

Ligandos tipo salen en química de coordinación. Una breve revisión

Salen's ligands in coordination chemistry. A short review

Contreras, Ricardo Rafael^{1*}; Rojas Pérez, Yeraldith²

¹Laboratorio de Organometálicos. Departamento de Química.
Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.
Mérida 5101, Venezuela

²Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, INQUIMAE,
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
Universidad de Buenos Aires, Argentina
*ricardo@ula.ve

Resumen

Ochenta y cinco años después de la publicación de los primeros complejos con el ligando salen (*N,N'*-bis(salicilideno)etilendiamina), este sigue ocupando un papel preponderante en la química de coordinación. Esto es especialmente cierto, considerando la posibilidad de realizar modificaciones estructurales, así como las múltiples formas de coordinación. La investigación se ha orientado al desarrollo de compuestos diseñados para cumplir aplicaciones específicas, especialmente en el área de la catálisis homogénea y asimétrica. Mediante esta breve revisión, fue posible comprobar que la relevancia de estos compuestos se ha mantenido en el tiempo. Así mismo, en las últimas décadas se han reportado importantes aplicaciones catalíticas, en el área de la nanoquímica, y en la bioinorgánica. Por esta razón, se puede afirmar que la importancia del ligando salen seguirá vigente en el tiempo, pues quedan muchos aspectos por explorar. Se vislumbran nuevas reacciones catalíticas y el diseño de nuevos fármacos, o el estudio de la interacción metalosalen/ADN, con lo cual se abren muchas posibilidades y, así mismo, el desarrollo de nuevos materiales, incluyendo MOFs, apunta a una mayor interrelación con la nanotecnología. No hay duda de que en el futuro se observarán nuevos avances, así como novedosas y emocionantes aplicaciones de este tipo de compuestos de coordinación.

Palabras clave: Salen; metalosalen; ligando; quelato; metal de transición, complejometálico.

Abstract

Eighty-five years after the publication of the first complexes with Salen ligand (*N,N'*-bis(salicylicide)ethylenediamine), occupies a prominent position in coordination chemistry. This is especially true, taking into account the possibility of making structural modifications, as well as the many possibilities of the ligand coordination. The research has focused on the development of compounds designed to meet specific applications, especially in the homogeneous and asymmetric catalysis area. Through this short review, it is possible to verify that the relevance of these compounds has been maintained over time. Additionally, in recent decades important catalytic applications have been reported, as well as in nano chemistry and bioinorganic field. Consequently, it is possible to affirm the permanence in time of the Salenligand and reaffirmed its very great importance, because there are many aspects to be explored. New catalytic reactions and the design of new drugs, or the study of the metallosalens/DNA interaction, opens many possibilities and, at the same time, the development of new materials, including MOFs, indicates a better interactions with nanotechnology. There is no doubt that in the future new advances will be observed, as well as new and exciting applications of this class of coordination compounds.

Keyword: Salen; Metallosalens; Ligand; Chelate; Transition metal, Metal complex.

1 Introducción

Con la denominación de “salen” se conoce al ligando *N,N'*-bis(salicilideno)etilendiamina, el cual posee una alta capacidad quelatante, basada en la presencia de dos tipos de átomos donadores, el nitrógeno y el oxígeno. Esta característica le confiere una amplia posibilidad a la hora de coordinar diversos metales de transición y formar compuestos “metalosalen”. Los primeros complejos del ligando *salen* (Pfeiffer y col., 1933), fueron descritos hace ochenta y cinco años por Paul[von] Pfeiffer (1875 - 1951), químico de origen alemán, quien obtuvo su doctorado (Ph.D.) en la Universidad de Zurich, bajo la dirección de Alfred Werner, investigando la química de coordinación de compuestos complejos de estaño (Oesper 1951). El trabajo de Pfeiffer sirvió de punto de partida para una interesante etapa de la historia de la química de coordinación, que ubicó a los compuestos tipo *salen* dentro del grupo de ligandos más utilizados, tomando en cuenta la facilidad de síntesis de este quelato tetradentado del tipo N_2O_2 (Campbell y col., 2001). Los ligandos *salen* se fueron popularizando con el tiempo y, por ejemplo, las propiedades de sus compuestos complejos se extienden en campos tan novedosos como la catálisis asimétrica (Baleizão y col., 2006), la activación de CO_2 (Artz y col., 2018) o la química inorgánica medicinal (Erxleben, 2018). Desde un punto de vista técnico y económico, el ligando *salen* tienen grandes ventajas, pues su síntesis consiste en la condensación del salicilaldehído (o un derivado) y la etilendiamina (u otra diamina) (Fig. 1), mediante catálisis ácida. Mediante esta reacción base de Schiff, es posible modificar la naturaleza del puente *N,N'*-alquílico, no sólo en el número de carbonos, sino en la naturaleza del esqueleto molecular utilizando, por ejemplo, la 1,2-fenilendiamina, lo cual genera el ligando *salophen*.

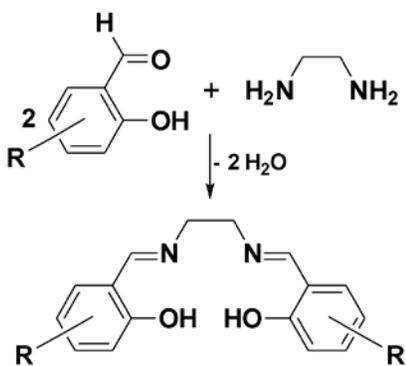


Fig. 1. Síntesis del ligando tipo *salen* (*H₂salen*) mediante una reacción de condensación, vía base de Schiff, entre la etilendiamina y el salicilaldehído.

