



Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICA

**Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea**

**Facultad de Química/Kimika Fakultatea**

*Grado en Química*

TRABAJO FIN DE GRADO

Catalizadores organometálicos de hierro para la reducción de cetonas con importancia  
metabólica

**Autora:** Ane Alcalde Barbier

**Dirigido por:** Carlos Sánchez-Cano y Eider San Sebastián

San Sebastián, septiembre de 2023

GIPUZKOAKO CAMPUSA  
CAMPUS DE GIPUZKOA  
Pº. Manuel de Lardizabal, 3  
20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN  
GIPUZKOA

# ÍNDICE

RESUMEN .....	II
ABSTRACT.....	II
ABREVIATURAS .....	III
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. USOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS .....	2
1.2. ANTECEDENTES.....	4
1.2.1. REDUCCIÓN DE CETONAS .....	4
1.2.2. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA PARA REGULACIÓN METABÓLICA .....	7
1.3. CATÁLISIS INTRACELULAR: PROBLEMAS Y POSIBLES SOLUCIONES .....	10
2. OBJETIVOS.....	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	15
3.1. MATERIALES Y REACTIVOS .....	15
3.2. METODOS.....	15
3.3. SÍNTESIS DE LIGANDOS L, LMe y LBr.....	16
3.4. CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS.....	17
3.5. SÍNTESIS DE COMPLEJOS.....	18
3.5.1. SÍNTESIS DE <b>Fe@L</b> , <b>Fe@LMe</b> y <b>Fe@LBr</b> .....	18
3.5.2. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS <b>5</b> .....	20
3.5.3. SÍNTESIS DE <b>FeAcN@L</b> , <b>FeAcN@LMe</b> y <b>FeAcN@LBr</b> .....	21
3.5.4. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS <b>6</b> .....	22
3.6. REACCIÓN DE CATÁLISIS: REDUCCIÓN DE ACETOFENONA.....	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	24
4.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS TIPO DIENONA .....	24
4.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS .....	29
4.2.1. <b>Fe@L</b> , <b>Fe@LMe</b> y <b>Fe@LBr</b> .....	29
4.2.2. <b>FeAcN@L</b> , <b>FeAcN@LMe</b> y <b>FeAcN@LBr</b> .....	34
4.3. REACCIÓN DE CATÁLISIS: REDUCCIÓN DE ACETOFENONA.....	40
5. CONCLUSIONES.....	46
5.CONCLUSIONS.....	47
6. BIBLIOGRAFÍA.....	48
ANEXOS .....	51

## **RESUMEN**

Los compuestos organometálicos pueden ser utilizados como catalizadores intracelulares de reacciones de regulación metabólicas y, por lo tanto, tener una aplicación terapéutica. En este trabajo, con el objetivo de resolver los problemas que puedan tener los catalizadores intracelulares descritos en la literatura, se han diseñado, sintetizado y caracterizado química y funcionalmente seis compuestos de Fe(0), análogos a los descritos por Knölker y colaboradores, como catalizadores para la reducción por transferencia de hidrógeno de la acetofenona en solución orgánica, y atmósfera tanto inerte como oxidante. Las dienonas coordinadas al metal se han sustituido en posiciones no reactivas, para determinar si afectaba a la reactividad de los catalizadores. Se ha observado que las sustituciones no provocan diferencias significativas en la reactividad, pero sí lo hace el medio en el que se ha realizado la catálisis. Se ha concluido que hace falta más trabajo antes de llevar la catálisis con los complejos sintetizados a células; para así, en un futuro, estos organometálicos ser una gran opción para fármacos contra la hiperglucemia y la hipercolesterolemia, entre otros.

## **ABSTRACT**

Organometallic compounds can be used as intracellular catalysts for the regulation of metabolic reactions and, therefore, have a therapeutic application. In this work, with the aim of solving the problems that intracellular catalysts described in the literature may have, six Fe(0) compounds, analogous to those described by Knölker and co-workers, have been designed, synthesised and chemically and functionally characterised as catalysts for the hydrogen transfer reduction of acetophenone in organic solution, with both inert and oxidising atmosphere. The metal-coordinated dienones have been substituted at non-reactive positions to determine whether this affected the reactivity of the catalysts. It was found that the substitutions do not cause significant differences in reactivity, but the medium in which the catalysis was performed does. It was concluded that more work is needed before catalysis with the synthesised complexes can be applied to cells, so that in the future, these organometallic compounds could be a great option for drugs against hyperglycaemia and hypercholesterolemia, among others.

## ABREVIATURAS

<b>AHT</b>	Hidrogenación asimétrica por transferencia de H
<b>CoA</b>	Coenzima A
<b>COSY-RMN</b>	Espectroscopia de correlación homonuclear
<b>Ciclo TCA</b>	Ciclo del ácido tricarbóxico (también conocido como ciclo de Krebs)
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FRX</b>	Fluorescencia de Rayos X
<b>HT</b>	Hidrogenación por transferencia de Hidrógeno
<b>ICP-MS</b>	Espectrometría de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente
<b>iPrOH</b>	Isopropanol
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>MPV</b>	Meerwein, Ponndorf y Verley
<b>MW</b>	Microondas
<b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b>	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada y reducida, respectivamente)
<b>NHC</b>	Carbeno N-heterocíclico
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>TMNO</b>	Oxido de trietilamina
<b>TOF</b>	Frecuencia de recambio
<b>TON</b>	Número de recambio
<b>TsDPEN</b>	Difeniletildiamina monotosilada
<b>UV</b>	Ultravioleta

## 1. INTRODUCCIÓN

La química organometálica<sup>1</sup> combina la química orgánica y la inorgánica, con aplicaciones diversas en catálisis, ciencia de materiales, bioinorgánica, etc. Su interés reside sobre todo en las formas de enlace que presentan los complejos y en su potencial en química sintética, tanto como reactivos estequiométricos como catalíticos. Mientras los reactivos estequiométricos reaccionan una única vez y no se recuperan, un catalizador es una sustancia o sistema que, no sólo aumenta la velocidad de una reacción (al disminuir la energía libre de activación de una reacción tal como se ve en la Figura 1), sino que puede estar en muy pequeñas concentraciones y se regenera tras finalizar el ciclo catalítico.

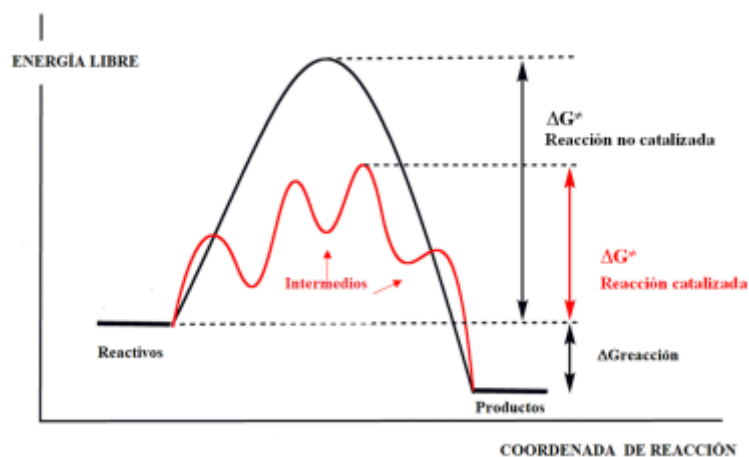


Figura 1: Esquema de reacción de una reacción catalizada (línea roja) y una no catalizada (línea negra), donde se aprecia el efecto del catalizador en las barreras cinéticas de la reacción <sup>1</sup>

Por ello, los catalizadores son una herramienta muy útil en diferentes áreas de la química, ya que ofrecen una vía fácil para transformaciones difíciles, desempeñando así un papel fundamental en una amplia gama de aplicaciones<sup>1</sup>. En las últimas décadas, desarrollar catalizadores sintéticos ha sido indispensable en aplicaciones tanto en laboratorios de investigación como a nivel industrial. Los catalizadores ofrecen muchas ventajas frente a compuestos estequiométricos, como se ha comentado anteriormente, y además, es relativamente fácil ajustar el centro metálico y el diseño de los ligandos para conseguir la reactividad deseada. En esta sección se resumirá el interés en la aplicación de este tipo de compuestos en ambientes intracelulares, y, en particular, el uso de los mismos en reacciones de transferencia de hidrógeno de interés biológico, y en sus futuras aplicaciones como agentes terapéuticos.

## 1.1. USOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

El campo de la química bioorganometálica se ha concentrado, en los últimos años, en el estudio de aplicaciones biomédicas de compuestos organometálicos, tales como en el desarrollo de nuevos catalizadores intracelulares que mimeticen los sistemas biológicos enzimáticos. En la naturaleza, casi todas las reacciones son catalizadas por enzimas, proteínas responsables, entre otros, de producir innumerables compuestos necesarios para el funcionamiento de las células<sup>2</sup>. Muchas de estas enzimas son metaloproteínas, con cationes metálicos en su sitio activo, los cuales constituyen la unidad funcional de las mismas, encargándose de realizar transformaciones con una muy alta selectividad y eficiencia. Entre otros tantos procesos biológicos catalizados por metaloenzimas, podemos destacar la respiración celular y la fotosíntesis. Por ejemplo, el citocromo C<sup>3</sup> es una enzima que cataliza la transferencia de electrones de la respiración celular y posee, también, actividad peroxidasa. Es una metaloproteína que tiene un ion metálico como cofactor y tiene ubicado en el centro de la proteína el grupo hemo (Figura 2).

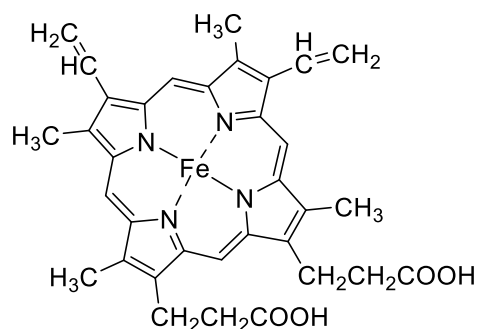
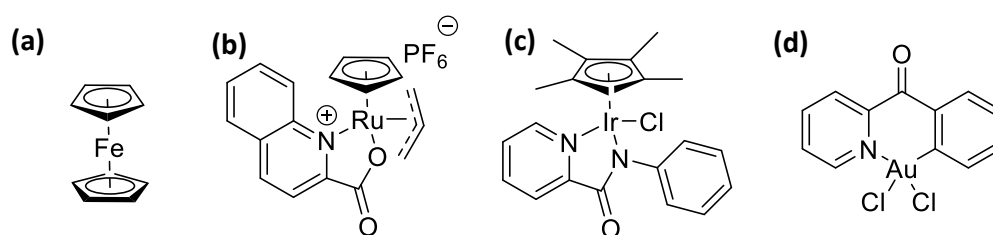


Figura 2: Grupo hemo

La naturaleza inspira a los químicos y a las químicas en el desarrollo de catalizadores metálicos para aplicaciones biotecnológicas y terapéuticas, ya que utilizar un catalizador sintético en lugar de enzimas endógenas o modificadas proporciona ventajas estratégicas para aumentar la eficiencia de la reacción, obtener un aumento de la reactividad y facilitar reacciones que en la naturaleza serían imposibles de observar. Así, unos de los primeros compuestos organometálicos con actividad terapéutica fueron los metallocenos<sup>4</sup> (que contienen dos ligandos  $\pi$ -dadores ciclopentadienilo coordinados a un centro metálico M(II)), siendo el más conocido el ferroceno ( $Cp_2Fe$ ) que presenta propiedades anticancerígenas (Figura 3a). Así mismo, catalizadores de rutenio<sup>5</sup> (Figura 3b) han sido evaluados tanto en aplicaciones contra el cáncer como en catálisis homogénea en transformaciones que van desde la activación de enlaces C-H a metátesis de olefinas. Complejos de iridio(III)<sup>5</sup> (Figura 3c, entre otros) han demostrado tener propiedades muy

interesantes como agentes anticancerígenos y como fotosensibilizadores para terapias fotodinámicas (modificando el equilibrio redox celular mediante la generación de especies reactivas de oxígeno, ROS). Compuestos de paladio han demostrado también tener aplicaciones terapéuticas, derivadas de su capacidad de catalizar la formación de enlaces C-C<sup>1</sup> (así como las reacciones de Heck, Negishi o Suzuki). Complejos de oro(III) con carbenos N-heterocíclicos (NHC)<sup>4</sup> (Figura 3d, por ejemplo) han mostrado también un comportamiento similar a los conocidos complejos de platino contra el cáncer (cisplatino), suprimiendo el crecimiento de tumores a la vez que provocando menores efectos secundarios.



**Figura 3: Catalizadores organometálicos con aplicaciones terapéuticas (a) Ferroceno (b) Ejemplo de catalizador de Ru(III) (c) Ejemplo de catalizador de Ir(III) (d) Ejemplo de catalizador Au(III) tipo NHC**

El modo de acción de cada uno de los catalizadores sintéticos puede ser muy diverso, pudiendo participar en multitud de reacciones de importancia metabólica, tales como la hidrogenación y transferencia de hidrógenos, oxidación de tioles, reacciones de desalilación, etc. El presente trabajo de fin de grado se ha centrado en una de estas familias de reacciones, la transferencia de hidrógenos.

## 1.2. ANTECEDENTES

### 1.2.1. REDUCCIÓN DE CETONAS

En un principio, para las reacciones de hidrogenación, la fuente de hidruros era el hidrógeno molecular ( $H_2$ ) que se añadía a un enlace doble (activado por un catalizador metálico). Sin embargo, los hidruros también se pueden obtener de otras fuentes como el isopropanol o el ácido fórmico, gracias a reducciones por transferencia de hidrógenos<sup>6</sup> (HT), que se definen como procesos de reducción mediante los cuales un catalizador puede promover la transferencia de un hidruro de un sustrato donante a un aceptor (que contiene un enlace múltiple) mediante un intermediario metal-hidruro (Figuras 4b y 4c). Esta reacción es bien conocida en la química orgánica sintética para la reducción de cetonas e iminas, en medios no acuosos en presencia de formiato o isopropanol<sup>7</sup>.

En la década de 1920, Meerwein, Ponnendorf y Verley<sup>8</sup> vieron que los alcóxidos de aluminio eran capaces de reducir cetonas a alcoholes en presencia de isopropanol, mediante transferencia directa de H del donante al aceptor (Figura 4a). Desde entonces, la hidrogenación por transferencia pasó a ser un proceso útil, sobre todo, para la reducción de compuestos carbonílicos. En los años sesenta<sup>6</sup>, Henbest, Mitchell y colaboradores realizaron por primera vez la reducción de ciclohexanonas a alcoholes con isopropanol como fuente de hidruros, y con la contribución de Sasson y Blum<sup>9</sup> en los años setenta se desarrolló la hidrogenación por transferencia catalizada por metales de transición, utilizando como catalizador el complejo  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$  (Figura 5a).



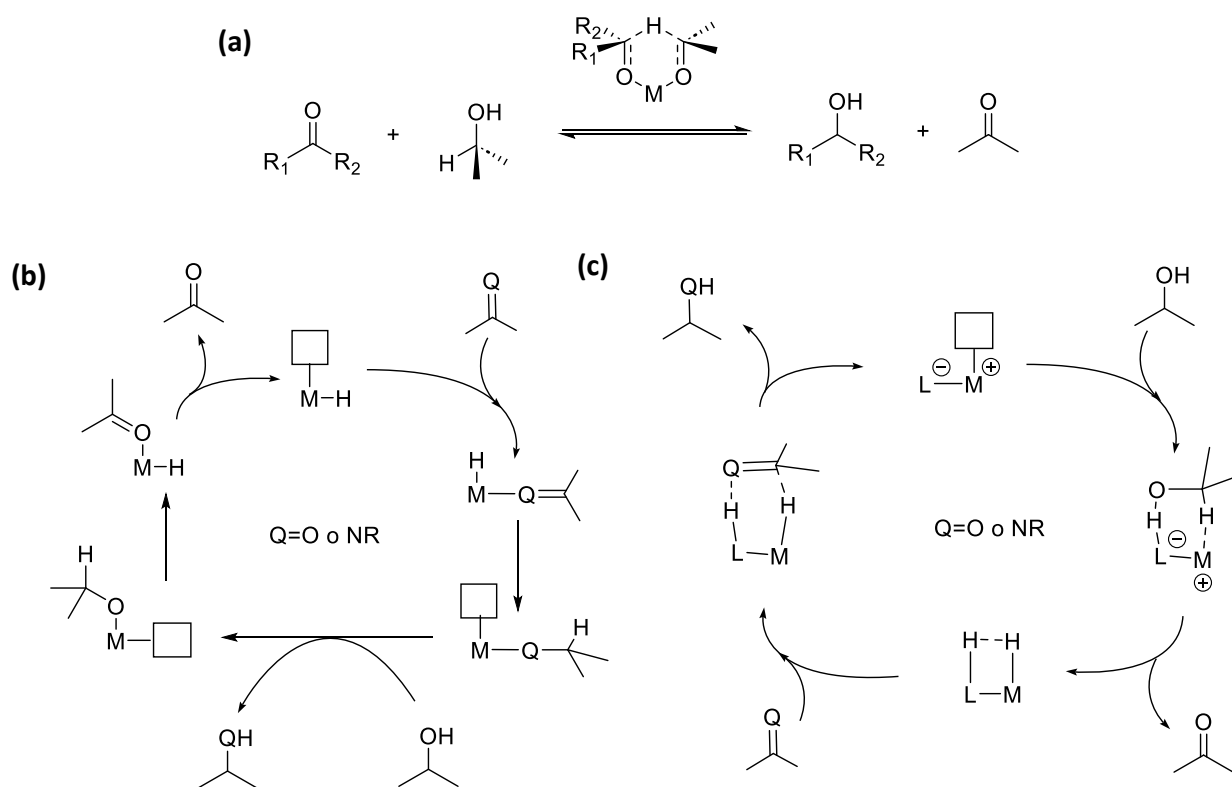


Figura 4: Mecanismos generales<sup>10</sup> (a) Transferencia directa de H (mecanismo MPV) (b) Transferencia de H por esfera interna (c) Transferencia de H por esfera externa

Para los catalizadores de metales de transición, las reacciones de transferencia de hidrógeno ocurren generalmente con un hidruro metálico como intermedio<sup>10</sup>. Según la identidad de los H transferidos existen dos vías posibles: dihidrica y monohídrica<sup>11</sup>. En la ruta dihidrica, ambos H del donante pierden su identidad al coordinarse y se transfieren a posiciones aleatorias del sustrato. En la monohídrica, el hidrógeno C-H del donante se transfiere como hidruro y el hidrogeno O-H como protón. En esta última vía, cuando el sustrato se coordina, la reacción catalítica ocurre por el mecanismo conocido como mecanismo de esfera interna (Figura 4b). Sin embargo, si no se da la coordinación del sustrato, tal como se indica en la Figura 4c, el mecanismo se denomina de esfera externa (lo que se conoce como “bifuncionalidad ligando-metal”).

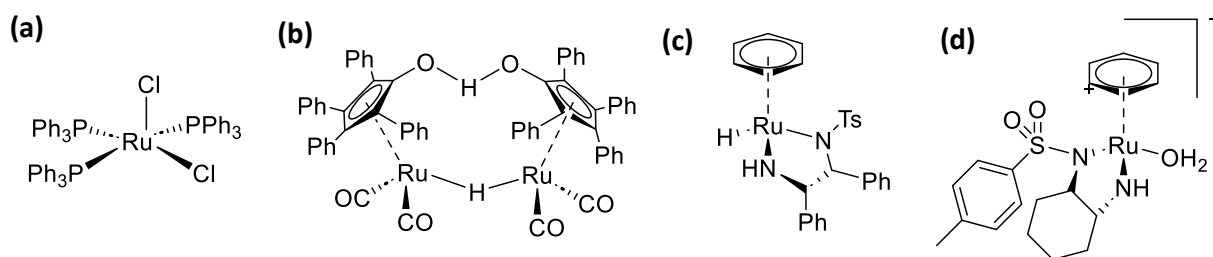


Figura 5: Catalizadores organometálicos de transferencia de hidrógeno desarrollados por (a) Sasson y Blum<sup>9</sup> (b) Shvo<sup>12</sup> (c) Noyori<sup>13</sup> (d) Süss Funk<sup>7</sup>.

