



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS CICLOMETALADOS DE HIERRO Y
EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES CITOTÓXICAS”.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. CAROLINA TORRES GUTIÉRREZ

DR. RONAN LE LAGADEC
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CDMX, MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS CICLOMETALADOS DE HIERRO Y
EVALUACIÓN DE SUS PROPIEDADES CITOTÓXICAS”.**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

M. en C. CAROLINA TORRES GUTIÉRREZ

**DR. RONAN LE LAGADEC
INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM**



Ciudad de México, Septiembre 2023.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens
Vocal	Dra. María del Jesús Rosales Hoz
Vocal	Dr. David Morales Morales
Vocal	Dra. Susana Porcel García
Secretario	Dra. Carmen Ortiz Cervantes

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio Química Inorgánica 2

Instituto de Química

Universidad Nacional Autónoma de México



Tutor: Dr. Ronan Le Lagadec



Sustentante: M en C. Carolina Torres Gutiérrez

DEDICATORIAS

A mi hija Valentina Zoé por ser mi más grande motivación y llenar mi vida de amor.

A mi familia y chaparrito lindo por su amor y apoyo y por siempre estar en las buenas y malas.

A los que ya no están y guardo la esperanza de volver a ver...

“Si en la lucha el destino te derriba, si todo en tu camino es cuesta arriba, si tu sonrisa es ansia insatisfecha, si hay faena excesiva y vil cosecha, si a tu caudal se contraponen diques, date una tregua pero no claudiques.

Kipling.

AGRADECIMIENTOS

- ♣ A la UNAM, Facultad de Química e Instituto de Química por todas las oportunidades, instalaciones, trayectos, proporcionados durante mi formación académica.
- ♣ Al Dr. Ronan Le Lagadec por haber confiado en mí, por abrirme las puertas de su laboratorio, por ser mi guía y un gran ejemplo a seguir.
- ♣ A los miembros de mi comité tutelar: Dra. Larissa y Dr. David Morales por sus consejos, por su tiempo y su apoyo en el desarrollo de este proyecto.
- ♣ A los doctores. Christian Gaidon y Georg Mellitzer y su equipo de trabajo en la Universidad de Strasbourg (Francia) por los estudios biológicos.
- ♣ A los miembros del jurado: Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens, Dra. María del Jesús Rosales Hoz, Dra. Susana Porcel García, Dra. Carmen Ortiz Cervantes y Dr. David Morales Morales por su apoyo y valiosas aportaciones a este trabajo.
- ♣ A todos los técnicos académicos del Instituto de Química, en especial a M. P. Orta Perez, E. Huerta Salazar, N. Esturau Escofet, B. Quiroz García R. A. Toscano, A. Romo Perez, L. M. Ríos Ruíz, M. A. Peña González, M. I. Chávez Uribe, E. García Ríos, V. Gómez Vidales, S. Hernández Ortega, R. L. Gaviño Ramirez, J. D. Vázquez Cuevas and G. E. Cortés Romero por los datos analíticos y su asistencia técnica.
- ♣ A todos los integrantes del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por su asistencia y apoyo en este trayecto.
- ♣ Al apoyo financiero del PAPIIT (proyectos IN-207419 y IN-211522).
- ♣ Al apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencias, Humanidades y Tecnologías por los proyectos A1-S-15068 y ECOS-Nord (proyecto 279063), y por la beca otorgada durante el desarrollo de este proyecto (CVU/BECARIO 541617/335767)
- ♣ A mis amig@s por sus consejos, oídos y hacer mi vida más alegre.

ABSTRACT

Although platinum-based drugs have had a huge impact in chemotherapy, they usually present severe side-effects, and tumors can be inherently resistant to these drugs or can develop resistance through time. Therefore, the search for new complexes that can replace them has been a very active field of research in recent years. It has been shown that the presence of the metal-carbon bond in Os and Ru cyclometalated complexes affords unique properties to the molecule (low redox potentials, stability, rigidity) increasing its biological activity compared to coordination analogues and to platinum derivatives. Cyclometalated complexes of the RDC (Ruthenium-Derived-Compounds) and ODC (Osmium-Derived-Compounds) series, can bypass several platinum drug resistance mechanisms. On the other hand, cyclometalated iron complexes with polypyridine ligands have been scarcely studied due to their difficult synthesis, but they could provide a new arsenal of therapeutic alternatives since, unlike ruthenium and osmium, iron is an essential metal and therefore a lower toxicity towards healthy tissues can be expected. Moreover, due to its abundance in the earth's crust it may provide us with more biofriendly and economical alternatives in catalysis and photophysics. Cyclometalated iron(II/III) complexes can be prepared by reacting iron(0) precursors and mercurated or brominated derivatives. In our case, the reaction between $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ and mercurated or brominated pincer precursors did not proceed as expected and no iron cyclometalated complexes could be isolated. Instead, an iron(II) complex with a tetradentate ligand generated from the dimerization of 6-phenyl-2,2'-bipyridine was isolated, and a protonated macrocycle with FeBr_4^- as counterion was also obtained from 2,6-diphenyl-pyridine. On the other hand, it was possible to synthesize iron cyclometalated complexes from oxidative addition reactions between brominated derivatives and $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$.

The product from oxidative addition $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$, where $[\text{HCNN} = 2,6\text{-diphenyl-pyridine}]$, was isolated which by a substitution reaction with terpyridine, was converted into $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{tpy})]\text{PF}_6$. Following the same method, a series of complexes of general formula $[\text{Fe}(\text{C-N})(\text{N-N})_2]\text{PF}_6$, where $\text{HC-N} = 2\text{-phenylpyridine (phpyH)}$ or $\text{benzoquinoline (bzqH)}$ and $\text{N-N} = 2,2'\text{-bipyridine (bpy)}$ or $1,10\text{-phenanthroline (phen)}$, has been synthesized. All complexes were structurally characterized. Additionally, the lipophilicity and biological activity of the $[\text{Fe}(\text{C-N})(\text{N-N})_2]\text{PF}_6$ series on human gastric cancer cell lines was evaluated. Preliminary results on the anticancer behavior of this series of complexes make them excellent candidates for assays to determine their possible pathways of action.

RESUMEN

Aunque los fármacos a base de platino han tenido un gran impacto en quimioterapia, a menudo producen efectos secundarios severos y los tumores pueden ser inherentemente resistentes a estos fármacos o pueden desarrollar resistencia con el tiempo. Por ello, la búsqueda de nuevos complejos que puedan sustituirlos ha sido un campo de investigación muy activo en los últimos años. Se ha comprobado que la presencia del enlace metal-carbono en los complejos ciclometalados de Os y Ru confiere propiedades únicas a la molécula (potenciales redox bajos, estabilidad, rigidez) aumentando su actividad biológica en comparación con los complejos análogos de coordinación y del platino. Complejos ciclometalados del tipo RDC (Ruthenium-Derived-Compounds) y ODC (Osmium-Derived-Compounds) superan varios mecanismos de resistencia presentes con los fármacos de platino. Por otro lado, los complejos ciclometalados de hierro con ligantes polipiridínicos han sido muy poco estudiados debido a su difícil síntesis, pero podrían proporcionar nuevas alternativas terapéuticas ya que, a diferencia del Ru y el Os, el Fe es un metal esencial y por lo

tanto se puede esperar una menor toxicidad hacia tejidos sanos. Además, debido a su abundancia en la corteza terrestre puede proporcionarnos alternativas más bioamigables y económicas en catálisis y fotofísica. Se han reportado complejos ciclometalados de hierro(II/III), a partir de la reacción entre precursores de hierro(0) y derivados mercurados o bromados. En nuestro caso, la reacción entre $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ y precursores pinza mercurados o bromados no procedió como se esperaba y no se pudieron aislar complejos ciclometalados de hierro. En su lugar se aisló un complejo de hierro(II) con un ligante tetradentado generado a partir de la dimerización de 6-fenil-2,2'-bipiridina, y también se obtuvo un macrociclo protonado con FeBr_4^- como contraión a partir de 2,6-difenil-piridina. Por otro lado, se logró sintetizar complejos ciclometalados de hierro a partir de reacciones de adición oxidativa entre derivados bromados y $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$. Se aisló el producto de adición oxidativa $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$ donde $[\text{HCNN} = 2,6\text{-difenil-piridina}]$, el cual mediante una reacción de sustitución con terpiridina, se convirtió en $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{tpy})]\text{PF}_6$. Siguiendo el mismo método, se obtuvo una serie de complejos de fórmula general $[\text{Fe}(\text{C-N})(\text{N-N})_2]\text{PF}_6$ donde $\text{HC-N} = 2\text{-fenilpiridina (phpyH)}$ o benzoquinolina (bzqH) y $\text{N-N} = 2,2'\text{-bipiridina (bpy)}$ o $1,10\text{-fenantrolina (phen)}$. Todos los complejos fueron estructuralmente caracterizados. Adicionalmente, se evaluó la lipofilicidad y actividad biológica de la serie $[\text{Fe}(\text{C-N})(\text{N-N})_2](\text{PF}_6)$ en líneas celulares humanas de cáncer gástrico. Los resultados preliminares sobre el comportamiento anticanceroso de esta serie de complejos, los convierten en excelentes candidatos para realizar ensayos que determinen sus posibles vías de acción.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Definición de complejo ciclometalado	2
2.2 Métodos de síntesis de complejos ciclometalados	3
2.3 Complejos tipo pinza	7
2.4 El hierro en reacciones de ciclometalación	7
2.5 Actividad biológica de compuestos ciclometalados de hierro	20
3. Hipótesis	28
4. Objetivos	28
5. Resultados y Discusión	29
5.1 Síntesis de los precursores de ligante	29
5.2 Reactividad del precursor Hg(CNN)Cl con $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$	34
5.2.1 Reactividad del precursor BrCNCBr con $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$	42
5.2.2 Evaluación de la estabilidad de los complejos 1PF₆ y 3	49
5.2.3 Evaluación de la actividad biológica de 1PF₆ y 3	52
5.3 Reactividad del precursor BrCNN con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$	53
5.3.1 Síntesis de $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{tpy})]\text{PF}_6$ (6) a partir de 5	60
5.4 Reactividad de los precursores bzqBr y phpyBr con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$	61
5.4.1 Evaluación de la estabilidad de los complejos 7 – 10	76
5.4.2 Evaluación de la lipofilicidad de los complejos 7 – 10	79
5.4.3 Evaluación de la actividad biológica de complejos 7 – 10	80
6. Conclusiones	85
7. Parte Experimental	86
7.1 Materiales y métodos	86
7.2 Síntesis de los precursores de ligante	89
7.3 Síntesis de compuestos a partir de $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$	93
7.4 Síntesis de complejos a partir de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$	96
7.5 Intento de síntesis de 7 mediante reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$	100

8. Referencias	101
9. Anexo	109
10. Presentación en congresos y artículo publicado	128

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
CDCl₃	Cloroformo deuterado
(CD₃)₂CO	Acetona deuterada
(CD₃)₂SO	Dimetilsulfóxido deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de Correlación)
DART	Direct Analysis in Real Time (Análisis Directo en Tiempo Real)
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por Electrospray)
FAB	Fast Atom Bombardment (Bombardeo Rápido de Átomos)
[Fe(CO)₅]	Pentacarbonilo de hierro
[Fe₂(CO)₉]	Nonacarbonilo de dihierro
[Fe₃(CO)₁₂]	Dodecacarbonilo de trihierro
HCNCH	2,6-difenilpiridina
HCNN	6-fenil-2,2'-bipiridina
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlación de Múltiples Enlaces Heteronucleares)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (Coherencia Cuántica Única Heteronuclear)
IR-ATR	Infrared Attenuated Total Reflectance (Reflectancia Total Atenuada en el Infrarrojo)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital Molecular No Ocupado Más Bajo)
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (Gráfico de Elipsoides Térmicos de Oak Ridge)
PBS	Phosphate-Buffered Saline (Solución Salina Amortiguada con Fosfato)

1. Introducción

En la literatura existen pocos ejemplos de compuestos ciclometalados de hierro con ligantes polipiridínicos y se han estudiado muy poco en comparación con sus análogos de rutenio y osmio. Esto se debe a varias razones, entre ellas, que el hierro puede adoptar múltiples geometrías, estados de oxidación y de espín, por lo que los complejos de hierro suelen ser bastante reactivos y diversos en su reactividad [1]. Además, en comparación con otros metales del grupo 8, es difícil diseñar protocolos eficientes para la síntesis de este tipo de complejos, debido a que el hierro en sus estados de oxidación más comunes (II y III) tiene baja tendencia para participar en reacciones de activación C-H directa [2a, 3] y a la baja estabilidad del enlace Fe-C incluso cuando se estabiliza mediante quelatos multidentados [4, 5].

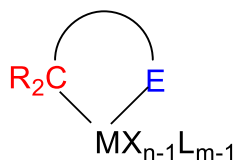
No obstante, en los últimos años se ha observado un número creciente de publicaciones sobre compuestos ciclometalados de hierro que presentan actividad catalítica, biológica o luminiscente [6-8]. Esto se debe a que el hierro, sus óxidos y muchas de sus sales se pueden obtener con mayor facilidad que los metales preciosos (Pd, Pt, Ru, Os, Au) debido a su abundancia en la corteza terrestre y por ello también suelen ser más económicos [9]. Otra razón es que el hierro es un metal esencial y participa en varios procesos biológicos por lo tanto se puede esperar una menor toxicidad hacia tejidos sanos [10, 11], de hecho hoy en día las autoridades reguladoras consideran que el hierro es un metal de “mínimos problemas de seguridad” ya que 1,300 ppm de hierro residual, se considera aceptable en los medicamentos [12] en comparación con las ≤ 10 ppm prescritas para la mayoría de los metales de transición [13].

A continuación, se mencionan los mecanismos de reacción básicos para la obtención de complejos ciclometalados, también se discutirán algunos procedimientos de síntesis de complejos ciclometalados de hierro partiendo de diferentes precursores metálicos. Por último, se resumirán las aplicaciones biológicas, de este tipo de complejos.

2. Antecedentes

2.1 Definición de complejo ciclometalado

Un complejo ciclometalado o metalociclo-*C,E*, es aquel compuesto que presenta un ciclo (generalmente de cinco miembros) conformado por un enlace *sigma* metal-carbono (σ M-C) y un enlace entre un átomo electrodonador (N, O, P, S) y un metal [2a].

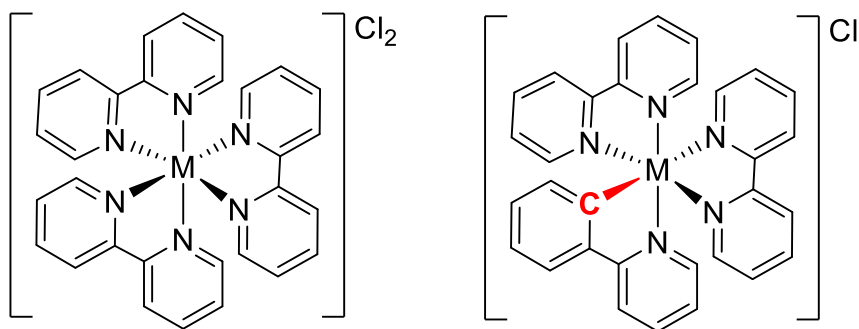


R_2C = alquilo, arilo, alquenilo

E = N, O, P, S. Átomo electrodonador

Esquema 1. Definición de un complejo ciclometalado o metalociclo-*C,E*.

La rigidez del enlace σ M-C brinda una mayor estabilidad a los complejos ciclometalados en comparación con los complejos piridínicos análogos (Esquema 2), confiriéndoles nuevas propiedades físicas y químicas, que hacen que este tipo de complejos tengan aplicaciones catalíticas, fotoquímicas y biomédicas [2b-2d].

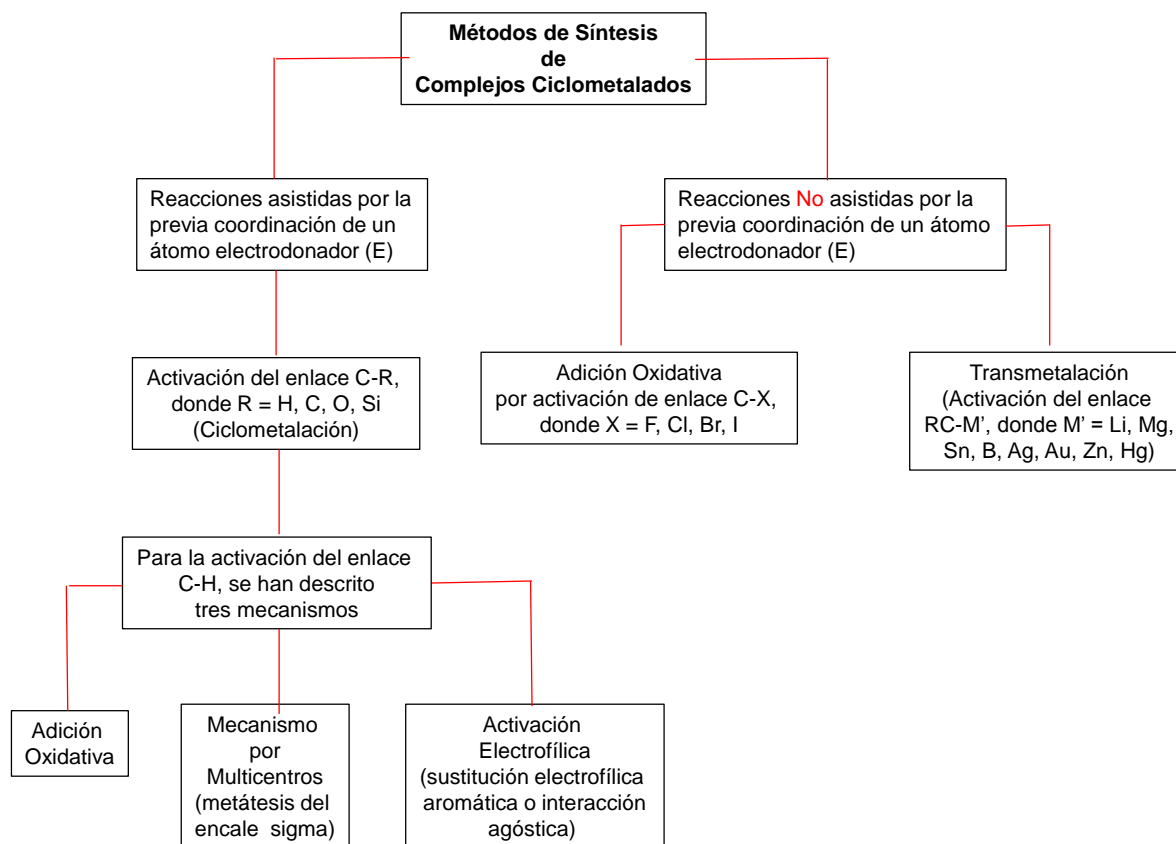


Esquema 2. Ejemplo de un complejo ciclometalado (derecha) y de su análogo complejo piridínico (izquierda). M = Metal de transición.

Se han aislado complejos ciclometalados con los grupos 6, 7, 8, 9 y 10 de la tabla periódica, siendo los metales de configuraciones electrónicas d^6 (Mn^I , Ru^{II} , Os^{II} , Rh^{III}) y d^8 (Co^I , Rh^I , Ir^I , Ni^{II} , Pd^{II} , Pt^{II}) los más empleados[2a-2d].

2.2 Métodos de síntesis de complejos ciclometalados

Los métodos de síntesis más comunes para la obtención de complejos ciclometalados se resumen en el Esquema 3 [2a, 2e]. A continuación, se darán más detalles sobre cada uno de ellos.

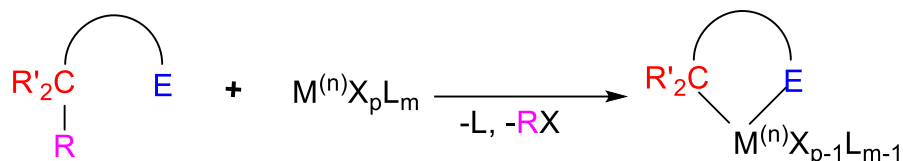


Esquema 3. Métodos de síntesis de complejos ciclometalados.

Activación del enlace C-R, R = H, C, O, Si (Ciclometalación)

Este método también se conoce como ciclometalación. La mayor parte de estas reacciones, ocurre mediante la activación de enlaces C-H. Sin embargo, también se conocen ejemplos de activación de enlaces C-C, C-O y C-Si [2a].

Este método consiste en dos pasos (Esquema 4), el primero es la coordinación del átomo electrodonador (E) hacia el metal y el segundo es la activación intramolecular del enlace C-R con la cual se cierra el metalociclo-C,E [2e].



$\text{R}'_2\text{C}$ = alquilo, arilo, alqueno

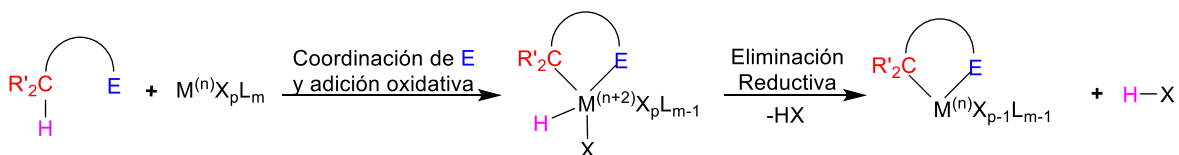
E = N, O, P, S. Átomo electrodonador

R = H, C, O, Si. Activación de enlace C-R

Esquema 4. Síntesis de complejos ciclometalados mediante activación del enlace C-R, R = H, C, O, Si.

La coordinación del átomo electrodonador modifica la densidad electrónica del centro metálico, y brinda restricciones estéricas que facilitan la activación del enlace C-R. Se han descrito tres formas de activación del enlace C-H [2a, 2e, 2f].

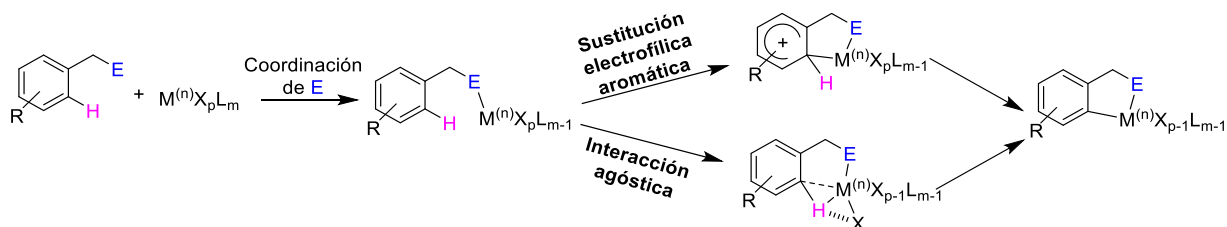
Mediante adición oxidativa se usan metales con bajo estado de oxidación (ya que el metal actúa como nucleófilo) y con sitios de coordinación vacantes. Mediante esta vía el metal aumenta su estado de oxidación y número de coordinación en dos unidades formando un intermediario hidruro (Esquema 5). El producto puede sufrir posteriormente una eliminación reductiva.



Esquema 5. Activación C-H mediante adición oxidativa.

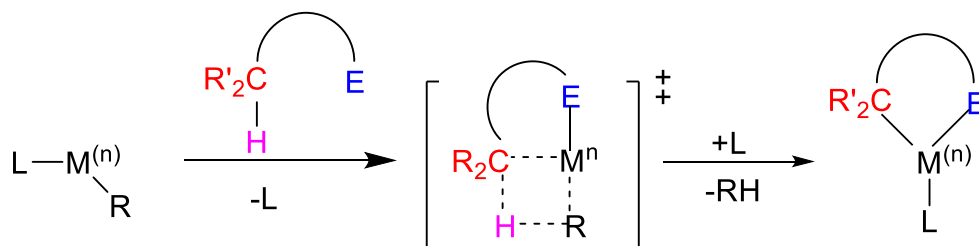
Una segunda vía es la activación electrofílica, que generalmente se observa en metales de transición con baja densidad electrónica. El estado de oxidación del centro metálico no se modifica durante la reacción. Esta vía puede ocurrir a través de dos mecanismos: sustitución electrofílica aromática e interacción agóstica. En la sustitución electrofílica aromática, el metal ataca electrofílicamente al anillo aromático, formando un intermediario metal-arenio. Posteriormente, la pérdida de un protón conduce a la formación del complejo ciclometalado (Esquema 6). Por otro lado, en la interacción agóstica, se forma un intermediario de seis miembros

en el cual el metal interactúa con un enlace C-H (interacción agóstica). Luego, este intermediario experimenta una desprotonación, dando lugar al complejo ciclometalado (Esquema 6).



Esquema 6. Activación C-H mediante activación electrofílica.

Una tercera vía de activación del enlace C-H es el mecanismo por multicentros también llamado metátesis del enlace sigma. Esta vía, generalmente se observa en metales de transición temprana deficientes en densidad electrónica o en complejos con carbonilo como ligante. Este mecanismo ocurre a través de un estado de transición de cuatro miembros (Esquema 7) mediante el cual la reacción procede [2f].



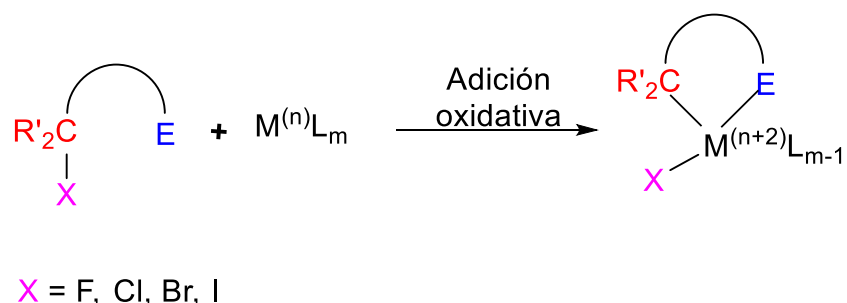
R= Alquilo, Hidrógeno

Esquema 7. Activación C-H mediante mecanismo por multicentros.

Adición oxidativa por activación del enlace C-X

Aunque con este tipo de reacción también se obtienen complejos ciclometalados, los procesos de formación de enlaces metal-carbono no son asistidos por la coordinación previa de un átomo electrodonador E, por lo tanto no se considera una reacción de ciclometalación según la definición establecida [2a]. Esta vía involucra la activación de enlaces C-X, donde X = F, Cl, Br, I (Esquema 8). Se

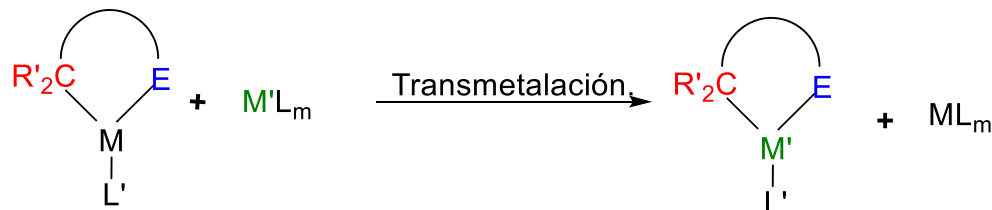
usan metales con bajo estado de oxidación y/o neutros y que tengan sitios de coordinación vacantes. Esto se debe a que en éste mecanismo el estado de oxidación y el número de coordinación del metal aumenta en dos unidades. Se puede partir de un complejo de 16 electrones para llegar a uno de 18 electrones, o si se parte de este último debe generarse durante la reacción un sitio de coordinación vacante por la pérdida de un ligante [6, 14a, 14b].



Esquema 8. Síntesis de complejos ciclometalados, mediante adición oxidativa por activación del enlace C-X, X = F, Cl, Br, I.

Transmetalación

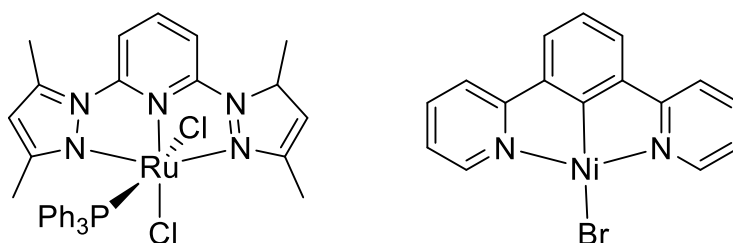
Mediante este tipo de reacción, los procesos de formación de enlaces metal-carbono tampoco son asistidos por la coordinación previa de un átomo electrodonador E. Este mecanismo consiste en la activación de un enlace C-M donde M = Li, Mg, Sn, B, Ag, Au, Zn y Hg. Se sustituye el metal de un compuesto ciclometalado por otro metal. La reacción es termodinámicamente favorecida de izquierda a derecha (Esquema 9) si la electronegatividad de M' es mayor que la de M [14a,15].



Esquema 9. Síntesis de complejos ciclometalados, mediante transmetalación.

2.3 Complejos tipo pinza

Los complejos tipo pinza están formados por ligantes pinza que son precursores tridentados que por lo general se coordinan al centro metálico en una conformación meridional. El ligante pinza confiere estabilidad al complejo por el efecto quelato, y la modificación de los parámetros en el ligante permite realizar ajustes sutiles en las propiedades electrónicas y estéricas del complejo. Cuando un complejo pinza presenta uno o varios metalociclos-*C,E*, se tiene un complejo ciclometalado (Esquema 10). Los complejos pinza más comunes son aquellos que contienen un anillo central tipo arilo o piridina. Dependiendo de los ligantes pinza coordinados al centro metálico, podemos tener complejos pinza tipo NCN, CNN, CNC, CNS, NNN, PCP, SCS, SNS, entre otros. Los complejos pinza tienen una amplia variedad de aplicaciones, fotofísicas, catalíticas y biomédicas [16a-16c].



Esquema 10. Ejemplos de complejos tipo pinza. Izquierda complejo tipo pinza NNN de rutenio [16d]. Derecha, complejo ciclometalado tipo pinza NCN de níquel [16e].

2.4 El hierro en reacciones de ciclometalación

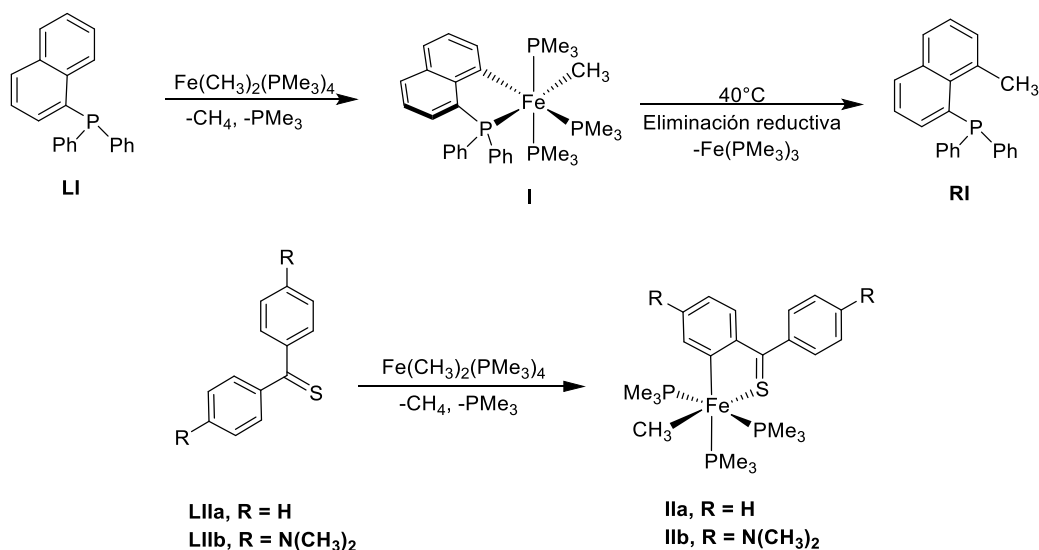
A continuación se detallan algunos procedimientos de síntesis de complejos ciclometalados de hierro reportados en la literatura partiendo de diferentes precursores metálicos.

Usando el precursor $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$

Por lo general, cuando se usa el precursor de hierro(II) $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$, se forman complejos ciclometalados mediante activación C-H por metátesis del enlace sigma, impulsada por la formación de metano. Las reacciones se llevan a cabo a bajas temperaturas (-70 °C) debido a que el precursor de hierro es

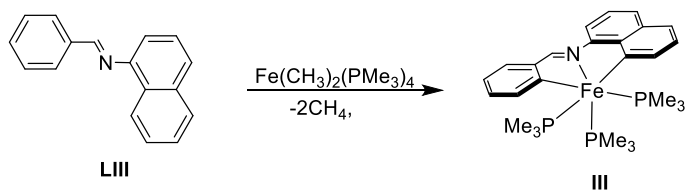
altamente reactivo. Los disolventes más usados son pentano, éter etílico y tetrahidrofurano. Los rendimientos son buenos, oscilan alrededor de un 70 % [17-20].

En el año 2008, Klein y colaboradores reportaron la formación de los complejos **I**, **Ila** y **Ilb**, (Esquema 11) [17,18], los cuales se aislaron mediante una activación directa C(sp²)-H entre los precursores **LI**, **LIIa** y **LIIb** con [Fe(CH₃)₂(PMe₃)₄]. El complejo **I** es térmicamente inestable ya que mediante una eliminación reductiva se forma el producto **RI**.



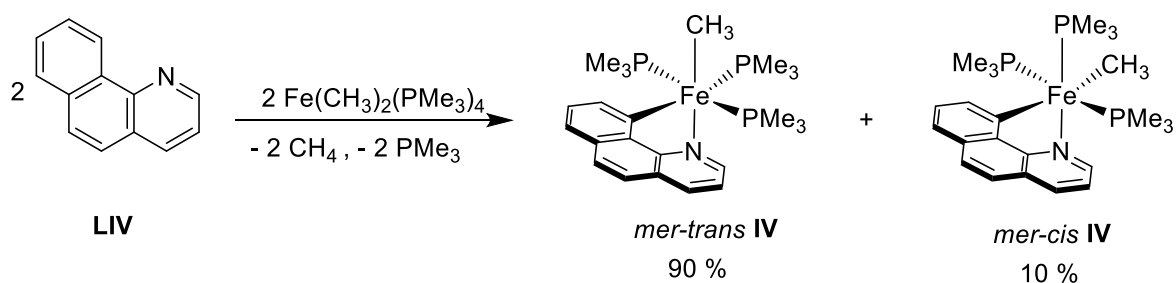
Esquema 11. Síntesis de los complejos **I**, **Ila** y **Ilb** mediante activación directa C(sp²)-H [17,18].

También se ha observado una doble activación C(sp²)-H entre **LIII** (Esquema 12) [19] y el precursor [Fe(CH₃)₂(PMe₃)₄]. En este caso, se aisló el complejo *bis*-ciclometalado **III** y no se reporta la formación de subproductos por eliminación reductiva.



Esquema 12. Síntesis del complejo *bis*-ciclometalado **III** mediante doble activación C(sp²)-H [19].

Más recientemente, también mediante una activación C-H entre el precursor 7,8-benzoquinolina (**LIV**) y $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$, se logró aislar el complejo ciclometalado **IV** (Esquema 13) [20], como una mezcla de isómeros *mer-trans/cis*, de los cuales el isómero cinéticamente más favorecido es el *mer-trans*. Ambos isómeros son inestables.

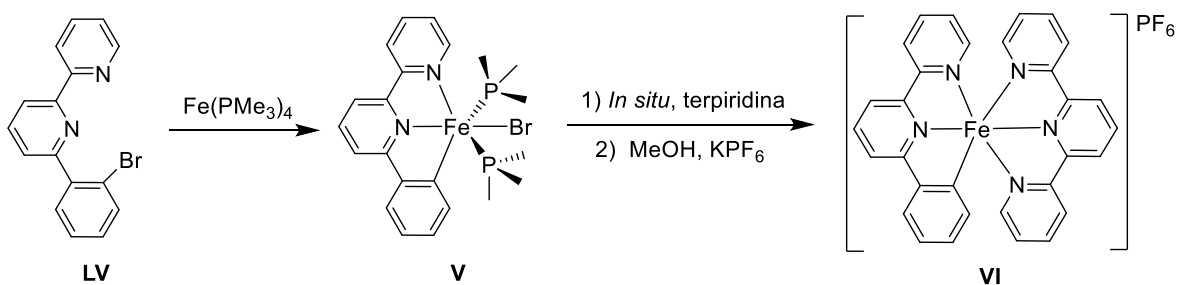


Esquema 13. Síntesis del complejo **IV** mediante activación $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ [20].

Usando el precursor $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$

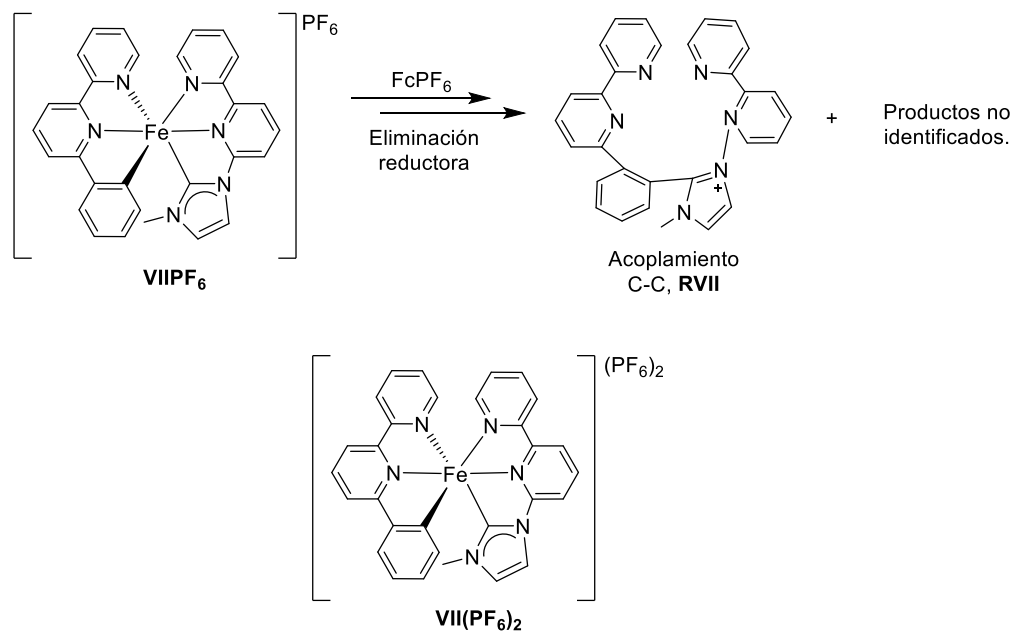
Otra materia prima de hierro con trimetilfosfinas usada para la síntesis de complejos ciclometalados de hierro, es el precursor $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$, donde el estado de oxidación del hierro es (0). Por lo general con este precursor, se llevan a cabo reacciones de adición oxidativa con precursores halogenados. Este precursor es tan reactivo como el $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$ por lo cual, las reacciones de adición oxidativa también se llevan a cabo a bajas temperaturas (-70°C). Los disolventes más usados en la síntesis con este precursor son tetrahidrofurano y benceno. Los rendimientos oscilan alrededor de un 20 %.

En el año 2019, fue aislado el complejo **V** (Esquema 14) [21], que contiene un ligante pinza de tipo CNN ciclometalado. Este compuesto fue sintetizado, mediante una reacción de adición oxidativa entre el precursor pinza BrCNN (6-(2-bromofenil)-2,2'-bipiridina) (**LV**) y $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$. El complejo **V** se oxida fácilmente y debido a su inestabilidad, la reacción para obtener el complejo **VI** (mediante una sustitución con terpiridina), se realizó *in situ*.



Esquema 14. Síntesis del complejo **V** mediante adición oxidativa y del complejo **VI** mediante sustitución de ligante [21].

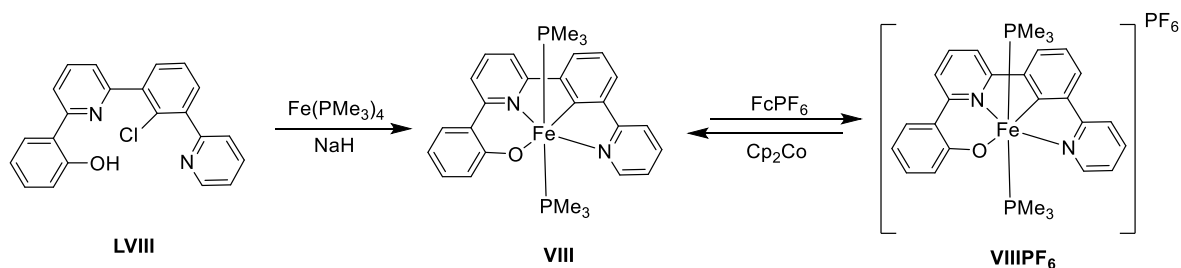
Más tarde en el año 2020, mediante el mismo procedimiento de síntesis, se reportó una serie de complejos ciclotalados oligopiridinicos con ligantes pinza de tipo CNN [4]. Al oxidar uno de los complejos reportados en este artículo con hexafluoro fosfato de ferricinio ($[\text{FcPF}_6]$) (Esquema 15), se formó el producto **RVII**, en el cual hubo un acoplamiento C-C posiblemente mediante una eliminación reductiva mediada por el centro metálico de Fe(III) en **VII(PF₆)₂**.



Esquema 15. Oxidación del complejo **VI** con FcPF_6 y formación del producto **RVII** mediante acoplamiento C-C [4].

Más recientemente, se reportó la síntesis del complejo ciclotalado **VIII** (Esquema 16) [22], el cual se aisló mediante una reacción de adición oxidativa

entre el precursor tetradentado 2-(6-(2-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridin-2-il)fenol (LVIII) y $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$. Además, se añadió NaH para desprotonar el anillo fenólico del ligante. El complejo VIII se puede oxidar fácilmente con $[\text{FcPF}_6]$ para formar el complejo VIII PF_6 y a la vez se puede reducir nuevamente con cobaltoceno $[\text{Cp}_2\text{Co}]$.



Esquema 16. Síntesis del complejo VIII mediante adición oxidativa [22].

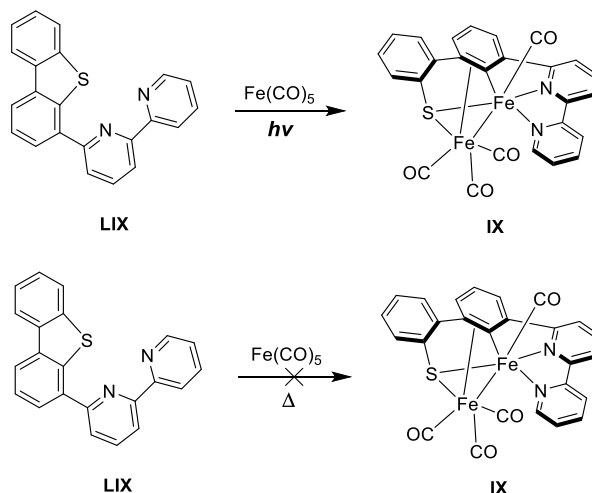
En la síntesis de los precursores de hierro $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$ y $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$, se utiliza trimetilfosfina, un compuesto altamente tóxico, volátil y pirofórico, lo que dificulta su manipulación. Además, estos precursores son bastante reactivos [23]. Por lo tanto, una vez sintetizados, se deben emplear lo más pronto posible. Debido a estas dificultades, el uso de estas materias primas no se ha generalizado para la síntesis de complejos ciclometalados. Actualmente, se sigue investigando el uso de otros precursores de hierro más manejables y accesibles.

Usando el precursor $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$

El precursor carbonílico de Fe(0), $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, es un líquido aceitoso que se descompone al exponerse a la luz, es inflamable y tóxico [24]. Sin embargo, este compuesto es comercialmente disponible y es estable en condiciones ambientales, a diferencia de los precursores $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$ y $[\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4]$. Para la obtención de complejos ciclometalados de hierro con este precursor, se han reportado reacciones fotoquímicas con precursores azufrados o bromados. A continuación profundizaremos en este punto.

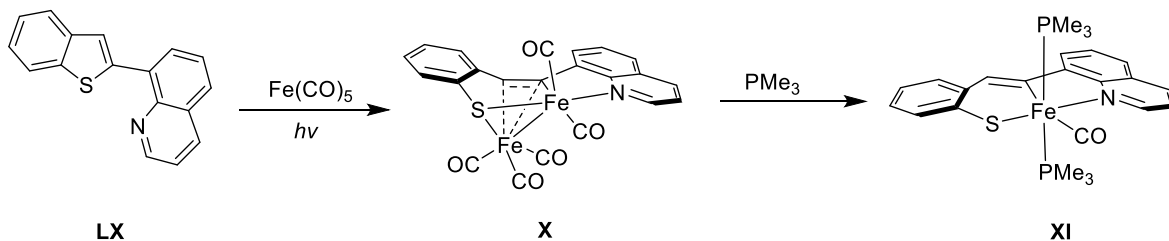
En el año 2011, se reportó la síntesis del complejo bimetalico IX (Esquema 17) [25], el cual se obtuvo mediante una fotoreacción química entre el precursor

azufrado (**LIX**) y $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$. Con la misma reacción, pero térmica, no se obtuvo el complejo **IX**. El producto ciclometalado, se aisló con un rendimiento moderado (25 %) y se formó mediante la escisión de un enlace C-S sobre **LIX**.



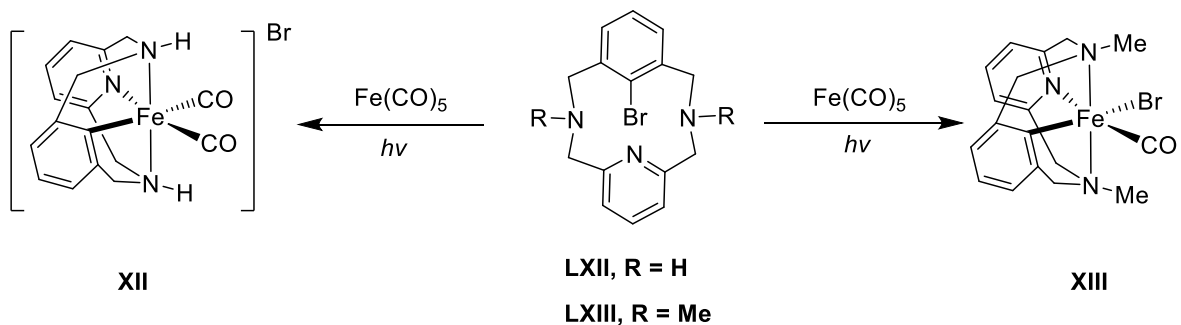
Esquema 17. Síntesis del complejo bimetalico **IX** mediante una reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ (arriba) y mediante una reacción térmica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ (abajo) [25].

Mediante el mismo método sintético, en el año 2020, se reportó la síntesis en buen rendimiento (73 %) del complejo bimetalico **X** (Esquema 18) [26]. Finalmente con la reacción entre un equivalente del complejo **X** y un exceso de PMe_3 (9 equivalentes), en reflujo de tolueno durante 24 horas, se obtiene el complejo monometálico **XI** con un rendimiento del 88 %.



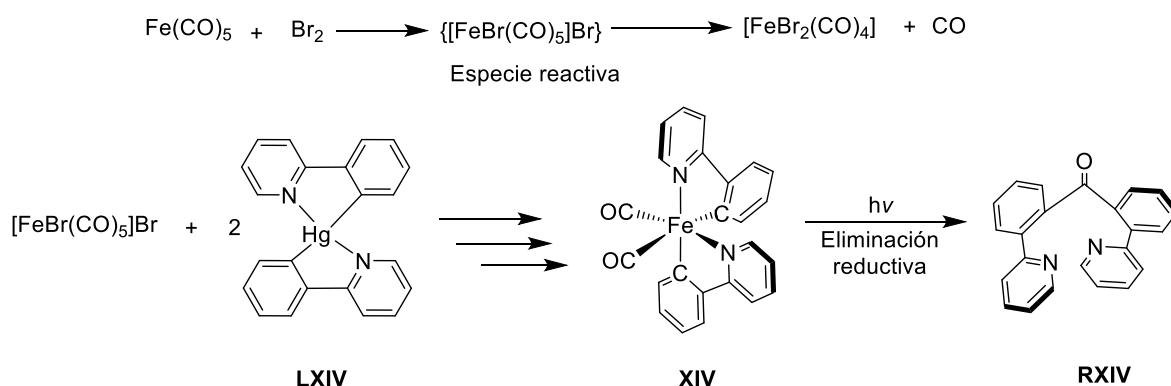
Esquema 18. Síntesis del complejo bimetalico **X** mediante una reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ [26].

También, se ha reportado la síntesis de los complejos ciclometalados **XII** y **XIII** (Esquema 19) [27], a través de una adición oxidativa mediada por una fotoreacción entre el correspondiente precursor bromado (**LXII** y **LXIII**) y $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$. El complejo neutro **XIII** se aisló con un rendimiento del 67 %, mientras que el complejo catiónico **XII** se aisló con un rendimiento del 63 %.



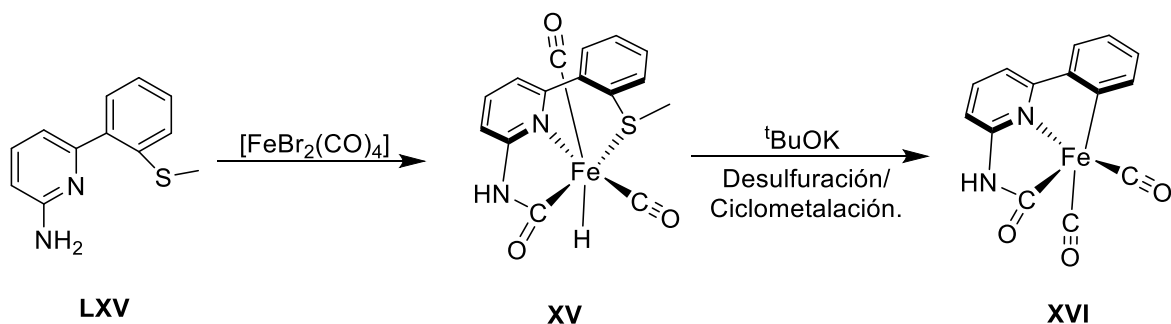
Esquema 19. Síntesis de los complejos **XII** y **XIII** mediante adición oxidativa con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ [27].

En el año 2020, nuestro equipo de trabajo, reportó la síntesis del complejo *bis*-ciclometalado **XIV** (Esquema 20) [28]. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de CO, en tetrahidrofurano a baja temperatura (-78 °C) con el fin de favorecer la formación de la especie $[\text{FeBr}(\text{CO})_5]\text{Br}$, la cual al ser más electrofílica que las especies $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ ó $[\text{FeBr}_2(\text{CO})_4]$ reacciona con el precursor mercurado (**LXIV**) por medio de una transmetalación para producir el complejo **XIV** con un rendimiento moderado (62 %) debido al tiempo de vida corto de la especie $[\text{FeBr}(\text{CO})_5]\text{Br}$. Cuando el complejo **XIV** se irradia con luz visible, se produce el producto **RXIV** mediante la inserción de CO en el enlace Fe-C de la fracción ciclometalada.



Esquema 20. Síntesis del complejo *bis*-ciclometalado **XIV** por transmetalación [28].

También, se han estudiado reacciones de ciclometalación por desulfuración [29]. El complejo **XV** (Esquema 21) se obtiene mediante la reacción entre **LXV** y el precursor de hierro $[\text{FeBr}_2(\text{CO})_4]$ (sintetizado a partir de $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$). Posteriormente cuando el complejo **XV** reacciona con *ter*-butóxido de potasio, se produce el complejo ciclometalado **XVI** mediante una desulfuración.



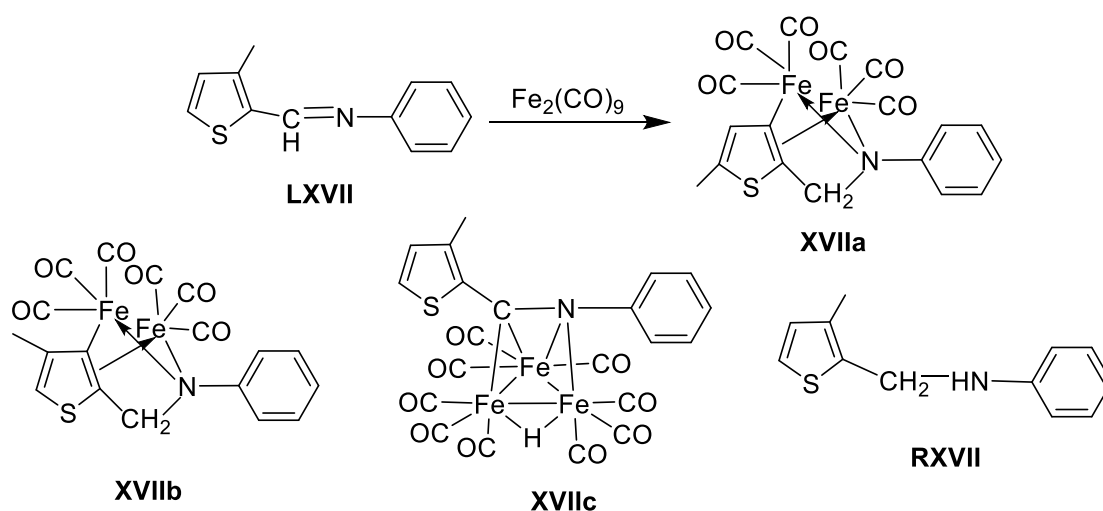
Esquema 21. Síntesis del complejo ciclometalado **XVI** mediante una desulfuración [29].

Existen otros precursores carbonílicos de hierro(0) como son el $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y el $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ con los cuales también se pueden obtener complejos ciclometalados. A continuación se mostrarán algunos ejemplos con estos precursores.

Usando el precursor $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$

El $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ es una fuente de Fe(0) más reactiva que $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ y menos peligrosa de manejar, ya que no es volátil. Este sólido de color dorado es prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes. El $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ no es pirofórico, pero debe almacenarse en atmósfera de CO ó N_2 , ya que si se empieza a descomponer se forman compuestos pirofóricos [30]. Este precursor es comercialmente disponible. Con este precursor se pueden obtener complejos ciclometalados de hierro mediante la activación directa $\text{Csp}^2\text{-H}$ con bases de Schiff y mediante adición oxidativa con precursores halogenados. A continuación, se darán más detalles.

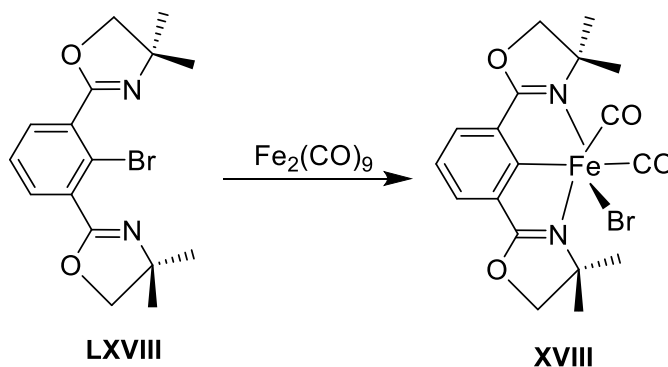
El $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ activa enlaces $\text{Csp}^2\text{-H}$ en gran variedad de heterociclos de bases de Schiff y aunque por lo general se forman varios enlaces, el enlace bimetalico Fe-Fe se conserva en el complejo ciclometalado. Por ejemplo, cuando el precursor $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ reacciona con *N*-(3-metil-2-tienilmetilideno)anilina (**LXVII**) se forman cuatro productos (Esquema 22) [31]. Los isómeros **XVIIa** y **XVIIb** son compuestos bimetalicos ciclometalados en los que el grupo metilo ha migrado del carbono β del anillo tienilo en **LXVII** al carbono β' y α' respectivamente. El complejo **XVIIc** es un clúster de hierro con un átomo de hidrógeno puente entre dos hierros. El producto **RXVII** es un compuesto orgánico en el cual **LXVII** se hidrogenó. Los isómeros **XVIIa** y **XVIIb** no se lograron separar, pero cuando la reacción se efectuó a 5 °C se obtuvo sólo el compuesto **XVIIb** con un rendimiento bajo (12 %). Si la reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a 50 °C entonces el rendimiento de los isómeros **XVIIa** y **XVIIb** (15 %) disminuye.



Esquema 22. Productos reportados cuando una base de schiff (**LXVII**) reacciona con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ [31].

Con el $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, también se pueden obtener compuestos ciclometalados mediante adición oxidativa con precursores halogenados.

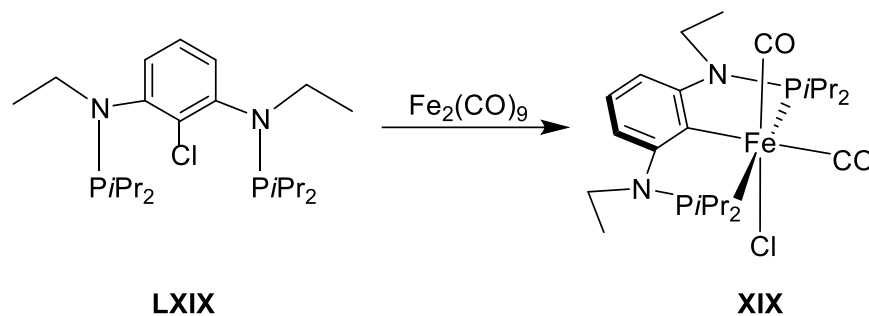
En el 2010 se reportó la síntesis del complejo pinza ciclometalado **XVIII** (Esquema 23) [6], mediante una reacción de adición oxidativa entre el precursor bromado **LXVIII** y $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$. El rendimiento del complejo **XVIII** usando $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ es del 52 %, usando $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ es del 5 % y usando $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ no se obtiene el complejo.



Esquema 23. Síntesis del complejo **XVIII** mediante adición oxidativa con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ [6].

El complejo pinza **XIX** (Esquema 24) [32], que contiene un ligante pinza PCP ciclometalado, puede obtenerse con un rendimiento moderado (47 %) mediante

una reacción de adición oxidativa entre el precursor pinza PCP clorado (**LXIX**) y $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$.

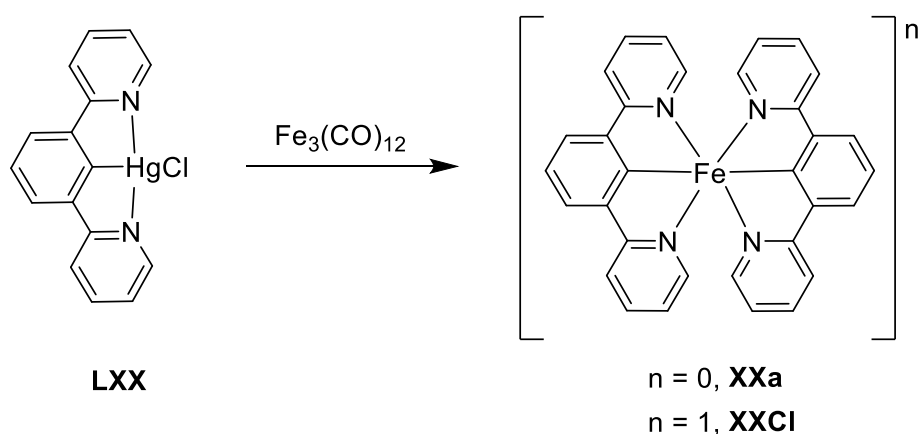


Esquema 24. Síntesis del complejo pinza **XIX** mediante adición oxidativa con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ [32].

Usando el precursor $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$

El $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ es un sólido de color verde oscuro, soluble en disolventes orgánicos no polares [33]. Este precursor es comercialmente disponible.

En el año 2017, nuestro equipo de trabajo reportó la síntesis del complejo *bis*-pinza NCN **XX**, (Esquema 25) [7], el cual se sintetizó mediante una reacción de transmetalación entre el precursor mercurado **LXX** y el precursor carbonílico $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$. El complejo de Fe(II) (**XXa**) se aisló con un rendimiento del 7 %, mientras que el complejo de Fe(III) (**XXCI**), se aisló con un rendimiento del 35 %.