Al momento de coordinar, los ligandos tipo *salen* pueden perder los protones de los oxígenos fenólicos y generar el sistema $[N_2O_2]^{2-}$, que le permite estabilizar muy bien cationes divalentes, en un ambiente plano-cuadrado,

con un entorno metálico $M(N_2O_2)$ y grupo puntual C_{2v} . No obstante, la posibilidad de aumentar el número de coordinación del centro metálico y alcanzar diversas simetrías, hasta llegar a la octaédrica, es inmediata. Por otro lado, una eventual modificación de la cadena *N,N'*-alquílica permite modificar el entorno metálico hacia un ambiente plano cuadrado distorsionado, hasta llegar a un pseudo-tetraédrico, lo cual le permite estabilizar metales de transición de diverso grupos o un mismo metal pero en diversos estados de oxidación. Aquí radica la versatilidad de los ligandos tipo *salen*, pues permiten pasearse por un número muy grande de geometrías según el tamaño y el estado de oxidación del metal de transición.

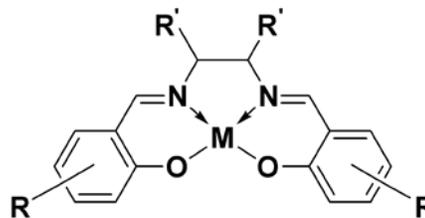


Fig. 2. Complejo de metal de transición tipo $M(II)(salen)$. Los grupos R pueden incorporar propiedades estéricas o electrónicas de interés significativo.

La química de coordinación de los ligandos *salen* no se restringen exclusivamente a los metales de transición, sino que se ocupa también de los elementos del grupo 13, especialmente Al, Ga e In (Atwood y col., 2001), así como los elementos lantánidos.

En el presente artículo, se expone una breve revisión sobre la importancia del ligando *salen*, los ligandos análogos y sus complejos de metales de transición, haciendo énfasis en aspectos estructurales y algunas de sus propiedades químicas, colocando en perspectiva ochenta y cinco años de aportes que la investigación de este tipo de compuestos han brindado a la química de coordinación y sus áreas afines.

2 Metodología

Este artículo desarrolla una investigación cualitativa-documental sobre los ligandos tipo *salen* y algunas de sus aplicaciones más destacadas en la química de coordinación, catálisis, bioinorgánica y otras áreas afines. Se utilizaron bases de datos reconocidas en el área de la química tales como: *Chemical Abstracts (SciFinder)*, *SCOPUS*, *Science Direct*, *Web of Science (ISI web)*, usando como entrada las siguientes palabras clave: *Salen*, *chelatinglig and*, *coordination chemistry*, *catalysis*, *transition metal*. Se empleó el rango de tiempo más amplio permitido por estas bases de datos, usando como punto de partida la publicación de Paul Pfeiffer y colaboradores.

3 Resultados y discusión

Aspectos generales del ligandosalen

El primer trabajo sistemático con el ligandosalen fue publicado por el grupo de Paul Pfeiffer, reportando una serie de complejos de metales de la primera serie de transición (Pfeiffer y col. 1933). A partir de ese momento, comienza a tomar importancia el ligandotetraedéntico y la esfera de coordinación tipo $[N_2O_2]^{2-}$ (Garnovskii y col, 1993), que ofrece la ventaja de estabilizar iones de metales de transición mediante el efecto quelato. El ligando *salen* (H_2salen), un sólido de color amarillo, producto de la condensación de la etilendiamina y el salicilaldehído, se puede obtener comercialmente con al menos un 98 % de pureza (número de referencia: (a) *Chemical Abstracts* (CAS): 94-93-9; (b) *Aldrich*: 23,607-1; (c) *Merck Index*: 12,8474; (d) *Strem*: 07-0540). Los análogos del ligando *salen*, el $H_2cysalen$ (derivado de la 1,2-ciclohexanodiamina) y el $H_2salphen$ (1,2-fenilendiamina), también se pueden obtener comercialmente, así como otros ligandos similares con sustituyentes alquílicos voluminosos, con haluros, o con centros quirales y algunos complejos $MX(salen)$, de cromo(III), manganeso(III), cobalto(II) y aluminio(III), los cuales poseen interés por sus aplicaciones en el área de la catálisis. En este orden de ideas, destaca el ligando (R,R)-Jacobsen (Fig. 3), cuyos complejos de titanio(IV), cromo(III), manganeso(III) y aluminio(III), tienen interés en reacciones de la catálisis asimétrica (Jacobsen y col., 1991).

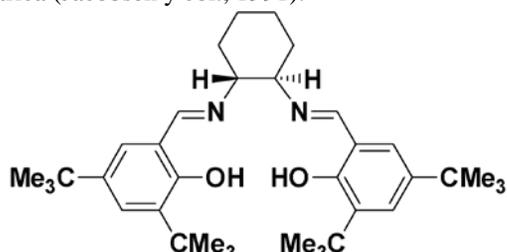


Fig.3. Ligando (R,R)-Jacobsen, (1R,2R)-(-)-1,2-ciclohexanodiamino-*N,N'*-bis(3,5-di-ter-butilsalicilideno), de la familia de los ligandos tipo salen tiene un alto valor por sus aplicaciones en catálisis asimétrica. Me = metilo. *Chemical Abstracts* (CAS): 135616-40-9 (Larrow, Jacobsen y col., 1994). También se produce el ligando (S,S)-Jacobsen.