En la década de los 80, Shvo y su grupo de investigación<sup>12</sup> sintetizaron un complejo dinuclear de rutenio(II) (Figura 5b), que se utilizó, en un principio, para la hidrogenación de cetonas y después para transferencia de hidrógenos. Tras este gran descubrimiento se siguió explorando la opción de realizar las reacciones de HT con ligandos quirales, para realizar la transferencia de hidrógenos asimétrica (AHT) con complejos de rutenio. Uno de los avances más significativos se produjo en 1995 cuando Noyori y colaboradores<sup>13</sup> descubrieron que un enlace N-H presente en el ligando aumentaba la reactividad de los catalizadores, utilizando un catalizador de rutenio(II) con un areno y un ligando quiral monotosilado DPEN:  $[RuCl\eta^6\text{-areno}](TsDPEN)$  (Figura 5c).

En la década de 1990, Chowdhury y Bäckvall<sup>14</sup> mejoraron la hidrogenación por transferencia de Sasson y Blum<sup>9</sup> al encontrar una aceleración de la velocidad en presencia de una base como cocatalizador (normalmente NaOH), ya que se genera la especie dihidruro de rutenio mucho más activa (mediante el desplazamiento del cloruro y la posterior  $\beta$  eliminación).

Si bien todos estos antecedentes se refieren al desarrollo de catalizadores organometálicos capaces de promover reacciones de HT, es de resaltar la importancia de los avances descritos<sup>5,12</sup> en torno a la hidrogenación por transferencia asimétrica catalizada<sup>6,15</sup>, que daba lugar a alcoholes enantiopuros de gran importancia en la industria farmacéutica como intermedios de reacción, por lo que se empezó a investigar la importancia de las reacciones de transferencia de hidrógeno en procesos biológicos y en particular, en procesos de regulación metabólica.

### 1.2.2. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA PARA REGULACIÓN METABÓLICA

El uso de complejos organometálicos de metales de transición para la catálisis de reacciones de reducción por hidrogenación de distintas moléculas es una de las reacciones catalíticas más estudiadas<sup>16</sup>. En el campo de la biología, estas hidrogenaciones son de especial interés por su intervención en procesos de regulación metabólica, tales como la glucólisis, la fermentación láctica, la gluconeogénesis, la cetogénesis y la vía del mevalonato.

En el caso de la glucólisis y la fermentación láctica, las transformaciones dependen, entre otros, del equilibrio redox de la especie denominada Dinucleótido de nicotinamida y adenina o Nicotinamide adenine dinucleotide, abreviada como NAD<sup>+</sup> en su forma oxidada y NADH en su forma reducida (Figura 6). Así pues, las coenzimas NAD<sup>+</sup>/NADH desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio redox intracelular de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Desde un punto de vista farmacológico, se ha observado que la formación de NADH induce estrés reductivo celular, que podría compensar el estrés oxidativo descrito en los procesos cancerígenos. Así pues, el desarrollo de catalizadores capaces de catalizar la HT intracelular, se ha centrado en las reacciones que favorecen la hidrogenación de NAD<sup>+</sup>, para aplicaciones contra el cáncer.

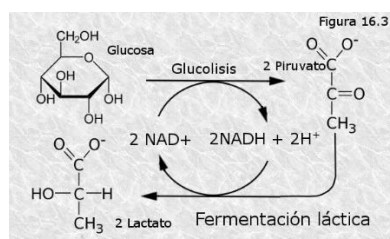


Figura 6: Papel del NAD<sup>+</sup>/NADH en la glucólisis y en la fermentación láctica

En la década de los 90, Steckhan<sup>17</sup> y su grupo de investigación realizaron la reducción regioselectiva de NAD<sup>+</sup> en medio acuoso con un complejo de rodio a través de HT con formiato como fuente de hidruros. Esta reducción catalítica de NAD<sup>+</sup> la realizaron, posteriormente, Süss-Funk<sup>7</sup> y colaboradores con una serie de catalizadores de Ru(III), Ir(III) y Rh(III) en medio acuoso. Sintetizaron una nueva familia de nueve complejos organometálicos catiónicos<sup>18</sup> que contienen el ligando quiral 1,2-diaminociclohexano (Figura 5d); descubrieron que era soluble y estable en agua, además de proporcionar una buena conversión y enantioselectividad para catalizar la HT tanto de cetonas aromáticas proquirales como de iminas en solución acuosa.

Esta actividad en agua es especialmente interesante para las reacciones de hidrogenación y HT, ya que abren las puertas a la aplicación de la catálisis en sistemas biológicos (medios acuosos

y aeróbicos). En 2015<sup>19</sup> se consiguió realizar la reducción de NAD<sup>+</sup> a NADH por HT en células vivas, con un complejo de Rh(III) de tipo semisandwich (Figura 7).

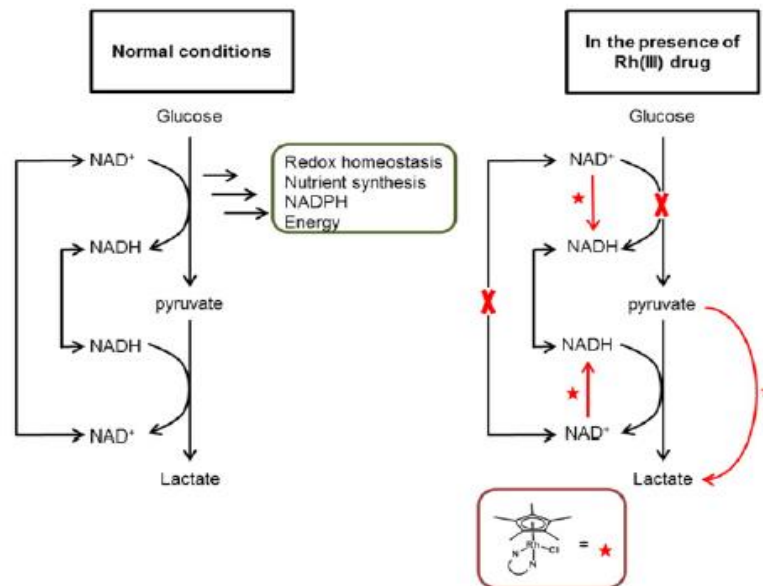


Figura 7: Actividad catalítica de catalizador HT en células vivas

Además, se ha observado que la regeneración de NADH regula varias vías metabólicas, promoviendo la reducción de cetonas tales como el piruvato y el acetoacetil CoA (Figura 7).

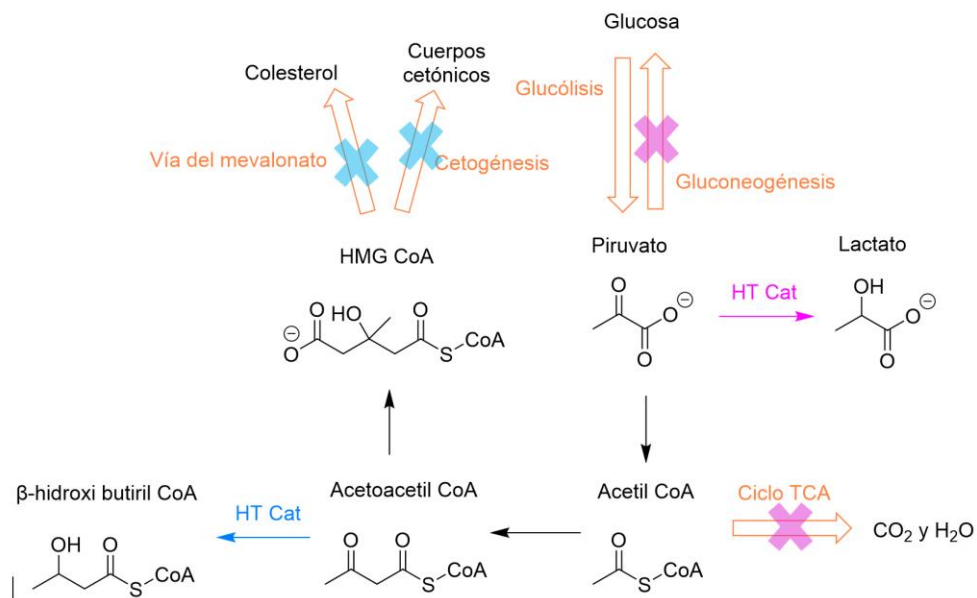


Figura 8: Intervención de los catalizadores en la reducción catalítica del piruvato a lactato (flecha morada) y del acetoacetil CoA a  $\beta$ -hidroxi butiril CoA (flecha azul), y su importancia en las diferentes rutas metabólicas (flechas naranjas) indicadas por las cruces.

El piruvato es un intermediario importante en las rutas metabólicas de las células, ya que participa tanto en el metabolismo glucídico como en el metabolismo de los aminoácidos, que a su vez afectan al metabolismo lipídico<sup>20</sup>. El piruvato da comienzo a la ruta de la producción de glucosa (la gluconeogénesis) y, por otro lado, se convierte en acetil CoA, que genera energía en el ciclo de TCA (Figura 8). Por lo tanto, es de esperar que la alteración del metabolismo del piruvato genere trastornos metabólicos, y catalizadores que intervengan en esta vía pueden constituir nuevas estrategias farmacológicas para la hiperglucemia (exceso de glucosa en sangre generalmente por falta de insulina<sup>21</sup>), especialmente en pacientes con diabetes tipo 2.

Por otro lado, la cetogénesis y la vía del mevalonato son clave en la generación de colesterol y cuerpos cetónicos. Para ello, primero se forma la especie acetoacetil CoA, en el que los catalizadores de HT también pueden tomar parte, tal como se indica en la Figura 8. La reducción de acetoacetil CoA a  $\beta$ -hidroxi butiril CoA constituye una alternativa excelente a los fármacos que hoy en día se utilizan para enfermedades asociadas a estos procesos metabólicos, tales como la hipercolesterolemia (generalmente exceso de colesterol LDL en sangre).

Por otro lado, las cetonas como el piruvato y el acetoacetil CoA son precursores de la cetogénesis, tal como se indica en la Figura 8. Antes de entrar al ciclo de TCA, el acetil CoA se condensa primero con el oxaloacetato (que se deriva del piruvato durante la glucólisis). Si los niveles de glucosa son demasiado bajos, el oxaloacetato se utiliza preferentemente en el proceso de gluconeogénesis, y el acetil CoA se desvía a la formación de cuerpos cetónicos<sup>22</sup>. La sobreproducción de cetonas en el cuerpo puede llevar a diferentes riesgos en pacientes de diabetes tipo 1 (cetoacidosis: acumulación de cetonas en la sangre), por lo que inhibir esta ruta metabólica supone poder reducir estos riesgos.

En definitiva, el desarrollo de catalizadores intracelulares capaces de reducir cetonas, tales como el piruvato o acetoacetil CoA, representan una estrategia prometedora en el campo del desarrollo de nuevos tratamientos contra distintas patologías, tales como la hiperglucemia y la hipercolesterolemia. En este contexto, en 2018, Coverdale y colaboradores<sup>23</sup>, proporcionaron el primer ejemplo de hidrogenación por transferencia asimétrica de piruvato tanto en medio acuoso como a nivel celular, con un análogo estructural basado en osmio de los catalizadores de Noyori [Os(areno)(TsDPEN)].

Los ejemplos citados, constituyen los antecedentes existentes con relación a catalizadores organometálicos para la hidrogenación por transferencia de cetonas con importancia metabólica. El objetivo del presente trabajo es avanzar en el desarrollo de nuevos catalizadores organometálicos que realicen la HT, y en particular, la reducción de cetonas a alcoholes (tales como piruvato y del acetoacetil CoA a lactato y  $\beta$ -hidroxi butiril CoA, respectivamente). Estos nuevos catalizadores, además, deberán tratar de dar solución a ciertas limitaciones, que se describirán a continuación, y para los cuales, además, se propondrán soluciones.

### **1.3. CATÁLISIS INTRACELULAR: PROBLEMAS Y POSIBLES SOLUCIONES**

A pesar de los avances, los catalizadores diseñados hasta la fecha para su uso en entornos celulares presentan ciertas limitaciones, que las nuevas generaciones de catalizadores deberían tratar de superar.

La principal limitación<sup>2</sup> consiste en el hecho de que la mayoría de ellos se diseñan para actuar en condiciones no fisiológicas, generalmente en disolventes orgánicos en lugar de acuosos y en atmósferas inertes en lugar de oxidantes. En este sentido, muchas de las reacciones de HT catalizadas por estos compuestos son sensibles al agua y/o al oxígeno y, por tanto, no serían funcionales en el interior celular.

La segunda limitación de la catálisis intracelular promovida por compuestos organometálicos es poder superar las distintas barreras fisiológicas y fisicoquímicas, para alcanzar el compartimento celular diana donde ejercer su función<sup>2</sup>. En este sentido, las condiciones de la célula son hostiles para los catalizadores de metales de transición y las reacciones que catalizan. En primer lugar, y como barrera fisiológica, se encuentra la membrana celular, formada por una bicapa de fosfolípidos anfipáticos que los catalizadores tienen dificultades para traspasar. En este sentido, mientras que los compuestos organometálicos pequeños y neutros se pueden difundir a través de ella, los compuestos hidrofílicos o cargados suelen ser impermeables<sup>5</sup>. En segundo lugar, y como barrera fisicoquímica, nos encontramos con la degradación intracelular de los compuestos, promovida, en parte, por la inestabilidad de los compuestos a las temperaturas y pHs fisiológicos y por la presencia de altas concentraciones de electrolitos, tales como NaCl. Por último, el interior celular contiene gran concentración de especies nucleofílicas, tales como tioles y aminas (que pueden envenenar los catalizadores por sustitución de ligandos coordinantes), así

como gran concentración de biomoléculas que pueden sustituir o competir con el sustrato a hidrogenar, llegando incluso a inhibir la catálisis.

La tercera limitación conocida en el desarrollo de compuestos organometálicos con aplicaciones biológicas es su posible toxicidad, derivada tanto de los cationes metálicos no biocompatibles como de los ligandos coordinados al mismo<sup>23</sup>.

En este trabajo se han diseñado nuevos complejos que sean capaces de hacer frente, al menos, a los problemas derivados de la inestabilidad al aire por un lado y su toxicidad por otro. Además, se han incorporado a los compuestos diseñados, diferentes sustituyentes que permitirán, en un futuro, el seguimiento, por técnicas espectroscópicas, de la internalización, distribución y/o degradación de estos a nivel celular. Aunque en este trabajo de fin de grado no se haya realizado este seguimiento.

Empezando por la estrategia de diseño para el seguimiento de la internalización de los compuestos, la literatura recoge ejemplos de complejos organometálicos con marcadores halogenados, como los de Bolitho y colaboradores<sup>24</sup>, que introducidos en posiciones concretas (sitios de sustitución inertes), les permitió el seguimiento de los mismos por fluorescencia de rayos X (FRX) y espectrometría de masa con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS, por sus siglas en inglés). Así, estos autores pudieron seguir la acumulación y la localización celular relativa del ligando marcado con bromos y el centro metálico. Los resultados de esta investigación demostraron que el catalizador de Os, mostrado en la Figura 9, se degrada en presencia de cisteína, por lo que se han centrado en desarrollar análogos que tengan diferente mecanismo de absorción celular y un aumento de estabilidad frente a nucleófilos biológicos. Por tanto, la halogenación de los ligandos será la estrategia seguida en el presente trabajo para seguir, en un futuro, la localización de los compuestos a nivel intracelular.

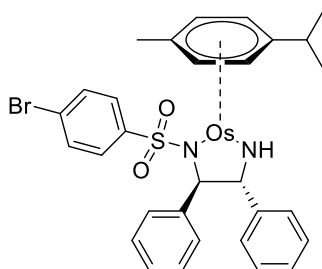


Figura 9: Catalizador de Os para HT en células vivas

Casey y colaboradores<sup>25</sup> propusieron el uso de un catalizador de tipo Knölker (Figura 10a), basado en Fe(0), para la reducción por hidrogenación de sustratos carbonílicos; estos catalizadores son análogos férricos del catalizador Shvo (Figura 5b), y presentan sitios de protonación e hidridonación en el carbonilo del areno y en el centro metálico. Demostraron que los catalizadores de Ru y Fe presentaban la misma capacidad catalítica. Por ello, una de las estrategias de diseño para abordar los problemas de citotoxicidad puede ser la sustitución de metales nobles por metales de la primera serie de transición<sup>26</sup>. En este sentido, el hierro ofrece importantes ventajas frente a los demás metales utilizados, dado que, por un lado, es el segundo metal más abundante de la corteza terrestre y sencillo de extraer, y, por otro lado, el hierro es un bioelemento esencial presente en muchas metaloenzimas para el que los organismos poseen sistemas de regulación, lo que aumenta su biocompatibilidad y reduce su toxicidad<sup>15</sup>. Por ello, la hidrogenación por transferencia catalizada por hierro ha creado un gran interés estos últimos años. Por tanto, la utilización de complejos de hierro como metal coordinante será la estrategia seguida en el presente trabajo para aumentar la biocompatibilidad de los compuestos diseñados.

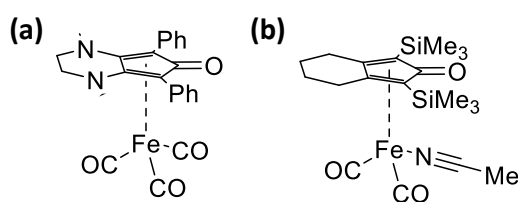


Figura 10: (a) Catalizador Knölker (b) Sustitución de carbonilo por acetonitrilo en complejo análogo a Knölker

En cuanto a la estrategia de diseño para solventar los problemas de inestabilidad frente al aire, Plank y colaboradores<sup>27</sup> observaron que la sustitución de un ligando carbonilo, de análogos a catalizadores Knölker, por un acetonitrilo confería a los compuestos mayor estabilidad al aire (Figura 10b). Por tanto, la incorporación tanto de carbonilos como de acetonitrilos en la esfera de coordinación del catión central, será la estrategia seguida en el presente trabajo para aumentar la estabilidad de los compuestos diseñados frente al aire.

Los compuestos diseñados en este trabajo consisten en derivados metilados y halogenados análogos a los catalizadores Knölker. Más concretamente, consisten en diferentes tetrafenilciclopentadienonas coordinadas a un centro metálico de hierro(0) (ver Tabla 1). Los catalizadores metilados se diseñaron para determinar cuál es la razón de posibles cambios en la actividad de los complejos sintetizados: introducción de impedimentos estéricos o cambios en la estructura electrónica del ligando areno. Así, partiendo del ligando comercial 2,3,4,5-tetrafenilciclopenta-2,4-dien-1-ona (**L**), en este trabajo se han generado derivados sintéticos



donde dos de los cuatro arenos contienen un -Br o -Me en la posición 4 del anillo, dando lugar a los ligandos 3,4-bis(4-metilfenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona (**LMe**) y 3,4-bis(4-bromofenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona (**LBr**). La coordinación de estos ligandos a un catión Fe(0) donde la esfera de coordinación pseudo-octahédrica se completa con tres ligandos carbonilo ha dado lugar a los complejos **Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**, respectivamente. Por otro lado, con el objetivo de dar una mayor resistencia al aire, se sintetizaron compuestos análogos a **Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**, donde uno de los carbonilos fue substituido por un acetonitrilo, dando lugar a tres nuevos compuestos, **FeAcN@L**, **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr**, respectivamente.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron físico-química y funcionalmente, evaluando su actividad como catalizadores de la reducción mediante transferencia de hidrógenos, en solución orgánica, de cetonas a alcoholes, tanto en atmósfera de aire como atmósfera inerte.

Tabla 1: Ligandos y complejos organometálicos sintetizados

Nombre	Estructura	Código	Código síntesis
2,3,4,5-tetrafenilciclopenta-2,4-dien-1-ona		<b>L</b>	<b>3a</b>
3,4-bis(4-metilfenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona		<b>LMe</b>	<b>3b</b>
3,4-bis(4-bromofenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona		<b>LBr</b>	<b>3c</b>
		<b>Fe@L: R=H</b> <b>Fe@LMe: R=Me</b> <b>Fe@LBr: R=Br</b>	<b>5a</b> <b>5b</b> <b>5c</b>
		<b>FeAcN@L: R=H</b> <b>FeAcN@LMe: R=Me</b> <b>FeAcN@LBr: R=Br</b>	<b>6a</b> <b>6b</b> <b>6c</b>

## 2. OBJETIVOS

Con todo lo anterior, el objetivo general de este trabajo de fin de grado es la síntesis y caracterización fisico-química y funcional de catalizadores organometálicos que catalicen la transferencia de hidrógenos a cetonas, biocompatibles, estables al aire y trazables intracelularmente por técnicas espectroscópicas. Dicho objetivo se tratará de alcanzar incorporando al diseño de los mismos las funcionalidades químicas descritas en el apartado anterior y utilizando como sustrato modelo para la hidrogenación una cetona aromática sencilla, la metilfenilcetona o acetofenona, dando lugar a la especie 2-feniletanol.

