

Química bioorganometálica en perspectiva

Bioorganometallic chemistry in perspective

Aranguren José¹, Contreras Ricardo Rafael².

¹Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis.

²Laboratorio de Organometálicos. Departamento de Química, Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida 5101A, Venezuela.

Recibido abril 2011 - Aceptado mayo 2011

RESUMEN

En este artículo se presenta una exposición sistemática de los aspectos más relevantes de la química bioorganometálica, como un área de la Química Inorgánica que estudia las propiedades biológicas y farmacológicas de compuestos organometálicos naturales o sintéticos. La revisión presentada está dirigida a mostrar la relación estructura-actividad de una serie de compuestos organometálicos sintetizados a partir de metales de transición o elementos representativos, haciendo énfasis en los más recientes avances que se han producido en el área.

PALABRAS CLAVE

Química bioorganometálica, organometálicos, metalobiomoléculas, fármacos.

ABSTRACT

This article presents a systematic exposition of the most relevant aspects of bioorganometallic chemistry as an area of inorganic chemistry that studies the biological and pharmacological properties of natural or synthetic organometallics. The presented review is aimed at showing the structure-activity of a series of organometallic compounds synthesized from transition metal or representative elements, emphasizing recent advances of this area.

KEY WORDS

Bioorganometallic chemistry, organometallic, metallobiomolecules, drugs.

INTRODUCCIÓN

Las investigaciones sobre compuestos organometálicos desarrolladas en el siglo XX, han mostrado suficientemente el papel fundamental que juegan los metales de transición en los procesos biológicos, especialmente como sitios activos de metaloenzimas que son las responsables de una gran variedad de reacciones químicas de importancia biológica. Este campo ha venido siendo referenciado como Química Bioinorgánica —un área altamente interdisciplinaria— en virtud de que estudia el papel biológico de los metales de transición y compuestos inorgánicos en los fenómenos biológicos naturales, así como el comportamiento de las metaloproteínas y de los metales introducidos artificialmente, incluyendo aquellos que son elementos no esenciales en medicina y toxicología.

Los avances y conocimientos en Química bioinorgánica han involucrado la síntesis y estudio de modelos químicos que permiten aproximarse a los sistemas biológicos para comprenderlos [1], lo que vendría a ser la Biomimética inorgánica, mientras que el estudio específico de las funciones y aplicaciones biofarmacológicas de los compuestos organometálicos, se correspondería con la química bioorganometálica. Como área auxiliar de la Química Inorgánica, la química bioorganometálica se limita al estudio de compuestos organometálicos, los cuales por definición, son aquellos compuestos en cuya estructura encontramos por lo menos un enlace carbono-metal. No se encuentran muchos compuestos naturales organometálicos que tengan asociadas importantes funciones biológicas, como es el caso de la vitamina B₁₂ —algunas formas de la hemoglobina, ferritina y calmodulina—; sin embargo, a lo largo del último medio siglo se han venido sintetizando una gran cantidad de compuestos organometálicos,

muchos de los cuales tienen actividad farmacológica [2,3]. En este sentido, G.E. Coates publicó en 1956, una obra clave para el desarrollo de la química bioorganometálica: el *Compendio Organometálico*, obra que cubría toda esta área en un volumen no mayor de 200 páginas. Desde ese momento el incremento en este campo de investigación ha sido vertiginoso, y la literatura ha crecido exponencialmente, encontrando revistas especializadas en la descripción de la síntesis, caracterización y descripción de las propiedades de los compuestos organometálicos. Por ejemplo, en la actualidad el mencionado *Compendio Organometálico* tiene más de 14 volúmenes y 9.000 páginas [4], donde se describen miles de compuestos, partiendo del mayor exponente del área, el ferroceno —bis- η^5 -ciclopentadienil hierro(II)— cuya resolución estructural fue uno de los aportes que le valió el premio Nobel a Sir Geoffrey Wilkinson en 1976. En la Tabla 1 se pueden apreciar algunos de los descubrimientos más importantes ocurridos en la época de mayor florecimiento del área de los compuestos organometálicos, que comprende las décadas que van desde 1950–1990, incluyendo algunos aspectos relevantes de la década del 2000.

TABLA 1

Algunos de los avances más relevantes en el área de los compuestos organometálicos entre las décadas de 1950 y 2000.

ANTES DE 1950	Sal de Zeise, $K[PtCl_3(C_2H_4)]$. Carbonilos metálicos. Hidroformilación catalizada por sales de cobalto.
1950-1960	Ferroceno y metallocenos (Premio Nobel para Geoffrey Wilkinson y Ernst Otto Fisher, 1976). Bis(benceno)cromo y complejos areno relacionados. Catálisis Ziegler-Natta de polietileno polipropileno (Premio Nobel para Karl Ziegler y Giulio Natta, 1963). Predicción y descubrimiento de complejos estables tipo metal-ciclobutadieno. Oxidación de etileno a acetaldehído catalizada por paladio (proceso Wacker). Reacciones de inserción de CO. Hidruros metálicos.
1960-1970	Reacciones de adición oxidativa. Hidrogenación homogénea. Complejos metal-carbeno (alquildienos). Metátesis y polimerización de olefinas (Premio Nobel para Yves Chauvin, Robert Grubbs y Richard Schrock, 2005). Hidroformilación catalizada por rodio.
1970-1980	Carbonilación de metanol a ácido acético catalizada por rodio (proceso Monsanto). Hidrogenación homogénea asimétrica (Premio Nobel para Karl Barry Sharpless, William Knowles y Ryoji Noyori, 2001).
1980-1990	Adición oxidativa alifática intramolecular de C-H. Interacciones agosticas metal-CH. Catálisis de metallocenos y otros complejos para polimerización de olefinas.
1990-2000	Catalizadores para metátesis de olefinas a temperatura ambiente. Aplicaciones de compuestos organometálicos en microelectrónica, polímeros conductores y nanotecnología.

Se puede decir que las investigaciones sistemáticas en química bioorganometálica comenzaron con los trabajos de Ehrlich en 1910, fruto de aproximadamente 600 experimentos con organoarsenicales y organomercuriales, utilizados para el tratamiento de la sífilis. A finales de 1960, el descubrimiento y el desarrollo del compuesto antitumoral cisplatino —*cis*-diaminodichloroplatino(II)—, desempeñó un importante papel para el establecimiento de una relación entre la Química Inorgánica y la Medicina y, gracias a la investigación, los compuestos organometálicos de nueva generación continúan siendo una importante herramienta quimioterapéutica, que ha mejorado de manera importante, las tasas de supervivencia de los pacientes a escala mundial [3,5]. El estudio de los sistemas biológicos tales como las metaloproteínas y metaloenzimas, ha señalado la importancia de los iones metálicos en la fisiología de los seres vivos y, en la actualidad, se conoce el papel que juegan los metales de transición en los mecanismos de acción y en las estructuras de estas macromoléculas, lo que permite el desarrollo de moléculas análogas con fines investigativos. La elección de los metales en estudio no es una coincidencia, debido a que diferentes áreas de la ciencia han coincidido en denominar un grupo de elementos de la tabla periódica como *elementos traza esenciales*, también denominados *oligoelementos*, los cuales son utilizados por los seres vivos como micronutrientes y que interactúan con las proteínas y enzimas, siguiendo los patrones descritos por la química de coordinación [6,7,8]. Entre los oligoelementos relacionados específicamente con la bioorganometálica tenemos el cobalto en la vitamina B₁₂, el hierro en los sistemas citocromos y las hemoproteínas, el níquel y el molibdeno, entre otros [9,10]. En las últimas décadas, la Química bioorganometálica se ha concentrado en el estudio de agentes contra el cáncer, los cuales intrínsecamente constituyen una innovación debido a la gran diversidad de estructuras y modos de conexión que son exclusivos de este tipo de compuestos [11,12]. A pesar de ello, la investigación sigue siendo incipiente pues aún se mantiene vigente el viejo paradigma de que la química organometálica y la biología son incompatibles, basados en el hecho de que muchos compuestos organometálicos son sensibles al agua, al oxígeno o son poco hidrosolubles, lo cual limita su biodisponibilidad. Sin embargo, la investigación en la última década ha demostrado que estos problemas pueden ser superados, y los productos farmacéuticos organometálicos pueden ser reformulados a través de diversas técnicas para corregir estas dificultades