Los ligandos *salen*, *cysalen* y *salphen* poseen un sistema π conjugado y una intensa banda de absorción electrónica en el ultravioleta del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, ubicada en el rango de los 315 nm a 331 nm. Esta banda tiene como origen los orbitales moleculares del grupo $-C=N-$ y el anillo bencénico. También se puede apreciar otra banda menos intensa del tipo $n \rightarrow \pi^*$, en la región de los 380 nm a 420 nm, que es responsable del color amarillo de estos compuestos (Zhou y col., 2012). El ligando *cysalen*, con el puente de 1,2-ciclohexanodiamina, tiene un espectro similar al *salen*, pero el ligando *salphen*, que tiene un puente de 1,2-fenilendiamina, presenta una mayor deslocalización de carga entre el nitrógeno imínico, el doble enlace del anillo

aromático y el oxígeno fenólico, lo cual implica que sus bandas de absorción electrónica son más intensas y están desplazadas al rojo (efecto batocrómico), un efecto similar al observado en ligandos análogos tipo $[N_2S_2]^{2-}$ (Contreras y col. 2004). Obviamente, los sustituyentes en el anillo salicídico (especialmente en las posiciones orto- y meta-) tienen una importante influencia en el sistema π deslocalizado, por lo cual deben ser tomados en cuenta a la hora de hacer el análisis de las bandas de absorción en el ultravioleta y visible de los ligandos tipo *salen*.

Por su parte, en los complejos de metales de transición, el sistema π conjugado ofrece la posibilidad de obtener una banda de transferencia de carga (LMTC) del tipo $p\pi \rightarrow d\pi$. Adicionalmente, en los espectros de resonancia magnética nuclear de los complejos $M^{n+}(salen)$ (con M^{n+} diamagnético) se manifiesta el efecto de desplazamiento por contacto paramagnético (*contact shifts*) (Drago 1965), que depende en buena medida de los sustituyentes en el anillo salicídico.

Entre las primeras estructuras resueltas mediante difracción de rayos X tenemos la del complejo de $Co(salen)$ (Schaefer y col., 1969) y, para la fecha, unas 369 estructuras relacionadas con el ligando *salen* han sido reportadas por las revistas de la *International Union of Crystallography* (IUCr). Destacan numerosas estructuras de compuestos derivados, con modificaciones estructurales sobre el esqueleto molecular del ligando *salen*; estructuras de complejos de metales de transición, tanto mononucleares (Yu, 2006) como polinucleares (Wang y col., 2010), con átomos en puente (Zaitsev y col., 2013), compuestos complejos con el ligando *salen* y otros ligandos en diversas geometrías de la esfera de coordinación del metal (Dang y col. 2005), así como estructuras con lantánidos (Chen y col., 2010), entre otras.

Solubilidad de los compuestos complejos con ligandos tipo salen

La solubilidad de los complejos con los ligandos tipo *salen* es un aspecto fundamental a considerar, especialmente con el objetivo de realizar estudios de posibles aplicaciones farmacológicas y de la catálisis. En tal sentido, es menester señalar que la mayoría de los complejos tienen una baja solubilidad en agua, pero se disuelve fácilmente en solventes orgánicos como acetonitrilo, diclorometano, etanol y dimetilformamida. No obstante, desde hace algunos lustros se vienen haciendo intervenciones en el esqueleto molecular del ligando *salen*, a fin de incorporar en la estructura grupos que le confieran solubilidad. Un ejemplo lo encontramos en la sulfonación del anillo aromático (Dodd y col. 1973), lo cual da lugar a una familia de ligandos *salen* hidrosolubles (Delahaye y col., 2010) (Fig. 4) que, junto con variaciones en otros sustituyentes, se utilizan como estrategia para obtener complejos solubles con interesantes propiedades electrónicas, especialmente en

fotoluminiscencia(Schnuriger y col., 2011).Además del grupo sulfonato, se pueden introducir ácidos carboxílicos y otros grupos funcionales hidrosolubles (Allard y col., 2012). A fin de mejorar la solubilidad de los complejos con ligandossalén,se pueden incorporar a la propia esfera de coordinación del metal otro tipo ligandos como agua, hidroxilo, halogenuros, carboxilatos, entre otros. Una referencia interesante la encontramos en el complejo octaédrico de rutenio(II) [Ru(NO)(salen)(Cl)], que además de presentar solubilidad, ha manifestado actividad contra el cáncer (Mir y col. 2017)

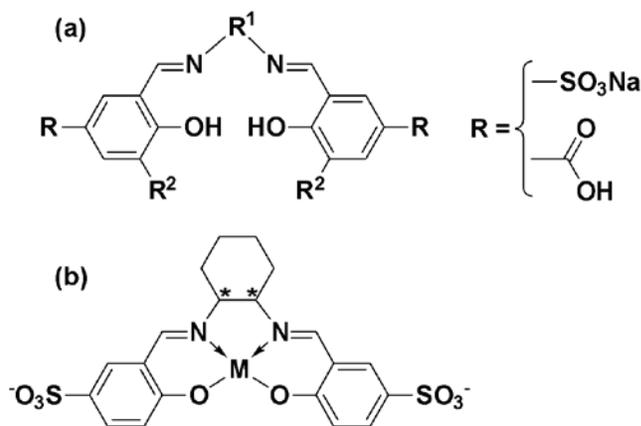


Figura 4. Ligandos y complejos salen hidrosolubles. (a) Ligandossalénhidrosolubles donde R^1 puede ser etilendiamina, 1,2-fenilendiamina, 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina, 1,2-ciclohexanodiamina, y R^2 es igual a metilo, ter-butilo, cloro. (b) Complejos metálicos con ligandossalén sulfonados del tipo: 1) $M = Ni(II), Cu(II), Zn(II)$ y (R,R) o (S,S) - N,N' -bis(5-sulfonatosalicilidene)-1,2-diaminociclohexanometal(II) $[M((R,R)$ o (S,S) Cysalen $SO_3^-)]^2$ y 2) $\{ (R,R): M = Ni(II), Cu(II); (S,S): M = Ni(II), Cu(II)$ (Delahaye y col. 2010).

