

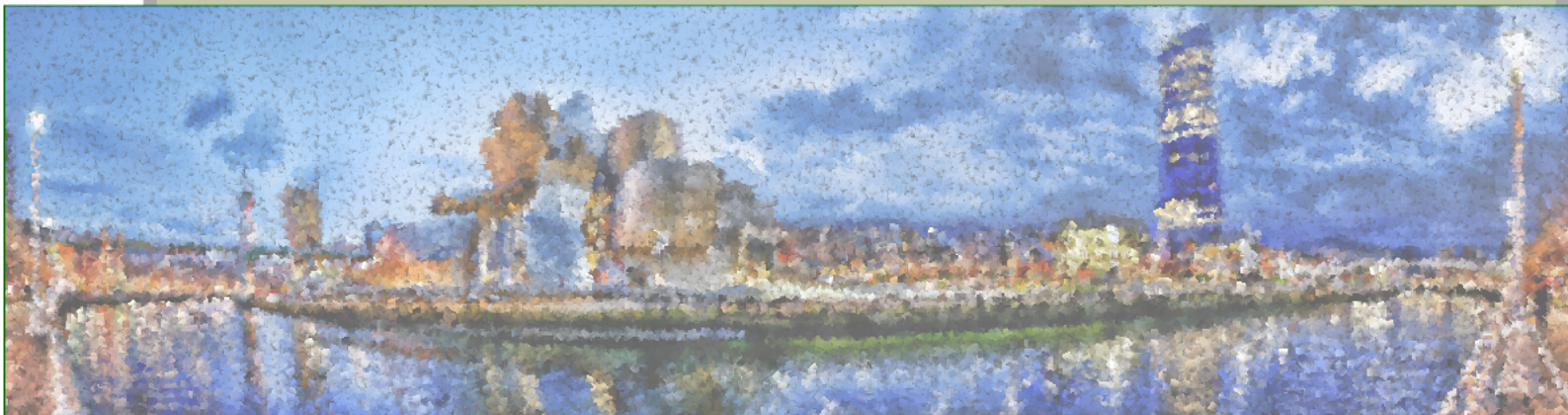
# 2017 BIO Bilbao

Programa

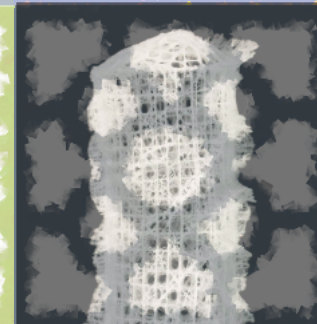
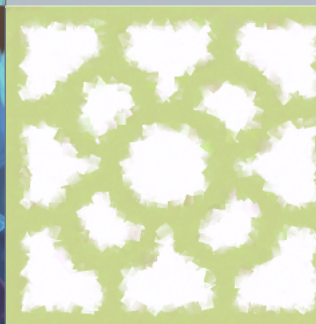
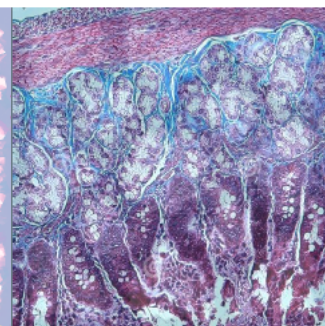
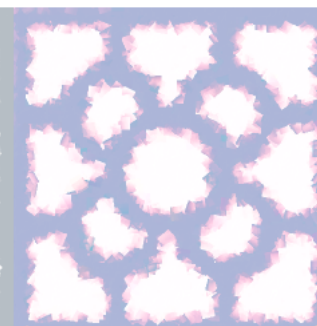
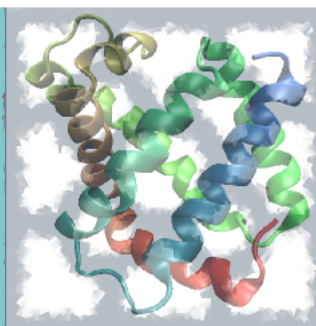
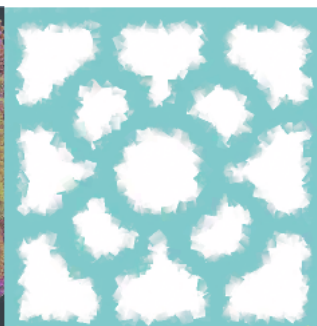
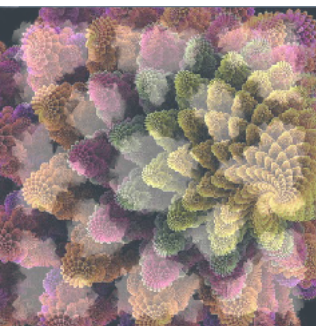
## X Reunión Científica de Bioinorgánica

Bilbao, 9-12 de julio de 2017

Bizkaia Aretoa - Paraninfo de la UPV/EHU



Asociación Española de Bioinorgánica







La X Reunión Científica de Bioinorgánica, BioBilbao2017, ha sido organizada por el departamento de Química Inorgánica y el Grupo de Investigación IMAcris/MaKrisI de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la UPV/EHU, junto con el centro BCMaterials (Basque Excellence Research Centers). La décima edición consolida este congreso en el tiempo y, por ello, en el comité organizador nos sentimos especialmente honrados de haber recibido la confianza de la Asociación Española de Bioinorgánica (AEBIN) para la celebración de este aniversario. Agradecemos a nuestros colaboradores y patrocinadores la ayuda y la financiación recibidas.

La química bioinorgánica se centra, fundamentalmente, en estudiar las funciones de los metales en los seres vivos y este conocimiento conecta directamente con el bienestar y la salud de las personas a través de los biomateriales y el diagnóstico y el tratamiento de dolencias como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas, pero también a través de aplicaciones bioinspiradas de interés medioambiental.