El cumplimiento de dicho objetivo general requiere los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis de dos derivados del ligando comercial 2,3,4,5-Tetrafenilciclopenta-2,4-dien-1-ona, que incorporen las modificaciones descritas.
2. Síntesis de tres complejos organometálicos tricarbonilo de Fe(0) que incorporen los tres ligandos anteriores, y de otros tres derivados con ligandos acetonitrilo.
3. Caracterización fisicoquímica de los seis complejos organometálicos sintetizados.
4. Caracterización funcional de los seis complejos organometálicos sintetizados, a través de catálisis de reducción en solución orgánica de cetonas a alcoholes tanto en atmósfera inerte como atmósfera oxidante.
5. Análisis comparativo de la estabilidad al aire y actividad catalítica de los compuestos sintetizados.

Los resultados obtenidos arrojarán información esencial para la determinación de la idoneidad o no, de todos o alguno de los compuestos sintetizados como candidatos farmacológicos para el tratamiento de la hiperglucemia, hipercolesterolemia, u otras patologías de interés.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. MATERIALES Y REACTIVOS**

Todos los reactivos se utilizaron sin previa purificación y se compraron de las siguientes casas comerciales: Thermoscientific, Alpha Aesar, Fluorochem, Acros Organics, TCI, Scharlau. Los disolventes (de las casas comerciales Fisher y Scharlab) se usaron sin previa purificación. El pentacarbonilo de hierro se acondicionó con N<sub>2</sub> o argón antes de utilizarlo, y para las catálisis en atmósfera inerte se desgasificó el isopropanol.

Los espectros <sup>1</sup>H-RMN y 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-RMN se midieron en un Bruker avance 300 MHz. Los espectros de UV-Vis en un Jasco V-730 Spectrophotometer y los IR en un Bruker Alpha FT-IR Spectrophotometer.

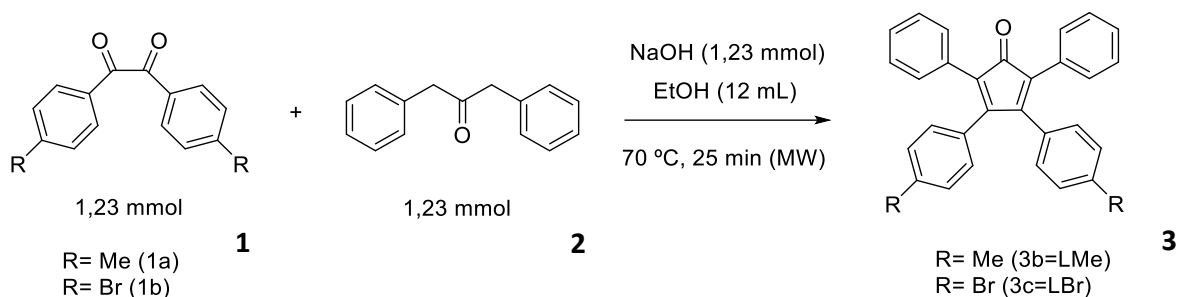
Los disolventes de las distintas reacciones se evaporaron usando un rotavapor R-100 (Buchi), los ligandos se purificaron mediante filtración a vacío usando filtros de nylon ( $\phi=45\ \mu\text{m}$ ), y para las síntesis de ligandos y complejos se usó un Microwave Synthesis Reactor Monowave 400 (Anton Paar).

#### **3.2. METODOS**

Todos los compuestos se han sintetizado con un reactor de microondas, y se han purificado tanto por filtración como por columna cromatográfica con sílica (mirar secciones 3.3, 3.4 y 3.5). Por otro lado, para los compuestos se han usado diferentes métodos de caracterización: <sup>1</sup>H-RMN, 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-RMN, IR y UV.

### 3.3. SÍNTESIS DE LIGANDOS L, LMe y LBr

En el Esquema 1 se muestran las condiciones de síntesis de los compuestos 3b y 3c.



Esquema 1: Reacción de la síntesis de los compuestos 3b (LMe) y 3c (LBr).

A un vial de 30 mL para microondas se añadieron 1,23 mmol de dienona **1** (4,4-dimetilbencilo **1a**=293,1 mg y 4,4-dibromobencilo **1b**=452,7 mg), 1,23 mmol (258,6 mg) de 1,3-difenilpropan-2-ona (**2**) y 1,23 mmol (49,2 mg) de hidróxido de sodio y se disolvieron en 12 mL de etanol. La reacción se calentó a 70 °C (usando una potencia máxima de 400W) durante 25 minutos con agitación utilizando un reactor de microondas.

Una vez terminada la reacción, la mezcla se dejó enfriar, y el precipitado negro se filtró a vacío usando un filtro de nylon. El sólido se lavó con 5 mL de etanol y se secó a vacío, obteniendo los productos (**3**) con buen rendimiento, tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Cantidades de reactivos empleadas y rendimientos obtenidos en las reacciones de síntesis de los complejos 3a y 3b

(1)	Rendimiento del producto deseado (3)
1,23 mmol <b>1a</b>	373,4 mg (73,6 %) <b>3b</b>
1,23 mmol <b>1b</b>	611,7 mg (90,3 %) <b>3c</b>

### 3.4. CARACTERIZACION DE LIGANDOS

#### 3.4.1. CARACTERIZACIÓN DE L (3a)

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**3a**): 6,93-6,98 (m, 4H, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,16-7,23 (m, 4H, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,23-7,30 (m, 12H, o,m,p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$  y p- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**3a**): >3000 (t=CH); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**3a**): 272 nm

#### 3.4.2. CARACTERIZACIÓN DE LMe (3b)

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**3b**): 2,34 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 6,83 (d, 4H, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,00 (d, 4H, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,21-7,29 (m, 10H, o,m,p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**3b**): >3000 (t=CH); <3000 (t-CH); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**3b**): 272 nm

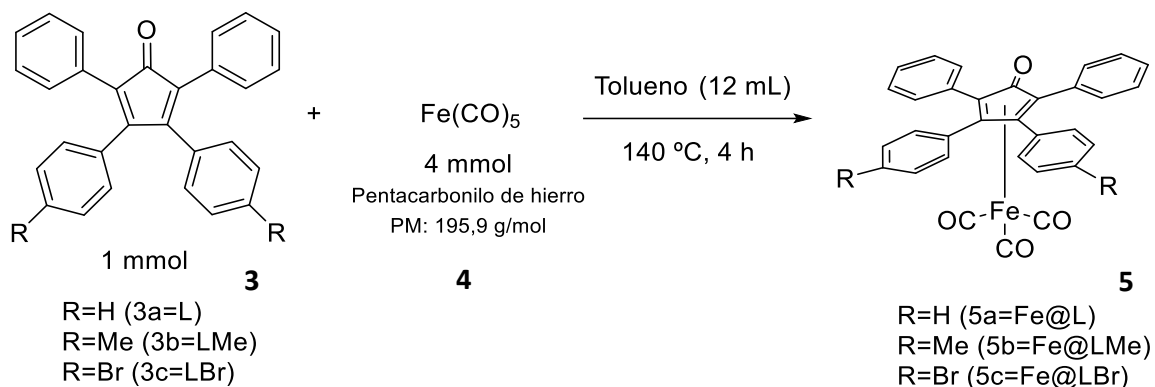
#### 3.4.3. CARACTERIZACIÓN DE LBr (3c)

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**3c**): 6,82 (dt, 4H, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,19-7,32 (m, 10H, o,m,p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,37 (dt, 4H, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**3c**): >3000 (t=CH); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C); 600 (tC-Br).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**3c**): 274 nm

### 3.5. SÍNTESIS DE COMPLEJOS

#### 3.5.1. SÍNTESIS DE Fe@L, Fe@LMe y Fe@LBr

En el Esquema 2 se muestran las condiciones de síntesis de los compuestos 5a-c.



Esquema 2: Esquema de reacción de la síntesis de los compuestos 5a, 5b y 5c

A un vial de 30 mL para microondas se añadieron los distintos ligandos **3** y el pentacarbonilo de hierro (**4**) con las cantidades indicadas en la Tabla 3, y se disolvieron en 12 mL de tolueno. La reacción se calentó a 140 °C (usando una potencia máxima de 400W) durante 1 o 4 horas con agitación utilizando un reactor de microondas. Se probó la síntesis con diferentes relaciones de estequiometría entre el ligando y el pentacarbonilo de hierro, las relaciones se pueden ver Tabla 3.

**Tabla 3: Cantidades de reactivos empleadas, tiempos de reacción y rendimiento obtenidos en las reacciones de síntesis de los complejos 5a, 5b y 5c**

Ligando (3)		Fe(CO) <sub>5</sub> (4)	Ligando:Fe(CO) <sub>5</sub>	Tiempo de reacción	Rendimiento del producto deseado (5)	
<b>3a</b>	384 mg (1 mmol)	0,26 mL (2 mmol)	1:2	1h	31 mg (5,9 %)	<b>5a</b>
	384 mg (1 mmol)	0,26 mL (2 mmol)	1:2	4h	109,3 mg (20,9 %)	
	384 mg (1 mmol)	0,52 mL (4 mmol)	1:4	4h	143,2 mg (27,3 %)	
<b>3b</b>	206 mg (0,5 mmol)	0,13 mL (1 mmol)	1:2	4h	93,9 mg (33,7 %)	<b>5b</b>
	206 mg (0,5 mmol)	0,26 mL (2 mmol)	1:4	4h	149,4 mg (54,1 %)	
<b>3c</b>	541,8 mg (1 mmol)	0,26 mL (2 mmol)	1:2	4h	100,6 mg (14,8 %)	<b>5c</b>
	270,9 mg (0,5 mmol)	0,13 mL (1 mmol)	1:2	4h	71,27 mg (20,9 %)	
	270 mg (0,5 mmol)	0,26 mL (2 mmol)	1:4	4h	72,5 mg (21,3 %)	

Al terminar la reacción, la mezcla se enfrió y se evaporó el tolueno y el exceso de pentacarbonilo de hierro. El complejo final se purificó mediante columna cromatográfica con sílica usando como eluyente primero DCM (hasta la separación de una banda morada debida al ligando libre), seguido de 98% DCM:2% dietiléter. Los complejos se obtuvieron como sólidos amarillos tras la eliminación del disolvente (con los rendimientos recogidos en la Tabla 3).

### 3.5.2. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS 5

#### 3.5.2.1. CARACTERIZACIÓN DE **Fe@L**

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**5a**): 7,13-7,20 (m, 8H, o,m- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,24-7,30 (m, 8H, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,55-7,61 (m, 4H, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$  y p- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**5a**): >3000 (t=CH); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C), 550 (tM-CO).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**5a**): 273 nm

#### 3.5.2.2. CARACTERIZACIÓN DE **Fe@LMe**

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**5b**): 2,31 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 6,94-7,06 (c, 8H, o,m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,24-7,30 (m, 8H, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,52-7,60 (m, 2H, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**5b**): >3000 (t=CH); <3000 (t-CH); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C); 550 (tM-CO).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**5b**): 273 nm

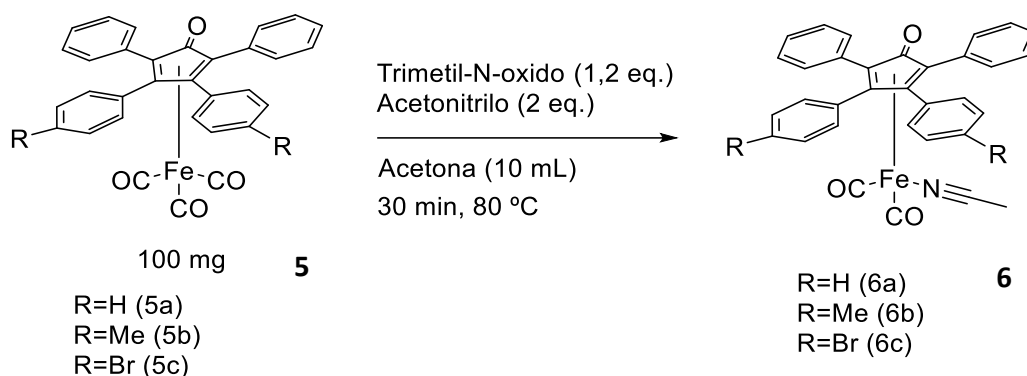
#### 3.5.2.3. CARACTERIZACIÓN DE **Fe@LBr**

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (**5c**): 6,98-7,04 (dt, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,27-7,32 (m, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,33-7,38 (dt, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,51-7,55 (m, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (**5c**): >3000 (t=CH); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C); 600 (tC-Br); 550 (tM-CO).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (**5c**): 273 nm



### 3.5.3. SÍNTESIS DE FeAcN@L, FeAcN@LMe y FeAcN@LBr

En el Esquema 3 se muestran las condiciones de síntesis de los compuestos 6a-c.



**Esquema 3: Esquema de reacción de la síntesis de los compuestos 6a, 6b y 6c, por sustitución de ligando**

A un vial de 30 mL para microondas se añadieron 100 mg de los distintos complejos **5**, 1,2 equivalentes de trimetil-N-oxido y 2 equivalentes de acetonitrilo (con las cantidades indicadas en la Tabla 4) y se disolvieron en 10 mL de acetona. La reacción se calentó a 80 °C (usando una potencia máxima de 400W) durante 30 minutos con agitación utilizando un reactor de microondas.

**Tabla 4: Cantidades de reactivos empleadas en las reacciones de síntesis de los complejos 6a, 6b y 6c**

Complejo ( <b>5</b> )		TMNO dihidratado (1,2 eq.)	Acetonitrilo (2 eq.)
Fe@L ( <b>5a</b> )	100 mg (0,191 mmol)	25,43 mg (0,229 mmol)	0,020 mL (0,381 mmol)
Fe@LMe ( <b>5a</b> )	100 mg (0,181 mmol)	25,23 mg (0,217 mmol)	0,018 mL (0,362 mmol)
Fe@LBr ( <b>5a</b> )	100 mg (0,147 mmol)	19,55 mg (0,176 mmol)	0,015 mL (0,293 mmol)

Una vez terminada la reacción se añadieron 10 mL de agua destilada y se extrajo tres veces con DCM (10 mL de DCM). Las fracciones de DCM obtenidas se juntaron y se lavaron tres veces con 10 mL de agua. El complejo final se purificó mediante columna cromatográfica con sílica usando como eluyente primero DCM (hasta la separación de una banda morada debida al ligando libre) seguido de 98% DCM:2% dietiléter. Los complejos **6** se obtuvieron (impuros) como sólidos amarillos tras la eliminación del disolvente (con los rendimientos recogidos en la Tabla 5).

Tabla 5: Cantidades de reactivos empleadas y rendimientos obtenidos en las reacciones de síntesis por sustitución de los complejos 6a, 6b y 6c

Cantidad reactivo (5)	Rendimiento del producto impuro (6)
100 mg (5a)	43,8 mg (42,7 %) (6a)
100 mg (5b)	30,4 mg (29,7 %) (6b)
100 mg (5c)	51,4 mg (50,3 %) (6c)

A parte de esta fracción también se observaron otras dos fracciones de un amarillo más apagado que se consiguieron separar subiendo hasta un 60% el dietileter.

### 3.5.4. CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS 6

#### 3.5.4.1. CARACTERIZACIÓN DE FeAcN@L

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (6a): 2,28 (s, NC-Me); 7,08-7,13 (m, o,m- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,24-7,30 (m, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,91-7,95 (m, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$  y p- $\beta\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (6a): >3000 (t=CH); <3000 (t-CH); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C), 550 (tM-CO y tM-CN).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (6a): 270 nm

#### 3.5.4.2. CARACTERIZACIÓN DE FeAcN@LMe

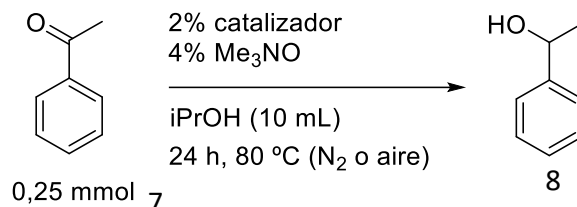
- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (6b): 2,21 (s,  $\text{CH}_3$ ); 2,26 (s, NC-Me); 6,68-6,92 (m, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,15-7,22 (m, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,24-7,30 (m, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,89-7,96 (m, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ).
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (6b): >3000 (t=CH); <3000 (t-CH); 2100 (tCN); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C); 550 (tM-CO y tM-CN).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (6b): 274 nm

#### 3.5.4.3. CARACTERIZACIÓN DE FeAcN@LBr

- $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (6c): 2,27 (s, NC-Me); 6,99-7,04 (m, o- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,18-7,25 (m, m- $\beta\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,26-7,32 (m, o,m- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,85-7,92 (m, p- $\alpha\text{C}_6\text{H}_5$ )
- IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (6c): >3000 (t=CH); <3000 (t-CH); 2100 (tCN); 2000 (tCO); 1700 (tC=O); 1600-1500 (dC=C); 700 (dC-H, dC-C); 600 (tC-Br); 550 (tM-CO y tM-CN).
- UV-Vis (DCM, 200-800nm)  $\lambda$  (nm) (6c): 274 nm

### 3.6. REACCIÓN DE CATÁLISIS: REDUCCIÓN DE ACETOFENONA

En el Esquema 4 se muestran las condiciones del procedimiento de reducción catalítica de acetofenona en solución orgánica tanto para medio inerte como para oxidante (aire).



Esquema 4: Condiciones de reacción del proceso de catálisis de reducción de acetofenona

A un matraz Schlenk de 10 mL se añadieron 0,25 mmol de acetofenona (7) (29  $\mu$ L), 0,005 mmol de catalizador (5) (con las cantidades indicadas en la Tabla 6), 0,01 mmol de óxido de trimetilamina dihidratada (1,11 mg) y se disolvieron en 1 mL de isopropanol. La reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas, con agitación. Las reacciones de catálisis se realizaron tanto en atmósfera inerte como en aire.

Tabla 6: Cantidad de catalizadores empleada en las reacciones de reducción de acetofenona

Catalizador	Cantidad (0,005 mmol)
5a	2,62 mg
5b	2,76 mg
5c	3,41 mg
6a	2,69 mg
6b	2,83 mg
6c	3,48 mg

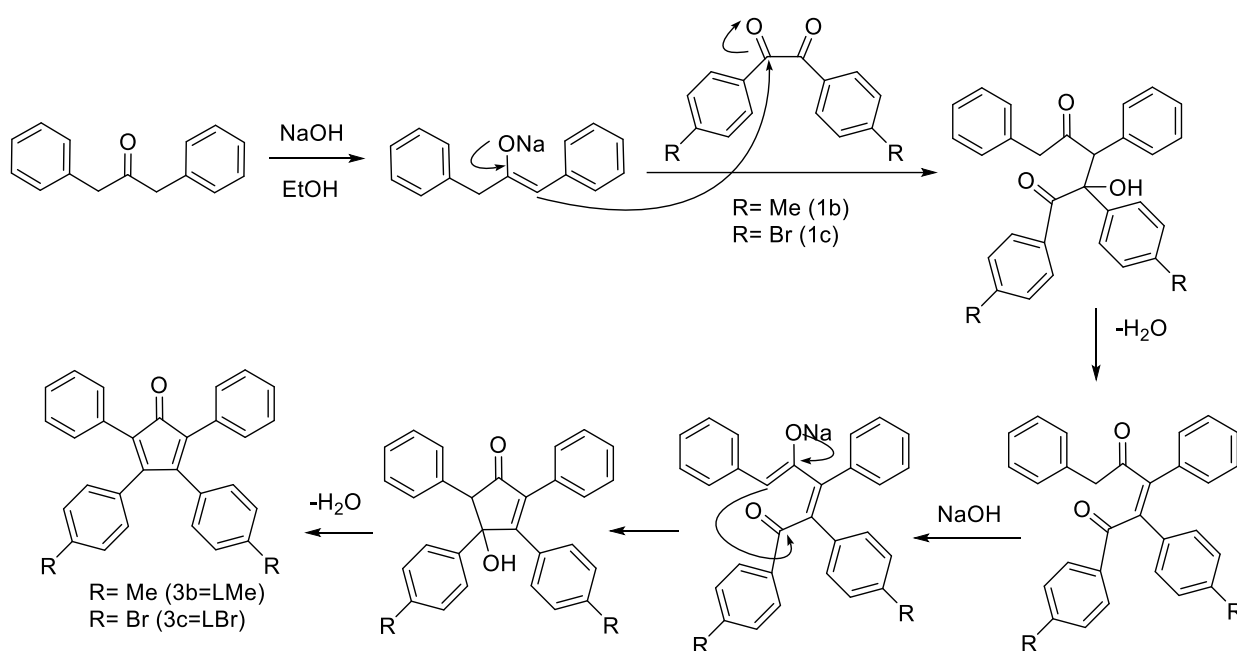
La preparación de la reacción fue diferente dependiendo del medio en el que se hizo. En atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) primero se desgasificó el isopropanol. Después se hicieron tres ciclos de vacío (2 min) y N<sub>2</sub> (15 s) con el catalizador ya en el matraz, para asegurarse una atmósfera inerte en la reacción. En atmósfera no inerte, los dos pasos anteriores no se llevaron a cabo.