Aplicaciones catalíticas de los complejos con ligandos tipo salen

Los compuestos metalosalén se han estudiado sistemáticamente durante más de ocho décadas empero, no es sino hasta la década de 1990, que Jacobsen y Katsuki publicaron de forma independiente los primeros trabajos con compuestos tipo salen utilizados como ligandos en complejos de manganeso(III) para reacciones de epoxidación asimétrica (Zhang, Jacobsen y col., 1990, Jacobsen y col. 1991, Lee y Jacobsen, 1991). A partir de estas investigaciones, el área de la catálisis con metalosalén ha visto un incremento exponencial, y se han sintetizado y utilizado una gran cantidad de complejos especialmente en catálisis asimétrica (Jacobsen 1995, McGarrigley -Gilheany, 2005). En este sentido, los complejos metalosalén de manganeso(III), cromo(III) y cobalto(II) catalizan la epoxidación de olefinas y reacciones Hetero-Diels-Alder con altos niveles de enantio selectividad (Hansen y col., 1996, Schaus y col., 1998, Sigman y col., catalizan la cianosilación enantioselectiva de aldehídos insaturados (Lv y col. 2012) (Fig. 5). Las facilidades en la síntesis y la gran

variedad de posibilidades en cuanto a la modificación de su esqueleto molecular, hacen que los ligandos tipo salen ($H_2salén, H_2cysalén, H_2salphen$, ligando de Jacobsen) se hayan convertido en el punto de partida para el descubrimiento de nuevos catalizadores y nuevas reacciones catalíticas, no solo en el campo de la catálisis homogénea tradicional o la asimétrica, sino en el campo de la catálisis heterogénea y en nuevas formas de catálisis como la bifásica o la híbrida (Chaube y col., 2005).

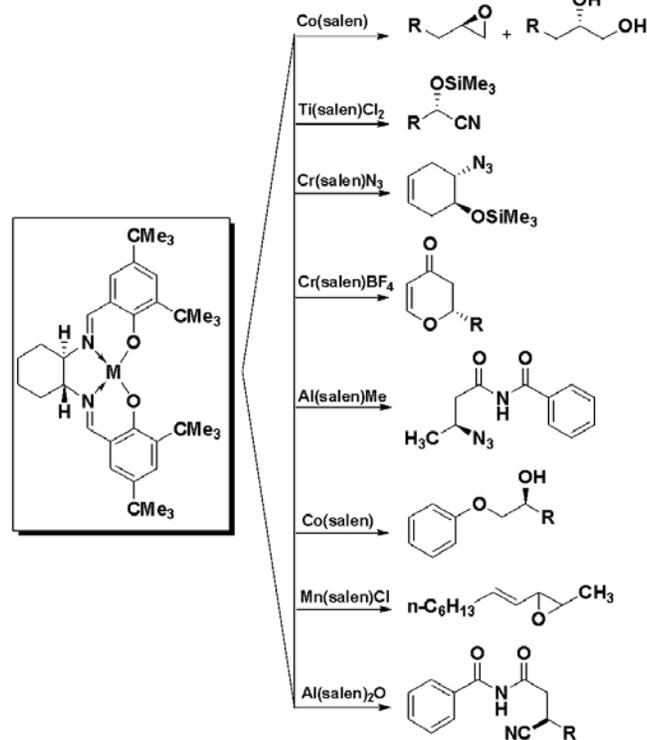


Fig. 5. Algunas de las reacciones catalíticas donde intervienen los compuestos metalosalén (Sommer y Weibel, 2008). En todos los casos el "salén" al que se refiere en esta figura es el ligando (R,R)-Jacobsen.

Nuevas aplicaciones del ligando salen y sus compuestos complejos

A partir de las excelentes ventajas reportadas para los ligandossalén, sus análogos y los compuestos complejos de metales de transición y de lanátidos, especialmente en reacciones catalíticas, se vienen estudiando una serie de nuevas aplicaciones en diversos campos que van desde la catálisis o la bioinorgánica, hasta llegar a la nanotecnología. El número de posibles aplicaciones químicas que se derivan a partir de los compuestos metalosalén se puede inferir del número de artículos de investigación que se basan o se inspiran en estos compuestos (Fig. 6), y lo que se observa es un sostenido crecimiento exponencial en el número de publicaciones.

El área de la catálisis sigue siendo la protagonista de las nuevas aplicaciones de los metalosalén y, en tal sentido, se han reportado nuevas reacciones como la sulfoxidación con vanadio y el nuevo ligando "salan" (Maru y col., 2018)

(Fig. 7a), materiales híbridos tipo metal-salen-MOFs (Li, Yang y col. 2018), o el encapsulamiento de los complejos metalosalen en zeolitas tipo Y, con el objetivo de desarrollar catalizadores heterogéneos apropiados para reacciones de oxidación de alcohol bencílico (Li, Hu y col., 2018).

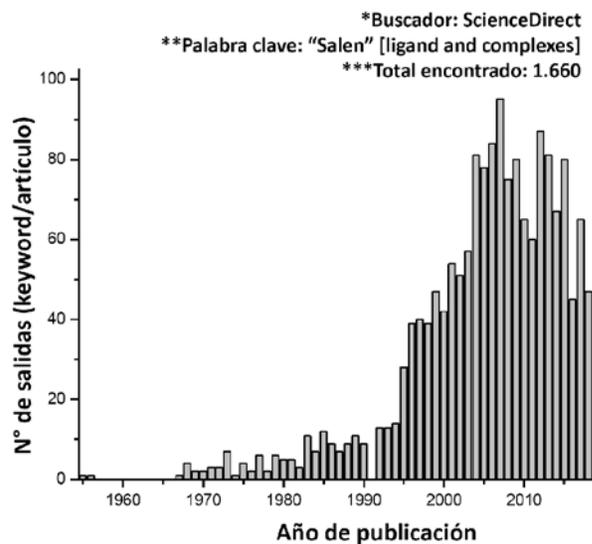


Fig. 6. Número de citas, entre 1955 y 2017, utilizando como palabra clave "Salen", en la plataforma ScienceDirect. Total encontrado: 1660.