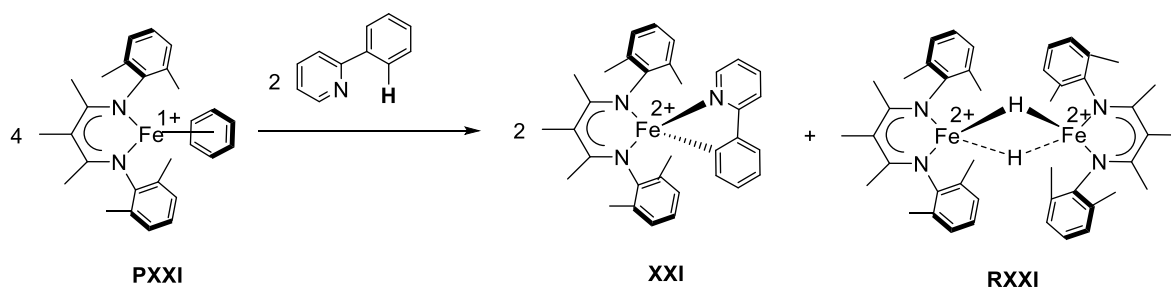


Esquema 25. Síntesis de los complejos **XXa** y **XXb** mediante transmetalación con el precursor $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ [7].

Usando otros precursores de hierro

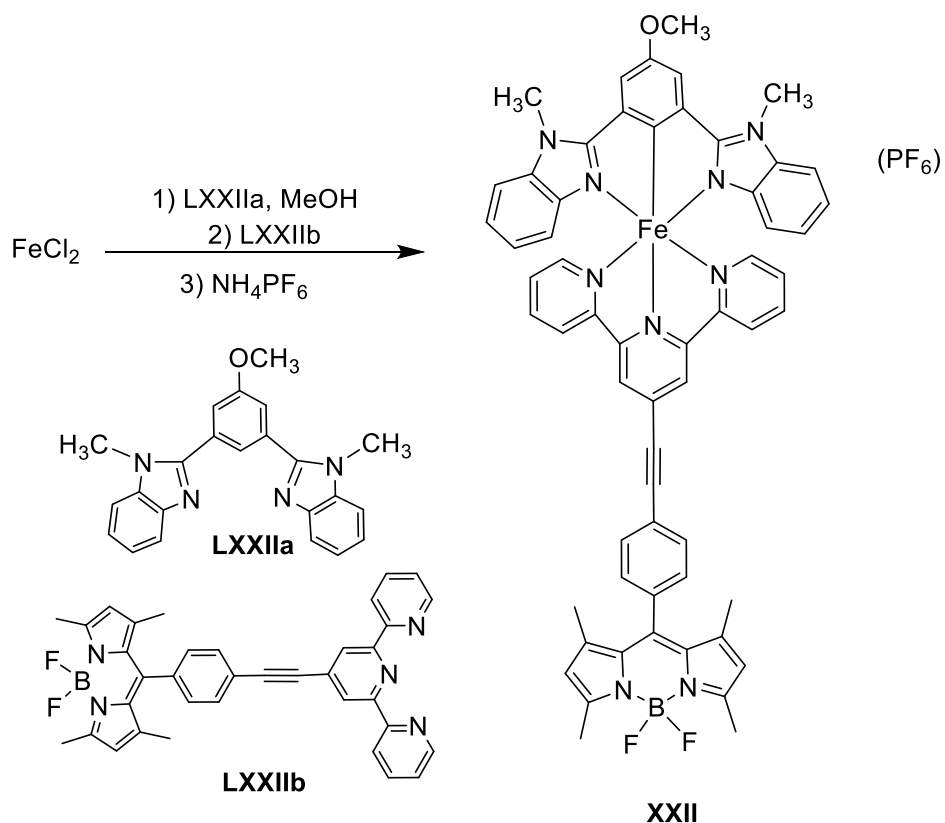
A continuación, se enlistan otros complejos ciclometalados de hierro que han sido obtenidos mediante otros precursores de hierro como por ejemplo FeCl_2 o $\text{Fe}(\text{OTf})_2$.

En el 2017, se reportó la síntesis del complejo ciclometalado **XXI** (Esquema 26) [34], mediante una reacción redox entre 2-fenilpiridina y el precursor (**PXXI**). Como un subproducto de esta reacción, se obtuvo el complejo hidruro **RXXI**.



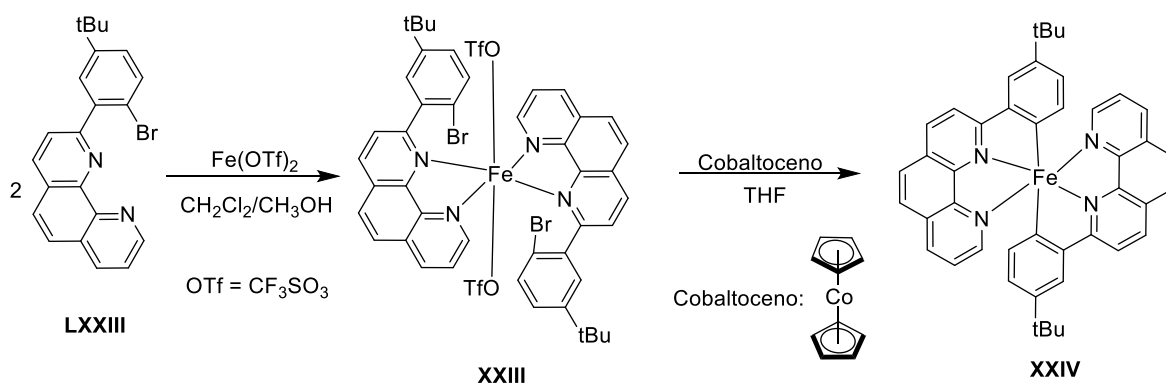
Esquema 26. Reacción redox para la obtención del complejo ciclometalado **XXI** [34].

La reacción entre **LXXIIa** y el precursor FeCl_2 , y la posterior adición “*in situ*” de **LXXIIb**, genera el complejo pinza ciclometalado **XXII** (Esquema 27) con un rendimiento del 65 % [35].



Esquema 27. Síntesis del complejo pinza ciclometalado **XXII** a partir de FeCl_2 [35].

Más recientemente, se aisló el complejo *bis*-pinza CNN **XXIV** (Esquema 28) [8]. Como primer paso se llevó a cabo la reacción de complejación entre **LXXIII** y el precursor $\text{Fe}(\text{OTf})_2$, para obtener el complejo de coordinación **XXIII** con un rendimiento del 78 %. Posteriormente, un equivalente del complejo **XXIII** reacciona con cuatro equivalentes de cobaltoceno para formar el complejo ciclometalado **XXIV** con un rendimiento del 82 %. El complejo **XXIII** es susceptible a una reducción centrada en la fenantrolina con cobaltoceno, la transferencia de electrones intraligante {fen- π^* }-a-{Br-fenil- π^* } y la eliminación irreversible del bromuro, genera un radical fenilo el cual es atrapado por el hierro formando un enlace Fe-C de manera selectiva.



Esquema 28. Síntesis del complejo ciclometalado **XXIV** a partir del precursor $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ [8].

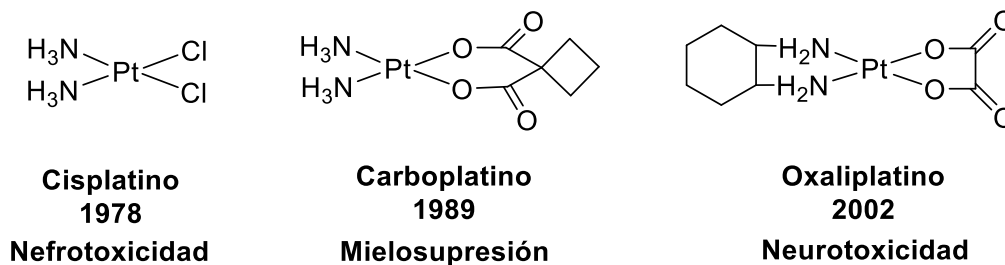
No existen métodos generales para la obtención de complejos ciclometalados de hierro con ligantes polipiridínicos, ya que en algunos casos la obtención de los precursores es complicada [$\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ y [$\text{Fe}(\text{CH}_3)_2(\text{PMe}_3)_4$], los procedimientos de síntesis no son extrapolables a otros sistemas, los rendimientos son bajos o se forman productos indeseados por eliminación reductiva. Por lo anterior es importante seguir diseñando nuevos y mejores procesos de síntesis para la obtención de complejos ciclometalados de hierro.

En el siguiente apartado se discutirán algunas aplicaciones de los complejos ciclometalados de hierro.

2.5 Actividad biológica de compuestos ciclometalados de hierro

Hoy en día los fármacos a base de platino son los compuestos inorgánicos más usados en quimioterapia [36]. Estos fármacos pueden enlazarse a péptidos y proteínas que contienen residuos de azufre de cisteína o metionina como el glutatión, pero su objetivo biológico más importante es el ADN nuclear [37]. Los modos de acción de estos fármacos involucran fuerte unión al ADN o la activación de la vía p53 (dependiente del daño del ADN) [38,39]. Aunque estos fármacos han tenido un gran impacto en la quimioterapia, desafortunadamente, los tumores pueden ser inherentemente resistentes a estos fármacos o pueden desarrollar resistencia con el tiempo. En el segundo caso, entonces se debe incrementar la dosis del fármaco para obtener el mismo efecto, pero el uso de los fármacos a

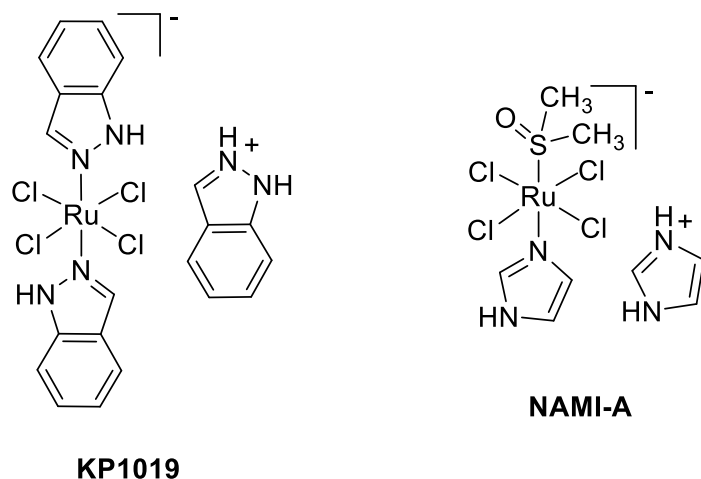
base de platino, está restringido por sus graves efectos secundarios que limitan la dosis [40].



Esquema 29. Algunos fármacos a base de platino usados en quimioterapia, fecha de su aprobación por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y su principal efecto secundario.

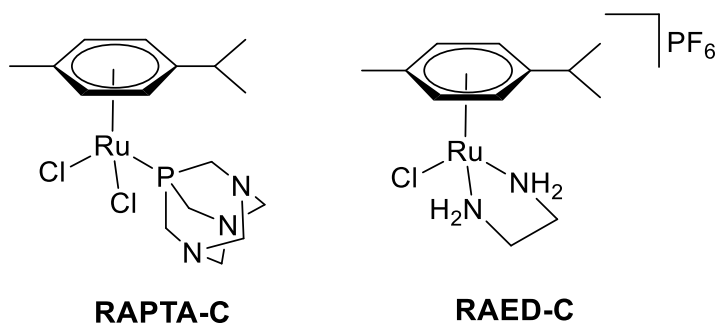
Por ello, la búsqueda de nuevos complejos que puedan sustituir a los fármacos a base de platino ha sido un campo de investigación muy activo en las últimas tres décadas [41]. Algunos de estos nuevos complejos presentan una elevada citotoxicidad a través de múltiples dianas terapéuticas, lo que indica modos de acción alternativos a los fármacos basados en platino [42-44], lo cual debería considerarse una ventaja, ya que, al dirigirse a varias moléculas y vías de señalización al mismo tiempo, será más difícil que el tumor desarrolle mecanismos de resistencia [45].

En particular, complejos con los metales del grupo 8 de la tabla periódica han presentado buena actividad como agentes anticancerosos y han mostrado actividad en tumores resistentes al cisplatino. Los complejos de coordinación más representativos con rutenio son el **KP1019** (Esquema 30) que induce la apoptosis a través de la vía mitocondrial y ha completado la fase 1 de su estudio clínico [46] y el **NAMI-A** (Esquema 30) que mostró una actividad selectiva contra las células metastásicas *in vivo*, pero debido a su eficacia limitada en la progresión de la enfermedad, los estudios clínicos se interrumpieron [47].



Esquema 30. Complejos de coordinación de rutenio con actividad anticancerosa.

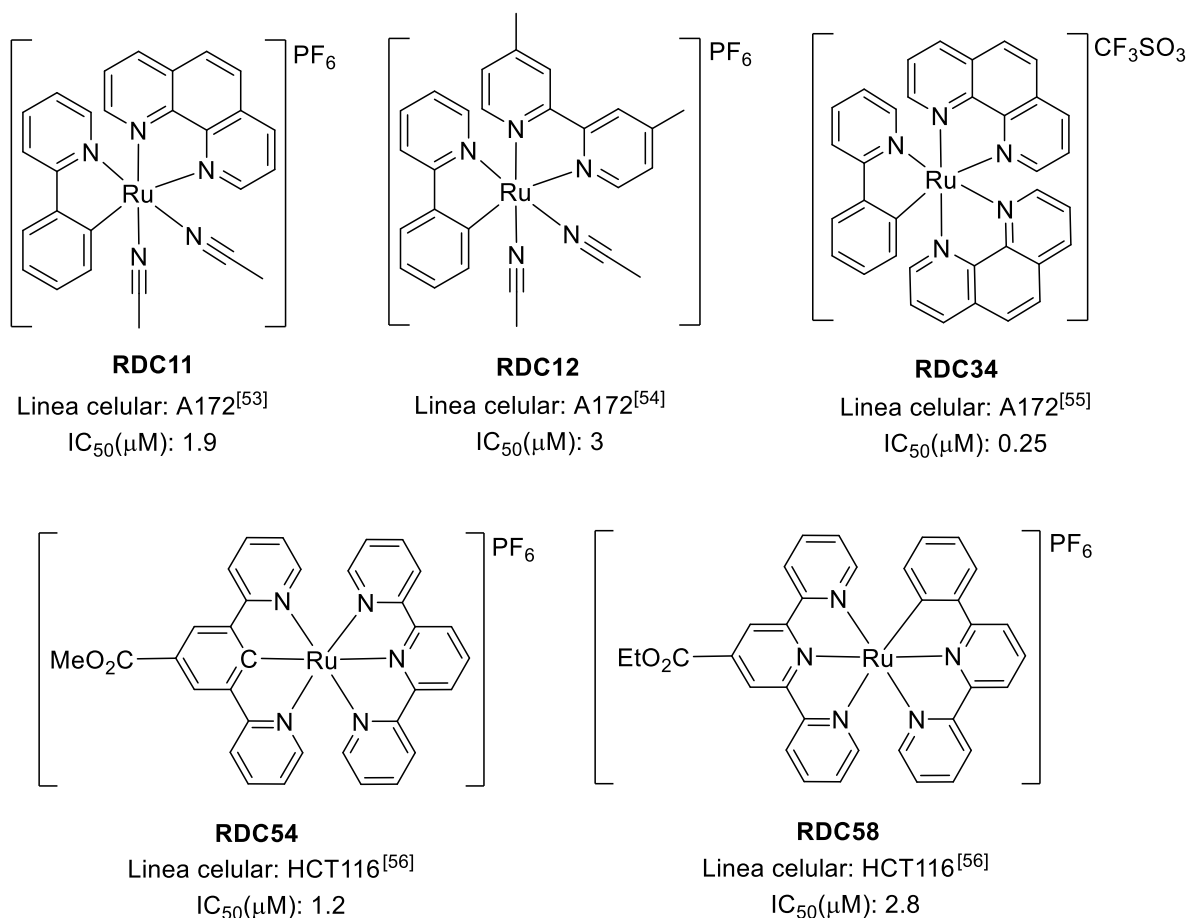
Por otro lado, estudios *in vivo* e *in vitro* de una serie de complejos organometálicos denominados **RAPTA**, han mostrado que no son citotóxicos hacia células sanas, pero sí lo son contra algunas células tumorales [48, 49]. Una segunda serie de complejos organometálicos denominados **RAED** muestran un mecanismo de acción similar al del cisplatino [50]. Los complejos organometálicos **RAPTA-C** y **RAED-C** (Esquema 31), han mostrado excelentes resultados en estudios *in vivo* [51, 52].



Esquema 31. Complejos organometálicos de rutenio con actividad anticancerosa.

Otra clase de complejos organometálicos de rutenio, que actualmente está recibiendo especial atención, debido a que su actividad biológica se ha relacionado con modos de acción no convencionales son los complejos

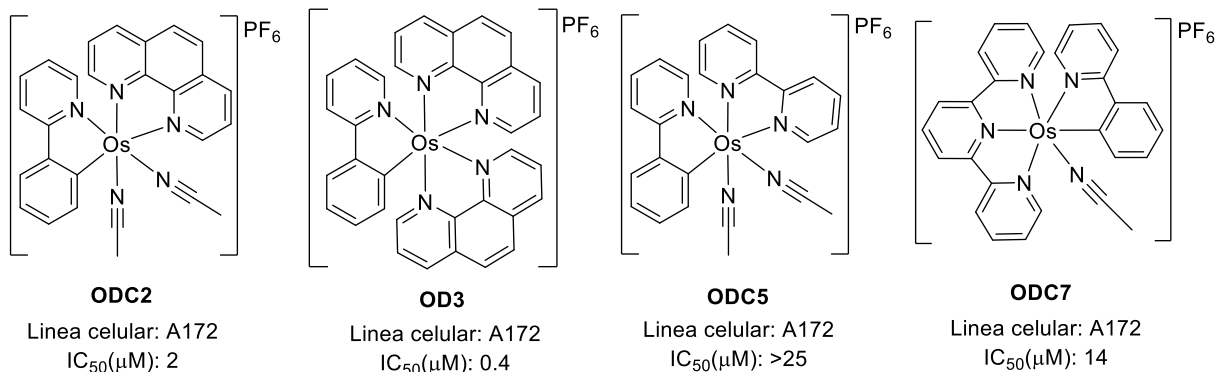
ciclometalados de rutenio conocidos como **RDC** (ruthenium-derived compounds) desarrollados por nuestro equipo de trabajo (Esquema 32) [45, 53-57].



Esquema 32. Complejos ciclometalados de rutenio **RDCs**, y su actividad citotóxica en diversas líneas celulares. A172: glioblastoma humano. HCT116: adenocarcinoma. Tiempo de incubación 48 h.

Por ejemplo, la familia de **RDCs** con el ligante 2-fenilpiridina ciclometalado, ha mostrado una elevada citotoxicidad e inducción de la vía del estrés del retículo endoplásmico, [45, 55, 58]. En particular el **RDC11** (Esquema 32) reduce el crecimiento tumoral *in vivo* con una menor toxicidad hacia tejidos sanos en comparación con el cisplatino [59, 60]. Además, otros estudios han demostrado que la citotoxicidad del **RDC11** y el **RDC34** está relacionada con su potencial redox Ru^{II}/Ru^{III} y la producción de especies reactivas de oxígeno [61].

Por otro lado, la familia complejos ciclometalados de osmio **ODCs** (osmium-derived compounds) (Esquema 33) ha mostrado una mejor actividad citotóxica que el cisplatino frente a diversas líneas cancerosas y estudios sobre el mecanismo molecular de estos complejos sugieren procesos independientes de apoptosis [62,63]. Además, estudios recientes han demostrado que las familias de complejos **RDCs** y **ODCs** superan varios mecanismos de resistencia de los fármacos a base de platino, sugiriendo nuevas alternativas terapéuticas [63,64].

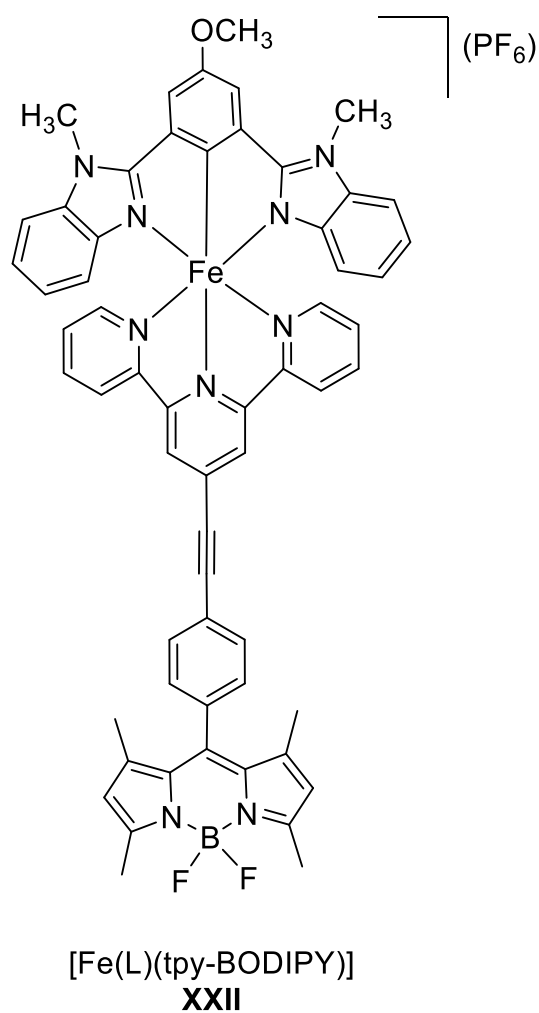


Esquema 33. Complejos ciclometalados de osmio **ODCs**, con ligantes polipiridínicos (ODCs) y su actividad citotóxica en la línea celular A172: glioblastoma humano. Tiempo de incubación 48 h [62].

Se ha puesto en evidencia que la presencia del enlace metal-carbono en los complejos ciclometalados con Os y Ru confiere propiedades únicas (potenciales redox bajos, estabilidad, rigidez) y permite tener una actividad biológica mucho más elevada que los complejos análogos con ligantes polipiridínicos [56, 65,66].

El diseño de nuevos complejos ciclometalados de hierro es de gran importancia ya que podrían proporcionar un nuevo arsenal de alternativas terapéuticas ya que, a diferencia del Ru y el Os, el Fe es un metal esencial y por lo tanto se puede esperar una menor toxicidad hacia los tejidos sanos [10,11]. Sin embargo, en comparación con el gran número de complejos ciclometalados de rutenio y osmio con actividad citotóxica reportados en la literatura, hay muy pocos estudios sobre la actividad antineoplásica de complejos ciclometalados de hierro [7, 28, 35].

En el primer ejemplo, el complejo pinza ciclometalado [Fe(L)(tpy-BODIPY)](XXII) donde HL = 5-metoxi-1,3-bis(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benceno, y tpy-BODIPY = 8-(4-fenil-4'-etnil-2,2':6',2''-terpiridina), (Esquema 34), es significativamente fotocitotóxico en células HeLa cuando se activa con luz visible (Tabla 1). Sin embargo, en la oscuridad la citotoxicidad del complejo es baja [35]. El mismo comportamiento se observó en la línea celular no cancerosa MRC-5.

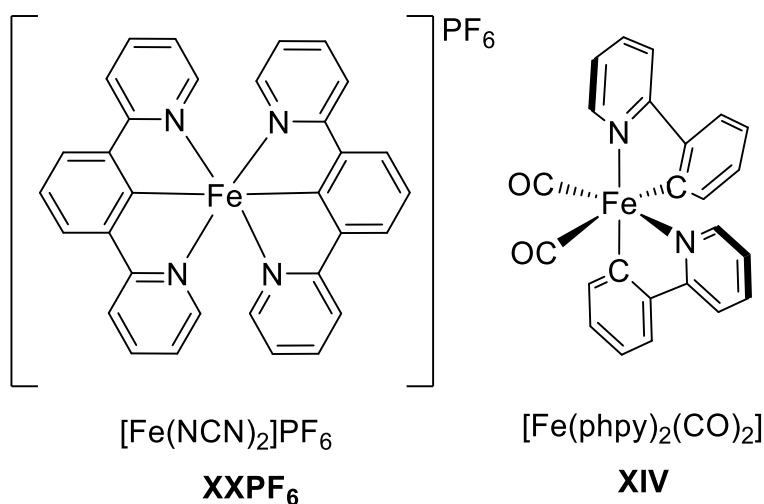


Esquema 34. Estructura química del complejo ciclometalado [Fe(L)(tpy-BODIPY)] [35].

Tabla 1. Estudio citotóxico de $[\text{Fe}(\text{L})(\text{tpy-BODIPY})]$ y cisplatino en la oscuridad y la luz. Tiempo de incubación 24 h. Irradiación con luz a 500 nm. HeLa: carcinoma epitelial de cuello uterino. MRC-5: células humanas diploides no cancerosas [35].

Complejo	$[\text{Fe}(\text{L})(\text{tpy-BODIPY})]$	Cisplatino
Línea celular	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
HeLa (oscuridad)	73.2	9.2
HeLa (luz)	1.05	27.5
MRC-5 (oscuridad)	82.3	17.2
MRC-5 (luz)	36.2	16.4

En el segundo ejemplo, se probó la actividad citotóxica del complejo pinza ciclometalado de hierro(III), $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$ (**XXPF₆**) donde NCN =1,3-di(piridin-2-il)benceno (Esquema 35), en las líneas celulares de cáncer de colon, pulmón y gástrico y se observó una actividad citotóxica mucho mayor que con el cisplatino (Tabla 2). Adicionalmente, estudios sobre como $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$ puede causar muerte celular sugieren una vía independiente de caspasas, mediante un mecanismo que involucra el estrés del retículo endoplasmático y la autofagia [7].



Esquema 35. Estructura química de los complejos $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$ (**XXPF₆**) y $[\text{Fe}(\text{phpy})_2(\text{CO})_2]$ (**XIV**) [7,28].

Tabla 2. Actividad citotóxica de los complejos $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$, $[\text{Fe}(\text{phpy})_2(\text{CO})_2]$ y Cisplatino en diversas líneas celulares. AGS, KATOIII y NUGC3: Líneas celulares de cáncer gástrico. HCT15: cáncer de colon. SKLU-1: cáncer de pulmón. ND: No determinado. Tiempo de incubación 48 h [7,28].

Línea celular	$[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$	$[\text{Fe}(\text{phpy})_2(\text{CO})_2]$	Cisplatino
AGS	0.7 μM	4.1 μM	29 μM
KATOIII	0.8 μM	42 μM	11 μM
NUGC3	1.1 μM	26 μM	18 μM
HCT15	0.2 μM	ND	30.5 μM
SKLU-1	0.5 μM	ND	3.4 μM

En el tercer ejemplo, el complejo *bis*-ciclometalado $[\text{Fe}(\text{phpy})_2(\text{CO})_2]$ (**XIV**) (Esquema 35), mostró una mayor citotoxicidad que el cisplatino en la línea celular de cáncer gástrico AGS y estudios sobre el mecanismo molecular de este complejo, mostraron que su actividad citotóxica implica procesos independientes de apoptosis y que su mecanismo de acción va por una vía distinta al complejo $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{PF}_6$ [28]. Estos resultados son alentadores, ya que en estos sistemas, la sustitución de los ligantes carbonilo por derivados polipiridina, podría proporcionar complejos más estables y por lo tanto agentes anticancerosos probablemente más eficaces.

3. Hipótesis

Dado que se han aislado complejos ciclometalados de hierro a través de reacciones de transmetalación o adición oxidativa entre derivados mercurados o bromados con precursores de hierro(0) como $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ o $[\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4]$, entonces se plantea que es posible obtener complejos ciclometalados de hierro por medio de reacciones análogas de los precursores tipo pinza mercurados o bromados como $\text{Hg}(\text{CNN})\text{Cl}$, BrCNCBr , BrCNN , bromofenilpiridina o bromobenzoquinolina con precursores carbonílicos de hierro(0).

La revisión de la literatura sugiere que el enlace ciclometalado σ C-Fe en los nuevos complejos organometálicos, provocará que tengan potenciales redox bajos, estabilidad y la adecuada lipofilicidad, para exhibir propiedades citotóxicas hacia líneas celulares de cáncer humano.

4. Objetivos

General

Preparar nuevos complejos ciclometalados de hierro y evaluar su actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer humano.

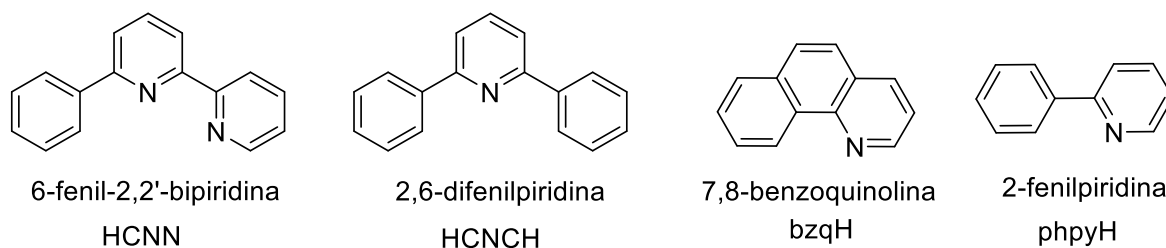
Específicos

- ♣ Preparar nuevos complejos ciclometalados de hierro mediante reacciones de transmetalación o de adición oxidativa de precursores tipo pinza mercurados o bromados como $\text{Hg}(\text{CNN})\text{Cl}$, BrCNCBr , BrCNN , bromofenilpiridina o bromobenzoquinolina con precursores carbonílicos de hierro(0) como $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ y $\text{Fe}(\text{CO})_5$.
- ♣ Evaluar la estabilidad y lipofilicidad de los nuevos complejos para sus pruebas biológicas.
- ♣ Evaluar la actividad citotóxica de los complejos aislados en líneas celulares de cáncer humano.

5. Resultados y Discusión

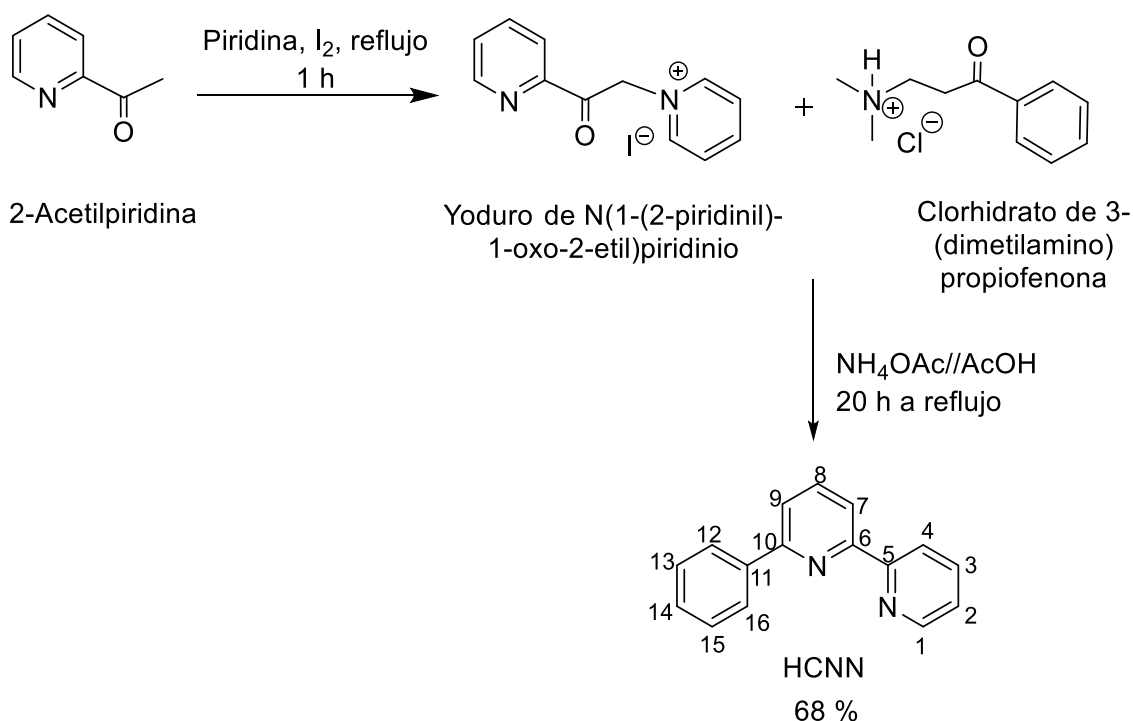
5.1 Síntesis de los precursores de ligante

En el Esquema 36 se muestran los precursores de ligante que se utilizaron en este proyecto. Los derivados bidentados (bzqH y phpyH), fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y el compuesto pinza 2,6-difenilpiridina (HCNCH) se adquirió en Acros Organics.



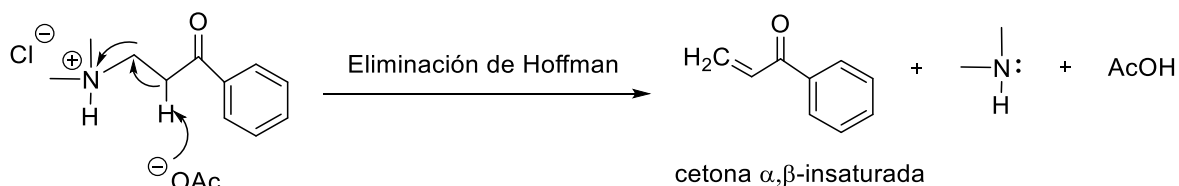
Esquema 36. Precursores de ligante usados en este proyecto.

Por otro lado, la 6-fenil-2,2'-bipiridina se sintetizó de acuerdo con la metodología descrita en la literatura [67, 68]. La condensación entre la sal α -piridinio metil cetona (yoduro de *N*-(1-(2-piridinil)-1-oxo-2-etil)piridinio) con una cetona α,β -insaturada, en presencia de acetato de amonio, en medio ácido durante 20 horas a reflujo, produce el derivado pinza HCNN (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis del precursor HCNN.

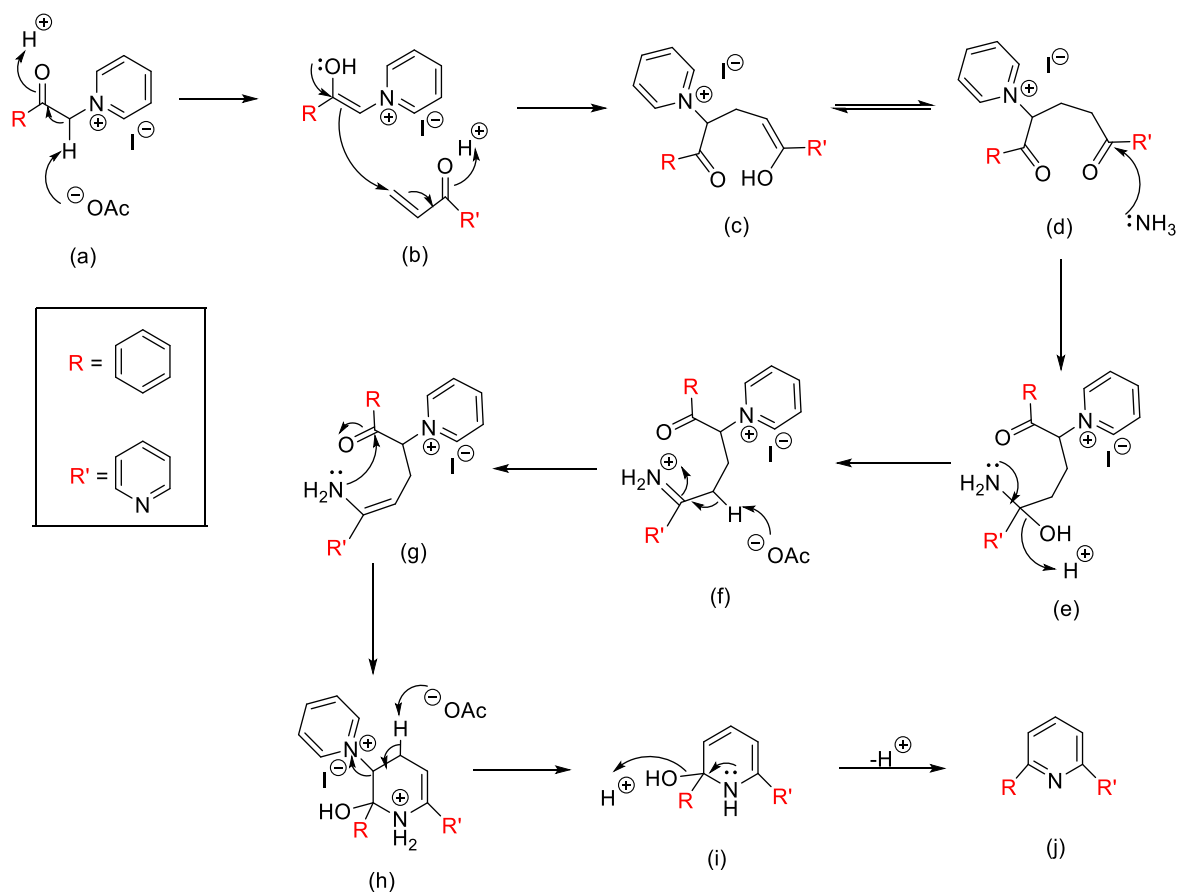
Como paso previo a la reacción de Kröhnke, el clorhidrato de 3-(dimetilamino)propiofenona en presencia de acetato de amonio sufre una eliminación de Hoffman produciendo la cetona α,β -insaturada (Esquema 38) [69]. En el Esquema 39 se describe el mecanismo de reacción de síntesis de piridina de Kröhnke, mediante el cual se sintetizó el precursor HCNN.



Esquema 38. Formación de la cetona α,β -insaturada mediante la eliminación de Hoffman.

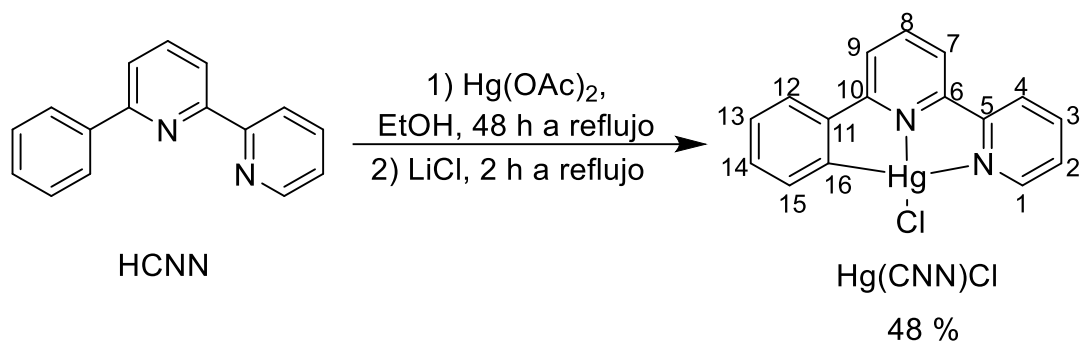
El mecanismo de síntesis de piridina de Kröhnke, inicia con la enolización de la sal α -piridinio metilcetona (a), seguida de una adición 1,4 a la cetona α,β -insaturada (b), para formar el aducto de Michael (c), el cual sufre una tautomerización inmediata dando lugar al intermediario 1,5-dicarbonílico (d). La adición de

amoníaco a (d), seguida de una deshidratación (e), genera el intermediario imina (f). A continuación, el intermediario imina se desprotona para formar la enamina (g), que se cicla con el carbonilo generando el intermediario (h). El catión piridinio se elimina, formando la hidroxi-dienamina (i). La aromatización de (i) con la pérdida subsiguiente de agua conduce a la obtención del heterociclo piridínico deseado (j) [70].



Esquema 39. Mecanismo de reacción para la síntesis del precursor HCNN.

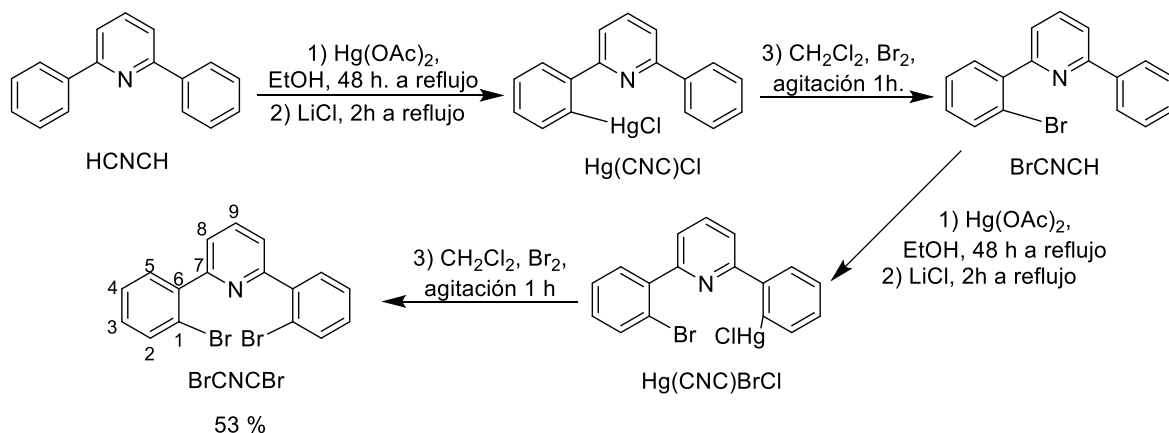
Con el fin de formar complejos ciclometalados de hierro mediante reacciones de transmetalación el derivado HCNN se mercuró siguiendo la metodología reportada en la literatura, (Esquema 40) [71, 72].



Esquema 40. Obtención del precursor Hg(CNN)Cl.

Con el fin de obtener complejos ciclometalados de hierro mediante reacciones de adición oxidativa, se procedió a bromar todos los precursores de ligante.

El precursor HCNCH se bromó siguiendo la metodología reportada en la literatura, [73, 74], (Esquema 41), en la cual se emplean compuestos mercurados que son muy tóxicos [75] (método 1).

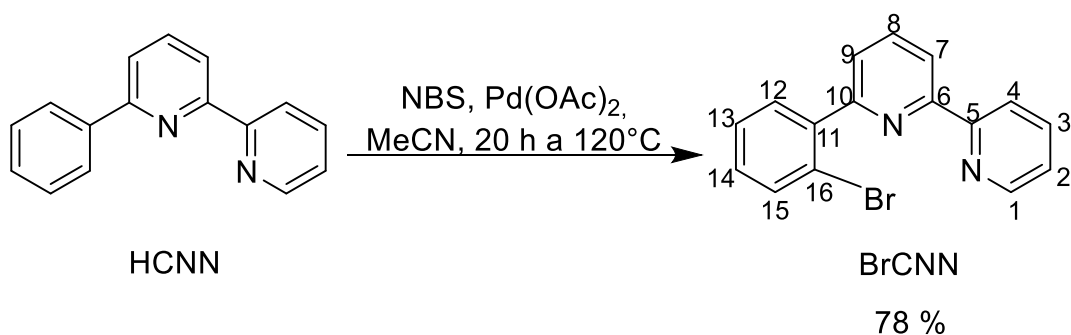


Esquema 41. Obtención del precursor BrCNCBr mediante derivados mercurados [73, 74].

Debido a lo anterior, se buscaron otras alternativas para la bromación de los precursores de ligante. Encontramos un método reportado en la literatura por el equipo del Dr. Axel Klein para bromar el derivado pinza HCNH (Esquema 42) [76]. Este método (método 2), es más práctico que el método 1 ya que implica menos pasos experimentales para llegar al producto bromado, además se evita el uso de

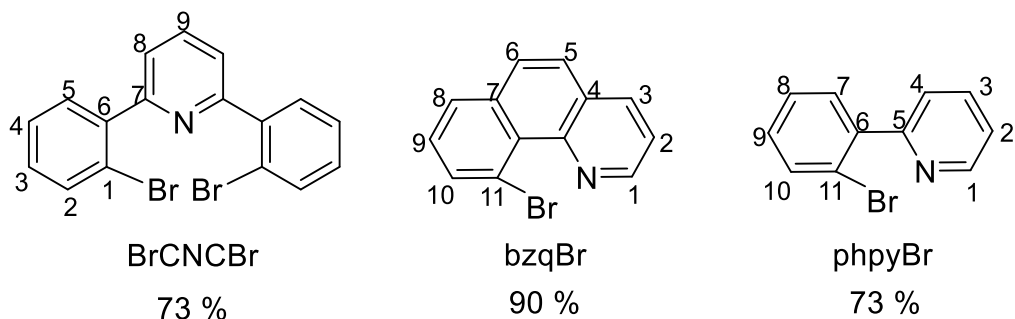
compuestos de Hg(II) y los productos se obtienen con mayor rendimiento (entre 70 y 90 %) que con el método 1 (alrededor del 50 %).

Para bromar el derivado pinza HCNN (Esquema 42), se usa *N*-bromosuccinimida (NBS) y Pd(OAc)₂ en MeCN a 120 °C durante 20 horas. Después de colocar la mezcla de reacción en tubos de vidrio, estos se sellaron y colocaron en un baño de aceite a 120 °C durante 20 horas. El producto BrCNN se obtuvo en buen rendimiento (78 %).



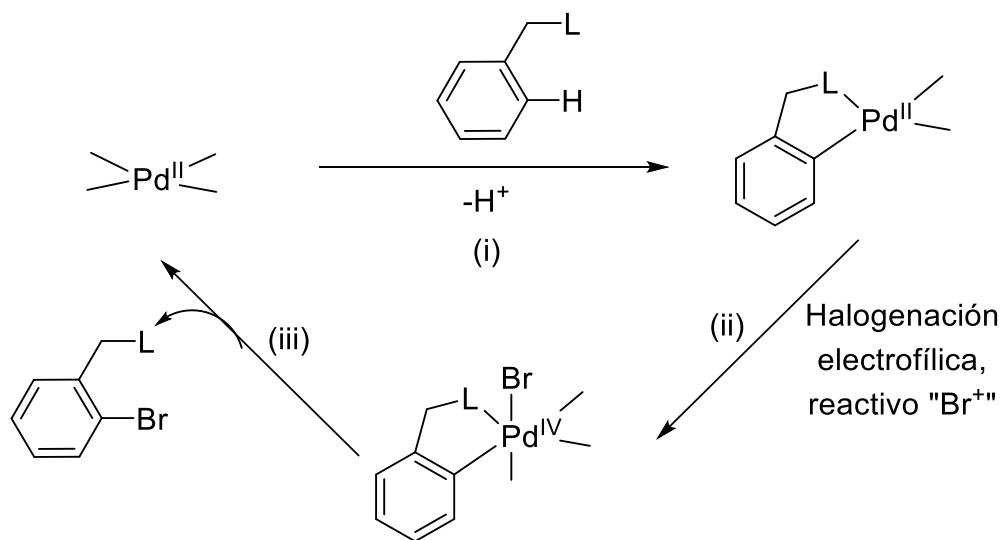
Esquema 42. Síntesis del precursor BrCNN, (Método 2) [76].

Los precursores de ligante bzqH y phpyH, fueron bromados mediante el mismo método que el precursor BrCNN, (Esquema 43) y se obtuvieron con buenos rendimientos (90 % y 73 % respectivamente). Mediante este método también se logró la doble bromación del precursor HCNCH con un mayor tiempo de reacción (36 horas) y con un buen rendimiento (73 %).



Esquema 43. Derivados bromados obtenidos mediante el método 2.

La halogenación de enlaces C-H catalizada por Pd podría proceder mediante un ciclo catalítico que involucra (i) activación C-H dirigida por el ligante en un centro de Pd^{II}, (ii) oxidación del paladaciclo resultante a Pd^{IV} mediante una halogenación electrofílica, y (iii) eliminación reductiva de formación de enlace carbono-halógeno para formar el producto deseado y regenerar el catalizador (Esquema 44) [77].



Esquema 44. Ciclo catalítico para la halogenación de enlaces C-H [77].

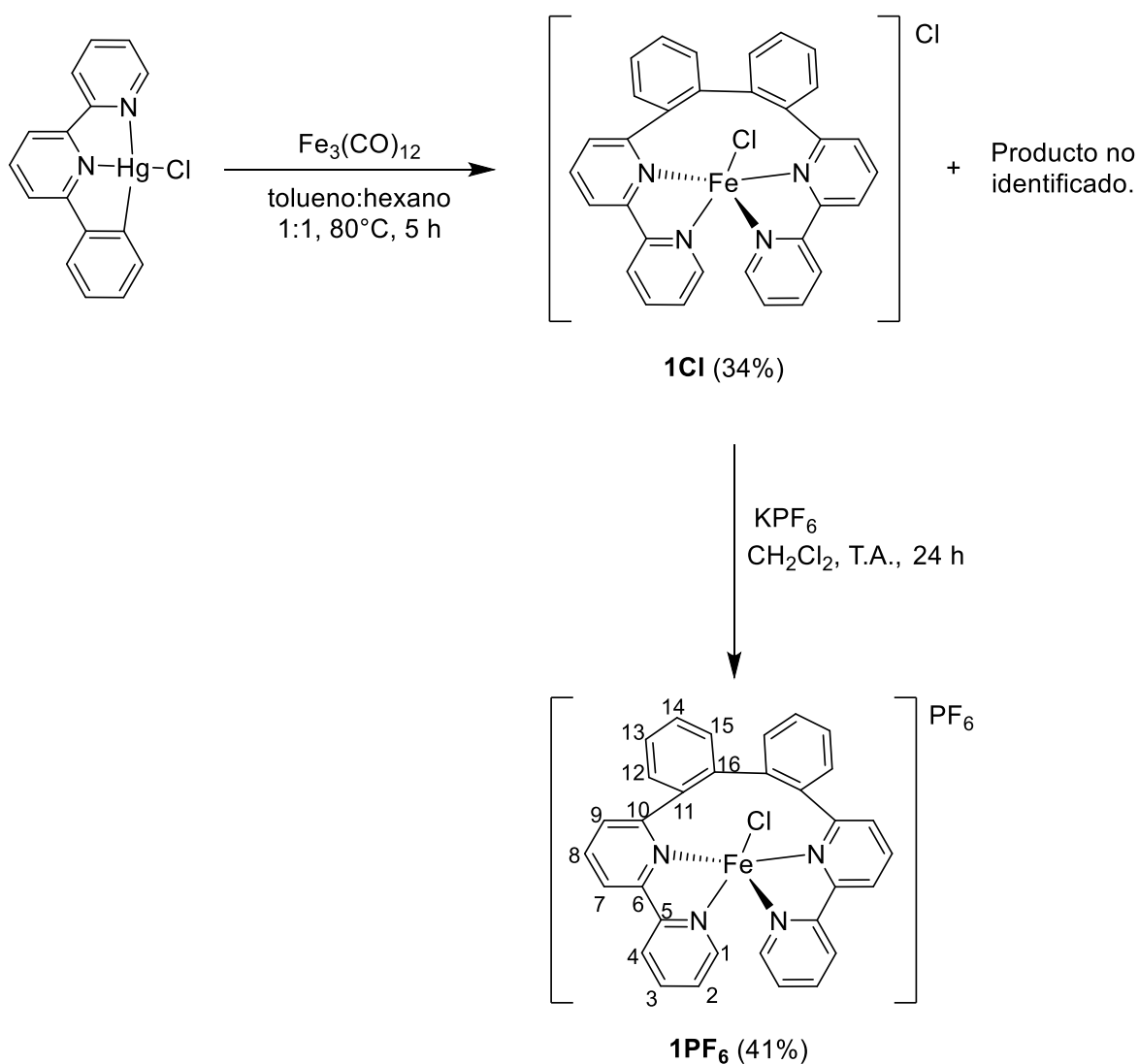
La caracterización de todos los precursores de ligante, mediante RMN ¹H, análisis elemental y espectrometría de masas se profundiza en la sección experimental.

5.2 Reactividad del precursor Hg(CNN)Cl con [Fe₃(CO)₁₂]

Previamente, nuestro equipo de trabajo reportó la síntesis del complejo *bis*-pinza de hierro(III) [Fe(NCN)₂]PF₆ (**XXPF**₆) (Esquema 25 del apartado Antecedentes), mediante una reacción de transmetalación entre el precursor mercurado Hg(NCN)Cl y [Fe₃(CO)₁₂], seguida de una reacción de metátesis con KPF₆ [7]. Continuando con la síntesis de complejos análogos a [Fe(NCN)₂]PF₆, exploramos la reacción entre Hg(CNN)Cl y el precursor de hierro(0) [Fe₃(CO)₁₂] en una mezcla hexano/tolueno. En lugar del complejo *bis*-pinza de hierro deseado, se aisló un sólido amarillo (**1Cl**) con un rendimiento moderado (34 %), que lleva un ligante η⁴-tetradentado (**bi-CNN**) resultado del acoplamiento de dos ligantes pinza (Esquema 45). Además, la reacción condujo a la formación de otro sólido que no pudo ser

caracterizado debido a su baja solubilidad en la mayoría de los disolventes polares y no polares. El compuesto **1Cl** se descompone rápidamente y forma un precipitado no caracterizado en disoluciones de acetona, metanol, CH_2Cl_2 y CHCl_3 , lo que dificultó su caracterización mediante espectroscopia de RMN.

Para mejorar la solubilidad y estabilidad del producto **1Cl**, se llevó a cabo una reacción de metátesis utilizando KPF_6 en CH_2Cl_2 y se aisló el complejo **1PF₆** como un sólido amarillo con un rendimiento del 41 %.



Esquema 45. Síntesis del complejo **1Cl** y **1PF₆**.

La caracterización de **1PF₆** se llevó a cabo en DMSO por motivos de solubilidad. El espectro RMN ¹H del complejo **1PF₆** (Figura 1A del anexo), mostró señales en la región aromática entre 8.5 y 6.85 ppm que integran para los 22 protones esperados. En el espectro RMN ¹³C se observaron señales correspondientes a 16 átomos de carbono, 5 de los cuales son cuaternarios (Figura 2A del anexo).

El espectro de absorción electrónica del complejo **1PF₆** en DMSO (Figura 1) mostró bandas de absorción intensas entre 250 y 340 nm, las cuales se pueden atribuir a transiciones π - π^* centradas en el ligante **bi-CNN**. Además, se observó una banda débil a 463 nm ($\epsilon = 744 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), la cual posiblemente se deba a una transferencia de carga metal-ligante (MLCT) [78, 79]. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se deba a una transición d-d [80].

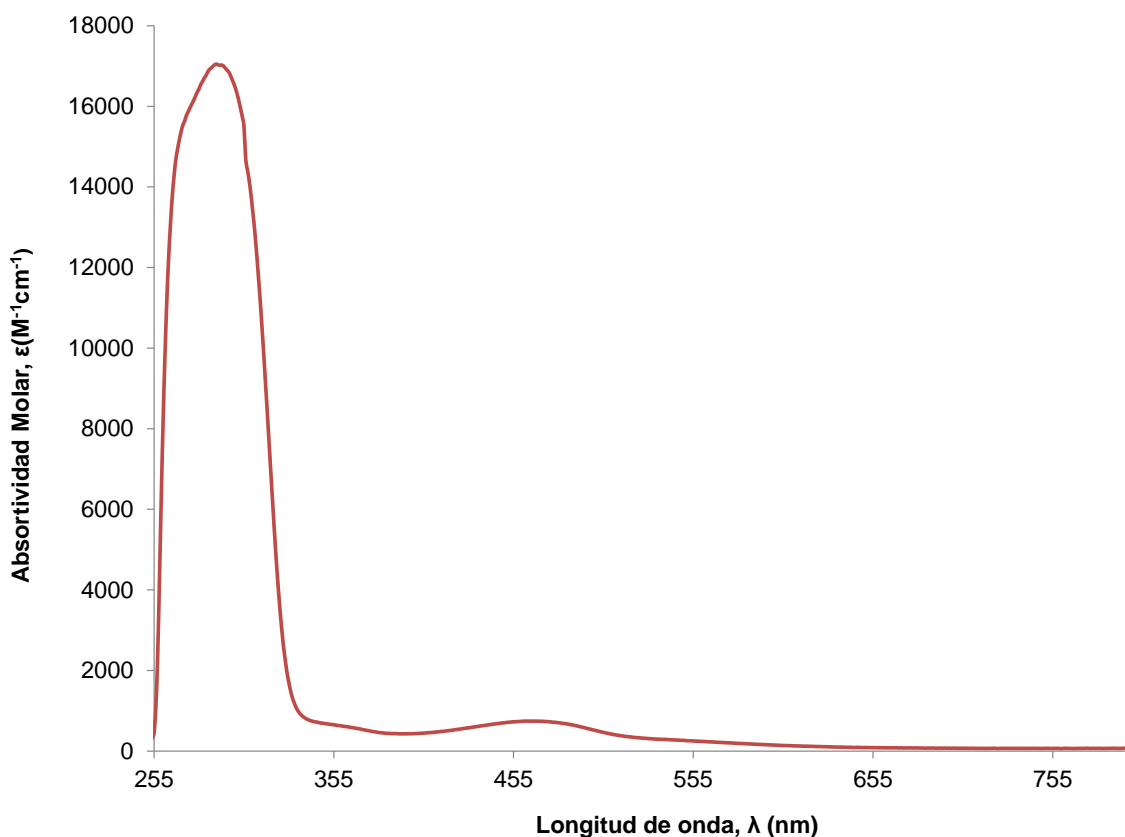


Figura 1. Espectro UV-Vis del complejo **1PF₆** en DMSO 1×10^{-4} M a 25 °C.

Las propiedades redox del complejo $1PF_6$ se estudiaron mediante voltamperometría cíclica en DMSO (Figura 2). La onda cuasirreversible en 0.28 V (vs Ag/AgCl) es atribuida a la oxidación de Fe(II) a Fe(III). La serie de ondas entre -2.0 y -0.9 V pueden atribuirse al ligante **bi-CNN** coordinado al centro metálico [78]. Las ondas de oxidación encontradas entre -0.24 y -0.38 V, están asociadas con procesos de adsorción en la superficie del electrodo [81 – 83].

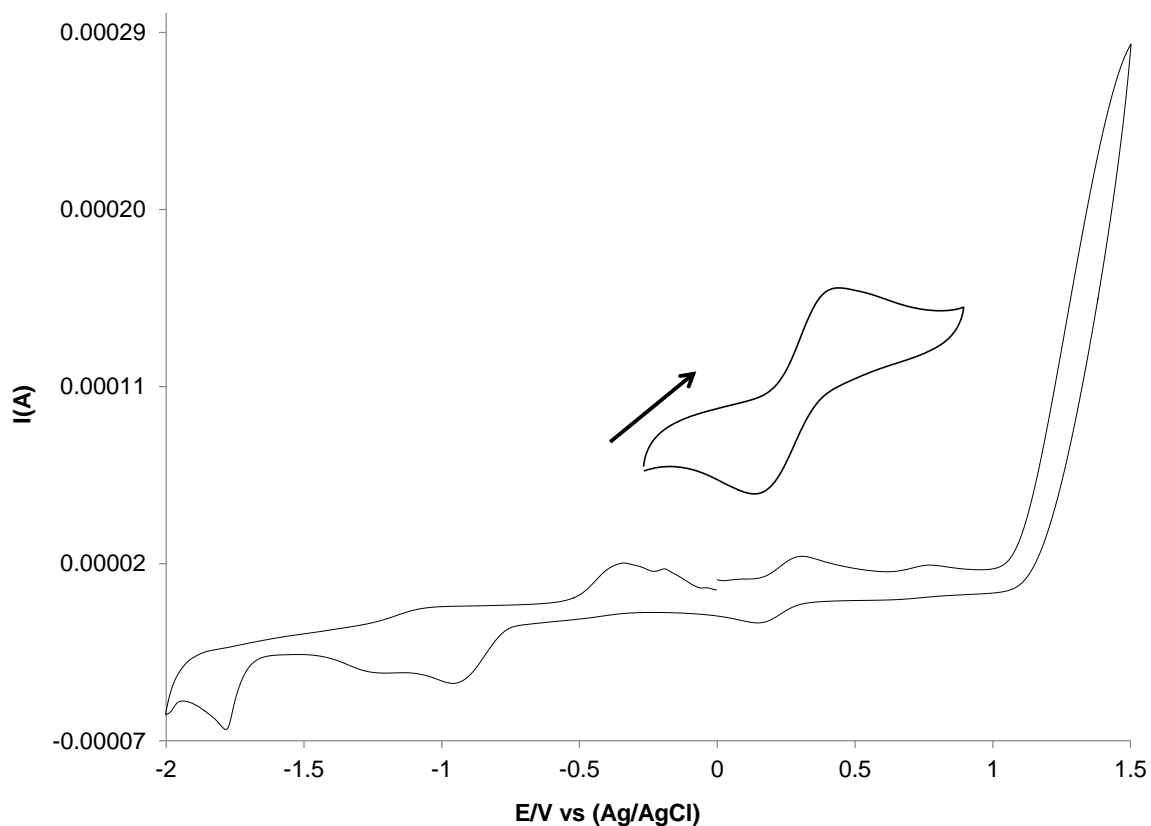


Figura 2. Voltamperograma cíclico del complejo $1PF_6$ en DMSO (0.1 M nBu_4NPF_6 , 100 $mV s^{-1}$, carbón vitreo, Ag/AgCl, 25 °C).