Tras el tiempo indicado, la reacción se dejó enfriar durante 20 minutos y el crudo se purificó mediante columna cromatográfica con sílica en una pipeta pasteur, se disolvió primero en 1 mL de hexano, y se eluyó con 4 mL de 50% hexano:50% etil acetato. Se consiguió separar el reactivo 7 y el producto 8 tras la eliminación del disolvente y se calculó la conversión de la catálisis usando una caracterización funcional por <sup>1</sup>H-RMN (ver resultados).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS TIPO DIENONA

De los tres ligandos utilizados, dos de ellos fueron sintetizados (**LMe** y **LBr**) mientras que el tercero (**L**) se obtuvo de un distribuidor comercial. **LMe** y **LBr** se sintetizaron mediante una doble condensación aldólica consecutiva entre una cetona con dos hidrógenos  $\alpha$  y una dienona, para lo que se usó un reactor microondas, en base a procedimientos descritos anteriormente en la bibliografía<sup>28</sup> que se muestran en el Esquema 5.



Esquema 5: Mecanismo de reacción de la condensación aldólica de la síntesis de los ligandos **3b** y **3c**

En concreto, los dos metilenos en posiciones  $\alpha$  de la 1,3-difenilpropan-2-ona actúan como nucleófilos (tras la formación del enolato), y atacan a los carbonilos de la dienona de forma consecutiva para formar tetrafenilciclopentadienona (sólido morado oscuro). Variando los sustituyentes de la dienona utilizada, podemos obtener los dos ligandos **LBr** y **LMe**. La metodología sintética utilizada para generar los dos ligandos no comerciales dio muy buen resultado, con rendimientos por encima del 70% tal como se indica en la Tabla 2.

La caracterización de **LBr** y **LMe** mediante  $^1\text{H-RMN}$  y  $2\text{D } ^1\text{H-}^1\text{H-COSY-RMN}$ , reveló que los ligandos estaban puros, en base a la bibliografía ya descrita<sup>29-32</sup>.

En la Figura 11 se pueden observar los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los dos ligandos sintetizados (**LBr** y **LMe**) y el ligando comercial **L**. Comparándolos, se puede ver que todos muestran señales alrededor de 7 ppm correspondientes a los protones aromáticos (a,b,c,d,e,g) de los sustituyentes fenilos de la dienona. Aunque hay unas diferencias significativas entre los ligandos.

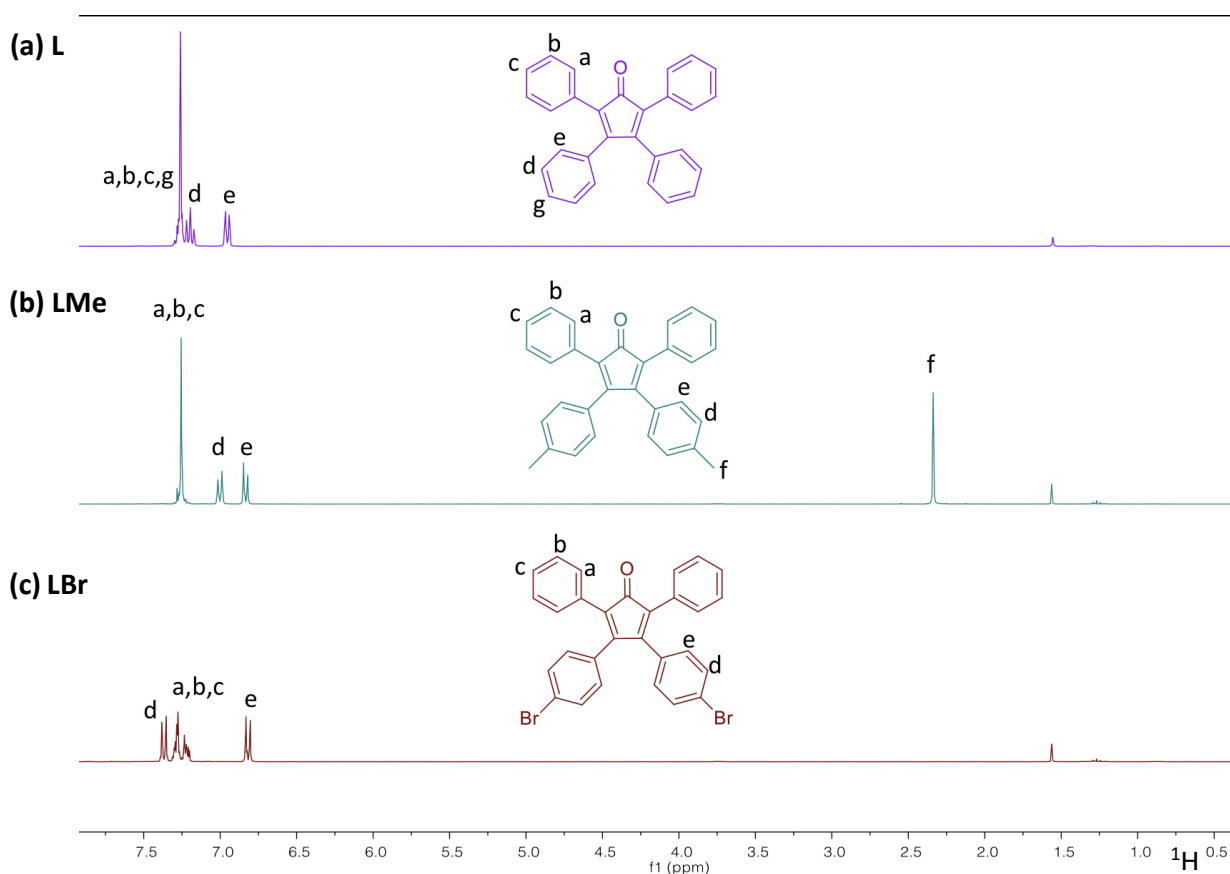


Figura 11: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (a) del ligando comercial **L** y los ligandos sintetizados (b) **LMe** y (c) **LBr**

Comparando los fenilos de los tres ligandos, en el espectro del ligando comercial **L** (Figura 11a), se aprecian tres señales: un doblete que integra por 4H que corresponde al protón en orto del fenilo en posición  $\beta$  (e), un triplete que integra por 4H que corresponde al protón meta del fenilo en posición  $\beta$  (d) y un multiplete que integra por 12H correspondiente a los protones a, b, c y g.

En los ligandos **LMe** y **LBr** (Figuras 11b y 11c), los fenilos en posición  $\beta$  están p-disustituidos, por lo que su desplazamiento químico es diferente al observado para los protones de los fenilos en posición  $\beta$  de **L**. Los protones del fenilo en posición  $\alpha$  de **LMe** y **LBr** muestran un multiplete que integra por 10H (a, b y c) y los protones de los fenilos en posición  $\beta$  muestran dos dobletes.

Los dos dobletes que integran por 4H cada uno corresponden a los protones d y e, y son muy representativos de este tipo de sistemas (fenilos p-disustituídos). Además, se observa un desplazamiento de la señal del protón d en cuanto al e, esto es debido al desapantallamiento inducido por el sustituyente en la posición para del fenilo. En el **LBr**, este desplazamiento es más intenso por el efecto del bromo, por lo que se puede ver una clara diferencia entre los protones aromáticos (d) de los compuestos **LMe** y **LBr**.

Es posible analizar el efecto de los diferentes sustituyentes en para de los fenilos (H, Me o Br), comparando el desplazamiento químico de los protones d. El sustituyente que más desapantalla es el bromo (por los desplazamientos a valores de ppm superiores observados en el protón d de **LBr** en cuanto al d de **L**) y el que más apantalla es el metilo (puesto que el protón d de **LMe** se sitúa a valores de ppm menores que los d de **L**). Siendo el orden de apantallamiento el siguiente: Me>H>Br.

Por otro lado, hay una señal muy representativa del compuesto **LMe** (Figura 11c), que no se encuentra en los otros ligandos: la señal que integra por 6H correspondiente a los metilos (f) (2,34 ppm).

Analizando los espectros de infrarrojos (ver Figura 12), todos muestran varios picos a más de  $3000\text{ cm}^{-1}$  (correspondientes a las tensiones =C-H de los anillos aromáticos).

Muestran también la tensión del carbonilo alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$ , además de las bandas de las deformaciones C=C  $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$  y las bandas de las deformaciones C-C y C-H de  $700\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los anillos aromáticos.

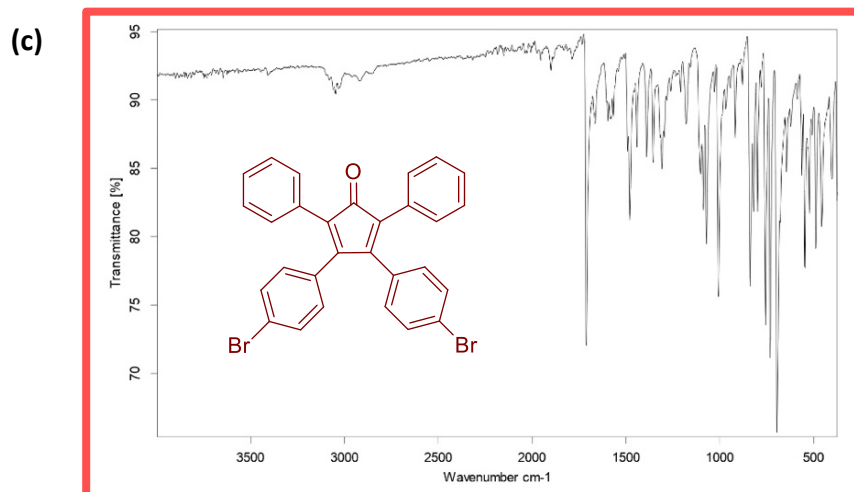
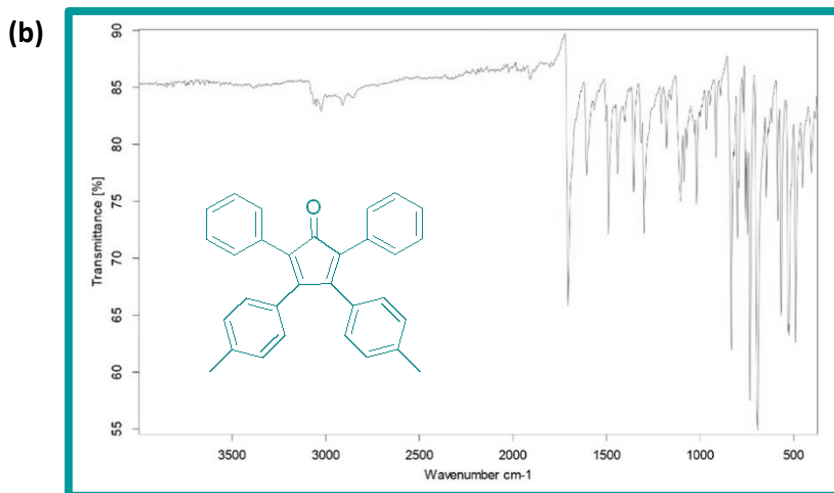
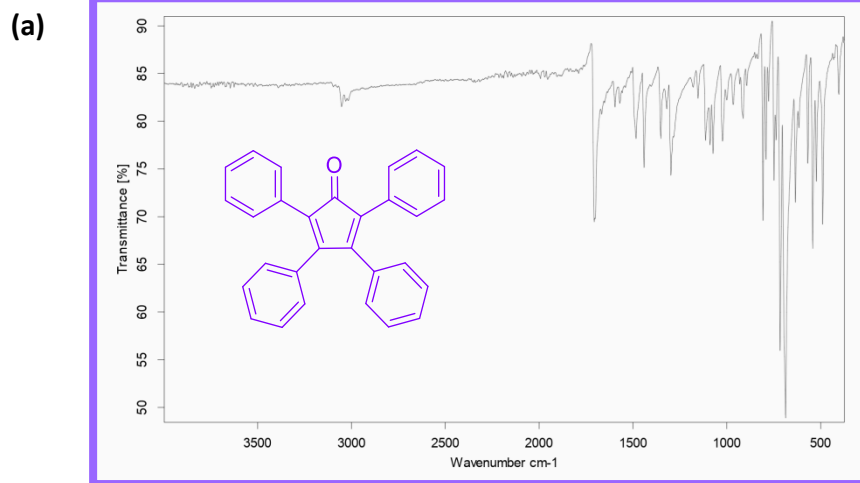


Figura 12: Espectros IR de los ligandos (a) L (b) LMe (c) LBr

La caracterización por espectroscopía UV-Vis no ha mostrado una diferencia significativa entre los ligandos, ya que todos ellos, **L**, **LMe** y **LBr**, presentan una gran equivalencia en la mayor parte de grupos cromóforos (grupo carbonilo y anillos aromáticos), por esto los tres tienen máximos de absorbancia ( $\lambda_{\max}$ ) muy parecidos, debido a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Así, se puede apreciar en la Figura 13, que todos los ligandos muestran un máximo de absorción a  $\lambda \approx 275$  nm, pero que **LBr** muestra un máximo de absorción a una longitud de onda ligeramente mayor, esto es muestra un desplazamiento batocrómico. Esto es debido a que el halógeno es un grupo funcional auxócrono, es decir, posee pares de electrones no enlazantes que, al unirse al cromóforo, modifican la longitud de onda de la absorción. Al conjugarse de forma directa con el sistema conjugado  $\pi$  del cromóforo hace que el sistema disminuya la energía de la radiación absorbida, es decir, aumenta la longitud de onda del espectro de absorción. Este efecto es sólo relativamente significativo, puesto que **LBr** comparte con los ligandos **L** y **LMe** la mayor parte de su sistema conjugado, menos el grupo auxócrono.

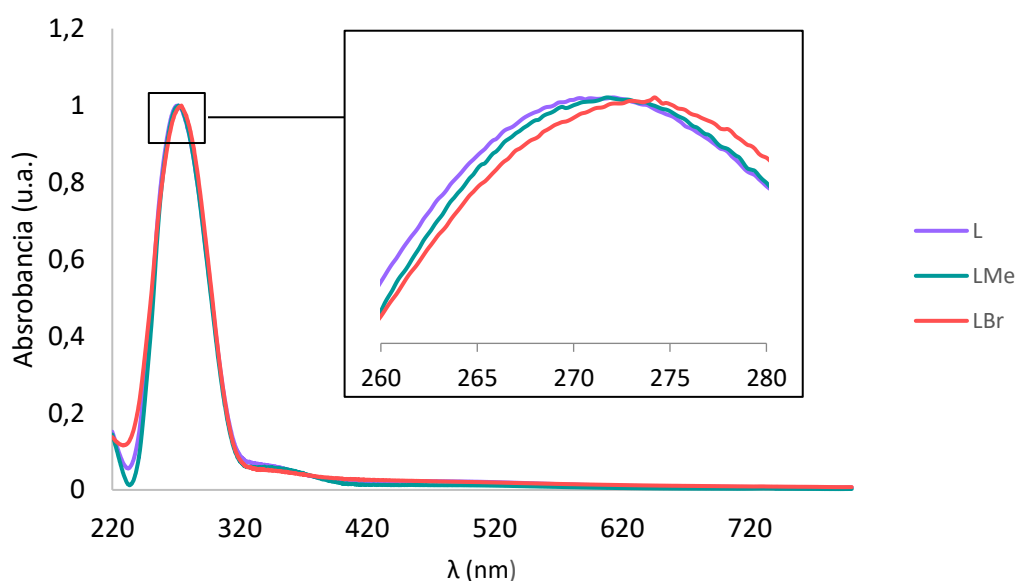


Figura 13: Espectros UV-Vis normalizados de los ligandos L (morado), LMe (verde) y LBr (rojo). El recuadro muestra la zona del espectro ampliada



## 4.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS

### 4.2.1. Fe@L, Fe@LMe y Fe@LBr

Los complejos **Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr** se sintetizaron mediante la reacción entre  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  y distintas tetrafenilciclopentadienonas en un reactor microondas siguiendo procedimientos descritos anteriormente<sup>33</sup>, que se muestran en el Esquema 2. Durante la reacción, el  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  sustituye dos de los ligandos CO por los dos grupos olefina de las ciclopentadienona, formando una coordinación  $\eta^4$  deslocalizada con el dieno.

La síntesis fue optimizada cambiando tanto las cantidades y ratios de los reactivos utilizados como el tiempo de reacción, tal como se indica en la Tabla 3. En general, el rendimiento en la síntesis de los distintos complejos mejoró aumentando la cantidad de pentacarbonilo de hierro respecto a la cantidad de ligando ciclopentadienona.

El mayor rendimiento se obtuvo usando una relación 1:4 (ligando:pentacarbonilo de hierro) y el menor con 1:2, tal como se muestra en la Tabla 3. Además, en el caso del **Fe@LBr** se observó un aumento del 6,1% en el rendimiento al reducir la escala de la reacción a la mitad (manteniendo una relación 1:2 ligando:pentacarbonilo de hierro).

Del mismo modo, también se observó una mejora del rendimiento aumentando el tiempo de reacción desde 1 hora hasta 4 horas. Así, la reacción del ligando **L** con el pentacarbonilo de hierro durante 1 hora dio lugar a un rendimiento del 5,91 %, mientras que durante 4 horas produjo un rendimiento del 20,85 %. Por eso los complejos **Fe@LMe** y **Fe@LBr** se sintetizaron durante 4 horas.

De acuerdo con las pruebas realizadas, las mejores condiciones para esta síntesis son: 4 horas, una relación 1:4 (ligando:pentacarbonilo de hierro) y reducir la escala de la reacción (usando 0,5 mmol de los ligandos tetrafenilciclopentadienona).

La caracterización de estos complejos demostró la pureza de los sólidos amarillos obtenidos<sup>34</sup>. En los espectros  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 14) de los tres complejos sintetizados se puede observar, igual que en los ligandos, las señales alrededor de 7 ppm correspondientes a los protones aromáticos (a,b,c,d,e y g) del ligando correspondiente.