Los compuestos metalosalen también se han inmovilizado en materiales mesoporosos, con la finalidad de generar nuevos catalizadores híbridos (Chaube y col., 2005), que combinan la selectividad de los catalizadores homogéneos con la estabilidad de los catalizadores heterogéneos.

Complejos del ligando *salen* con lantánidos se perfilan como excelentes candidatos para estudios en el campo de la ciencia de materiales, muchos de los cuales presentan propiedades magnéticas o electrónicas de interés. En consecuencia, se han reportado compuestos metalosalen homonucleares y heteronucleares de lantánidos(III) (Chen y col., 2015). Por su parte, en el área de polímeros, se abren muchas posibilidades para la aplicación de catalizadores metalosalen (de metales de transición y de lantánidos), en reacciones de polimerización de ϵ -caprolactona (Nuñez-Dallos y col., 2017) (Fig. 7d), entre otros sustratos de interés.

El campo de la nanoquímica (Contreras y Cardozo, 2015) y la nanotecnología se perfila como el área donde los ligandos *salen*, y sus compuestos complejos serán protagonistas en las próximas décadas. En este orden de ideas, se están sintetizando nanomateriales a partir de compuestos metalosalen (Mohammadikish 2015), los cuales poseen novedosas propiedades electrónicas y pueden servir de punto de partida para desarrollar nuevos materiales de interés en el área de la tecnología.

Aplicaciones medicinales de complejos con ligandos tipo salen

Muchos metalosalen muestran actividad biológica, incluido un notable efecto anticancerígeno (Ansari y col. 2009, Saini y col., 2016, Damercheli y col., 2015, Khan y col. 2014), y actividad antimicrobiana, entre otras (Mjos y col., 2014). Complejos Co(II)(*salen*) derivados de aminas sustituidas se han probado en varias líneas de células cancerosas, y se encontró que la citotoxicidad depende en buena medida tanto de la configuración como de la sustitución de los anillos aromáticos (Gust y col., 2004). Inclusive, algunos de estos cobaltosalen ejercen una actividad comparable a la del cisplatino utilizado como referencia. El Fe(III)(*salen*) desencadena la apoptosis celular y tienen actividad supresora del crecimiento en células de cáncer de ovario (Lange y col. 2008). En estudio *in vivo* utilizando como modelo ratas de laboratorio, se observó que los compuestos no presentaron toxicidad relevante en dosis terapéuticas. Se han estudiado otros metalosalen de Fe(III) (Woldemariam y col., 2008) o Mn(III) (Ansari y col., 2009), y se ha encontrado que inducen apoptosis con selectividad para células de cáncer de mama. Por otro lado, se reportó que los complejos de vanadio tipo vanadio(IV)O(*salen*) reducen los niveles de glucosa en sangre en ratas diabéticas (Roy y col., 2011).

Los compuestos metalosalen se utilizan para hacer biomimética inorgánica (Holm y col., 2004). De esta manera, se han realizado estudios en la biomimética del entorno al sitio metálico de la superóxido dismutasa (Baudry y col., 1993), la galactosa oxidasa (Lyons y col., 2013), la dioxigenasa (Allard y col., 2011), entre otras enzimas donde un entorno metal(N_2O_2) es relevante.

El área de la química bioinorgánica y medicinal es otro campo de investigación donde los ligandos tipo *salen* y los complejos metalosalen tienen muchas ventajas comparativas, especialmente a la hora de buscar fármacos y agentes quimioterapéuticos más específicos, con menores efectos secundarios y económicamente más asequibles (Contreras y col., 2018).

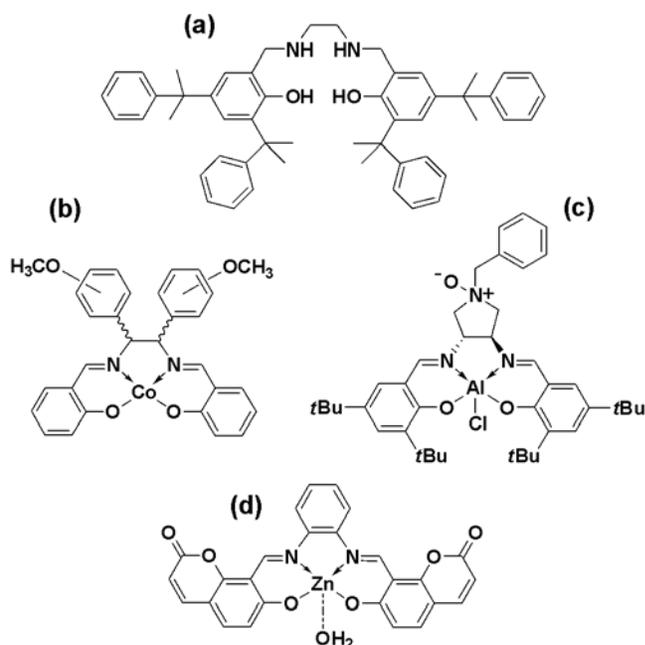


Fig. 7. (a) Nuevo ligando “salen” cuyos complejos de vanadio se utilizan en reacciones de sulfoxidación (Maru y col., 2018). (b) Complejos cobaltosalen con actividad anticancerígena comparable al cisplatino (Gust y col., 2004). (c) Complejo bifuncional *N*-óxido Al-salen para reacciones de cianosilación asimétrica de aldehídos insaturados (Lv y col. 2012). (d) Nuevo complejo de zinc basado en un ligando tetradentado *N,N,O,O*-cumarina-salen, usado en polimerización de ϵ -caprolactone (Nuñez-Dallos y col., 2017).