El complejo $1PF_6$ se logró caracterizar mediante cristalografía por difracción de rayos-X. El compuesto cristalizó con una molécula de CH_2Cl_2 en el grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ (Tabla 3). La estructura molecular consiste en un catión de hierro(II) y el anión PF_6^- como contraión. El catión forma un complejo mononuclear con el ligante tetradentado **bi-CNN** y un cloruro coordinado al centro de hierro, como se muestra en la Figura 3. El ligante puede visualizarse como dos grupos

bipiridilo unidos por un grupo bifenilo. La geometría que presenta el catión **1PF₆** es una bipirámide trigonal distorsionada, donde los átomos N(1), N(25) y Cl(1) ocupan las posiciones ecuatoriales del plano triangular, mientras que los átomos N(31) y N(7) ocupan las posiciones axiales en la molécula.

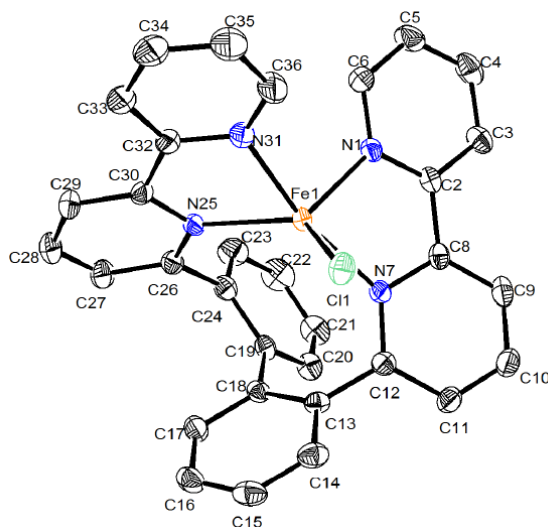


Figura 3. Diagrama ORTEP del complejo **1PF₆** (elipsoides representados al 50 % de probabilidad). Se muestra sólo la parte catiónica del complejo, los átomos de hidrógeno y la molécula de CH₂Cl₂ se omiten para mayor claridad.

Tabla 3. Parámetros de la estructura cristalina y datos experimentales sobre la solución y refinamiento para **1PF₆**.

Compuesto	1PF₆
Fórmula Empírica	C ₃₂ H ₂₂ ClFeN ₄ , PF ₆ , CH ₂ Cl ₂
Peso molecular (g/mol)	783.73
Tamaño del cristal (mm ³)	0.409 x 0.251 x 0.096
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo especial	P2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 11.456(4) Å α = 90° b = 28.579(9) Å β = 107.019(11)° c = 10.857(4) Å γ = 90°

Volumen (Å ³)	3399(2)
Z	4
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.532
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.790
F(000)	1584
Temperatura (K)	298(2)
Rango θ para la colección de datos	2.343 a 25.532°
Rango de los índices	-13<=h<=13, -34<=k<=34, -13<=l<=13
Reflexiones colectadas	66980
Reflexiones independientes	6206 [R(int) = 0.1248]
Datos/ restricciones /parámetros	6206 / 271 / 516
Calidad de ajuste de F ²	1.018
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0912, wR2 = 0.1955
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.1530, wR2 = 0.2227
Diferencia mayor pico/hueco (e.Å ⁻³)	0.832 y -0.603

Los ángulos N(7)-Fe(1)-N(25) de 116.86(16)° y Cl(1)-Fe(1)-N(25) de 124.03(12)° (Tabla 4), se desvían de los 120° esperados debido a una tensión angular generada por el grupo bifenilo entre los grupos bipyridilo. Este efecto también causa que los ángulos N(25)-Fe(1)-N(31) (75.03(18)°) y N(1)-Fe(1)-N(7) (75.70(17)°) sean inferiores a los 90°, y que se produzca una elongación de los enlaces Fe(1)-N(31) (2.179(5) Å) y Fe(1)-N(7) (2.216(4) Å) (Tabla 5). La longitud promedio del enlace Fe-N es 2.166 Å.

Tabla 4. Ángulos de enlace sobresalientes de la estructura **1PF₆**.

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
N(1)-Fe(1)-N(25)	116.75(17)	N(1)-Fe(1)-Cl(1)	118.16(13)
N(1)-Fe(1)-N(31)	98.21(19)	N(25)-Fe(1)-Cl(1)	124.03(12)
N(25)-Fe(1)-N(31)	75.03(18)	N(31)-Fe(1)-Cl(1)	87.36(15)

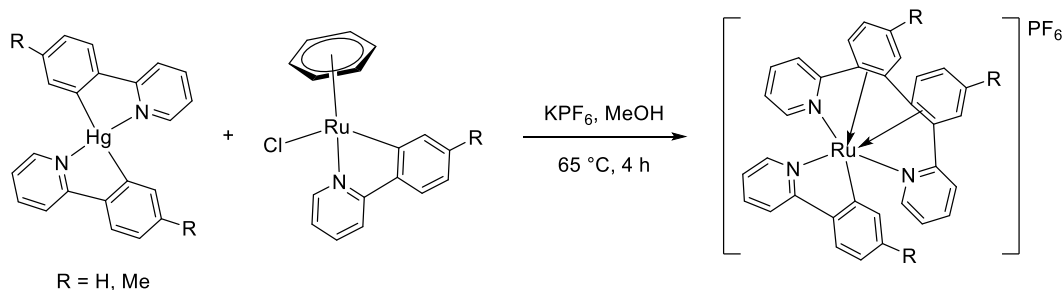
N(1)-Fe(1)-N(7)	75.70(17)	N(7)-Fe(1)-Cl(1)	86.59(12)
N(25)-Fe(1)-N(7)	116.86(16)	C(17)-C(18)-C(19)	121.0(5)
N(31)-Fe(1)-N(7)	168.04(17)	C(20)-C(19)-C(18)	120.6(5)

Tabla 5. Distancia de enlaces sobresalientes de la estructura **1PF₆**.

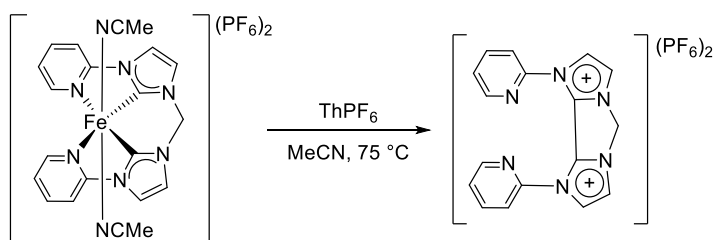
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Fe(1)-N(1)	2.115(5)	Fe(1)-N(7)	2.216(4)
Fe(1)-N(25)	2.153(4)	Fe(1)-Cl(1)	2.3207(19)
Fe(1)-N(31)	2.179(5)	C(18)-C(19)	1.487(8)

Sólo unos pocos ejemplos de acoplamientos C-C de complejos ciclometalados de rutenio y hierro han sido descritos en la literatura (Esquema 46). Por ejemplo, previamente hemos observado la formación de enlaces C(sp²)-C(sp²) a través de la reacción entre [Ru(η⁶-C₆H₆)(Phpy)Cl] y Hg(Phpy)₂ o Hg(tolpy)₂ en la que se forman dímeros de fenilpiridina y tolilpiridina mediante una eliminación reductiva no-disociativa (Esquema 46a) [84].

a) Le Lagadec (2008)



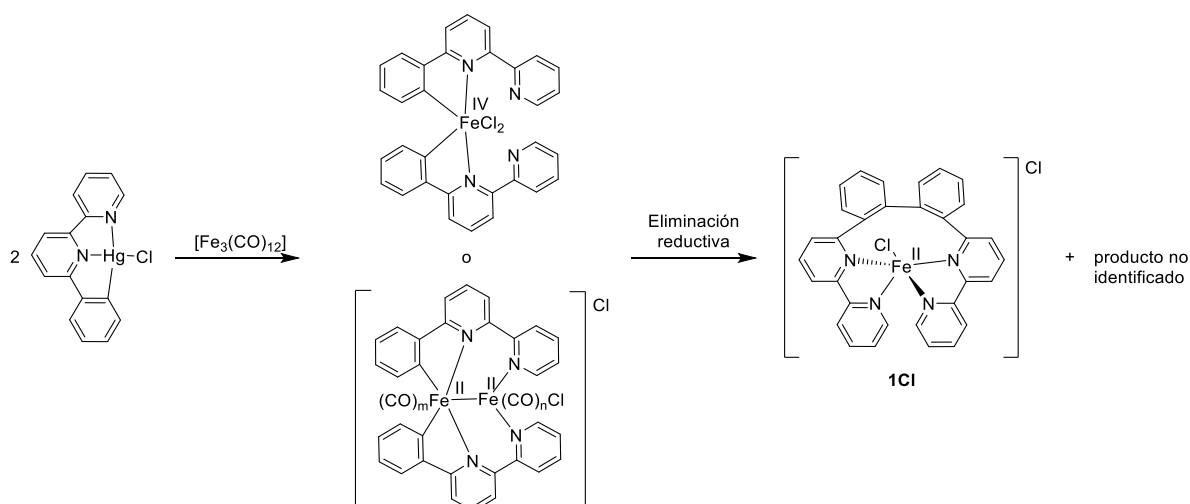
b) Kühn (2015)



Esquema 46. Ejemplos de acoplamiento de ligante C(sp²) - C(sp²) a partir de complejos ciclometalados de rutenio (a) y hierro (b) [5, 84].

En el año 2015, Kühn *et al.* reportaron la formación de una sal anular de 2,2'-biimidazolio (Esquema 46b). Esta sal se obtuvo como producto de descomposición por la oxidación (fuera de la esfera de coordinación) de un complejo de hierro(II) unido a un ligante tetradentado bis(NHC)-bis-(piridina) [5]. Más recientemente, Che y colaboradores informaron sobre el acoplamiento reductivo entre un ligante pinza CNN y un grupo NHC a partir de un complejo de Fe(III) (Esquema 15 del apartado Antecedentes) [4]. Además, este tipo de acoplamientos también ha sido observado utilizando níquel [85, 86], rodio [87], paladio [88, 89] y oro [90].

En nuestro caso, se pueden proponer varios intermediarios para la formación del complejo **1Cl**. Sin embargo, la naturaleza exacta de las especies que conducen al acoplamiento C(sp²)-C(sp²) se desconoce, debido a que la reacción es relativamente rápida y no se pudieron aislar intermediarios.



Esquema 47. Posibles intermediarios para la formación de **1Cl**.

Además, el precursor $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ tiende a fragmentarse. Por ejemplo, cuando reacciona con precursores fosforados mono y bidentados, se han aislado productos mono, di y trinucleares [91, 92]. Por lo tanto, esto dificulta saber si la nuclearidad del clúster se mantiene durante la reacción con $\text{Hg}(\text{CNN})\text{Cl}$. El análisis de la estructura obtenida mediante difracción de rayos-X sugiere que el acoplamiento carbono-carbono podría ocurrir mediante una eliminación reductiva,

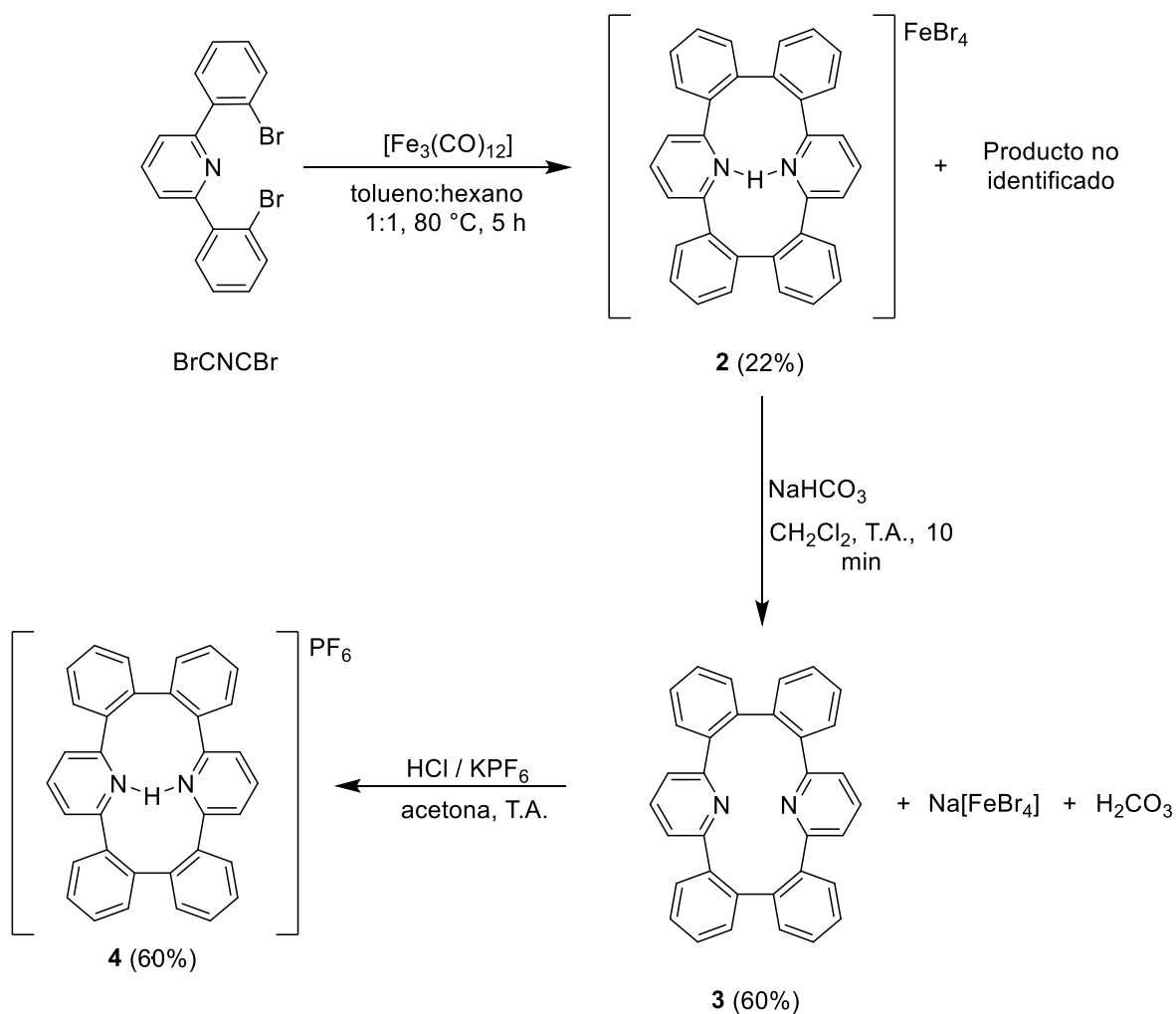
ya sea a partir de un intermediario monometálico o bimetálico (Esquema 47). Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la ruta exacta de la reacción.

5.2.1 Reactividad del precursor BrCNCBr con $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$

También investigamos la reacción entre $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ y el precursor pinza dibromado BrCNCBr en una mezcla tolueno/hexano (Esquema 48). Sin embargo, no se logró obtener el complejo ciclometalado deseado. En su lugar, se aisló el macrociclo protonado (**2**) como un sólido de color marrón rojizo con un rendimiento del 22 %. Este compuesto se formó debido al acoplamiento de dos fragmentos CNC. Además, se obtuvo un sólido marrón que no pudo caracterizarse debido a su falta de solubilidad en la mayoría de los disolventes. Como el compuesto **2** contiene el anión paramagnético $[\text{FeBr}_4]^-$, no fue posible elucidar su espectro de RMN ^1H . Sin embargo su estructura se determinó mediante cristalografía por difracción de rayos X. La desprotonación de **2** utilizando una solución saturada de NaHCO_3 y su posterior purificación mediante cromatografía en capa, permitieron obtener el compuesto orgánico neutro **3** con un rendimiento del 60 %. Posteriormente el compuesto **3** fue protonado con HCl diluido y se agregó KPF_6 para obtener el análogo protonado **4** con PF_6^- como contraion (Esquema 48). A pesar de los intentos repetidos de purificación y secado, los datos del análisis elemental para los compuestos **3** y **4** mostraron un bajo porcentaje de carbono en comparación con el valor teórico (ver sección experimental). Esto probablemente se debe a la presencia de moléculas de disolventes. Los espectros de RMN ^1H también mostraron señales de agua residual y diclorometano (Figura 3A y 5A del anexo). Sin embargo, los espectros de masas DART y ESI confirmaron el peso molecular de las estructuras propuestas (Figura 10A y 11A del anexo).

En los espectros de RMN ^1H de los compuestos **3** y **4** en acetona- d_6 (Figura 3A y 5A del anexo), se observaron las señales esperadas para los protones aromáticos. Todos los protones en **4** (observados entre 8.8 y 7.5 ppm) muestran un desplazamiento hacia campo bajo en comparación con **3** (observados entre 8.25 y

7.3 ppm). Sin embargo, el protón compartido por los anillos piridínicos en **4**, no se pudo detectar en el espectro de RMN ^1H , lo cual podría deberse a la concentración de la muestra o a que existe un intercambio hidrógeno-deuterio [93 - 95]. Esto concuerda con los datos de RMN ^1H para la terpiridina protonada y desprotonada reportados en la literatura [96 - 97].



Esquema 48. Síntesis de los compuestos **2**, **3** y **4**.

En el espectro de absorción electrónica de los compuestos **2**, **3** y **4** en acetonitrilo (Figura 4), se observaron bandas de absorción intensas entre 200 y 350 nm para todos los compuestos, las cuales se deben a transiciones $\pi\text{-}\pi^*$. Además, el compuesto **2** mostró bandas de absorción de baja energía entre 360 y 650 nm, que se deben a la transferencia de carga ligante-metal (LMCT) del anión $[\text{FeBr}_4]^-$

[98]. Las bandas de absorción de los compuestos **2** y **4** están ligeramente desplazadas hacia el rojo en comparación con el compuesto **3**.

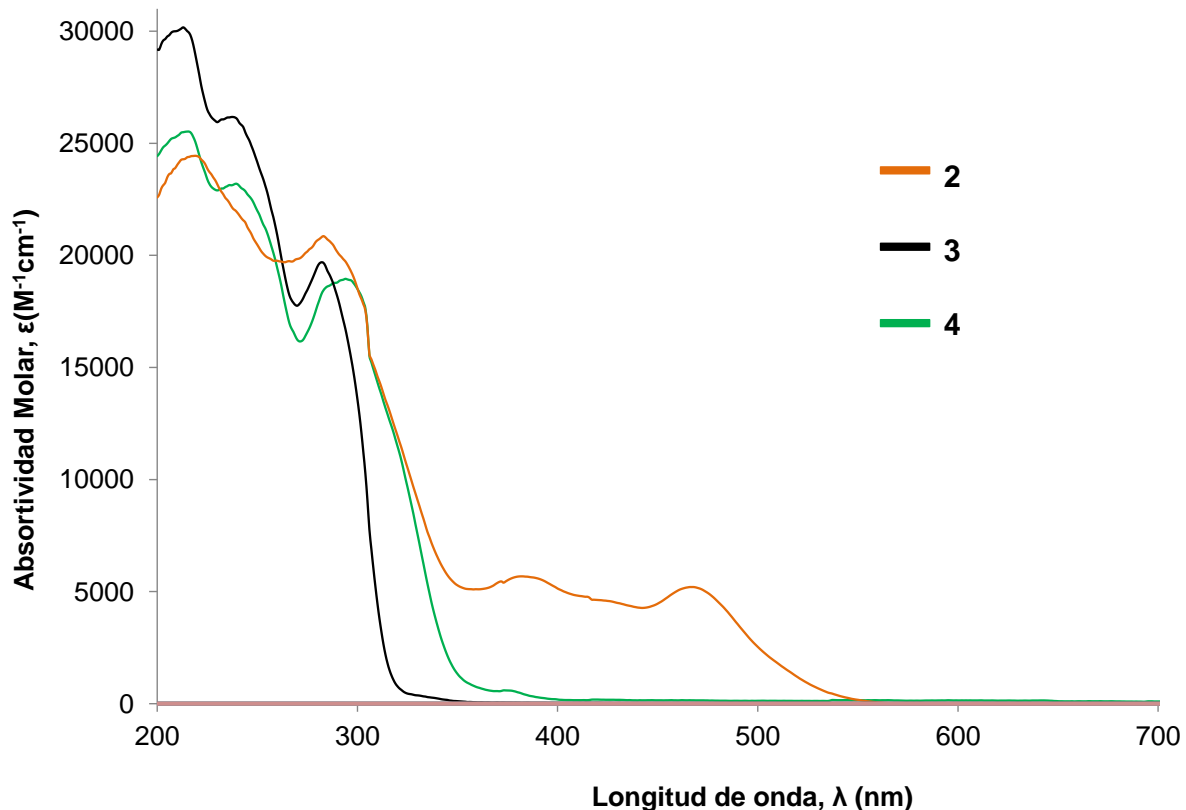


Figura 4. Espectro UV-vis de los compuestos **2**, **3** y **4** en acetonitrilo 1×10^{-4} M a 25 °C.

Las propiedades redox de los compuestos **3** y **4** se estudiaron mediante voltamperometría cíclica en DMSO. Los voltamperogramas se muestran en las Figuras 5 y 6. El compuesto **3** sólo mostró una onda de reducción en -1.846 V (vs Ag/AgCl). Por otra parte, el compuesto **4** presentó dos ondas de reducción en -1.838 y -1.147 V (vs Ag/AgCl). Estos potenciales de reducción son más positivos que el potencial de reducción del compuesto **3** debido a la disminución del nivel de energía LUMO causado por la monoprotonación [96].

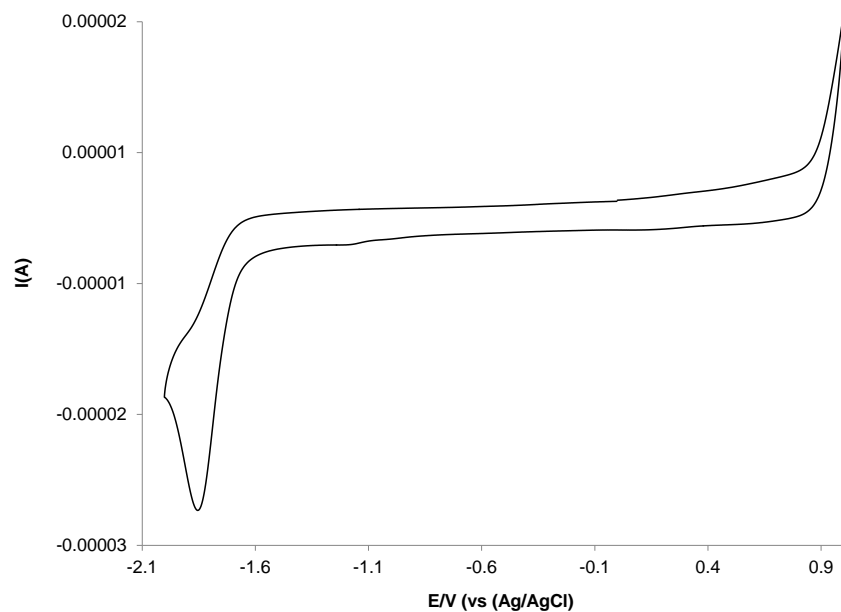


Figura 5. Voltamperograma cíclico del compuesto **3** en DMSO (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

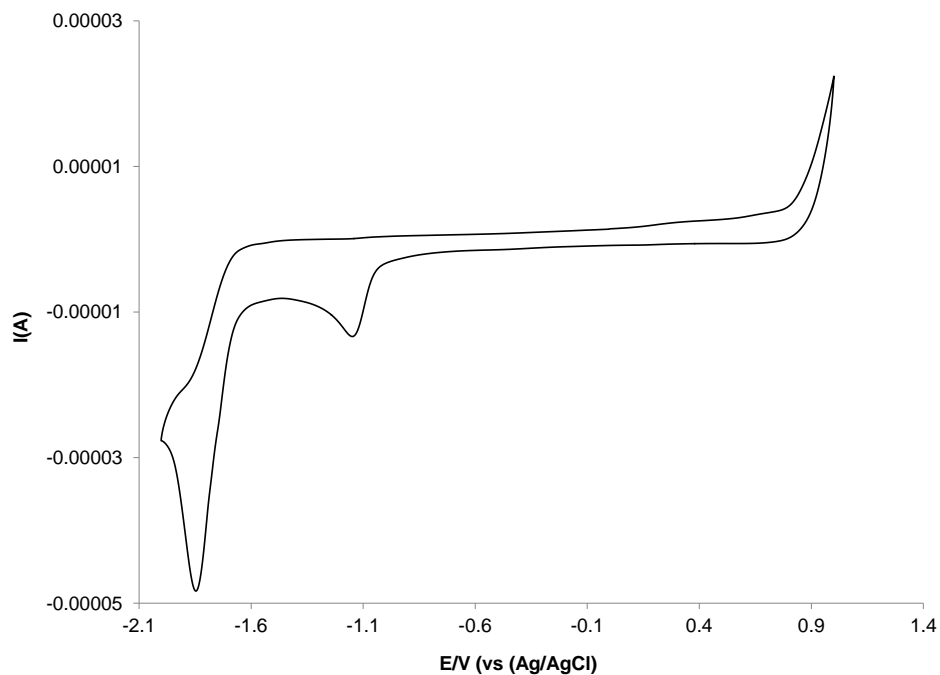


Figura 6. Voltamperograma cíclico del compuesto **4** en DMSO (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

Se obtuvieron prismas cristalinos anaranjados del compuesto **2** a partir de una disolución saturada en CH_2Cl_2 , y su estructura fue determinada mediante difracción de rayos-X. El compuesto **2** cristaliza en el grupo espacial tetragonal $I-4c2$ (Tabla 6), y la red cristalina está compuesta por un macrociclo catiónico, el contraion $[\text{FeBr}_4]^-$ y una molécula de LiO_4 desordenada. El tetraóxido de litio probablemente es una impureza arrastrada desde la síntesis del precursor BrCNCBr , en la cual se utiliza cloruro de litio (ver sección experimental) [73, 74], proveniente ya sea del LiCl comercial (Sigma Aldrich) o, en menor medida, formado en una reacción entre sales de litio y $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$. Es importante destacar que se han reportado compuestos con LiO_4 en su estructura cristalina [99, 100]. La estructura molecular del fragmento catiónico del compuesto **2**, se muestra en la Figura 7. Contiene dos anillos piridínicos conectados a dos grupos bifenilo. Los anillos piridínicos tienen los átomos de nitrógeno dirigidos hacia el centro del macrociclo y están unidos a los átomos de carbono en la posición 2 de los grupos bifenilo, a través de los átomos de carbono en las posiciones 2 y 6.

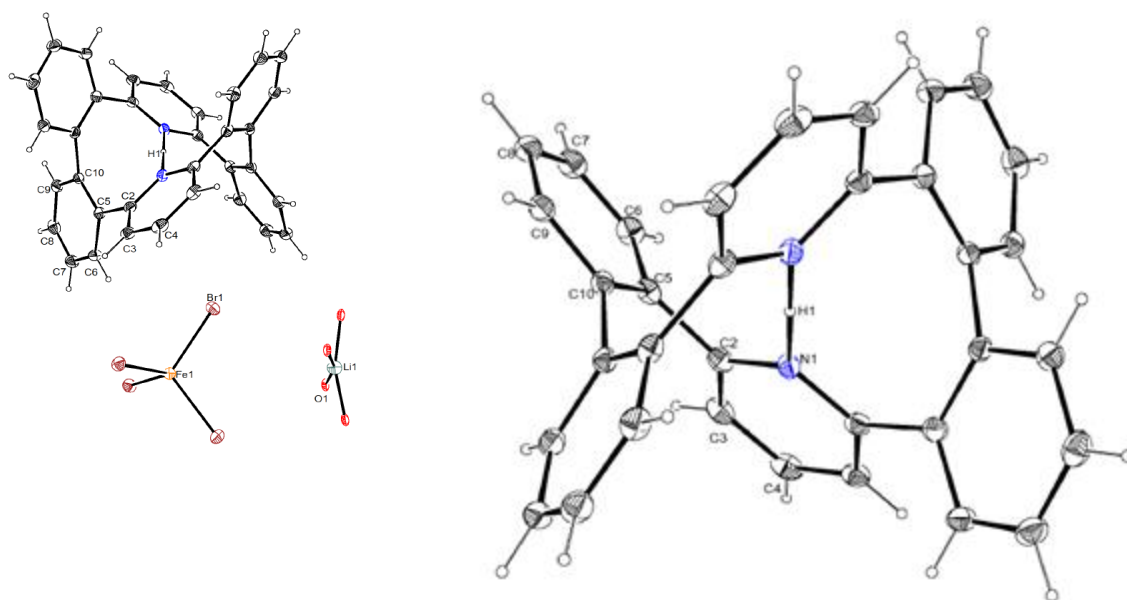


Figura 7. Diagrama ORTEP del compuesto **2** (elipsoides representados al 50 % de probabilidad). A la derecha se muestra sólo la parte catiónica.

Tabla 6. Parámetros de la estructura cristalina y datos experimentales sobre la solución y refinamiento para **2**.

Compuesto	2
Fórmula Empírica	C ₃₄ H ₂₃ N ₂ , FeBr ₄ , LiO ₂
Peso molecular (g/mol)	873.97
Tamaño del cristal (mm ³)	0.364 x 0.273 x 0.165
Sistema cristalino	Tetragonal
Grupo especial	I-4c2
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13.4696(3) Å α = 90° b = 13.4696(3) Å β = 90° c = 19.3727(6) Å γ = 90°
Volumen (Å ³)	3514.79(19)
Z	4
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.652
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	5.008
F(000)	1704
Temperatura (K)	298(2)
Rango θ para la colección de datos	3.025 a 25.363°
Rango de los índices	-16<=h<=14, -16<=k<=14, -23<=l<=23
Reflexiones colectadas	14241
Reflexiones independientes	1613 [R(int) = 0.0435]
Datos/ restricciones /parámetros	1613 / 21 / 115
Calidad de ajuste de F ²	1.074
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0398, wR2 = 0.0959
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1038
Diferencia mayor pico/hueco (e.Å ⁻³)	0.709 y -0.377

Los ángulos y distancias de enlace de **2** se resumen en las Tablas 7 y 8. Un protón se encuentra en la cavidad del macrociclo con distancias de enlace N1-H1

de 1.362(7) Å, que es aproximadamente 0.50 Å más largo que la encontrado en cationes de terpiridina di- y triprotonados, y 0.20 Å más largo que en 2,3-bis(2-piridil)pirazina monoprotónada, lo que sugiere que el protón está deslocalizado entre ambos átomos de nitrógeno [96, 101].

Tabla 7. Ángulos de enlace sobresalientes de la estructura **2**.

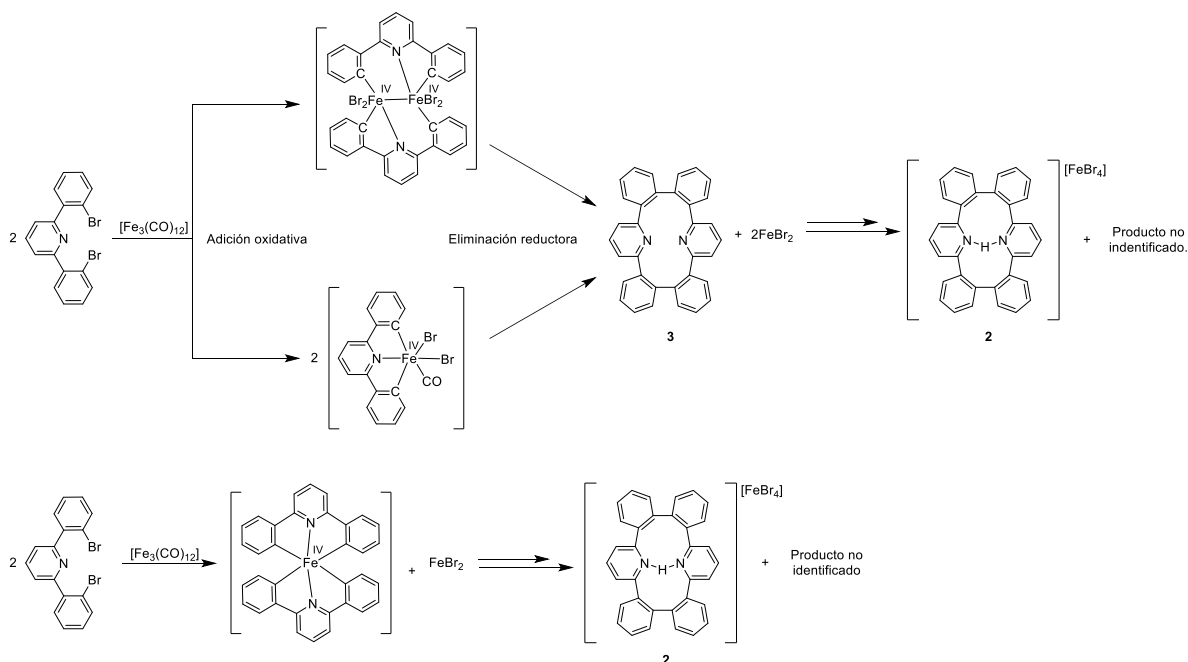
Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C(2)-N(1)-C(2)	120.7(8)	C(10)-C(5)-C(2)	122.5(6)
C(2)-N(1)-H(1)	119.6(4)	C(5)-C(10)-C(10)	123.0(7)
N(1)-C(2)-C(5)	116.0(6)		

Tabla 8. Distancia de enlaces sobresalientes de la estructura **2**.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N(1)-C(2)	1.340(7)	C(5)-C(10)	1.385(10)
N(1)-H(1)	1.362(7)	C(10)-C(10)	1.525(13)
C(2)-C(5)	1.500(10)		

Un posible mecanismo para la formación del compuesto **2** es el siguiente. En un primer paso, intermediarios mono o bimetálicos de hierro(IV) podrían generarse por la activación de enlaces C-Br mediante adición oxidativa (Esquema 49), de manera similar a las reacciones de acoplamiento C-C promovidas por Ni(IV) [102, 103]. Al llevarse a cabo eliminaciones reductivas mono- o binucleares, se forma el macrociclo (**2**) y se liberan moléculas de FeBr₂. Estudios han demostrado que el anión [FeBr₄]⁻ puede formarse mediante reacciones de desproporción. Por ejemplo el complejo de hierro(II) [Fe(CBr₃COO)₂] puede convertirse en THF en [Fe₃(μ₃-O)(CBr₃COO)₆(THF)₃][FeBr₄] [104]. Otros ejemplos incluyen complejos carbonílicos como [Fe₂(μ-SR)₃(CO)₅Br], que bajo condiciones aeróbicas en CH₃CN forman derivados [Fe₃(μ-SR)₆(CO)₆][FeBr₄] [105]. En el compuesto [(CIPhNNS)Fe(CO)₂Br][Fe(CO)₃(Br)₃] que contiene una base de Schiff piridina/tioéter, se genera la sal [(CIPhNNS)Fe(CO)₂Br][Fe(Br)₄] en MeCN/Et₂O

[106]. Por lo tanto, en nuestro caso, la formación de $[\text{FeBr}_4]^-$ podría ocurrir mediante reacciones similares al oxidar Fe(II) a Fe(III) con la coordinación simultánea de aniones bromuro.



Esquema 49. Posibles intermediarios para la formación de **2** a través de procesos de adición oxidativa / eliminación reductiva.

5.2.2 Evaluación de la estabilidad de los complejos **1PF₆** y **3**

Antes de evaluar la actividad de **1PF₆** y **3** contra líneas celulares cancerosas, estudiamos su estabilidad mediante espectroscopia UV-vis en DMSO puro (1×10^{-5} M a 37 °C) y en PBS (*phosphate buffered saline*) que contiene 0.25 % de DMSO para fines de solubilidad (1×10^{-6} M a 37 °C). Como se puede observar en las Figuras 8 y 9, las disoluciones de **1PF₆** y **3** en DMSO se encontraron estables durante al menos 48 horas, ya que los espectros mostraron casi ninguna diferencia durante este tiempo. Sin embargo, en la Figura 10 se puede observar que la disolución de **1PF₆** en PBS que contiene 0.25 % de DMSO, experimenta aproximadamente un 57 % de descomposición después de 48 horas. La disolución del compuesto **3** en PBS que contiene 0.25 % de DMSO es más estable, ya que

experimenta aproximadamente un 13 % de descomposición después de 48 horas (Figura 11).

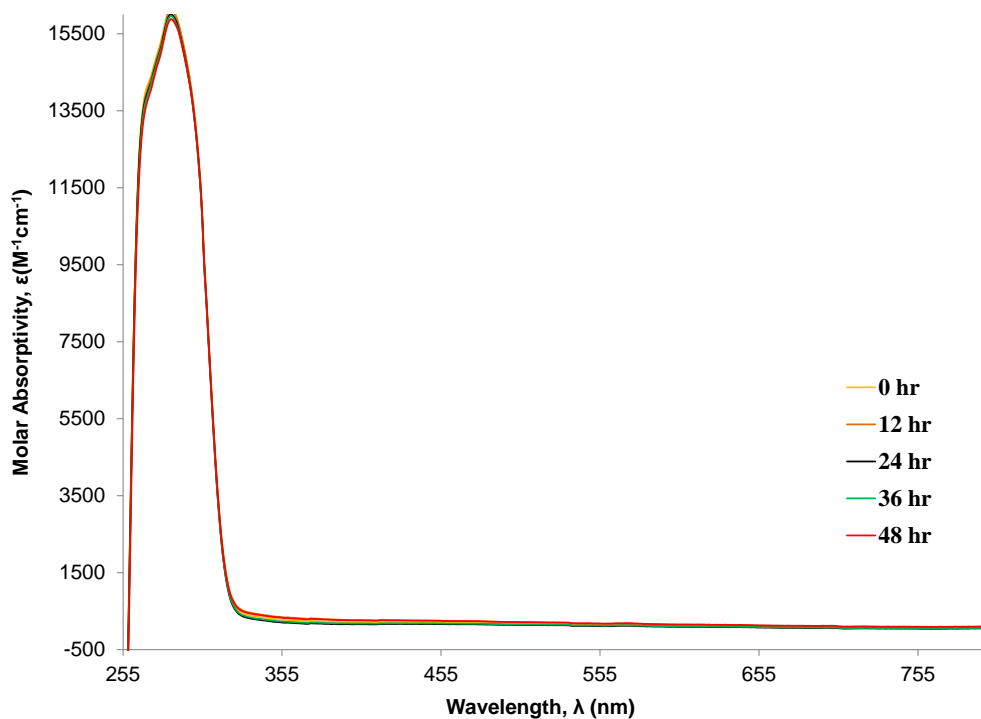


Figura 8. Espectros UV-vis del complejo **1PF₆** en DMSO, 1×10^{-5} M a 37 °C.

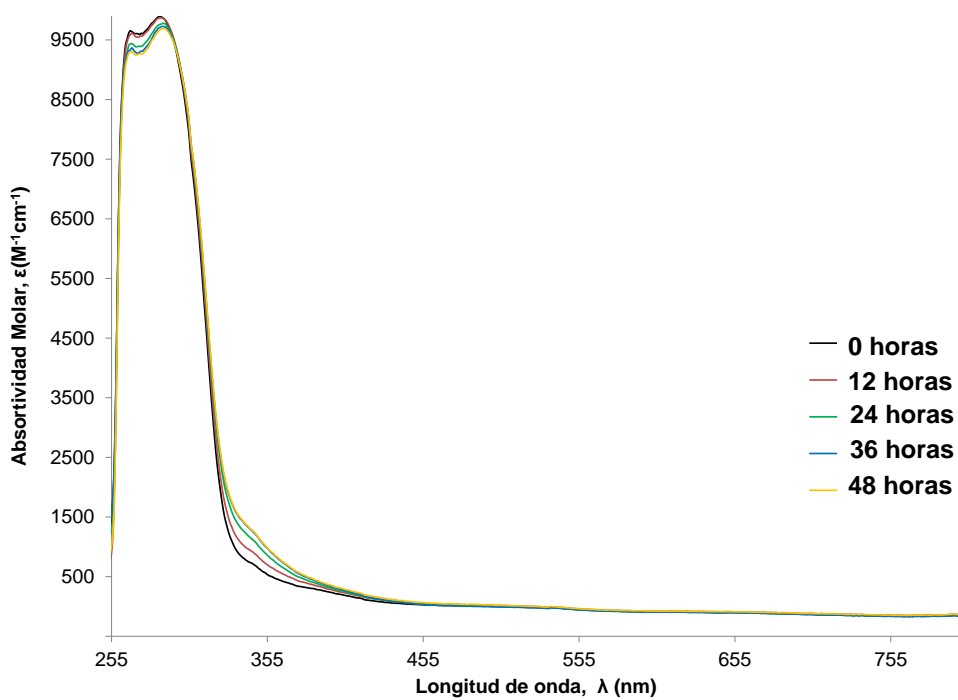


Figura 9. Espectros UV-vis del compuesto **3** en DMSO, 1×10^{-5} M a 37 °C.

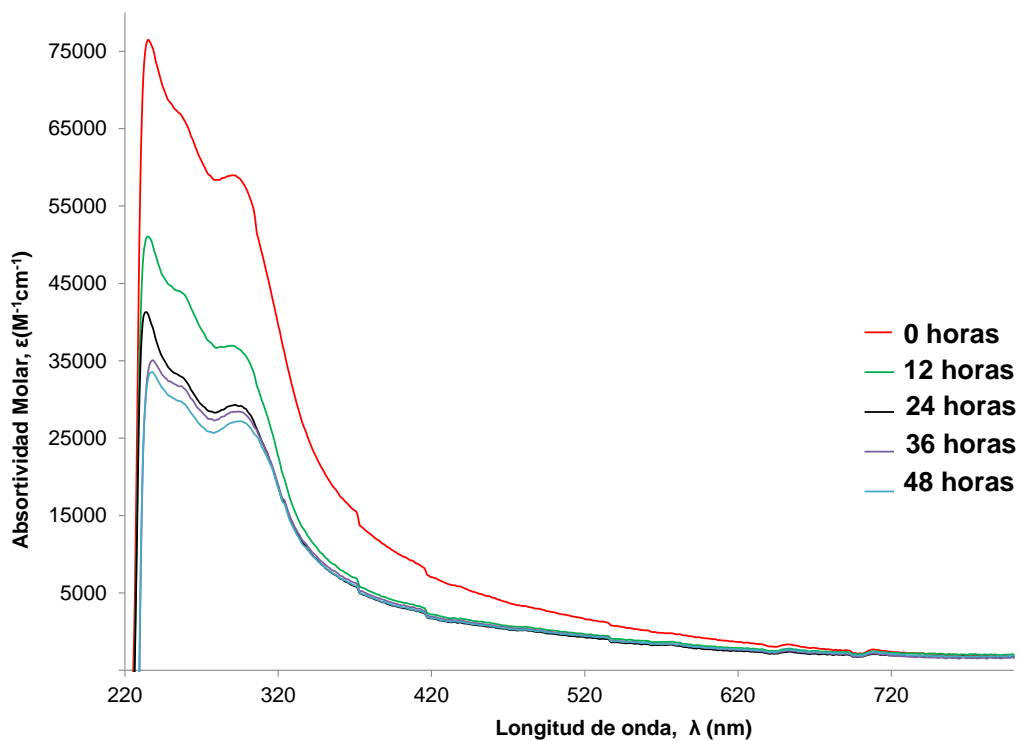


Figura 10. Espectros UV-vis del complejo **1PF₆** en PBS que contiene 0.25 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

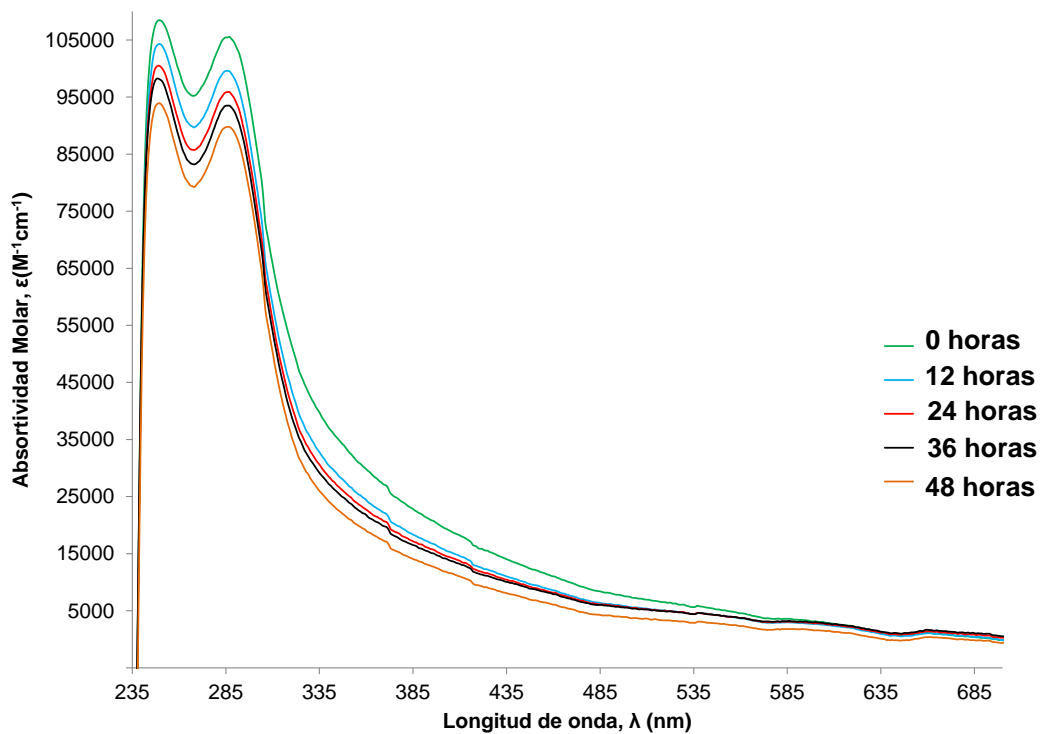


Figura 11. Espectros UV-vis del compuesto **3** en PBS que contiene 0.25 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

5.2.3 Evaluación de la actividad biológica de 1PF₆ y 3

Para evaluar la actividad citotóxica de los compuestos con y sin centro metálico (1PF₆ y 3 respectivamente), decidimos centrarnos en el cáncer gástrico debido a su alta tasa de mortalidad en el mundo y su alta letalidad, incluso en países industrializados [107].

Por ejemplo, el cáncer gástrico presenta una tasa de supervivencia a los 5 años por debajo del 30 %. Este tipo de cáncer suele ser resistente a las quimioterapias, y hasta el momento la inmunoterapia no ha logrado mejoras significativas. [108, 109a].

Para probar nuestros dos compuestos, utilizamos dos líneas celulares de cáncer gástrico las células AGS y las células NUGC3. Ambas líneas celulares fueron cultivadas durante 24 horas antes de ser tratadas con diferentes concentraciones de compuestos durante 48 horas. Posteriormente, se realizó el ensayo de MTT para medir la supervivencia celular. El IC₅₀, que representa la dosis mínima para inducir el 50 % del efecto máximo (toxicidad), se calculó utilizando una regresión no lineal con 3 parámetros y fijando una supervivencia mínima (0 %) y máxima (100 %) (Figura 12).

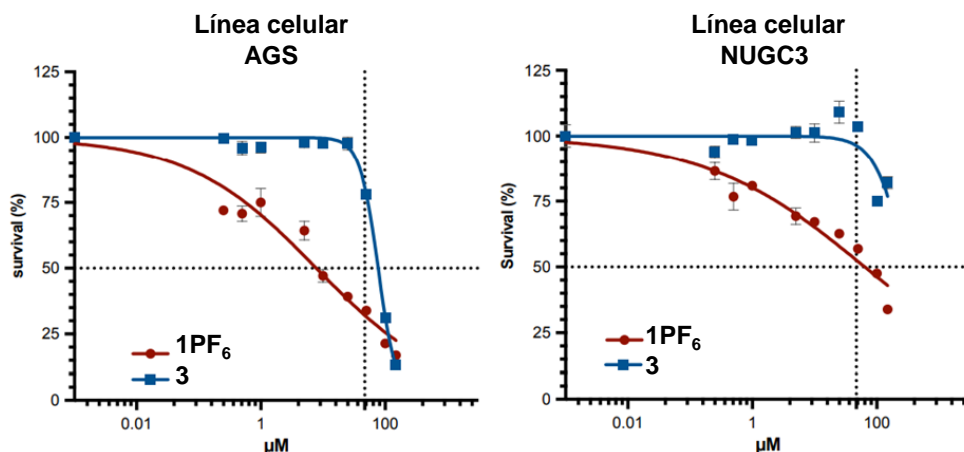


Figura 12. Curvas de viabilidad celular de 1PF₆ y 3 en las líneas celulares AGS y NUGC3. La curva representa la extrapolación utilizada para estimar el valor de IC₅₀.

Los datos de IC₅₀ de estas líneas celulares para cisplatino, **1PF₆** y **3** se muestran en la Tabla 9. El compuesto orgánico **3** exhibió una citotoxicidad significativamente menor en ambas líneas celulares en comparación con el complejo de hierro (**1PF₆**). Ambos compuestos fueron más citotóxicos en las células AGS que en las células NUGC3. Se observó una menor citotoxicidad de los compuestos en las células NUGC3, especialmente en el caso del compuesto **3**, donde incluso a dosis muy altas no se pudo alcanzar un IC₅₀. Sin embargo, en ambas líneas celulares, la presencia del átomo de hierro incrementa alrededor de 5 veces la citotoxicidad.

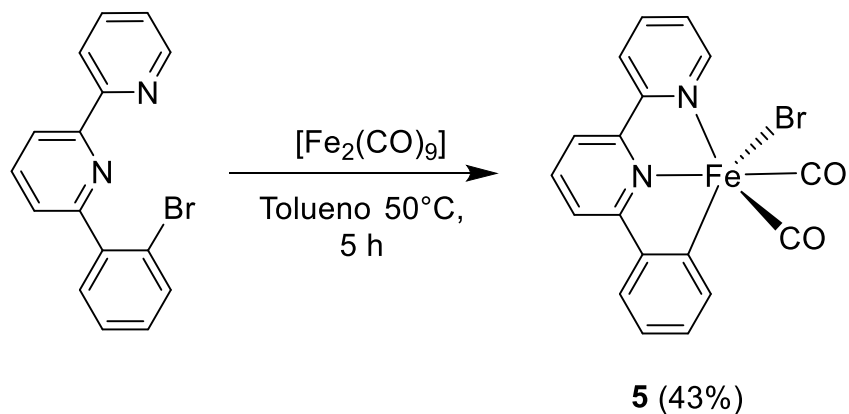
Tabla 9. IC₅₀ (μM) para cisplatino y los compuestos **1PF₆** y **3** en líneas celulares de cáncer gástrico (48 horas de incubación).

Compuesto	AGS	NUGC3
Cisplatino	29.0	18
1PF₆	6.4	38
3	32.7	191.5

5.3 Reactividad del precursor BrCNN con [Fe₂(CO)₉]

En la literatura se han descrito algunos complejos ciclometalados de hierro(II) obtenidos mediante reacciones de adición oxidativa entre derivados bromados y precursores de hierro(0) [6, 21, 27]. En esta ocasión, optamos por utilizar el precursor [Fe₂(CO)₉] en lugar de [Fe₃(CO)₁₂] para evaluar si podríamos obtener compuestos ciclometalados en lugar de productos con acoplamiento C-C. Además, llevamos a cabo la reacción a una temperatura de 50 °C para evitar la formación de productos de acoplamiento C-C, como ocurrió en el caso de los compuestos **1PF₆** y **2**, los cuales se obtuvieron a una temperatura más alta (80 °C). Nuestro enfoque de síntesis se basó en un método descrito en la literatura, en el cual se aisló el complejo **XVIII** (Esquema 23 del apartado de antecedentes), que contiene una pinza NCN ciclometalada a partir de [Fe₂(CO)₉] [6].

Investigamos la reacción entre el precursor bromado BrCNN y $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ en tolueno a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Mediante este método se logró aislar el complejo $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$ (**5**) de color naranja, con un rendimiento moderado (43 %) que contiene un ligante pinza CNN ciclometalado producto de una adición oxidativa (Esquema 50).

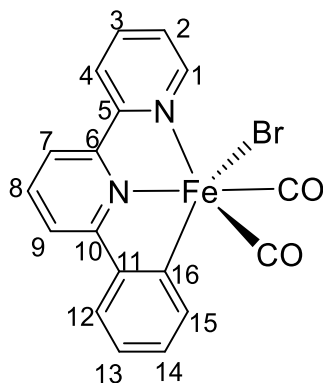


Esquema 50. Síntesis del complejo ciclometalado $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$ (**5**).

En el espectro de IR del complejo **5** (Figura 12A del anexo) podemos observar dos intensas frecuencias de absorción en 2018 y 1960 cm^{-1} que se asignan a las vibraciones de estiramiento simétrico y asimétrico respectivamente de los carbonilos metálicos. La relación de intensidad de estos picos implica una disposición *cis* de los ligantes CO [6, 14a].

En el espectro de RMN ^1H del complejo ciclometalado **5** en CDCl_3 (Figura 13A del anexo), se detectaron señales entre 7 y 9.5 ppm, correspondientes a 11 protones. La asignación de los protones y carbonos (C-H) del complejo se logró utilizando técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear bidimensional (HSQC y COSY), junto con la comparación de complejos análogos previamente reportados en la literatura [4, 21]. Sin embargo, no se pudieron observar los cinco carbonos cuaternarios y los dos carbonilos metálicos esperados debido a el tiempo de colección del espectro. En el Esquema 51 se muestra la nomenclatura asignada para los protones y carbonos C-H en el complejo **5**, y en la tabla 8 se

resumen las asignaciones de las señales encontradas en los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (Figura 13A y 14A del anexo). El proton 15 adyacente al sitio de ciclometalación es el protón más desplazado a campo alto (7.11 ppm). Los otros protones situados en el anillo fenilo (12, 13 y 14), también se desplazan hacia campo alto, pero en menor medida. Por otro lado, los protones 4 y 1 que se encuentra en el anillo piridínico *trans* al enlace ciclometalado son los que se encuentran desplazados a campo bajo en 9.13 y 8.07 ppm respectivamente.



Esquema 51. Nomenclatura usada para la asignación de protones y carbonos en **5**.

Tabla 10. Asignación de las señales encontradas en RMN ^1H y RMN ^{13}C para **5** en CDCl_3 , d: doblete, m: multiplete, t: triplete.

δ (ppm) RMN ^{13}C	C y H asignado	δ (ppm) RMN ^1H	Multiplicidad	J(Hz)	Integración
154.71	4	9.13	d	5.3	1H
122.36	1	8.07	d	7.9	1H
138.50, 138.31, 119.09	2, 8, 7	8.02 – 7.87	m	-	3H
117.87, 125.16 141.77	9, 14, 12	7.79	t	7.7	3H
126.62	3	7.48	t	6.5	1H
131.45	13	7.19	t	6.7	1H
123.82	15	7.11	t	7.5	1H

El complejo **5** se logró caracterizar mediante cristalografía por difracción de rayos-X (Figura 13). El complejo cristalizó con una molécula de CH₂Cl₂ en el grupo espacial monoclinico *P*2₁/*c* (Tabla 11). La estructura molecular consiste en un compuesto mononuclear neutro de hierro(II). Se tiene un complejo hexacoordinado en el cual un bromuro está coordinado en posición axial al plano de la pinza CNN ciclometalada al centro metálico y dos ligantes CO están orientados en una disposición *cis*. Además uno de los carbonilos (C19) se encuentra en posición *trans* al bromuro.

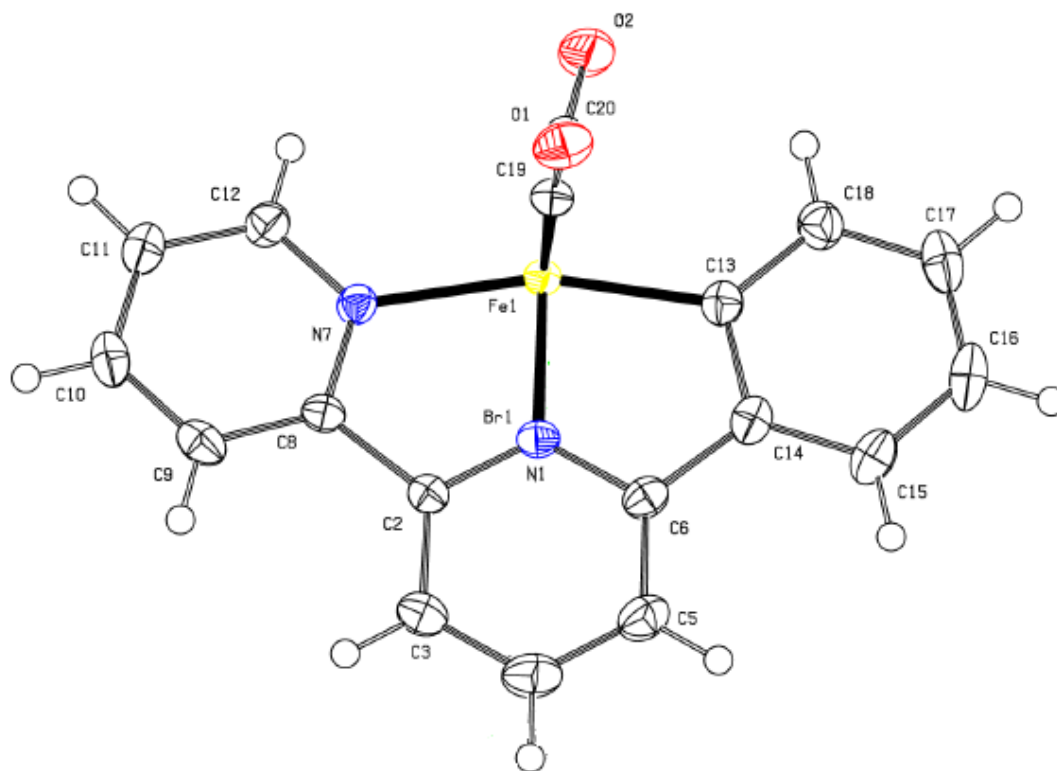


Figura 13. Diagrama ORTEP del complejo **5** (elipsoides representados al 50 % de probabilidad). Para mayor claridad se omiten los átomos de hidrógeno y la molécula de CH₂Cl₂.

Tabla 11. Parámetros de la estructura cristalina y datos experimentales sobre la solución y refinamiento para **5**.

Fórmula Empírica	C ₁₈ H ₁₁ BrFeN ₂ O ₂ , CH ₂ Cl ₂	
Peso molecular (g/mol)	507.96	
Tamaño del cristal (mm ³)	0.405 x 0.338 x 0.134	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo especial	P2 ₁ /c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 14.6280(6)Å	α = 90°
	b = 10.9448(5)Å	β = 100.620(1)°
	c = 12.3463(5)Å	γ = 90°
Volumen (Å ³)	1942.79 (14)	
Z	4	
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.737	
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	3.125	
F(000)	1008.0	
Temperatura (K)	150	
Rango θ para la colección de datos	2.339 a 29.575°	
Rango de los índices	-20 ≤ h ≤ 19, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 16	
Reflexiones colectadas	26129	
Reflexiones independientes	5441	
Datos/ restricciones /parámetros	5441/ 0 /244	
Calidad de ajuste de F ²	1.031	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0444 , wR2 = 0.0863	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0792 , wR2 = 0.0984	
Diferencia mayor pico/hueco (e.Å ⁻³)	1.411 y -0.670	

En las Tablas 12 y 13 se resumen algunos ángulos y distancias de enlace importantes en **5**. Analizando éstos datos encontramos que el compuesto presenta una geometría octaédrica distorsionada en torno al átomo de Fe(II), pues los

ángulos formados entre los átomos que ocupan las posiciones ecuatoriales del octaedro (N(1)-Fe(1)-N(7), N(1)-Fe(1)-C(13), N(7)-Fe(1)-C(20), C(13)-Fe(1)-C(20)) son cercanos a 90° y el ángulo formado entre los átomos que ocupan las posiciones axiales del octaedro (Br(1)-Fe(1)-C(19)) es cercano a 180°. Los átomos N1, N7 y C13 que conforman el ligante pinza CNN ciclometalado al hierro, se encuentran coordinados en posición meridional formando ángulos N(1)-Fe(1)-C(13) y N(1)-Fe(1)-N(7) menores a 90° lo que genera distorsión en la molécula agrandando los ángulos entre el átomo C(20) y los átomos N(7) y C(13). El enlace Fe(1)-N(7) = 2.040 (3) Å es el más largo en el plano ecuatorial y esto se debe a la influencia *trans* que ejerce el enlace σ -C-Fe en el N(7) [6].