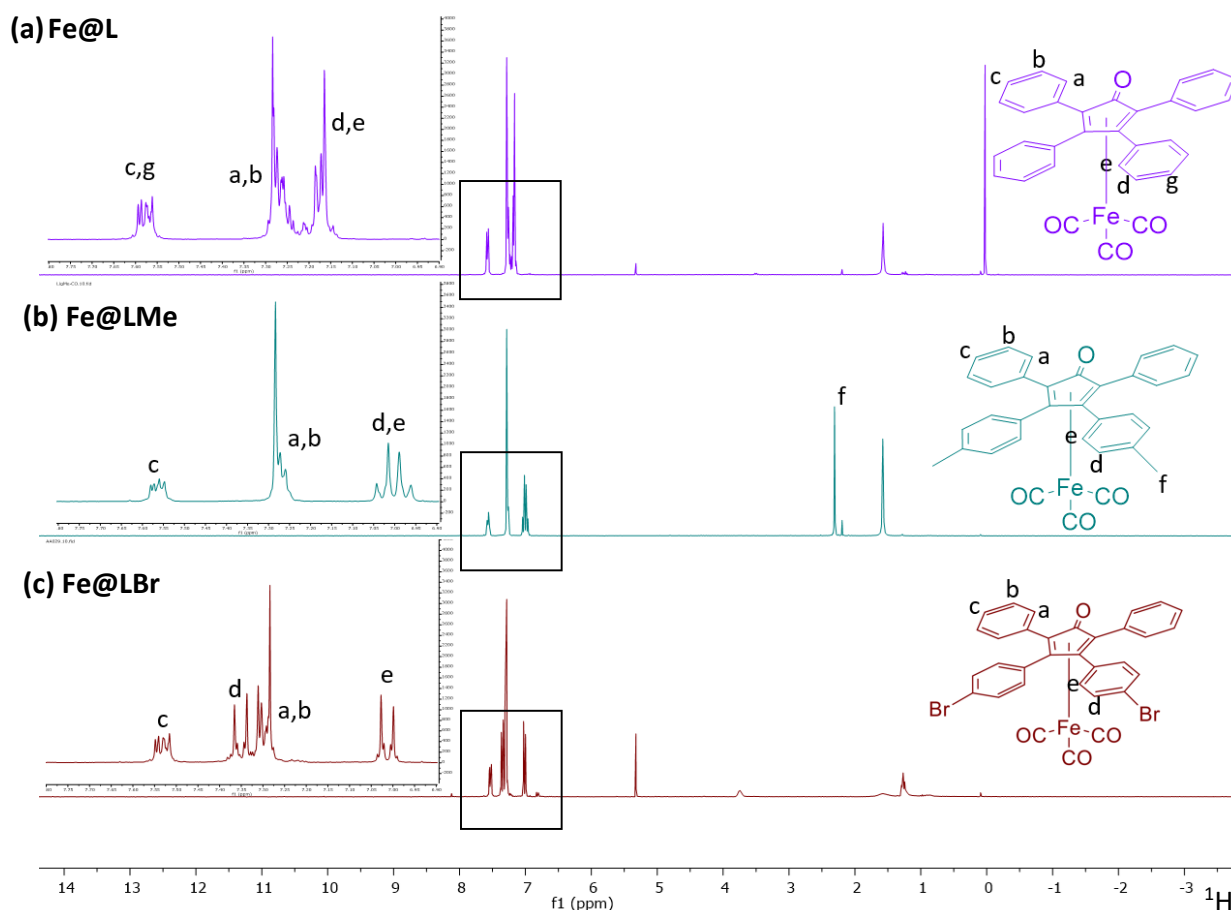


Figura 14: Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los complejos (a) Fe@L (b) Fe@LMe y (c) Fe@LBr

En los tres complejos, se diferencian los protones de los fenilos en  $\beta$  de los  $\alpha$ . La diferencia más clara entre **Fe@L** y los otros dos complejos es que en el primero se diferencian los meta y orto de los dos fenilos, pero se suman a un mismo multiplete los cuatro protones en para, siendo equivalentes los protones a-b, d-e y c-g. Mientras que en **Fe@LMe** y **Fe@LBr** se observan dos señales de los protones de los fenilos monosustituidos, ya que se diferencian el protón en para (c) de los otros dos (a,b), que se suman a un mismo multiplete. Y los fenilos en posición  $\beta$  están p-disustituidos, por lo que se diferencian de los protones de los fenilos monosustituidos.

En la Figura 14 se observa el mismo efecto sobre el protón d comentado anteriormente en los ligandos (sección 4.1), en el complejo **Fe@LBr** (Figura 14c), este protón está más desapantallado por el efecto del bromo, por lo que se desplaza la señal y se diferencia del protón e. Sin embargo, en el complejo **Fe@LMe** (Figura 14b), los dos protones de los fenilos p-disustituídos se suman en un pico que parece un cuadruplete (correspondiente a los dos doble dobletes que se ven en la Figura 8b).

En cuanto a las señales de los protones de los fenilos monosustituídos (a, b y c) se ve una diferencia en cuanto a los ligandos, puesto que en los tres complejos hay un desplazamiento a valores de ppm superiores de la señal del protón en para (c), que se diferencia de los orto y meta (a y b). En la Figura 11 se puede observar que el protón c se suma a multipletes en el caso de **L**, **LMe** y **LBr**. Sin embargo, tal como se aprecia en la Figura 14, al coordinarse al hierro el protón c se desapantalla diferenciándose así de los otros protones.

En la Figura 15 se muestran los espectros de infrarrojos: una comparación de los tres complejos (Figura 15a) y tres figuras de cada complejo con su correspondiente ligando. Analizando los espectros, la mayor diferencia con los espectros de los ligandos (Figura 12) son la presencia de tres bandas que muestran los tres complejos organometálicos alrededor de  $2000\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden a la tensión de los grupos CO coordinados al hierro, así como las bandas a  $550\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a la tensión entre el hierro y los carbonilos. Lo que demuestra que el ligando se ha coordinado. Tal como se aprecia en las Figuras 15b, 15c y 15d, estas dos zonas son idénticas en los tres complejos.

Las demás señales son similares a las observadas en los espectros de los ligandos, donde la mayor parte de las señales comentadas anteriormente se mantienen (mirar Figura 12). Aunque la banda alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$  (correspondiente a la tensión del carbonilo) los tres complejos organometálicos se desplazan a valores de frecuencia menores en comparación a los ligandos.

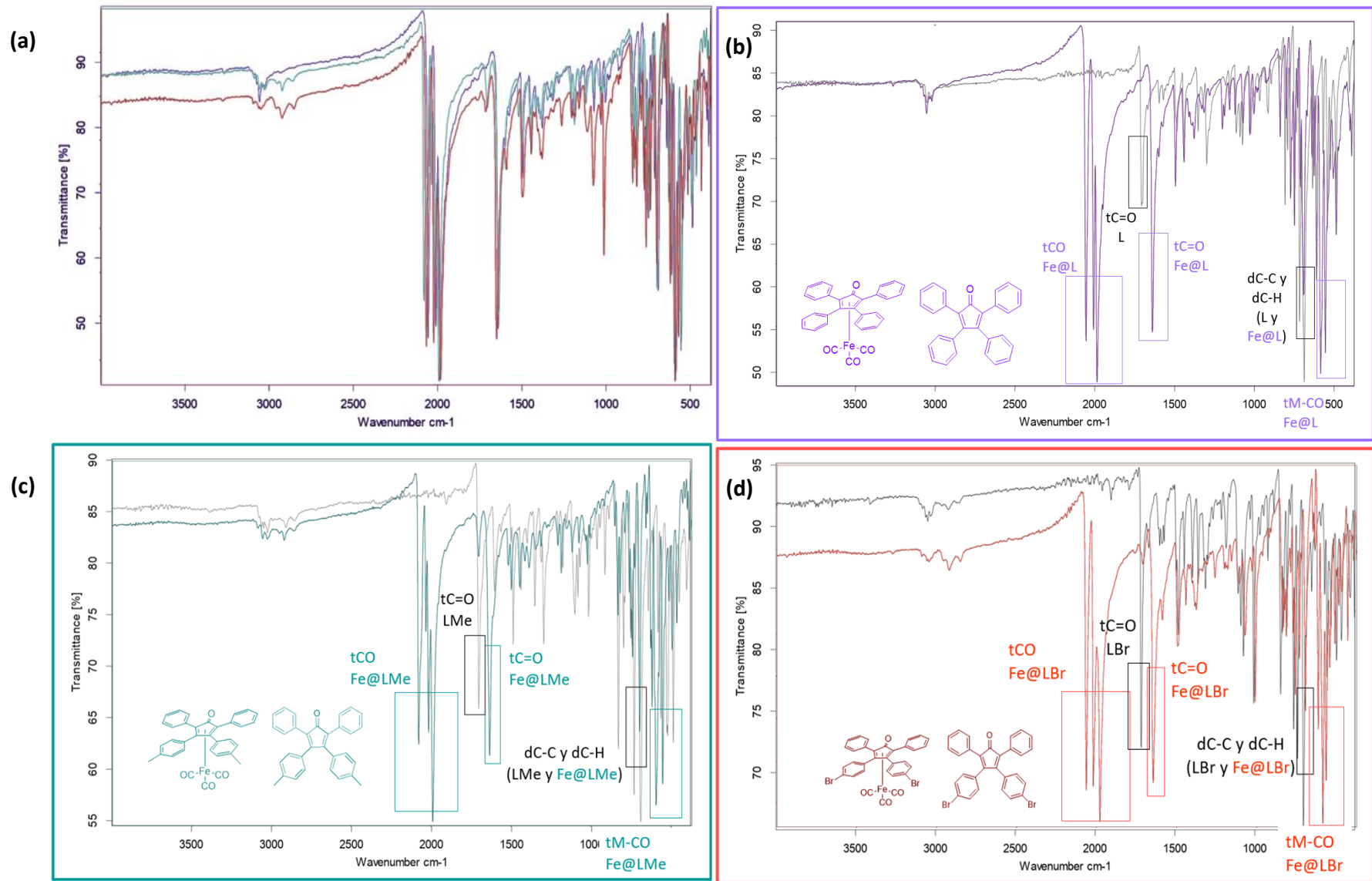


Figura 15: Espectros IR de (a) complejos tricarbonilo de hierro y comparación complejos y ligandos (b) L y Fe@L (c) LMe y Fe@LMe (d) LBr y Fe@LBr

La caracterización por UV-Vis no ha mostrado una diferencia considerable como para poder diferenciar los complejos entre sí (Figura 16); al igual que se puede apreciar en los ligandos, la absorción viene de cromóforos similares para las tres tetrafenilciclopentadienonas por lo que la absorción máxima es semejante en los tres complejos. Además, estos se ven muy poco afectados por la coordinación con el hierro, aunque se observa una pequeña diferencia en la  $\lambda_{\max}$  entre el ligando libre y los complejos: en los complejos **Fe@L** y **Fe@LMe** aumenta en 1 nm la absorción, mientras que en el complejo **Fe@LBr** disminuye en 1 nm. Como se puede observar en la Figura 7, en comparación a los ligandos (**L** y **LMe**) los complejos (**Fe@L** y **Fe@LMe**) muestran la absorción máxima a longitudes de onda marginalmente superiores, por lo que al coordinarse sufren un ligero efecto batocrómico. Sin embargo, el ligando **LBr** al coordinarse muestra un efecto contrario (hipsocrómico), ya que la absorción máxima se desplaza a un valor de longitud de onda menor.

Es de comentar que tras estos efectos que sufren los cromóforos, el resultado es que los tres complejos muestran la misma longitud de onda máxima.

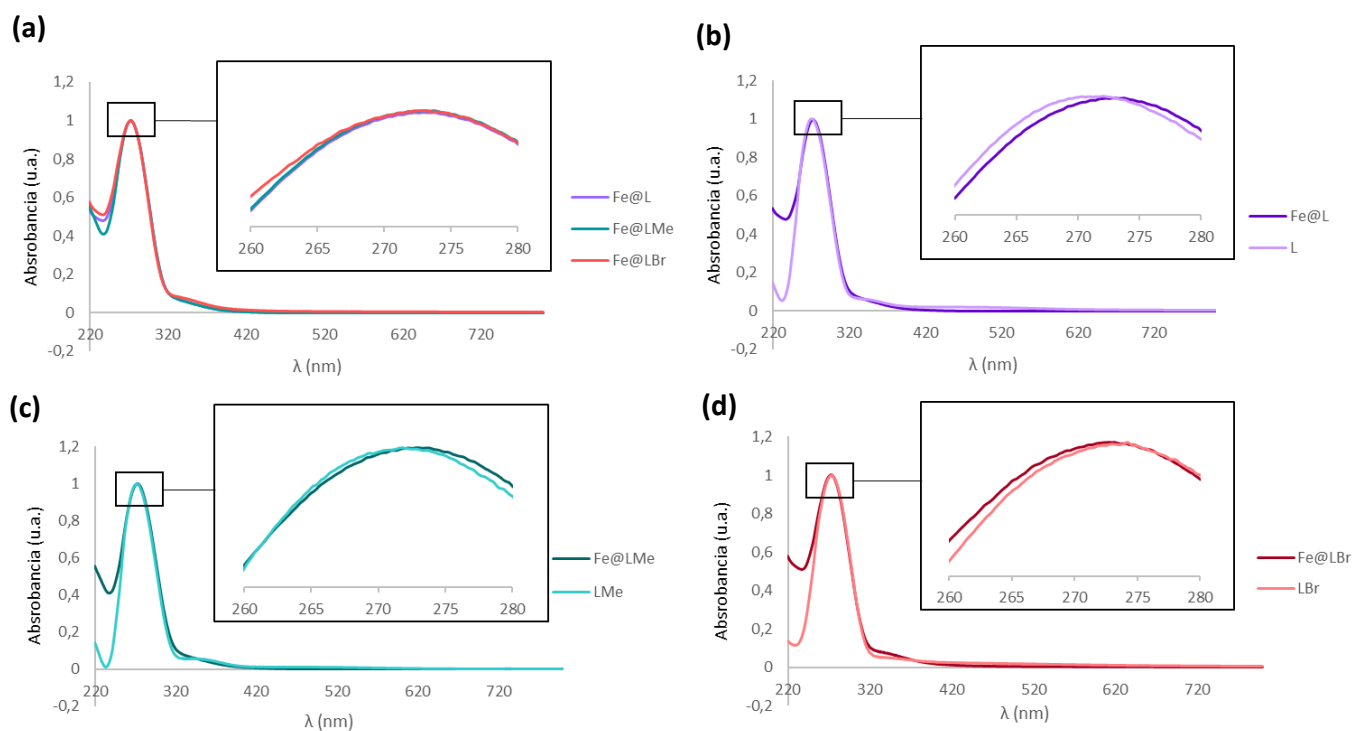
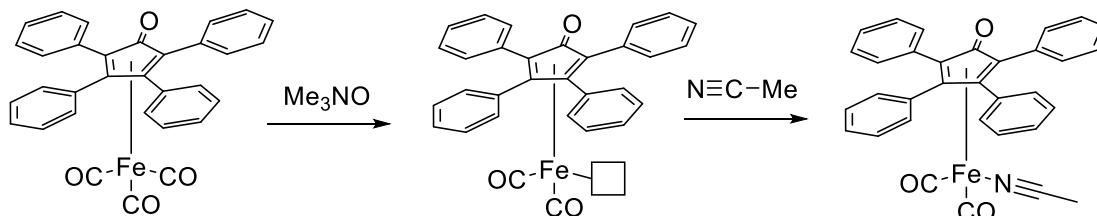


Figura 16: Espectros UV-Vis normalizados de (a) los complejos **Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**, y superposición de los mismos con los correspondientes ligandos (b) **L** y **Fe@L** (c) **LMe** y **Fe@LMe** (d) **LBr** y **Fe@LBr**

#### 4.2.2. FeAcN@L, FeAcN@LMe y FeAcN@LBr

Los segundos complejos se sintetizaron, también, mediante un reactor microondas, en base a los procedimientos descritos en la bibliografía<sup>27</sup>, que se muestran en el Esquema 6.



Esquema 6: Sustitución de ligando en tricarbonilo de hierro<sup>35</sup>

Se utilizó óxido de trimetilamina como base para la eliminación de un carbonilo, y el acetonitrilo añadido se coordinó al hierro. El objetivo de esta sustitución fue comprobar si al sustituir un carbono monóxido de los tres primeros complejos por un acetonitrilo la estabilidad al aire de estos mejoraría, como se ha demostrado anteriormente en complejos similares<sup>27</sup>.

Por otro lado, la purificación de los compuestos por columna cromatográfica separó tal como se comenta en la sección 3.5.3, primero una banda morada (debido al ligando libre), seguido de tres bandas amarillas. En esta reacción, el óxido de trimetilamina a parte de eliminar uno de los carbonos monóxidos, también puede eliminar los arenos. Por eso se ve la primera banda morada en la columna.

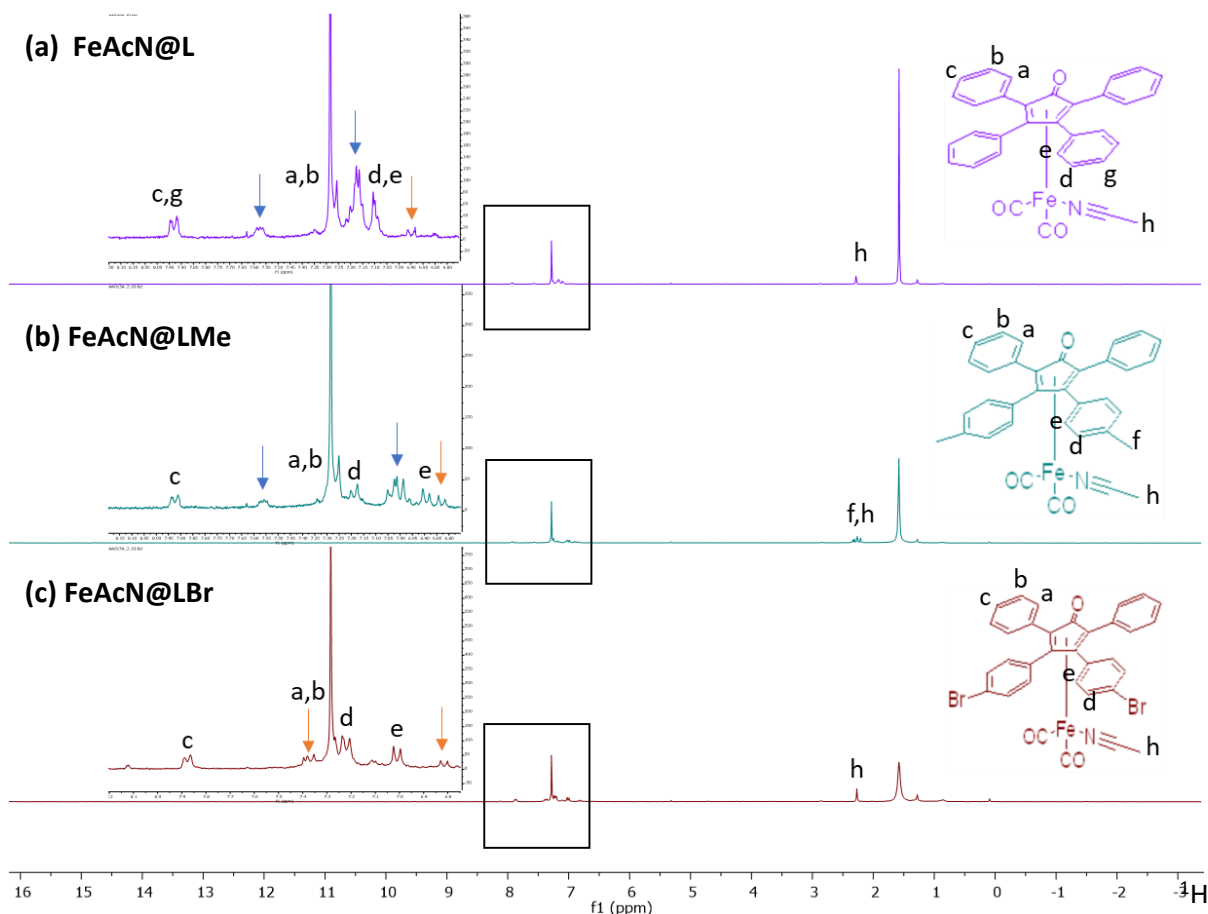


Figura 17:  $^1\text{H}$ -RMN complejos hierro acetonitrilo impuros (a)  $\text{FeAcN@L}$  (b)  $\text{FeAcN@LMe}$  (c)  $\text{FeAcN@LBr}$  (las flechas azules indican los picos que aparecen también en los complejos 5, y las flechas naranjas los picos que aparecen también en los ligandos correspondientes)

Analizando los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 17) de los compuestos de acetonitrilo (6), se puede observar que no están puros, por lo que no se han podido analizar las integrales de cada señal y solo se han asignado los picos a cada protón.

En el complejo  $\text{FeAcN@L}$  (Figura 17a), se aprecian tanto picos de ligando libre (L) como de complejo  $\text{Fe@L}$ . Los demás picos son los correspondientes al complejo deseado, y sigue la misma estructura que mostraba el  $\text{Fe@L}$ , se diferencian los protones en orto y meta del fenilo en  $\alpha$  (a y b), de los de  $\beta$  (e y d). Por otro lado, los protones en para (c y g) se suman a un multiplete, que en el complejo  $\text{FeAcN@L}$  se desapantallan bastante (7,91-7,95 ppm) comparándolo con el complejo de tricarbonilo de hierro.