Damos las gracias a los 125 congresistas venidos de toda la geografía española y de varios países de la eurozona. Junto a los numerosos científicos y científicas de larga y reconocida trayectoria, tenemos la suerte de contar con investigadores e investigadoras jóvenes, brillantes y esforzados, a los que tratamos de cuidar con especial mimo. Así, en el programa de BioBilbao2017 tenemos dos excelentes conferencias plenarias, catorce invitadas, veinte comunicaciones orales y cincuenta y cuatro en forma de póster. Por todo ello, el congreso es, sin lugar dudas, una oportunidad inmejorable de conocer y debatir sobre los hallazgos más recientes en bioinorgánica y de mostrar a la sociedad las contribuciones y los retos que se plantean desde esta disciplina. Debemos dar las gracias al comité científico cuya dedicación se traduce en las ocho sesiones que configuran el programa del congreso.

BioBilbao2017 se celebra del 9 al 12 de julio de 2017, en el Bizkaia Aretoa: un edificio moderno y funcional situado junto a la ría, en la zona más emblemática del Bilbao abierto al mundo, inspirador e innovador, en la mejor de las sintonías con el espíritu de la AEBIN. Expresamos también nuestro agradecimiento al Ayuntamiento de Bilbao por la recepción a la que hemos sido invitados. La villa de Don Diego López de Haro nos ofrece el marco ideal para estrechar los lazos de amistad y colaboración científica que sostienen a la AEBIN.

Como responsable de BioBilbao2017, debo manifestar mi especial agradecimiento a todas las personas del comité organizador. Me siento muy afortunada por haber contado con la colaboración de tantos colegas, amigas y amigos, de las tres entidades organizadoras, a las que pertenezco con orgullo. Eskerrik asko denoi, bihotz-bihotzez!

En nombre del comité organizador, os doy la bienvenida al congreso BioBilbao2017.

Ongi etorri izan zaitezten BioBilbao2017 kongresura!

Gotzone Barandika

Presidente de BioBilbao2017



## Asociación Española de Bioinorgánica

Con BioBilbao2017, la Asociación Española de Bioinorgánica (AEBIN) alcanza su décima reunión científica. En el libro de resúmenes del primero de nuestros congresos, celebrado en Miraflores de la Sierra (Madrid), en setiembre de 2000, los promotores de la reunión indicaban como objetivo de la misma: *“La Bioinorgánica se ha desarrollado notablemente en España en los últimos años, y actualmente hay un número considerable de investigadores en este campo. La consulta realizada por la Comisión Promotora sobre la posible formación de un Grupo Interdisciplinar de investigadores en Bioinorgánica, puso de manifiesto el interés por la celebración de una Reunión que permitiera un primer contacto entre todos, la presentación de la actividad investigadora que cada uno desarrolla y la discusión de la posibilidad de constituir una Asociación que nos agrupe”*. Hoy, 17 años después, tanto la continuidad de los congresos como la existencia de la asociación son realidades consolidadas, tanto por su duración a lo largo del tiempo y por el crecimiento del número de socios y asistentes a las reuniones, como por la distribución geográfica de los mismos. Prueba de ello es el número de asistentes a esta décima reunión y su procedencia, así como la variada temática que abordan las comunicaciones presentadas. Cuando se alcanza un aniversario con número redondo, como es el caso actual, suele ser buen momento para realizar una reflexión sobre la situación actual de la asociación y sus perspectivas de futuro, y por ello os animo a participar en la Asamblea de socios programada durante la celebración de BioBilbao2017.

No quiero finalizar este breve escrito sin agradecer a los organizadores de BioBilbao2017 el esfuerzo realizado para que esta edición constituya un nuevo éxito, acercando la asociación y la reunión científica a todos, especialmente a los investigadores jóvenes, que son los que tienen que garantizar el futuro de la Bioinorgánica en España. Junto a los organizadores de esta décima reunión, creo que es también un buen momento para expresar nuevamente el agradecimiento de todos a los compañeros que en el año 2000 tuvieron la iniciativa que nos permite estar hoy aquí. En esta ocasión, el agradecimiento se dirige especialmente a nuestro colega y amigo Juan Manuel (Salas Peregrín, aclaro, para los más nuevos), que recibirá un modesto pero muy sentido homenaje durante la celebración de esta reunión.

Manuel García Basallote

Presidente de la AEBIN

## ÍNDICE

<b>Entidades organizadoras y patrocinadores</b>	<b>1</b>
<b>Comité Organizador y Científico</b>	<b>2</b>
<b>Información general</b>	<b>3</b>
<b>Distribución de plantas del Bizkaia Aretoa</b>	<b>4</b>
<b>Programa científico</b>	<b>7</b>
<b>CONFERENCIAS PLENARIAS</b>	<b>13</b>
<b>CONFERENCIAS INVITADAS</b>	<b>17</b>
<b>COMUNICACIONES ORALES</b>	<b>33</b>
<b>COMUNICACIONES ESCRITAS</b>	<b>55</b>
<b>Programa social</b>	<b>111</b>
<b>Índice de asistentes</b>	<b>113</b>
<b>Índice de autores</b>	<b>119</b>



## ENTIDADES ORGANIZADORAS

Departamento de Química Inorgánica  
Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea



Grupo de investigación IMAcris/MaKrisI  
Facultad de Ciencia y Tecnología (ZTF/FCT)



BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications & Nanostructures



## PATROCINADORES



ZTF-FCT



## COMITÉ ORGANIZADOR

Gotzone Barandika	Presidente	UPV/EHU, BCMaterials
Oscar Castillo	Secretario	UPV/EHU
Begoña Bazán	Tesorera	UPV/EHU, BCMaterials
Eder Amayuelas	Vocal	UPV/EHU
María Isabel Arriortua	Asesora Científica	UPV/EHU, BCMaterials
Garikoitz Beobide	Vocal	UPV/EHU
Javier Cepeda	Vocal	UPV/EHU
Arkaitz Fidalgo	Vocal	BCMaterials
Leire Idoyaga	Apoyo Administrativo	UPV/EHU
Luis Lezama	Vocal	UPV/EHU, BCMaterials
Roberto Fernández de Luis	Vocal	BCMaterials
Iñigo Pérez	Vocal	UPV/EHU
Sonia Pérez	Vocal	UPV/EHU
Pascual Román	Asesor Científico	UPV/EHU
Edurne Serrano	Vocal	UPV/EHU
Karmele Urriaga	Vocal	UPV/EHU