[12] y desarrollar nuevos compuestos con gran versatilidad en cuanto a los posibles campos de aplicación [13] (Fig. 1).

A continuación se muestra una exposición sistemática de la Química bioorganometálica de varios metales de transición y elementos representativos, haciendo énfasis en las posibles aplicaciones farmacológicas reportadas en la literatura original.

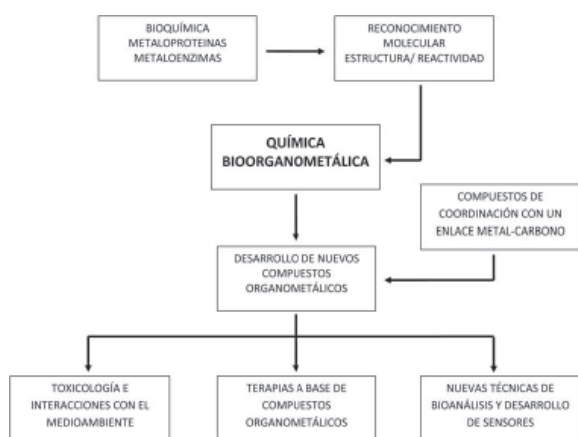


Fig. 1. Campos de investigación y aplicación de la química bioorganometálica.

Química bioorganometálica del oro

El oro es probablemente el primer elemento puro reconocido por el hombre, y sus propiedades medicinales se le asignaron en base a su importancia mística, llegando a ser un componente del llamado “elixir de la vida”, el cual era capaz, de acuerdo a la tradición, de curar todas las enfermedades y dar eterna juventud [14]. El uso moderno del oro en medicina se conoce como *crisoterapia* y se inicia con los trabajos de Koch en 1890, quien encontró que el $\text{Na}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ tenía una potente actividad bacteriana contra el bacilo de la tuberculosis [15]. Este descubrimiento marcó un periodo de tiempo de especial relevancia para la investigación sobre las propiedades medicinales del oro, sobre todo, por el esfuerzo colocado en obtener medicamentos con menos efectos colaterales. La búsqueda de nuevos compuestos, menos tóxicos y más eficientes, llevó al surgimiento de la *década del oro* (1925–1935), y Forestier, hacia 1927, observó que los pacientes que sufrían de artritis reumatoide mostraban una significativa mejoría al ser tratados con complejos áuricos, estableciendo el tratamiento en esta enfermedad y dejando en el olvido su uso frente a la tuberculosis [12,14].

La química organometálica del oro experimentó sus avances más significativos en la década de 1970 [16,17], momento a partir del cual se ha sintetizado

una variedad de estos complejos áuricos, entre los cuales destacan los “complejos de $\text{R}(\text{Au})\text{L}$ ”, donde -R puede ser un alquilo, un vinilo, o un arilo, mientras que el ligando -L generalmente es una fosfina terciaria o un isocianuro (Fig. 3); también se encuentran en orden de su importancia, los complejos tipo $\text{C}(\text{AuL})_n$, los cuales se pueden apreciar en la Fig. 2. [18].

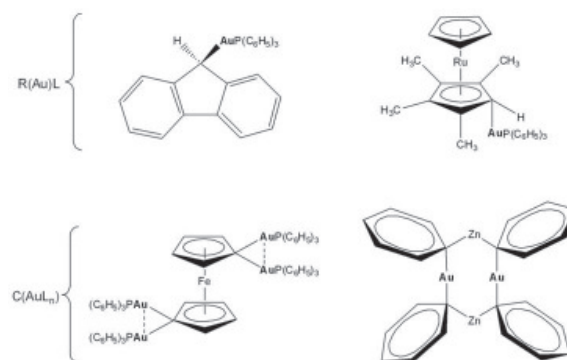


Fig. 2. Complejos organometálicos de oro tipo $\text{R}(\text{Au})\text{L}$ y $\text{C}(\text{AuL})_n$ [18].

La enorme variedad de organocomplejos de $\text{Au}(\text{I})$ y $\text{Au}(\text{III})$, aparentemente exóticos, es bien conocida. Los complejos de $\text{Au}(\text{I})$ son bi-coordinados de geometría lineal, mientras que los de $\text{Au}(\text{III})$ suelen ser tetra-coordinados y plano-cuadrados. Sus aplicaciones y posibles usos han sido orientados hacia la síntesis de productos orgánicos difíciles de obtener por otras vías, con muy buenos resultados.

Desde un punto de vista estrictamente bioorganometálico, se está explorando su posible aplicación como antitumorales isoestructurales a los organocomplejos encontrados con $\text{Pt}(\text{II})$. Los complejos de $\text{Au}(\text{III})$, $[\text{Ph}_4\text{As}][\text{Me}_2\text{AuCl}_2]$ y $[\text{Me}_2\text{Au}(\text{SCN})]_2$, han demostrado inhibir el crecimiento de las células P388 en la leucemia; tales complejos son análogos al cisplatino, pero el potencial de oxidación del $\text{Au}(\text{III})$ es tan grande que reacciona con biomoléculas como la metionina y la glicina, provocando su reducción y afectando su estabilidad en condiciones fisiológicas. Esta estabilidad puede ser mejorada al introducir ligandos quelatos más suaves, como el complejo $\text{AuCl}_2(\text{damp})$ —*damp*: 2-dimetilaminometilfenil— (Fig. 3), que muestra una citotoxicidad, similar al cisplatino, frente a una serie de líneas tumorales como las células *ZR-75-1*, productoras del cáncer de mama en hamsters. La investigación indica que su actividad citotóxica es dependiente de la dosis. El complejo $\text{Au}(\text{OAc})_2(\text{damp})$ (Fig. 4) ha mostrado mejor actividad *in vitro*; probablemente este efecto tiene que ver con la solubilidad del complejo en agua [19].

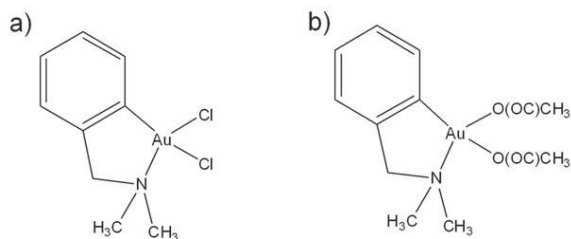


Fig. 3. Complejos organometálicos de oro con el ligando *damp* (2-dimetilaminometilfenil), el cual presenta actividad citotóxica *in Vitro* con: a) $\text{AuCl}_2(\text{damp})$ y b) $\text{Au}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{damp})$ [19].

