–C7 | 162.38(14) | C12–C11–Fe1 | 69.71(18) |
| C14–Fe1–C9 | 106.56(13) | C11–C12–Fe1 | 69.73(17) |
| C14–Fe1–C10 | 40.30(13) | C11–C12–C13 | 107.4(3) |
| C13–C12–Fe1 | 69.23(17) | C10–C14–Fe1 | 70.12(18) |
| C12–C13–Fe1 | 69.90(17) | C10–C14–C13 | 107.8(3) |
| C14–C13–Fe1 | 69.87(17) | C13–C14–Fe1 | 69.49(17) |

| | | | |
|-------------|----------|-------------|----------|
| C14–C13–C12 | 108.2(3) | C16–C15–C17 | 109.5(4) |
| O2–C15–C17 | 102.2(4) | C18–C15–C16 | 112.3(4) |
| O2–C15–C18 | 111.0(3) | C18–C15–C17 | 108.6(4) |
| O2–C15–C16 | 112.7(3) | | |

Tabla S7. Ángulos de enlace [°] for **2b**. (CCDC 2516885)

| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C5–Re1–C6 | 35.58(9) | C11–Re1–C10 | 89.61(13) |
| C7–Re1–C5 | 58.97(10) | C11–Re1–C12 | 89.43(14) |
| C7–Re1–C6 | 35.73(10) | C12–Re1–C5 | 127.54(12) |
| C7–Re1–C9 | 59.64(10) | C12–Re1–C6 | 156.82(11) |
| C8–Re1–C5 | 58.96(9) | C12–Re1–C7 | 129.75(13) |
| C8–Re1–C6 | 59.59(10) | C12–Re1–C8 | 99.09(12) |
| C8–Re1–C7 | 35.68(11) | C12–Re1–C9 | 97.85(11) |
| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
| C8–Re1–C9 | 35.84(10) | C12–Re1–C10 | 89.43(14) |
| C9–Re1–C5 | 35.45(9) | N2–N1–C4 | 110.4(2) |
| C9–Re1–C6 | 59.79(9) | N2–N1–C5 | 118.6(2) |
| C10–Re1–C5 | 142.84(12) | C4–N1–C5 | 131.0(2) |
| C10–Re1–C6 | 108.13(12) | O1–C1–N4 | 124.7(3) |

| | | | |
|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| C10–Re1–C7 | 96.39(12) | O1–C1–O5 | 126.5(3) |
| C10–Re1–C8 | 118.02(12) | O5–C1–N4 | 108.9(3) |
| C10–Re1–C9 | 153.61(12) | N3–N2–N1 | 106.8(2) |
| C11–Re1–C5 | 93.88(11) | N4–C2–C3 | 113.5(3) |
| C11–Re1–C6 | 105.28(11) | N2–N3–C3 | 109.4(2) |
| C11–Re1–C7 | 140.23(12) | N3–C3–C2 | 120.9(3) |
| C11–Re1–C8 | 150.93(12) | N3–C3–C4 | 108.4(2) |
| C11–Re1–C9 | 115.67(11) | C4–C3–C2 | 130.7(3) |
| C1–N4–C2 | 120.9(3) | C8–C9–Re1 | 71.37(15) |
| N1–C4–C3 | 105.1(2) | O2–C10–Re1 | 177.9(3) |
| C1–O5–C13 | 121.0(3) | O3–C11–Re1 | 176.2(3) |
| N1–C5–Re1 | 123.28(17) | O4–C12–Re1 | 178.0(3) |
| N1–C5–C6 | 124.0(2) | O5–C13–C14 | 102.1(3) |
| C6–C5–Re1 | 72.27(13) | O5–C13–C15 | 110.3(3) |
| C9–C5–Re1 | 71.95(14) | O5–C13–C16 | 110.6(3) |
| C9–C5–N1 | 126.5(2) | C14–C13–C16 | 112.0(3) |
| C9–C5–C6 | 109.5(2) | C15–C13–C14 | 109.8(3) |
| Atomos | Angulo / ° | Atomos | Angulo / ° |
| C5–C6–Re1 | 72.14(14) | C15–C13–C16 | 111.6(4) |
| C5–C6–C7 | 106.7(2) | | |

| | |
|-----------|-----------|
| C7-C6-Re1 | 71.63(15) |
| C6-C7-Re1 | 72.63(15) |
| C8-C7-Re1 | 71.57(17) |
| C8-C7-C6 | 108.2(3) |
| C7-C8-Re1 | 72.75(15) |
| C7-C8-C9 | 108.7(2) |
| C9-C8-Re1 | 72.78(15) |
| C5-C9-Re1 | 72.60(13) |
| C5-C9-C8 | 106.8(2) |