## COMITÉ CIENTÍFICO

### Nacional

Manuel García Basallote	Presidente	Universidad de Cádiz
José Ruiz	Vicepresidente	Universidad de Murcia
Gotzone Barandika	Vocal	UPV/EHU, BCMaterials
Ana Matesanz	Vocal	Universidad Autónoma de Madrid
Rosa Pedrido	Vocal	Universidad de Santiago de Compostela

### Local

María Isabel Arriortua	Presidente	UPV/EHU
Luis Lezama	Vicepresidente	UPV/EHU
Karmele Urriaga	Vicepresidente	UPV/EHU
Gotzone Barandika	Vocal	UPV/EHU
Begoña Bazán	Vocal	UPV/EHU



# INFORMACIÓN GENERAL

## Lugar de celebración

La sede de BioBilbao2017 es el edificio **Bizkaia Aretoa**.

Avenida Abandoibarra, 3

48009 Bilbao-España

Tel: +34 94 601 81 00

Fax: +34 94 601 81 10

Web: [www.bizkaia.ehu.es/bizkaiaaretoa](http://www.bizkaia.ehu.es/bizkaiaaretoa)



## Cómo llegar

En metro:

La parada más cercana es la de Moyua (salida Erzilla-Guggenheim). De ahí hay que tomar la calle Elkano hacia la ría (hacia Abandoibarra), dejando el edificio del Gobierno Civil a la izquierda, y en la rotonda Euskadi hay que tomar la calle Ramón Rubial hasta el Bizkaia Aretoa. El trayecto a pie es de 10 minutos, aproximadamente.

En tranvía:

La parada más cercana es la de Guggenheim, que está justo enfrente del Bizkaia Aretoa.

En bus:

Líneas 1, 10, 13 y 18 con parada en la Plaza del Museo de Bellas Artes (6 min).

Líneas 13, 27, 38 y 48 con parada en Alameda de Rekalde (8 min).

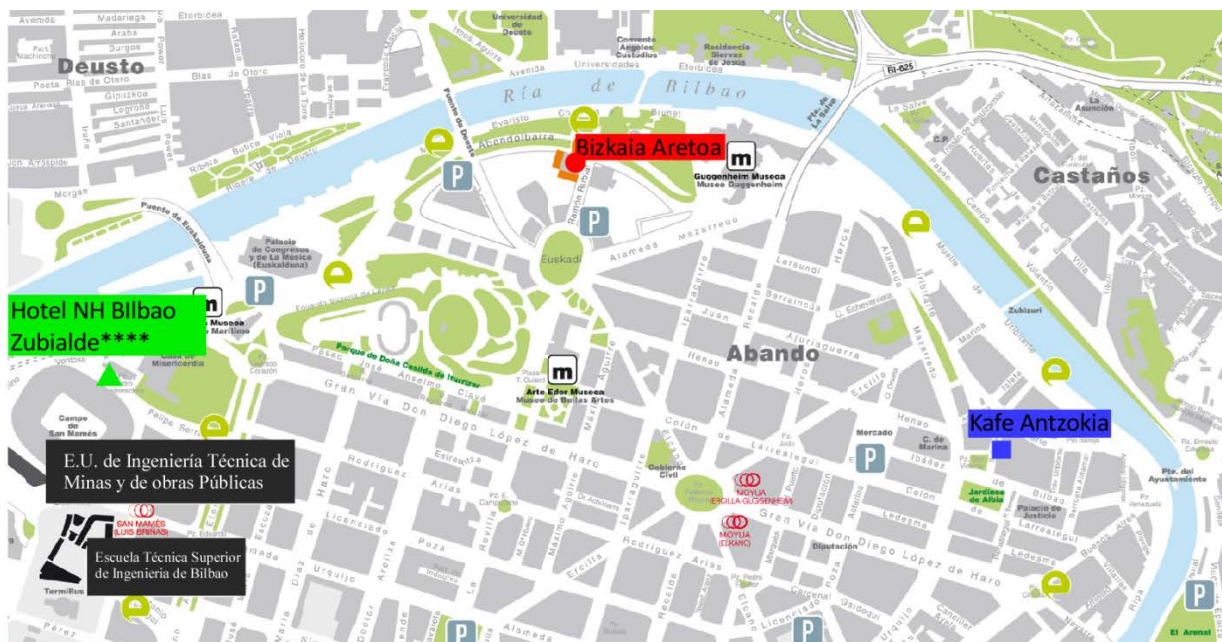
Líneas 11 y 71 con parada en la Universidad de Deusto (5 min).

## Alojamiento

Hotel NH Bilbao Zubialde situado en la calle Camino de la Ventosa, 34 (Bilbao) frente al nuevo estadio de San Mamés y cerca del río Nervión. El hotel acaba de cambiar su nombre: el anterior era NH Hesperia Zubialde.