Varios complejos de Au(III) con ligandos tiolatos también han sido investigados por su actividad antitumoral (Fig. 4). Las pruebas han indicado un potencial prometedor; sin embargo, presentan otras actividades biológicas importantes desde el punto de vista médico. Igualmente los complejos $[\text{AuTol}(\text{OH})](\text{PF}_6^-)$ y $[\text{AuPy}(\text{OAc})_2]$ (ver Fig. 4) —Tol: 6-(1,1-dimetilbencil)-2,2'-bipiridin-H; Py: 2-(1,1-dimetilbencil)-piridina— han evidenciado su potencial, manteniéndose estables bajo condiciones de hidrólisis, lo que se traduce en un aumento de la estabilidad. Además estos ejemplos han referido ciertos efectos anti-apoptóticos sobre las células empleadas [20,21].

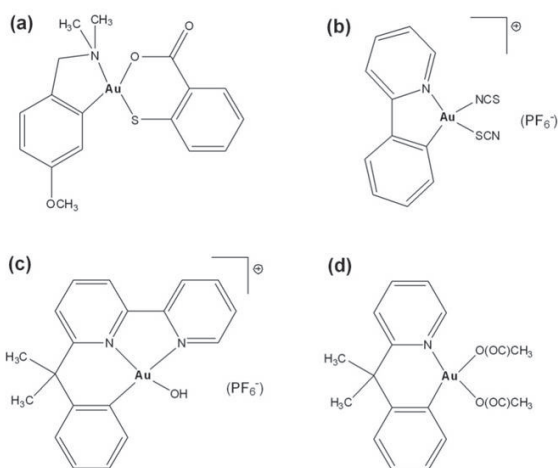


Fig. 4. Otros complejos organometálicos de oro con importancia bioorganometálica: a) $[\text{Au}(2\text{-dimetilaminometil-}p\text{-metoxifenil})(2\text{-mercaptobenzoato})]$; b) $[\text{Au}(\text{fenilpiridin})(\text{SCN})(\text{NCS})]$; c) $[\text{AuTol}(\text{OH})](\text{PF}_6^-)$, donde Tol = (6-(1,1-dimetilbencil)-2,2'-bipiridin-H); d) $[\text{AuPy}(\text{OAc})_2]$, donde Py = (2-(1,1-dimetilbencil)-piridin) [19, 20, 21].

Química bioorganometálica del mercurio (organomercuriales)

El mercurio ha sido utilizado en medicina desde la antigüedad, según los escritos de Dioscórides (40–90 d.J.C) y, especialmente Avicena (980-1037), lo describe para el tratamiento de los ffitápteros (piojos)

y la escabiosis [22]. En estos tiempos ya se conocía su toxicidad, pues, la esperanza de vida de los prisioneros que trabajaban en las famosas minas de cinabrio (HgS) en España, era estimada en tres años. Intrínsecamente, el mercurio resulta tóxico en cualquiera de sus formas, por ser sumamente móvil; la toxicidad de este elemento es un problema de alcance mundial [9]. Generalmente los envenenamientos con mercurio son de carácter crónico, sobre todo por manipulación en espacios poco o mal ventilados, y por largo tiempo de exposición.

En el ser humano y animales, el mercurio puede formar compuestos alquimercurio del tipo $\text{CH}_3\text{-Hg}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Hg}$, sustancias capaces de almacenarse y de producir importantes daños, pues su carácter lipofílico/hidrofílico les facilita penetrar las membranas. La metilación del elemento suele llevarse a cabo en sedimentos ó suspensiones en lagos y océanos, y rápidamente son acumulados por las especies marinas, a través de las cuales pueden llegar a la dieta humana para provocar sus efectos tóxicos.

Históricamente, existe un interesante paralelismo entre los compuestos de mercurio y los de arsénico, tanto en términos de toxicidad como desde el enfoque bioorganometálico. Hoy día, gracias al estupendo arsenal farmacológico con que cuenta la medicina, el uso de los organomercuriales es de poco interés, solo el mercurocromo, el timerosal —el conocido *Merthiolate*[®]— y el nitromersol (Fig. 5), tienen una leve aplicación antiséptica y por no ser totalmente fiables debido a su toxicidad han sido paulatinamente sustituidos por otros principios activos con propiedades antisépticas, como las sales de amonio cuaternario, entre los cuales se encuentra el cloruro de benzalconio [22,23].

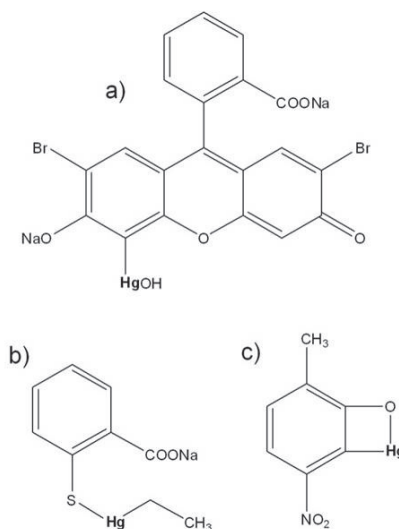


Fig. 5. Organomercuriales de uso farmacológico: a) Mercuriocromo; b) Timerosal y c) Nitromersol.

Esto pone de manifiesto la tendencia común que existe sobre el uso de los compuestos inorgánicos, pues normalmente suele preferirse su uso externo sobre el uso interno. La gran mayoría de intoxicaciones inorgánicas han ocurrido por el uso interno, sobre todo, por desconocimiento o abuso en las terapias asociadas [22].

Química bioorganometálica del estaño

El estaño tiene un potencial tóxico que depende casi exclusivamente de su uso en varios fungicidas y catalizadores industriales a base de este elemento, así como de su presencia en envases y recipientes de diversos tipos [12]. La toxicidad de este elemento está asociada a los compuestos organometálicos que los contienen, los cuales aparentemente atacan rápidamente el sistema nervioso central causando parálisis y llevando finalmente a la muerte.

Los compuestos organoestañados pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: $R\text{SnX}_3$, $R_2\text{SnX}_2$, $R_3\text{SnX}$ y $R_4\text{Sn}$, donde los grupos R- pueden ser alquilos, alquénilos o anillos aromáticos y, el grupo X-, generalmente es un haluro, un oxígeno o azufre [24]. Las especies $R\text{SnX}_3$ son poco tóxicas y no se activan por vías metabólicas. Algunas especies $R_3\text{SnX}$ como TMT (cloruro de trimetilestaño) y TET (cloruro de trietilestaño), son especialmente dañinos para el sistema nervioso central. Las especies $R_4\text{Sn}$ son muy poco tóxicas, pero se metabolizan a especies $R_3\text{SnX}$, causando efectos tóxicos. No obstante, en los últimos años se ha reportado una posible actividad bactericida y antitumoral de los complejos organometálicos de estaño dicloro-bis(ciclopentadienil)estaño(IV) [25], (3-carboxipiridina-2-tionato)[bis(trifenil)estaño(IV)] [26] y otros complejos derivados del clorotriphenilestaño(IV) ($(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnCl}$) [27], que abren un abanico de posibilidades.