Tabla 12. Ángulos de enlace sobresalientes de la estructura 5.

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
Br(1)-Fe(1)-N(1)	87.57(7)	N(7)-Fe(1)-C(13)	161.4(1)
Br(1)-Fe(1)-N(7)	89.09(7)	N(7)-Fe(1)-C(19)	94.1(1)
Br(1)-Fe(1)-C(13)	91.40(9)	N(7)-Fe(1)-C(20)	106.3(1)
Br(1)-Fe(1)-C(19)	176.5(1)	C(13)-Fe(1)-C(19)	86.0(1)
Br(1)-Fe(1)-C(20)	85.8(1)	C(13)-Fe(1)-C(20)	92.3(1)
N(1)-Fe(1)-N(7)	79.6(1)	C(19)-Fe(1)-C(20)	91.8(1)
N(1)-Fe(1)-C(13)	81.8(1)	Fe(1)-C(19)-O(1)	177.5(3)
N(1)-Fe(1)-C(19)	94.5(1)	Fe(1)-C(20)-O(2)	174.5(3)
N(1)-Fe(1)-C(20)	171.1(1)		

Tabla 13. Distancia de enlaces sobresalientes de la estructura 5.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Fe(1)-Br(1)	2.481(5)	Fe(1)-C(19)	1.762(3)
Fe(1)-N(1)	1.929(2)	Fe(1)-C(20)	1.771(4)
Fe(1)-N(7)	2.040(3)	O(1)-C(19)	1.123(4)
Fe(1)-C(13)	1.980(3)	O(2)-C(20)	1.142(4)

Las propiedades redox del complejo **5** fueron estudiadas mediante voltamperometría cíclica en acetonitrilo (Figura 14). La onda irreversible observada en 1.2 V (vs Ag/AgCl) es atribuida al proceso de oxidación de Fe(II) a Fe(III). La irreversibilidad podría deberse a que hay una mayor retrodonación entre los carbonilos y el Fe(II) que tiene mayor densidad electrónica que el Fe(III), por lo tanto la oxidación de Fe(II) a Fe(III) induce la liberación de CO [28]. La otra onda alrededor de -0.9 V podría ser atribuida a una transferencia de electrones centrada en el ligante.

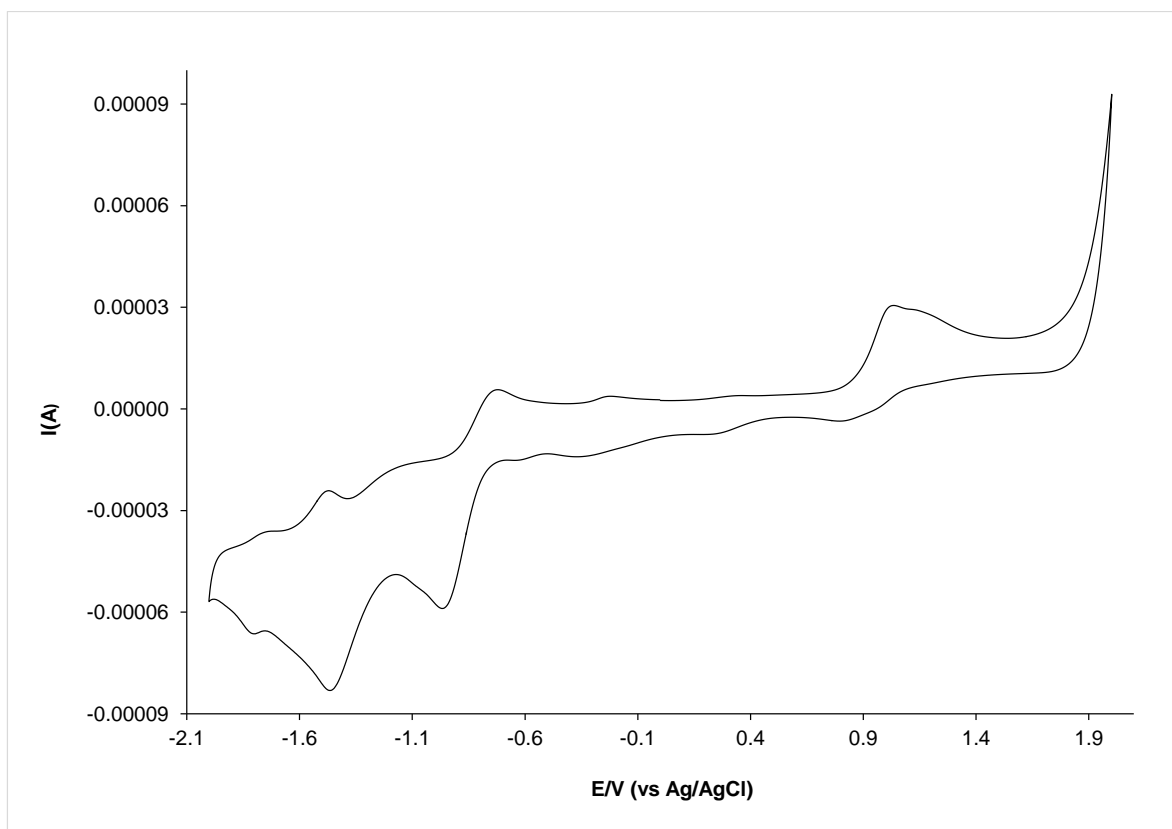


Figura 14. Voltamperograma cíclico del complejo **5** en acetonitrilo (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mVs^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

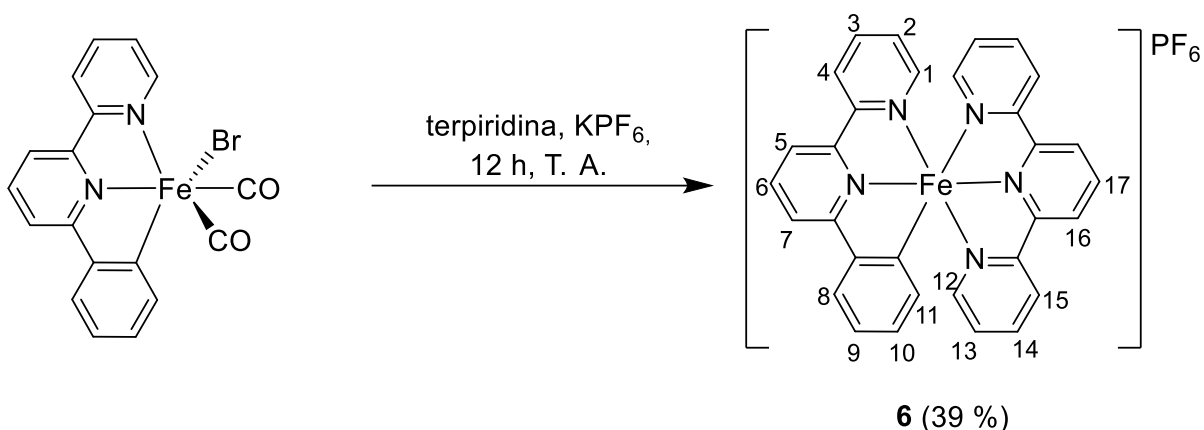
5.3.1 Síntesis de $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{tpy})]\text{PF}_6$ (**6**) a partir de **5**

El complejo **6** fue reportado en el año 2019 por Steube y colaboradores (al mismo tiempo que estábamos desarrollando nuestro método de síntesis para obtener el complejo), según el método descrito en el Esquema 14 del apartado antecedentes [21]. Para sintetizar el compuesto **6** mediante el método de Steube, se utiliza el precursor $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{P}(\text{CH}_3)_3)_2\text{Br}]$, el cual se prepara a partir del precursor bromado BrCNN y de $[\text{Fe}(\text{P}(\text{CH}_3)_3)_4]$, el cual es pirofórico. La reacción se hace a baja temperatura ($-80\text{ }^\circ\text{C}$), el tiempo de reacción es de 18 horas en total, y al final se obtiene $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{P}(\text{CH}_3)_3)_2\text{Br}]$ en bajo rendimiento (21 %).

En nuestro caso para obtener el compuesto **6** partimos del precursor $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$ (**5**) (Esquema 50), el cual se obtiene con un rendimiento moderado (43 %). Sin embargo, su síntesis es más sencilla que la reportada por Steube para el precursor $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{P}(\text{CH}_3)_3)_2\text{Br}]$.

En nuestro método de síntesis para obtener el complejo **6** (Esquema 52), como primer paso se sintetiza el complejo **5**. Posteriormente, se lleva a cabo la adición *in situ* de la terpiridina y KPF_6 , y se permite que la reacción proceda a temperatura ambiente durante 12 horas. Esta reacción de sustitución de ligante se lleva a cabo *in situ* para evitar que el precursor **5** se pueda descomponer y disminuya el rendimiento del producto objetivo. En comparación con el método de Steube, este método es más sencillo, ya que implica menos tiempo de reacción y pasos, y se evita el uso de precursores pirofóricos, con un rendimiento superior (39 % en vez del 26 % informado).

Dado que el complejo **6** ya está reportado en la literatura [21], este sólo fue caracterizado mediante espectrometría de masas y RMN ^1H (ver sección experimental), nuestros datos coinciden con los reportados en la literatura.



Esquema 52. Síntesis del compuesto **6**.

5.4 Reactividad de los precursores **bzqBr** y **phpyBr** con $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$

Siguiendo con el mismo enfoque sintético que para el complejo **5**, se trabajó en la síntesis de complejos mono-ciclometalados de hierro(II) con los precursores **bzqBr** y **phpyBr**. Inicialmente se agregó $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y un equivalente del precursor **bzqBr** ó **phpyBr** según el producto objetivo. La primer reacción se mantuvo en agitación a 50 °C durante 1.5 horas en tolueno. En ambos casos se observó cambio de coloración de amarillo a café y de amarillo a naranja respectivamente. Se obtuvieron los espectros IR de las mezclas de reacción [Figura 15]. En ambos espectros se observaron frecuencias de absorción de carbonilos metálicos entre 1800 y 2000 cm^{-1} , que no corresponden a las frecuencias de absorción de los carbonilos metálicos del precursor $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, [6, 14a].

Después se procedió a separar el producto final en una columna de celita, usando como disolvente CH_2Cl_2 , bajo atmósfera inerte. Los resultados no fueron satisfactorios ya que en ambos casos se obtuvieron productos insolubles tanto en disolventes polares como no polares que no se lograron caracterizar.

Se realizaron reacciones análogas variando el tiempo de reacción a 5 y 12 horas (Esquema 53). También se agregó KPF_6 para estabilizar productos catiónicos (en caso de que se formaran). La temperatura no se aumentó debido a los resultados que se obtuvieron con **1PF₆** y **2**. En todos los casos se obtuvieron productos insolubles que no se pudieron caracterizar. Con ayuda de los espectros IR de la Figura 15 y en base a la estructura cristalográfica del complejo $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$

(5) (Figura 13), se propone que se formaron los productos **A** y **B** (Esquema 53), los cuales no pudieron aislarse.

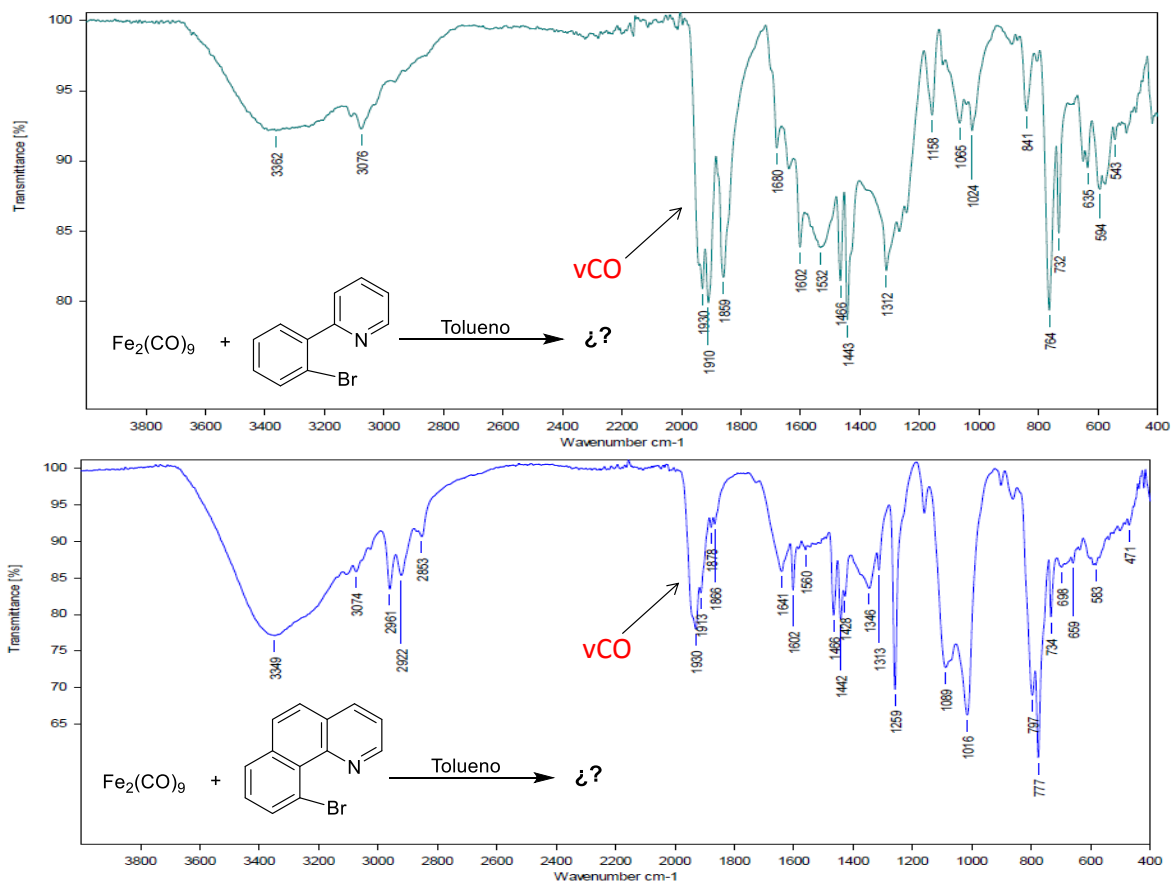
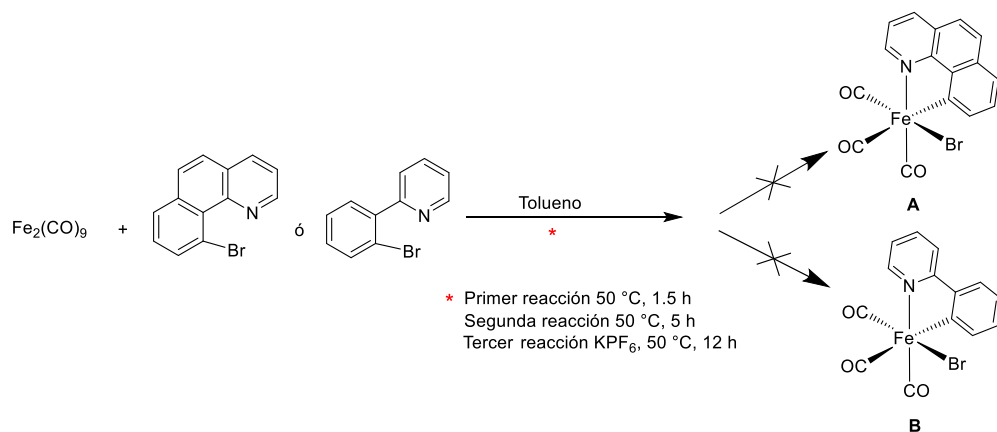
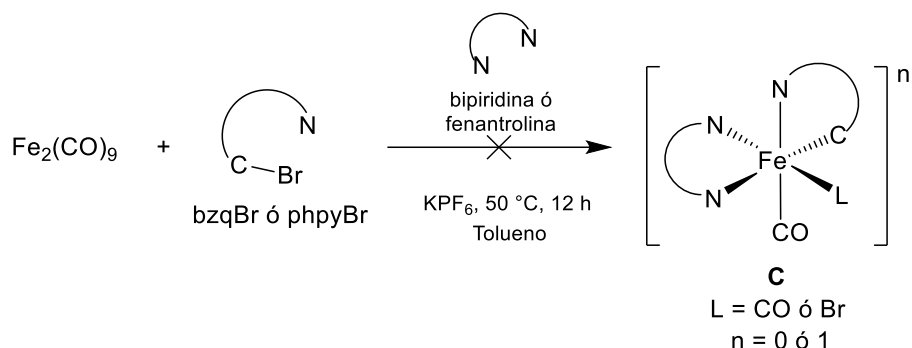


Figura 15. Arriba espectro de IR de la mezcla de reacción entre $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y phpyBr . Abajo espectro de IR de la mezcla de reacción entre $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y bzqBr .



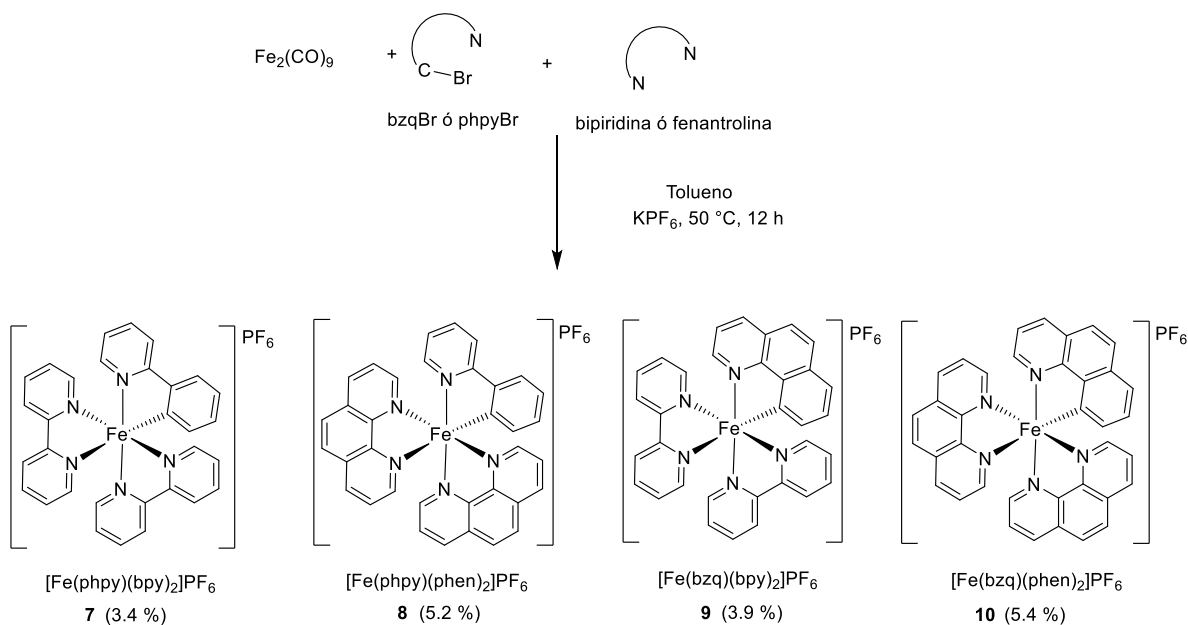
Esquema 53. Intentos de síntesis de los complejos bromados **A** y **B**.

Entonces decidimos agregar bipyridina o fenantrolina a las mezclas de reacción para intentar aislar complejos del tipo C (Esquema 54).



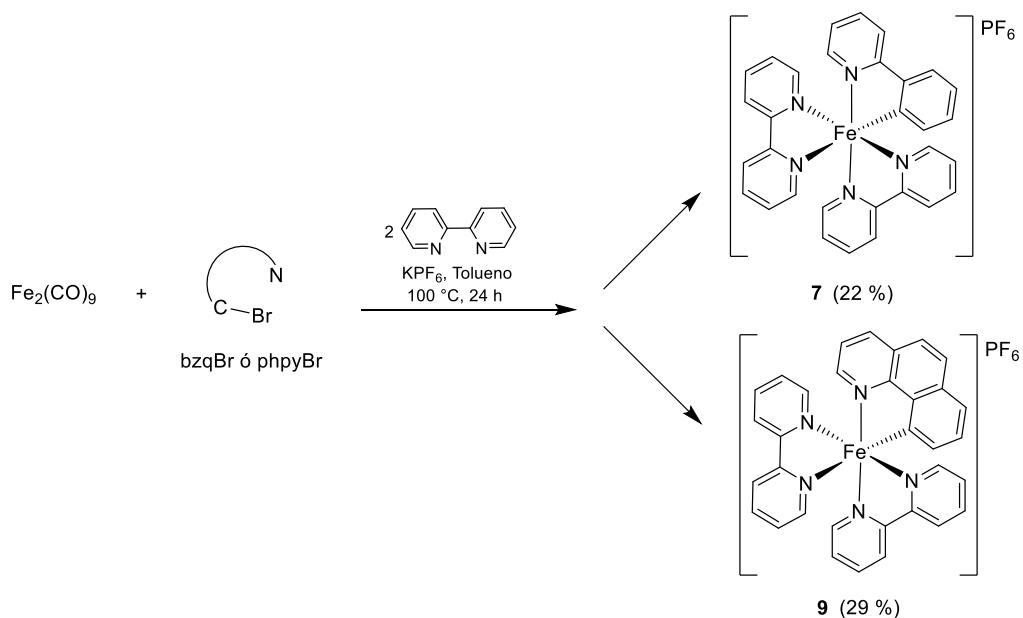
Esquema 54. Intento de síntesis de complejos tipo C.

Sorpresivamente en lugar de obtener los intermediarios ciclometalados del tipo **C**, se obtuvieron los complejos ciclometalados de hierro **7 - 10** en rendimientos muy bajos (Esquema 55). Para mejorar los rendimientos de estos complejos, se cambiaron todas las variables con el precursor $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ (tiempo, temperatura, estequiometría y orden de adición).



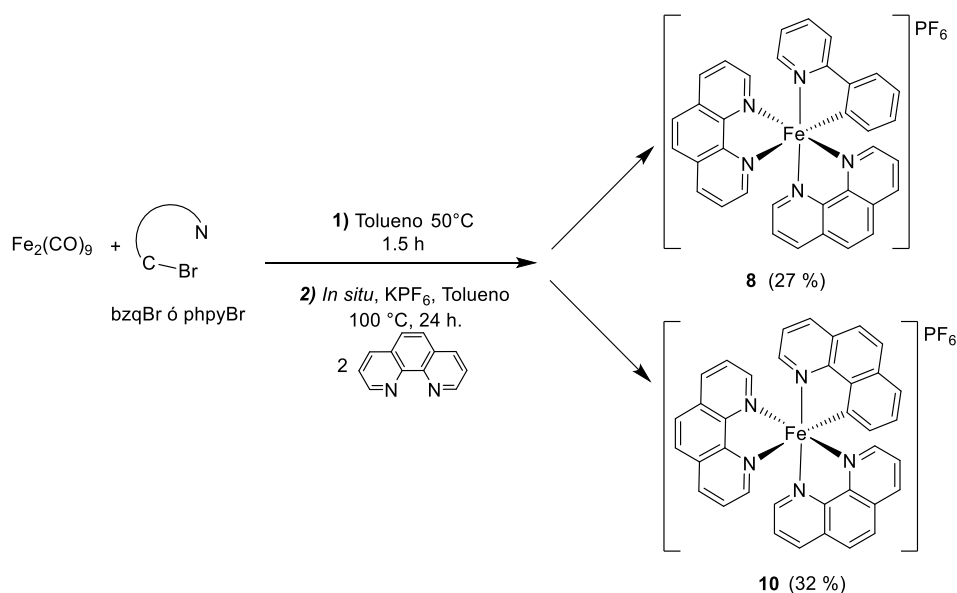
Esquema 55. Síntesis de los complejos **7 - 10** (en bajos rendimientos).

Los resultados más favorables para la síntesis de los complejos **7** y **9** (que contienen bipyridinas), se muestran en el Esquema 56, en el cual podemos observar que desde un principio se agregan todos los reactivos y la reacción se calienta a 100 °C en tolueno durante 24 horas. Bajo estas condiciones, los rendimientos mejoraron a 22 % para **7** y 29 % para **9**.



Esquema 56. Síntesis de los complejos **7** y **9**.

Por otro lado, las condiciones más favorables para la síntesis de los complejos **8** y **10** (que contienen fenantrolinas), se resumen en el Esquema 57. Como primer paso, se efectúa la reacción de adición oxidativa entre $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y el correspondiente ligante bromado en tolueno durante 1.5 horas a 50 °C. Posteriormente, *in situ*, se agrega el correspondiente ligante nitrogenado además de KPF_6 y la temperatura se aumenta a 100 °C durante 24 horas. Los rendimientos mejoraron a 27 % para **8** y 32 % para **10**.

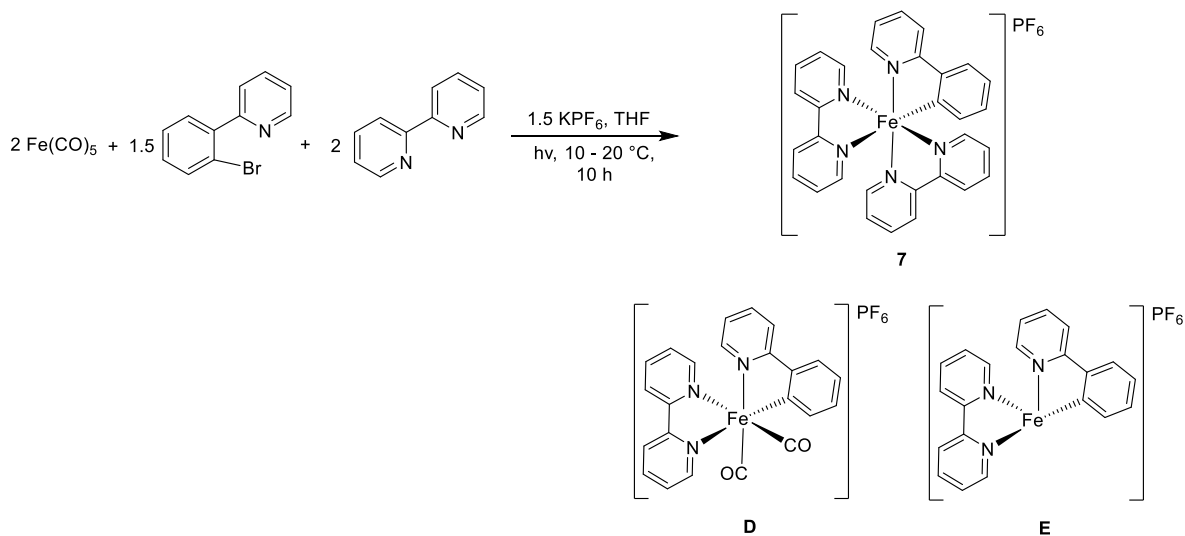


Esquema 57. Síntesis de los complejos **8** y **10**.

Cuando los complejos **8** y **10** se sintetizaban de la misma manera que los complejos **7** y **9** los rendimientos seguían siendo bajos (alrededor del 5 %), esto podría deberse al poder coordinante de la fenantrolina que impide la formación de los intermediarios **A** y **B**, favoreciendo la formación de otros subproductos como complejos de coordinación en lugar de complejos ciclometalados.

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento de los complejos **7** - **10**, se llevó a cabo una reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ ya que a diferencia del precursor $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, éste solo posee un centro metálico, lo que podría evitar la formación de subproductos no deseados. La reacción que se llevó a cabo se resume en el Esquema 58. Se agregó un exceso del precursor phpyBr con el fin de desplazar el equilibrio hacia la formación del complejo ciclometalado **7**, además se agregó KPF_6 para favorecer la salida del bromuro de la esfera de coordinación favoreciendo así la reacción de sustitución con los ligantes bipyridínicos. El producto se obtuvo con un rendimiento del 20 % y se envió a caracterizar mediante la técnica de masas ESI (Electrospray Ionization) que es una técnica de ionización suave en la cual, por lo general sólo se observa el ión molecular, sin observar fragmentación molecular, a diferencia de espectrometría de masas FAB (Fast Atom Bombardment) [109b, 109c]. En el espectro de masas ESI (Figura 16) se encontró el ión molecular correspondiente al producto **7** pero también se

observaron iones moleculares correspondientes a los productos **D** y **E** (Esquema 58).



Esquema 58. Intento de síntesis de **7** mediante reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$.

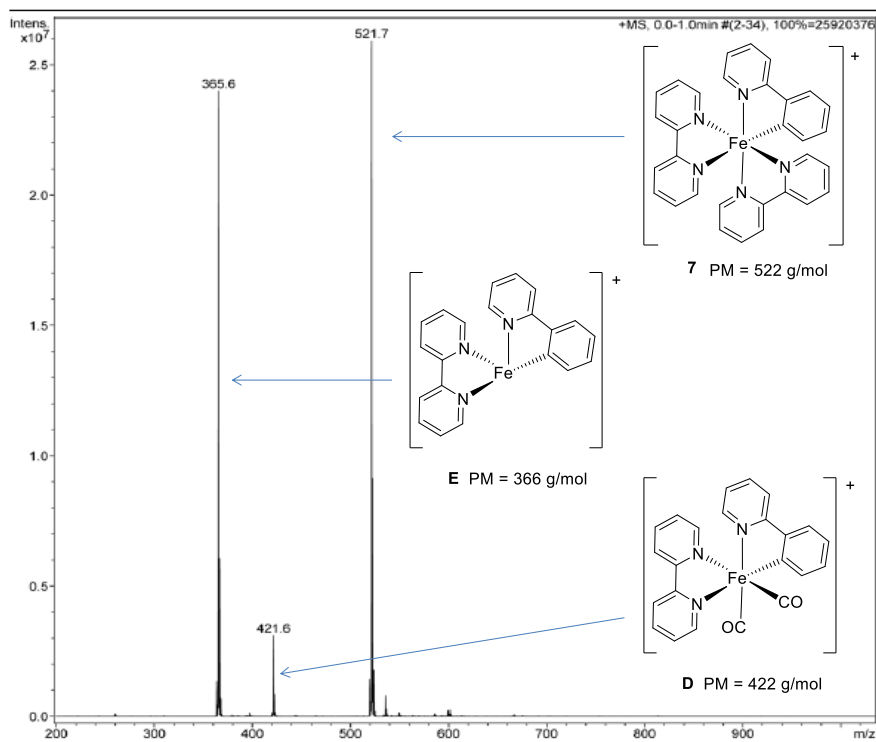


Figura 16. Espectro de masa ESI+ del producto aislado de la reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$.

Además, en el espectro de IR de la misma muestra (Figura 17), observamos frecuencias de vibración características de carbonilos metálicos entre 1900 y 2050 cm^{-1} [6, 14a] y se confirmó la presencia de PF_6^- como contraión en 837 cm^{-1} . Por cuestiones de tiempo, no continuamos con la caracterización de los productos **D** y **E** de esta reacción, pero los resultados obtenidos nos indican que por medio de reacciones fotoquímicas con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ se podrían aislar intermediarios del tipo **C**, **D** y **E**.

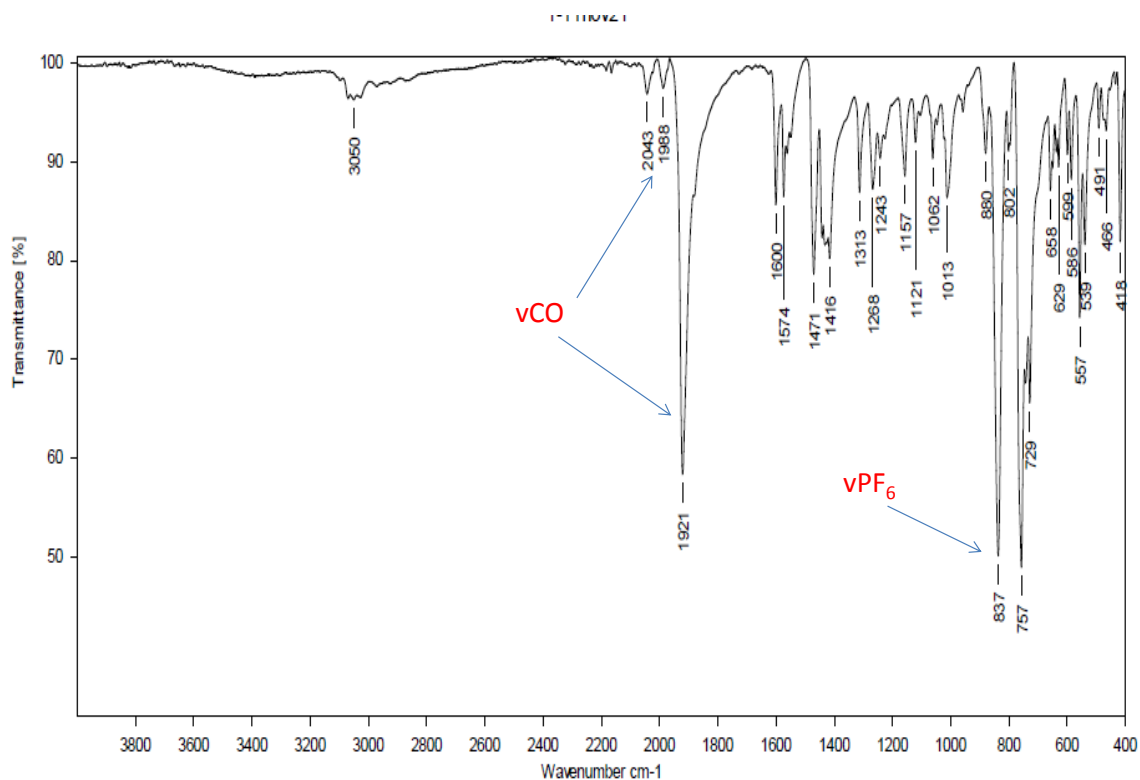


Figura 17. Espectro infrarrojo del producto aislado de la reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$.

Los compuestos obtenidos mediante estas reacciones son sólidos cristalinos de color verde (**7** y **9**) o azul oscuro (**8** y **10**). Estos complejos fueron caracterizados mediante RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, análisis elemental y espectrometría de masas.

Mediante espectroscopia de infrarrojo, confirmamos la presencia del anión hexafluorofosfato como contraión en los complejos **7** - **10** alrededor de 830 cm^{-1} (Tabla 14). Mediante espectrometría de masas ESI+ (Figuras 23A a 26A del anexo), y FAB+ se confirmó el peso molecular de la parte catiónica propuesta para cada compuesto. Además, por espectroscopia de masas FAB+ se observó la pérdida consecutiva de bipyridina (compuestos **7** y **9**) o fenantrolina (compuestos **8** y **10**) (Tabla 14). Con esta información confirmamos que hay un fragmento ciclometalado en la esfera de coordinación de cada compuestos y dos ligantes nitrogenados, además se tiene como contraión PF_6^- . El análisis elemental concuerda con lo calculado para cada compuesto (ver sección experimental), lo que sugiere una estructura de 18 electrones con hierro en estado de oxidación II.

Tabla 14. Frecuencias de absorción (νPF_6) encontradas en los espectros de IR de los complejos **7** - **10**. Fragmentos observados en espectrometría de masas (FAB+) para los complejos **7** - **10**, (a.r. abundancia relativa).

Compuesto	IR-ATR (cm^{-1})	$[\text{M}]^+$		$[\text{M}-(\text{N}-\text{N})]^+$	
	(νPF_6)	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.
7	831	522	16	366	100
8	826	570	8	390	10
9	830	546	5	390	10
10	827	594	17	414	23

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los complejos **7** - **10** se encuentran en las figuras 15A a 22A del anexo. Todos los espectros de RMN ^1H presentan señales entre 9.4 y 6.2 ppm correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos de los ligantes ciclometalados (phpy o bzq), así como a los protones de los ligantes nitrogenados coordinados (bpy o fen). Las señales encontradas en la región aromática integran para 24 protones en todos los casos, lo que concuerda con las estructuras propuestas.

Mediante la ayuda de los experimentos de RMN bidimensional (COSY, HSQC y HMBC), sólo se asignaron los protones 1 a 5 (Figura 18) correspondientes al ligante ciclotmetalado en cada complejo (**7** - **10**). Los protones correspondientes a los ligantes bipyridinas en **7** y **9** y fenantrolinas en **8** y **10** no fueron asignados debido a que se requieren otros experimentos de RMN bidimensional para determinar la conformación tridimensional de la molécula en cada complejo.

En el espectro de RMN ^1H del complejo **8** (Figura 18), se observa que el protón 1 (adyacente al sitio de ciclotmetalación) es el protón más desplazado a campo alto en 6.20 ppm. Este mismo comportamiento se observa en los complejos **7**, **9** y **10** (ver Tabla 15).

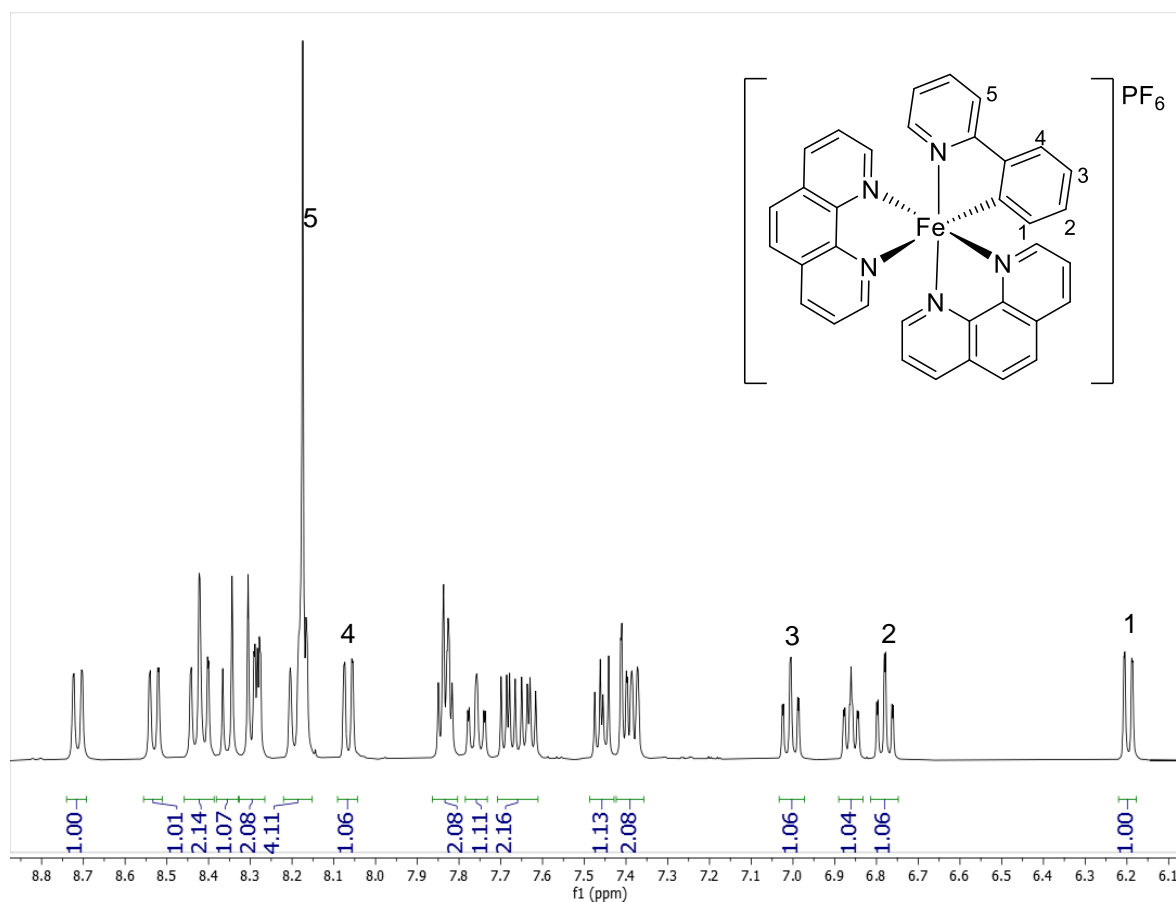


Figura 18. Espectro RMN ^1H del complejo **8** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz.

Tabla 15. Desplazamientos químicos encontrados en RMN ^1H en acetona- d_6 , para el protón 8 en los complejos **7** - **10**, d: doblete, s: singulete, dd: doble de dobles.

Compuesto	H asignado	δ (ppm) RMN ^1H	Multiplicidad	J(Hz)	Integración
7	1	5.92	s	----	1H
8	1	6.20	dd	7.4, 1.2	1H
9	1	6.48	d	7.0	1H
10	1	6.49	dd	7.0, 0.9	1H

Se hicieron varios intentos para obtener cristales de los complejos **7** - **10**, pero no logramos nuestro objetivo. Entonces, se decidió hacer una reacción de metátesis con tetrafenilborato de sodio (NaBPh_4), ya que teniendo un anión de mayor tamaño que el PF_6^- , se podría estabilizar más la red cristalina, favoreciendo la formación de cristales. De esta manera, se logró obtener cristales de color verde oscuro del complejo **9BPh**₄, adecuados para la difracción de rayos-X de monocristal (Figura 19). El compuesto cristalizó con una molécula de CH_2Cl_2 en el grupo espacial triclinico P-1 (Tabla 16). La estructura molecular consiste en un catión de hierro(II) y el anión BPh_4 . El catión es un complejo mononuclear con dos ligantes N-N de bpiridina y un ligante N-C de benzoquinolina coordinados al centro metálico de hierro(II).

La geometría alrededor del átomo de hierro es pseudooctaédrica. El enlace Fe(1)-N(7) (2.018(2) Å) *trans* al enlace ciclotometalado Fe-C está claramente alargado en comparación con los otros enlaces Fe-N (1.950(2), 1.957(2), 1.959(2) y 2.004(2) Å), debido a una fuerte influencia *trans* [7, 8, 21]. Las distancias y ángulos de enlace seleccionados se resumen en las Tablas 17 y 18.

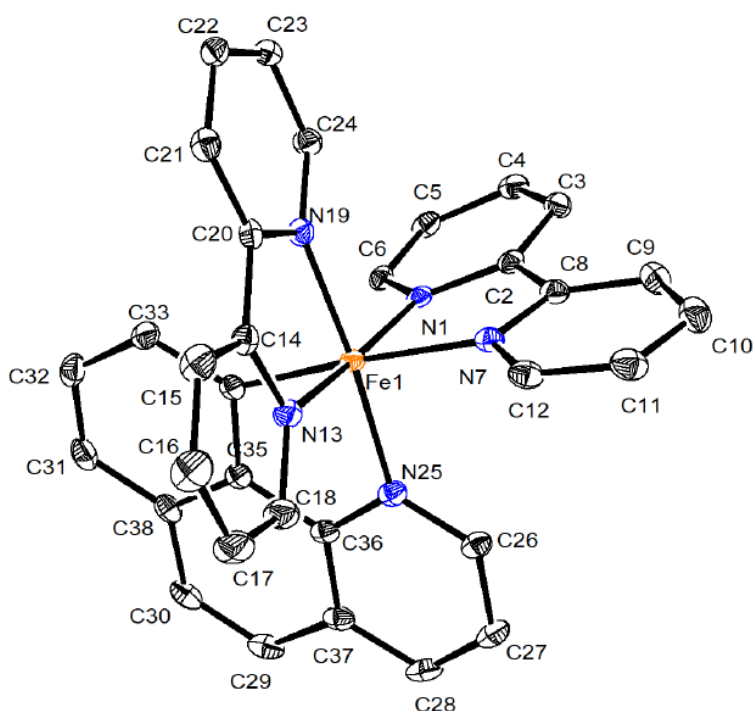


Figura 19. Diagrama ORTEP del complejo **9BPh₄** (elipsoides representados al 50 % de probabilidad). Se muestra sólo la parte catiónica, omitiendo los átomos de hidrógeno y la molécula de CH₂Cl₂ para mayor claridad.

Tabla 16. Parámetros de la estructura cristalina y datos experimentales sobre la solución y refinamiento para **9BPh₄**.

Fórmula Empírica	C ₃₃ H ₂₄ FeN ₅ , C ₂₄ H ₂₀ B, CH ₂ Cl ₂
Peso molecular (g/mol)	950.56
Tamaño del cristal (mm ³)	0.434 x 0.178 x 0.165
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo especial	P-1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13.4625(3) Å α = 71.2210(10)° b = 13.8276(4) Å β = 88.5120(10)° c = 15.2062(4) Å γ = 61.3170(10)°
Volumen (Å ³)	2322.82(11)
Z	2
Densidad (calculada) (Mg/m ³)	1.359

Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.486
F(000)	988
Temperatura (K)	100(2)
Rango θ para la colección de datos	1.745 a 25.357°
Rango de los índices	-16<=h<=16, -16<=k<=16, -18<=l<=18
Reflexiones colectadas	34671
Reflexiones independientes	8513 [R(int) = 0.0314]
Datos/ restricciones /parámetros	8513 / 0 / 604
Calidad de ajuste de F ²	1.079
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1324
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0563, wR2 = 0.1388
Diferencia mayor pico/hueco (e.Å ⁻³)	0.666 y -1.219

Tabla 17. Ángulos de enlace sobresalientes de la estructura **9BPh₄**.

Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
N(13)-Fe(1)-N(19)	81.88(9)	N(1)-Fe(1)-N(25)	90.43(9)
N(13)-Fe(1)-N(1)	172.37(9)	C(34)-Fe(1)-N(25)	82.96(10)
N(19)-Fe(1)-N(1)	92.38(9)	N(13)-Fe(1)-N(7)	94.37(9)
N(13)-Fe(1)-C(34)	90.89(10)	N(19)-Fe(1)-N(7)	92.33(9)
N(19)-Fe(1)-C(34)	93.16(10)	N(1)-Fe(1)-N(7)	80.78(9)
N(1)-Fe(1)-C(34)	94.46(9)	C(34)-Fe(1)-N(7)	172.88(10)
N(13)-Fe(1)-N(25)	95.63(9)	N(25)-Fe(1)-N(7)	91.74(9)
N(19)-Fe(1)-N(25)	175.38(9)		

Tabla 18. Distancia de enlaces sobresalientes de la estructura **9BPh₄**.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Fe(1)N(13)	1.950(2)	Fe(1)-C(34)	1.962(3)
Fe(1)-N(19)	1.957(2)	Fe(1)-N(25)	2.004(2)
Fe(1)-N(1)	1.959(2)	Fe(1)-N(7)	2.018(2)

Las propiedades redox de los complejos de hierro **7 - 10** se estudiaron mediante voltamperometría cíclica en acetonitrilo. Los voltamperogramas completos de los complejos **7 - 10**, se encuentran en las figuras 27A a 29A del anexo. En todos los casos, se puede observar una onda cuasi-reversible de un electrón entre 193 y 223 mV (vs Ag/AgCl) que se puede atribuir a la oxidación Fe(II) a Fe(III) (Figura 20). Entre -2.0 y -1.0 V, se pueden observar ondas características de ligantes bidentados con anillos piridínicos coordinados al centro metálico [110, 111] (Figura 21). Los potenciales redox para el proceso Fe(II)/Fe(III) se resumen en la Tabla 19. El enlace donador sigma Fe-C reduce considerablemente los potenciales redox en comparación con los compuestos polipiridínicos análogos, y esto se refleja en el valor de potencial redox mucho más alto observado para la onda Fe(II)/Fe(III) del complejo [Fe(phen)₃](BF₄)₂ que es de 885 mV (vs Ag/AgCl) [112].

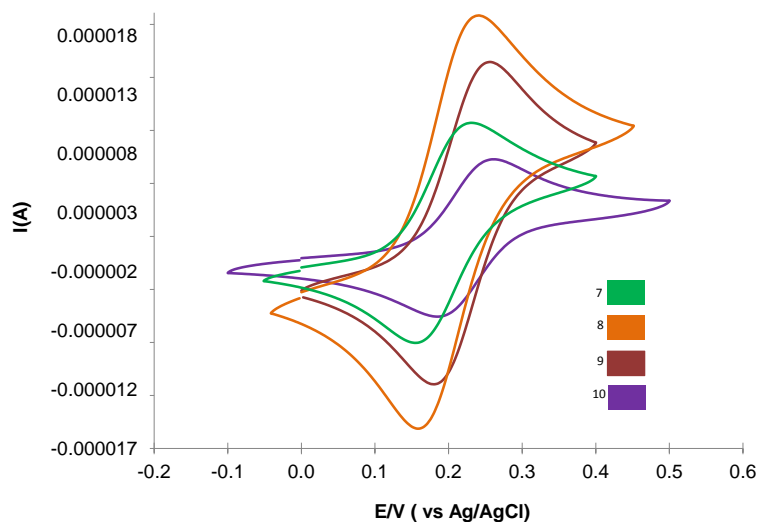


Figura 20. Voltamperogramas de los complejos **7 - 10** en acetonitrilo (0.1 M *n*Bu₄NPF₆, 100 mV s⁻¹, carbón vitreo, Ag/AgCl, 25 °C).

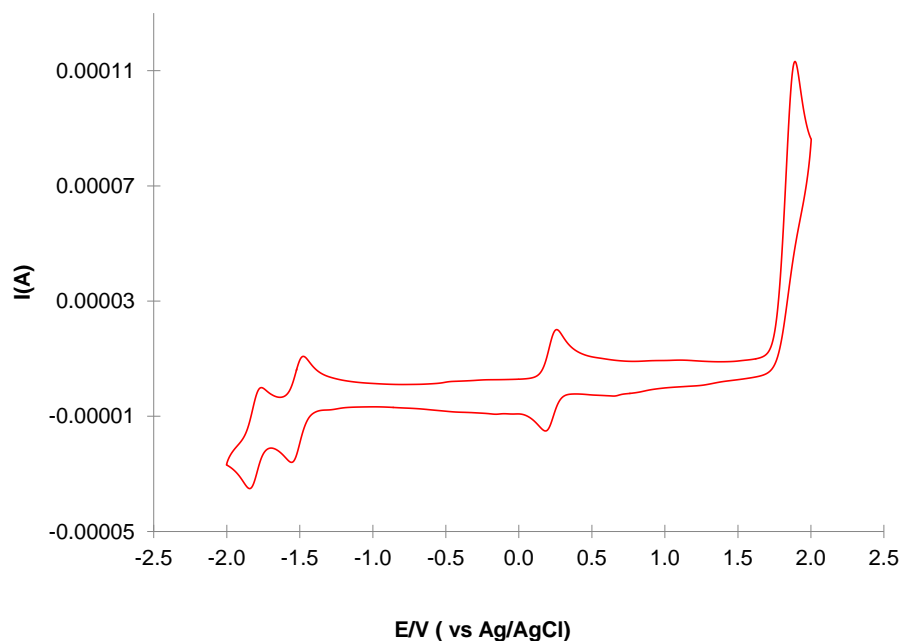


Figura 21. Voltamperograma cíclico del complejo **9** en MeCN (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

Tabla 19. Potencial redox de los complejos **7-10**.

Complejo	$E_{1/2} \text{ Fe(II/III)}$ (mV) vs (Ag/AgCl)
7	193
8	199
9	218
10	223

En la Tabla 19 podemos observar que los complejos que contienen ligantes fenantrolina en su esfera de coordinación (**8** y **10**), tienen un potencial redox Fe(II/III) mayor que los complejos análogos con bipyridinas (**7** y **9**), esto se debe a que la fenantrolina tiene un mayor carácter aromático que la bipyridina por lo que confiere una menor densidad electrónica al centro metálico, lo que se refleja en un mayor potencial redox. También podemos observar que los complejos que contienen benzoquinolina (**9** y **10**), presentan un mayor potencial redox que los

que contienen fenilpiridina. Esto también se debe a que la benzoquinolina tiene un mayor carácter aromático que la fenilpiridina [57].

Se midieron los espectros de absorción electrónica de los complejos **7** - **10** en DMSO (Figura 22), los datos obtenidos se resumen en la Tabla 20.

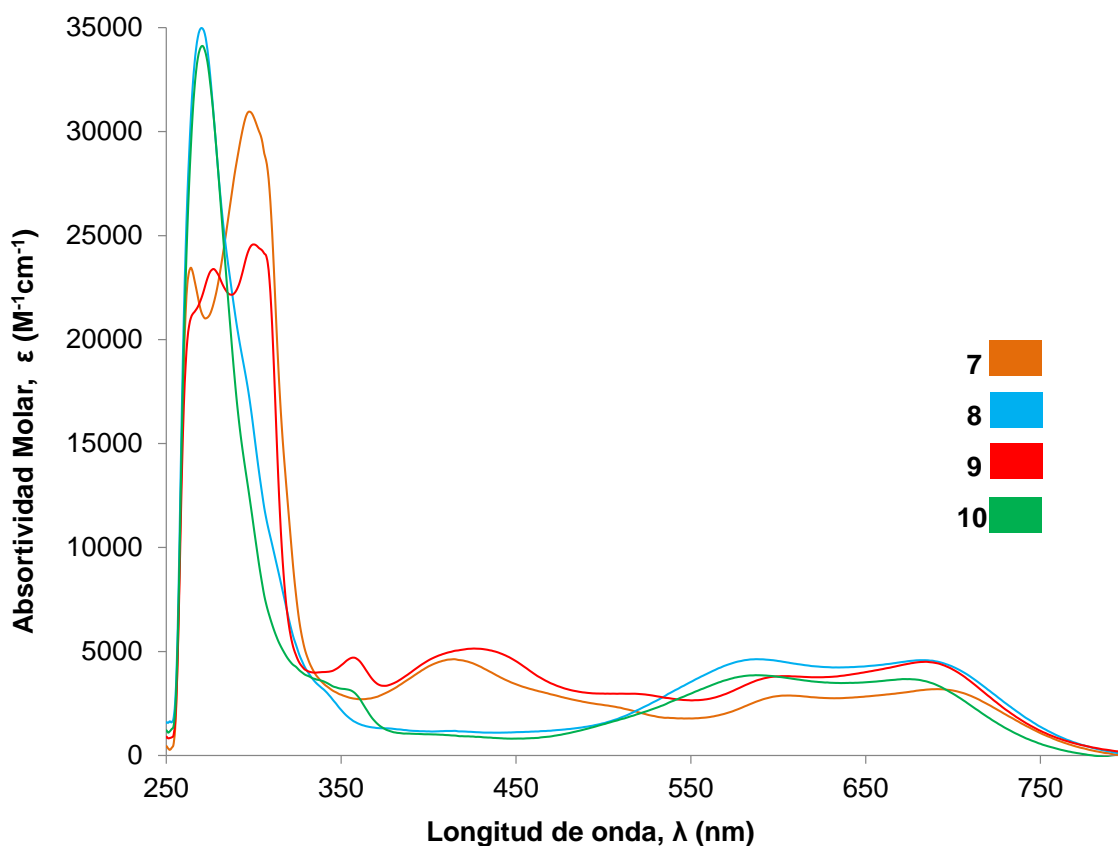


Figura 22. Espectro UV-vis de complejos **7** - **10** en DMSO, 1×10^{-5} M a 37 °C.

Para estos complejos, se observaron bandas de absorción entre 250 y 330 nm, que se asignan a transiciones π - π^* centradas en el ligante bipyridina o fenantrolina y al correspondiente ligante ciclometalado. Estos complejos también mostraron dos conjuntos de bandas de absorción de baja energía entre 330 y 750 nm que se asignaron a transiciones MLCT; las bandas de absorción de menor energía encontradas entre 550 y 750 nm se deben a la transición MLCT (Fe \rightarrow C-N),

mientras que las bandas de absorción de mayor energía localizadas entre 330 y 500 nm, se deben a la transición MLCT (Fe→N-N) [21].

Tabla 20. Máximos de absorción en UV-vis de los complejos **7 - 10**.

Compuesto	λ_{abs} (nm) (ϵ[$10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) DMSO, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$
7	263 (23.3), 295 (30.6), 409 (4.6), 500 (2.4), 600 (2.8), 692 (3.2)
8	268 (34.5), 337 (3.4), 574 (4.4) 686 (4.6)
9	264 (21), 273 (22.8), 297 (24.3), 352 (4.5), 423 (5.1), 515 (3) 593 (3.7), 683 (4.5)
10	269 (34), 332 (3.8), 350 (3.2), 577 (3.8), 677 (3.7)

5.4.1 Evaluación de la estabilidad de los complejos **7 - 10**

Con el objetivo de conocer el comportamiento de los complejos **7 - 10** en condiciones similares a las utilizadas en los ensayos biológicos, se evaluó la estabilidad de los complejos de hierro mediante espectroscopia UV-vis en DMSO puro ($1 \times 10^{-6} \text{ M}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$) y en PBS (*phosphate buffered saline*) que contiene 0.5 % de DMSO por fines de solubilidad ($1 \times 10^{-6} \text{ M}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$). Después de 48 horas, casi no se observó descomposición de los complejos **7 - 10**, tanto en DMSO (Figuras 30A a 33A del anexo), como en PBS conteniendo 0.5 % de DMSO (Figuras 23 a 26), lo que indica que son suficientemente estables para la evaluación de su citotoxicidad en células cancerosas.