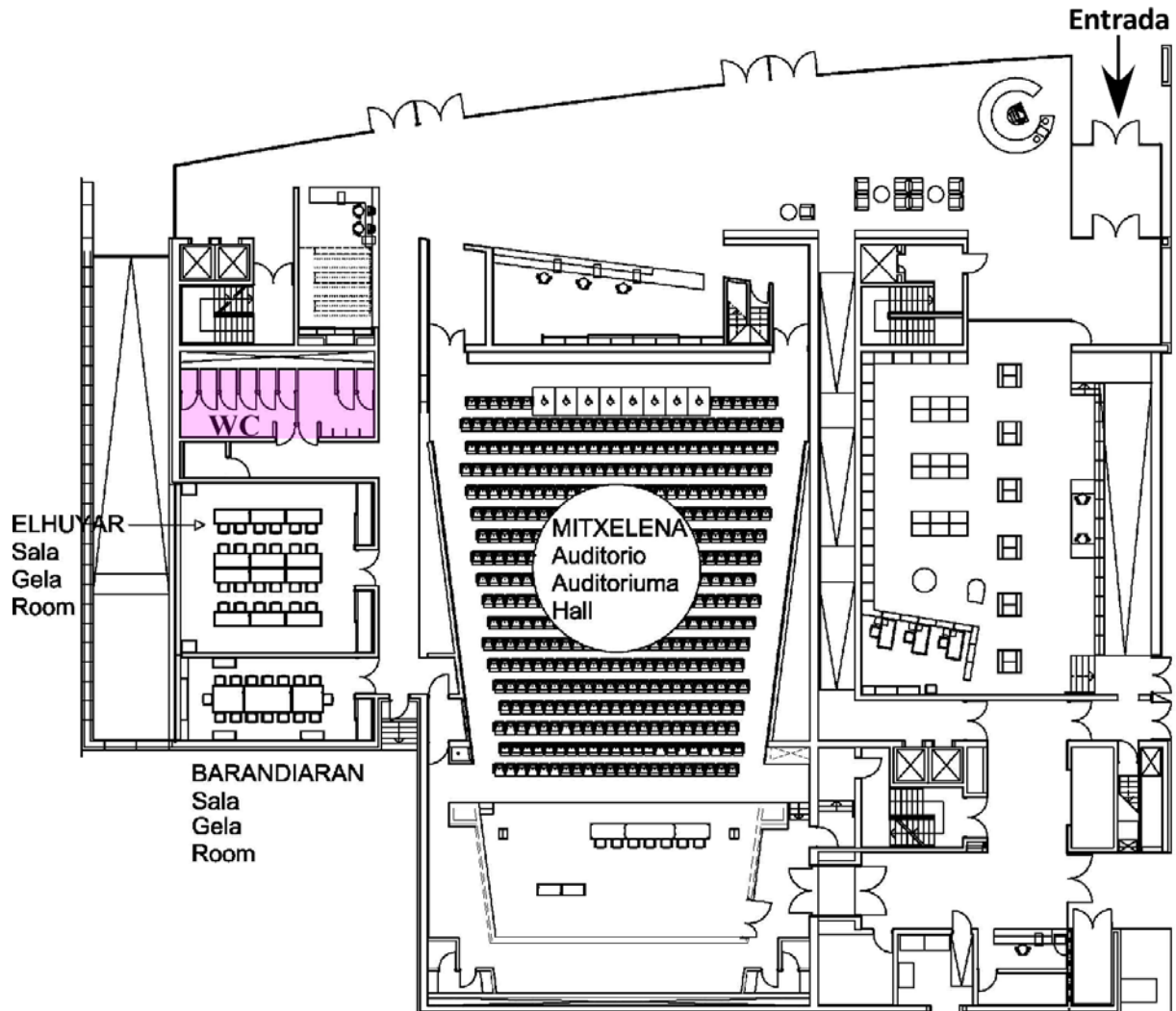
## Almuerzos

Los almuerzos de los días 10 y 11 de julio serán en el Kafe Antzokia situado en la calle San Vicente 2 (Bilbao).



- Sede del congreso
- ▲ Hotel NH Bilbao Zubialde\*\*\*\*
- Kafe Antzokia
- P Parking