Química bioorganometálica de la plata

La química inorgánica y de coordinación de la plata ha sido bastante estudiada, no obstante, los organocomplejos de plata son un tema que aún es digno de investigación; únicamente hay evidencias de su uso en síntesis orgánica. La plata como elemento o sus complejos no es esencial ni especialmente tóxica para los seres humanos; no así para algunos microorganismos en los cuales el elemento en cantidades traza es letal [19].

La popularización de los medicamentos de plata se desarrolló entre los siglos VII y IX, especialmente en el Medio Oriente, donde se aplicó para purificar la sangre, en desórdenes cardíacos y para controlar la halitosis. Paracelso (1493-1541) también lo refiere

y lo incorpora en aplicaciones médicas. Las sales de plata se utilizaron para tratar la sífilis, la epilepsia y algunas plagas ó contaminaciones con *Escherichia coli* y *Bacillus typhosus*. Existe toda una historia detrás del uso de la plata como medicamento, registrándose su primer uso clínico en 1869 cuando Raulin, intentando purificar el agua, observó que el hongo *Aspergillus niger* no podía crecer en los envases de plata [28]. A partir de allí, numerosos estudios demostraron la capacidad antimicrobiana de los argentocompuestos, inclusive en concentraciones de partes por billón. La demanda de fármacos producida como consecuencia de la II Guerra Mundial, llevó al descubrimiento de la sulfadiazina de plata, complejo inorgánico que combina la liberación prolongada de la plata como antibacteriano, con el uso de un antibiótico activo.

A partir de 1990, con el florecimiento de las aplicaciones de los bioorganometálicos en farmacia y medicina, ha surgido un interés en los complejos de plata, aunque lamentablemente obstáculos como su sensibilidad a la luz y la insolubilidad de sus sales, han establecido una limitación para las aplicaciones biológicas.

Más de 100 complejos han sido estudiados y menos de un 10% ha demostrado alguna actividad antitumoral, por el momento se conoce su potencial catalítico y la química organometálica de estos complejos está más orientada hacia esta aplicación [19].

En la actualidad se estudian las propiedades bactericidas de las nanopartículas de plata, que están siendo incorporadas en diversos materiales, textiles entre otros [29], para eliminar las bacterias que producen malos olores.

Química bioorganometálica de los metalocenos

Aunque la gran mayoría de los medicamentos son compuestos orgánicos, el uso de los elementos inorgánicos en los sistemas biológicos se ha ido incrementando, gracias a la comprensión de los principios de la química inorgánica. Dentro de este esquema la química bioorganometálica se ha venido planteando la exploración de las propiedades antitumorales del grupo de complejos denominados metalocenos —compuestos cuya estructura y tipos de enlace son similares al ferroceno— una familia de complejos que tienen una importancia significativa debido a la gran diversidad de estructuras y modos de enlace. El propio ferroceno exhibe propiedades medicinales muy interesantes, y existen estudios de su actividad *in vitro* e *in vivo* contra la malaria y el cáncer [30, 31]. En la Fig. 6 encontramos algunos metalocenos de comprobada actividad farmacológica.

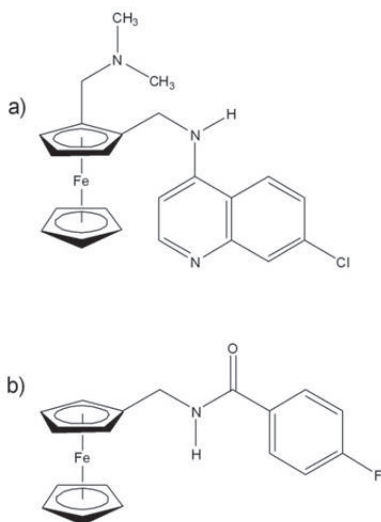


Fig. 6. Algunos metalocenos con propiedades medicinales: a) ferrocifeno y b) *N*-(ferrocenilmetil) fluorobenceno-carboxamida.

La química bioorganometálica del ferroceno es muy amplia, no solo debido a que se puede utilizar como punto de partida en síntesis orgánica, sino debido a que puede bioconjugarse con aminoácidos y péptidos, enzimas y proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, hormonas y otras biomoléculas. Estas características, junto con su fácil síntesis, excelente estabilidad en medio acuoso y aerobio, la accesibilidad de sus derivados, sus propiedades electroquímicas y su inocuidad en condiciones fisiológicas, han hecho del ferroceno y sus derivados unas moléculas muy populares y de gran interés hacia la exploración y aplicaciones biológicas [32,33].

Otro aspecto bioorganometálico interesante del ferroceno y sus derivados, es la posibilidad de incorporar, en sus anillos de ciclopentadienilo, moléculas con propiedades medicamentosas. Un ejemplo de este tipo sucede con el tamoxifeno, medicamento utilizado en la hormonoterapia del cáncer de mama; este grupo de agentes antitumorales han sido denominados ferrocifenos de Jaouen (Fig. 7) [22, 33].

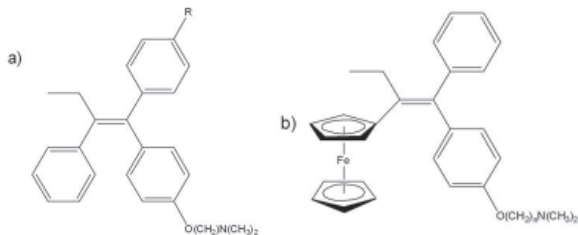


Fig. 7. Estructuras de: a) Tamoxifeno, con R = H y con R = -OH, el hidroxitamoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno; b) Ferrocifenos de Jaouen, con n = 1 – 8.

El efecto sinérgico que se aprecia en los antitumorales conjugados con ferroceno no es el único observado. Schottenberger y col. [33], sintetizaron el complejo conjugado de la etorfina (un alcaloide opiáceo) y el ferroceno (Fig. 8). El efecto neto observado es un aumento del efecto analgésico. Según este investigador, el compuesto crea grandes expectativas en su actividad antitumoral; sin embargo, no hay ensayos al respecto.

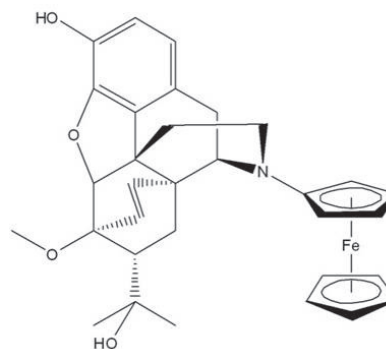


Fig. 8. Estructura de la ferrocenil-etorfina, un ejemplo de una molécula conjugada ferroceno-fármaco. La conjugación ferroceno-fármaco es uno de los esquemas de trabajo más utilizados en el campo de la química bioorganometálica.

Igualmente las propiedades antimicrobianas del ferroceno han sido estudiadas por Edwards, Epton y Marr [34], quienes sintetizaron una serie de complejos ferrocenílicos con penicilina y cefalotina. Otras síntesis han corroborado su actividad antimicrobiana, pero ha sido más notable la actividad antimalárica de la ferroquina, así como su actividad antifúngica, insecticida y herbicida, propiedades que colocan de manifiesto la importancia y versatilidad del ferroceno y sus derivados.