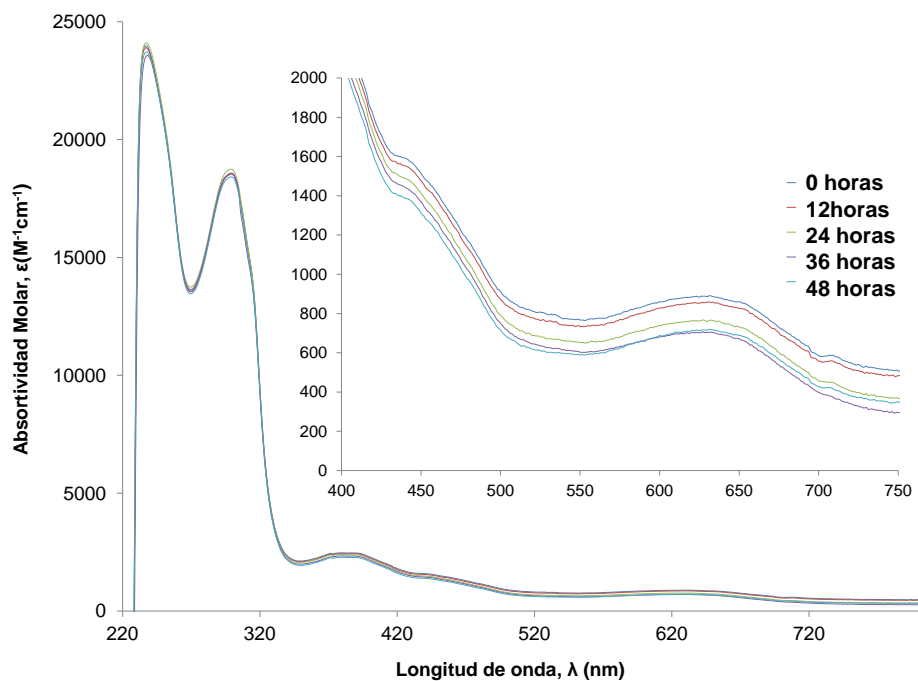


Figure 23. Espectros UV-vis del compuesto **7** en PBS que contiene 0.5 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

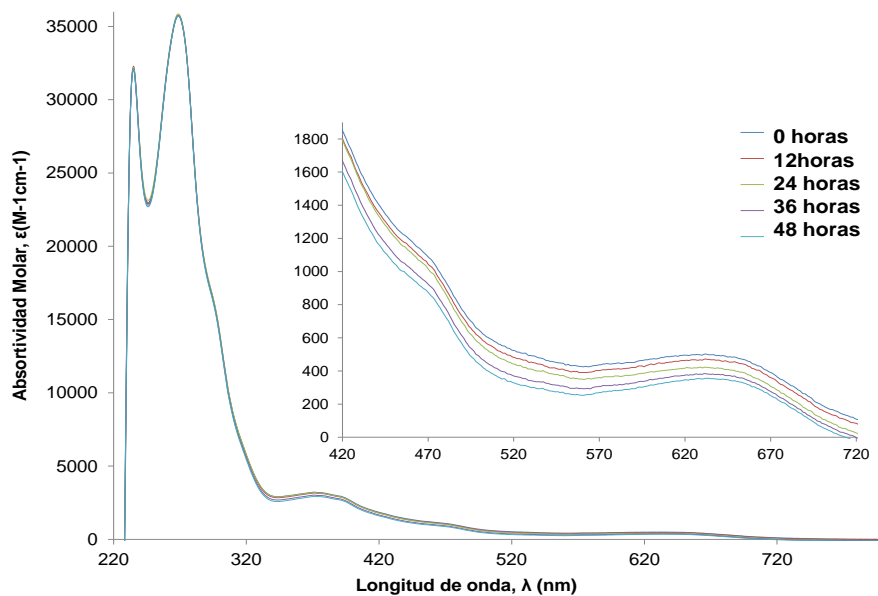


Figure 24. Espectros UV-vis del compuesto **8** en PBS que contiene 0.5 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

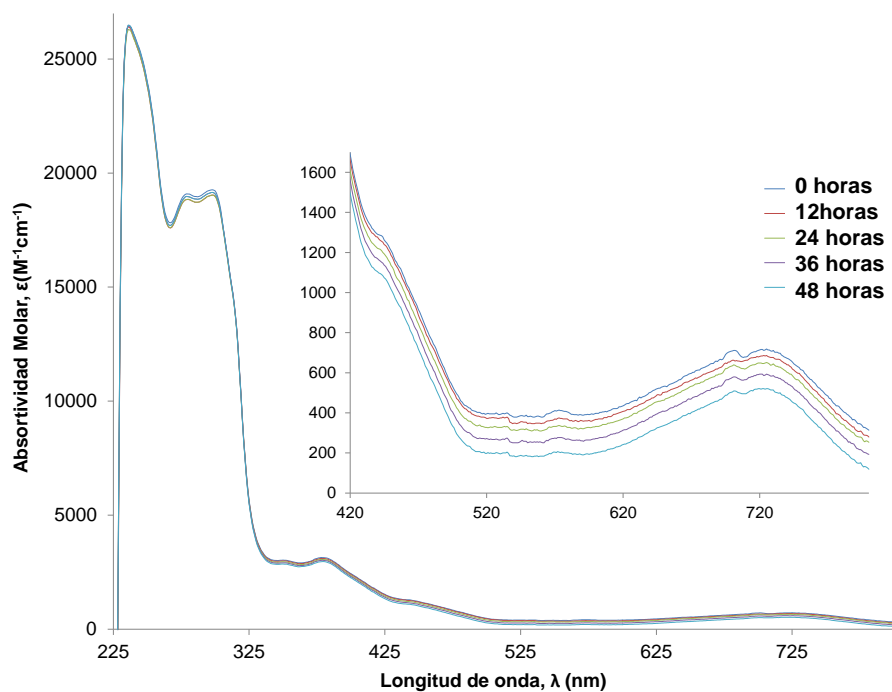


Figure 25. Espectros UV-vis del compuesto **9** en PBS que contiene 0.5 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

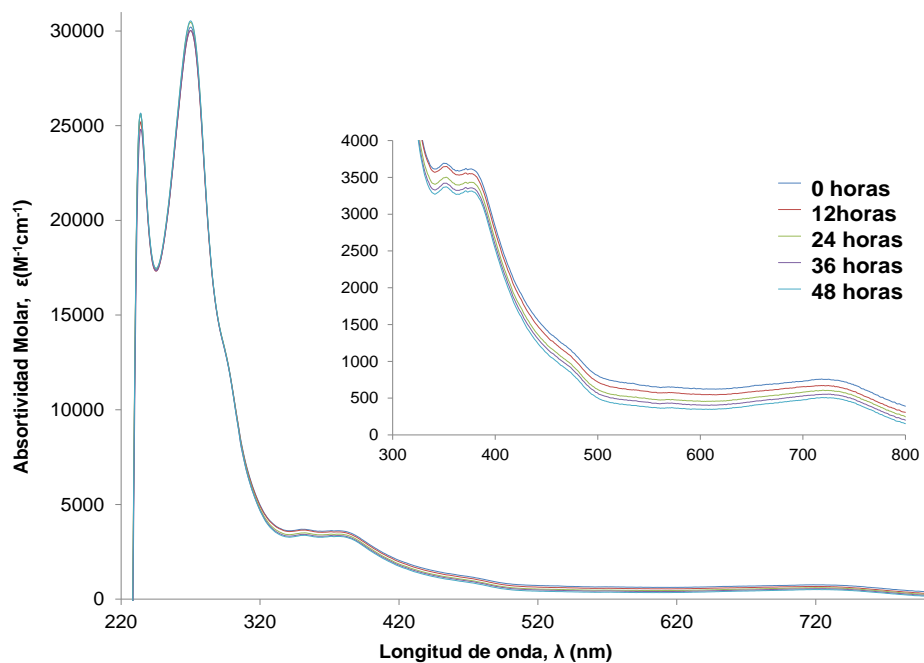


Figure 26. Espectros UV-vis del compuesto **10** en PBS que contiene 0.5 % DMSO, 1×10^{-6} M a 37 °C.

5.4.2 Evaluación de la lipofilicidad de los complejos 7 - 10

La lipofilicidad de los complejos ciclometalados 7 - 10 se evaluó utilizando el método “shake flask” [113]. La lipofilicidad, también conocida como coeficiente de partición ($\log P_{o/w}$) es una medida de la capacidad de una sustancia para disolverse en disolventes de baja polaridad, en comparación con su capacidad para disolverse en agua. Es ampliamente utilizada en el campo de la química y la farmacología para predecir el comportamiento de las sustancias en términos de su solubilidad y capacidad de atravesar las membranas biológicas. Matemáticamente este parámetro se puede expresar de la siguiente manera:

$$\log P_{o/w} = \log(C_{\text{fase orgánica}} / C_{\text{fase acuosa}})$$

Donde:

$C_{\text{fase orgánica}}$ = Concentración molar del compuesto en la fase orgánica (usualmente 1-octanol).

$C_{\text{fase acuosa}}$ = Concentración molar del compuesto en la fase acuosa (usualmente buffer de fosfatos 0.01 M a pH 7.0).

Entre mayor sea el valor de $\log P$, entonces la sustancia presentará mayor afinidad por la fase orgánica y por consiguiente su carácter lipofílico será mayor [114]. La lipofilicidad puede variar dependiendo de los ligantes y las características del complejo ciclometalado o de coordinación. Se ha demostrado que los complejos ciclometalados de rutenio son más lipofílicos que sus homólogos con polipiridinas [45,57]. Esto se debe a que los complejos ciclometalados tienen una carga neta más baja en comparación con los complejos análogos polipiridínicos, por el enlace ciclometalado M-C. Una menor carga neta disminuye la interacción electrostática con el agua, lo que favorece la lipofilicidad. Además, los ligantes ciclometalados a menudo forman estructuras planares que son compactas reduciendo la exposición de los átomos metálicos y los ligantes al agua, lo que disminuye la interacción con el disolvente polar y favorece la lipofilicidad [45].

Los valores de $\log P_{o/w}$ para los complejos **7** - **10** se resumen en la Tabla 21. El complejo ciclometalado **7** que contiene ligantes bipyridínicos presentó menor lipofilidad que su complejo ciclometalado análogo con fenantrolinas (**8**). Esto se debe a que la fenantrolina tiene un mayor carácter aromático en comparación con la bipyridina, lo que se refleja en una mayor lipofilidad del compuesto **8**. Se observó el mismo comportamiento con los complejos **9** y **10**.

También se observó que los complejos **9** y **10** que contienen un ligante benzoquinolina ciclometalada, presentaron mayor lipofilidad que los complejos con la fenilpiridina ciclometalada (**7** y **8**). Esto también se debe a que la benzoquinolina tiene un mayor carácter aromático que la fenilpiridina, por lo tanto es más lipofílica [57,115].

Se espera que los complejos **8** y **10** que presentan mayor lipofilidad, tengan mayor absorción celular, y que por lo tanto exhiban mayor actividad citotóxica que sus análogos **7** y **9** [115].

Tabla 21. Coeficiente de partición ($\log P_{o/w}$), de los complejos **7** - **10** a 25 °C.

Compuesto	$\log P_{o/w}$
7	0.42 ± 0.11
8	0.56 ± 0.12
9	0.88 ± 0.19
10	1.12 ± 0.09

5.4.3 Evaluación de la actividad biológica de complejos **7** - **10**

Como ya se mencionó en el estudio de la actividad citotóxica de los compuestos **1PF₆** y **3**, para evaluar los complejos **7** - **10**, decidimos centrarnos en el cáncer gástrico debido a su alta tasa de mortalidad en el mundo y su alta letalidad [107].

Se estudiaron dos líneas celulares de cáncer gástrico que presentan diferentes características moleculares: las células AGS y las células NUGC3. Ambas líneas celulares fueron cultivadas durante 24 horas antes de ser tratadas con diferentes

concentraciones de compuestos durante 48 horas. Posteriormente, se realizó el ensayo de MTT para medir la supervivencia celular. El IC_{50} , que representa la dosis mínima para inducir el 50 % del efecto máximo (toxicidad), se calculó utilizando una regresión no lineal con 3 parámetros y fijando una supervivencia mínima (0 %) y máxima (100 %) (Figura 27 y 28).

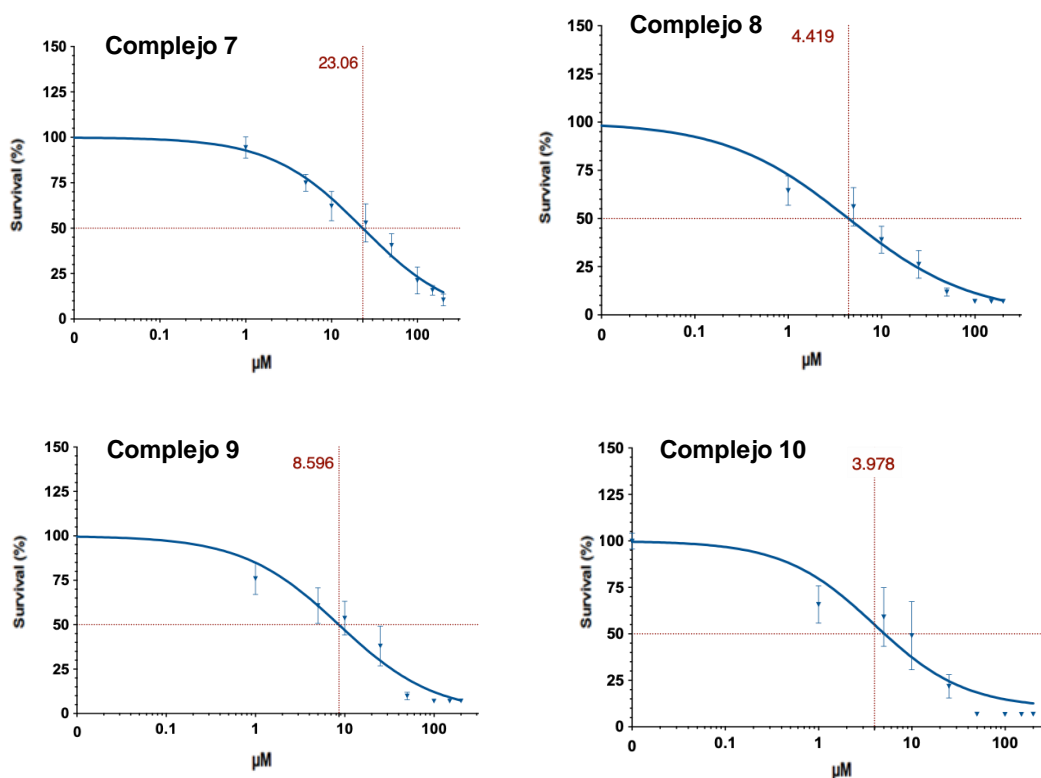


Figura 27. Curvas de viabilidad celular de los complejos **7 - 10** en la línea celular **AGS**. La curva representa la extrapolación utilizada para estimar el valor de IC_{50} .

Los datos de IC_{50} de estas líneas celulares para cisplatino, y los complejos **7 - 10**, se muestran en la Tabla 22. Los complejos **7 - 10**, mostraron una actividad citotóxica elevada en las líneas celulares de cáncer gástrico estudiadas. En particular, los complejos **8, 9** y **10** son entre 6 y 7 veces más citotóxicos que el cisplatino en ambas líneas celulares. Los resultados preliminares sobre el comportamiento anticanceroso de estos compuestos los convierten en excelentes candidatos para realizar ensayos para determinar posibles vías de acción. En colaboración con el Dr. Gaidon, se están llevando a cabo estudios biológicos con

marcadores específicos (por ejemplo, apoptosis, autofagia, estrés del retículo endoplásmico).

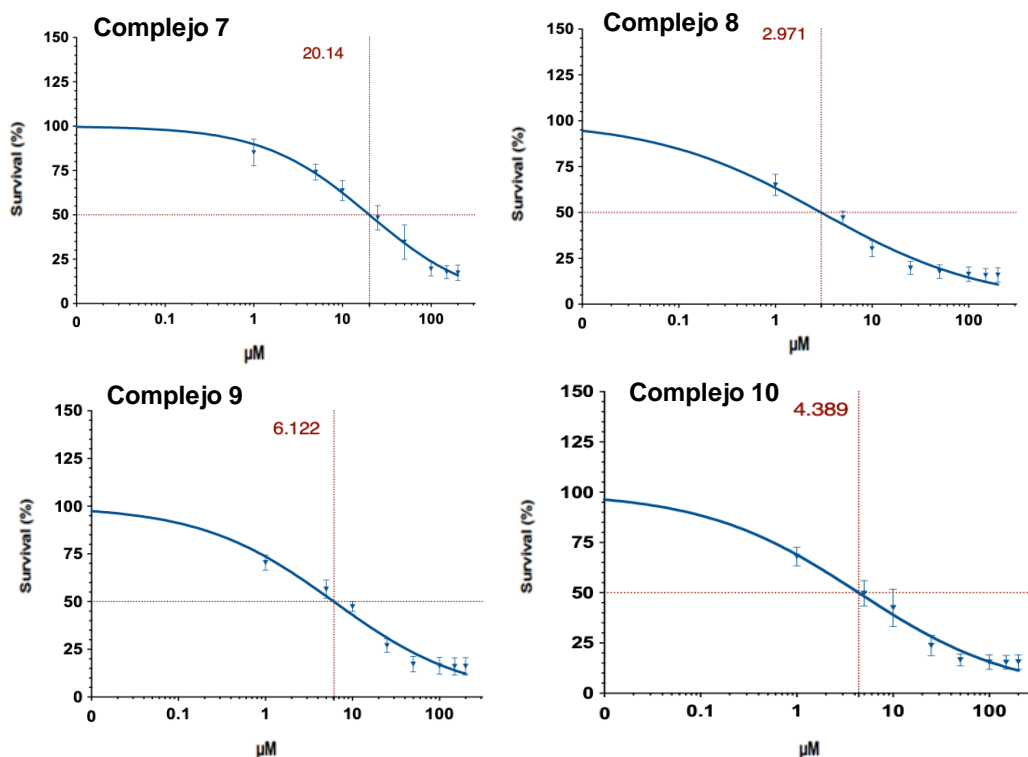


Figura 28. Curvas de viabilidad celular de los complejos 7 - 10 en la línea celular **NUGC3**. La curva representa la extrapolación utilizada para estimar el valor de IC_{50} .

Tabla 22. IC_{50} (μM) para cisplatino y los complejos 7 - 10 en líneas celulares de cáncer gástrico (48 horas de incubación).

Compuesto	AGS	NUGC3
	IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)
Cisplatino	29	18
7	23.1	20.1
8	4.4	3.0
9	8.6	6.1
10	4.0	4.4
1PF₆	6.4	38
3	32.7	191.5

Los complejos que contienen un centro metálico de hierro(II) (**7**, **8**, **9**, **10** y **1PF₆**), exhibieron buena actividad citotóxica en las líneas de cáncer de estómago (AGS y NUGC3). Por otro lado, el compuesto orgánico **3** mostró una citotoxicidad notablemente más baja (Tabla 22), lo que nos indica que el metal juega un papel importante en la actividad biológica.

Influencia de la lipofilicidad de los complejos 7 - 10 sobre su actividad citotóxica.

Comparando entre los pares de complejos con el mismo ligante ciclometalado (**7**, **8**) y (**9**, **10**) los que presentaron mayor lipofilicidad, son los que exhibieron mayor actividad citotóxica en células AGS. El mismo comportamiento se observó en células NUGC3. Por otro lado, el complejo **7** que contiene ligantes bipyridina, es el que presente menor actividad citotóxica y menor lipofilicidad.

Podríamos decir que la lipofilicidad y la actividad citotóxica que presentaron los complejos están relacionadas. Lo que se puede explicar con que a mayor lipofilicidad los complejos tienen mayor capacidad de atravesar la pared celular y exhibir una mayor actividad citotóxica. Cabe mencionar que, aunque estos parámetros son relacionados, la actividad citotóxica también es afectada por otros parámetros como el mecanismo de acción que un complejo desencadena en una célula cancerosa [45].

6. Conclusiones

- Los métodos sintéticos para la obtención de complejos ciclometalados de hierro no son siempre extrapolables, ya que mediante reacciones de transmetalación o de adición oxidativa análogas a las reportadas en la literatura, no se aislaron complejos ciclometalados, en su lugar se obtuvieron productos de dimerización.
- El $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ es un buen precursor para la síntesis de complejos ciclometalados de hierro, por medio de reacciones de adición oxidativa con precursores bromados. Mediante este método se logró aislar el complejo ciclometalado **5**.
- Se logró sintetizar en rendimientos moderados, una nueva serie de complejos ciclometalados del tipo $[\text{Fe}(\text{C-N})(\text{N-N})_2]\text{PF}_6$, (complejos **7 – 10**), mediante reacciones entre $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ y bromofenilpiridona o bromobenzoquinolina.
- Los complejos que contienen un centro metálico de hierro(II) (**7, 8, 9, 10 y 1PF₆**), exhibieron buena actividad citotóxica en las líneas de cáncer de estómago (AGS y NUGC3). En particular los complejos **8, 9 y 10** son entre 6 y 7 veces más citotóxicos que el cisplatino en ambas líneas celulares. El compuesto orgánico **3** mostró baja actividad citotóxica, lo que nos indica que el metal juega un papel importante en la actividad biológica.
- La influencia de un metal en la actividad citotóxica de un complejo, depende de la interacción entre el metal, su estructura química, la célula o tejido objetivo y los mecanismos moleculares implicados. Los estudios en este campo son fundamentales para comprender mejor los efectos de los complejos metálicos en el contexto de la biología celular y el desarrollo de agentes terapéuticos. Debido a que el hierro es un metal esencial y muy abundante en la corteza terrestre, los complejos ciclometalados de hierro que exhibieron buena actividad citotóxica, podrían ser una alternativa más viable a los complejos a base de platino hoy en día usados mundialmente en quimioterapia.

7. Parte Experimental

7.1 Materiales y Métodos

Todos los experimentos se realizaron empleando las técnicas de Schlenk usando N_2 o Ar. Los siguientes disolventes fueron destilados y secados con su respectivo agente secante: diclorometano (P_2O_5), acetonitrilo (P_2O_5), tetrahidrofurano (Na^0), tolueno (Na^0), hexano (Na^0). Disolventes como éter etílico, acetona, pentano y agua desionizada, (todos grado HPLC) se usaron como se recibieron. La 2-fenilpiridina (phpyH), 7,8-benzoquinolina (bzqH), 1,10-fenantrolina (phen), 2,2-bipiridina (bpy), $[Fe(CO)_5]$, $[Fe_2(CO)_9]$, $[Fe_3(CO)_{12}]$, el acetato de mercurio, hexafluoro fosfato de potasio, hexafluoro fosfato de tetrabutilamonio, tetrafenilborato de sodio, sulfato de magnesio, HCl, fueron adquiridos en Sigma-Aldrich. La 2,6-difenilpiridina (HCNCH) se adquirió en Acros Organics.

Los espectros de RMN 1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC se adquirieron en los equipos JEOL GX300 y Bruker Advance III 500 MHz. Los desplazamientos químicos son reportados en ppm empleando como disolventes $CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, $(CD_3)_2CO$. La referencia para cada espectro fue el mismo disolvente deuterado, las constantes de acoplamiento están en Hz. Los espectros IR fueron adquiridos en un espectrómetro Alpha ATR de Bruker Optics y se analizaron con el software OPUS. Los espectros de masa (DART+) (direct analysis real-time) se registraron con un espectrómetro AccuTOFLC equipado con una fuente de ionización DART ionSense. Los espectros de masa de alta resolución (FAB+) se obtuvieron utilizando un instrumento JEOL JMS-SX102 A con alcohol *m*-nitrobenzílico como matriz. La espectrometría de masas por electrospray (ESI-MS) se realizó utilizando un espectrómetro Bruker Esquire. Los análisis elementales se obtuvieron en un Exeter Analytical CE-440. Para realizar la caracterización espectroscópica mediante UV-vis de los compuestos, se utilizó un espectrofotómetro Shimadzu 2600, utilizando celdas de cuarzo de 1 mm de longitud, con un controlador de temperatura, Las determinaciones electroquímicas se realizaron en un galvanostato potenciostato AUTOLAB modelo PGSTAT 12 en una celda de tres electrodos: electrodo auxiliar de platino; electrodo de referencia Ag/AgCl y electrodo de trabajo carbón vítreo. Antes de cada medición, el electrodo de trabajo se pulió con alúmina de 0.05 μm y fue lavado con acetona y agua

HPLC. Todos los barridos de potencial se realizaron a una velocidad de barrido de 100 mVs^{-1} en disoluciones 1 mM del respectivo compuesto ya sea en dimetilsulfóxido o en acetonitrilo y usando hexafluoro fosfato de tetra-*n*-butilamonio 0.1 M como electrolito soporte.

Cristalografía

Se logró la formación de cristales adecuados para cristalografía por difracción de rayos X de los compuestos **1PF₆** (cristales amarillos), **2** (cristales rojos), y de **5** (cristales naranjas) mediante la evaporación lenta de una disolución en CH_2Cl_2 . Por otro lado, se obtuvieron cristales del compuesto **9BPh₄** (cristales verdes) mediante difusión lenta de una mezcla CH_2Cl_2 /hexano. Los estudios de los cristales **1PF₆**, **2** y **5** se realizaron en el Instituto de Química en un difractor Bruker Smart Apex equipado con radiación Mo- $K\alpha$ estándar ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) con detector bidimensional CCD por la técnica de monocristal. Para su análisis se montaron en fibras de vidrio. El cristal **9BPh₄**, se estudió en el CCIQS en un difractor Bruker APEX II DUO Kappa-CCD equipado con un equipo de nitrógeno líquido Oxford Cryosystem, usando radiación Mo- $K\alpha$ estándar ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los datos de intensidad de rayos X se midieron a una temperatura de 298 K para **1PF₆** y **2**, para **5** a 150 K y para **9BPh₄** a 100 K . Los cuadros se integraron con el paquete de software Bruker SAINT. Las estructuras se resolvieron mediante el método de Patterson y se refinaron utilizando el método de mínimos cuadrados a F^2 usando SHELXL-2014/7 [116].

Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Shimadzu 2600 UV-vis, a una temperatura constante de $37 \text{ }^\circ\text{C}$ y con disoluciones $1 \text{ }\mu\text{M}$ para cada compuesto. Se evaluaron dos series en distintos disolventes, una serie se evaluó solo en DMSO y la otra en una mezcla PBS (*phosphate buffered saline* pH = 7.4) [117], conteniendo DMSO al 0.5 ó 0.25 \% (preparada a partir de una disolución stock 3 mM de cada compuesto en DMSO). Los espectros se registraron cada 2 horas durante 48 horas.

Lipofilicidad

La lipofilicidad de cada complejo se determinó experimentalmente con el coeficiente de partición ($\log P_{o/w}$) mediante el método llamado matraz agitado (“shake flask”) [57, 113, 114]. Como primer paso, la fase orgánica (1-octanol) se presaturó con la fase acuosa (buffer de fosfatos 0.01 M a pH 7.0) poniendo cantidades iguales de ambas fases en agitación durante 24 horas. Posteriormente, las fases fueron separadas con ayuda de un embudo de separación y así fueron utilizadas. Después, se preparó una disolución 1×10^{-5} M del complejo en 1-octanol, posteriormente en un frasco se colocaron cantidades iguales de disolución del complejo en 1-octanol y de fase acuosa. El frasco se tapó y la mezcla se agitó vigorosamente durante cinco minutos en una parrilla de agitación magnética. La mezcla se dejó en reposo durante seis horas. Al terminar este tiempo se extrajeron alícuotas de la fase orgánica y de la fase acuosa y se analizaron mediante espectrometría UV-vis a 25 °C para determinar las concentraciones relativas del compuesto en cada fase.

Líneas celulares y cultivo de tejidos

Las líneas celulares AGS y NUGC3 se obtuvieron de ATCC (ATCC®). Las células se cultivaron en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute, Dominique Dutscher, Francia) con un 10 % de suero bovino fetal (Life technology, Alemania) y un 1 % de penicilina/estreptomicina (PAN-Biotech) a 37 °C en atmósfera humidificada y un 5 % de CO₂.

Ensayos de la inhibición celular (determinación de la citotoxicidad)

La actividad de antiproliferación en células cancerosas se determinó utilizando el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Se sembraron 10,000 células por pocillo en microplacas de 96 pocillos (Falcon Multiwell), 24 h antes de cualquier tratamiento. Los compuestos se aplicaron durante 48 h en medio fresco. El ensayo MTT se realizó como se ha descrito anteriormente, sustituyendo el medio por medio fresco suplementado con 5 mg/L de MTT (Sigma) durante 1 h [118]. Las células se lisaron en DMSO 100 % (100

$\mu\text{L/pocillos}$). Las mediciones se realizaron a 550 nm con el lector multimodo Tristar² (Berthold Technologies).

7.2 Síntesis de los precursores de ligante

Síntesis de la 6-fenil-2,2'bipiridina (HCNN)

Este precursor fue sintetizado de acuerdo con la literatura [67, 68]. El primer paso fue sintetizar el precursor yoduro de N-(1-(2-piridinil)-1-oxo-2-etil) piridinio de la siguiente manera: Una mezcla de 6.06 g (50 mmol) de 2-acetilpiridina y 6.35 g (50 mmol) de I_2 en 50 mL de piridina se agitó a reflujo durante 1 hora, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró al vacío y lavó con 15 mL de piridina y 20 mL de acetona fría, y se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 15.0 g (92 %) de un sólido dorado. Posteriormente, la síntesis del precursor HCNN se realizó de la siguiente manera: Una mezcla de 5.22 g (16 mmol) de yoduro de N-(1-(2-piridinil)-1-oxo-2-etil)piridinio, 12.3 g (160 mmol) de acetato de amonio y 40 mL de ácido acético glacial se agitó a reflujo por 20 min. Se agregaron rápidamente 3.4 g (16 mmol) de clorhidrato de 3-(dimetilamino) propiofenona y se calentó a reflujo por 20 horas. Posteriormente, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente al vacío, a la mínima cantidad, se adicionaron 100 mL de cloroformo y 100 mL de agua. Después de mezclar ambas fases, se filtró al vacío el sólido negro formado. Posteriormente, la fase orgánica fue separada de la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 100 mL de agua destilada y 100 mL de una disolución saturada de Na_2CO_3 . La fase orgánica se secó sobre $\text{Mg}(\text{SO})_4$ y se evaporó el disolvente en el evaporador rotativo. El producto fue purificado mediante una columna de sílica y utilizando una mezcla EtOAc/hexano (1:9) como eluyente. El producto se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 2.5 g (68 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) δ : 8.74 – 8.63 (m, 2 H, H^1 y H^7), 8.51 – 8.38 (m, 1 H, H^4), 8.31 – 8.22 (m, 2 H, H^{12} y H^{16}), 8.07 – 7.91 (m, 3 H, H^2 , H^3 y H^8), 7.59 – 7.38 (m, 4 H, H^9 , H^{13} , H^{14} y H^{15}). EM (DART+, m/z): $[\text{M}]^+ = 233$. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 30.

Mercuración del precursor HCNN [Hg(CNN)Cl]

La mercuración de éste precursor se realizó haciendo algunas modificaciones al procedimiento reportado en la literatura [71, 72]. Una mezcla de 2.0 g (8.6 mmol) de 6-fenil-2,2'bipiridina (HCNN) y 3.36 g (10.3 mmol) de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ en 120 mL de etanol se agitó a 80 °C durante 48 horas, transcurrido éste tiempo se deja enfriar y agregan 1.9 g (45 mmol) de LiCl y la mezcla se coloca a reflujo durante 2 horas más. Al terminar la reacción, la mezcla se vertió en 500 mL de H_2O destilada. Se formó una suspensión blanca la cual se filtró al vacío, se lavó con 100 mL de H_2O y se dejó secar al vacío. Una vez seco, el precipitado se lavó con 500 mL de hexano. El producto se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 1.9 g (48 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.74 (ddd, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.8$, $^5J = 1.0$, 1 H, H^1), 8.39 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.1$, 1 H, H^4), 8.32 (dt, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.1$, 1 H, H^9), 8.00 – 7.87 (m, 3 H, H^3 , H^{12} y H^{14}), 7.85 (ddd, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.1$, $^5J = 0.3$, 1 H, H^7), 7.57 – 7.43 (m, 3 H, H^8 , H^{13} y H^{15}), 7.39 (ddd, $^3J = 7.5$, $^4J = 4.8$, $^5J = 1.2$, 1 H, H^2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.01, 156.59, 154.66, 149.45, 143.51, 138.85, 137.72, 137.40, 129.74, 129.23, 128.59, 127.27, 124.38, 122.63, 122.00, 121.45. HREM (FAB+, m/z): para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClHgN}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ Calculado 469.0395, Encontrado 469.0390. Análisis Elemental, Calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClHgN}_2$: C, 41.12, H, 2.37, N, 5.99; Encontrado: C, 40.88, H, 2.34, N, 6.04. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 32.

Bromación del precursor HCNN (BrCNN)

Para sintetizar éste precursor se realizó una modificación a la literatura [76]. En un frasco se colocó una mezcla de 529 mg (2.3 mmol) de 6-fenil-2,2'bipiridina, 497 mg (2.8 mmol) de N-bromosuccinimida y 27 mg (0.12 mmol, 5 mmol %) de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ en 15 mL de MeCN. El frasco se selló y se colocó en un baño de aceite a 120 °C durante 20 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtró al vacío sobre una capa de celita, y en un evaporador rotatorio se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo 3 veces con 25 mL de hexano. Se juntaron las extracciones de hexano y se evaporó el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 553 mg (78 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (dd, $^3J = 4.8$, $^4J = 1.0$, 1 H, H^1), 8.53 (dd, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.1$, 1 H, H^4), 8.42 (dd, $^3J =$

7.9, $^4J = 1.1$, 1 H, H⁷), 7.91 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.6$, 1 H, H⁸), 7.90 – 7.76 (m, 1 H, H³), 7.71 (dd, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.2$, 1 H, H¹²), 7.63 (ddd, $^3J = 7.8$, $^4J = 5.4$, $^5J = 1.5$, 2 H, H¹⁵ y H⁹), 7.44 (td, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.3$, 1 H, H¹⁴), 7.37 – 7.22 (m, 2 H, H² y H¹³). EM (DART+, m/z): [M]⁺ = 310. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 33.

Dibromación de la 2,6-difenilpiridina (BrCNCHBr)

Éste derivado fue sintetizado de acuerdo con la literatura [73, 74]. Una mezcla de 1.0 g (4.37 mmol) de 2,6-difenilpiridina (HCNCH) y 1.7 g (5.2 mmol) de Hg(OAc)₂ en 60 mL de etanol se agitó a reflujo durante 48 horas. Se deja enfriar y se agregan 3.0 g de LiCl (70.8 mmol) y la mezcla se continuó agitando a reflujo durante 2 horas más. Se formó una suspensión gris que se filtró al vacío, se lavó con 100 ml de agua destilada y se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 1.4 g (69 %) de un sólido gris, el cual se redisolvió en 100 ml de diclorometano para posteriormente agregar 80 μ L (1.56 mmol) de bromo hasta obtener una disolución roja. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h. Después de éste tiempo se hicieron tres lavados de la fase orgánica con 100 mL de una disolución de Na₂S₂O₃ al 10 %. La fase orgánica fue concentrada en un evaporador rotatorio hasta sequedad. Se obtuvieron 850 mg (91 %) de un sólido blanco, BrCNCH. Para mercurar este producto, una mezcla de 850 mg (2.72 mmol) de BrCNCH y 1.0 g (3.3 mmol) de Hg(OAc)₂ en 60 mL de etanol se agitó a reflujo durante 48 horas. Se dejó enfriar y se adicionaron 1.9 g (44.9 mmol) de LiCl y la mezcla se continuó agitando a reflujo durante 2 horas más. Se formó un precipitado gris que se filtró al vacío, se lavó con 100 ml de agua destilada y se dejó secar al vacío. Se obtuvieron 938 mg (63 %) de Hg(CNC)BrCl. Posteriormente, éste sólido gris, se disolvió en CH₂Cl₂ y se agregaron 50 μ L (0.98 mmol) de bromo hasta obtener una disolución roja. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se hicieron tres lavados de la fase orgánica con 100 mL de una disolución de Na₂S₂O₃ al 10 %. Finalmente, la fase orgánica se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio para obtener un producto blanco. Rendimiento: 355 mg (53 %). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ : 8.00 (dd, $^3J = 8.1$, $^3J = 7.5$, 1 H, H⁹), 7.74 (dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.2$, 2 H, H²), 7.69 (dt, $^3J = 7.7$, $^4J = 0.9$

Hz, 4 H, H⁵ y H⁸), 7.50 (td, ³J = 7.5, ⁴J = 1.2, 2 H, H⁴), 7.36 (ddd, ³J = 8.0, ³J = 7.4, ⁴J = 1.8, 2 H, H³). RMN ¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ: 158.79, 142.37, 137.12, 134.21, 132.89, 130.95, 128.67, 124.28, 122.36. EMAR (DART+, *m/z*): para C₁₇H₁₂Br₂N [M+H]⁺ Calculado 389.9316, Encontrado 389.9341. Análisis Elemental, Calculado C₁₇H₁₁Br₂N: C, 52.48, H, 2.85, N, 3.6; Encontrado: C, 52.48, H, 3.02, N, 4.34. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 32.

Dibromación de la 2,6-difenilpiridina (BrCNCBr) mediante el mismo método que BrCNN

Para la doble bromación de éste precursor se realizó una modificación a la literatura [76]. En un frasco se colocó una mezcla de 263.2 mg (1.15 mmol) de 6-fenil-2,2'-bipiridina, 497 mg (2.8 mmol) de N-bromosuccinimida y 27 mg (0.12 mmol, 5 mmol %) de [Pd(OAc)₂] en 15 mL de MeCN. El frasco se selló y se colocó en un baño de aceite a 120 °C durante 36 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtró al vacío sobre una capa de celita, y en un evaporador rotatorio se evaporó el disolvente. El producto fue purificado en una columna cromatográfica empacada con sílica gel y eluyendo con una mezcla diclorometano/ hexano (2:8). Se obtuvieron 326.6 mg (73 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 8.00 (dd, ³J = 8.1, ³J = 7.5, 1 H, H⁹), 7.74 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.2, 2 H, H²), 7.69 (dt, ³J = 7.7, ⁴J = 0.9 Hz, 4 H, H⁵ y H⁸), 7.50 (td, ³J = 7.5, ⁴J = 1.2, 2 H, H⁴), 7.36 (ddd, ³J = 8.0, ³J = 7.4, ⁴J = 1.8, 2 H, H³).

Bromación de 7,8-benzoquinolina (bzqBr)

La bromación de este precursor se llevó a cabo de la misma manera que para el ligante BrCNN. Una mezcla de 412.16 mg (2.3 mmol) de 7,8-benzoquinolina, 497 mg (2.8 mmol) de N-bromosuccinimida y 27 mg (5 mmol %) de [Pd(OAc)₂] en 15 mL de MeCN, se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 20 horas. Después de evaporar el disolvente de la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, el producto fue purificado en una columna cromatográfica empacada con sílica gel y eluyendo con una mezcla acetato de etilo / hexano (1:9). Se obtuvieron 534 mg (90 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 9.08 (dd, ³J = 4.3, ⁴J = 1.9, 1 H, H¹), 8.40 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 1.9, 1 H, H³), 8.10 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3, 2 H, H¹⁰ y H⁸), 7.99 – 7.88 (m, 2 H, H⁵ y H⁶), 7.70 (dd, ³J = 8.1, ³J = 4.3, 1 H,

H²), 7.58 (t, ³J = 7.8, 1 H, H⁹). EMAR (DART+, *m/z*): para C₁₃H₈BrN [M+H]⁺ Calculado 257.9918, Encontrado 257.9923. Análisis Elemental, Calculado C₁₃H₈BrN C, 60.49, H, 3.12, N, 5.43; Encontrado: C, 61.12, H, 3.06, N, 5.56. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 33.

Bromación de la 2-fenilpiridina (phpyBr)

La bromación de este compuesto se llevó a cabo de la misma manera que para el derivado HCN. Una mezcla de 357 mg (2.3 mmol) de 2-fenilpiridina, 497 mg (2.8 mmol) de N-bromosuccinimida y 27 mg (5 mmol %) de [Pd(OAc)₂] en 15 mL de MeCN se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 20 horas. Después de evaporar el disolvente de la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio, el producto fue purificado en una columna cromatográfica empacada con sílica gel y eluyendo con una mezcla acetato de etilo / hexano (0.5: 9.5). Se obtuvieron 393 mg (73 %) de un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 8.68 (ddd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.8, ⁵J = 1.0, 1 H, H¹), 7.88 (td, ³J = 7.7, ⁴J = 1.8, 1 H, H³), 7.77 – 7.71 (m, 1 H, H¹⁰), 7.63 (dt, ³J = 7.9, ⁴J = 1.1, 1 H, H⁴), 7.56 (dd, ³J = 7.4, ⁴J = 2.1, 1 H, H⁷), 7.49 (td, ³J = 7.5, ⁴J = 1.2, 1 H, H⁹), 7.42 – 7.32 (m, 2 H, H² y H⁸). EMAR (DART+, *m/z*): para C₁₁H₈BrN, [M+H]⁺ Calculado 233.9913, Encontrado 233.9918. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 33.

7.3 Síntesis de compuestos a partir de [Fe₃(CO)₁₂]

Síntesis de [Fe^{II}(bi-CNN)Cl]Cl (1Cl)

Una mezcla de 108 mg (0.2 mmol) de [Fe₃(CO)₁₂] y 100 mg (0.2 mmol) de Hg(CNN)Cl en 30 mL de tolueno/hexano (1:1) se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de éste tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado formado fue separado del disolvente por decantación. Posteriormente, el precipitado se lavó con hexano y se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂ para filtrarlo rápidamente a través de celita. Finalmente, se evaporó el disolvente al vacío para obtener **1Cl** como un sólido amarillo. Rendimiento: 19.8 mg (34 %). EM (ESI+, *m/z*): [M]⁺ = 553.4. Un sólido amarillo precipita rápidamente de disoluciones de acetona, metanol, diclorometano y cloroformo y no formó cristales adecuados para la difracción de rayos-X, lo que dificultó su caracterización, por tal motivo se realizó la reacción de metátesis con KPF₆.

Síntesis de $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bi-CNN})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**1PF₆**)

Una mezcla de 108 mg (0.2 mmol) of $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ y 100 mg (0.2 mmol) de $\text{Hg}(\text{CNN})\text{Cl}$ en 30 mL de tolueno/hexano (1:1), se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de éste tiempo, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado formado fue separado del disolvente por decantación. Posteriormente, el precipitado se lavó con hexano, se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se agregaron 37 mg (0.2 mmol) de KPF_6 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, la disolución se filtró a través de celita, y la disolución obtenida se evaporó al vacío. El sólido obtenido se redisolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 , se filtró a través de celita y finalmente el disolvente se evaporó al vacío para obtener al compuesto $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{bi-CNN})\text{Cl}]\text{PF}_6$ como un sólido amarillo. Se obtuvieron cristales mediante evaporación lenta de una disolución saturada del compuesto en CH_2Cl_2 . Rendimiento 22.6 mg (40.8 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.50 (d, $^3J = 4.7$, 2 H, H^1), 7.95 (d, $^3J = 7.8$, 2 H, H^9), 7.64 (t, $^3J = 7.6$, 2 H, H^4), 7.53 – 7.33 (m, 12 H, H^3 , H^7 , H^8 , H^{12} , H^{13} y H^{14}), 7.29 (t, $^3J = 6.3$, 2 H, H^2), 6.86 (d, $^3J = 7.7$, 2 H, H^{15}). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ : 155.90, 153.98, 152.97, 147.60, 139.56, 137.77, 135.69, 135.44, 129.96, 128.29, 127.25, 126.04, 122.67, 122.39, 119.32, 116.57. IR-ATR (cm^{-1}): 834 (s, PF_6). EM (ESI+, m/z): $[\text{M}]^+ = 553.4$. Análisis Elemental, Calculado $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{FeN}_4\text{P}$: C, 50.57, H, 3.09, N, 7.15; Encontrado: C, 50.39, H, 3.25, N, 7.20. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 35.

Síntesis de $[(\text{bi-CNC})\text{H}]\text{FeBr}_4$ (**2**)

Una mezcla de 389 mg (1 mmol) de BrCNCBr y 503 mg (1 mmol) de $[\text{Fe}_3\text{CO}_{12}]$ en 30 mL de tolueno/hexano (1:1) se agitó a 80 °C durante 5 horas. Al terminar la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con 60 mL de hexano, se redisolvió en 25 mL de CH_2Cl_2 y se filtró a través de celita. Finalmente, se evaporó el disolvente al vacío para obtener el producto **2** como polvo rojizo. Se obtuvieron cristales mediante la evaporación lenta de una disolución saturada del compuesto en CH_2Cl_2 . Rendimiento: 93 mg (22 %). EM (ESI+, m/z): $[\text{M}]^+ = 458.8$. EM (ESI-, m/z): $[\text{FeBr}_4]^-$: 375.2.

Desprotonación de 2 para obtener bi-CNC (3)

Aproximadamente 1 mL de una solución saturada de NaHCO₃ en H₂O se agregó lentamente a una solución de 90 mg (1,0 mmol) del compuesto 2 en 10 mL de CH₂Cl₂ hasta que se volvió incolora. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con 10 mL de H₂O y se secó sobre Mg(SO)₄. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una placa preparativa con una mezcla CH₂Cl₂/hexano (8:2). El producto se obtuvo como un aceite amarillo (R_f = 0.4). Rendimiento: 29 mg (60 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ: 8.22–8.18 (m, 2 H), 8.00–7.95 (m, 2 H), 7.76 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 1.2, 1 H), 7.67 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.8, 1 H), 7.60 (dd, ³J = 6.5, ⁴J = 2.1, 1 H), 7.55 – 7.47 (m, 3 H), 7.46 – 7.42 (m, 1 H), 7.39 (ddd, ³J = 8.0, ³J = 7.4, ⁴J = 1.8, 1 H). RMN ¹³C (125 MHz, acetona-d₆) δ: 158.94, 157.25, 142.57, 140.05, 134.22, 132.64, 130.84, 129.97, 129.57, 128.65, 127.76, 123.86, 122.35, 119.76. EM (DART+, *m/z*): [M+H]⁺ = 459. Análisis Elemental, Calculado C₃₄H₂₂N₂·2.4CH₂Cl₂: C, 66,00, H, 4,08, N, 4,23; Encontrado: C, 65,92, H, 4,32, N, 4,56.

Protonación de 3 para obtener 4

A una mezcla de 29 mg (0.06 mmol) del compuesto 3 y 11 mg (0.06 mmol) de KPF₆ en 5 mL de acetona, se agregó lentamente 120 μL (0.06 mmol) de HCl 0.5 M. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo la mezcla se secó sobre Mg(SO)₄, y el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio. Posteriormente, el producto se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se filtró a través de celita, se evaporó el disolvente y el producto se obtuvo como un sólido amarillento. Rendimiento: 20 mg (56 %). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ: 8.79 – 8.67 (m, 1 H), 8.42 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.1, 1 H), 8.14 – 8.06 (m, 3 H), 7.89 – 7.80 (m, 2 H), 7.70 – 7.54 (m, 5 H). RMN ³¹P{¹H} (122 MHz, acetona-d₆) δ: -144.4 (septet, ¹J_{PF} = 737.7, PF₆). RMN ¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ: 154.17, 153.51, 145.39, 134.44, 133.38, 132.51, 131.96, 131.74, 129.42, 128.42, 128.20, 126.46, 124.60, 121.70. EM (DART+, *m/z*): [M]⁺ = 459.3. Análisis Elemental, Calculado C₃₄H₂₃F₆N₂P·4H₂O·3.5 CH₂Cl₂: C, 46.25, H, 3.93, N, 2.88; Encontrado: C, 46.13, H, 4.29, N, 3.06.

7.4 Síntesis de complejos a partir de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$

Síntesis de $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_2\text{Br}]$ (5)

Una mezcla de 311 mg (1 mmol) de BrCNN y 364 mg (1 mmol) de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ en 30 mL de tolueno se agitó a 50 °C durante 5 horas. Al terminar la reacción se formó una disolución naranja, la cual se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente y el sólido obtenido se redisolvió en 15 mL de CH_2Cl_2 , para después precipitar y lavar con 50 ml de hexano. El precipitado obtenido se purificó mediante una columna cromatográfica empacada con sílica gel y usando como eluyente MeCN. Se obtuvieron 181 mg (43 %) de un polvo naranja. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.13 (d, $^3J = 5.3$, 1 H, H^4), 8.07 (d, $^3J = 7.9$, 1 H, H^1), 8.02 – 7.87 (m, 3 H, H^2 , H^8 y H^7), 7.79 (t, $^3J = 7.7$, 3 H, H^9 , H^{14} , H^{12}), 7.48 (t, $^3J = 6.5$, 1 H, H^3), 7.19 (t, $^3J = 6.7$, 1 H, H^{13}), 7.11 (t, $^3J = 7.5$, 1 H, H^{15}). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.71 (C^4), 141.77 (C^{12}), 138.50 (C^2), 138.31 (C^8), 131.45 (C^{13}), 126.62 (C^3), 125.16 (C^{14}), 123.82 (C^{15}), 122.36 (C^1), 119.09 (C^7), 117.87 (C^9). IR-ATR (cm^{-1}): 2018 y 1960 ($\nu_{\text{CO}_{\text{cis}}}$). EM (DART+, m/z): $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{CO})_3]^+ = 371.0$. Análisis Elemental, Calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFeN}_2\text{O}_2 \cdot 1.1\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.1\text{CH}_3\text{CN}$: C, 44.53, H, 2.61, N, 5.65; Encontrado: C, 44.35, H, 2.54, N, 5.94. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 55.

Síntesis de $[\text{Fe}(\text{CNN})(\text{tpy})]\text{PF}_6$ (6)

Una mezcla de 311 mg (1.0 mmol) de BrCNN y 364 mg (1.0 mmol) de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ en 30 mL de tolueno se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de este tiempo, se agregaron 233 mg (1.0 mmol) de terpiridina (tpy) y 184 mg (1.0 mmol) de KPF_6 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de este tiempo, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en 20 mL de CH_2Cl_2 y se lavó cuatro veces con 20 mL de agua destilada. Posteriormente, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El sólido verde se lavó 50 mL de una mezcla tolueno/hexano (1:1), y se secó al vacío. Se obtuvieron 234 mg (39 %). RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) δ : 8.92 (d, $^3J = 7.9$, 2 H, H^{16}), 8.70 (d, $^3J = 8.0$, 2 H, H^4 y H^5), 8.56 (d, $^3J = 8.0$, 2 H, H^{12}), 8.47 (d, $^3J = 8.0$, 1 H, H^7), 8.40 – 8.32 (m, 2H, H^6 y H^{17}), 7.99 – 7.91 (m, 2 H, H^3 y H^8), 7.78 (t, $J = 8.1$, 2 H, H^{13}), 7.69 – 7.65 (m, 1 H, H^1), 7.24 – 7.08 (m, 3 H, H^2 , H^{15}), 7.02 (t,

$^3J = 6.6$, 2 H, H¹⁴), 6.82 – 6.72 (m, 1 H, H⁹), 6.53 – 6.43 (m, 1 H, H¹⁰), 5.70 (d, $^3J = 7.3$, 1 H, H¹¹). EM (ESI+, m/z): [M]⁺ = 520.0. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 61.

Síntesis de [Fe(phpy)(bpy)₂]PF₆ (7)

Una mezcla de 363 mg (1 mmol) de [Fe₂(CO)₉], 234 mg (1.0 mmol) de 2-fenilpiridina bromada (phpyBr), 312.4 mg (2.0 mmol) de 2,2'-bipiridina y 184.06 mg (1.0 mmol) de KPF₆ en 100 mL de tolueno se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue evaporado al vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂. La disolución oscura se agregó gota a gota sobre 300 mL de hexano con agitación vigorosa. La suspensión se agitó por 30 minutos. Después de este tiempo, se filtró a través de una columna de celita y se agregó 100 ml de una mezcla hexano/CH₂Cl₂ (1:1). Se colectó una disolución de color verde oscuro y después se evaporó el disolvente al vacío. El sólido obtenido se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y luego por difusión de hexano precipitó un polvo cristalino verde oscuro. Se obtuvieron 143 mg (21.4 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 8.86 (d, $^3J = 8.1$, 1 H), 8.62 (d, $^3J = 8.0$, 1 H), 8.48 (d, $^3J = 8.0$, 1 H), 8.43 (d, $^3J = 8.1$, 1 H), 8.19 (t, $^3J = 7.8$, 1 H), 8.12 (d, $^3J = 8.1$, 1 H, H⁵), 8.05 (d, $^3J = 7.5$, 1 H, H⁴), 7.90 (t, $^3J = 7.8$, 2 H), 7.85 – 7.75 (m, 4 H), 7.66 (dd, $^3J = 7.4$, $^4J = 4.6$, 1 H), 7.28 – 7.19 (m, 3 H), 7.16 (t, $^4J = 6.1$, 1 H), 7.11 (d, $^4J = 5.9$, 1 H), 7.01 (d, $^4J = 5.7$, 1 H), 6.91 (t, $^4J = 6.8$, 2 H, H²), 6.85 (t, $^3J = 7.3$, 1 H, H³), 5.92 (s, 1 H, H¹). RMN ¹³C (100 MHz, acetona-d₆) δ: 192.76, 169.36, 160.99, 159.80, 159.66, 159.39, 156.99, 153.19, 152.86, 152.78, 152.76, 150.57, 139.86, 137.61, 136.98, 136.49, 134.89, 134.84, 127.93, 127.02 , 126.37, 126.04, 125.85, 124.20, 123.70, 123.24, 123.12, 123.02, 119.40. IR-ATR (cm⁻¹): 831 (s, PF₆). EM (FAB+, m/z): [M]⁺ = 522.0, [M-bpy]⁺ = 366.0. Análisis Elemental, Calculado C₃₁H₂₄F₆N₅PFe·0.7CH₂Cl₂: C, 52.39, H, 3.52, N, 9.64; Encontrado: C, 52.46, H, 3.64, N, 9.48. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 69.

Síntesis de [Fe(phpy)(phen)₂]PF₆ (8)

Una mezcla de 363 mg (1.0 mmol) de [Fe₂(CO)₉] y 234 mg (1.0 mmol) de 2-fenilpiridina bromada (phpyBr) en 150 mL de tolueno se agitó a 50 °C por 1.5 horas. Después de este tiempo, se agregaron 360 mg (2.0 mmol) de 1,10-fenantrolina (phen) y 184.06 mg (1.0 mmol) de KPF₆. La temperatura se aumentó a 100 °C y la reacción se llevó a cabo durante 24 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo azul oscuro se disolvió en la mínima cantidad de CH₂Cl₂. La disolución azul oscura se agregó gota a gota sobre 300 mL de hexano con agitación vigorosa. La suspensión que se formó se agitó por 30 minutos. Después de este tiempo se filtró a través de una columna de celita y se agregó 100 mL de una mezcla hexano/CH₂Cl₂ (7:3). Se colectó una disolución de color azul y se evaporó el disolvente al vacío. El sólido se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂ y luego por difusión de hexano precipitó un polvo cristalino azul oscuro. Se obtuvieron 193 mg (27 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 8.71 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.3, 1 H), 8.53 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.3, 1 H), 8.42 (td, ³J = 8.2, ⁴J = 1.2, 2 H), 8.35 (d, ³J = 8.9, 1 H), 8.32 – 8.27 (m, 2 H), 8.22 – 8.15 (m, 4 H, H⁵), 8.07 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.3, 1 H, H⁴), 7.86 – 7.81 (m, 2 H), 7.76 (ddd, ³J = 8.2, ³J = 7.4, ⁴J = 1.6, 1 H), 7.71 – 7.61 (m, 2 H), 7.46 (dd, ³J = 8.0, ³J = 5.4, 1 H), 7.42 – 7.36 (m, 2 H), 7.01 (td, ³J = 7.4, ⁴J = 1.2, 1 H, H³), 6.86 (ddd, ³J = 7.2, ³J = 5.7, ⁴J = 1.4, 1 H), 6.78 (td, ³J = 7.3, ⁴J = 1.3, 1 H, H²), 6.20 (dd, ³J = 7.4, ⁴J = 1.2, 1 H, H¹). RMN ¹³C (100 MHz, acetona-d₆) δ: 203.98, 170.47, 158.63, 154.27, 154.00, 153.54, 153.36, 151.54, 150.56, 150.14, 149.77, 149.39, 139.18, 137.20, 135.86, 135.27, 133.29, 133.17, 131.58, 131.08, 130.75, 130.64, 128.93, 128.80, 128.68, 128.55, 126.92, 125.77, 125.52, 124.86, 123.11, 122.93, 119.37. IR-ATR (cm⁻¹): 826 (s, PF₆). EM (FAB+, *m/z*): [M]⁺ = 570.0, [M-phen]⁺ = 390.0. Análisis Elemental, Calculado C₃₅H₂₄F₆N₅PFe·2CH₂Cl₂: C, 50.2, H, 3.19, N, 7.91; Encontrado: C, 50.31, H, 3.19, N, 7.89. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 69.

Síntesis de $[\text{Fe}(\text{bzq})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ (**9**)

Usando el método anterior, el compuesto **7** fue preparado a partir de 363 mg (1.0 mmol) de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, 258 mg (1.0 mmol) de 7,8-benzoquinolina bromada (bzqBr), 312.4 mg (2.0 mmol) de bpy y 184.06 mg (1.0 mmol) de KPF_6 . Se obtuvieron 202 mg, (29 %) de un polvo cristalino verde oscuro. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 8.88 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.3$, 1 H), 8.62 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.3$, 1 H), 8.54 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.2$, 1 H), 8.44 (dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.4$, 1 H), 8.29 (dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 0.9$, 1 H), 8.24 (td, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.1$, 1 H), 8.01 (d, $^4J = 5.5$, 1 H), 7.97 – 7.92 (m, 2 H, H^5), 7.85 (dd, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.2$, 1 H), 7.81 (d, $^3J = 8.8$, 1 H, H^4), 7.76 (ddd, $^3J = 8.3$, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.2$, 1 H), 7.71 (ddt, $^3J = 7.5$, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.4$, 2 H), 7.62 (dd, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.3$, 1 H), 7.47 (d, $^3J = 7.8$, 1 H, H^3), 7.34 – 7.28 (m, 4 H, H^2), 7.10 – 6.99 (m, 3 H), 6.48 (d, $^3J = 7.0$, 1 H, H^1). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 161.01, 160.20, 159.86, 159.56, 158.78, 157.19, 153.27, 153.02, 152.91, 152.65, 145.23, 137.66, 137.38, 136.56, 135.45, 134.94, 134.80, 134.04, 130.83, 127.94, 127.94, 127.03, 126.44, 126.20, 126.05, 124.63, 124.31, 123.78, 123.36, 123.21, 122.70, 121.38. IR-ATR (cm^{-1}): 830 (s, PF_6). EM (FAB+, m/z): $[\text{M}]^+ = 546.0$, $[\text{M-bpy}]^+ = 390.0$. Análisis Elemental, Calculado $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{PF}_e \cdot 0.7\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 53.91, H, 3.41, N, 9.33; Encontrado: C, 54.14, H, 3.62, N, 9.05. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 69.

Síntesis de $[\text{Fe}(\text{bzq})(\text{bpy})_2](\text{BPh}_4)$ (**9BPh**₄)

A una disolución de 10 mg (0.014 mmol) de $[\text{Fe}(\text{bzq})(\text{bpy})_2]\text{PF}_6$ (**9**) en 5 mL de acetona, se agregaron 14 mg (0.042 mmol) de NaBPh_4 . La mezcla se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtró al vacío y se lavó 5 mL de agua. El producto se disolvió en la mínima cantidad de CH_2Cl_2 . Se obtuvieron cristales de **9BPh**₄ por difusión de hexano con un rendimiento del 86 % (10.4 mg).

Síntesis de $[\text{Fe}(\text{bzq})(\text{phen})_2]\text{PF}_6$ (**10**)

Se siguió el método usado para obtener el compuesto **8**, a partir de 363 mg (1.0 mmol) de $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, 258 mg (1.0 mmol) de bzqBr, 360 mg (2.0 mmol) de phen y 184.06 mg (1.0 mmol) de KPF_6 . Se obtuvieron 237 mg (32 %) de un polvo

cristalino azul oscuro. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 8.78 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.3$, 1 H), 8.48 (ddd, $^3J = 8.1$, $^4J = 4.9$, $^4J = 1.3$, 2 H), 8.41 (dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.2$, 1 H), 8.39 (d, $^3J = 8.9$, 1 H), 8.36 (dd, $^3J = 5.1$, $^4J = 1.3$, 1 H), 8.32 – 8.26 (m, 2 H, H^3), 8.23 – 8.17 (m, 2 H), 8.14 (dd, $^3J = 5.3$, $^4J = 1.3$, 1 H), 7.99 (d, $^3J = 8.8$, 1 H, H^5), 7.91 (dd, $^3J = 8.2$, $^3J = 5.1$, 1 H), 7.82 (d, $^3J = 8.8$, 1 H, H^4), 7.66 (dd, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.3$, 2 H), 7.60 (dd, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.2$, 1 H), 7.56 – 7.47 (m, 4 H), 7.22 (dd, $^3J = 7.9$, $^3J = 6.2$, 2 H, H^2), 6.49 (dd, $^3J = 7.0$, $^4J = 0.9$, 1 H, H^1). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 168.14, 159.20, 158.84, 154.52, 154.43, 154.04, 153.19, 151.79, 150.31, 147.47, 137.61, 136.12, 135.55, 135.36, 133.51, 133.43, 132.16, 131.62, 131.10, 130.85, 130.78, 130.62, 129.86, 129.78, 128.97, 128.87, 128.59, 128.11, 127.06, 125.77, 125.46, 124.72, 122.57, 121.13. IR-ATR (cm^{-1}): 827 (s, PF_6). EM (FAB+, m/z): $[\text{M}]^+ = 594.0$, $[\text{M-phen}]^+ = 414.0$. Análisis Elemental, Calculado $\text{C}_{37}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{PFe} \cdot 0.6\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.2\text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 57.7, H, 3.49, N, 8.67; Encontrado: C, 57.75, H, 3.81, N, 8.47. El esquema de asignación de protones se encuentra en la página 69.

7.5 Intento de síntesis de 7 mediante reacción fotoquímica con $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$

Una mezcla de 270 μL (2 mmol) de $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, 351.14 mg (1.5 mmol) de 2-fenilpiridina bromada (phpyBr), 312.4 mg (2.0 mmol) de 2,2'-bipiridina y 276.09 mg (1.5 mmol) de KPF_6 en 100 mL de tetrahidrofurano (THF) se colocó en un reactor de luz ultravioleta bajo atmósfera de Argón y se irradió con una lámpara de presión media de Hg con una potencia de 450 W, durante 10 horas. Pasado el tiempo de reacción el disolvente fue evaporado al vacío y el residuo se disolvió en 15 mL de CH_2Cl_2 . La disolución oscura se agregó gota a gota sobre 300 mL de hexano con agitación vigorosa. La suspensión se agitó por 30 minutos. Después de este tiempo, se filtró a través de una columna de celita y se agregó 100 ml de una mezcla hexano/ CH_2Cl_2 (1:1). Se colectó una disolución de color verde oscuro y después se evaporó el disolvente al vacío. IR-ATR (cm^{-1}): 837 (s, PF_6), 2043, 1988, 1921 (νCO), EM (ESI+, m/z): $[\text{M}]^+ = 521.7$, 421.6, 365.6.