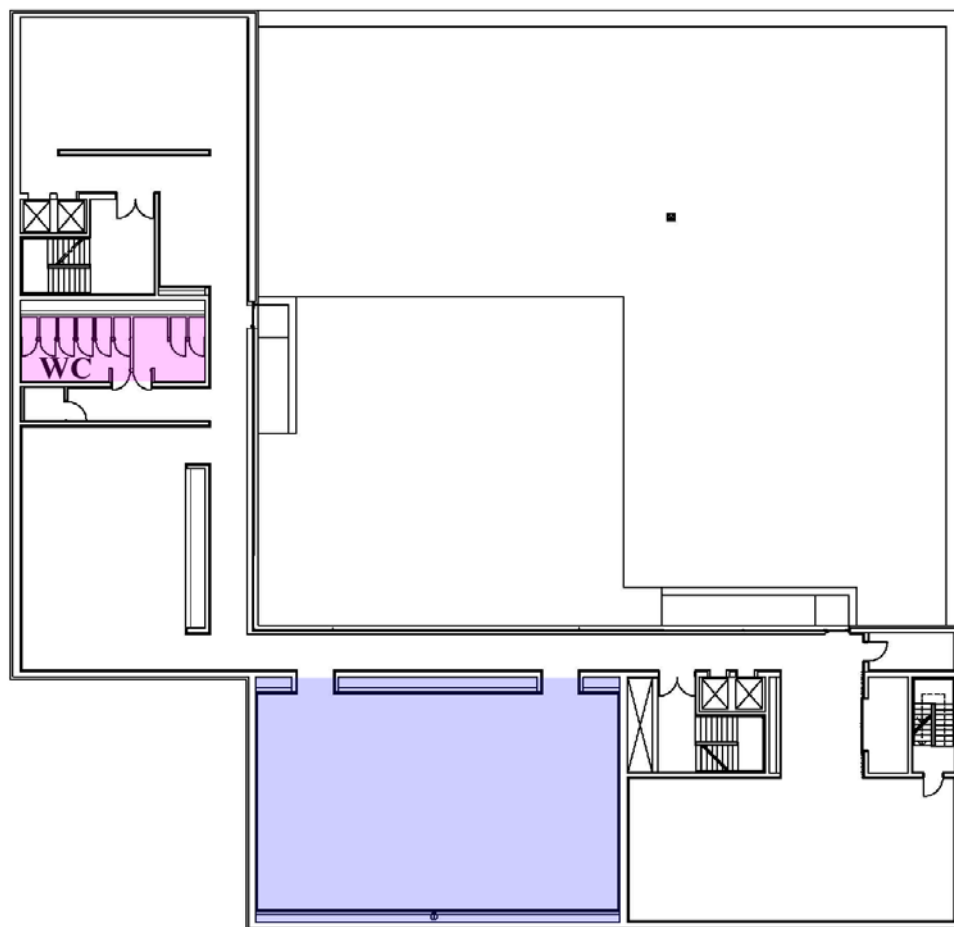
# BIZKAIA ARETOA - PLANTA BAJA



## BIZKAIA ARETOA - PLANTA 1

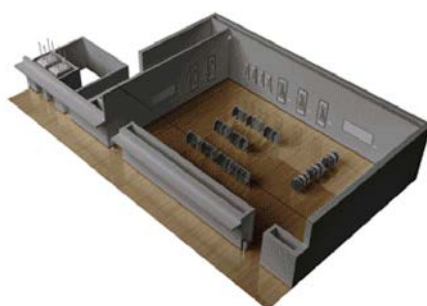
ETXEPARE  
Sala de Exposiciones  
Erakusketa Gela  
Exhibition Gallery

AXULAR  
Sala de Exposiciones  
Erakusketa Gela  
Exhibition Gallery



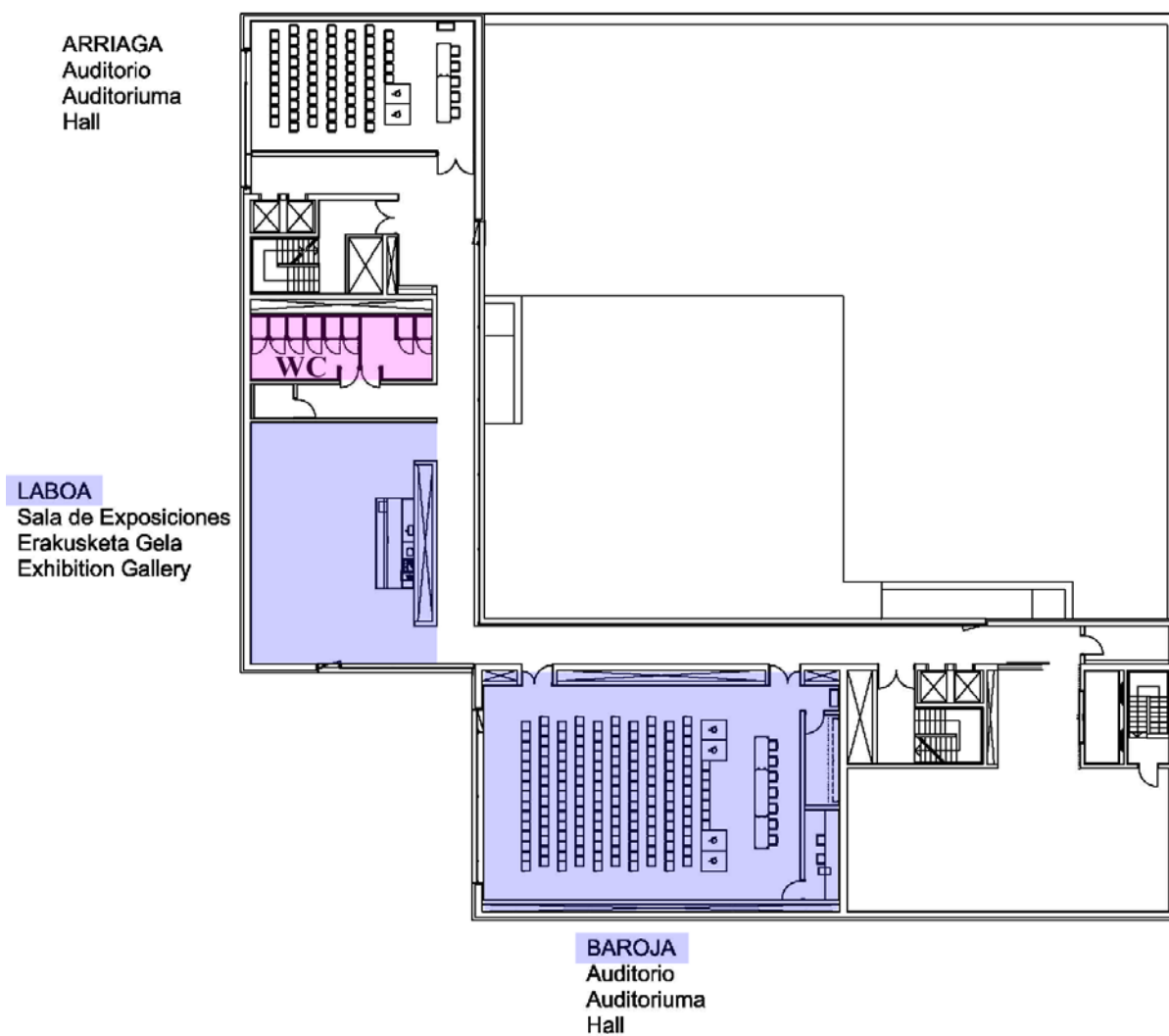
CHILLIDA  
Sala de Exposiciones  
Erakusketa Gela  
Exhibition Gallery

OTEIZA  
Sala de Exposiciones  
Erakusketa Gela  
Exhibition Gallery



**Sala Chillida  
(Café y pósteres)**

## BIZKAIA ARETOA - PLANTA 2



**Auditorio Baroja**  
Actos de apertura y clausura,  
conferencias plenarias, sesiones  
científicas y asamblea de la AEBIN