Química bioorganometálica del germanio (organogermánicos)

El germanio forma un gran número de compuestos organometálicos y es un importante material semiconductor, utilizado en óptica para fabricar transistores y fotodetectores. Las investigaciones toxicológicas han demostrado que este elemento no se localiza en ningún tejido, dado que se excreta rápidamente principalmente por la orina, razón por la cual su toxicidad en seres humanos es muy escasa, solo tiene lugar por ingesta de concentraciones excesivas [9, 35].

En la década de 1970, el consumo de los suplementos dietéticos contentivos de germanio se popularizó debido a un supuesto valor terapéutico (estimulación del consumo de hierro y producción de hemoglobina) y, para 1994 la compañía farmacéutica

Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd, lanzó al mercado en Japón, el primer medicamento organometálico de germanio, el propagermanio (*Serocion*[®]), (Fig. 9) con actividad antiviral, inmunoestimulación y hepatoprotección [35]. Este compuesto estimuló la investigación sobre las actividades medicinales de los organogermánicos y hoy día numerosos compuestos que poseen actividades antitumorales, inmunomoduladoras, inductores de interferón, radioprotectores, hipotensores y con propiedades neurotrópicas, han sido sintetizados y suficientemente caracterizados.

Por su parte el 2-carboxietilgermanio sesquióxido de fórmula $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3$, se ha reportado como antiviral, antitumoral, inmunomodulador y antiartrítico.

Toda una línea de investigación se ha conformado para el estudio de estos compuestos, que han demostrado sus propiedades en animales de laboratorio, conformando, de esta manera, una serie de futuras alternativas terapéuticas diferentes al cisplatino o los compuestos bioorganometálicos conocidos.

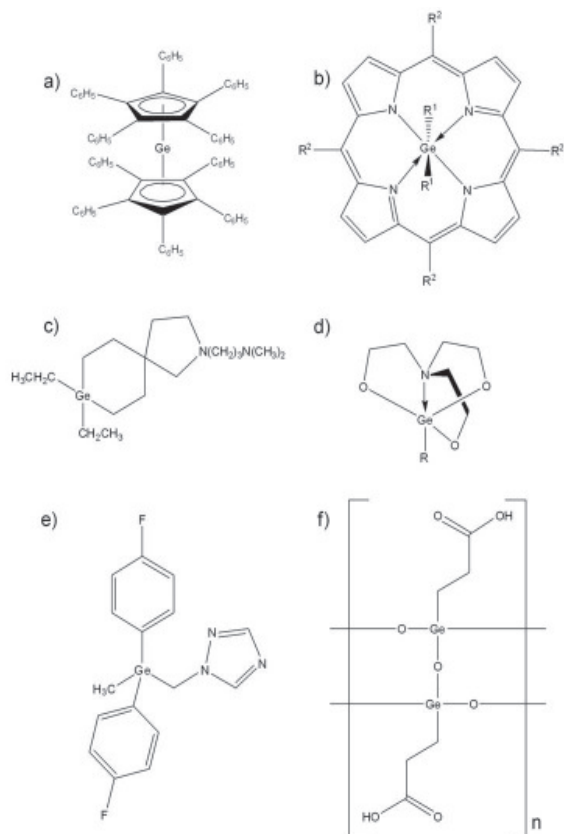


Fig. 9. Complejos organogermánicos de importancia en química bioorganometálica por sus propiedades terapéuticas: a) Decafernylgermanoceno (antitumoral); b) Germanio(IV)porfirinas (antitumoral, $\text{R}^1 = -\text{CH}_3$ y $\text{R}^2 = -\text{H}$); c) Espirogermanio (antitumoral, antimaráfico y hepatoprotector); d) Germatranos (antitumoral y neurotrópico, R = alquilo); e) Germaflusilazol (fungicida); f) Propagermanio (antiviral, inmunoestimulador y hepatoprotector).

Química bioorganometálica del rutenio

El interés por el desarrollo de la química bioorganometálica del rutenio se fundamenta en tres propiedades fundamentales: a) la velocidad de intercambio de ligandos; b) la gama de estados de oxidación accesibles —por ser un metal del Grupo 8—; y c) la capacidad del rutenio para imitar al hierro en la unión a ciertas moléculas biológicas [36, 37].

Muchos compuestos de coordinación de rutenio han sido evaluados en aplicaciones clínicas y se ha observado una cinética de intercambio de ligandos entre Ru(II) y Ru(III), similar a la observada para el Pt(II), un factor determinante en la actividad biológica [31]. Se ha determinado que los complejos presentan baja toxicidad, y se estima que la posibilidad de enlace de este metal a la *transferrina sérica* ó a la *albumina*, similar al hierro, puede ser la causa de este efecto. Este tipo de unión es crucial para el mecanismo antitumoral de los complejos de rutenio, pues las células cancerosas requieren más abundancia de hierro para reproducirse, por lo cual, al sustituir el hierro por el rutenio, la velocidad de crecimiento celular debería disminuir [37].

En general, los compuestos de coordinación del rutenio tienen una amplia gama de aplicación en medicina; se conocen su actividad inmunosupresora, antimicrobiana, antibiótica y antitumoral. A pesar de presentar menos citotoxicidad que los complejos de platino, son mejor tolerados *in vivo*. Incluso los compuestos de Ru(III) pueden utilizarse como profármacos, y reducirse hasta Ru(II) en el tejido canceroso, donde el bajo nivel de oxígeno permite su activación por reducción. Aunque su modo de acción antitumoral se debe a su afinidad por el ADN [38], los mecanismos adicionales también influyen sobre la eficacia y especificidad de estos complejos [33]. Lamentablemente la mayoría de estos compuestos (Fig. 10) presentan problemas de solubilidad que han dificultado su uso clínico [12].

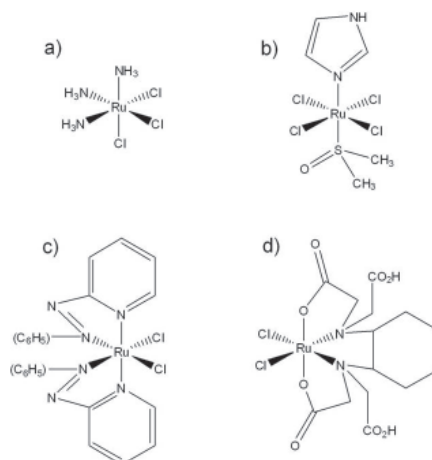


Fig. 10. Complejos de coordinación de rutenio con propiedades antitumorales: a) *facial*-triamino-tricloro-rutenio(III); b) *NAMI-A* (= *trans*-tetrachloro-(dimetilsulfoxido)imidazol-rutenio(III)); c) *alfa*-[Ru(azpy)₂Cl₂], con azpy = 2-fenilazopiridina y d) [Ru(H₂cdta)Cl₂], con H₂cdta = 1,2-ciclohexanodiaminetetraacetato.

La química bioorganometálica del rutenio se perfila como uno de los campos de investigación más prometedores en cuanto a la diversidad de aplicaciones farmacológicas. Recientemente, se han sintetizado e investigado los metaloarenos de rutenio, encontrando que los complejos monoarenos de rutenio(II) (medio sándwich) (Fig. 11) poseen buena solubilidad en medio acuoso y moderados efectos citotóxicos *in vitro* e *in vivo* [12, 39].