4 Conclusiones

Ochenta y cinco años después de la publicación del primer complejo con el ligando *salen* por parte de Paul Pfeiffer y su grupo de trabajo, la química de estos ligandos, sus derivados y los compuestos metalosalen, ha experimentado un importante desarrollo especialmente orientado a racionalizar las numerosas posibilidades estructurales, así como los diversos tipos de coordinación. La investigación viene apuntando en la dirección de desarrollar compuestos funcionales diseñados para cumplir un amplio conjunto de aplicaciones, especialmente en el área de la catálisis asimétrica. Se pudo comprobar, a partir de esta breve revisión, que la relevancia de los compuestos *M(salen)* se ha mantenido en el tiempo y, en las últimas décadas, se han reportado importantes aplicaciones catalíticas y en el área de la nanoquímica, así como en la bioinorgánica, o la química inorgánica medicinal, entre otros campos interdisciplinarios de trabajo. Por esta razón, se puede reiterar que la versatilidad del ligando *N,N'*-bis(salicilideno) etilendiamina seguirá vigente en el tiempo, y los aportes continuarán, pues quedan muchos aspectos por explorar, especialmente tomando en cuenta novedosas modificaciones estructurales al ligando y la coordinación de lantánidos. Nuevas reacciones catalíticas y el diseño de nuevos fármacos, o el estudio de la interacción *M(salen)*/ADN, abre muchas posibilidades y, por otro lado,

nuevos materiales, incluyendo MOFs, se perfilan hacia una mayor interrelación con las áreas de la tecnología. No hay duda de que en el futuro se observarán nuevos avances, así como novedosas y emocionantes aplicaciones de esta clase de compuestos de coordinación.

Referencias

- Alexander D. Garnovskii, Alexander L. Nivorozhkin, Vladimir I. Minkin, Ligand environment and the structure of Schiff base adducts and tetracoordinated metal-chelates *Coordination Chemistry Reviews*, 126 - 1-69
- Allard MM, Sonk JA, Heeg MJ, McGarvey BR, Schlegel HB, Verani CN, 2012, Bioinspired Five-Coordinate Iron(III) Complexes for Stabilization of Phenoxy Radicals. *Angewandte Chemie International Edition*; Vol. 51, pp. 3178-3182.
- Allard M, Ricoux R, Guillot R, Mahy J-P, 2012, Reactivity and X-ray structure of a new water-soluble manganese-salen complex. *Inorganica Chimica Acta*; Vol. 382, pp. 59-64.
- Ansari KI, Grant JD, Kasiri S, Woldemariam G, Shrestha B, Mandal SS, 2009, Manganese(III)-salens induce tumor selective apoptosis in human cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*; Vol. 103, pp. 818-826.
- Ansari KI, Grant JD, Woldemariam GA, Mandal SK, Mandal SS, 2009, Iron(III)-salen complexes with less DNA cleavage activity exhibit more efficient apoptosis in MCF7 cells. *Organic & Biomolecular Chemistry*; Vol. 7, pp. 926-932.
- Artz J, Muller TE, Thenert K, Kleinekorte J, Meys R, Sternberg A, Bardow A, Leitner W, 2018, Sustainable Conversion of Carbon Dioxide: An Integrated Review of Catalysis and Life Cycle Assessment. *Chemical Review*. Vol. 118, pp. 434-504.
- Baleizão C, Garcia H, 2006, Chiral Salen Complexes: An Overview to Recoverable and Reusable Homogeneous and Heterogeneous Catalysts. *Chemical Review*; Vol. 106 (9), pp. 3987-4043.
- Baudry M, Etienne S, Bruce A, Palucki M, Jacobsen E, Malfroy B, 1993, Salen-Manganese Complexes Are Superoxide Dismutase-Mimics. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; Vol. 192(2), pp. 964-968
- Campbell EJ, Nguyen ST, 2001, Unsymmetrical salen-type ligands: high yields synthesis of salen-type Schiff bases containing two different benzaldehyde moieties. *Tetrahedron Letters*; Vol. 42, pp. 1221-1225
- Chaube VD, Shylesh S, Singh AP, 2005, Synthesis, characterization and catalytic activity of Mn(III)- and Co(II)-salen complexes immobilized mesoporous alumina. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*; Vol. 241(1-2), pp. 79-87.
- Chen P, Bao Y, Yan PF, Li G-M, 2010, {6,6'-Dimethoxy-2,2'-[(cyclo-hexane-1,2