**Sala Laboa**  
Secretaría del congreso

## PROGRAMA

Domingo, 9 de julio		Lunes, 10 de julio		Martes, 11 de julio		Miércoles, 12 de julio	
	9:00	Apertura	9:00	P-2 M. Vallet-Regí	9:15	I-9 M. Sánchez	
	9:25	P-1 J. M. Salas	9:45	I-5 A. Albert	9:50	I-10 D. Valensin	
	10:10	I-1 C. Martí-Gastaldo	10:10	I-6 A. B. Caballero	10:25	I-11 D. Ruiz	
	10:35	O-1 M. Maneiro	10:35	O-10 V. Fernández	11:00	Café	
	10:50	O-2 M. J. Romero	10:50	O-11 S. Argibay	11:30	I-12 J. Rocas	
	11:05	Café	11:05	Café	12:05	I-13 C. Boldron	
	11:30	I-2 R. Carballo	11:30	I-7 A. Martínez de la Cruz	12:40	I-14 S. Schindler	
	11:55	O-3 E. Viñuelas	11:55	O-12 G. Vázquez	13:15	Clausura	
	12:10	O-4 J. Pascual-Colino	12:10	O-13 A. Fidalgo			
	12:25	O-5 C. Rodríguez	12:25	O-14 N. Busto			
	12:40	O-6 A. Pizarro	12:40	O-15 C. Pérez			
	13:30	Almuerzo	13:30	Almuerzo			
	15:30	I-3 M. Insausti	15:30	I-8 T. Schäfer			
	15:55	I-4 A. Liberato	15:55	O-16 C. Platas			
	16:20	O-7 R. Barnadas	16:10	O-17 F. Navas			
	16:35	O-8 I. E. León	16:25	O-18 J. Ruiz			
	16:50	O-9 O. Palacios	16:40	O-19 S. Alonso			
	17:05	Café / Pósters	16:55	O-20 P. Gámez			
			17:10	Café / Pósters			
19:00	Recepción y documentación	19:00	Recepción en el Ayuntamiento de Bilbao	18:30	Asamblea AEBIN		
20:00	Cóctel de bienvenida			21:00	Cena de gala Baile		

**Recepción y documentación, cóctel de bienvenida y cena de gala-baile:** Hotel NH Bilbao Zubialde, Ventosa Bidea, 34, 48013 Bilbao (nombre anterior NH Hesperia Zubialde). Tel. 944008100  
**Sede del congreso:** Bizkaia Aretoa, Abandoibarra Etorbidea, 3, 48009 Bilbao. Tel. 946018100  
**Almuerzos:** Kafe Antzokia (Done Bikendi Kalea, 2, 48001 Bilbao). Tel. 944244625  
**Recepción en el Ayuntamiento de Bilbao:** Plaza Ernesto Erkoreka, 1. Bilbao 48007.

# PROGRAMA

**Domingo, 9 de julio**

19:00-20:00	<b>Recepción y entrega de documentación</b> (Hotel NH Bilbao Zubialde)
20:00	<b>CÓCTEL DE BIENVENIDA</b> (Hotel NH Bilbao Zubialde)

**Lunes, 10 de julio (mañana)**

9:00-9:25	<b>ACTO DE APERTURA</b>		
9:25-10:10	<b>CONFERENCIA PLENARIA 1 - Juan Manuel Salas</b> (Universidad de Granada) Complejos metálicos de derivados triazolo pirimidínicos activos frente a Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas Moderador: Pascual Román (UPV/EHU)		
<b>SESIÓN 1</b>			
Moderador: Oscar Castillo (UPV/EHU)			
10:10-10:35	<b>I-1 Carlos Martí-Gastaldo</b>	UV	Peptide Metal-Organic Frameworks: sidechain engineering and pore chemistry
10:35-10:50	<b>O-1 Marcelino Maneiro</b>	USC	Molecular catalysts for artificial photosynthesis: from water oxidation to carbon dioxide fixation
10:50-11:05	<b>O-2 M<sup>a</sup> José Romero</b>	USC	Enantioselectividad e isomería de enlace en helicatos tiosemicarbazona con interés biológico
11:05-11:30	<b>PAUSA CAFÉ</b> (Planta 1, sala Chillida)		
<b>SESIÓN 2</b>			
Moderadora: Rosa Pedrido (Universidad de Santiago de Compostela)			
11:30-11:55	<b>I-2 Rosa Carballo</b>	UVigo	Explorando el comportamiento dinámico de los polímeros de coordinación
11:55-12:10	<b>O-3 Emilio Viñuelas</b>	UnEx	Complejos de cobre(II) con ligandos tipo tiosemicarbazona: preparación
12:10-12:25	<b>O-4 Jon Pascual-Colino</b>	UPV/EHU	Supramolecular metal-organic frameworks assembled from nucleobase...nucleobase interactions
12:25-12:40	<b>O-5 Carmen Rodríguez</b>	UGR	Sílices mesoporosas funcionalizadas para la liberación de monóxido de carbono con fines terapéuticos
12:40-12:55	<b>O-6 Ana Pizarro</b>	IMDEA	Reversible activation dynamics of tethered ruthenium(II) arene complexes
13:30-15:30	<b>ALMUERZO</b> (Kafé Antzokia)		

# PROGRAMA

Lunes, 10 de julio (tarde)

<b>SESIÓN 3</b>			
Moderador: José Ruiz (Universidad de Murcia)			
15:30-15:55	<b>I-3 Maite Insausti</b>	UPV/EHU BCMaterials	Desarrollo de nanopartículas para su utilización en terapia de hipertermia magnética
15:55-16:20	<b>I-4 Andrea Liberato</b>	UCA	Estudio cinético-mecanístico sobre la formación y descomposición de complejos macrocíclicos de manganeso
16:20-16:35	<b>O-7 R. Barnadas-Rodríguez</b>	UAB	Metalosomas, una estrategia para introducir compuestos metálicos en células disminuyendo su toxicidad
16:35-16:50	<b>O-8 Ignacio Esteban León</b>	UNLP	Decodificando nuevos blancos moleculares y de quimioresistencia de un fármaco antitumoral de vanadio y cloroquinol en tumores óseos
16:50-17:05	<b>O-9 Óscar Palacios</b>	UAB	Development and application of chemical vectors for zinc uptake in animals
17:05-18:05	<b>PAUSA CAFÉ Y SESIÓN DE PÓSTERS</b> (Planta 1, sala Chillida)		
19:00	<b>Recepción en el Ayuntamiento de Bilbao</b>		