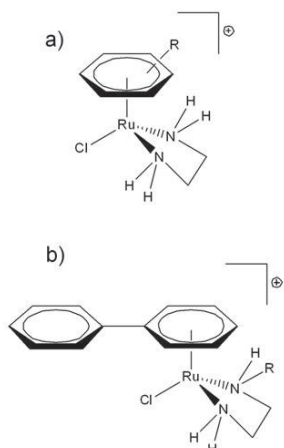


Fig. 11. Complejos bioorganometálicos (monoarenos) de rutenio: a) alquilbencil-(1,2-diaminoetano)-cloro-rutenio(II) con R = fenilo, bifenilo, *p*-cimeno, dihidroantraceno y tetrahidroantraceno; b) bifenilo-(*N*-alquiletano-1,2-diaminoetano)-cloro-rutenio(II) —el grupo -R sobre el nitrógeno puede ser una cadena alquílica u otra molécula del propio complejo, que finalmente genera un dímero—.

Radiofármacos de tecnecio

El tecnecio es el único de los elementos de transición que solamente posee isótopos radiactivos, especialmente el ^{99m}Tc , el cual tiene suficiente abundancia y un relativo bajo costo, razón por la cual es el radioisótopo más utilizado en el campo de la medicina nuclear [9].

A pesar de que la mayoría de los radiofármacos de tecnecio no son estrictamente compuestos organometálicos —pues no poseen un enlace metal-carbono— generalmente se les estudia junto a los fármacos de naturaleza bioorganometálica.

La primera generación de los radiofármacos de tecnecio (Fig. 12) obtenidos eran simples compuestos de coordinación. La distribución de estos compuestos en el cuerpo humano, depende de la carga, el tamaño, la estabilidad y la lipofilia.

Con el incremento de la demanda de estos compuestos y la necesidad de mejorar su especificidad, se ha producido un evidente cambio hacia el uso de la marcación de biomoléculas con radiofármacos marcadores de tecnecio [35].

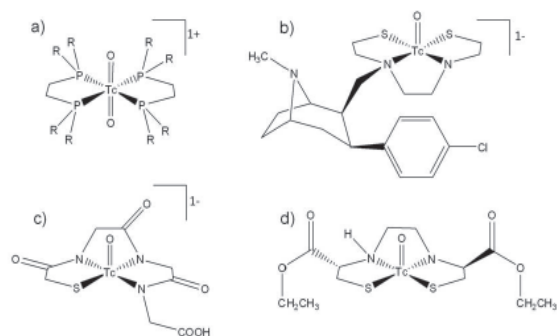


Fig. 12. Algunos radiofármacos de ^{99m}Tc disponibles comercialmente y en investigación avanzada: a) *Myoview*[®] (= [(6,9-bis(2-etoxietil)-3,12-dioxa-6,9-difosfatetradecano)dioxo- ^{99m}Tc]tecnecio(V)) (-R = etoxietano) b) *TRODAT-1*[®]. (= [(2-(((1R,2R,3S,5S)-3-(4-clorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-(2-(2-mercaptoetilamino)etil)amino)etanotiol)-oxo- ^{99m}Tc]tecnecio(V))] —el azabicyclo es tipo cocaína—; c) *Technescan MAG3*[®] (= [(mercaptoacetil triglicina)-oxo- ^{99m}Tc]tecnecio(V)); d) *ECD Neurolite*[®] (= [(2R)-3-etoxi-2-[2-[(1R)-2-etoxi-2-oxo-1-(sulfidometil)etil]azanidiletilamino]-3-oxo-propano-1-tiolato)-oxo- ^{99m}Tc]tecnecio(V)), también es conocido como: bicisato de tecnecio(^{99m}Tc).

Los fármacos marcadores de tecnecio disponen de átomos donadores capaces de formar un complejo estable con el metal ó un ligando fácil de derivatizar que se coordine al radiometal. La preparación requiere que el marcaje no sea perjudicial o afecte la afinidad del complejo con el receptor y que no se afecte la farmacocinética del fármaco matriz [35].

La química de coordinación del tecnecio ha despertado un particular interés, sobre todo en la síntesis de los correspondiente metalocenos —los cuales entran propiamente en el área de la bioorganometálica— con estudios dirigidos a determinar la citotoxicidad de esta familia de nuevos compuestos [40]. En la actualidad, solo existe un compuesto organometálico dentro del grupo de los radiofármacos, el *Cardiolite*[®] (Fig. 13a). El pionero en trabajar con este compuesto fue Davison y col., en 1980, quienes venciendo uno de los grandes paradigmas de la química organometálica, sintetizaron un complejo organometálico en medio acuoso, en un solo paso, y con muy buen rendimiento [40]. A pesar de los extraordinarios resultados, este radiofármaco no fue incorporado a uso clínico sino hasta la década de 1990.

El *Cardiolite*[®] es el único medicamento organometálico de tecnecio(VI) disponible en el mercado y sirve de modelo para el desarrollo de nuevos compuestos [22]. Dentro de este grupo de nuevos compuestos, dos de ellos merecen especial atención: el primero es un complejo tipo bis-areno de Tc(I) catiónico, (Fig. 13b) cuya síntesis intentó competir con la del *Cardiolite*[®] en función de su carácter lipofílico, no obstante Wester y col., sintetizaron estos complejos, con diferentes arenos, para probar su

actividad biológica; las pruebas no mostraron buenos resultados *in vivo* ya que los complejos se acumulaban en el corazón [40]. El segundo complejo, sintetizado por Baldas y col., tiene un átomo de Tc(III) con número de coordinación siete (Fig. 13c) y contiene monóxido de carbono como ligando. Aunque la reacción no fue muy estudiada, se observa la posibilidad de producir ligandos que conducen a compuestos organometálicos, producto de la descomposición de un precursor orgánico [22].

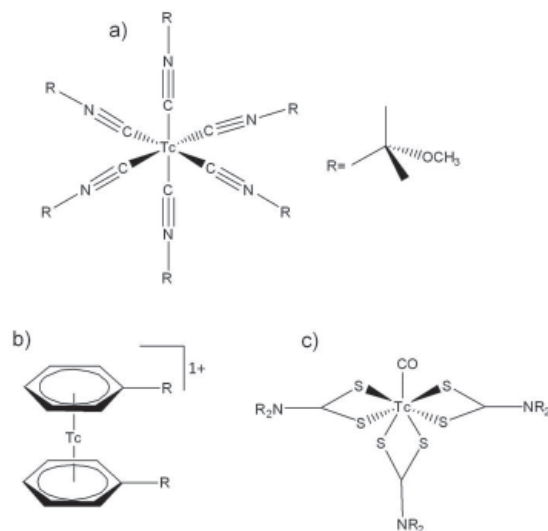


Fig. 13. a) *Cardiolite*[®] (= [hexakis(2-metoxi-2-metilpropilisonitrilo) (^{99m}Tc)tecnecio(VI)]); b) (bis-alkuilbenceno)(^{99m}Tc)tecnecio(I), alquil = H y CH₃; c) [(tris-ditiocarbamato-carbonil) (^{99m}Tc)tecnecio(III)], con R = H, CH₃.

Adicionalmente, se han realizado varios esfuerzos en la síntesis de compuestos organo-tecnecios, sobre todo utilizando la capacidad homoléptica [Tc₂(CO)₁₀] como precursor y comparando con sus homólogos del renio —con bajos estados de oxidación—, aunque no han presentado detalles ni de su comportamiento en el agua ni de su actividad bioorganometálica [22,40].