- di-yl)bis-(nitrilomethyl-idyne)]diphenolato}trinitratolanthanum(III) methanolmonosolvate. *Acta Crystallographica Section E*; Vol. E66, pp. m1177
- Chen RX, Gao T, Sun WB, Li HF, Yan PF, 2015, Salen homonuclear and heteronuclearlanthanide(III) complexes with near-infrared (NIR) luminescence *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 56, pp. 79-82
- Contreras RR, Fontal B, Bahsas A, Suárez T, Reye M, Bellandi F, Nava F, Cancines P, 2004, Synthesis of copper, nickel and cobalt complexes containing a new N₂S₂ligand: benzyl-*N,N'*-alkylbis (2-amino-1-cyclopenten carbodithioate). *Transition Metal Chemistry*; Vol. 29(1), pp. 51-55.
- Contreras RR, Cardozo E, 2015, Conceptos de nanoquímica. Capítulo 1, pp. 1-28. En: *Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones*, C Lárez-Velásquez, S Koteich-Khatib, F López-González (Edts.). *Avances en Química / Departamento de Química - ULA, Mérida*.
- Contreras RR, Urbina-Gutiérrez JA, Aranguren JN, 2018, Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión. *Revista NOVAS INERGI*A, Vol. 2018(1), pp. 14-22.
- Damercheli M, Dayyani D, Behzad M, Mehravi B, Ardestani MS, 2015, New salen-typemanganese(III) Schiff base complexes derived from meso-1,2-diphenyl-1,2-ethylenediamine: In vitro anticancer activity, mechanism of action, and molecular docking studies. *Journal of Coordination Chemistry*; 68(9), pp. 1500-1513.
- Dang LL, Huo YQ, Wang W, LiJ, 2005, Aqua-[bis(5-bromo-salicylidene)-ethyl-enediaminato]-chloro-manganese (III). *Acta Crystallographica Section E*; Vol. E61, pp. m332-m334.
- David A. Atwood, and Melanie J. Harvey., 2001, Group 13 Compounds Incorporating Salen Ligands. *Chem. Review*; Vol. 101(1), pp 37-52.
- Delahaye E, Diop M, Welter R, Boero M, Massobrio C, RabuP, Rogez G, 2010, From Salicylaldehyde to Chiral Salen Sulfonates – Syntheses, Structures and Properties of New Transition Metal Complexes Derived from S Sulfonato Salen Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*; Vol. 2010(28), pp. 4450-4461
- Dodd D, Johnson M.D. 1973, The organic compounds of cobalt(III). *Journal of Organometallic Chemistry*; Vol. 52, pp. 1-232
- Drago R, 1965, *Physical Methods in Inorganic Chemistry*. Reinhold Publishing Corporation, New York, 1965.
- Erxleben A, 2018, Transition metal salen complexes in bioinorganic and medicinal Chemistry. *Inorganica Chimica Acta*; Vol. 472, pp. 40-57.
- Hansen KB, Leighton JL, Jacobsen EN, 1996, On the Mechanism of Asymmetric Nucleophilic Ring-Opening of Epoxides Catalyzed by (Salen)Cr(III) Complexes. *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 118(44), pp. 10924-10925.
- Holm RH, Solomon EI, 2004, Biomimetic Inorganic Chemistry. *Chemical Review*; Vol. 104(2), 347-348.
- Gust R, Ott I, Posselt D, Sommer K, 2004, Development of Cobalt(3,4-diarylsalen) Complexes as Tumor Therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry*; Vol. 47, pp. 5837-5846.
- Jacobsen EN, Güler ML, Zhang W, 1991, Electronic Tuning of Asymmetric Catalysts. *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 113(17), pp. 6703-6704.
- Jacobsen EN, Zhang W, Muci AR, Ecker JR, Deng L, 1991, Highly Enantio selective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane. *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 113(18), pp. 7063-7064.
- Jacobsen EN, 1993, In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ohima I, Ed.; VCH, Weinheim, pp 159-202.
- Jacobsen EN, 1995, Fundamental and Applied Studies in Asymmetric Oxidation Catalysis. In *Stereo selective Reactions of Metal-Activated Molecules*; Werner H, Sundmeyer J, Eds, Vieweg: New York, pp. 17-26.
- Khan NH, Pandya N, Rukhsana RI, Abdi S HR, Agrawal S, Bajaj HC, Pandya J, Gupta A, 2009, Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage studies of chiral Ru(II) salen complexes. *Spectrochimica Acta Section A*; Vol. 74, pp. 113-119.
- Lange TS, Kim KK, Singh RK, Strongin RM, McCourt CK, Brard L, 2008, Iron(III)-Salophene: An Organometallic Compound with Selective Cytotoxic and Anti-Proliferative properties in Platinum-Resistant Ovarian Cancer Cells. *PLoS One*; Vol. 3, e2303, pp. 1-10.
- Larrow JF, Jacobsen EN, Gao Y, Hong Y, Nie X, Zepp CM, 1994, A Practical Process for the Large-Scale Preparation of (R,R)-N,N'-Bis(3,5-Di-tert-butylsalicylidene)-1,2-Cyclohexanediaminomanganese(III) Chloride, a Highly Enantio selective Epoxidation Catalyst. *Journal of Organic Chemistry*; Vol. 59, pp. 1939-1940.
- Lee NH, Jacobsen EN, 1991, Enantioselective Epoxidation of Conjugated Dienes and Enynes. *Trans-Epoxides from Cis-Olefins*. *Tetrahedron Letters*; Vol. 32, pp. 6533-6536.
- Li X, Yang M, Ren X, Mei K, Lu Y, 2018, Syntheses, structure and magnetic property of two metal-organic frameworks based on carboxylate-functionalized salen ligands. *Inorganic Chemistry Communications*; Vol. 96, pp. 39-42
- Li F, Hu D, Yuan Y, Luo B, Lu F, 2018, Zeolite Y encapsulated Cu (II) and Zn (II)-imidazole-salen catalysts for benzyl alcohol oxidation. *Molecular Catalysis*; Vol. 452, pp. 75-82
- Lv Ch, Miao Ch-X, Xu D, Wang S, Xia Ch, Sun W, 2012, Enantioselective cyanation of aldehydes catalyzed by bifunctional salen-aluminum complex. *Catalysis Communications*; Vol. 27, pp. 138-140.
- Lyons ChT, Daniel T, Stack P, 2013, Recent advances in phenoxyl radical complexes of salen-type ligands as mixed-valent galactose oxidase models. *Coordination Chemistry Reviews*; Vol. 257(2), pp. 528-540.
- McGarrigle EM, Gilheany DG, 2005, Chromium- and Manganese-salen Promoted Epoxidation of Alkenes. *Chemical Review*; Vol. 105(5), pp. 1563-1602.
- Mir JM, Jain N, Jaget PS, Maurya RC, 2017, Density functionalized [Ru(II)(NO)(Salen)(Cl)] complex:

- Computational photodynamics and in vitro anticancer facets. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*; Vol. 19, pp. 363-374.
- Maru MS, Barroso S, Adão P, Alves LG, Martins AM, 2018, New salen and salen vanadium complexes: Syntheses and application in sulfoxidation catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*; Vol. 870, pp. 136-144
- Mjos KD, Orvig Ch, 2014, Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Review*; Vol. 114(8), pp. 4540-4563
- Mohammadikish M, 2015, Green synthesis and growth mechanism of new nanomaterial: Zn (salen) nano-complex. *Journal of Crystal Growth*; Vol. 431, pp. 39-48
- Nuñez-Dallos N, Posada AF, Hurtado J, 2017, Coumarin salen-based zinc complex for solvent-free ring opening polymerization of ϵ -caprolactone. *Tetrahedron Letters*; Vol. 58(10), pp. 977-980.
- Oesper RE, 1951, Paul Pfeiffer [Biography]. *Journal Chemical Education*; Vol. 28(2), pp. 62.
- Pfeiffer P, Breith E, Lübke E, Tsumaki T, 1933, Tricyclische orthokondensierte Nebenvalenzringe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*; Vol. 503, pp. 84-130.
- Roy S, Mondr AK, Dontamalla SK, Vaddepalli RP, Sannigrahi S, Veerareddy PR, 2011, Methoxy VO-salen Stimulates Pancreatic β Cell Survival by Upregulation of eNOS and Down regulation of Apoptosis in STZ-induced Diabetic Rats. *Biological Trace Element Research*; Vol. 144, pp. 1095-1111.
- Sain AK, Kumari P, Sharm V, Mathur P, Mobin SM, 2016, Varying structural motifs in the salen based metal complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II): synthesis, crystal structures, molecular dynamics and biological activities. *Dalton Trans*; Vol. 45, pp. 19096-19108.
- Schaefer WP, Marsh RE, 1969, Oxygen-carrying cobalt compounds. Bis(salicylaldehyde) ethylenediamine cobalt(II) monochloroformate. *Acta Crystallographica Section B*; Vol. E25, 1675-1682
- Schaus SE, Brånalt JE, Jacobsen EN, 1998, Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral (salen) Chromium(III) Complexes. *Journal of Organic Chemistry*; Vol. 63(2), pp. 403-405.
- Schnuriger M, Tague E, Richter MM, 2011, Electro generated chemiluminescence properties of bisalicylidene ethylenediamine (salen) metal complexes. *Inorganica Chimica Acta*; Vol. 379(1), pp. 158-162
- Sigman MS, Jacobsen EN, 1998, Enantio selective Addition of Hydrogen Cyanide to Imines Catalyzed by a Chiral (salen) Al(III) Complex. *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 120(21), pp. 5315-5316.
- Sommer W, Weibel D, 2008, Salen Ligands. *Aldrich Chem Files*; Vol. 8(2), pp. 71.
- Wang, He W, Ding X, Huang W, 2010, Di- μ^2 -cyanido-dicyanido bis{2,2'-[ethane-1,2-diylbis(nitrilo-methylidene)]diphenolato}(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-deca-ne)dichromium(III)nickel(II) methanoldisolvate. *Acta Crystallographica Section E*; Vol. E66, pp. m661-m662.
- Woldemariam GA, Mandals S, 2008, Iron(III)-salen damages DNA and induces apoptosis in human cell via mitochondrial path way. *Journal of Inorganic-Biochemistry*; Vol. 102, pp. 740-747.
- Yu Y-Y, 2006, {6,6'-Dimethoxy-2,2'-[ethane-1,2-diylbis(nitrilomethylidene)]diphenolato}nickel(II) chloro-formsolvate. *Acta Crystallographica Section E*; Vol. E62, pp. m948-m949
- Zaitsev KV, Karlov SS, Zaitseva GS, Lermontova EK, Churakov AV, 2013, Di- $[\mu]$ -oxido-bis-({2,2'-[ethane-1,2-diylbis(nitrilo-methanylyl-idene)]diphenolato}titanium(IV)) chloro-formdisolvate. *Acta Crystallographica Section E*, Vol. E69, pp. m626-m627
- Zhang W, Loebach JL, Wilson SR, Jacobsen EN, 1990, Enantio selective Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by (Salen) manganese Complexes. *Journal of the American Chemical Society*; Vol. 112(7), pp. 2801-2803.
- Zhou L, Cai P, Feng Y, Cheng J, Xiang H, Liu J, Wu D, Zhou X, 2012, Synthesis and photophysical properties of water-soluble sulfonato-Salen-type Schiff bases and their applications of fluorescence sensors for Cu^{2+} in water and living cells. *Analytica Chimica Acta*; Vol. 735, pp. 96-106

Recibido: 01 de septiembre de 2017

Aceptado: 10 de abril de 2018

Contreras, Ricardo R.: Doctor en Química por la Universidad de Los Andes, profesor del Postgrado en Química Aplicada. Coordinador del Laboratorio de Organometálicos y del Área Docente de Química Inorgánica, Departamento de Química - ULA. Es Miembro Correspondiente Estatal de la Academia de Mérida.

Rojas Pérez, Yeraldith: Licenciada en Química, Universidad de los Andes. Doctorando del Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, INQUIMAE, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: yeraldith@qi.fcen.uba.ar.