8. Referencias

- [1] J. Silver, *Chemistry of Iron*. Springer, Dordrecht, **1993**.
- [2] a) M. Albrecht, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 576-623. b) R. Ceron-Camacho, M. A. Roque-Ramires, A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, *Molecules*, **2021**, *26*, 1563. c) S. Abbas, I. U. D. Din, A. Raheel, A. T. U. Din, *Appl. Organomet. Chem.*, **2020**, *34*, e5413. d) D. Ashen-Garry, M. Selke, *J. Photochem. Photobiol.*, **2014**, *90*, 257-274. e) I. Omae, *Cyclometalation Reactions. Five – membered ring products as universal reagents*. Springer. Japan, **2014**. f) A. D. Ryabov, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 403-424.
- [3] N. Yoshikai, *Isr. J. Chem.*, **2017**, *57*, 1117-1130.
- [4] Z. Tang, X. Y. Chang, Q. Y. Wan, J. Wang, C. S. Ma, K. C. Law, Y. G. Liu, C. M. Che, *Organometallics*, **2020**, *39*, 2791-2802.
- [5] S. Haslinger, J. W. Kuck, M. R. Anneser, M. Cokoja, A. Pothig, F. E. Kuhn, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 17860-17869.
- [6] S. Hosokawa, J. Ito, H. Nishiyama, *Organometallics*, **2010**, *29*, 5773-5775.
- [7] A. S. Estrada-Montano, A. D. Ryabov, A. Gries, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 1673-1678.
- [8] W. Leis, M. A. A. Cordero, S. Lochbrunner, H. Schubert, A. Berkefeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 1169-1173.
- [9] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3317-3321.
- [10] M. Arredondo, M. T. Núñez, Iron and copper metabolism. In: *Molecular Aspects of Medicine*, Elsevier BV, **2005**, *26*, 313-327.
- [11] W. A. Wani, U. Baig, S. Shreaz, R. A. Shiekh, P. F. Iqbal, E. Jameel, A. Ahmad, S. H. Mohd-Setapar, M. Mushtaque, L. T. Huna, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 1063-1090.
- [12] European Medicines Agency, Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents, EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, London, February 21, 2008.
- [13] A. Furstner, *ACS Cent. Sci.*, **2016**, *2*, 778-789.

- [14] a) R. H. Crabtree, E. V. P. Fajarnés, *Química organometálica de los metales de transición*. Yale, E. U. A. **1997**, 193-195. b) D. M. Grove, G. Vankoten, H. J. C. Ubbels, R. Zoet, A. L. Spek, *Organometallics* **1984**, *3*, 1003-1009.
- [15] S. C. Rasmussen, *Chemtexts*, **2021**, *7*, 1.
- [16] a) G. VanKoten, D. Milstein, in *Organometallic Pincer Chemistry*, Springer, New York, **2013**. b) D. Morales-Morales, C. Jensen, *The Chemistry of pincer compounds*. Elsevier. Netherlands, **2007**. c) Huheey, J. E.; Keiter, E.a.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad*. Oxford. México. **2003**. d) H. X. Deng, Z. K. Yu, J. H. Dong, S. Z. Wu, *Organometallics* **2005**, *24*, 4110-4112. e) L. Kletsch, G. Horner, A. Klein, *Organometallics* **2020**, *39*, 2820-2829.
- [17] R. Beck, T. T. Zheng, H. J. Sun, X. Y. Li, U. Florke, H. F. Klein, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 3471-3478.
- [18] R. Beck, H. J. Sun, X. Y. Li, S. Camadanli, H. F. Klein, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3253-3257.
- [19] H. F. Klein, S. Camadanli, R. Beck, U. Florke, *Chem. Commun.*, **2005**, 381-382.
- [20] R. Beck, S. Camadanli, U. Florke, H. F. Klein, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 2543-2559.
- [21] J. Steube, L. Burkhardt, A. Papcke, J. Moll, P. Zimmer, R. Schoch, C. Wolper, K. Heinze, S. Lochbrunner, M. Bauer, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 11826-11830.
- [22] K. C. Law, Z. Tang, L. L. Wu, Q. Y. Wan, W. P. To, X. Y. Chang, K. H. Low, Y. G. Liu, C. M. Che, *Organometallics*, **2022**, *41*, 418-429.
- [23] H. H. Karsch, M. Aresta, Trimethylphosphine Iron Complexes. In: *Inorganic Syntheses*, D.H. Busch (Ed.); Wiley, **2007**, 69-75.
- [24] D. James, J. H. Owen, *Proc. R. Soc. Lond.*, **1905**, *A 76*, 558 – 577.
- [25] M. Hirotsu, C. Tsuboi, T. Nishioka, I. Kinoshita, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 785-787.
- [26] Y. Masuda, Y. Yagami, K. Nakazawa, M. Hirotsu, *Organometallics*, **2020**, *39*, 4051-4060.
- [27] C. Magallon, O. Planas, S. Roldan-Gomez, J. M. Luis, A. Company, X. Ribas, *Organometallics*, **2021**, *40*, 1195-1200.

- [28] A. S. Estrada-Montano, A. Gries, J. A. Oviedo-Fortino, C. Torres-Gutierrez, A. Grain-Hayton, R. Marcial-Hernandez, L. Z. Shen, A. D. Ryabov, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Organometallics*, **2020**, *39*, 1842-1854.
- [29] G. Durgaprasad, Z. L. Xie, M. J. Rose, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 386-389.
- [30] D. James, J. H. Owen, *Proc. R. Soc. Lond.*, **1907**, *A 79*, 66-80.
- [31] D. L. Wang, W. S. Hwang, L. S. Lee, M. Y. Chiang, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *579*, 211-216.
- [32] D. Himmelbauer, M. Mastalir, B. Stoger, L. F. Veiros, M. Pignitter, V. Somoza, K. Kirchner, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 7925-7931.
- [33] W. McFarlane, G. Wilkinson, W. Hübel, *Inorganic Syntheses*, McGraw - Hill Book Company. Inc. **1966**, *8*, 181- 183.
- [34] K. C. MacLeod, R. A. Lewis, D. E. DeRoshia, B. Q. Mercado, P. L. Holland, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 1069-1072.
- [35] L. Tabrizi, *Appl. Organomet. Chem.*, **2018**, *32*, e4161.
- [36] S. Dilruba, G. V. Kalayda, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2016**, *77*, 1103-1124.
- [37] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 3436-3486.
- [38] Z. H. Siddik, *Oncogene* **2003**, *22*, 7265-7279.
- [39] J. J. Miller, C. Gaiddon, T. Storr, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, 6995-7014.
- [40] R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 6645-6653.
- [41] P. V. Simpson, N. M. Desai, I. Casari, M. Massi, M. Falasca, *Future Med. Chem.*, **2019**, *11*, 119-135.
- [42] S. Parveen, F. Arjmand, S. Tabassum, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *175*, 269-286.
- [43] E. Boros, P. J. Dyson, G. Gasser, *Chem*, **2020**, *6*, 41-60.
- [44] A. P. King, J. J. Wilson, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, 8113-8136.
- [45] C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 1639-1654.
- [46] F. Lentz, A. Drescher, A. Lindauer, M. Henke, R. A. Hilger, C. G. Hartinger, M. E. Scheulen, C. Dittrich, B. K. Keppler, U. Jaehde, *Anti-Cancer Drugs*, **2009**, *20*, 97-103.

- [47] S. Leijen, S. A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Invest. New Drugs*, **2015**, *33*, 201-214.
- [48] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurency, T. J. Geldbach, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4161-4171.
- [49] C. G. Hartinger, M. Groessl, S. M. Meier, A. Casini, P. J. Dyson, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6186-6199.
- [50] A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6858-6868.
- [51] A. F. A. Peacock, A. Habtemariam, R. Fernandez, V. Walland, F. P. A. Fabbiani, S. Parsons, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1739-1748.
- [52] M. Schmidlehner, L. S. Flocke, A. Roller, M. Hejl, M. A. Jakupec, W. Kandioller, B. K. Keppler, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 724-733.
- [53] C. Gaiddon, P. Jeannequin, P. Bischoff, M. Pfeffer, C. Sirlin and J. P. Loeffler, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, *315*, 1403– 1411.
- [54] L. Leyva, C. Sirlin, L. Rubio, C. Franco, R. Le Lagadec, J. Spencer, P. Bischoff, C. Gaiddon, J. P. Loeffler, M. Pfeffer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, *19*, 3055–3066.
- [55] M. Klajner, C. Licona, L. Fetzer, P. Hebraud, G. Mellitzer, M. Pfeffer, S. Harlepp, C. Gaiddon, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 5150-5158.
- [56] L. Fetzer, B. Boff, M. Ali, X. Meng, J.-P. Collin, C. Sirlin, C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 8869-8878.
- [57] J. A. Solis-Ruiz, A. Barthe, G. Riegel, R. O. Saavedra-Diaz, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, *208*, 111080.
- [58] C. Licona, M.-E. Spaety, A. Capuozzo, M. Ali, R. Santamaria, O. Armant, F. Delalande, A. Van Dorselaer, S. Cianferani, J. Spencer, M. Pfeffer, G. Mellitzer, C. Gaiddon, *Oncotarget*, **2017**, *8*, 2568-2584.
- [59] X. Meng, M. L. Leyva, M. Jenny, I. Gross, S. Benosman, B. Fricker, S. Harlepp, P. Hebraud, A. Boos, P. Wlosik, P. Bischoff, C. Sirlin, M. Pfeffer, J.-P. Loeffler, C. Gaiddon, *Cancer Res.*, **2009**, *69*, 5458-5466.

- [60] V. Vidimar, C. Licona, R. Ceron-Camacho, E. Guerin, P. Coliat, A. Venkatasamy, M. Ali, D. Guenot, R. Le Lagadec, A. C. Jung, J.-N. Freund, M. Pfeffer, G. Mellitzer, G. Sava, C. Gaiddon, *Cancer Lett.*, **2019**, *440*, 145-155.
- [61] V. Vidimar, X. J. Meng, M. Klajner, C. Licona, L. Fetzer, S. Harlepp, P. Hebraud, M. Sidhoum, C. Sirlin, J. P. Loeffler, G. Mellitzer, G. Sava, M. Pfeffer, C. Gaiddon, *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 1428-1436.
- [62] B. Boff, C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 2705-2715.
- [63] C. Licona, J.-B. Delhorme, G. Riegel, V. Vidimar, R. Ceron-Camacho, B. Boff, A. Venkatasamy, C. Tomasetto, P. d. S. F. C. Gomes, D. Rognan, J.-N. Freund, R. Le Lagadec, M. Pfeffer, I. Gross, G. Mellitzer, C. Gaiddon, *Inorg. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 678-688.
- [64] C. Gaiddon, I. Gross, X. J. Meng, M. Sidhoum, G. Mellitzer, B. Romain, J. B. Delhorme, A. Venkatasamy, A. C. Jung, M. Pfeffer, *Molecules*, **2021**, *26*, 5386.
- [65] H. Rico Bautista, R. O. Saavedra Diaz, L. Q. Shen, C. Orvain, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, A. D. Ryabov, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *163*, 28-38.
- [66] R. Cerón-Camacho, R. Le Lagadec, I. V. Kurnikov, A. D. Ryabov, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *134*, 20-24.
- [67] A. Sandleben, N. Vogt, G. Horner, A. Klein, *Organometallics*, **2018**, *37*, 3332-3341.
- [68] P. C. Mondal, A. K. Manna, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 5775-5781.
- [69] McMurry, J. *Química Orgánica*, Cengage Learning Editores. México D.F., **2012**, p. 963 – 969.
- [70] Krohnke, F., *Synthesis* **1976**, 1-24.
- [71] E. C. Constable, R. P. G. Henney, T. A. Leese, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc., Dalton trans.*, **1990**, 443-449.
- [72] B. Soro, S. Stoccoro, G. Minghetti, A. Zucca, M. A. Cinellu, S. Gladiali, M. Manassero, M. Sansoni, *Organometallics*, **2005**, *24*, 53-61.
- [73] S. C. F. Kui, J. S. Huang, R. W. Y. Sun, N. Y. Zhu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4663-4666.
- [74] W. P. To, G. S. M. Tong, C. W. Cheung, C. Yang, D. L. Zhou, C. M. Che, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 5046-5059.
- [75] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>

- [76] A. Klein, B. Rausch, A. Kaiser, N. Vogt, A. Krest, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 774, 86–93.
- [77] D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483-11498.
- [78] L. Z. Chen, H. A. Dulaney, B. O. Wilkins, S. Farmer, Y. B. Zhang, F. R. Fronczek, J. W. Jurss, *New J. Chem.* **2018**, 42, 18667–18677.
- [79] M. Ray, A. P. Golombek, M. P. Hendrich, G. P. A. Yap, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 3110–3115.
- [80] I. Prat, A. Company, T. Corona, T. Parella, X. Ribas, M. Costas, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 9229–9244.
- [81] S. M. Kuzmin, S. A. Chulovskaya, M. V. Tesakova, A. S. Semeikin, V. I. Parfenyuk, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, 21, 555–567.
- [82] D. J. Martin, B. D. McCarthy, N. A. Piro, J. L. Dempsey, *Polyhedron* **2016**, 114, 200–204.
- [83] E. S. Rountree, B. D. McCarthy, T. T. Eisenhart, J. L. Dempsey, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 9983–10002.
- [84] O. R. Saavedra-Diaz, R. Cerón-Camacho, S. Hernandez, A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4866-4869.
- [85] A. T. Higgs, P. J. Zinn, M. S. Sanford, *Organometallics*, **2010**, 29, 5446-5449.
- [86] T. Steinke, B. K. Shaw, H. Jong, B. O. Patrick, M. D. Fryzuk, J. C. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10461-10466.
- [87] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624-655.
- [88] W. J. Marshall, V. V. Grushin, *Organometallics* **2003**, 22, 1591-1593.
- [89] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14047-14049.
- [90] L. Rocchigiani, J. Fernandez-Cestau, P. H. M. Budzelaar, M. Bochmann, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 8893-8903.
- [91] B.F.G. Johnson, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 115, L39-L50.
- [92] E. Stein, F. Y. Fuyiwara, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 525, 31- 37.
- [93] R. J. Schwamm, R. Vianello, A. Marsavelski, M. A. Garcia, R. M. Claramunt, I. Alkorta, J. Saame, I. Leito, C. M. Fitchett, A. J. Edwards, M. P. Coles, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7612–7625.

- [94] P. Worsfold, C. P. Poole, A. Townshend, *Encyclopedia of Analytical Science*, Elsevier, Amsterdam, **2019**, Vol. 2, p. 42–52.
- [95] V. Salamanca, A. C. Albeniz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 22, 3206–3212.
- [96] N. Yoshikawa, S. Yamabe, N. Kanehisa, T. Inou, H. Takashima, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, 29, 269–275.
- [97] N. Yoshikawa, S. Yamabe, N. Kanehisa, H. Takashima, K. Tsukahara, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 410–417.
- [98] A. Abedi, N. Safari, V. Amani, H. R. Khavasi, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 6877–6885.
- [99] K. Yamamoto, C. Ideta, T. Ikeda, *Microporous Mesoporous Mater.* **2020**, 297, 110038-110046.
- [100] D. S. Wimmer, M. Seibald, D. Baumann, K. Wurst, H. Huppertz, *Inorg. Chem.* **2023**, 62, 213–223.
- [101] M. G. B. Drew, M. J. Hudson, P. B. Iveson, M. L. Russell, J. O. Liljenzin, M. Skalberg, L. Spjuth, C. Madic, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2973-2980.
- [102] R. Mitra, K. R. Porschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7488-7490.
- [103] C. Magallon, L. Griego, C. H. Hu, A. Company, X. Ribas, L. M. Mirica, *Inorg. Chem. Front.* **2022**, 9, 1016-1022.
- [104] F. Marchetti, F. Marchetti, B. Melai, G. Pampaloni, S. Zacchini, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3378-3384.
- [105] Z Xiao, R Jiang, J. Jin, X. Yang, B. Xu, X. Liu, Y. He, Y. He. *Dalton Trans.* **2019**, 48, 468-477.
- [106] K. A. Thomas Muthiah, G. Durgaprasad, Z. L. Xie, O. M. Williams, C. Joseph, V. M. Lynch, M. J. Rose, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1675-1691.
- [107] A. Venkatasamy, E. Guerin, A. Blanchet, C. Orvain, V. Devignot, M. Jung, A. C. Jung, M. P. Chenard, B. Romain, C. Gaiddon, G. Mellitzer, *Pharmaceuticals* **2021**, 13, 1485.
- [108] A. Venkatasamy, E. Guerin, W. Reichardt, V. Devignot, M.-P. Chenard, L. Miguet, B. Romain, A.-C. Jung, I. Gross, C. Gaiddon, G. Mellitzer *Gastric Cancer* **2023**, 26, 220.
- [109] a) A. Blanchet, A. Bourgmayer, J.-E. Kurtz, G. Mellitzer, C. Gaiddon, *Cancers* **2021**, 13, 916. b) G. Bhaskar, M. A. Chary, M. K. Kumar, K. Syamasundar, M.

- Vairamani, S. Prabhakar, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2005**, *19*, 1536-1544. c) M. Petkovic, T. Kamceva, *Metallomics* **2011**, *3*, 550-565.
- [110] K.T. Ngo, N.A. Lee, S.D. Pinnace, D.J. Szalda, R.T. Weber, J. Rochford, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2460–2472.
- [111] Y.J. Liu, H. Chao, L.F. Tan, Y.X. Yuan, W. Wei, L.N. Ji, *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, *99*, 530–537.
- [112] M. Cruz Ramirez, Tesis de maestría, cideteq, **2016**, pp. 42.
- [113] <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948177.pdf>
- [114] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 525-616.
- [115] H. Huang, P. Zhang, H. Chen, L. Ji, H. Chao, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *7*, 715-725.
- [116] G. M Sheldrick, *Acta Crystallogr. C*, **2015**, *71*, 3-8.
- [117] Cold Spring Harb. Protoc., **2018**, doi:10.1101/pdb.rec099085
- [118] N. Platet, I. Hinkel, L. Richert, D. Murdamoothoo, A. Moufok-Sadoun, M. Vanier, P. Lavallo, C. Gaiddon, D. Vautier, J. N. Freund, I. Gross, *Cancer Lett.*, **2017**, *386*, 57-64.

9. Anexos

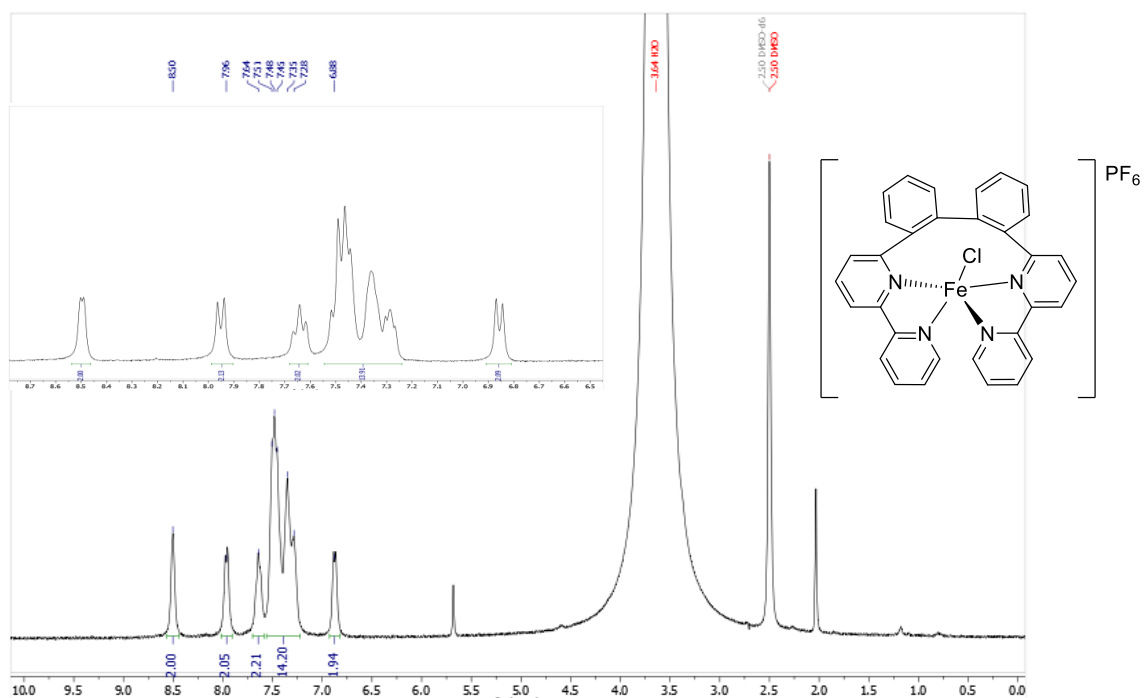


Figura 1A. Espectro RMN ¹H del complejo **1PF₆** en (CD₃)₂SO, 300 MHz.

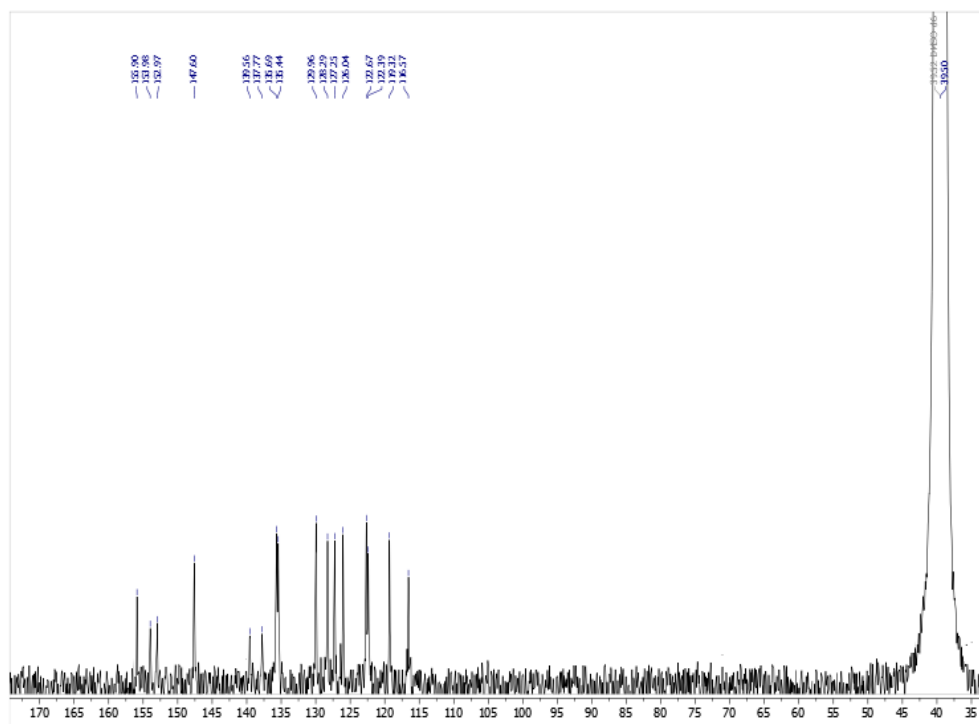


Figura 2A. Espectro RMN ¹³C del complejo **1PF₆** en (CD₃)₂SO, 75 MHz.

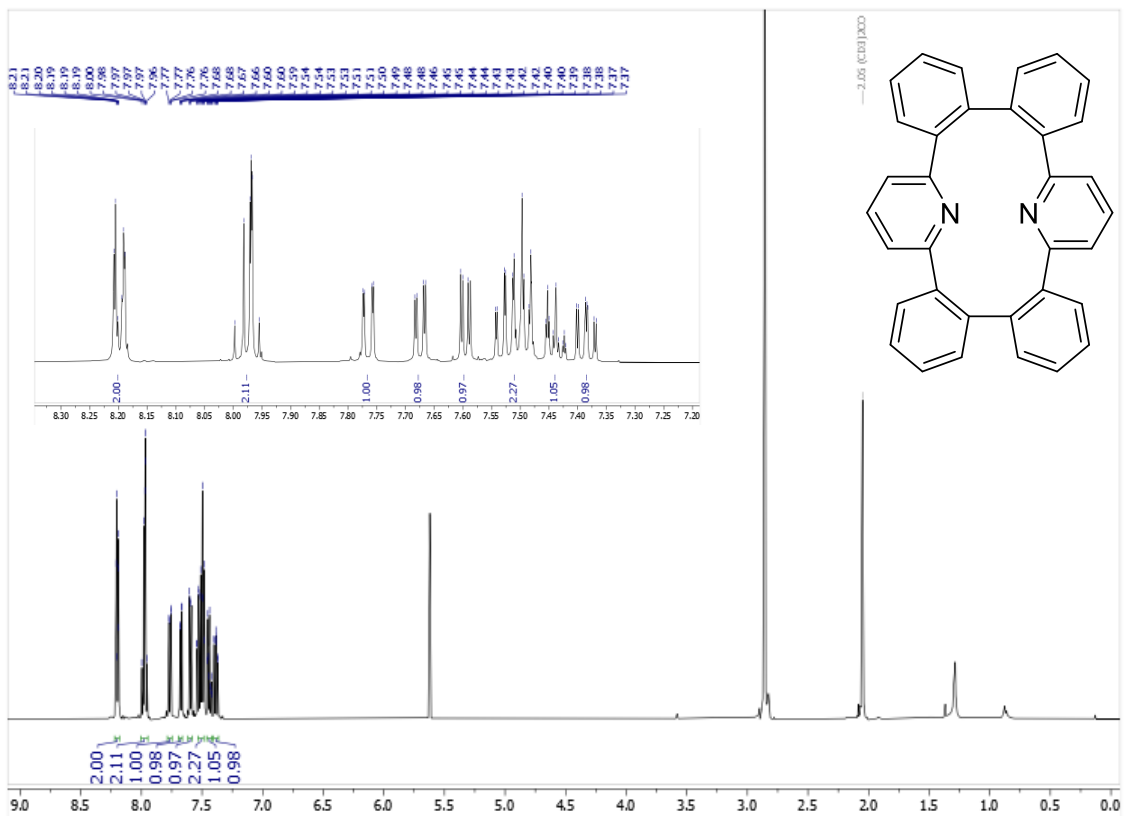


Figura 3A. Espectro RMN ¹H del compuesto **3** en (CD₃)₂CO, 500 MHz.

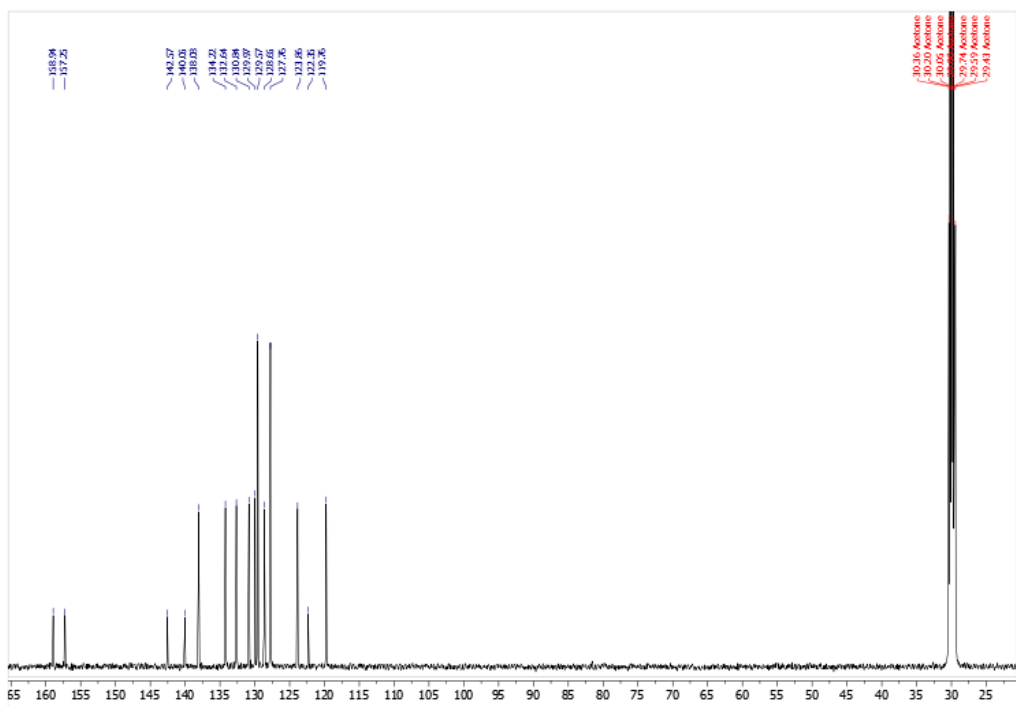


Figura 4A. Espectro RMN ¹³C del compuesto **3** en (CD₃)₂CO, 125 MHz.

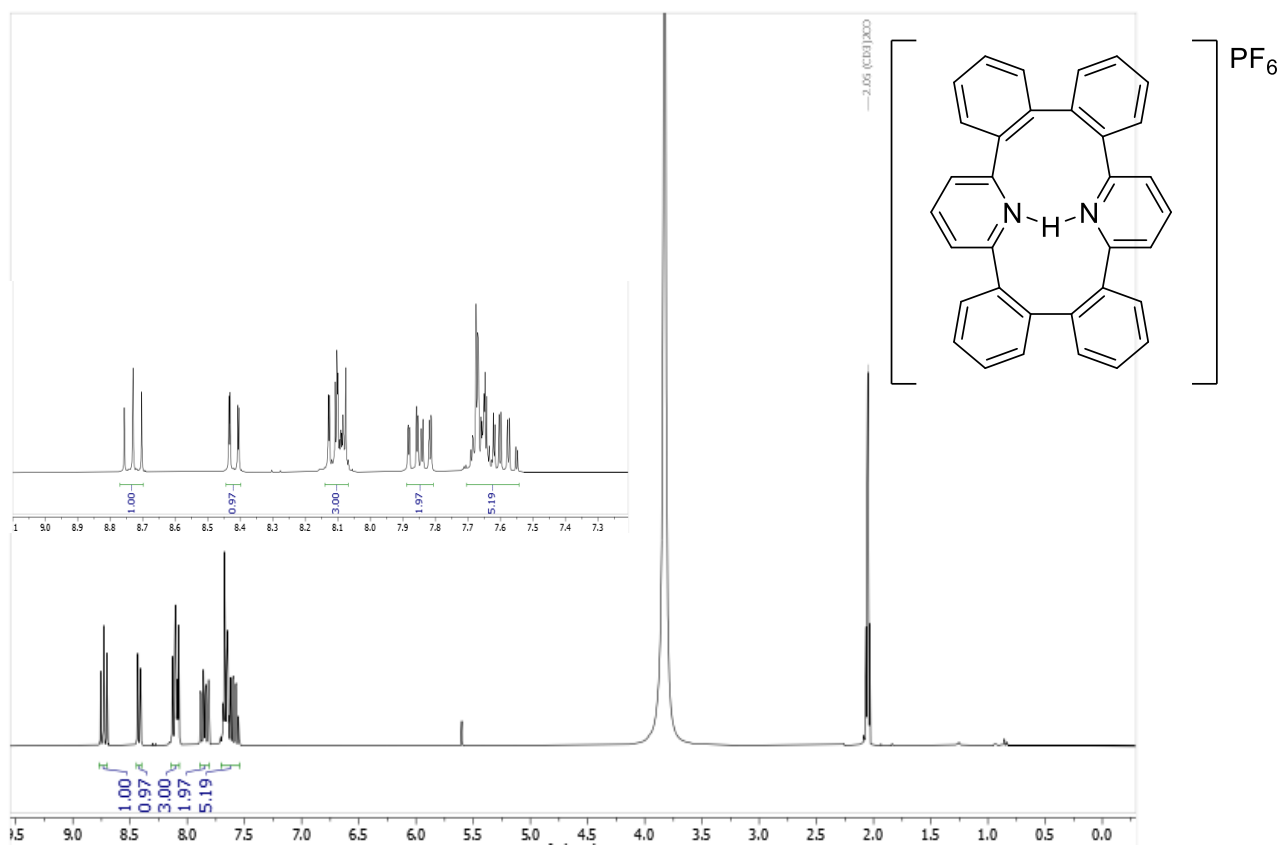


Figura 5A. Espectro RMN ¹H del compuesto **4** en (CD₃)₂CO, 300 MHz.

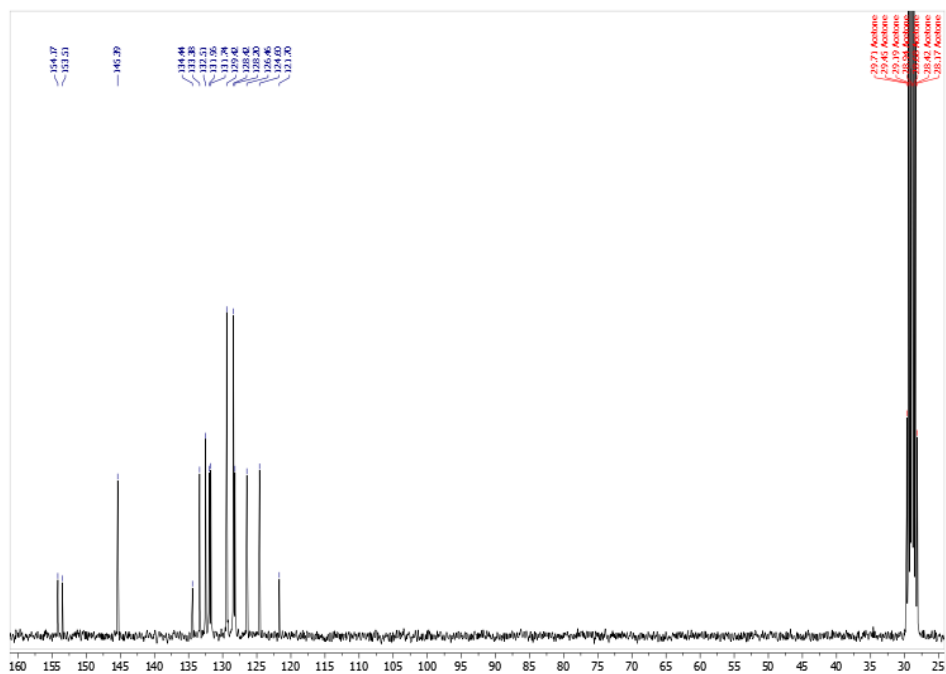


Figura 6A. Espectro RMN ¹³C del compuesto **4** en (CD₃)₂CO, 75 MHz.

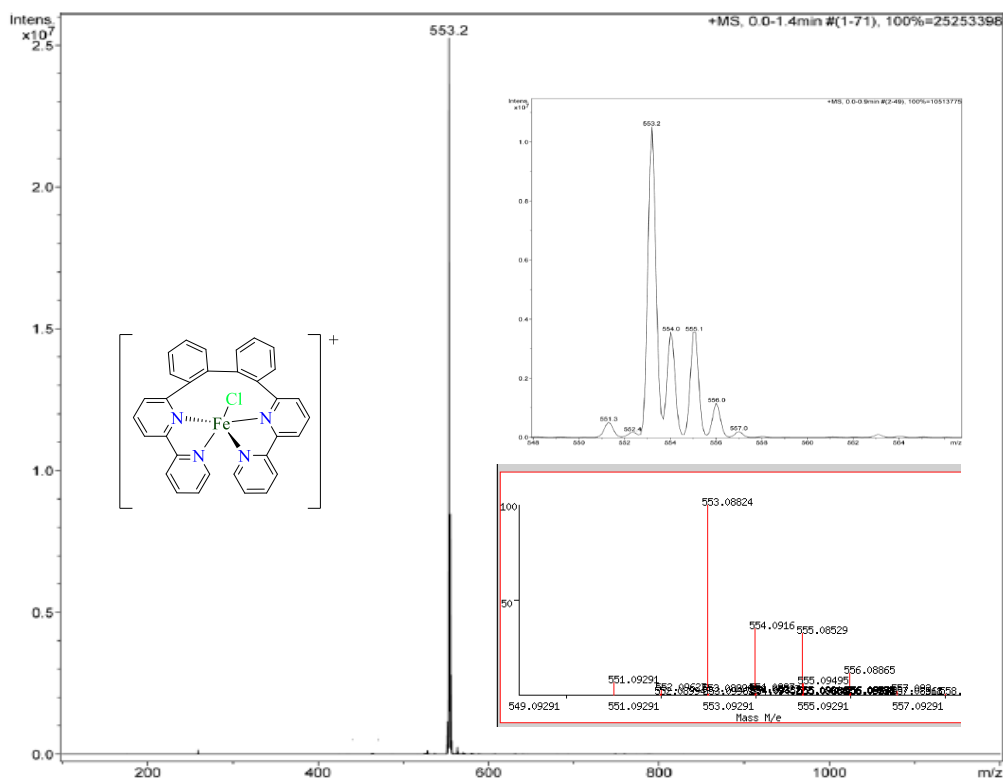


Figura 7A. Espectro de masas ESI de 1PF₆.

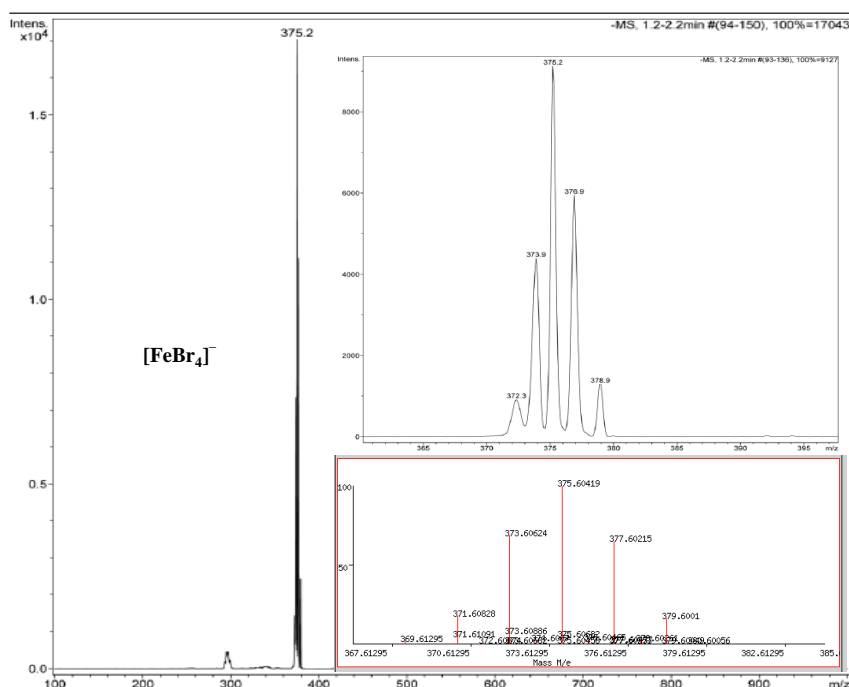


Figura 8A. Espectro de masas ESI de el anión [FeBr₄]⁻ en el compuesto 2.

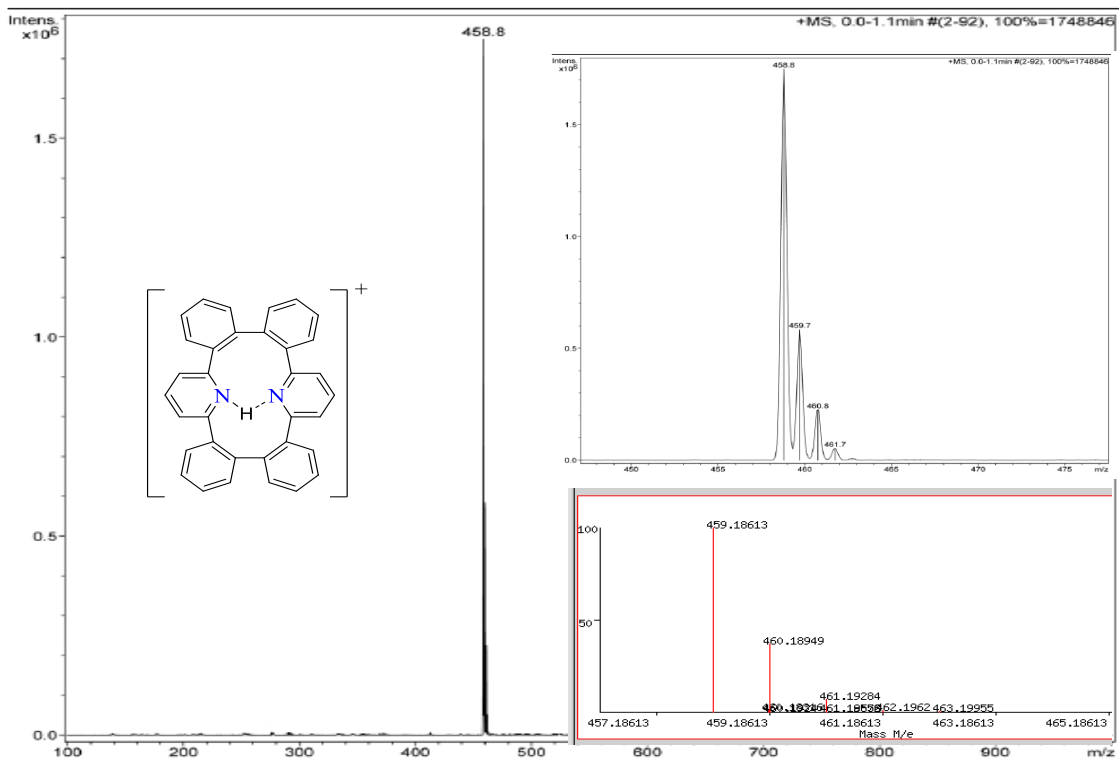


Figura 9A. Espectro de masas ESI de el catión en el compuesto 2.

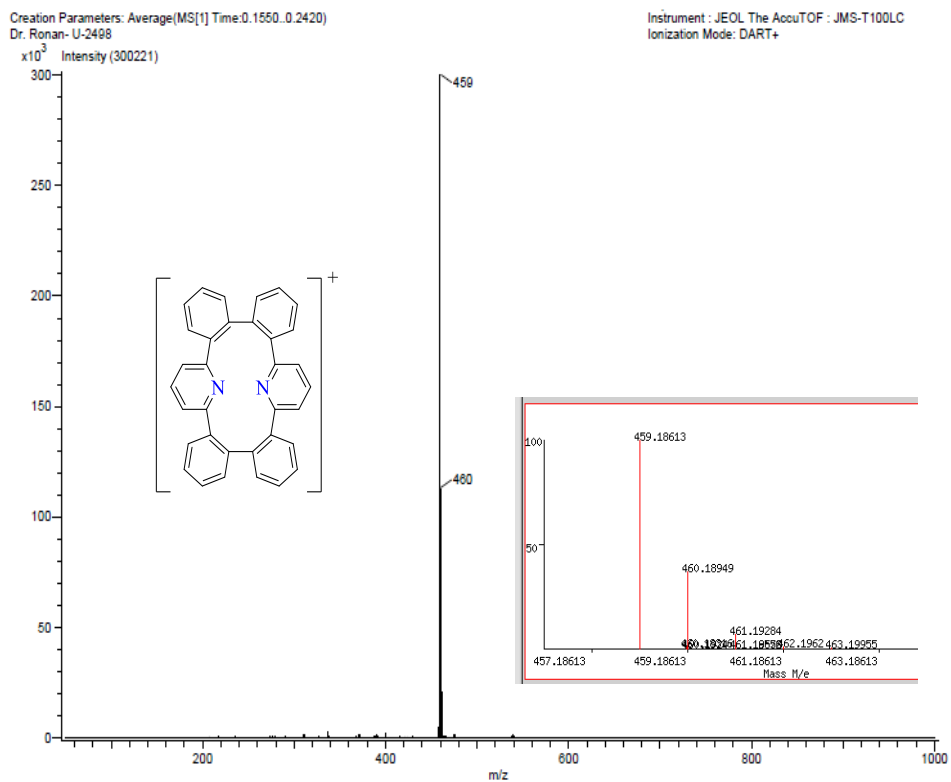


Figura 10A. Espectro de masas DART de 3.

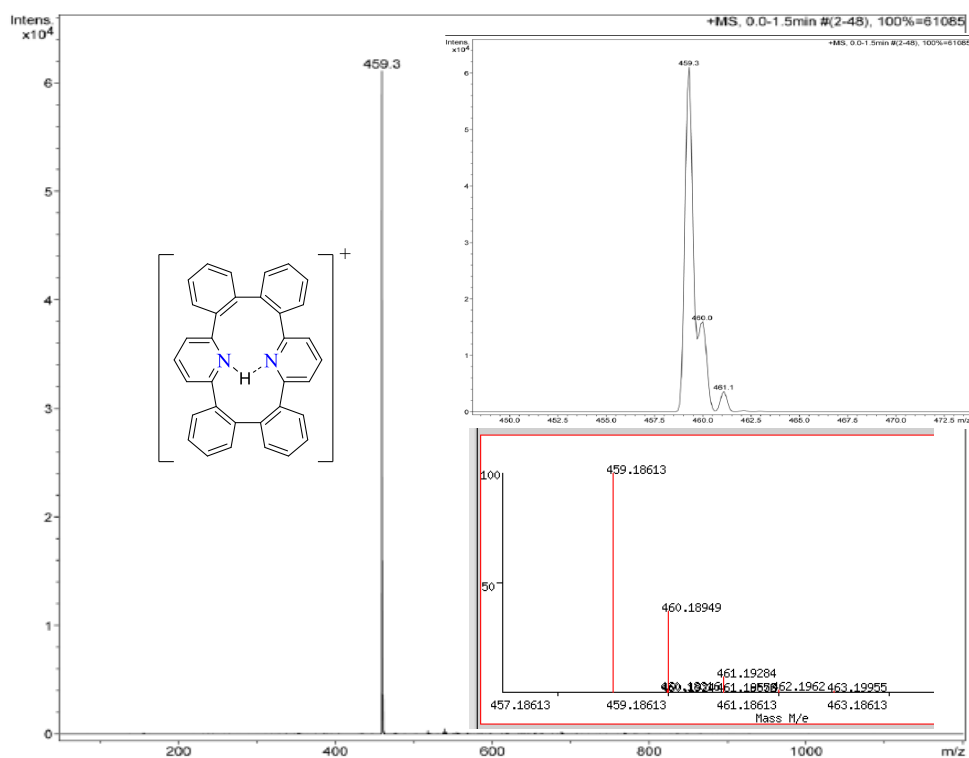


Figure 11A. Espectro de masas ESI del compuesto 4.

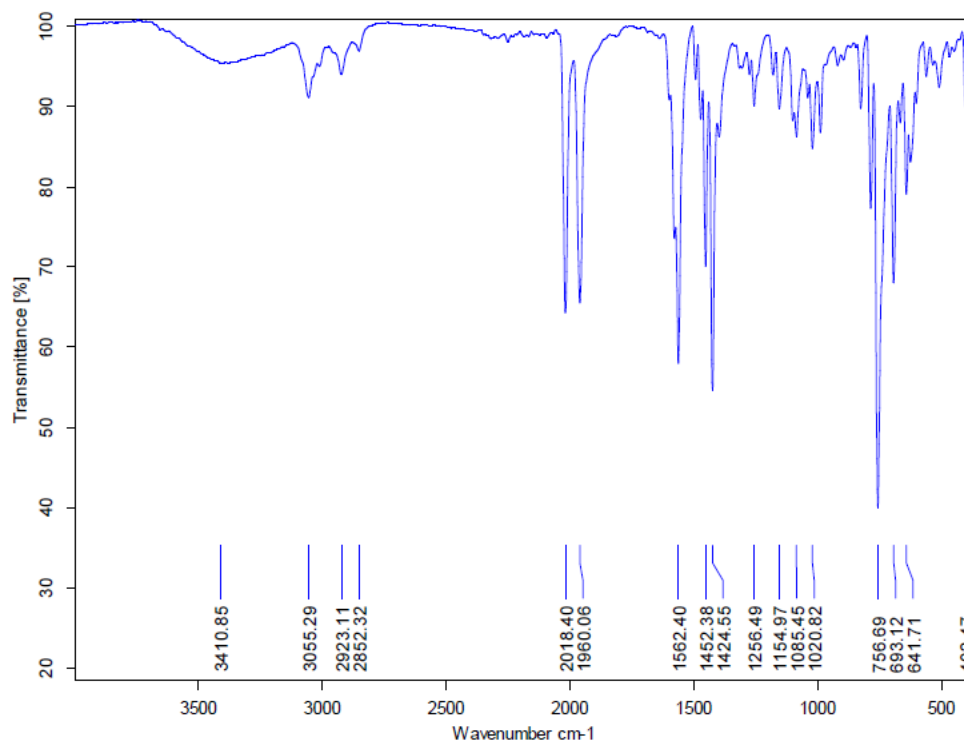


Figura 12A. Espectro de IR del complejo ciclotalado 5.

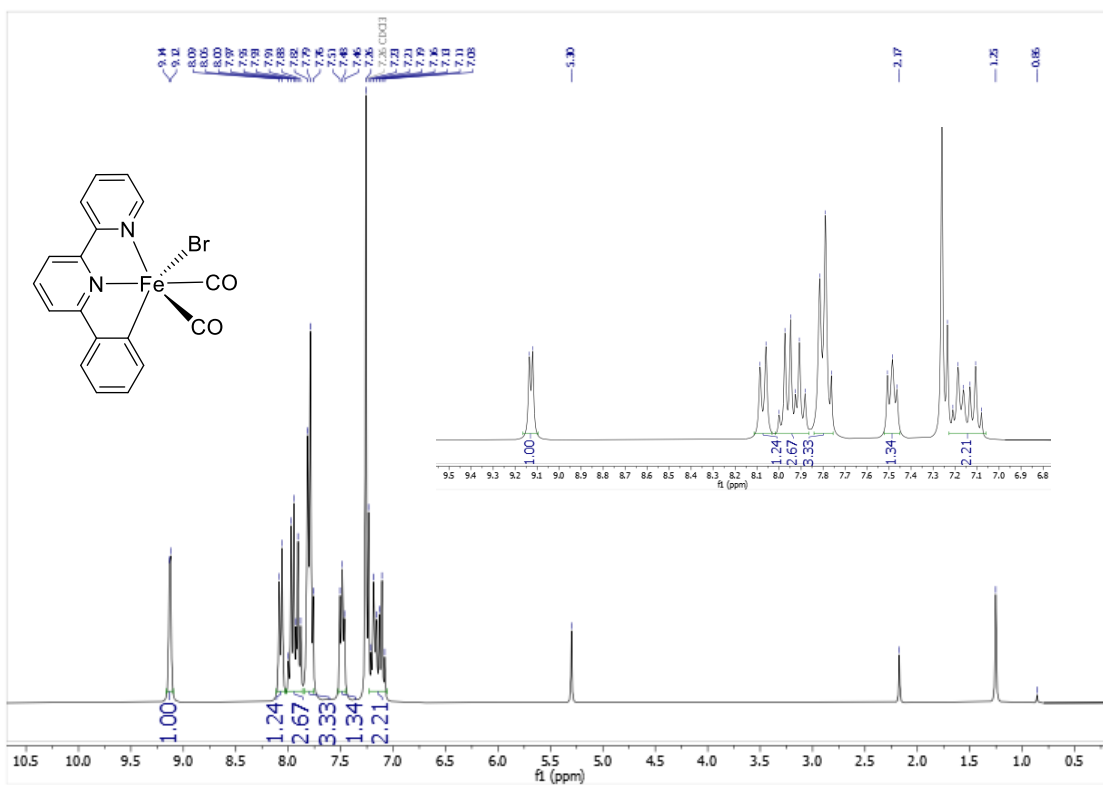


Figura 13A. Espectro RMN ¹H del compuesto 5 en CDCl₃, 300 MHz.

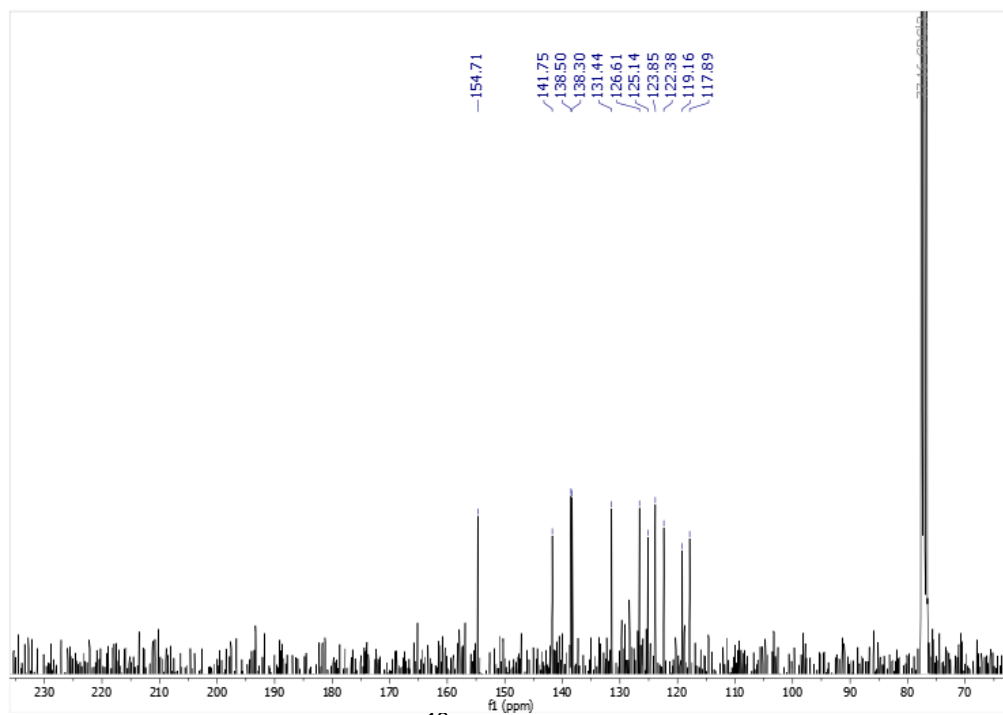


Figura 14A. Espectro RMN ¹³C del compuesto 5 en CDCl₃, 75 MHz.

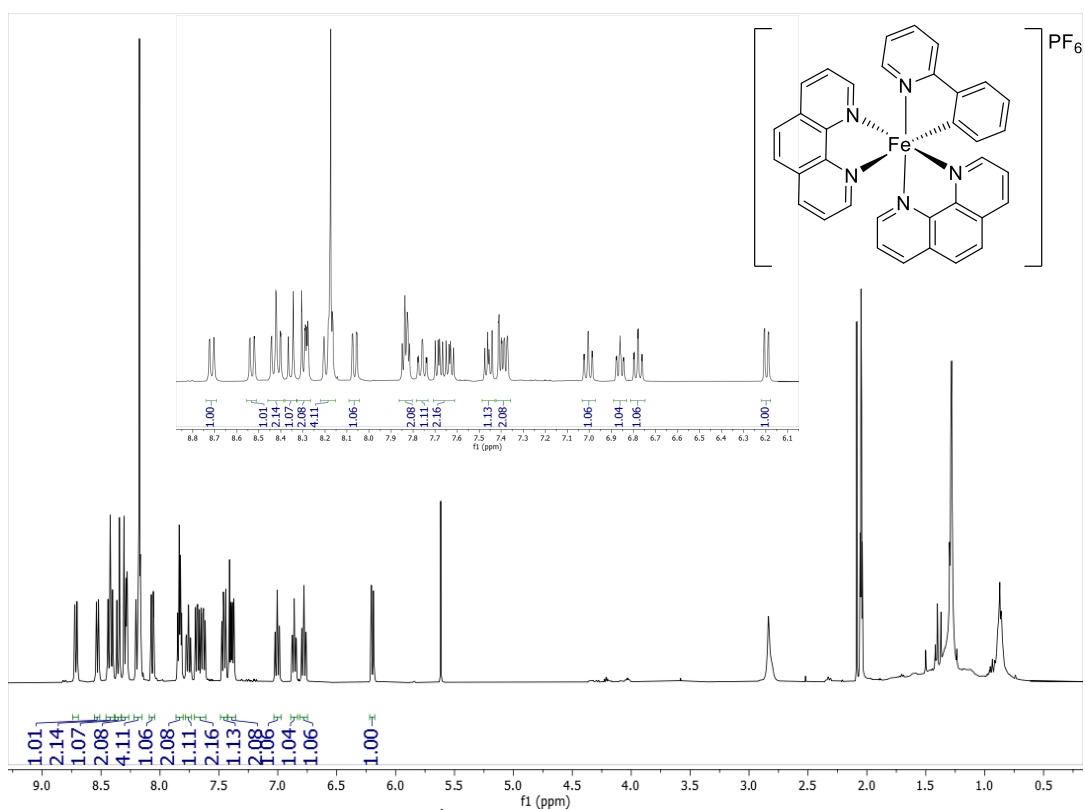


Figura 15A. Espectro RMN ¹H del compuesto **8** en (CD₃)₂CO, 400 MHz.

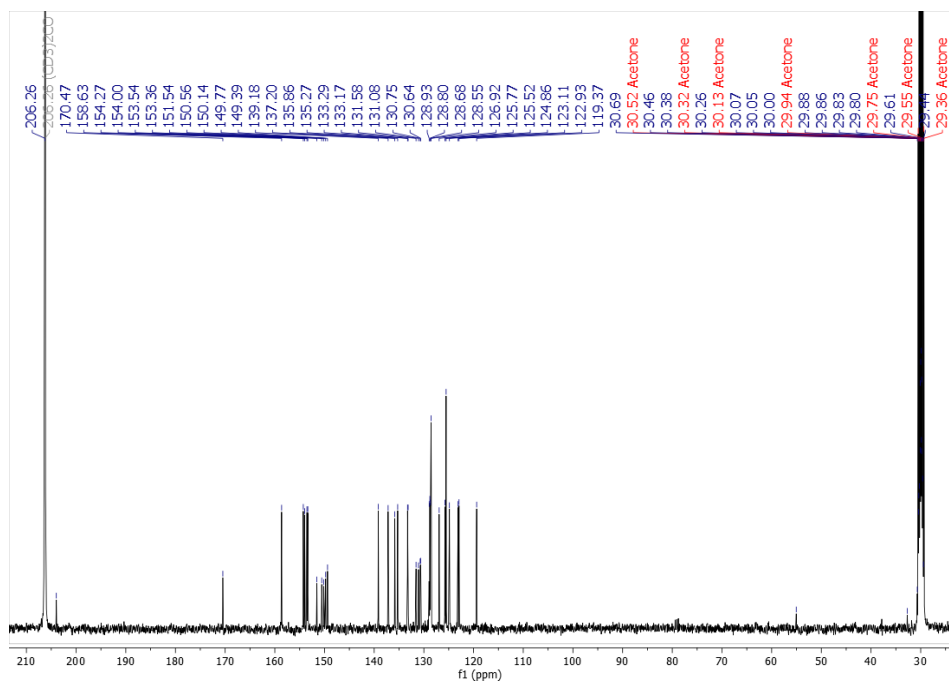


Figura 16A. Espectro RMN ¹³C del compuesto **8** en (CD₃)₂CO, 100 MHz.

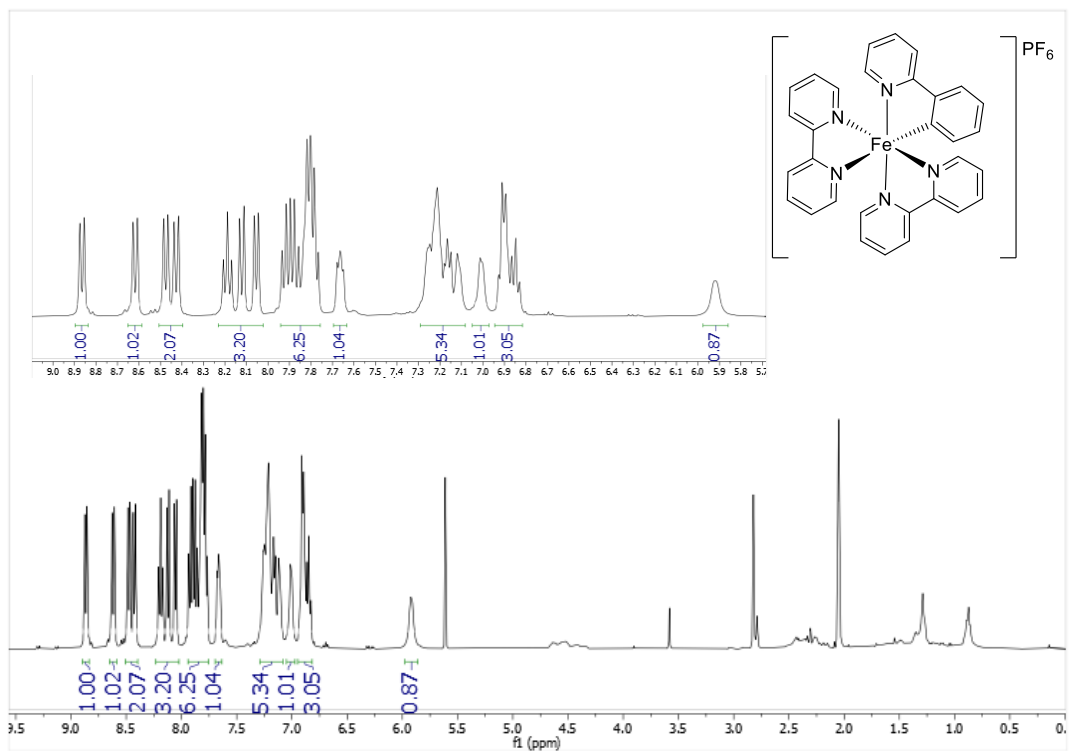


Figura 17A. Espectro RMN ^1H del compuesto 7 en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz.