Bioorganometálica del molibdeno

El molibdeno es el único elemento de segunda serie de transición al que se le ha reconocido su importancia. Si bien este elemento no es uno de los más abundantes en la corteza terrestre, se encuentra formando molibdatos en el agua de mar, forma en que los seres vivos pueden absorberlo fácilmente [6].

Se conocen aproximadamente una docena de sistemas enzimáticos que utilizan como cofactor al molibdeno; no obstante, todos estos complejos usualmente son grandes y requieren la participación de otros cofactores. Estudios bioquímicos y espectroscópicos han permitido establecer la forma

de enlace del molibdeno con las enzimas, llegando a la conclusión de que las uniones se producen a través de grupos tiolato u oxidrilo, mientras que la unión Mo-C no es muy frecuente para este metal en los seres vivos. Tomando en cuenta el papel del molibdeno, la química organometálica de este metal ha sido de interés en los últimos 20 años. A partir de 1991, cuando se descubrió el potencial antitumoral de los cloruros de metalocenos, se comenzaron a probar las estructuras relacionadas, incluyendo el cloruro de molibdenoceno, el cual ha demostrado cierta citotoxicidad *in vitro*, aunque la interacciones con enzimas y proteínas son causa de las grandes dificultades y posiblemente de sus efectos colaterales.

En el año 2004, Waern y col. [41] realizaron una investigación, comparando las actividades antitumorales del titanoceno y del molibdenoceno. Este estudio demostró que el cloruro de molibdenoceno es estable a la hidrólisis en condiciones fisiológicas, característica que lo hace atractivo para la investigación bioorganometálica. Aunque está demostrada la actividad antitumoral de este compuesto y sus metalocenos análogos, existen ciertos temas que no están claros acerca de su mecanismo de acción y sus efectos colaterales, pues no hay datos biológicos suficientes que permitan complementar los estudios químicos y avanzar hacia las pruebas correspondientes. Los investigadores en este campo han concluido que los cloruros de metalocenos son únicos y es un campo que merece atención a futuro.

Avances en la bioorganometálica de las tierras raras

Recientemente se ha prestado considerable atención al estudio de las aplicaciones de los compuestos de coordinación con tierras raras, especialmente con lantánidos. Los lantánidos y actínidos, sin duda alguna, han tenido una alta incidencia en la preparación de nuevos materiales tales como semiconductores, catalizadores, piezoeléctricos, entre otros. Por ejemplo, podemos mencionar el trabajo de Nakayama y col. [42] en el uso de complejos organometálicos de Sm(III) para la polimerización de olefinas, mientras que Evans y col. [43] han sintetizado una serie de complejos de samario con ligandos oxigenados en reacciones de apertura de epóxidos y en la homopolimerización de ϵ -caprolactama y copolimerización de ϵ -caprolactona [44].

El descubrimiento de las actividades antitumorales de las tierras raras ha impulsado la investigación de los elementos involucrados y sus compuestos. Es bien conocido que el La(III), el Ce(III) y el Nd(III) forman complejos bastante interesantes y activos *in vitro* frente a algunos tipos de cáncer, e incluso existen

investigaciones de su actividad anti-VIH [35].

La química organometálica de los lantánidos y actínidos, actualmente es objeto de gran expansión y básicamente está dominada por la formación de metalocenos ó compuestos de alquilo trivalentes de estos elementos, no solo por su interés catalítico, sino de cara a posibles aplicaciones de orden médico, veterinario o botánico. En este sentido, Kostova y col., en 2007 [46] y Dongfang y col., en 2008 [47], han sintetizado varios compuestos organometálicos de La(III), Ce(III), Gd(III), Nd(III) y Eu(III), que muestran actividades citotóxicas provocando inhibición del crecimiento, generación e inducción de apoptosis. Más recientemente, Bangyu y col. [48] ha obtenido resultados similares con el Sm(III), aunque los complejos obtenidos evidenciaron fuerte actividad catalítica y no se les realizaron pruebas biológicas.

En la actualidad, en el Laboratorio de Organometálicos de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela), se ha iniciado una línea de investigación en la síntesis de complejos de Sm(III) con aminoácidos, ligandos nitrogenados y sulfurados, por medio de técnicas de síntesis novedosas (microondas), con la finalidad de estudiar posibles aplicaciones.

Perspectivas

Los beneficios aportados por la química bioorganometálica incluyen su capacidad para dar cabida a la complejidad y la diversidad. No hay duda de que este campo ofrece una posibilidad para que los investigadores, químicos, farmacéuticos, médicos, biólogos y afines, aborden el tema de la síntesis de nuevos medicamentos de una manera interdisciplinaria [49]. Varios ejemplos ponen de manifiesto este desarrollo [50]; mención especial merecen los trabajos de síntesis, caracterización y evaluación de las propiedades antitumorales de derivados del ferroceno. Estos compuestos tienen un importante uso farmacéutico, pues se puede modificar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de las drogas, razón por la cual, esta novedad dentro del campo bioorganometálico, ofrece un interesante aspecto de estudio para futuras investigación farmacológicas.

CONCLUSIONES

Tal como se documenta, la evolución de la química bioorganometálica ha marcado nuevos horizontes para el estudio de la ciencia, estableciendo un puente que une los conocimientos de la química con los de la biología, esto la define como una disciplina multidisciplinar que abarca estas ciencias y todas sus vertientes.

La versatilidad de la química bioorganometálica es muy grande, razón por la cual, a pesar de las dificultades que se presentan en su estudio, se sigue desarrollando como un área de intensa investigación, donde se conjugan beneficios comerciales, medioambientales y personales que impulsan y presentan a la química bioorganometálica como una ciencia del nuevo siglo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Astruc D. Química Organometálica. Barcelona (España): Editorial Reverté; 2003.
- [2] Ochiai Ei-I. Química Bioinorgánica. Barcelona (España): Editorial Reverté; 2003.
- [3] Vallet-Regí M, García JF. Introducción a la Química Bioinorgánica. Madrid: Editorial Síntesis SA; 2003.
- [4] Halpern J. Organometallic Chemistry at the threshold of a new millennium. Retrospect and prospect. Pure Appl Chem. 2001; 73 (2): 209–220.
- [5] Ronconi L, Sadler PJ. Using coordination chemistry to design new medicines. Coord Chem Rev. 2007; 251: 1633–1648.
- [6] Contreras RR. Algo más sobre los alimentos. Una visión desde la Química. Mérida (Venezuela): FUNDACITE-Mérida; 2006.
- [7] Roat-Malone RM. Bioinorganic Chemistry. 2nd Edition. New Jersey (EE.UU.): Wiley-Interscience; 2007.
- [8] Crabtree RH. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals. 4nd Ed. New Jersey (EE.UU.): Wiley-Interscience; 2005.
- [9] Baran EJ. Química Bioinorgánica. Madrid: McGraw-Hill; 1994.
- [10] Williams RJP, Fraústo da Silva JJR. The Natural selection of the chemical elements. New York: Oxford University Press; 1996.
- [11] David SS, Meggers E. Inorganic chemical biology: from small metal complexes in biological systems to metalloproteins. Curr Opin Chem Biol. 2008; 12: 194–196.
- [12] Yaw KY, Melchart M, Habtemariam A, Sadler PJ. Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. Chem. Comm. 2005: 4764–4776.
- [13] Simonneaux G. Topics in Organometallic Chemistry. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
- [14] Farrel NP (Ed.). Uses of Inorganic Chemistry in Medicine. Cambrigde (UK): Royal Society of Chemistry; 1999.
- [15] Laguna A y Gimeno MC. Compuestos de oro en medicina. Crisoterapia. 2^{da} Ed. Madrid: Anales de la Real Sociedad Española de Química; 2000; 2: 16-20.
- [16] Patai S y Rappoport Z. The chemistry of

organic derivatives of gold and silver. London: John Wiley & Sons Ltd; 1999.