# PROGRAMA

Martes, 11 de julio (mañana)

9:00-9:45	<b>CONFERENCIA PLENARIA 2 – María Vallet Regí</b> (Univ. Complutense de Madrid) Bio, nano e inorgánica: una buena combinación Moderadora: María Isabel Arriortua (UPV/EHU, BCMaterials)		
<b>SESIÓN 4</b> Moderadora: Karmele Urtiaga (UPV/EHU)			
9:45-10:10	<b>I-5 Armando Albert</b>	CSIC	Bases estructurales de la toxicidad por litio y sodio en plantas. ¿Se deprimen las plantas?
10:10-10:35	<b>I-6 Ana Belén Caballero</b>	UB	Estrategias para reducir la toxicidad asociada a péptido beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer
10:35-10:50	<b>O-10 Vanessa Fernández</b>	UNIZAR	Complejos luminiscentes de oro(I): citotoxicidad y biodistribución
10:50-11:05	<b>O-11 Saray Argibay</b>	UVigo	Complejos de Re(I) inspirados en el raloxifeno como modelos de radiofármacos para la obtención de imágenes de receptor de estrógeno
11:05-11:30	<b>PAUSA CAFÉ</b> (Planta 1, sala Chillida)		
<b>SESIÓN 5</b> Moderadora: Begoña Bazán (UPV/EHU, BCMaterials)			
11:30-11:55	<b>I-7 Alfonso Martínez de la Cruz</b>	CICbioGUNE	Bases estructurales de la interacción oncogénica entre las fosfatasa PRL y los transportadores de magnesio de la familia CNNM
11:55-12:10	<b>O-12 Guillem Vázquez</b>	UB	Conjugación de péptidos quelantes a nanopartículas de oro para combatir la toxicidad asociada al cobre en la enfermedad de Alzheimer
12:10-12:25	<b>O-13 Arkaitz Fidalgo</b>	BCMaterials	Conductividad superprotónica en MOFs metaloporfirínicos bioinspirados
12:25-12:40	<b>O-14 Natalia Busto</b>	UBU	Internalización celular, citotoxicidad e interacción con ADN en cuádruple hélice de derivados fluorescentes de terpiridina de Zn(II) de nueva síntesis
12:40-12:55	<b>O-15 Cristina Pérez</b>	UBU	Actividad biológica de dos complejos ciclotmetalados análogos de iridio y rodio, ¿qué papel juega el centro metálico?
13:30-15:30	<b>ALMUERZO</b> (Kafé Antzokia)		



# PROGRAMA

Martes, 11 de julio (tarde)

<b>SESIÓN 6</b>			
Moderadora: Ana Matesanz (Universidad Autónoma de Madrid)			
15:30-15:55	<b>I-8 Thomas Schäfer</b>	Polymat	DNA-gating in nanopores
15:55-16:10	<b>O-16 Carlos Platas</b>	UDC	Sistemas macrocíclicos de iones lantánidos como agentes de contraste "PARACEST" en resonancia magnética de imagen
16:10-16:25	<b>O-17 Francisco Navas</b>	UAM	Complejos trans de PtIV con ligandos intercalantes naftalimida: síntesis, actividad citotóxica y reactividad frente a modelos de ADN
16:25-16:40	<b>O-18 José Ruiz</b>	UM	Exploring the influence of the aromaticity on the anticancer and antivascular activities of organoplatinum(II) complexes
16:40-16:55	<b>O-19 Silvia Alonso</b>	CICbioMagune DIPC	Efficient and bioorthogonal photoactivation of anticancer prodrugs using flavins
16:55-17:10	<b>O-20 Patrick Gámez</b>	UB	Distinct strategies to generate more selective antiproliferative agents
17:10-18:10	<b>PAUSA CAFÉ Y SESIÓN DE PÓSTERS</b> (Planta 1, sala Chillida)		
18:30	<b>ASAMBLEA DE SOCIOS DE LA AEBIN</b> (Planta 2, auditorio Baroja)		
21:00	<b>CENA DE GALA Y BAILE</b> <b>Homenaje el Prof. Juan Manuel Salas</b> (Hotel NH Bilbao Zubialde)		

# PROGRAMA

Miércoles, 12 de julio (mañana)

<b>SESIÓN 7</b>			
Moderador: Ezequiel Vázquez (Universidad de Vigo)			
9:15-9:50	<b>I-9 Manuel Sánchez</b>	UGR	Evaluación biológica de pequeñas moléculas y complejos metálicos con actividad frente a kinetopláستidos. Búsqueda de dianas terapéuticas (Fe-Superoxido dismutasa)
9:50-10:25	<b>I-10 Daniela Valensin</b>	UNISI	Copper in neurodegenerative disorders (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases)
10:25-11:00	<b>I-11 Daniel Ruiz</b>	ICN2	Emerging alternatives to classical polymeric nanoparticles for drug delivery and imaging: nanoscale coordination polymers
11:00-11:30	<b>PAUSA CAFÉ</b> (Planta 1, sala Chillida)		
<b>SESIÓN 8</b>			
Moderador: Moderador: Patrick Gámez (Universidad Autónoma de Barcelona)			
11.30-12:05	<b>I-12 Josep Rocas</b>	Ecopol Tech	Chemically targeted polyurethane/polyurea nanocapsules for smart and redox-triggered drug delivery
12:05-12:40	<b>I-13 Christophe Boldron</b>	EvotecFrance	From phenotypic screening to target identification
12:40-13:15	<b>I-14 Siegfried Schindler</b>	JUL	Simple copper complexes suitable for dioxygen activation
13:15	<b>ACTO DE CLAUSURA</b> Manuel García Basallote (Presidente de la AEBIN)		

# CONFERENCIAS PLENARIAS



## COMPLEJOS METÁLICOS DE DERIVADOS TRIAZOLO PIRIMIDÍNICOS ACTIVOS FRENTE A LEISHMANIASIS Y LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

**J. M. Salas Peregrín**

*Departamento de Química Inorgánica. Universidad de Granada.*

La Leishmaniasis y la enfermedad de Chagas son dos enfermedades parasitarias que pertenecen al grupo de las denominadas enfermedades olvidadas y representan uno de los principales problemas de salud en 22 países en vías de desarrollo de Latino América en donde cada año 8 millones de personas sufren la infección. Recientemente, estas enfermedades están ocasionando problemas sanitarios en áreas no endémicas debido a los movimientos migratorios.