Además, se observa una nueva señal a 2,28 ppm correspondiente al metilo del acetonitrilo (lo que indica que, aunque no esté puro, sí se ha dado la sustitución).

En el complejo  $\text{FeAcN@LMe}$  (Figura 17b), ocurre lo mismo que en el anterior, ya que aparecen picos que se observaban tanto en el complejo de tricarbonilos como en el ligando libre. En este

caso las posiciones de los picos del complejo de acetonitrilos cambian un poco, ya que se diferencian los protones en orto (e) y meta (d) del ligando en posición  $\beta$  (lo que en el complejo **Fe@LMe** no ocurría). Se muestra otro pico correspondiente a los protones en orto y meta (a,b) de los fenilos monosustituídos, y un tercer pico muy desapantallado correspondiente a los protones en para c (que esta vez, también, se muestra a ppm mayores que en el complejo **Fe@LMe**). Analizando la región de los protones alifáticos de este segundo complejo se ve claramente que hay una mezcla de los tres compuestos **LMe**, **Fe@LMe** y **FeAcN@LMe** (Figura 18).

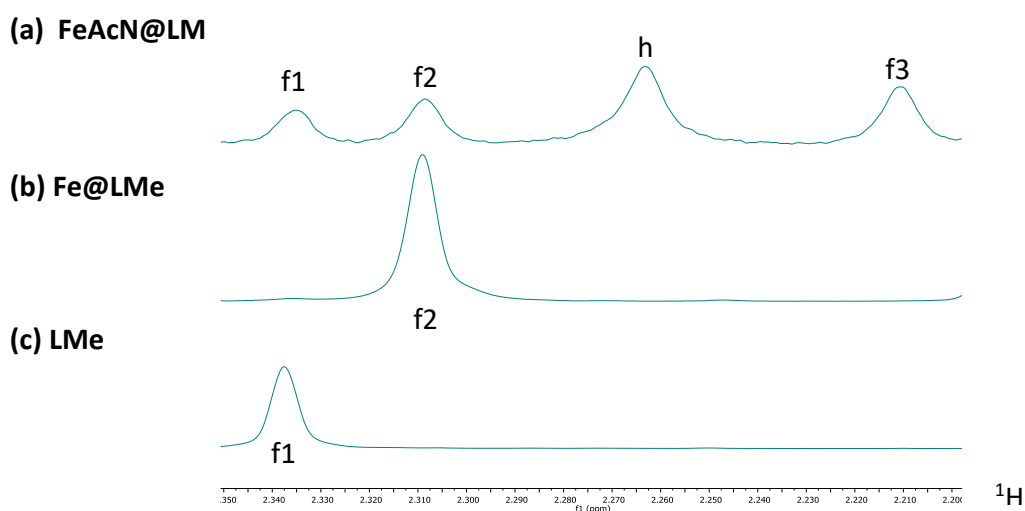


Figura 18: Comparación de la región alifática entre 2,20 y 2,35 ppm de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN los compuestos (a) **FeAcN@LMe**, (b) **Fe@LMe** y (c) **LMe**

Se puede observar cómo las señales de los metilos f aparecen a diferentes ppm en el ligando y en los complejos: en **LMe** 2,34 (f1); en **Fe@LMe** 2,31 (f2) y en **FeAcN@LMe** a 2,21 (f3), y cómo en el complejo **FeAcN@LMe** se observan los tres picos. Además, el complejo de acetonitrilos muestra un cuarto pico a 2,26 ppm correspondiente a los protones del metilo (h) del acetonitrilo. Estos aparecen a ppm muy parecidos de los protones h de los otros dos complejos de acetonitrilos, por eso se ha asignado este pico de 2,26 ppm a los protones h, y el de 2,21 ppm a los protones f del complejo **FeAcN@LMe**.

En cambio, el complejo **FeAcN@LBr** solo muestra picos del complejo de acetonitrilos y de ligando libre, tal como se aprecia en la Figura 17c, por lo que se ha purificado mejor que los anteriores. Además, las posiciones relativas de los picos corresponden con las posiciones que mostraba el complejo **Fe@LBr**: los protones de los fenilos p-disustituídos se diferencian, siendo el más desapantallado el protón d, los protones de los fenilos en posición  $\alpha$  se suman a un



multiplete, y se observa la señal correspondiente a los protones en para c (más desapantallados que en el complejo **Fe@LBr**).

Analizando los espectros de infrarrojos (Figura 19), se observan cambios en cuanto a los complejos de tricarbonilo de hierro: aparece una señal a mayor frecuencia que la tensión del carbonilo, correspondiente a la tensión de CN, junto con la desaparición de una de las bandas de la tensión CO (en los complejos **5** aparecen tres bandas alrededor de  $2000\text{ cm}^{-1}$  y en los complejos **6**, en cambio, dos). Sin embargo, en el complejo **FeAcN@L**, aunque una de las tres señales de la tensión del carbonilo que se apreciaba en el complejo **Fe@L** desaparezca, no se aprecia la banda correspondiente de tCN a  $2100\text{ cm}^{-1}$ . Aun así, las otras bandas sufren los mismos efectos que los complejos **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr** y las otras técnicas de caracterización muestran que la sustitución sí se ha llevado a cabo, aunque los complejos no estén puros.

Tal como se ha comentado, las bandas correspondientes de la tensión de los carbonilos alrededor de  $2000\text{ cm}^{-1}$  y la banda de la tensión de la cetona alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$  se desplazan (Figura 19) a frecuencias más bajas que en los compuestos **Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**.

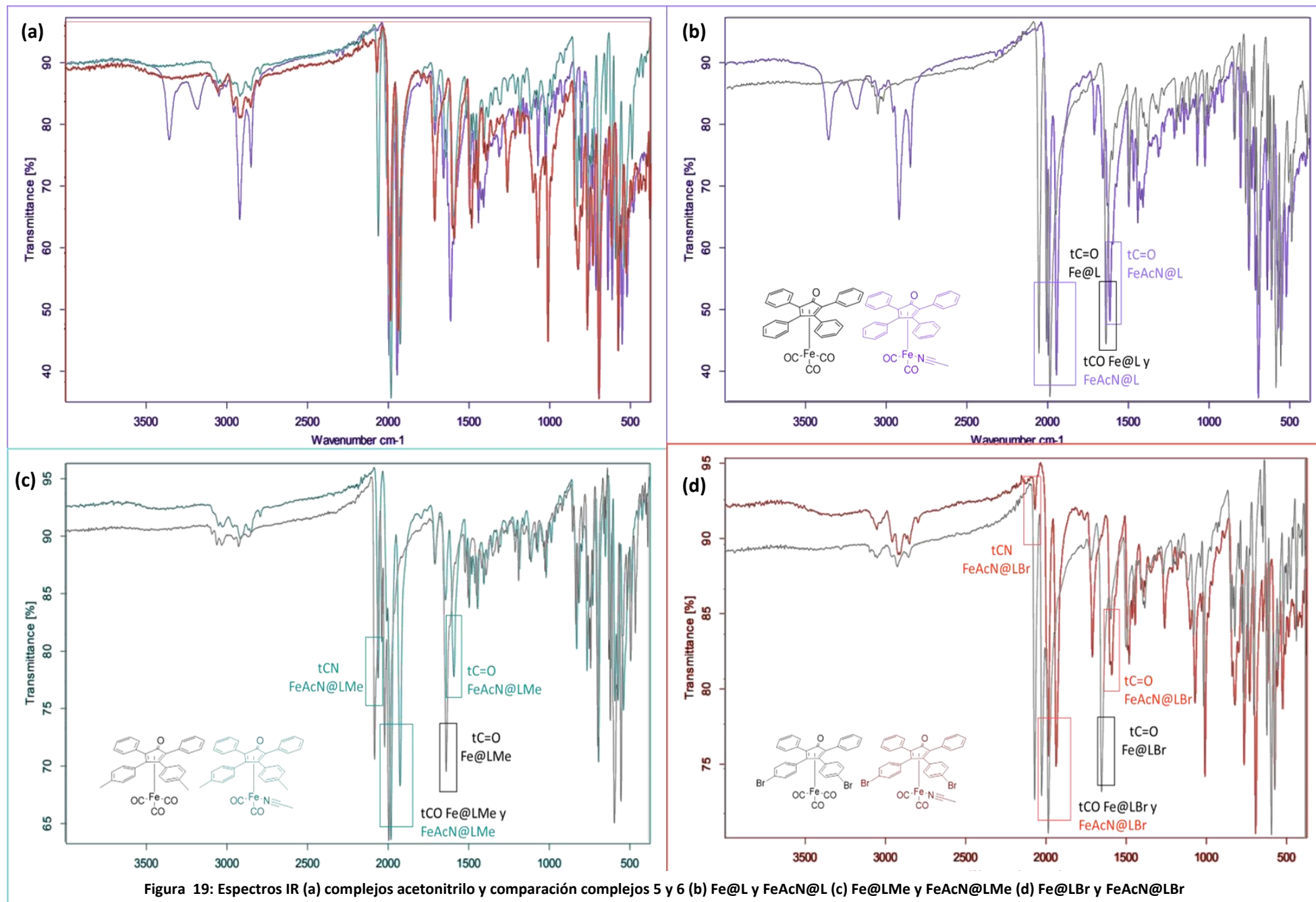


Figura 19: Espectros IR (a) complejos acetonitrilo y comparación complejos 5 y 6 (b)  $\text{Fe@L}$  y  $\text{FeAcN@L}$  (c)  $\text{Fe@LMe}$  y  $\text{FeAcN@LMe}$  (d)  $\text{Fe@LBr}$  y  $\text{FeAcN@LBr}$

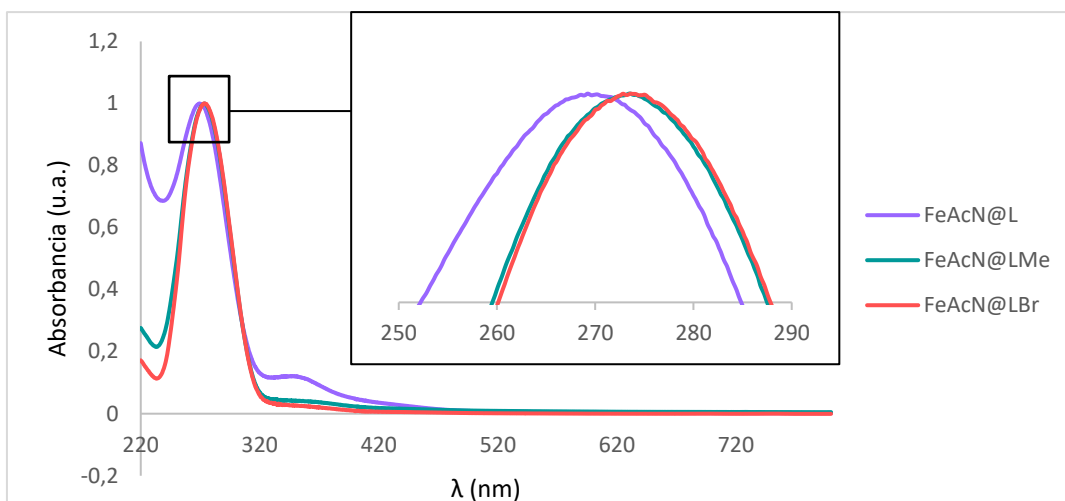


Figura 20: Espectros UV-Vis normalizados de los complejos FeAcN@L (morado), FeAcN@LMe (verde) y FeAcN@LBr (rojo)

Igualmente, en los complejos con acetonitrilo los espectros UV-Vis (Figura 20) han mostrado una diferencia entre el complejo **FeAcN@L** y los complejos **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr** (que muestran el mismo valor de absorbancia máxima). En la siguiente Tabla 7 se recogen los valores de absorbancia máxima que muestran los tres ligandos y los seis complejos:

Tabla 7:  $\lambda_{\max}$  de absorción UV-Vis de los ligandos y complejos sintetizados

Ligando	$\lambda_{\max}$ (nm)	Complejo tricarbonilo	$\lambda_{\max}$ (nm)	Complejo acetonitrilo	$\lambda_{\max}$ (nm)
<b>L</b>	272	<b>Fe@L</b>	273	<b>FeAcN@L</b>	270
<b>LMe</b>	272	<b>Fe@LMe</b>	273	<b>FeAcN@LMe</b>	274
<b>LBr</b>	274	<b>Fe@LBr</b>	273	<b>FeAcN@LBr</b>	274

Comparando el primer complejo (**FeAcN@L**) con su correspondiente ligando (**L**) muestra un efecto hipsocrómico (ya que la absorbancia máxima disminuye en 2 nm), pero comparándolo con el correspondiente complejo de hierro tricarbonilo (**Fe@L**) sufre un efecto batocrómico (la  $\lambda_{\max}$  aumenta un 1 nm). El segundo complejo (**FeAcN@LMe**), muestra un efecto batocrómico en cuanto al ligando libre y al complejo tricarbonilo. Mientras que el último complejo (**FeAcN@LBr**), muestra un efecto batocrómico en cuanto al complejo tricarbonilo. Dando como resultado la misma absorbancia máxima que el ligando libre. La segunda banda de entre 320-420 nm que muestran los tres complejos de acetonitrilo, se ha atribuido a las impurezas de ligando que también se ven en las demás técnicas de caracterización. Puesto que en los ligandos (tal como se ve en la Figura 13) también muestran una pequeña banda en esta zona.



Tabla 8: Cantidad de catalizador empleado y parámetros de la eficiencia de la catálisis resultante con cada uno de ellos, tanto en atmósfera inerte como oxidante (aire).

Catalizador	Cantidad	Atmósfera inerte			Aire		
	0,005 mmol	Conversión	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Conversión	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
5a	2,62 mg	95,8 ± 1,2 %	47,9	2,0	<1 %	-	-
5b	2,76 mg	95,0 ± 1,6 %	45,4	1,9	<1 %	-	-
5c	3,41 mg	93,2 ± 1,4 %	46,6	1,9	<1 %	-	-
6a	2,69 mg	78,8 ± 5,0 %	39,4	1,6	3 %	1,5	0,063
6b	2,83 mg	92,1 ± 4,2 %	46,1	1,9	2 %	1,0	0,042
6c	3,48 mg	82,6 ± 1,6 %	41,3	1,7	<1 %	-	-

A parte de las conversiones, el TON y el TOF son valores característicos de cada catalizador (que se muestran en la Tabla 8). El TON (Turnover Number) muestra cuantos ciclos puede hacer un catalizador antes de desactivarse, y el TOF (Turnover Frequency) muestra cuantos moles de A convierte en B un mol de catalizador por unidad de tiempo (segundos, minutos u horas). Los valores de TON y TOF son bajos debido a las condiciones en las que se han realizado las catálisis. Al usar un 2 % de catalizador, el TON máximo es de un valor de 50 y al realizar las catálisis durante 24 horas, el valor de TOF es muy bajo. Sería necesario realizar experimentos cinéticos para determinar cuál es el TOF ideal, haciendo un seguimiento de la catálisis a diferentes tiempos y con cantidades más pequeñas de catalizador para determinar el TON máximo.

Para el cálculo de estas conversiones, se analizó el espectro <sup>1</sup>H-RMN del crudo de la columna realizada en las pipetas pasteur. En este crudo se encontraban tanto la acetofenona como el 2-feniletanol. Se integraron las señales de los metilos de los dos compuestos (tal como se muestra en la Figura 22); en el caso del metilo de la acetofenona (Me<sub>CO</sub>) el singlete de 2,40-2,50 ppm y en el caso de 2-feniletanol (Me<sub>OH</sub>) el doblete de 1,30-1,40 ppm. Tomando como referencia el metilo de la acetofenona (integrando el pico por 1H), se calculó la conversión que obtuvo la catálisis para cada caso, con la siguiente fórmula (1):

$$\% = \frac{\delta_{MeOH}}{\delta_{MeCO} + \delta_{MeOH}} \quad (1)$$

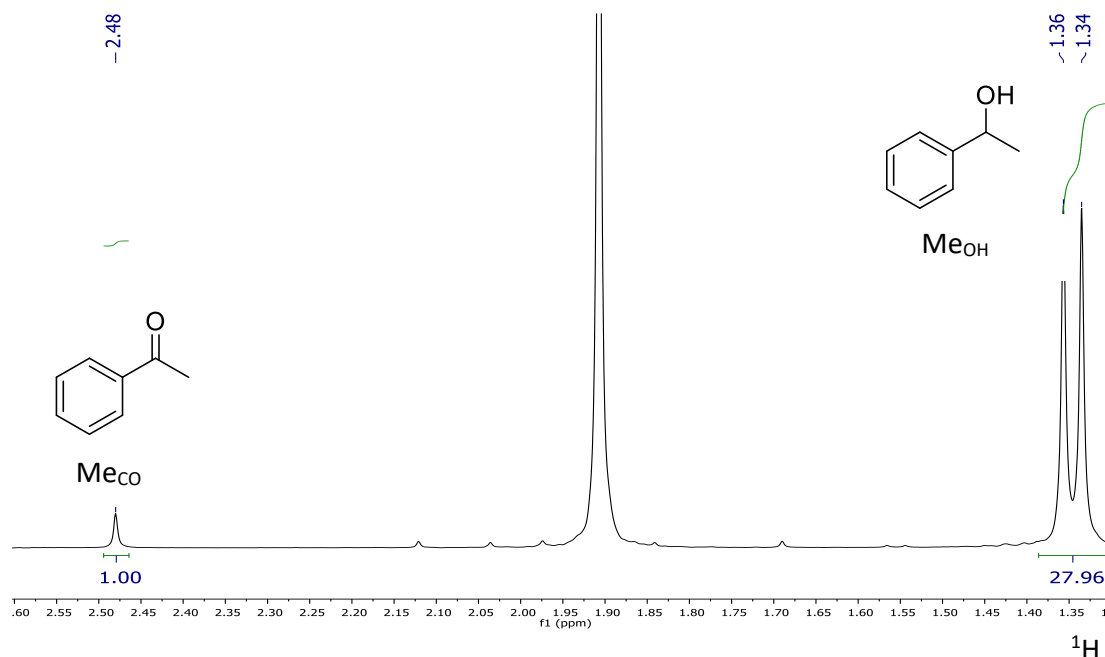


Figura 22: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN tipo del crudo de reacción de la catálisis de reducción de acetofenona

Analizando las conversiones recogidas en la Tabla 8, se aprecia una diferencia significativa entre las conversiones comparando atmósfera inerte y aire: mientras que en atmósfera inerte las conversiones en todos los compuestos son por encima del 80 %, las del aire no suben del 3 %.

Comparando las diferentes conversiones que se han conseguido en atmósfera inerte, los tres sustituyentes en para de los fenilos distales (H, Me y Br), tienen poco efecto. Si se puede observar, sin embargo, una pequeña diferencia (máximo 2,6 %) entre los complejos **5**, en los que las conversiones bajan en el siguiente orden según los sustituyentes:  $\text{H} > \text{Me} > \text{Br}$ .

En los complejos **FeAcN@L**, **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr**, en cambio, el orden cambia de la siguiente manera:  $\text{Me} > \text{Br} > \text{H}$ .

Por otro lado, analizando la diferencia de conversión entre los compuestos de tricarbonilo de hierro y los complejos producto de la sustitución de un acetonitrilo, se puede ver en la Tabla 8 que en atmósfera inerte las conversiones bajan en los compuestos **6**: para **FeAcN@L** baja en un 17,0 %, para **FeAcN@LMe** en un 2,9 % y para **FeAcN@LBr** en un 10,6 %. Esto posiblemente sea a causa de las diferencias de pureza que se observan, sobre todo, pequeñas cantidades de areno libre que presentan los compuestos **6**.

Sin embargo, en las catálisis al aire las conversiones han sido muy inferiores. La reacción se paró para todos los compuestos de tricarbonilo de hierro, probablemente por la degradación de los complejos o por envenenamiento por oxígeno en la reacción de reducción. Aunque las

conversiones en los compuestos de acetonitrilo al aire sigan siendo mucho más inferiores que las de las catálisis en atmósfera inerte, hay pequeños cambios observables. Sin embargo, las conversiones obtenidas para los compuestos **6** no fueron satisfactorias. Se esperaba una conversión mayor, ya que los compuestos con acetonitrilo deberían ser más estables al aire.