[17] González R y Suwalsky M. Oro y sus propiedades terapéuticas. *Ciencia Ahora*. 2009; 24 (12): 16-21

[18] Parish RV. Organogold Chemistry. *Gold Bull*. 1998; 1: 31.

[19] Hermanus KF. Gold and silver complexes of bis(phosphino)hydrazine ligands as potential anti-tumour agents. [Ph. D. Thesis] Johannesburg: University Witwatersrand; 2007.

[20] Ott I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. *Coord Chem Rev*. 2009; 253: 1670-1681.

[21] Gabbiani Ch, Casini A y Messori L. Gold(III) compounds as anticancer drugs. *Gold Bull*. 2007; 40(1): 73-81.

[22] Jaouen G. Bioorganometallics. *Biomolecules, Labeling, Medicine*. Berlin: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2006.

[23] Sánchez L y Sáenz E. Antisépticos y Desinfectantes. *Dermatología Peruana* 2005; 15: 2.

[24] Clarke MJ, Zhu F y Frasca DR. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. *Chem Rev*. 1999; 99: 2511-2533.

[25] Gleeson B, Claffey J, Ertler D, Hogan M, Muller-Bunz H, Paradisi F, Wallis D, Tacke M. Novel organotin antibacterial and anticancer drugs. *Polyhedron*. 2008; 27: 3619-3624.

[26] Verginadis I, Karlabounas S, Simos Y, Kontargiris E, Hadjikakou SK, Batistatou A, Evangelou A, Charalabopoulos K. Anticancer and cytotoxic effects of a triorganotin compound with 2-mercaptopyridine in malignant cell lines and tumor bearing Wistar rats. *Eur J Pharm Sci*. 2011; 42: 253-261.

[27] Gómez-Ruiz S, Prashar S, Walther T, Fajardo M, Steinborn D, Paschke R, Kaluderovic GN. Cyclopentadienyltin(IV) derivatives: synthesis, characterization and study of their cytotoxic activities. *Polyhedron*. 2010; 29: 16-23.

[28] Russell AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*. 1994; 31: 351-370.

[29] Messaouda M, Chadeaub E, Brunonc C, Ballet T, Rappennea L, Rousseld F, Leonardc D, Oulahlb N, Langlet M. Photocatalytic generation of silver nanoparticles and application to the antibacterial functionalization of textile fabrics. *J Photochem Photobiol: A Chem*. 2010; 215: 147-156.

[30] Corry AJ, Mooney A, O'Sullivan D y Kenny P. Synthesis, characterization and in vitro anti-cancer activity of N-(ferrocenyl)benzoyl tri- and tetrapeptide esters. *Inorg Chim Acta*. 2009; 362: 2957-2961.

[31] Kelly PN, Pretre A, Devoy S, O'Rielly I.

Synthesis, structural characterisation and biological activity of novel N-(ferrocenylmethyl)benzene-carboxamide derivatives. *J Organomet Chem*. 2007; 692 (6): 1327-1331.

[32] Chantson J T, Verga FM, Crovella S y Metzler-Nolte N. Antibacterial activities of ferrocenoyl and cobaltoceniumpeptide bioconjugates. *J Organomet Chem*. 2005; 690: 4564-4572.

[33] Pert S. Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules. London: John Wiley & Sons Inc; 2008.

[34] Edwards EI, Epton R y Marr G. Organometallic derivatives of penicillins and cephalosporins a new class of semi-synthetic antibiotics. *J Organomet Chem*. 1975; 85 (2): C23-C25.

[35] Gielen M y Tiekink E. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*. London: John Wiley & Sons Inc; 2005.

[36] Allardyce CS y Dyson PJ. Ruthenium in medicine current clinical uses and future prospects. *Platinum Metals Rev*. 2001; 45 (2): 62-69.

[37] Hartinger ChG, Casini A, Duhot C. Stability of an organometallic ruthenium-ubiquitin adduct in the presence of glutathione: Relevance to antitumour activity. *J Inorg Biochem*. 2008; 102: 2136-2141.

[38] Fenton DE. *Biocoordination Chemistry*. New York: Oxford University Press; 2004.

[39] Alama A, Tasso B, Novelli F y Sparatore F. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotins as antitumor agents. *Drug Discov Today*. 2009; 14(9-10): 500-508.

[40] Roger A. New organometallic technetium complexes for radiopharmaceutical imaging. *Top Curr Chem*. 2005; 252: 1-44.

[41] Waern JB y Harding MM. Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride. *J Organomet Chem*. 2004; 689: 4655-4668.

[42] Nakayama Y, Shibahara T, Fukumoto H, Nakamura A, Maxima K. Syndiospecific polymerization of methyl methacrylate catalyzed by lanthanoid thiolate complexes bearing a hexamethylphosphoric triamide ligand. *Macromolecules*. 1996; 29 (24): 8014-8016.

[43] Evans WJ, Miller KA, Ziller JW. Synthesis of $(O_2CEPh)^{1-}$ ligands (E = S, Se) by CO_2 insertion into lanthanide chalcogen bonds and their utility in forming crystallographically characterizable organoaluminum complexes $[Me_2Al(\mu-O_2CEPh)]_2$. *Inorg Chem*. 2006; 45 (1): 424-429.

[44] Li HR, Yao YM, Yao CS, Sheng HT, Shen Q. Homo and copolymerization of 2,2-dimethyltrimethylene carbonate promoted by samarium thiolate derivatives: Novel and versatile

initiators. *J Polym Sci: A Polym Chem.* 2005; 43 (6) 1312–1316.

[45] Kostova I, Kostova R, Momekov G. Antineoplastic activity of new lanthanide (cerium, lanthanum and neodymium) complex compounds. *J Trac Elem Med Biol.* 2005; 18: 219–226

[46] Kostova I y Momekov G. New cerium(III) complexes of coumarins e synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation. *Eur J Med Chem.* 2008; 43: 178–188.

[47] Dongfang XU, Shuzhi MA, Guangying DU. Synthesis, characterization, and anticancer

properties of rare earth complexes with schiff base and o-phenanthroline. *J Rare Earths.* 2008; 26 (5): 643.

[48] Bangyu L, Yaorong W, Yingming Y. Synthesis, structure and reactivity of samarium complexes supported by schiff-base ligands. *J Organomet Chem.* 2009; 694 (15): 2409-2414.

[49] Hillard EA, Jaouen G. Bioorganometallics: Future trends in drugs discovery, analytical chemistry and catalysis. *Organomet.* 2011; 30: 20-27.

[50] Gasser G, Ott I, Metzler-Nolte N. Organometallic anticancer compounds. *J Med Chem* 2011; 54: 3-25.