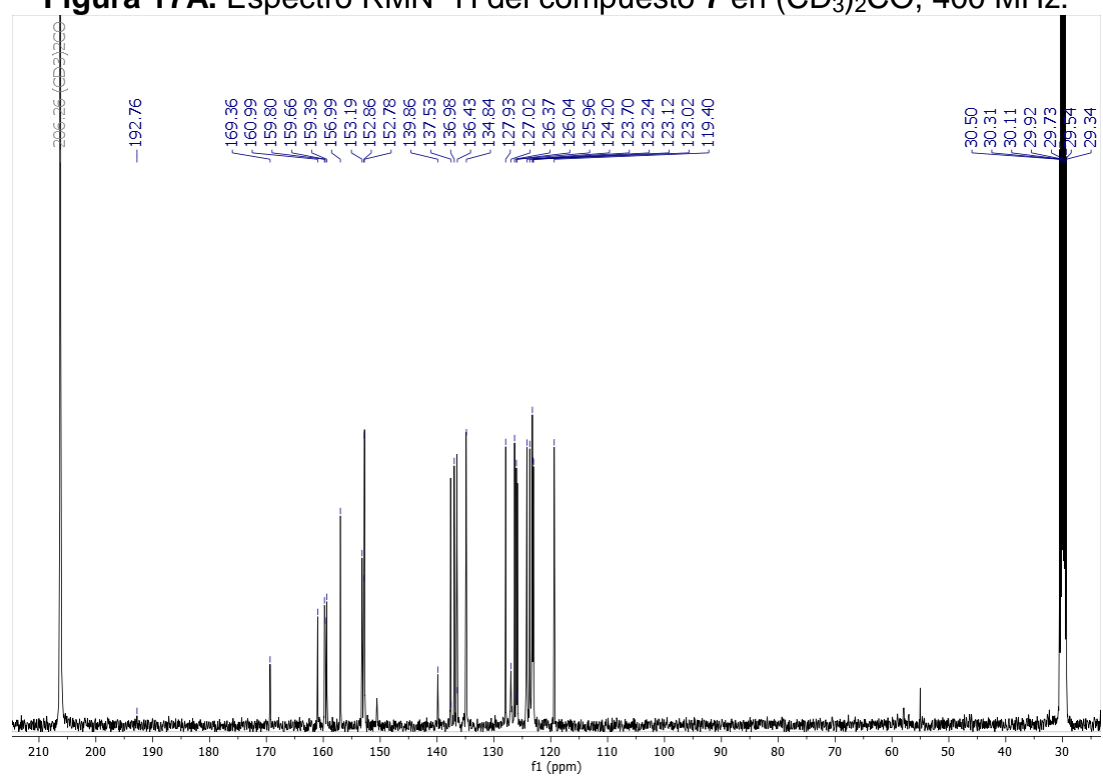


Figura 18A. Espectro RMN ^{13}C del compuesto 7 en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz.

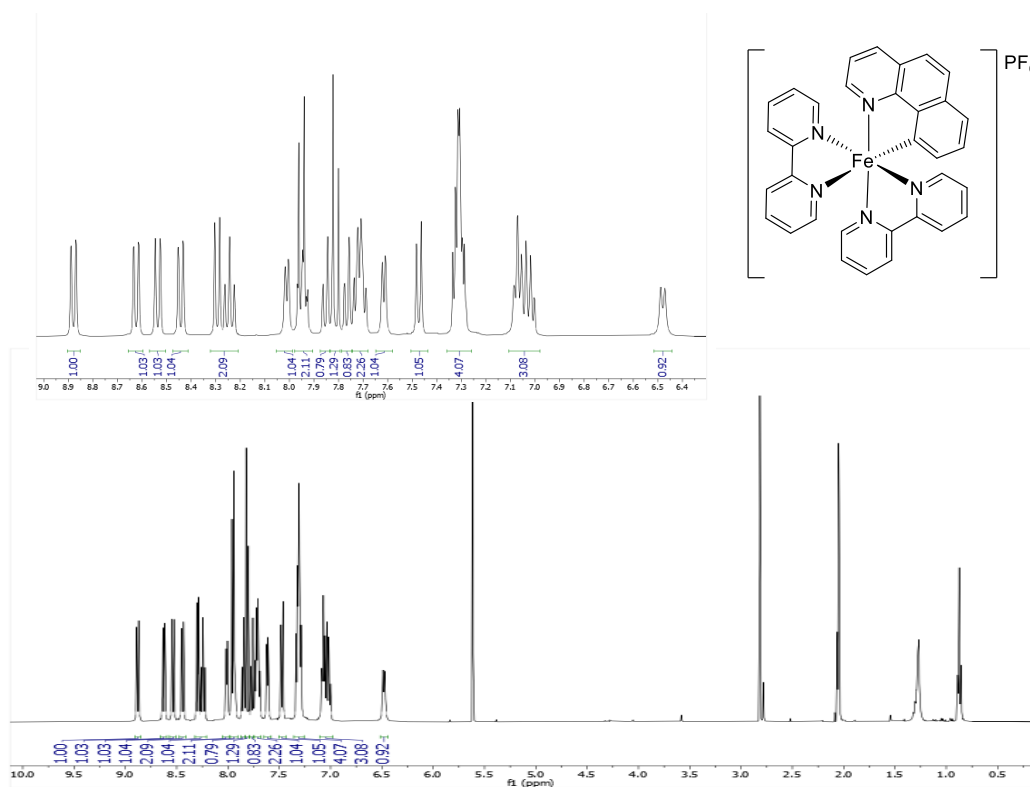


Figura 19A. Espectro RMN ^1H del compuesto **9** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz.

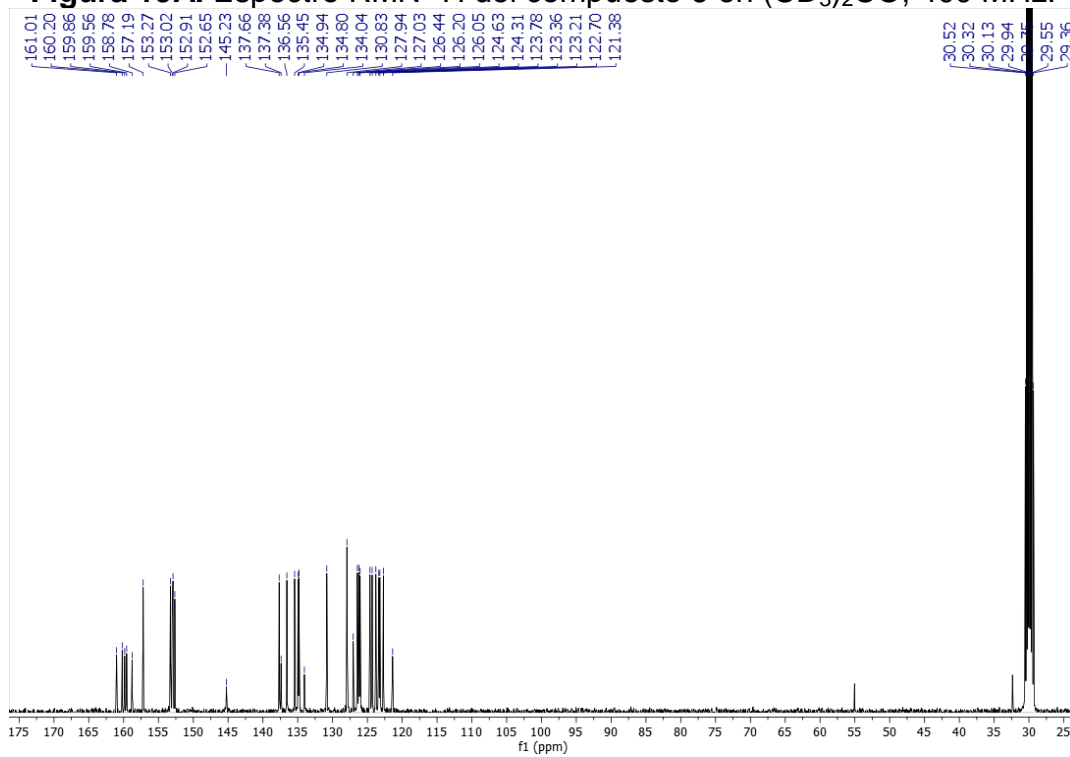


Figura 20A. Espectro RMN ^{13}C del compuesto **9** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz.

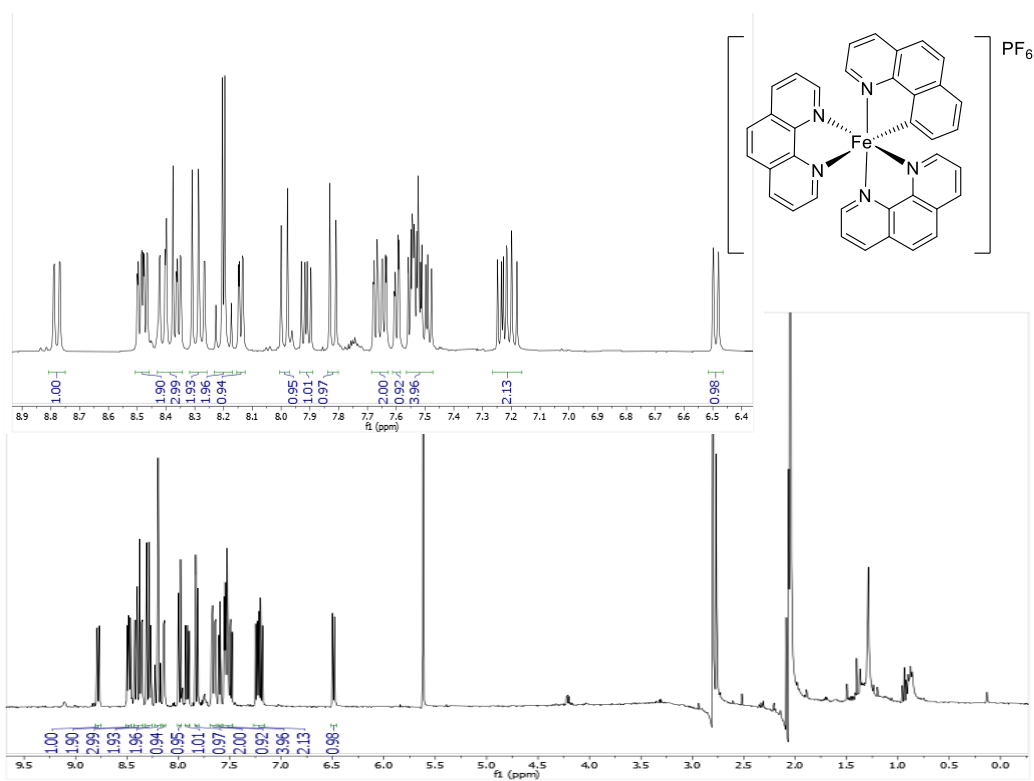


Figura 21A. Espectro RMN ¹H del compuesto 10 en (CD₃)₂CO, 400 MHz.

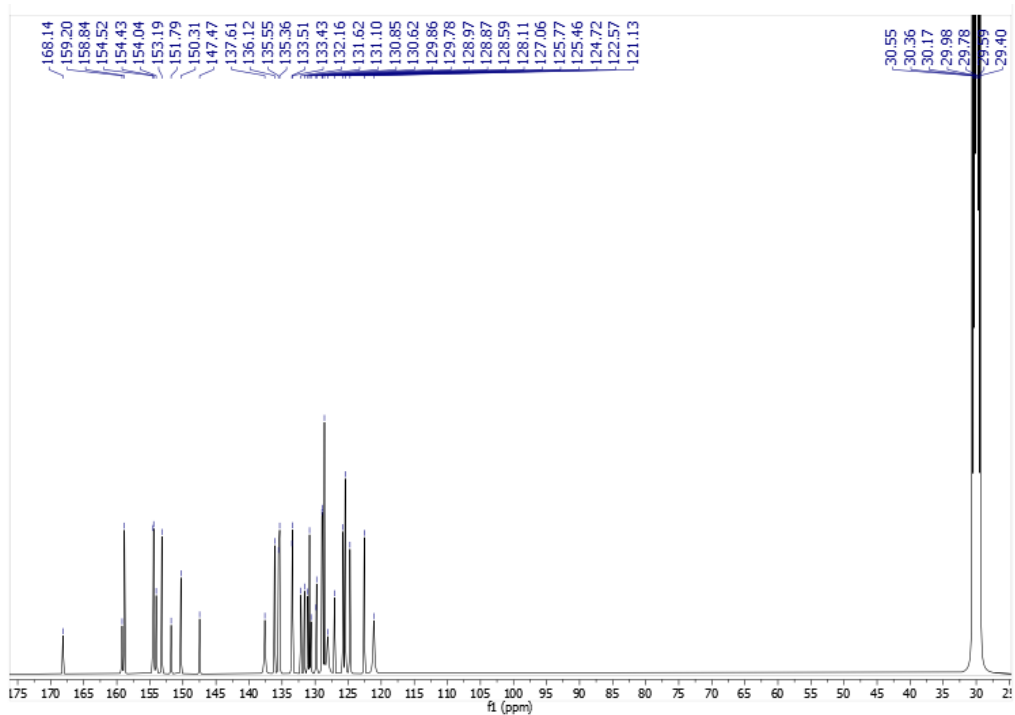


Figura 22A. Espectro RMN ¹³C del compuesto 10 en (CD₃)₂CO, 100 MHz.

Acquisition Parameter						
Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off	
Mass Range Mode	Std/Normal	Scan Begin	200 m/z	Scan End	1700 m/z	
Capillary Exit	126.2 Volt	Skim 1	40.0 Volt	Trap Drive	66.8	
Accumulation Time	50 μ s	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off	

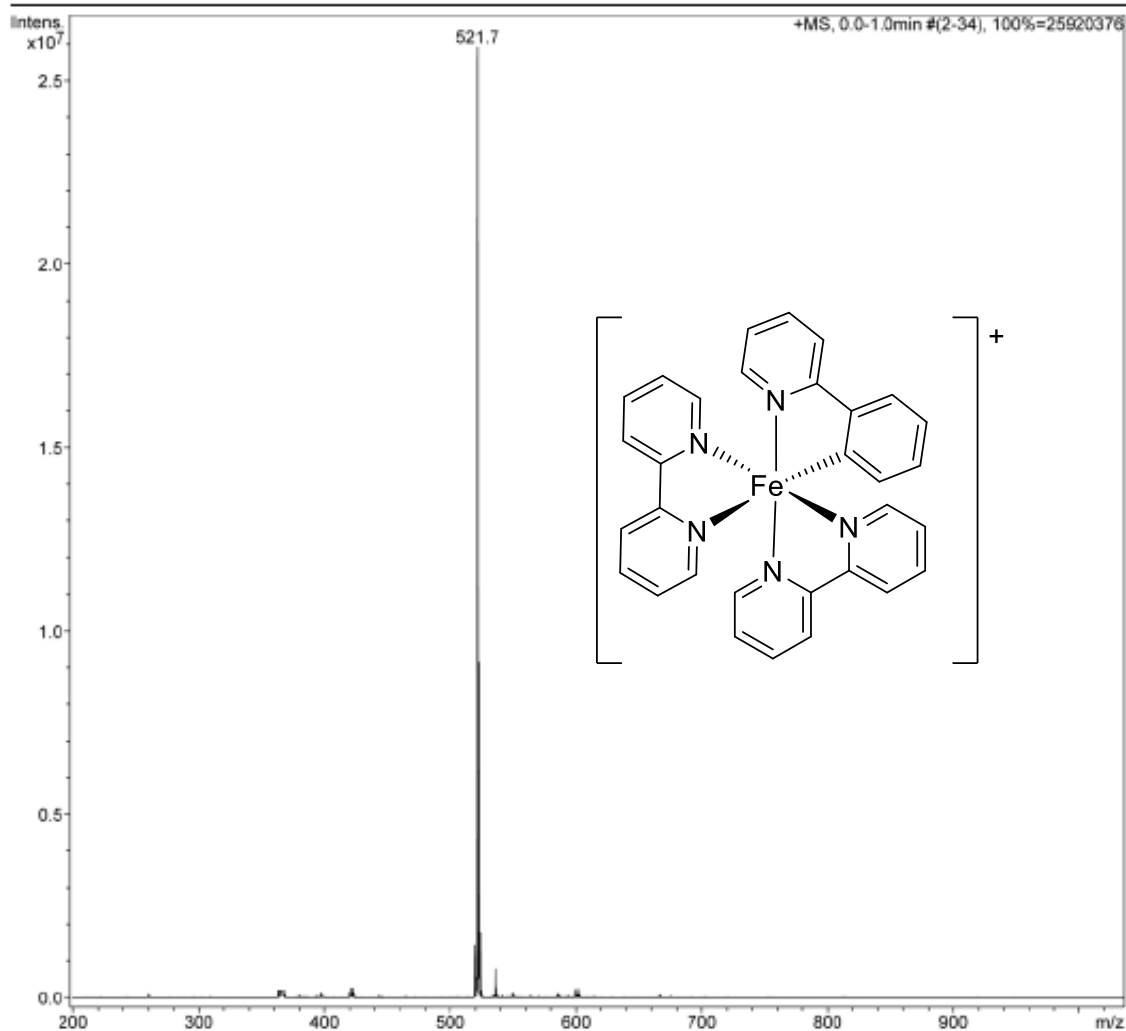
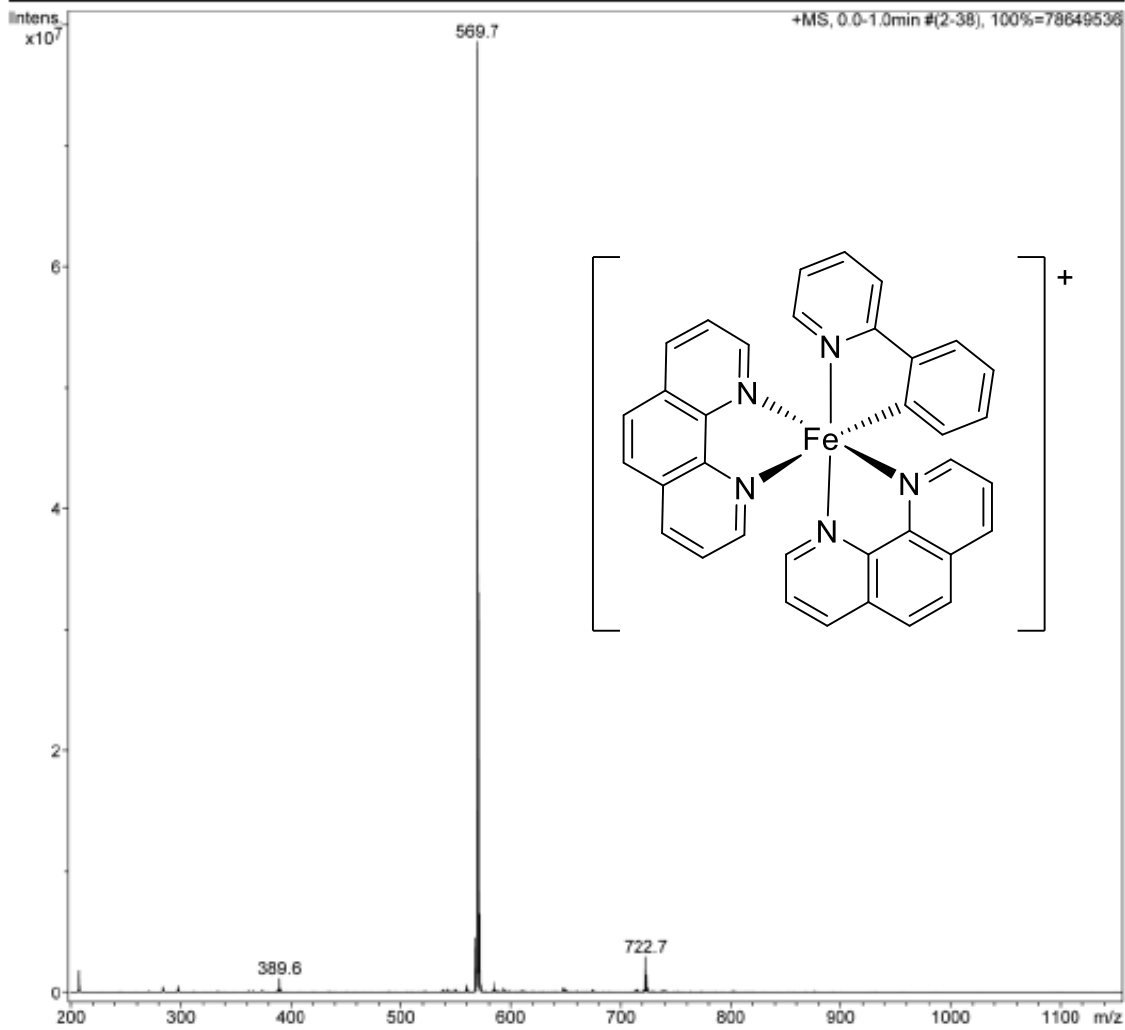


Figure 23A. Espectro de masas ESI de 7.

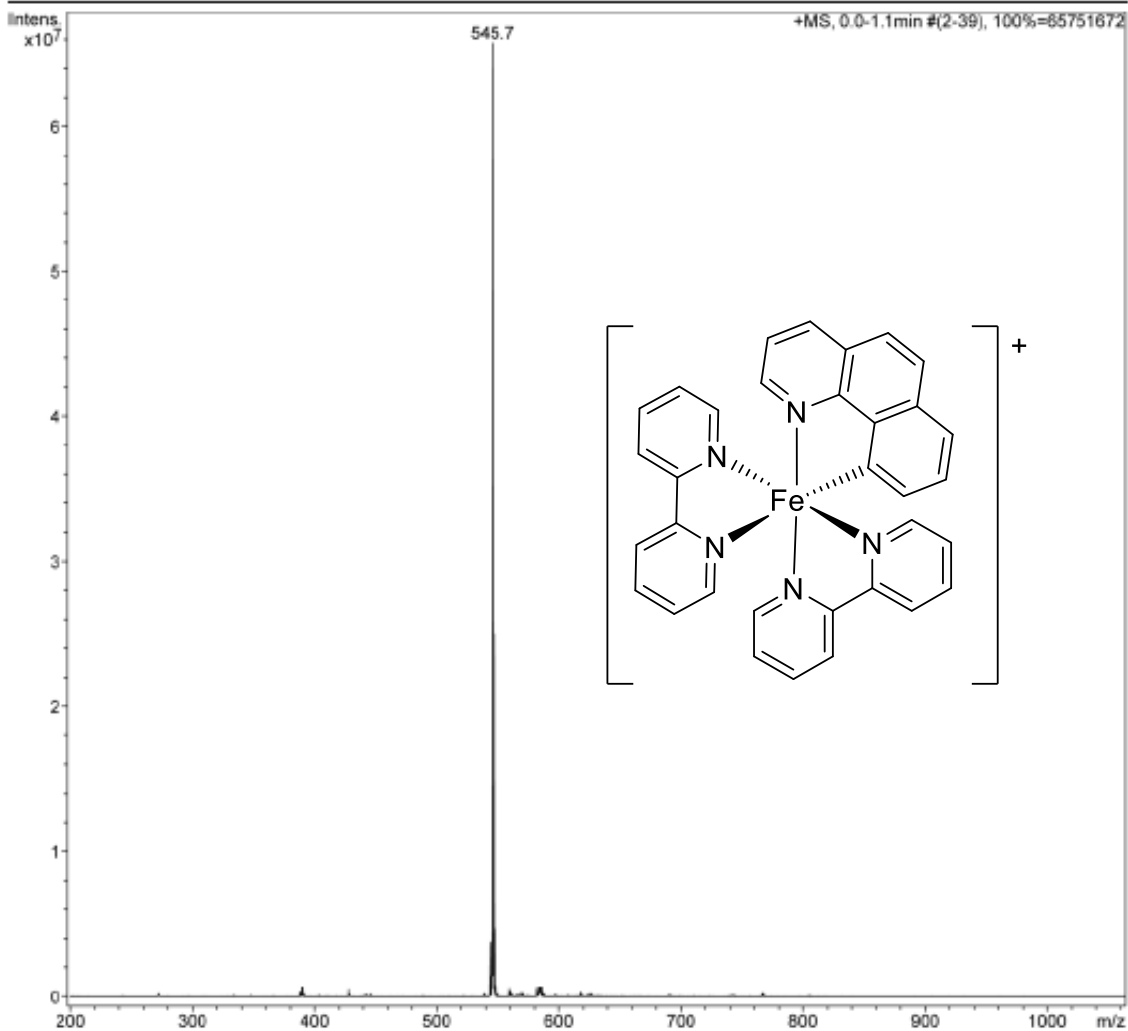
Acquisition Parameter

Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Std/Normal	Scan Begin	200 m/z	Scan End	1700 m/z
Capillary Exit	129.5 Volt	Skim 1	40.0 Volt	Trap Drive	70.2
Accumulation Time	22 μ s	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off

**Figure 24A.** Espectro de masas ESI de **8**.

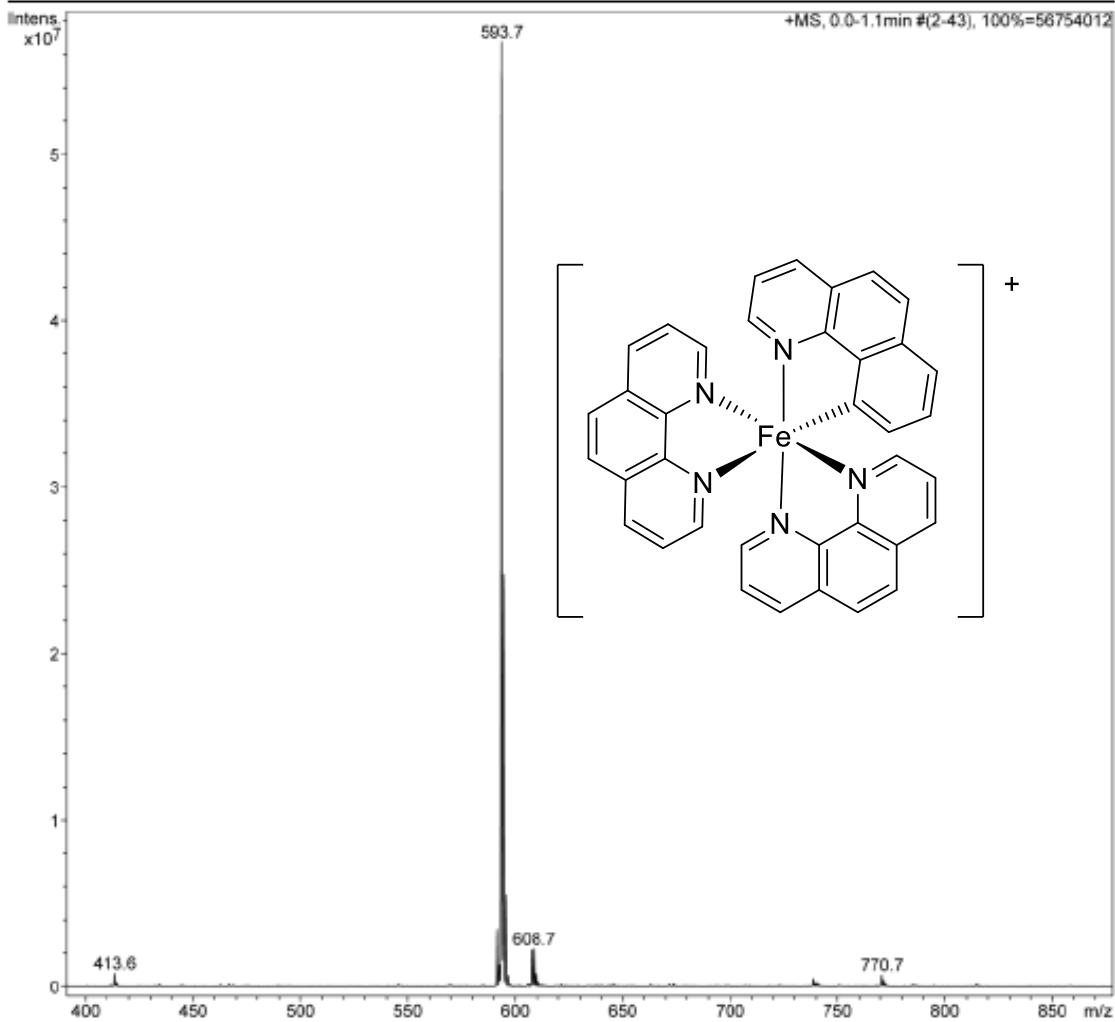
Acquisition Parameter

Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Std/Normal	Scan Begin	200 m/z	Scan End	1700 m/z
Capillary Exit	127.9 Volt	Skin 1	40.0 Volt	Trap Drive	68.5
Accumulation Time	26 μ s	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off

**Figure 25A.** Espectro de masas ESI de **9**.

Acquisition Parameter

Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Std/Normal	Scan Begin	200 m/z	Scan End	1700 m/z
Capillary Exit	131.1 Volt	Skim 1	40.0 Volt	Trap Drive	71.9
Accumulation Time	31 μ s	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off



Bruker Daltonics DataAnalysis 3.2

printed: 03/11/2021 01:36:40 p.

Page 1 of 1

Figure 26A. Espectro de masas ESI de **10**.

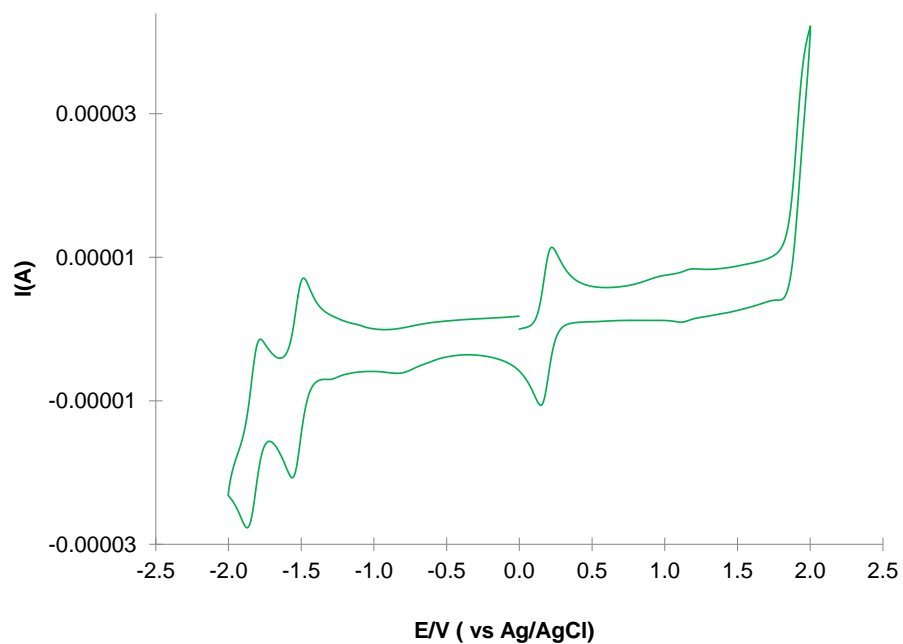


Figura 27A. Voltamperograma cíclico del compuesto **7** en MeCN (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

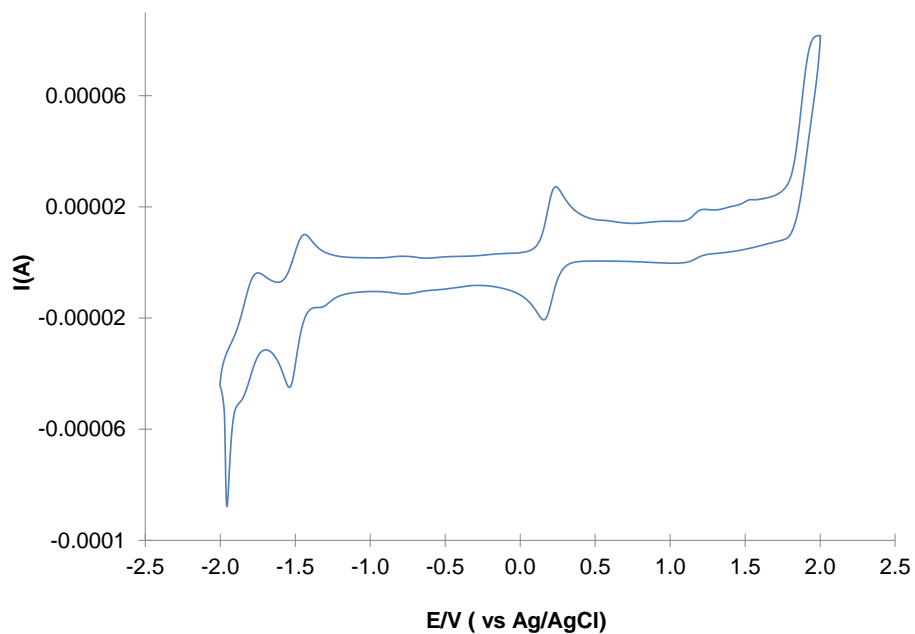


Figura 28A. Voltamperograma cíclico del compuesto **8** en MeCN (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

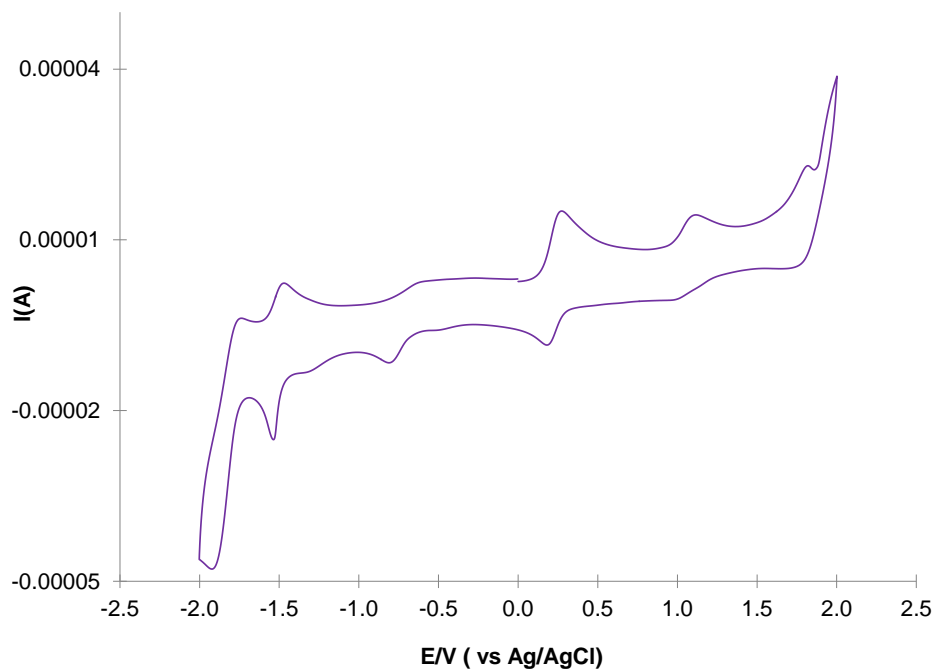


Figura 29A. Voltamperograma cíclico del compuesto **10** en MeCN (0.1 M $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, 100 mV s^{-1} , carbón vitreo, Ag/AgCl, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

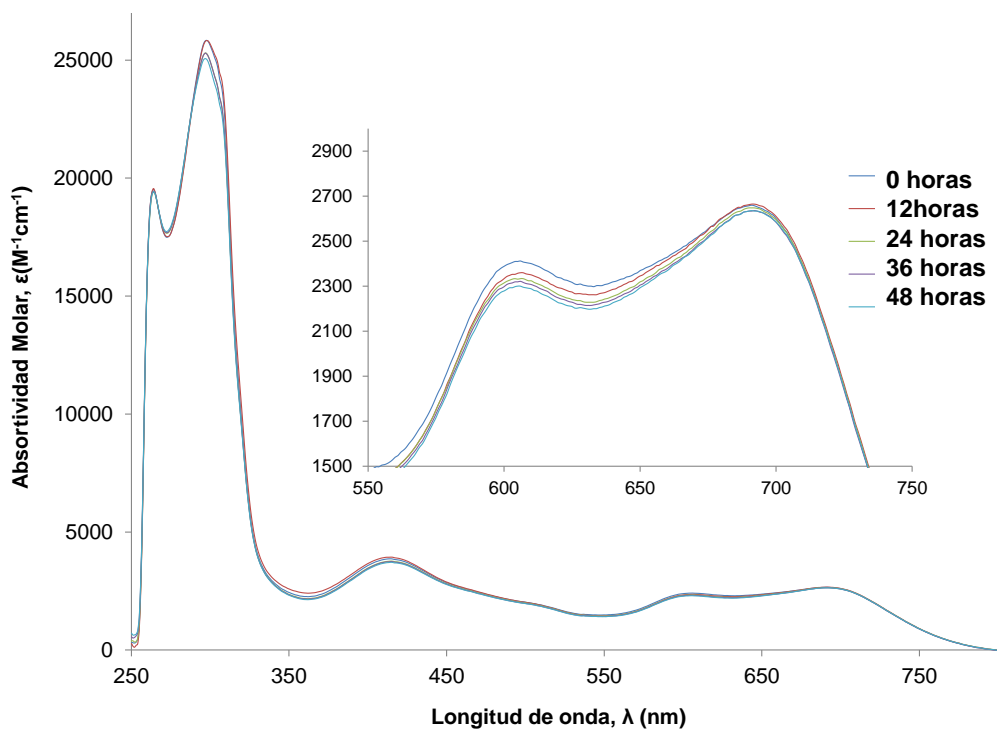


Figura 30A. Espectros UV-Vis del compuesto **7** en DMSO, $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ a $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

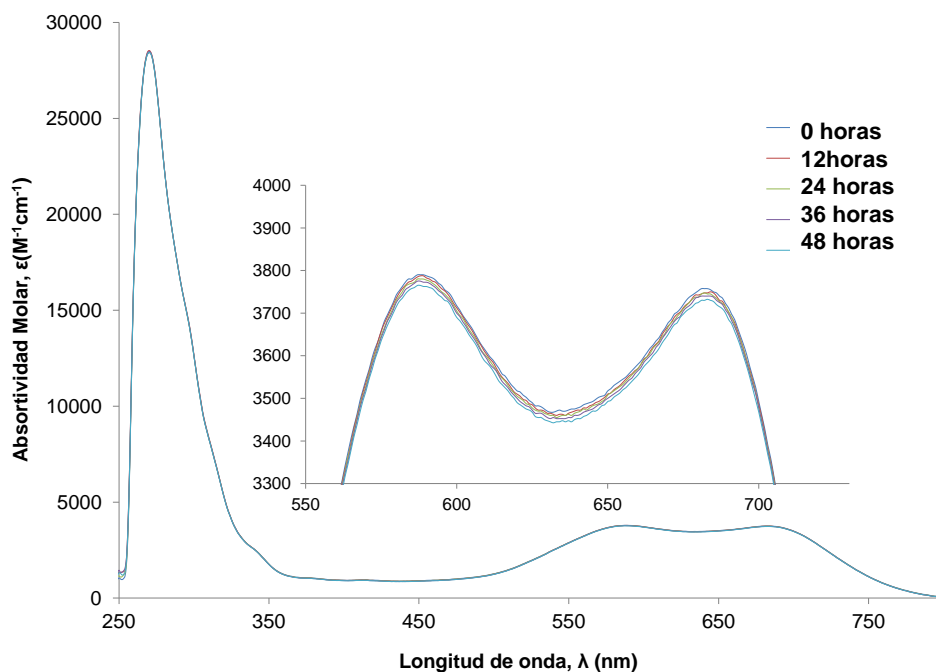


Figura 31A. Espectros UV-Vis del compuesto **8** en DMSO, 1×10^{-6} M a 37°C .

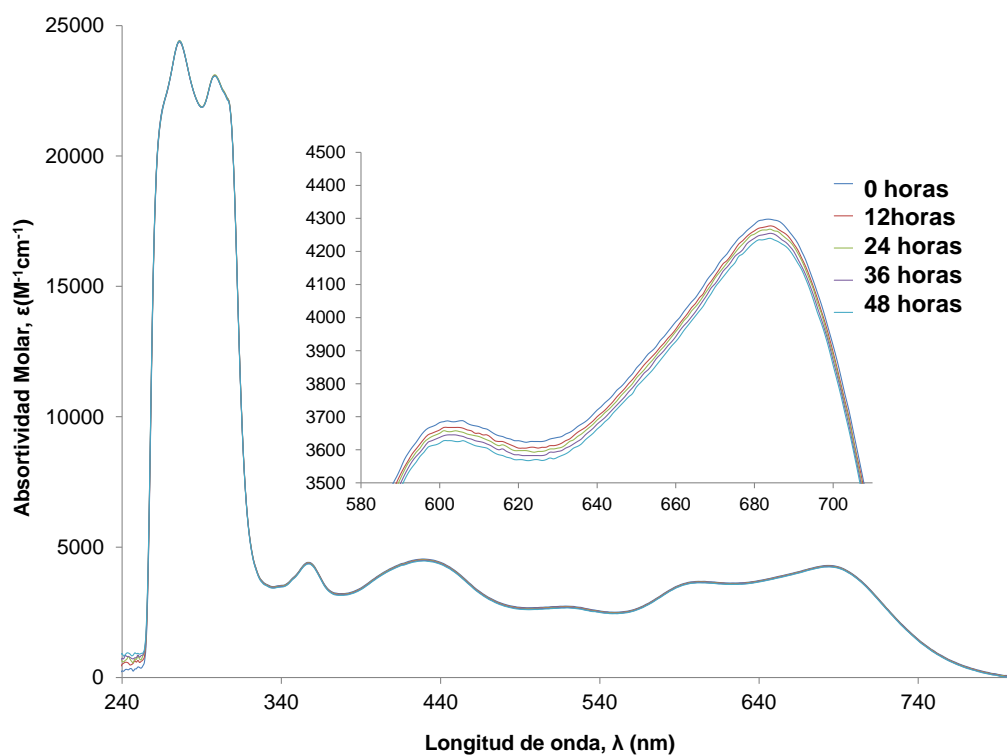


Figura 32A. Espectros UV-Vis del compuesto **9** en DMSO, 1×10^{-6} M a 37°C .

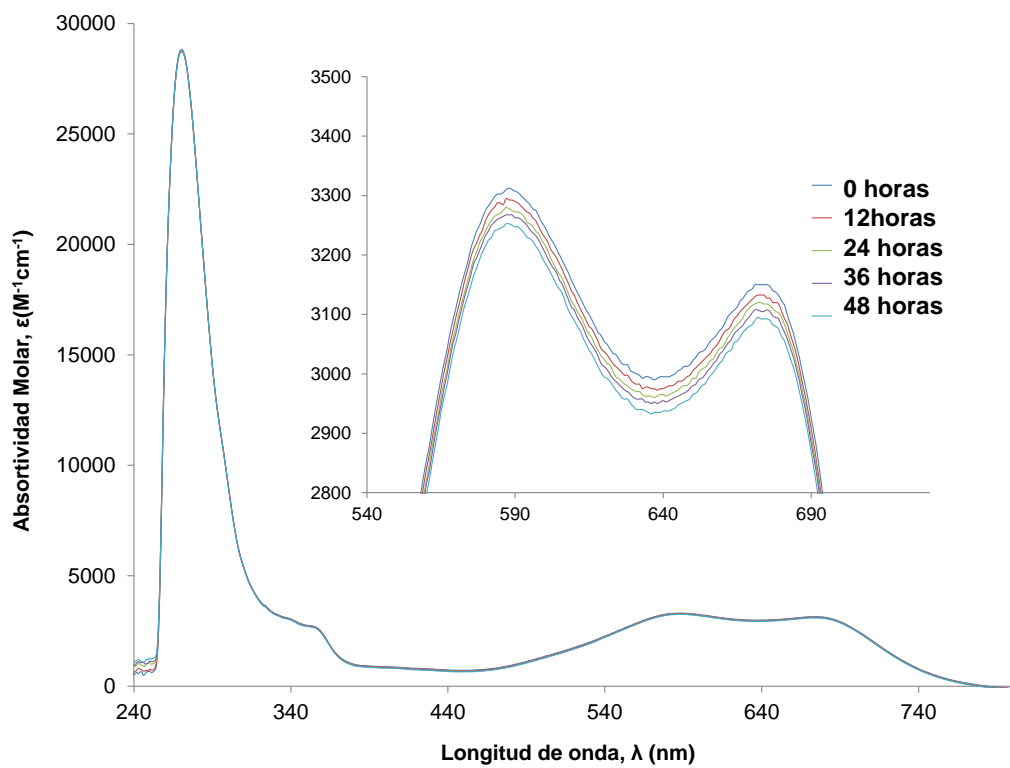


Figura 33A. Espectros UV-Vis del compuesto **10** en DMSO, 1×10^{-6} M a 37°C .

10. Presentación en congresos y artículo publicado

Parte de este trabajo fue presentado en los siguientes congresos:

- ✓ Poster: Simposio Interno del instituto de Química, UNAM, 2018, 2019, 2020, 2021.
- ✓ 8th Latin American Symposium on Coordination and Organometallic Chemistry, virtual, March 10-11th, 2022.

Parte del trabajo desarrollado en este proyecto fue publicado en el artículo:

“Synthesis of Cytotoxic Iron-Containing Macrocycles Through Unexpected C(sp²)-C(sp²) Bonds Formation”

C. Torres-Gutierrez, A. S. Estrada-Montano, C. Orvain, G. Mellitzer, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2023**, e202300139.

DOI: 10.1002/ejic.202300139

Este artículo fue seleccionado como portada en la revista científica: European Journal of Inorganic Chemistry:

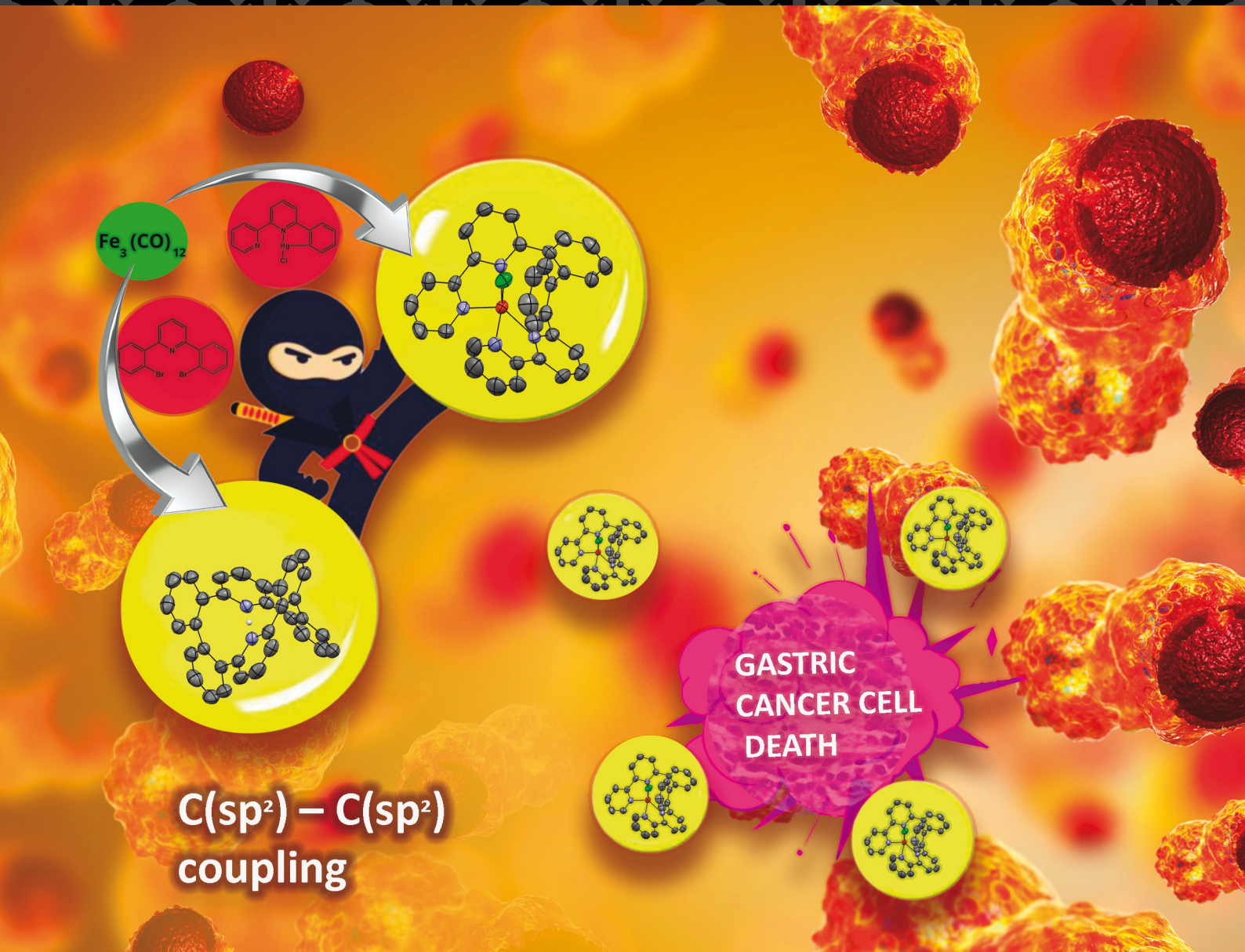
DOI: 10.1002/ejic.202300362



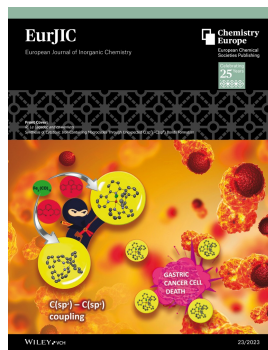
Front Cover:

R. Le Lagadec and co-workers

Synthesis of Cytotoxic Iron-Containing Macrocycles Through Unexpected $C(sp^2)-C(sp^2)$ Bonds Formation



The Front Cover shows a representation of stomach cancer cells being destroyed by an iron(II) complex bearing a tetradentate ligand. Gastric cancer is associated with a high mortality rate and high lethality and is frequently resistant to standard chemotherapies and immunotherapy. A cutting-edge reaction between $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ and brominated or mercurated pincer derivatives promotes the formation of carbon–carbon bonds, and a 16-electron iron(II) complex with a tetradentate ligand originating from the dimerization of 6-phenyl-2,2'-bipyridine and a protonated 14-membered macrocycle from 2,6-diphenylpyridine were obtained. These new compounds are cytotoxic towards stomach cancer cells. Thanks to the presence of the iron center, the biological activity dramatically increased, and the complex was 5-fold more toxic than cisplatin on AGS cells. The cover was designed by Carolina Torres-Gutiérrez (the first author) and Hortensia Segura Silva. More information can be found in the Research Article by R. Le Lagadec and co-workers.



*C. Torres-Gutiérrez, Dr. A. S. Estrada-Montaño, C. Orvain, Dr. G. Mellitzer, Dr. C. Gaiddon, Dr. R. Le Lagadec**

1 – 2

Synthesis of Cytotoxic Iron-Containing Macrocycles Through Unexpected $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ Bonds Formation

Synthesis of Cytotoxic Iron-Containing Macrocycles Through Unexpected C(sp²)–C(sp²) Bonds Formation

Carolina Torres-Gutiérrez,^[a] Aldo S. Estrada-Montaño,^[a] Christophe Orvain,^[b] Georg Mellitzer,^[b] Christian Gaidon,^[b] and Ronan Le Lagadec^{*[a]}

In previous reports, it has been demonstrated that cyclometalated iron(II/III) complexes can be prepared by reacting iron(0) precursors and mercurated or brominated derivatives. However, in this report, the reaction between [Fe₃(CO)₁₂] and mercurated 6-phenyl-2,2'-bipyridine or brominated 2,6-diphenylpyridine pincer derivatives led to compounds in which C(sp²)–C(sp²) bonds have been formed between two ligands. A 16-electron iron(II) complex (1C1) bearing a tetradentate ligand originating from the dimerization of 6-phenyl-2,2'-bipyridine

was isolated, while a protonated 14-membered macrocycle with [FeBr₄][–] as counterion (2) was obtained from 2,6-diphenylpyridine. Studies by X-ray diffraction crystallography, NMR, UV-vis and cyclic voltammetry confirmed the structures. Additionally, the cytotoxicity of the new compounds toward gastric cancer cell lines was evaluated, and it was established that the presence of the iron(II) center was crucial for an elevated activity.

Introduction

Platinum-based drugs are the most used inorganic compounds in chemotherapy.^[1] Although these molecules have had a huge impact on cancer treatments, tumors can be inherently resistant to these drugs or can develop resistance over time, and thus forcing oncologists to increase the dose. A representative example of cancers with limited treatment option is gastric cancer.^[2] Moreover, the use of these drugs is limited by their severe dose-limiting side effects.^[3] Due to the above, the search for less toxic and more specific molecules that might be able to substitute the existing anticancer drugs has been a very active field of research for the last three decades.^[3] Some of these new compounds can exert their cytotoxicity through multiple biological targets and display alternative modes of action to platinum-based drugs. Such activity should be considered an advantage because targeting several molecules and signaling pathways at the same time would make it more difficult for the tumor to develop resistance mechanisms through clonal selection.^[4–6] In this regard, cyclometalated complexes with

metals of the group 8 of the periodic table are currently receiving special attention because their biological activity has been linked to unconventional modes of action.^[7–9] For instance, the family of ruthenium compounds bearing cyclometalated 2-phenylpyridine ligands (RDCs) has shown high cytotoxicity and has been able to induce the endoplasmic reticulum stress pathway.^[6,8] Related cyclometalated osmium complexes (ODCs) displayed a better cytotoxic activity than cisplatin against several cancer lines and studies on the molecular mechanism of these compounds suggested apoptosis-independent processes.^[10,11] Importantly, recent studies have been shown that RDCs and ODCs can bypass several resistance mechanisms of platinum-based drugs, suggesting new therapeutic alternatives.^[11,12] Within this framework, new cyclometalated iron complexes could provide a new arsenal of therapeutic alternatives since, unlike ruthenium and osmium, iron is an essential metal and therefore a lower toxicity towards healthy tissues can be expected. However, the design and synthesis of cyclometalated iron complexes has progressed very slowly and no general methods for their preparation have been developed, mainly because of the low stability of the Fe–C bond (even when stabilized by multidentate chelates) and the low tendency of iron to participate in direct C–H activation reactions.^[13–15] As such, very few examples of cyclometalated iron complexes with biological activity have been described. To our knowledge, only three examples of iron metalacycles have been evaluated as anticancer agents.^[16–18] In the first study reported by Tabrizi et al., the [Fe(L)(tpy-BODIPY)] complex (L = 5-methoxy-1,3-bis(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzene; tpy-BODIPY = 8-(4-phenyl-4'-ethynyl-2,2':6',2''-terpyridine)) is significantly cytotoxic in HeLa cancer cell line when activated by visible light, targeting mitochondria.^[16] In the second example, our group described the synthesis of the [Fe(NCN)₂] and [Fe(NCN)₂]PF₆ pincer complexes (NCHN = 1,3-di(pyridyn-2-yl)benzene) which were tested on colon, lung, and gastric cancer cell lines, and displayed a higher cytotoxic activity than cisplatin. Studies on

[a] C. Torres-Gutiérrez, Dr. A. S. Estrada-Montaño, Dr. R. Le Lagadec
Instituto de Química
UNAM, Circuito Exterior s/n
Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México (Mexico)
E-mail: ronan@unam.mx
<https://iquimica.unam.mx/dr-ronan-le-lagadec>

[b] C. Orvain, Dr. G. Mellitzer, Dr. C. Gaidon
Strasbourg Université
Inserm UMR_S U1113, IRFAC
3 Avenue Molière, 67200 Strasbourg (France)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejic.202300139>

© 2023 The Authors. European Journal of Inorganic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

the mechanisms of action showed that the cell death could be caused by a caspase-independent pathway.^[17] In a third example, we succeeded in preparing the bis-cyclometalated iron(II) complex $[\text{Fe}(\text{Phpy})_2(\text{CO})_2]$ (Phpy = cyclometalated 2-phenylpyridine) which exhibited an excellent cytotoxicity against AGS cell line and analysis of possible molecular mechanisms showed that the cytotoxic activity appears to be independent of caspase 3 and the TP53 tumor suppressor gene, suggesting an apoptotic-independent cell death process.^[18]

Hence, in attempts to expand the cyclometalation strategy on iron, we designed a synthetic approach using the 6-phenyl-2,2'-bipyridine (HCNN) and 2,6-diphenyl-pyridine (HCNCH) pincer precursors, because such ligands derived from polypyridines have been considered a valuable option for the stabilization of metal complexes with potential cytotoxic properties.^[19] We relied on the transmetalation reaction between $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ and the mercurated derivative of 1,3-di(pyridin-2-yl)benzene reported for the preparation of the $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]^+$ cyclometalated complexes^[17] (Scheme 1a), as well as on the oxidative addition of brominated pincer derivatives on iron(0) precursors previously described for the synthesis of various iron(II) metalacycles (Scheme 1).^[20–22] However, instead of obtaining the expected cyclometalated iron complexes, compounds derived from the formation of $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ bonds between two pincer units were isolated (Scheme 1d). These unexpected compounds were fully characterized and their cytotoxicity towards two gastric cancer cell lines was evaluated.

Results and Discussion

As transmetalation reactions between transition metal complexes and organomercurial derivatives can readily afford cyclometalated complexes, we explored the reaction between $\text{Hg}(\text{CNN})\text{Cl}$ and the iron(0) precursor $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ in a toluene/hexane solution. Instead of the desired iron(II) pincer complex, the yellow solid **1Cl** bearing a η^4 -tetradentate ligand (**bi-CNN**) coming from the coupling of two pincer ligands was isolated in a moderate yield of 34% (Scheme 1d).^[17,18] In addition, the reaction led to the formation of another solid which could not be further characterized because of its low solubility in most polar and non-polar solvents. Compound **1Cl** quickly decomposes and forms an uncharacterized precipitate in acetone, methanol, CH_2Cl_2 and CHCl_3 solutions, which impeded its characterization by NMR spectroscopy. In a previous paper, we showed that a metathesis reaction between Cl^- and PF_6^- anions in $[\text{Fe}(\text{NCN})_2]\text{X}$ complexes greatly improved the solubility and stability of the products.^[17] Thus, a metathesis reaction was performed using KPF_6 in CH_2Cl_2 and compound **1PF₆** was isolated as a yellow solid in 41% yield.

For solubility purpose, the characterization of **1PF₆** was carried out in DMSO. The ^1H NMR spectrum (Figure 19S) showed signals in the aromatic region between 8.5 and 6.85 ppm that integrate for the expected 22 protons. In the ^{13}C NMR, signals for 16 carbon atoms were observed, 5 of which are quaternary (Figure 20S).

The electronic absorption spectra of complex **1PF₆** (Figure 1) showed intense bands in the 250–340 nm region, which can be assigned to $\pi\text{--}\pi^*$ transitions centered on the **bi-CNN** ligand.