Para ver si los compuestos son estables al aire se hizo una comparación de los complejos tricarbonilos (**Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**) y los de acetonitrilo (**FeAcN@L**, **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr**) mediante  $^1\text{H}$ -RMN: comparando un espectro hecho a tiempo 0 y otro a las 24 horas (ver Figuras 23, 24 y 25).

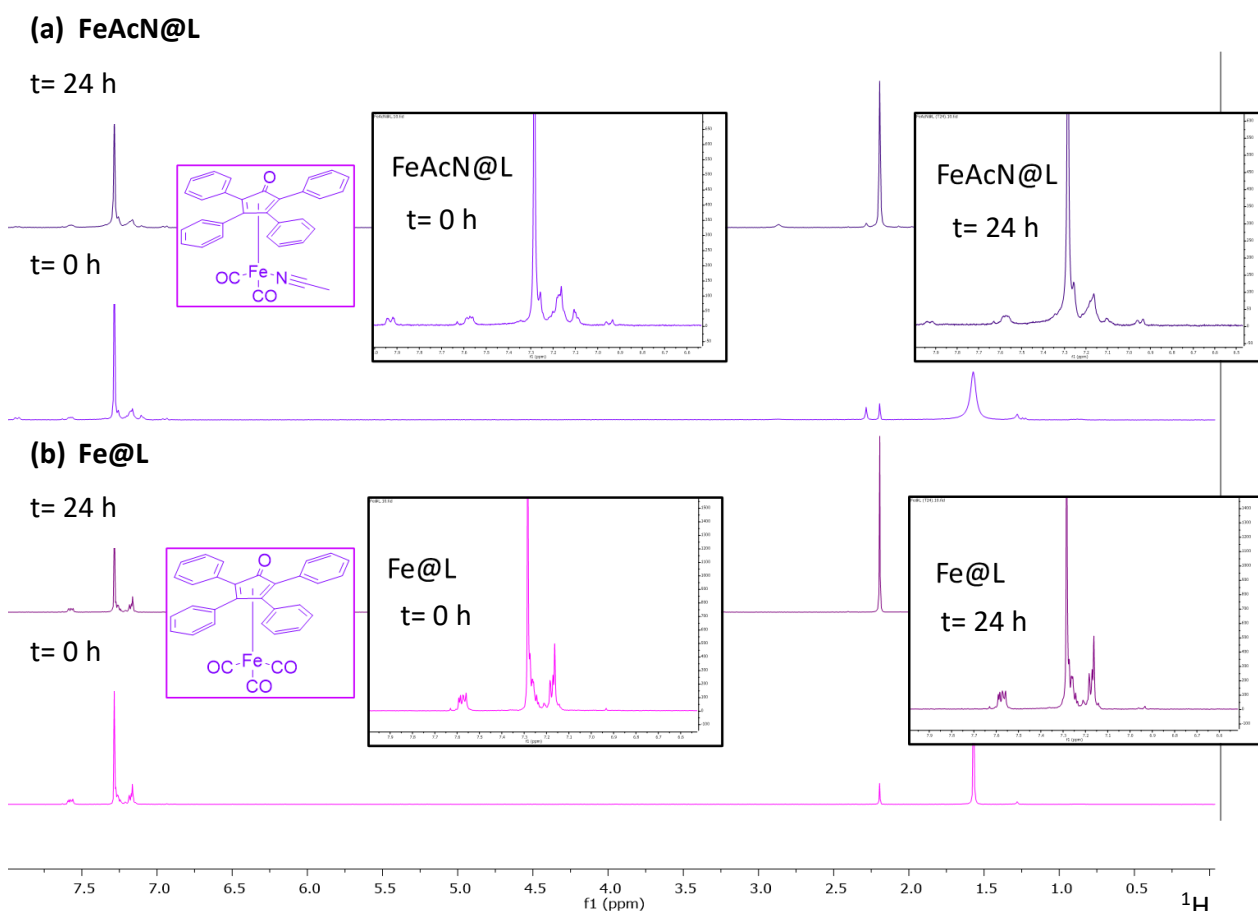
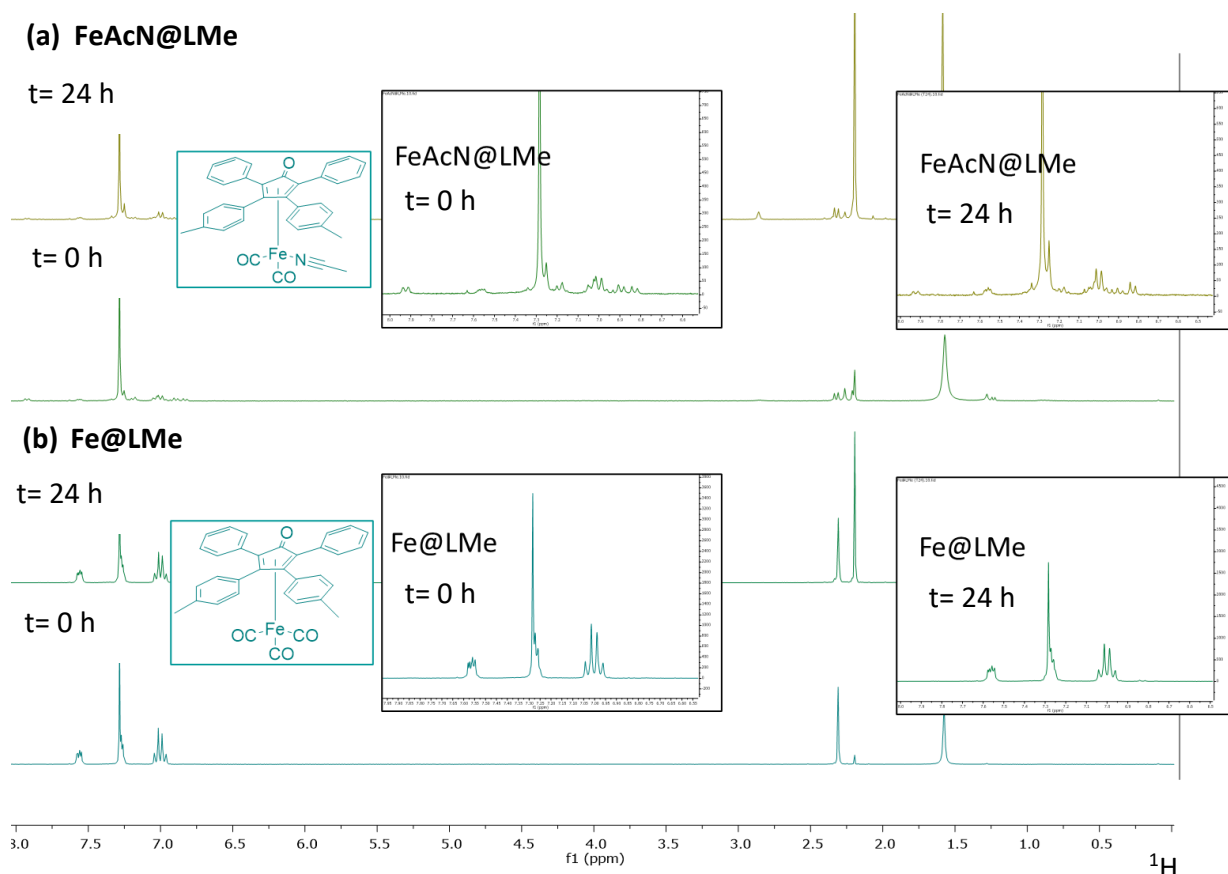


Figura 23: Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **Fe@L** (a) y **FeAcN@L** (b) a t=0 h (abajo) y t=24 h (arriba), empleados para determinar la estabilidad relativa de los mismos al aire

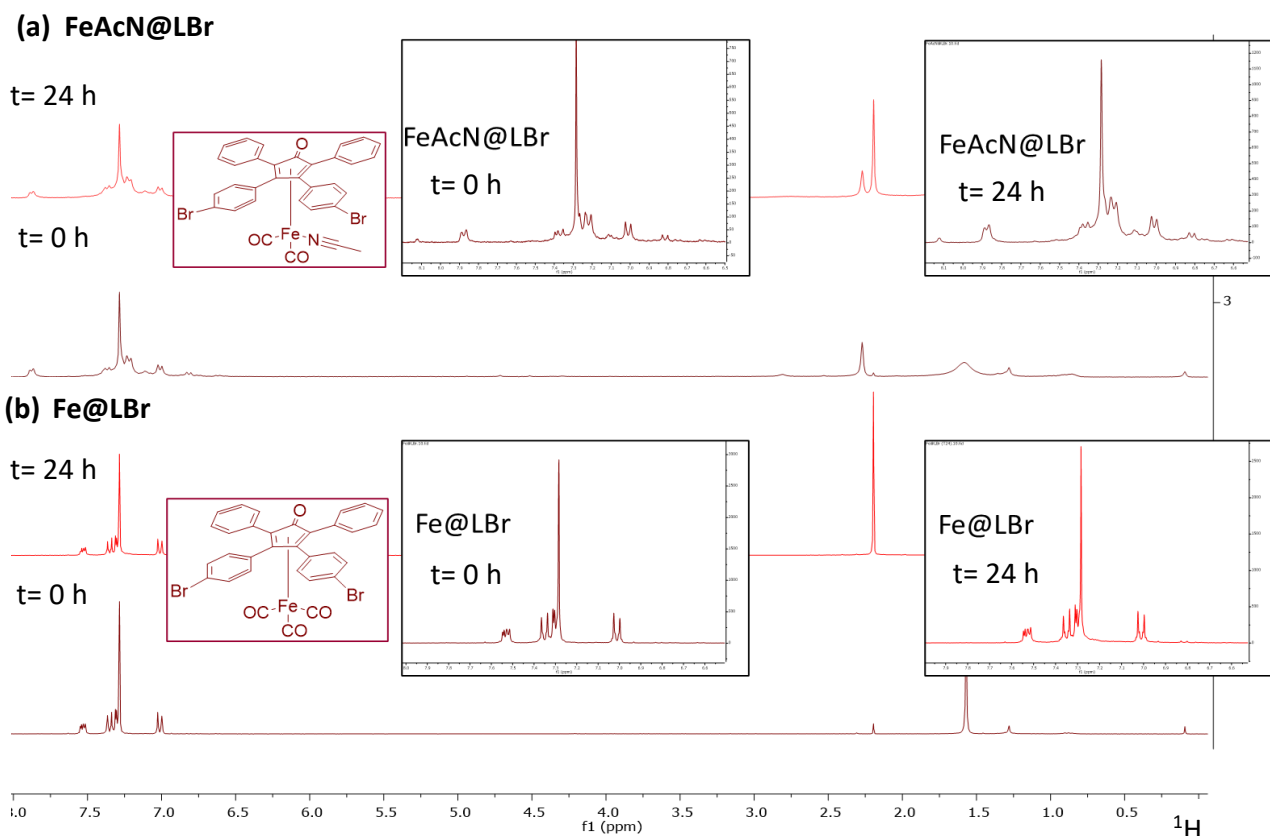
Lo primero que se aprecia en la Figura 23 es que tanto el complejo **Fe@L** (Figura 23a), como el complejo **FeAcN@L** (Figura 23b) muestran un  $^1\text{H}$ -RMN muy parecido a tiempo 0 y a las 24 horas. Aunque sí que se ve una diferencia en los espectros del complejo con acetonitrilos a las 24 horas: los picos se ensanchan un poco. Se puede observar esto mismo también para los demás complejos (ver Figuras 24 y 25).

Esto parece indicar que los compuestos son estables al aire, y que por lo tanto su degradación no es la causante de las conversiones tan bajas que han mostrado en las reacciones de catálisis. Esto quizás se podría intentar mejorar aumentando la capacidad del donador de H del sistema (cambiando el isopropanol por formiato o NADH, por ejemplo).



**Figura 24:** Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos Fe@LMe (a) y FeAcN@LMe (b) a t=0 h (abajo) y t=24 h (arriba), empleados para determinar la estabilidad relativa de los mismos al aire





**Figura 25: Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos Fe@LBr (a) y FeAcN@LBr (b) a  $t=0$  h (abajo) y  $t=24$  h (arriba), empleados para determinar la estabilidad relativa de los mismos al aire**

Al demostrar que los 6 compuestos son estables al aire, no haría falta realizar la sustitución de acetonitrilos. Los compuestos 5 son estables al aire al menos 24 horas, así que para mejorar las conversiones (tal como se ha comentado anteriormente) se tendría que mejorar el donador de hidrógenos para contrarrestar la presencia de oxígeno al hierro y que los complejos puedan realizar la transferencia de hidrógenos.

## 5. CONCLUSIONES

La síntesis de los dos ligandos sustituidos (**LMe**, 3,4-Bis(4-metilfenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona y **LBr**, 3,4-Bis(4-bromofenil)-2,5-difenilciclopenta-2,4-dien-1-ona) ha resultado ser óptima y los ligandos se han podido comparar con el comercial (**L**, 2,3,4,5-Tetrafenilciclopenta-2,4-dien-1-ona). Por otro lado, la reacción de coordinación de los tres ligandos se optimizó hasta conseguir los tres complejos organometálicos puros de hierro tricarbonilo (**Fe@L**, **Fe@LMe** y **Fe@LBr**). Estos se utilizaron para la posterior sustitución de un carbonilo por un acetonitrilo, dando lugar a la síntesis de tres complejos nuevos (**FeAcN@L**, **FeAcN@LMe** y **FeAcN@LBr**). Los tres ligandos y los seis complejos han sido caracterizados por técnicas de resonancia magnética nuclear y por espectroscopía de UV-Vis e infrarrojo, para poder así determinar su pureza y composición. Los dos ligandos sintetizados y los tres complejos de hierro tricarbonilo se purificaron con éxito. En cambio, la caracterización de los complejos de acetonitrilo mostró que no se consiguieron purificar.

La caracterización funcional a través de catálisis de reducción de cetonas a alcoholes determinó que los seis complejos eran activos para la HT en solución orgánica y atmósfera inerte, dando como resultado conversiones por encima del 93 % en el caso de los catalizadores de tricarbonilo de hierro (**5**) y por encima del 78 % en el caso de los de acetonitrilo (**6**). En cambio, en la catálisis en atmósfera oxidante (aire), los complejos **5** no han mostrado ser activos y de los complejos **6** solo **FeAcN@L** y **FeAcN@LMe** han mostrado cierta conversión catalítica (TON>1).

Por último, se ha demostrado que los bromos y el hierro no alteran la capacidad de realizar la HT en medio no fisiológico (orgánico e inerte). Aun así, para poder determinar si los catalizadores sintetizados son una futura opción para fármacos contra la hiperglucemia e hipercolesterolemia, faltan futuras investigaciones para mejorar la catálisis en aire (probando diferentes donadores de H tal y como se ha comentado anteriormente), mejorar los valores de TON y TOF con diferentes cantidades de catalizador y analizar la catálisis en medio acuoso.

## 5.CONCLUSIONS

The synthesis of the two substituted ligands (**LMe**, 3,4-Bis(4-methylphenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one and **LBr**, 3,4-Bis(4-bromophenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one) have proved to be optimal and could be compared with the commercial ligand (**L**, 2,3,4,5-Tetraphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one). On the other hand, the coordination reaction of the three ligands was optimized until the three pure organometallic tricarbonyl iron complexes (**Fe@L**, **Fe@LMe** and **Fe@LBr**) were obtained. These complexes were used for the substitution of a carbonyl by an acetonitrile, resulting in the synthesis of three new complexes (**FeAcN@L**, **FeAcN@LMe** and **FeAcN@LBr**). The three ligands and the six complexes have been characterized by nuclear magnetic resonance techniques and by ultraviolet and infrared spectroscopy to determine their purity. The two ligands synthesized and the three tricarbonyl iron complexes were successfully purified. In contrast, characterization of the acetonitrile complexes showed that they failed to purify.

Functional characterization through catalysis of ketone reduction to alcohols, determined that the six complexes were active for HT in organic solution and in inert medium, resulting in conversions above 93 % in the case of iron tricarbonyl catalysts (**5**) and above 78 % in the case of acetonitrile catalysts (**6**). However, in the catalysis in non-inert medium, complexes **5** have not been shown to be active and of complexes **6** only **FeAcN@L** and **FeAcN@LMe** have shown catalytic conversion (TON>1).

Finally, it has been demonstrated that bromo and iron do not alter the ability to perform HT in non-natural (organic and inert) media. Even so, to determine whether the synthesized catalysts are a future option for drugs against hyperglycemia and hypercholesterolemia, future research are needed to improve catalysis in air (by testing different H donors as discussed above), to improve TON and TOF values with different amounts of catalyst and to analyse catalysis in aqueous media.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Crespo Vicente, M. QUÍMICA ORGANOMETÁLICA, Ph.D. Thesis Universitat Barcelona **2023**.
- (2) James, C. C.; de Bruin, B.; Reek, J. Transition Metal Catalysis in Living Cells: Progress, Challenges, and Novel Supramolecular Solutions. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**. <https://doi.org/10.1002/anie.202306645>.
- (3) Duarte, G.; Lees, F.; Simovic, D.; Soto, L.; Tambasco, V.; Vale, L. Rol Del Citocromo C y Los Lípidos En La Apoptosis, Ph.D. Thesis Centro de Investigaciones Biomédicas (CEINBIO) y Universidad de la República, Montevideo, **2018**.
- (4) Contreras, R.; Urbina-Gutiérrez, J.; Nelsol-Aranguren, J. Compuestos Organometálicos y Su Potencial Terapéutico En El Tratamiento Del Cáncer. Una Breve Revisión. *NOVASINERGIA REVISTA DIGITAL DE CIENCIA, INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA* **2018**, 1 (1), 14–22. <https://doi.org/10.37135/unach.ns.001.01.02>.
- (5) Madec, H.; Figueiredo, F.; Cariou, K.; Roland, S.; Sollogoub, M.; Gasser, G. Metal Complexes for Catalytic and Photocatalytic Reactions in Living Cells and Organisms. *Chemical Science*. Royal Society of Chemistry **2022**, pp 409–442. <https://doi.org/10.1039/d2sc05672k>.
- (6) Pei Ling Ang, E. Transfer Hydrogenation: Employing a Simple, in Situ Prepared Catalytic System, Ph.D. Thesis King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, **2017**.
- (7) Banerjee, S.; Sadler, P. J. Transfer Hydrogenation Catalysis in Cells. *RSC Chemical Biology*. Royal Society of Chemistry **2021**, pp 12–29. <https://doi.org/10.1039/d0cb00150c>.
- (8) Nakagawa, Y.; Tamura, M.; Tomishige, K. Perspective on Catalyst Development for Glycerol Reduction to C3 Chemicals with Molecular Hydrogen. *Research on Chemical Intermediates*. Springer Netherlands **2018**, pp 3879–3903. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3481-2>.
- (9) Sasson, Y.; Blum, J. *Homogeneous Catalytic Transfer-Hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compound by DICHLOROTRIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)RUTHENIUM (II)*; **1971**; Vol. 24.
- (10) Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. Mechanisms of the H<sub>2</sub>-Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Polar Bonds Catalyzed by Ruthenium Hydride Complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. **2004**, pp 2201–2237. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.04.007>.
- (11) Wu, X.; Xiao, J. Aqueous-Phase Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones - A Greener Approach to Chiral Alcohols. *Chemical Communications*. Royal Society of Chemistry **2007**, pp 2449–2466. <https://doi.org/10.1039/b618340a>.
- (12) Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J. Discovery, Applications, and Catalytic Mechanisms of Shvos Catalyst. *Chem Rev* **2010**, 110 (4), 2294–2312. <https://doi.org/10.1021/cr9003133>.
- (13) Tech, V.; Bernier, C. M.; Merola, J. S. Design of Iridium N-Heterocyclic Carbene Amino Acid Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. **2021**. <https://doi.org/10.20944/preprints202104.0677.v1>.
- (14) Chowdhury, R. L.; Backvall, J.-E. *Efficient Ruthenium-Catalysed Transfer Hydrogenation of Ketones by Propan-2-01*; **1991**.
- (15) Sues, P. E.; Demmans, K. Z.; Morris, R. H. Rational Development of Iron Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Dalton Transactions*. Royal Society of Chemistry **2014**, pp 7650–7667. <https://doi.org/10.1039/c4dt00612g>.
- (16) Soldevila-Barreda, J. J.; Metzler-Nolte, N. Intracellular Catalysis with Selected Metal Complexes and Metallic Nanoparticles: Advances toward the Development of Catalytic Metallodrugs. *Chemical Reviews*. American Chemical Society **2019**, pp 829–869. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00493>.

- (17) Steckhan, E.; Herrmann, S.; Ruppert, R.; Thommes, J.; Wandrey, C. Continuous Generation of NADH from NAD<sup>+</sup> and Formate Using a Homogeneous Catalyst with Enhanced Molecular Weight in a Membrane Reactor. *Angewandte Chemie - International Edition* **1990**, *29* (4), 388–390.
- (18) Wang, D.; Astruc, D. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. *Chemical Reviews*. American Chemical Society **2015**, pp 6621–6686. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00203>.
- (19) Soldevila-Barreda, J. J.; Habtemariam, A.; Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J. Half-Sandwich Rhodium(III) Transfer Hydrogenation Catalysts: Reduction of NAD<sup>+</sup> and Pyruvate, and Antiproliferative Activity. *J Inorg Biochem* **2015**, *153*, 322–333. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.10.008>.
- (20) Delvin, T. M. *Bioquímica: Libro de Texto Con Aplicaciones Clínicas*; Editorial Reverté, Ed.; Barcelona, **1986**; Vol. 1.
- (21) Hatting, M.; Tavares, C. D. J.; Sharabi, K.; Rines, A. K.; Puigserver, P. Insulin Regulation of Gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc. **2018**, pp 21–35. <https://doi.org/10.1111/nyas.13435>.
- (22) Laffel, L. Ketone Bodies: A Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **1999**, *15*, 412–426.
- (23) Coverdale, J. P. C.; Romero-Canelón, I.; Sanchez-Cano, C.; Clarkson, G. J.; Habtemariam, A.; Wills, M.; Sadler, P. J. Asymmetric Transfer Hydrogenation by Synthetic Catalysts in Cancer Cells. *Nat Chem* **2018**, *10* (3), 347–354. <https://doi.org/10.1038/nchem.2918>.
- (24) Bolitho, E. M.; Coverdale, J. P. C.; Bridgewater, H. E.; Clarkson, G. J.; Quinn, P. D.; Sanchez-Cano, C.; Sadler, P. J. Tracking Reactions of Asymmetric Organo-Osmium Transfer Hydrogenation Catalysts in Cancer Cells. *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60* (12), 6462–6472. <https://doi.org/10.1002/anie.202016456>.
- (25) Casey, C. P.; Guan, H. An Efficient and Chemoselective Iron Catalyst for the Hydrogenation of Ketones. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (18), 5816–5817. <https://doi.org/10.1021/ja071159f>.
- (26) Gimferrer, M.; Joly, N.; Escayola, S.; Viñas, E.; Gaillard, S.; Solà, M.; Renaud, J. L.; Salvador, P.; Poater, A. Knölker Iron Catalysts for Hydrogenation Revisited: A Nonspectator Solvent and Fine-Tuning. *Organometallics* **2022**. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.2c00099>.
- (27) Plank, T. N.; Drake, J. L.; Kim, D. K.; Funk, T. W. Air-Stable, Nitrile-Ligated (Cyclopentadienone)Iron Dicarbonyl Compounds as Transfer Reduction and Oxidation Catalysts. *Adv Synth Catal* **2012**, *354* (4), 597–601. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100896>.
- (28) Cesari, C.; Sambri, L.; Zacchini, S.; Zanotti, V.; Mazzoni, R. Microwave-Assisted Synthesis of Functionalized Shvo-Type Complexes. *Organometallics* **2014**, *33* (11), 2814–2819. <https://doi.org/10.1021/om500335m>.
- (29) Adamski, M.; Skalski, T. J. G.; Britton, B.; Peckham, T. J.; Metzler, L.; Holdcroft, S. *Supporting Information Highly Stable, Low Gas Crossover, Proton-Conducting Phenylated Polyphenylenes*.
- (30) Ren, H.; Li, J.; Zhang, T.; Wang, R.; Gao, Z.; Liu, D. Synthesis and Properties of Novel Perylenebisimide-Cored Dendrimers. *Dyes and Pigments* **2011**, *91* (3), 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2011.04.008>.
- (31) Marjani, K.; Mousavi, M.; Arazi, O.; Ashouri, A.; Bourghani, S.; Rajabi, M. Synthesis of Some Cyclopentenones and Crystal Structure of 4-Hydroxy-3,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-5,5-Dimethyl-2-Cyclopenten-1-One. *Monatsh Chem* **2009**, *140* (11), 1331–1336. <https://doi.org/10.1007/s00706-009-0177-8>.

- (32) Gillani, S. S.; Mehboob, T.; Attique, I.; Chaudhry, M. A Facile Synthesis of Derivatives of Tetraphenylcyclopentadienone and a Linear Polymer. *Polymer Science - Series A* **2021**, *63* (6), 672–678. <https://doi.org/10.1134/S0965545X21350042>.
- (33) Funk, T. W.; Mahoney, A. R.; Sponenburg, R. A.; Zimmerman, K. P.; Kim, D. K.; Harrison, E. E. Synthesis and Catalytic Activity of (3,4-Diphenylcyclopentadienone)Iron Tricarbonyl Compounds in Transfer Hydrogenations and Dehydrogenations. *Organometallics* **2018**, *37* (7), 1133–1140. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00037>.
- (34) Johnson, T. C.; Clarkson, G. J.; Wills, M. (Cyclopentadienone)Iron Shvo Complexes: Synthesis and Applications to Hydrogen Transfer Reactions. *Organometallics* **2011**, *30* (7), 1859–1868. <https://doi.org/10.1021/om101101r>.
- (35) Akter, M.; Anbarasan, P. (Cyclopentadienone)Iron Complexes: Synthesis, Mechanism and Applications in Organic Synthesis. *Chemistry - An Asian Journal*. John Wiley and Sons Ltd **2021**, pp 1703–1724. <https://doi.org/10.1002/asia.202100400>.
- (36) Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J. F.; Renaud, J. L. Bifunctional (Cyclopentadienone)Iron-Tricarbonyl Complexes: Synthesis, Computational Studies and Application in Reductive Amination. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19* (52), 17881–17890. <https://doi.org/10.1002/chem.201302432>.

## ANEXOS

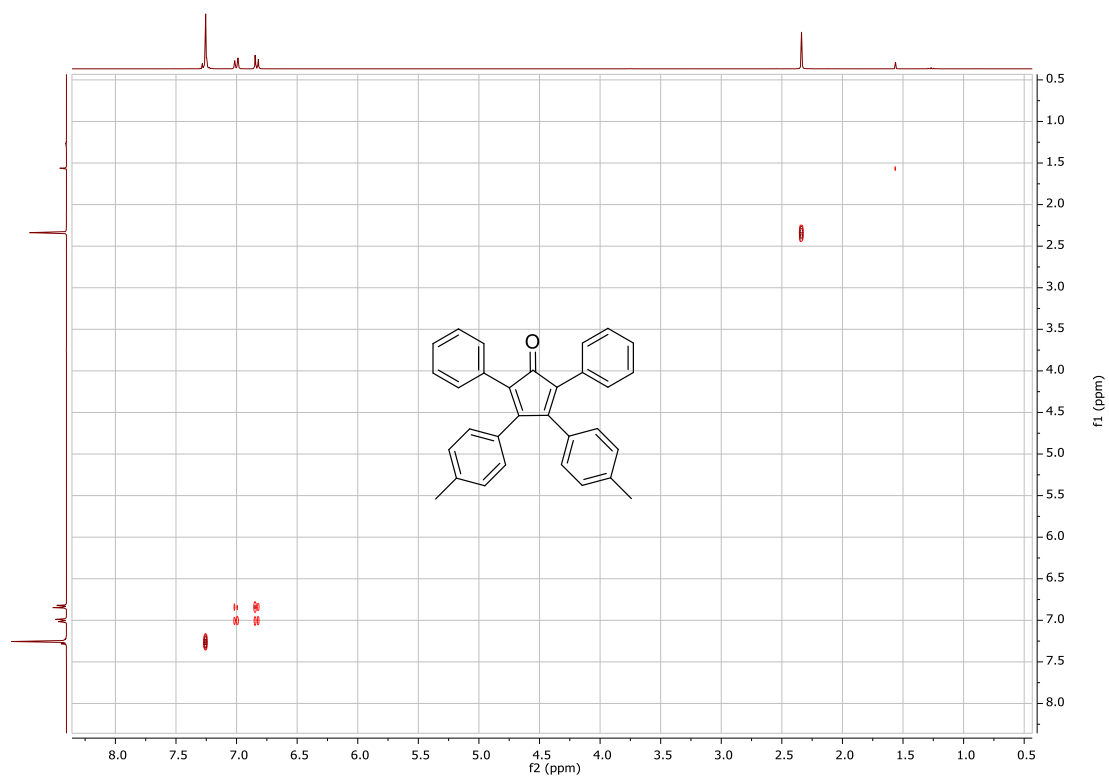


Figura 26: Espectro 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-RMN del ligando LMe

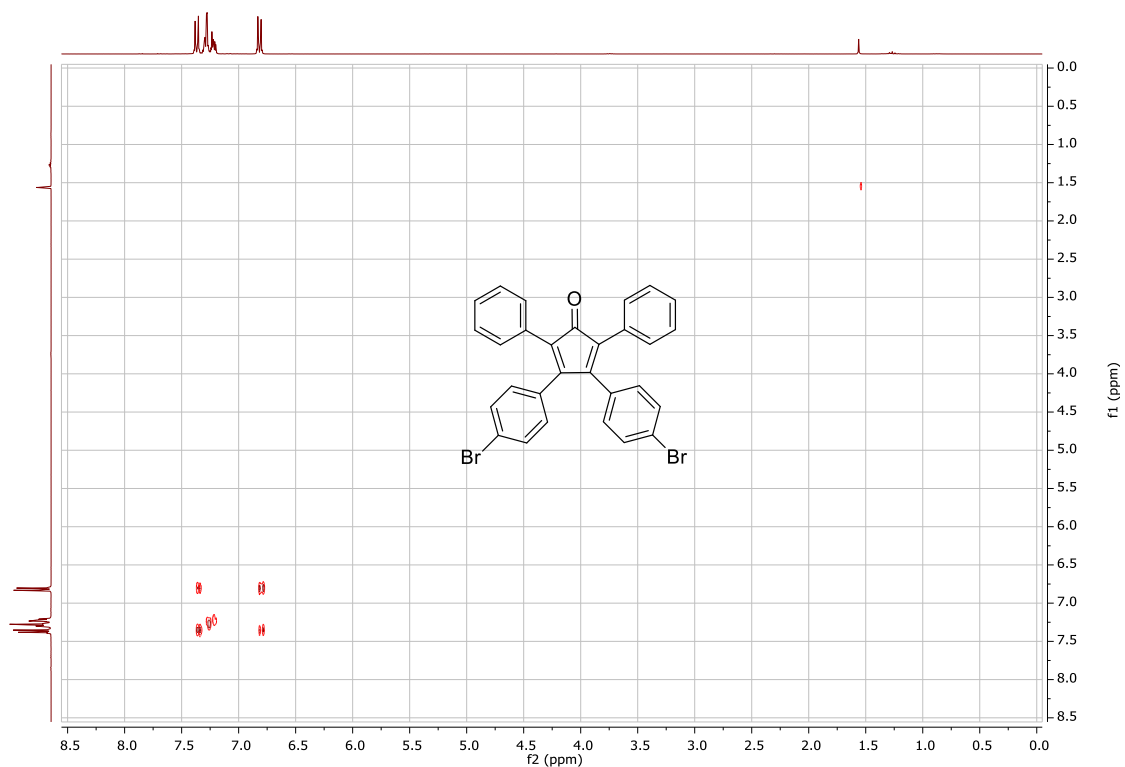


Figura 27: Espectro 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-RMN del ligando LBr

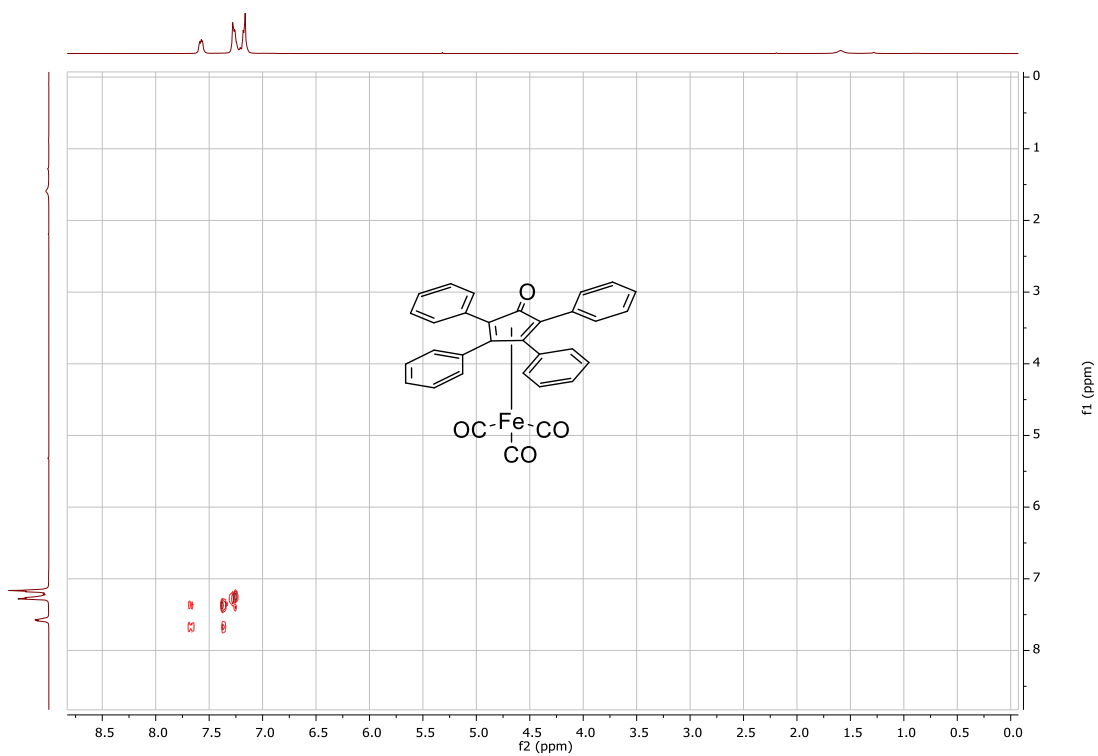


Figura 28: Espectro 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-RMN del complejo Fe@L

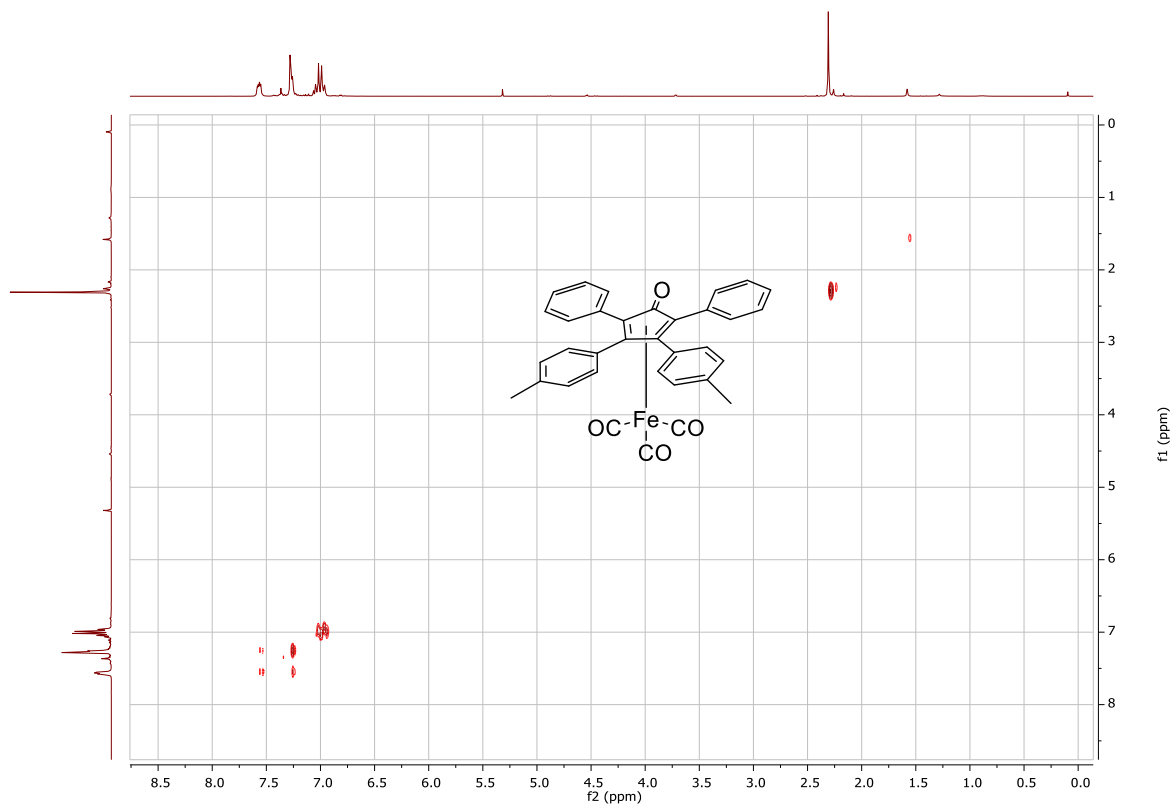


Figura 29: Espectro 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-RMN del complejo Fe@LMe



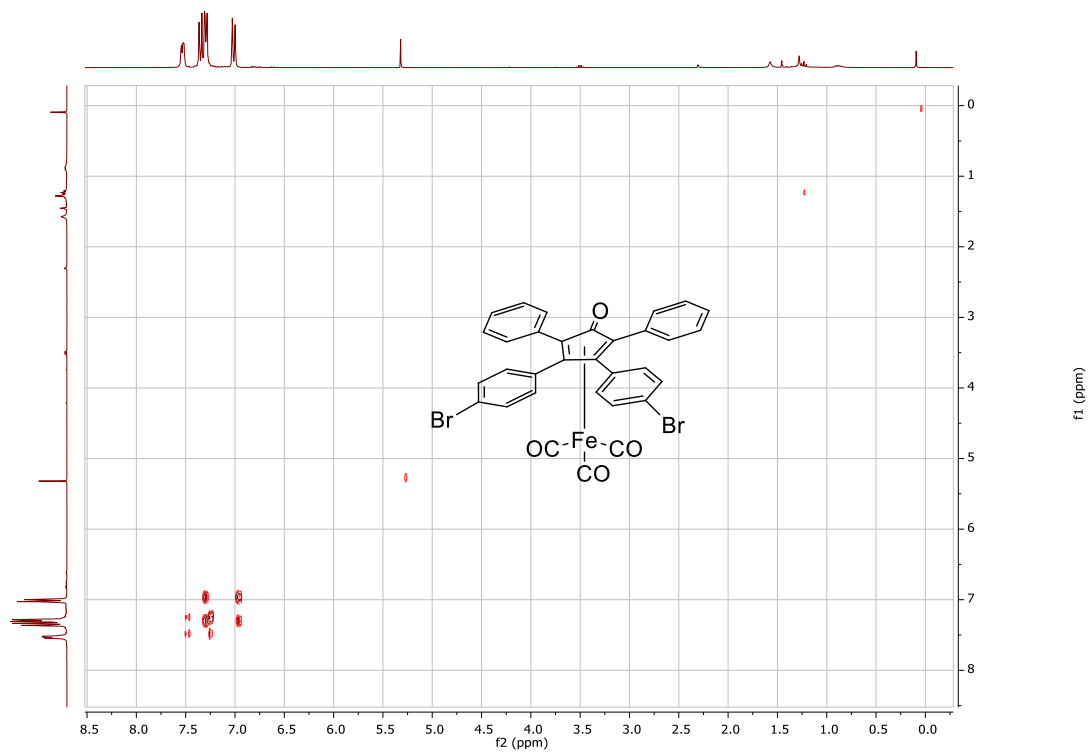


Figura 30: Espectro 2D 1H-1H-COSY-RMN del complejo Fe@LBr