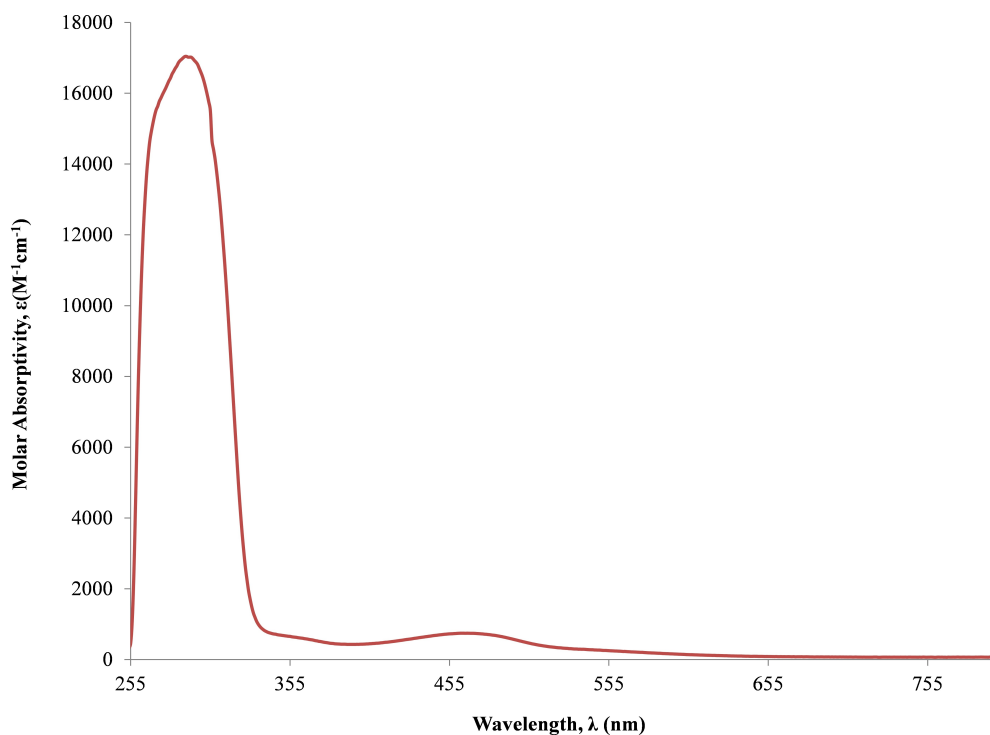
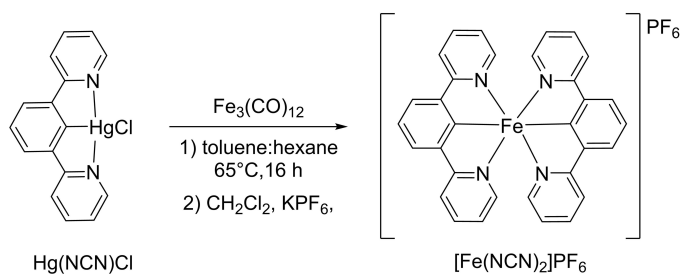
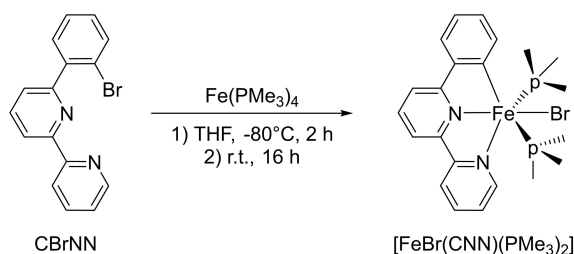


Figure 1. UV-vis spectrum of complex **1PF₆** in DMSO solution, 1×10^{-4} M at 25 °C.

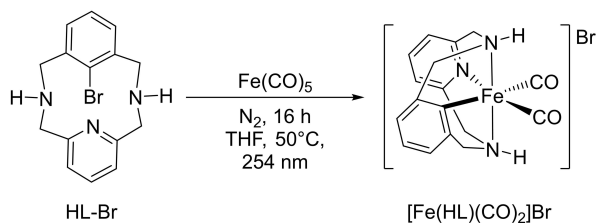
a) Gaiddon & Le Lagadec (2017) [17]



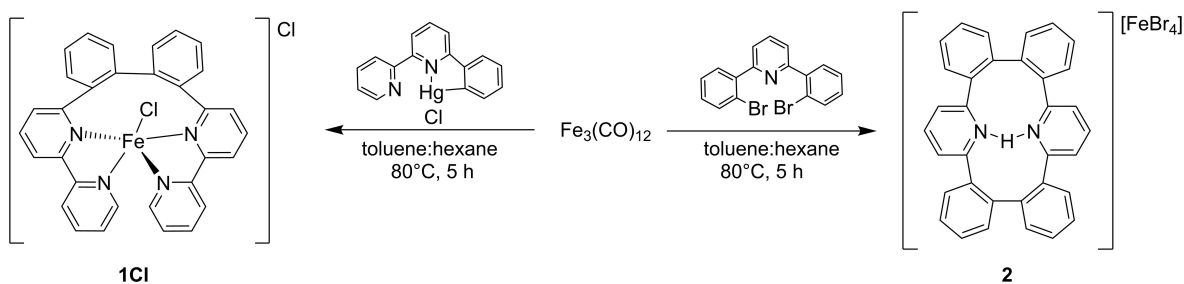
b) Bauer (2019), Che (2020) [20, 21]



c) Company & Ribas (2021) [22]



d) This work



Scheme 1. Examples of activation of pincer ligands by iron complexes: a) Transmetalation reaction with a mercurated ligand; b) and c) Oxidative addition reactions with brominated ligands; d) C–C coupling (this work).

This complex also displayed a weak band at 463 nm ($\epsilon = 744 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), which could be attributed to a metal-to-ligand charge transfer (MLCT) transition.^[23a,b] However, it cannot be ruled out that a d-d transition is also occurring.^[23c]

The redox properties of the iron complex 1PF_6 were studied by cyclic voltammetry (Figure 2). A quasi-reversible one electron wave can be observed at 0.28 V (vs Ag/AgCl) that can be

attributed to the Fe(II) to Fe(III) oxidation. Between -2.0 and -0.9 V, series of waves can be assigned to the bi-CNN ligand coordinated to the iron center.^[23a] At -0.24 and -0.38 V, oxidation waves are associated with adsorption processes on the electrode surface.^[24–26]

The structure of 1PF_6 was established by X-ray diffraction crystallography. The complex crystallized with a molecule of

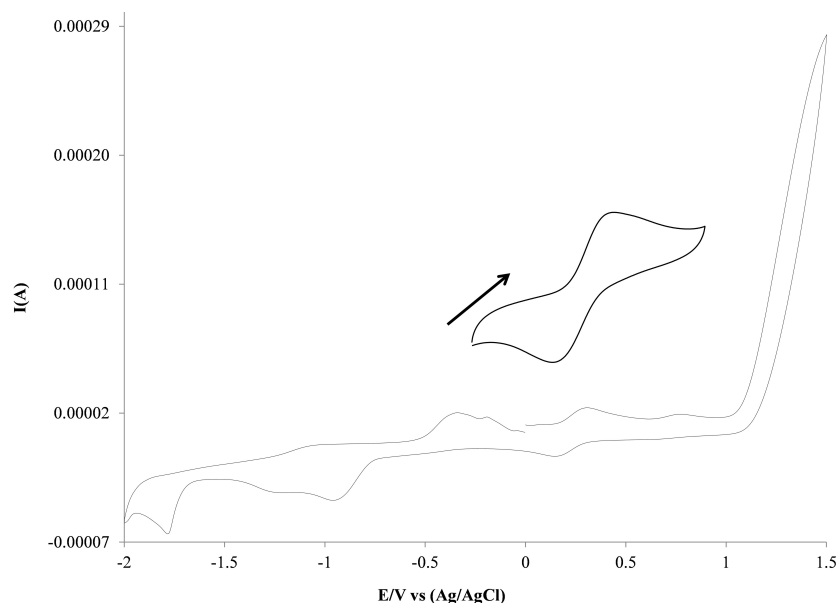


Figure 2. Cyclic voltammogram of **1PF₆** in DMSO (0.1 M *n*Bu₄NPF₆, 100 mV s⁻¹, glassy carbon, Ag/AgCl, 25 °C).

CH₂Cl₂ in the *P*₂/*c* monoclinic space group (Table 1S). The molecular structure of **1PF₆** consists of an iron(II) cationic moiety and PF₆⁻ as a counterion. The cationic structure is a mononuclear complex with the tetradentate ligand **bi-CNN** and one chloride coordinated to the iron center, as shown in Figure 3. The ligand might be seen as two bipyridyl moieties linked by a biphenyl group. The geometry presented by the cation of **1PF₆** is a distorted trigonal bipyramid in which the atoms N(1), N(25) and Cl(1) occupy the equatorial positions of the triangular plane and the atoms N(31) and N(7) occupy the axial positions in the molecule. The angles N(7)–Fe(1)–N(25) of

116.86° and Cl(1)–Fe(1)–N(25) of 124.03° are the most deviated from 120° which is due to an angular tension created by the biphenyl group between the bipyridyl moieties. This effect also causes that the N(25)–Fe(1)–N(31) (75.03°) and N(1)–Fe(1)–N(7) (75.70°) angles to be lower than 90° and the elongation of the Fe(1)–N(31) (2.179 Å) and Fe(1)–N(7) (2.216 Å) bonds. The average Fe–N bond length is 2.166 Å.

Only a few examples of C–C couplings from ruthenium and iron cyclometalated complexes have been described in the literature. For instance, we have previously observed the formation of C(sp²)–C(sp²) bonds through the reaction between

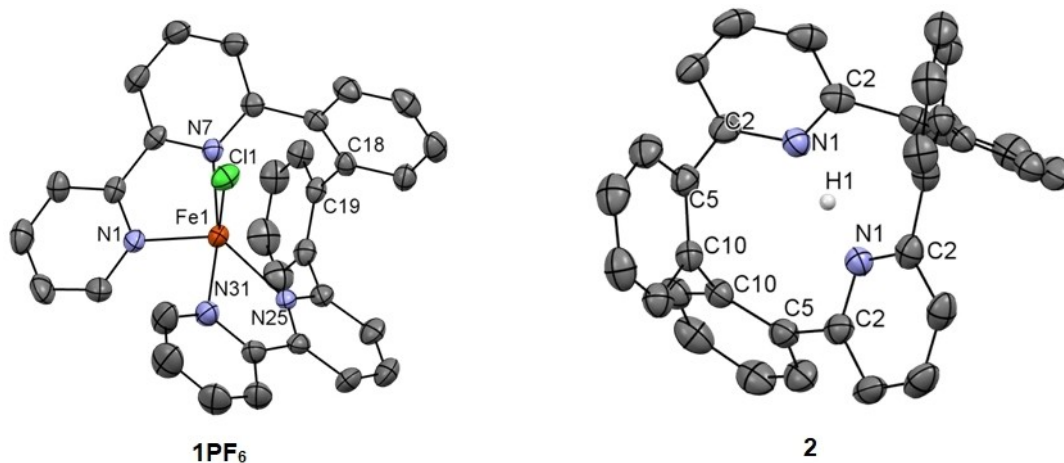


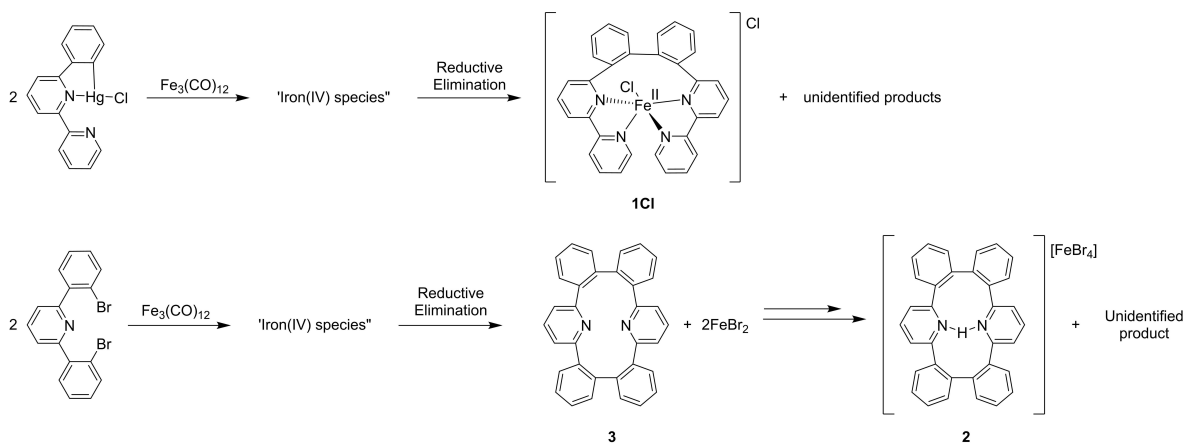
Figure 3. Crystal structures of the cationic moieties of **1PF₆** and **2** (ellipsoids set at 50% probability and H atoms removed for clarity). Selected bond distances [Å] and angles [°]. **1PF₆**: Fe(1)–N(1) 2.115(5), Fe(1)–N(25) 2.153(4), Fe(1)–N(31) 2.179(5), Fe(1)–N(7) 2.216(4), Fe(1)–Cl(1) 2.3207(19), C(18)–C(19) 1.487(8); N(1)–Fe(1)–N(25) 116.75(17), N(1)–Fe(1)–N(31) 98.21(19), N(25)–Fe(1)–N(31) 75.03(18), N(1)–Fe(1)–N(7) 75.70(17), N(25)–Fe(1)–N(7) 116.86(16), N(31)–Fe(1)–N(7) 168.04(17), N(1)–Fe(1)–Cl(1) 118.16(13), N(25)–Fe(1)–Cl(1) 124.03(12), N(31)–Fe(1)–Cl(1) 87.36(15), N(7)–Fe(1)–Cl(1) 86.59(12), C(17)–C(18)–C(19) 121.0(5), C(20)–C(19)–C(18) 120.6(5); **2**: N(1)–C(2) 1.340(7), N(1)–H(1) 1.362(7), C(2)–C(5) 1.500(10), C(5)–C(10) 1.385(10), C(10)–C(10) 1.525(13); C(2)–N(1)–C(2) 120.7(8), C(2)–N(1)–H(1) 119.6(4), N(1)–C(2)–C(5) 116.0(6), C(10)–C(5)–C(2) 122.5(6), C(5)–C(10)–C(10) 123.0(7).

[Ru(η^6 -C₆H₆)(Phpy)Cl] and Hg(Phpy)₂ or Hg(tolpy)₂ in which dimers of phenylpyridine and tolylpyridine are formed by a non-dissociative reductive elimination.^[27] Kühn et al. reported the formation of an annulated 2,2'-biimidazolium salt from the oxidation of an iron(II) complex bearing a tetradentate bis(NHC)-bis-(pyridine) ligand.^[28] Another example is the reductive coupling between NNC pincer ligand and an NHC moiety from a Fe(III) complex.^[21] This type of reaction has also been observed with nickel,^[29,30] rhodium,^[31] palladium^[32,33] and gold^[34] derivatives.

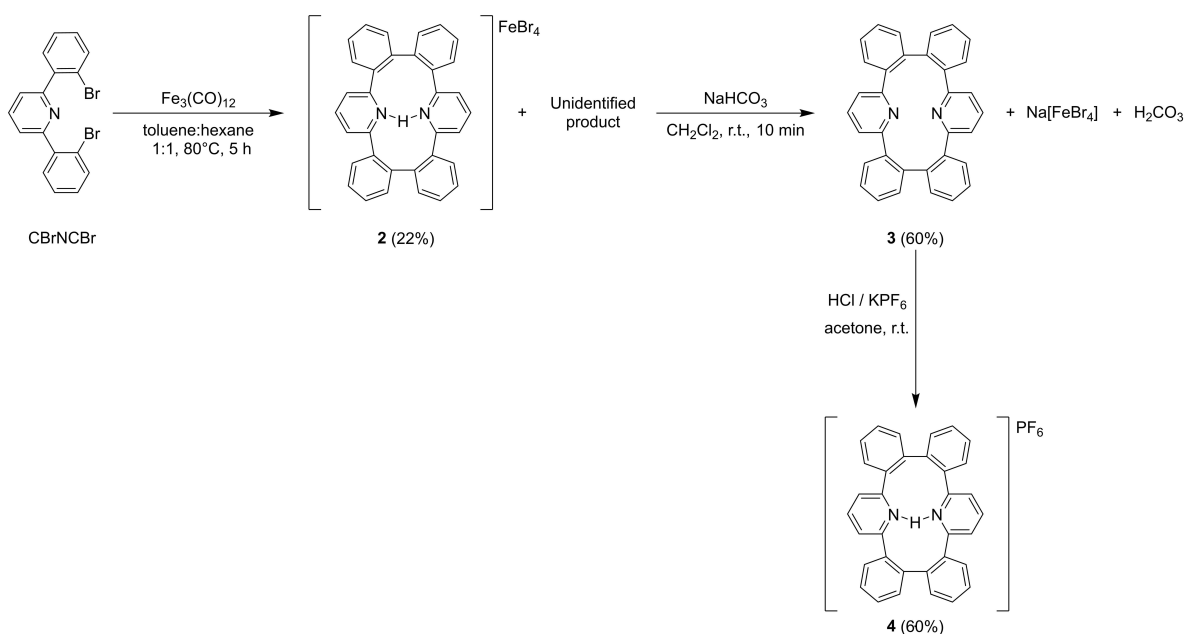
As for mechanism, the exact nature of the species which lead to the C(sp²)-C(sp²) coupling is so far unknown as no intermediates could have been isolated. Moreover, the [Fe₃(CO)₁₂] precursor is known to fragment and form multi-nuclear products.^[35,36] The analysis of the structure obtained by X-ray diffraction suggests that carbon-carbon coupling might

occur by a reductive elimination, either from a mono- or a bimetallic intermediate (Scheme 2).

We also explored the reaction between [Fe₃(CO)₁₂] and the dibromated pincer ligand **BrCNCBr** in a toluene/hexane mixture. However, the desired cyclometalated complex was not obtained and a new protonated macrocycle **2** resulting from the coupling of two CNC fragments was isolated as a reddish-brown solid in 22% yield, along with a brown solid which could not be characterized because of its insolubility in most solvents (Scheme 3). As compound **2** also presents the paramagnetic iron(III) [FeBr₄]⁻ anion, its ¹H NMR spectrum could not be elucidated. However, the structure was unequivocally determined by X-ray diffraction crystallography. Deprotonation of **2** with a saturated NaHCO₃ solution and the subsequent purification by preparative thin layer chromatography afforded neutral organic compound **3** in 60% yield. Subsequently,



Scheme 2. Possible mechanisms for the formation of **1Cl** and **3**.



Scheme 3. Synthesis of compounds **2-4**.

compound **3** was protonated with dilute HCl and KPF_6 was added to get the protonated analog **4** bearing PF_6^- as counterion.

Despite repeated attempts of purification and drying, the elemental analysis data for compounds **3** and **4** showed a low percentage of carbon when compared to the theoretical value. This is probably caused by the presence of solvent molecules. ^1H NMR spectra also showed signals for remaining water and dichloromethane. However, the DART and ESI mass spectra confirmed the molecular weight of the proposed structures (see experimental section).

In the ^1H NMR spectra of compounds **3** and **4** in acetone- d_6 (Figures 21S and 23S), the expected signals are observed for aromatic protons. All the protons in **4** (observed between 8.8 and 7.5 ppm) display a downfield shift relative to those of **3** (observed between 8.25 and 7.3 ppm). However, the proton shared by the pyridine rings in **4** cannot be detected in ^1H NMR, which could be due to the concentration of the sample or to hydrogen-deuterium exchange taking place.^[37–39] This agrees with NMR data for protonated and deprotonated terpyridine reported in the literature.^[40,41]

The electronic absorption spectra of compounds **2–4** were measured in acetonitrile (Figure 4). For all compounds, absorption bands were observed in the 200–350 nm region, which are assigned to $\pi\text{--}\pi^*$ transitions. In addition, compound **2** displayed low-energy absorption bands between 360 and 650 nm, which are assigned to ligand-to-metal charge transfers (LMCT) of the $[\text{FeBr}_4]^-$ anion.^[42] The absorption bands in compounds **2** and **4** are slightly red-shifted compared to compound **3**.

Redox properties of compounds **3** and **4** were studied by cyclic voltammetry in DMSO, voltammograms are depicted in Figures 13S and 14S. Compound **3** exhibited only a reduction

wave at -1.846 V (vs Ag/AgCl). On the other hand, compound **4** exhibits two reduction waves at -1.838 and -1.147 V (vs Ag/AgCl). These reduction potentials are more positive than the reduction potential of compound **3** due to the lowering of the LUMO energy level caused by the monoprotection.^[40]

Crystalline orange prisms of **2** were grown from a saturated solution of CH_2Cl_2 and its structure was established by X-ray diffraction crystallography. Compound **2** crystallizes in the $I\text{-}4\text{c}2$ tetragonal space group (Table 1S) and the crystalline lattice consists of a cationic macrocycle, the $[\text{FeBr}_4]^-$ counteranion and a molecule of disordered LiO_4 . The lithium tetroxide is presumably an impurity dragged from the synthesis of the **BrCNC** ligand in which lithium chloride is utilized (see experimental section),^[43,44] coming either from the commercial LiCl (Sigma Aldrich) or, less likely, formed in a reaction between lithium salts and $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$. Noteworthy, compounds with LiO_4 in their crystal structure have been reported.^[45,46] The molecular structure of the cationic fragment is shown in Figure 3. It contains two linked pyridine rings and two biphenyl groups. The pyridine rings are oriented in opposite directions relative to one another with the nitrogen atoms directed toward the center of the macrocycle. The pyridine rings are bound to the carbon atoms in position 2 of the biphenyl groups through the carbon atoms in positions 2 and 6. A proton is found into the cavity of the macrocycle with N1–H1 bond distances of 1.362 Å which is ~ 0.50 Å longer than found in di- and tri-protonated terpyridine cations and 0.20 Å longer than in monoprotected 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine, suggesting that the proton is delocalized between both nitrogen atoms.^[40,47]

Even if the exact mechanism has not yet been determined, we can consider that in a first step, mono- or bimetallic iron(IV) intermediates could be generated by the activation of C–Br

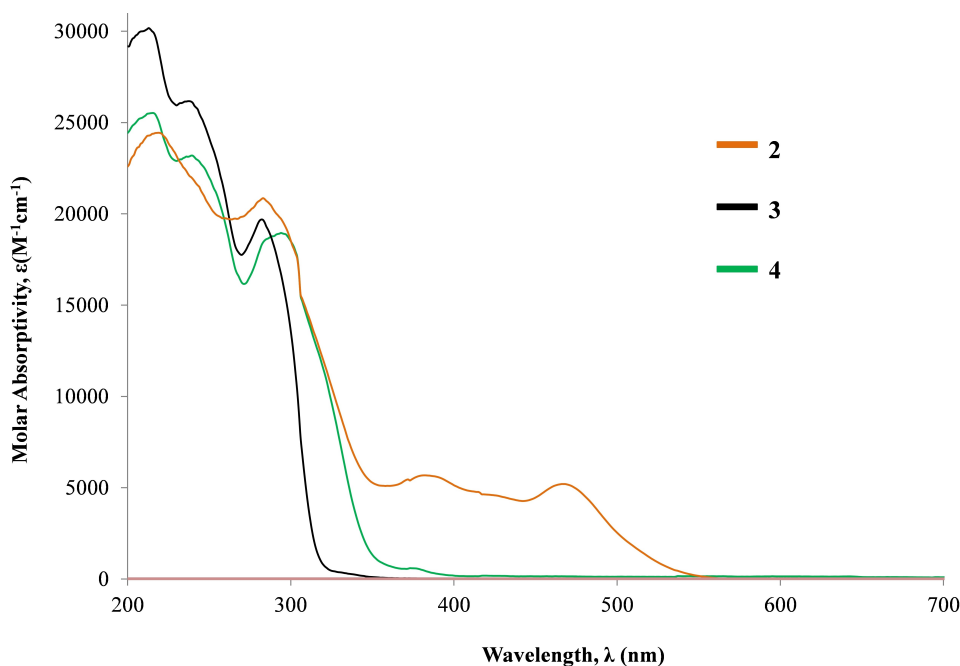


Figure 4. Electronic absorption spectra of compounds **2**, **3** and **4** in acetonitrile solution, 1×10^{-5} M at 25°C .

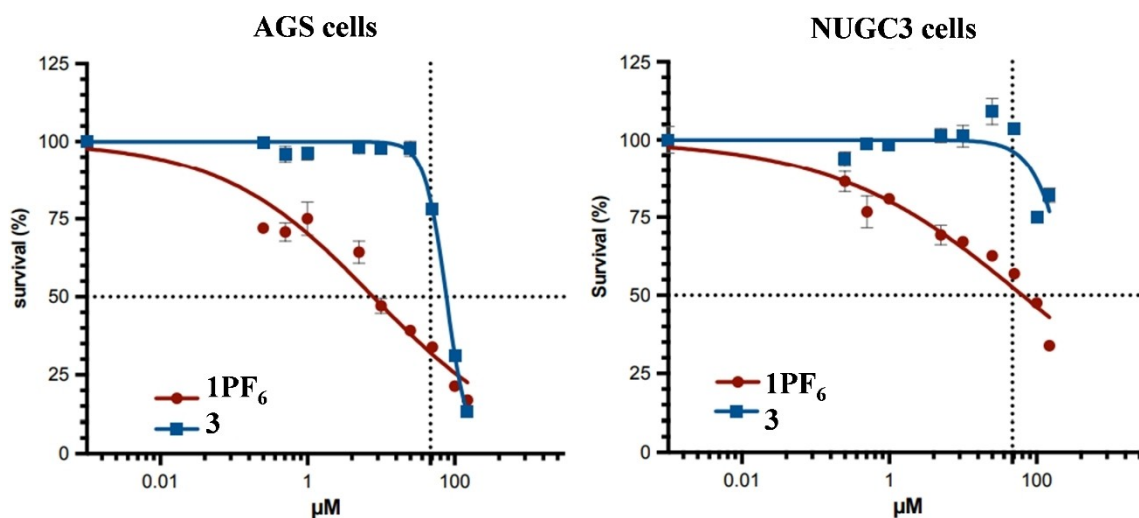


Figure 5. Cytotoxicity of 1PF₆ and 3 on the AGS and NUGC3 cell lines at increasing concentrations. The curve represents the extrapolation used to estimate the IC₅₀ value.

bonds through oxidative addition, similarly to the Ni(IV) promoted C–C coupling reactions.^[48,49] Upon mono- or binuclear reductive eliminations, the macrocycle could be formed and molecules of FeBr₂ would be released, which could in turn generate the [FeBr₄][−] anion (Scheme 2), as it is known that [FeBr₄][−] can be formed by disproportionation reactions.^[50–52]

Prior to evaluating the activity of 1PF₆ and 3 against cancer cell lines, we studied its stability by UV-vis spectroscopy in pure DMSO (1 × 10^{−5} M at 37 °C) and in PBS (phosphate buffered saline) containing 0.25% DMSO for solubility purpose (1 × 10^{−6} M at 37 °C). As it can be seen in Figures 10S and 12S, the solutions of 1PF₆ and 3 in pure DMSO were found to be stable for at least 48 h as the spectra showed almost no differences. However, in Figure 10S we can observe that the solution of 1PF₆ in PBS containing 0.25% DMSO, about 57% of decomposition occurs after 48 h. The solution of 3 in PBS containing 0.25% DMSO is more stable as about 13% of decomposition occurs after 48 h (Figure 12S).

To test the compounds with and without the iron center (1PF₆ and 3 respectively), we chose to focus on gastric cancer based on its high mortality rate in the world and its high lethality, even in industrialized countries.^[53] For instance, gastric cancer has a 5-year survival below 30%. This cancer is frequently resistant to standard chemotherapies and immunotherapy has not yet provided significant improvement. One of the reasons is likely the contribution of intra-tumoral heterogeneity, which may be differently impacted by the treatments.^[2,54] Tumorigenesis of gastric cancer, as in colon cancer, involves mutation in key tumor suppressor genes, such p53, but also deletion or silencing of the expression of proteins involved in cellular junction that may also have signaling function, such as CDH1 or CDHR5.^[53–55] Therefore, to test our two compounds we used two gastric cancer cell lines that have different molecular characteristics, AGS cells (deletion in CDH1) and NUGC3 cells (mutation Y220C in p53). Both cell lines were cultured for 24 hours, before treatment with various concen-

tration of compounds for 48 hours. Then, MTT assay was performed to measure the cell survival. The IC₅₀, representing the minimal dose to induce 50% of the maximal effect (toxicity), were calculated using a nonlinear regression with 3 parameters and fixed minimal (0%) and maximal (100%) survival (Figure 5). The IC₅₀ data of these cell lines for cisplatin, 1PF₆ and 3 are shown in Table 1. The organic compound 3 showed a much lower cytotoxicity on both cell lines compared to the iron complex (1PF₆). Both compounds were more cytotoxic on the AGS cells than on the NUGC3 cells. The reduced cytotoxicity of the compounds in NUGC3 cells, especially for compound 3 where even at very high doses an IC₅₀ could not be reached, might be due to the mutation in p53 that is a major effector for stress response, though additional experiments are needed to confirm its involvement. However, in both cell lines, the presence of the iron atom increases by 5-fold the cytotoxicity.

Conclusions

The reaction between the iron(0) precursor [Fe₃(CO)₁₂] and mercurated or brominated pincer ligands did not proceed as expected and the desired cyclometalated iron complexes could not be isolated. However, products in which the dimerization of the ligands occurred through the formation of C(sp²)–C(sp²) bonds were obtained and characterized. Additionally, both compounds 1PF₆ and 3 were shown to be cytotoxic towards two cancer cell lines. However, the presence of the iron(II)

Table 1. IC₅₀ (µM) for cisplatin and compounds 1PF₆ and 3 for gastric cancer cell lines (48 h incubation).

Compound	AGS	NUGC3
cisplatin	29.0 ± 1.3	18 ± 1.1
1PF ₆	6.4 ± 2.5	38 ± 25
3	32.7 ± 22	191.5 ± 100

center dramatically increased the biological activity, and complex **1PF₆** was almost 5-fold more active than cisplatin on AGS cell line.

Experimental Section

Materials and reagents. The synthesis of the compounds was performed under dinitrogen or argon inert atmosphere by using a double vacuum/inert-gas line. Toluene and hexane were distilled from sodium, CH₂Cl₂ and acetonitrile were distilled from P₂O₅. Chemicals were purchased from Sigma Aldrich and were used as received. The 2,6-diphenylpyridine (HCNCH) ligand was purchased from Acros Organics and 2-(2'-bromophenyl)-6-phenylpyridine (HCNCHBr) and 6-phenyl-2,2'-bipyridine (HCNN) were prepared according to the literature.^[43,44,56]

The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL GX300 and on Bruker advance III 500 MHz spectrometers, in CDCl₃, (CD₃)₂CO or (CD₃)₂SO. The δ scale is used throughout; chemical shifts are in ppm, and the coupling constants are in Hz. High-resolution mass spectra were recorded with an AccuTOFLC equipped with an ionSense DART controller ionization source. High-resolution mass spectra (FAB+) were obtained using a JEOL JMS-SX102A instrument with *m*-nitrobenzyl alcohol as the matrix. Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) was performed by using a Bruker Esquire spectrometer. The infrared spectra were recorded on an Alpha ATR spectrometer from Bruker Optics and analyzed with OPUS software. The UV-vis absorption spectra were carried out in a Shimadzu 2600 spectrophotometer in quartz cuvettes. Elemental analyses were obtained on an Exeter Analytical CE-440. Electrochemical measurements were performed on an AUTOLAB PGSTAT 12 potentiostat-galvanostat with PC interface. A three-electrode configuration was used with a BAS working glassy carbon electrode, Ag/AgCl reference electrode and auxiliary Pt electrode. Before each measurement, the working electrode was polished with a diamond paste and rinsed with acetone and distilled water. All potential scans were carried out at a scanning speed of 100 mVs⁻¹ in 1.0 mM solutions in DMSO and 0.1 M of tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate.

Crystallography. Crystalline yellow and orange prisms of **1PF₆** and **2**, respectively, were grown from saturated solution of CH₂Cl₂. The X-ray intensity data were measured at 298(2) K for **1PF₆** and **2** with a Bruker Smart Apex CCD diffractometer by using standard Mo-*K*_α radiation (λ = 0.71073 Å). A multiscan absorption correction procedure was applied. The data integration for **1PF₆** was performed by using a monoclinic unit cell to yield a total of 66980 reflections to a maximum 2θ angle of 51.06°, of which 6206 [R(int) = 0.1248] were independent. For compound **2** the process was done by using a tetragonal unit cell to yield a total of 14241 reflections to a maximum 2θ angle of 50.73°, where 1613 [R(int) = 0.0435] reflections were independent. The integration structure solution was performed by using SHELXS-2012 and refinement (full-matrix least squares) was performed by using the SHELXS-2014/7 program.^[57] Hydrogen atoms were placed in calculated positions and were allowed to ride on the atoms to which they are attached. Crystal structure parameters and experimental data on the structure solution and refinement are given in Supporting Information.

Deposition Numbers 2247607 (**1PF₆**) and 2247606 (**2**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service.

Synthesis of Hg(CNN)Cl. The mercuration reaction was carried out by adapting the literature procedures.^[58] A mixture of 2.00 g (8.6 mmol) of 6-phenyl-2,2'-bipyridine (HCNN), 3.36 g (10.3 mmol) of Hg(OAc)₂ and 120 mL of absolute ethanol was stirred at reflux temperature for 48 h. After cooling, excess of LiCl (1.90 g, 44.9 mmol) was added and the mixture was refluxed for 2 h, then cooled to room temperature. The solution was poured into 500 mL of water, and the precipitate was filtered and washed with H₂O and hexane. Finally, the white solid was dried under vacuum. Yield: 1.90 g (48%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (ddd, ³J = 4.8, ⁴J = 1.8, ⁵J = 1.0, 1 H, H¹), 8.39 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.1, 1 H, H⁴), 8.32 (dt, ³J = 8.0, ⁴J = 1.1, 1 H, H⁹), 8.00–7.87 (m, 3 H, H³, H¹² and H¹⁴), 7.85 (ddd, ³J = 7.9, ⁴J = 1.1, ⁵J = 0.3, 1 H, H⁷), 7.57–7.43 (m, 3 H, H⁸, H¹³ and H¹⁵), 7.39 (ddd, ³J = 7.5, ⁴J = 4.8, ⁵J = 1.2, 1 H, H²). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.01, 156.59, 154.66, 149.45, 143.51, 138.85, 137.72, 137.40, 129.74, 129.23, 128.59, 127.27, 124.38, 122.63, 122.00, 121.45. HRMS (FAB+, *m/z*): for C₁₆H₁₂ClHgN₂ [M + H]⁺ Calcd. 469.0395, found 469.0390. Anal. Calcd. for C₁₆H₁₁ClHgN₂: C, 41.12; H, 2.37; N, 5.99. Found: C, 40.88; H, 2.34; N, 6.04.

Synthesis of BrCNCBr. The ligand was prepared by adapting the literature procedures.^[43,44] A mixture of 0.850 g (2.72 mmol) of 2-(2'-bromophenyl)-6-phenylpyridine, 1.00 g (3.3 mmol) of Hg(OAc)₂ and 60 mL of absolute ethanol was stirred at reflux temperature for 48 h. After cooling, excess of LiCl (1.90 g, 44.9 mmol) was added and the mixture was refluxed for 2 h, then cooled to room temperature. The suspension obtained was filtered and washed with water. Upon drying under vacuum, 0.938 g (63%) of a gray solid were obtained. Subsequently, this solid was dissolved in 150 mL of CH₂Cl₂, followed by addition of 50 μL (0.98 mmol) of bromine, until a red solution was obtained. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and washed with 60 mL of a 10% solution of Na₂S₂O₃. The organic phase was dried over Mg(SO₄) and the solvent was evaporated in a rotary evaporator to obtain a white solid. Yield: 0.355 g (53%). ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ: 8.00 (dd, ³J = 8.1, ³J = 7.5, 1 H, H⁹), 7.74 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.2, 2 H, H²), 7.69 (dt, ³J = 7.7, ⁴J = 0.9 Hz, 4 H, H⁵ and H⁸), 7.50 (td, ³J = 7.5, ⁴J = 1.2, 2 H, H⁴), 7.36 (ddd, ³J = 8.0, ³J = 7.4, ⁴J = 1.8, 2 H, H³). ¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ: 158.79, 142.37, 137.12, 134.21, 132.89, 130.95, 128.67, 124.28, 122.36. HRMS (DART+, *m/z*): for C₁₇H₁₂Br₂N [M + H]⁺ Calcd. 389.9316, found 389.9341. Anal. Calcd. for C₁₇H₁₁Br₂N: C, 52.48; H, 2.85; N, 3.6. Found: C, 52.48; H, 3.02; N, 4.34.

Synthesis of 1Cl. A mixture of 0.108 g (0.2 mmol) of [Fe₃(CO)₁₂], 0.100 g (0.2 mmol) of Hg(CNN)Cl and 30 mL of a 1:1 toluene-hexane mixture was stirred at 80 °C for 5 h. After cooling to room temperature, the precipitate was separated from the solvent by decantation, then washed with hexane and dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL). The solution was rapidly filtered through a short plug of Celite and concentrated to dryness under vacuum to give **1Cl** as a yellow solid. Yield: 0.020 g (34%). MS (ESI+, *m/z*): 553.4. This compound precipitates rapidly from acetone, methanol, CH₂Cl₂ and CHCl₃ solutions which did not allow for further characterization in solution.

Synthesis of 1PF₆. A mixture of 0.108 g (0.2 mmol) of [Fe₃(CO)₁₂], 0.100 g (0.2 mmol) of Hg(CNN)Cl and 30 mL of toluene-hexane 1:1, was stirred at 80 °C for 5 h. After cooling to room temperature, the precipitate was separated from the solvent by decantation, then washed with hexane. Subsequently the precipitate was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and 0.037 g (0.2 mmol) of KPF₆ were added. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. Then the solution was filtered through a short plug of Celite, and the solvents were evaporated to dryness under vacuum. The residue was redissolved in 10 mL of CH₂Cl₂ and filtered again through Celite. Finally, the solvent was evaporated under vacuum to give pure **1PF₆** as a light-yellow solid. Crystals were obtained by slow solvent evaporation of

a saturated CH_2Cl_2 solution. Yield: 0.023 g (41 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.50 (d, $^3J=4.7$, 2 H, H^1), 7.95 (d, $^3J=7.8$, 2 H, H^9), 7.64 (t, $^3J=7.6$, 2 H, H^4), 7.53–7.33 (m, 12 H, $\text{H}^3 + \text{H}^7 + \text{H}^8 + \text{H}^{12} + \text{H}^{13} + \text{H}^{14}$), 7.29 (t, $^3J=6.3$, 2 H, H^2), 6.86 (d, $^3J=7.7$, 2 H, H^{15}). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ : 155.90, 153.98, 152.97, 147.60, 139.56, 137.77, 135.69, 135.44, 129.96, 128.29, 127.25, 126.04, 122.67, 122.39, 119.32, 116.57. ATR-IR (cm^{-1}): 834 (s, PF_6). MS (ESI+, m/z): $[\text{M}]^+ = 553.4$. Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{FeN}_4\text{P}$: C, 50.57; H, 3.09; N, 7.15. Found: C, 50.39; H, 3.25; N, 7.20.

Synthesis of 2. A mixture of 0.389 g (1.0 mmol) of BrCNCBr and 0.503 g (1.0 mmol) of $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ in 30 mL of toluene-hexane 1:1 was stirred at 80°C for 5 h. The solvents were evaporated to dryness under vacuum and the residue was washed with hexane, redissolved in 25 mL of CH_2Cl_2 and the solution was filtered through Celite. Concentration under vacuum to about 3 mL gave pure **2** as a reddish-brown precipitate. Crystals were obtained by slow evaporation of a saturated CH_2Cl_2 solution. Yield: 0.093 g (22 %). MS (ESI+, m/z): $[\text{M}]^+ = 458.8$. MS (ESI-, m/z): $[\text{FeBr}_4]^- = 375.2$.

Synthesis of 3. Approximately 1 mL of a saturated solution of NaHCO_3 in H_2O was slowly added to a solution of 0.090 g (1.0 mmol) of compound **2** in 10 mL of CH_2Cl_2 until it became colorless. Subsequently, the organic phase was washed with 10 mL of H_2O and dried over $\text{Mg}(\text{SO}_4)$. The solvent was evaporated under vacuum, and the residue was purified by preparative thin layer chromatography with a CH_2Cl_2 /hexane mixture (8:2 v/v). The product was obtained as a yellow oil ($R_f=0.4$). Yield: 0.029 g (60 %). ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ : 8.22–8.18 (m, 2 H, H^{11} and H^{14}), 8.00–7.95 (m, 2 H, H^1 and H^{18}), 7.76 (dd, $^3J=8.0$, $^4J=1.2$, 1 H, H^2), 7.67 (dd, $^3J=7.6$, $^4J=1.8$, 1 H, H^7), 7.60 (dd, $^3J=6.5$, $^4J=2.1$, 1 H, H^2), 7.55–7.47 (m, 3 H, $\text{H}^8 + \text{H}^{12} + \text{H}^{13}$), 7.46–7.42 (m, 1 H, H^{17}), 7.39 (ddd, $^3J=8.0$, $^3J=7.4$, $^4J=1.8$, 1 H, H^6). ^{13}C NMR (126 MHz, acetone- d_6) δ : 158.94, 157.25, 142.57, 140.05, 134.22, 132.64, 130.84, 129.97, 129.57, 128.65, 127.76, 123.86, 122.35, 119.76. MS (DART+, m/z) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 459$ m/z . Anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{N}_2 \cdot 2.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 66.00; H, 4.08; N, 4.23. Found: C, 65.92; H, 4.32; N, 4.56.

Synthesis of 4. To a solution of 0.029 g (0.06 mmol) of **2** and 0.011 g (0.06 mmol) of KPF_6 in 5 mL of acetone, 120 μL (0.06 mmol) of HCl 0.5 M were added. This mixture was stirred at room temperature for 3 h. After the solvent was evaporated to dryness under vacuum, the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and filtered through a short plug of Celite. After evaporation of the solvent, compound **4** was obtained as a yellowish solid. Yield: 0.020 g (56 %). ^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6) δ : 8.79–8.67 (m, 1 H, H^{18}), 8.42 (dd, $^3J=8.1$, $^4J=1.1$, 1 H, H^1), 8.14–8.06 (m, 3H, $\text{H}^2 + \text{H}^{11} + \text{H}^{14}$), 7.89–7.80 (m, 2 H, $\text{H}^5 + \text{H}^6$), 7.70–7.54 (m, 5 H, $\text{H}^7 + \text{H}^8 + \text{H}^{11} + \text{H}^{13} + \text{H}^{17}$). ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, acetone- d_6) δ : -144.4 (septet, $^1J_{\text{PF}}=737.7$ Hz, PF_6). ^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6) δ : 154.17, 153.51, 145.39, 134.44, 133.38, 132.51, 131.96, 131.74, 129.42, 128.42, 128.20, 126.46, 124.60, 121.70. MS (DART+, m/z) $[\text{M}]^+ = 459.3$. Anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 3.5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 46.25; H, 3.93; N, 2.88. Found: C, 46.13; H, 4.29; N, 3.06.

Stability studies. The stability studies were performed by using a 2600 Shimadzu UV/Vis instrument at 37°C with 1×10^{-6} M solutions of compounds **1PF**₆ and **3** (prepared from 3 mM stock solution in DMSO) in phosphate buffered saline (PBS, $\text{pH}=7.4$, prepared according to the literature^[59]) containing 0.25% of DMSO. Spectra were recorded every 2 h for 48 h.

Cell lines. AGS and NUGC3 cells were obtained from ATCC (ATCC®). Cells were grown in RPMI (Roswell Park Memorial Institute medium, Dominique Dutscher, France) with 10% fetal bovine serum (Life technology, Germany) and 1% penicillin/streptomycin (PAN-Bio-tech) at 37°C in a humidified atmosphere and 5% CO_2 . Mycoplasma

contamination has been tested negative using Plasmotest (Invivogen).

MTT survival assays. 10000 cells were seeded per well in 96-well microplates (Falcon Multiwell), 24 h prior to any treatment. Compounds were applied for 48 h in fresh medium. MTT assay was performed as previously described by replacing the medium with fresh medium supplemented with 5 mg/L MTT (Sigma) for 1 h.^[60] Cells were lysed in 100% DMSO (100 μL /wells). Measurements were performed at 550 nm with the Tristar² Multimode Reader (Berthold Technologies).

Acknowledgements

We thank financial support from PAPIIT (projects IN-207419 and IN-211522), Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Project A1-S-15068 and grant to C. Torres-Gutiérrez) and ECOS-Nord (project 279063). CG, CO and GM are supported by Itmo Cancer, Association de la Recherche contre le Cancer (ARC) et INCa. We thank M. P. Orta Perez, E. Huerta Salazar, E. García Ríos, S. Hernández Ortega, R. L. Gaviño Ramirez, J. D. Vázquez Cuevas, M. M. Aguilar Araiza, and G. E. Cortés Romero for obtaining analytical data and for technical assistance.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

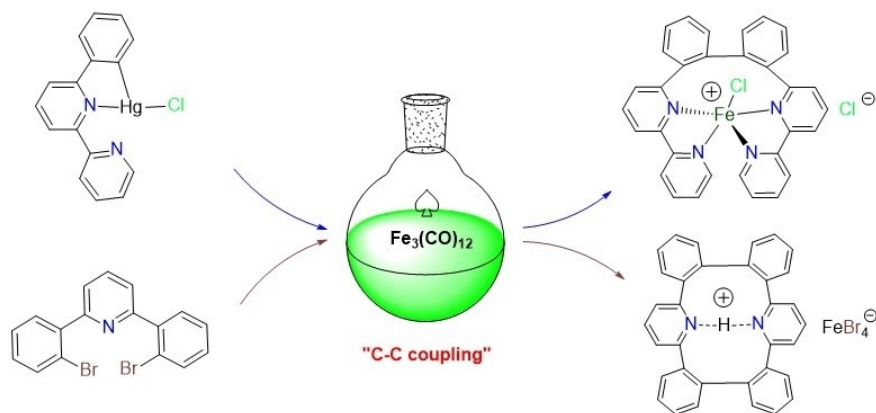
Keywords: carbon-carbon coupling · cyclometalation · cytotoxicity · gastric cancer · iron · macrocyclic ligands

- [1] S. Dilruba, G. V. Kalayda, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**, *77*, 1103–1124.
- [2] A. Blanchet, A. Bourgmayer, J.-E. Kurtz, G. Mellitzer, C. Gaiddon, *Cancers* **2021**, *13*, 916.
- [3] a) R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 7848–7848; b) P. V. Simpson, N. M. Desai, I. Casari, M. Massi, M. Falasca, *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 119–135.
- [4] E. Boros, P. J. Dyson, G. Gasser, *Chem* **2020**, *6*, 41–60.
- [5] A. P. King, J. J. Wilson, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8113–8136.
- [6] a) C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 1639–1654; b) M. J. Chow, M. Alfiean, G. Pastorin, C. Gaiddon, W. H. Ang, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3641–3649.
- [7] Y. Wang, J. Jin, L. Shu, T. Li, S. Lu, M. K. M. Subarkhan, C. Chen, H. Wang, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15170–15182.
- [8] L. Fetzter, B. Boff, M. Ali, X. Meng, J. P. Collin, C. Sirlin, C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8869–8878.
- [9] J. A. Solis-Ruiz, A. Barthe, G. Riegel, O. R. Saavedra-Diaz, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *208*, 11180.
- [10] B. Boff, C. Gaiddon, M. Pfeffer, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2705–2715.
- [11] C. Licon, J. B. Delhorme, G. Riegel, V. Vidimar, R. Cerón-Camacho, B. Boff, A. Venkatasamy, C. Tomasetto, P. D. S. F. C. Gomes, D. Rognan, J. N. Freund, R. Le Lagadec, M. Pfeffer, I. Gross, G. Mellitzer, C. Gaiddon, *Inorg. Chem. Front.* **2020**, *7*, 678–688.

- [12] C. Gaiddon, I. Gross, X. J. Meng, M. Sidhoum, G. Mellitzer, B. Romain, J. B. Delhorme, A. Venkatasamy, A. C. Jung, M. Pfeffer, *Molecules* **2021**, *26*, 5386.
- [13] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576–623.
- [14] N. Kimura, T. Kochi, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14849–14852.
- [15] A. M. Messinis, J. C. A. Oliveira, A. C. Stuckl, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4947–4960.
- [16] L. Tabrizi, *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e4161.
- [17] A. S. Estrada-Montaño, A. D. Ryabov, A. Gries, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 1673–1678.
- [18] A. S. Estrada-Montaño, A. Gries, J. A. Oviedo-Fortino, C. Torres-Gutierrez, A. Grain-Hayton, R. Marcial-Hernandez, L. Z. Shen, A. D. Ryabov, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Organometallics* **2020**, *39*, 1842–1854.
- [19] S. L. Wu, Z. D. Wu, Q. Y. Ge, X. Zheng, Z. H. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5254–5273.
- [20] J. Steube, L. Burkhardt, A. Papcke, J. Moll, P. Zimmer, R. Schoch, C. Wolper, K. Heinze, S. Lochbrunner, M. Bauer, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11826–11830.
- [21] Z. Tang, X. Y. Chang, Q. Y. Wan, J. Wang, C. S. Ma, K. C. Law, Y. G. Liu, C. M. Che, *Organometallics* **2020**, *39*, 2791–2802.
- [22] C. Magallon, O. Planas, S. Roldan-Gomez, J. M. Luis, A. Company, X. Ribas, *Organometallics* **2021**, *40*, 1195–1200.
- [23] a) L. Z. Chen, H. A. Dulaney, B. O. Wilkins, S. Farmer, Y. B. Zhang, F. R. Fronczek, J. W. Jurss, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18667–18677; b) M. Ray, A. P. Golombek, M. P. Hendrich, G. P. A. Yap, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, A. S. Borovik, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3110–3115; c) I. Prat, A. Company, T. Corona, T. Parella, X. Ribas, M. Costas, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 9229–9244.
- [24] S. M. Kuzmin, S. A. Chulovskaya, M. V. Tesakova, A. S. Semeikin, V. I. Parfenyuk, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 555–567.
- [25] D. J. Martin, B. D. McCarthy, N. A. Piro, J. L. Dempsey, *Polyhedron* **2016**, *114*, 200–204.
- [26] E. S. Rountree, B. D. McCarthy, T. T. Eisenhart, J. L. Dempsey, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 9983–10002.
- [27] O. R. Saavedra-Diaz, R. Cerón-Camacho, S. Hernandez, A. D. Ryabov, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4866–4869.
- [28] S. Haslinger, J. W. Kuck, M. R. Anneser, M. Cokoja, A. Pothig, F. E. Kuhn, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17860–17869.
- [29] A. T. Higgs, P. J. Zinn, M. S. Sanford, *Organometallics* **2010**, *29*, 5446–5449.
- [30] T. Steinke, B. K. Shaw, H. Jong, B. O. Patrick, M. D. Fryzuk, J. C. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10461–10466.
- [31] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655.
- [32] W. J. Marshall, V. V. Grushin, *Organometallics* **2003**, *22*, 1591–1593.
- [33] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047–14049.
- [34] L. Rocchigiani, J. Fernandez-Cestau, P. H. M. Budzelaar, M. Bochmann, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8893–8903.
- [35] B. F. G. Johnson, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *115*, L39–L50.
- [36] E. Stein, F. Y. Fuyiwara, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *525*, 31–37.
- [37] R. J. Schwamm, R. Vianello, A. Marsavelski, M. A. Garcia, R. M. Claramunt, I. Alkorta, J. Saame, I. Leito, C. M. Fitchett, A. J. Edwards, M. P. Coles, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7612–7625.
- [38] P. Worsfold, C. P. Poole, A. Townshend, *Encyclopedia of Analytical Science*, Elsevier, Amsterdam, **2019**, Vol. 2, p. 42–52.
- [39] V. Salamanca, A. C. Albeniz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 3206–3212.
- [40] N. Yoshikawa, S. Yamabe, N. Kanehisa, T. Inou, H. Takashima, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, *29*, 269–275.
- [41] N. Yoshikawa, S. Yamabe, N. Kanehisa, H. Takashima, K. Tsukahara, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 410–417.
- [42] A. Abedi, N. Safari, V. Amani, H. R. Khavasi, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6877–6885.
- [43] S. C. F. Kui, J. S. Huang, R. W. Y. Sun, N. Y. Zhu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4663–4666; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4779–4782.
- [44] W. P. To, G. S. M. Tong, C. W. Cheung, C. Yang, D. L. Zhou, C. M. Che, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 5046–5059.
- [45] K. Yamamoto, C. Ideta, T. Ikeda, *Microporous Mesoporous Mater.* **2020**, *297*, 110038–110046.
- [46] D. S. Wimmer, M. Seibald, D. Baumann, K. Wurst, H. Huppertz, *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 213–223.
- [47] M. G. B. Drew, M. J. Hudson, P. B. Iveson, M. L. Russell, J. O. Liljenzin, M. Skalberg, L. Spiuth, C. Madic, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 2973–2980.
- [48] R. Mitra, K. R. Porschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7488–7490; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7596–7598.
- [49] C. Magallon, L. Griego, C. H. Hu, A. Company, X. Ribas, L. M. Mirica, *Inorg. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1016–1022.
- [50] F. Marchetti, F. Marchetti, B. Melai, G. Pampaloni, S. Zacchini, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3378–3384.
- [51] Z. Xiao, R. Jiang, J. Jin, X. Yang, B. Xu, X. Liu, Y. He, Y. He, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 468–477.
- [52] K. A. Thomas Muthiah, G. Durgaprasad, Z. L. Xie, O. M. Williams, C. Joseph, V. M. Lynch, M. J. Rose, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1675–1691.
- [53] A. Venkatasamy, E. Guerin, A. Blanchet, C. Orvain, V. Devignot, M. Jung, A. C. Jung, M. P. Chenard, B. Romain, C. Gaiddon, G. Mellitzer, *Pharmaceuticals* **2021**, *13*, 1485.
- [54] A. Venkatasamy, E. Guerin, W. Reichardt, V. Devignot, M. P. Chenard, L. Miguet, B. Romain, A. C. Jung, I. Gross, C. Gaiddon, G. Mellitzer, *Gastric Cancer* **2023**, *26*, 220.
- [55] a) M. Beck, M. Baranger, A. Moufok-Sadoun, E. Bersuder, I. Hinkel, G. Mellitzer, E. Martin, L. Marisa, I. Duluc, A. de Reynies, J. N. Freund, I. Gross, *Oncogene* **2021**, *40*, 522–535; b) J. B. Delhorme, E. Bersuder, C. Terciolo, O. Vlami, M.-P. Chenard, E. Martin, S. Rohr, C. Brigand, I. Duluc, J. N. Freund, I. Gross, *Biomed. Pharmacother.* **2022**, *147*, 112630.
- [56] A. Klein, B. Rausch, A. Kaiser, N. Vogt, A. Krest, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *774*, 86–93.
- [57] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2015**, *71*, 3–8.
- [58] B. Soro, S. Stoccoro, G. Minghetti, A. Zucca, M. A. Cinelli, S. Gladiali, M. Manassero, M. Sansoni, *Organometallics* **2005**, *24*, 53–61.
- [59] Cold Spring Harb. Protoc., **2018**, doi:10.1101/pdb.rec099085.
- [60] N. Platet, I. Hinkel, L. Richert, D. Murdamoothoo, A. Moufok-Sadoun, M. Vanier, P. Lavalle, C. Gaiddon, D. Vautier, J. N. Freund, I. Gross, *Cancer Lett.* **2017**, *386*, 57–64.

Manuscript received: March 15, 2023
Revised manuscript received: April 11, 2023
Accepted manuscript online: April 14, 2023

RESEARCH ARTICLE



The reaction between $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ and mercurated or brominated pincer ligands did not produce the expected cyclometalated complexes. The

formation of carbon-carbon bonds between ligands led to macrocycles which were studied as anticancer agents.

C. Torres-Gutiérrez, Dr. A. S. Estrada-Montaño, C. Orvain, Dr. G. Mellitzer, Dr. C. Gaiddon, Dr. R. Le Lagadec*

1 – 11

Synthesis of Cytotoxic Iron-Containing Macrocycles Through Unexpected $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^2)$ Bonds Formation





Synthesis of Cyclometalated Iron(II) Complexes with Bidentate Ligands and Studies on their Biological Activity.

C. Torres-Gutiérrez; R. Le Lagadec

Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México

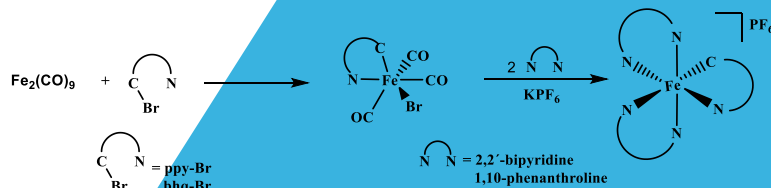
e-mail: carolina.torres.quimica@gmail.com

Introduction.

We recently prepared cyclometalated iron complexes,^[1,2] which have displayed a better cytotoxic activity than cisplatin against several lines of human cancer. Studies on the molecular mechanism of these compounds suggest mechanisms different to platinum-based drugs currently used in chemotherapy. For instance, iron complexes can induce cell death via p53 and caspase 3

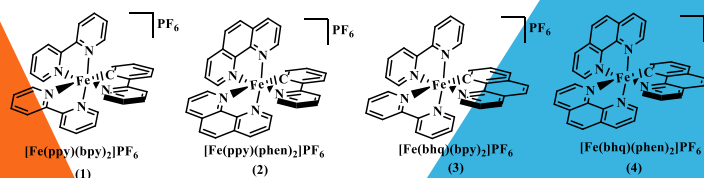
Methodology.

We have prepared a series of cyclometalated iron(II) complexes of general formula $[Fe(N-N)_2(C-N)]PF_6$ where HC-N = 2-phenylpyridine or benzo[h]quinoline and bpy / phen = 2,2'-bipyridine / 1,10-phenanthroline). These compounds were prepared by an oxidative addition reaction between $Fe_2(CO)_9$ and the corresponding brominated ligand. Subsequently, the corresponding pyridinic ligand is added to obtain

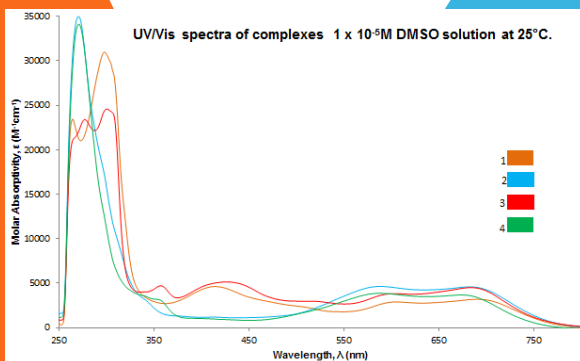
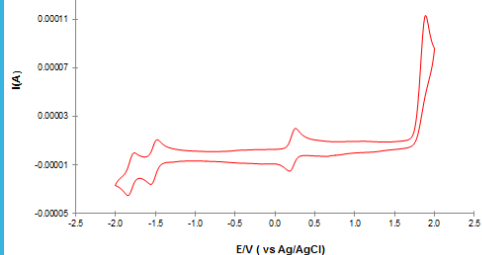


Results.

The four iron(II) cyclometalated compounds were characterized by various spectroscopic techniques. Preliminary studies showed a good cytotoxic activity against gastric cancer cell lines for all the compounds, higher than cisplatin in most cases.



Cyclic voltammogram of complex 3 in MeCN (0.1 M nBu₄NPF₆, 100 mV s⁻¹, glassy carbon, Ag/AgCl, 25 °C).



Compound	λ_{abs} (nm) ($\epsilon [10^3 M^{-1}cm^{-1}]$)	$E_{1/2} Fe(II/III)$ (mV) vs (Ag/AgCl)	MS-(ESI+): m/z
1	263 (23.3), 295 (30.6), 409 (4.6), 500 (2.4), 600 (2.8), 692 (3.2)	193	521.7
2	268 (34.5), 337 (3.4), 574 (4.4), 686 (4.6)	199	569.7
3	264 (21), 273 (22.8), 297 (24.3), 352 (4.5), 423 (5.1), 515 (3), 593 (3.7), 683 (4.5)	218	545.7
4	269 (34), 332 (3.8), 350 (3.2), 577 (3.8), 677 (3.7)	223	593.7

Table 1. Mass spectrometry (ESI+), UV/vis and electrochemical properties of 1–4.

Compound	IC ₅₀ μ M (AGS)	IC ₅₀ μ M (NUGC3)
cisplatin	29	18
1	23.0	20.1
2	4.4	3.0
3	8.6	6.1
4	4.0	4.4

Table 2. IC₅₀ (μ M) for cisplatin and compounds 1–4 in gastric cancer cell lines (48 hours incubation).

References.

- [1] A. S. Estrada-Montaño, A. D. Ryabov, A. Gries, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2017), 1673.
- [2] A.S. Estrada-Montaño, A. Gries, J. A. Oviedo-Fortino, C. Torres-Gutiérrez, A. Grain-Hayton, R. Marcial-Hernández, L. Shen, A.D. Ryabov, C. Gaiddon, R. Le Lagadec, *Organometallics* **39**, (2020), 1842

We thank financial support from PAPIIT (project IN-207419), Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Project A1-S-15068, and grant to C.T.-G).