Algunos de los tratamientos disponibles para la leishmaniasis como los antimoniales (meglumine antimoniato y stibogluconato sódico), amphotericina B o pentamidina y el benznidazol o Nifurtimox en el caso de la enfermedad de Chagas, se usan desde hace más de cincuenta años y presentan alta toxicidad y limitada eficacia. Además, estas drogas antiparasitarias causan efectos secundarios severos y los parásitos rápidamente desarrollan resistencia limitando por tanto su uso.

En la actualidad una de las aproximaciones más interesantes en el desarrollo de nuevas drogas antiparasitarias es el uso de complejos metálicos de moléculas bioactivas, siendo pioneros en esta línea los trabajos de Sánchez-Delgado y col.<sup>1</sup> que han utilizado una serie de complejos metálicos de Clotrimazol y Ketoconazol como terapia antitripanosómica. Más recientemente, Gambino y col. han desarrollado diferentes complejos de rutenio, platino y paladio con 5-nitrofuril y 5-nitroacroleína que han resultado ser más activos que el Nifurtimox<sup>2</sup>.

En línea con esta aproximaciónh nuestro grupo de investigación está dedicando sus esfuerzos a la búsqueda de nuevos compuestos antitripanosomatidos que sean más potentes selectivos y menos tóxicos que los que se emplean en la actualidad. Los compuestos que se están ensayando son complejos metálicos de derivados triazolo pirimidínicos. Algunos de los resultados obtenidos en estos estudios serán presentados en esta comunicación.

<sup>1</sup> Sánchez-Delgado, R.A., Anzelloti, A., *Mini Rev. Med. Chem.*, **2004**, *4*, 23.

<sup>2</sup> Gambino, D., Otero, L., *Inorganica Chim. Acta*, **2012**, *393*, 103.

## BIO, NANO E INORGÁNICA: UNA BUENA COMBINACIÓN

### M. Vallet-Regí

1. Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre i+12. Madrid, Spain

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, Spain

vallet@ucm.es, <http://www.ucm.es/valletregigroup>

La nanomedicina estudia, entre otras cosas, la liberación de fármacos con una terapia focalizada que consigue mejorar su perfil farmacológico, logra una liberación selectiva a los tejidos diana, consigue superar las barreras biológicas y disminuir los posibles efectos secundarios de los fármacos<sup>1</sup>.

En esta charla vamos a comentar como se pueden fabricar nanosistemas inteligentes capaces de transportar diferentes agentes antitumorales de forma selectiva hacia la zona tumoral y liberarlos en respuesta a un estímulo externo.

La superficie de estos nanosistemas tendremos que decorarla con moléculas capaces de reconocer a las células tumorales, de tal forma que los nanotransportadores entren dentro de ellas como los guerreros en el Caballo de Troya.

Una vez allí, la aplicación de un estímulo provocará la liberación de los agentes terapéuticos que causarán la destrucción de las células enfermas.

La ventaja principal de esta aproximación está en la mayor selectividad de la terapia, mayor control sobre la dosis administrada y la reducción de efectos secundarios.

Pero para eso tenemos que hacer que el nanosistema sea selectivo. De esta forma ya podemos utilizar dosis más pequeñas que deberán llegar solo a donde hace falta.

Y en todo esto lo **bio**, lo **nano** y lo **inorgánico** son los protagonistas.

MVR acknowledges funding from the European Research Council (Advanced Grant VERDI; ERC-2015-AdG Proposal No. 694160)

---

<sup>1</sup> Ruiz, E., Baeza, A., Vallet-Regí, M., *ACS Nano* **2011**, 5(2) 1259-1266; Baeza, A., Guisasola, E., Ruiz, E., Vallet-Regí, M., *Chem. Mater.*, **2012**, 24, 517-524; Baeza, A., Guisasola, E., Torres-Pardo, A., González-Calbet, J.M., Melen, G.J., Ramirez, M., Vallet-Regí, M., *Adv. Func. Mater.*, **2014**, 24, 4625-4633; Paris, J.L., Cabañas, V., Manzano, M., Vallet-Regí, M., *ACS Nano*, **2015**, 9(11), 11023-11033; Castillo, R.R., Colilla, M., Vallet-Regí, M., *Expert Opinion on Drug Delivery*, **2016**, 1-15; Baeza, A., Ruiz-Molina, D., Vallet-Regí, M., *Expert Opinion on Drug Delivery*, **2016**, 1-14; Villaverde, G., Nairi, V., Baeza, A., Vallet-Regí, M., *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7174-7179; Gisbert-Garzarán, M., Lozano, D., Vallet-Regí, M., Manzano, M., *RSC Advances*, **2017**, 7 (1), 132-136.

# CONFERENCIAS INVITADAS





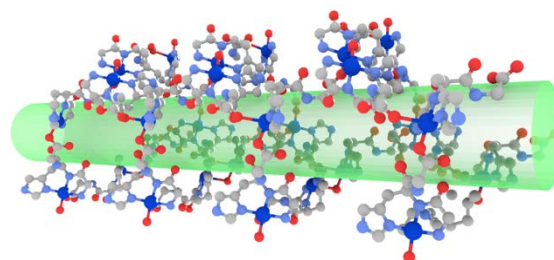
## PEPTIDE METAL ORGANIC FRAMEWORKS: CHEMICAL DESIGN AND ENANTIOSELECTIVE SEPARATION OF CHIRAL DRUGS

**C. Martí-Gastaldo<sup>1</sup>**

<sup>a</sup> *Instituto de Ciencia Molecular, Universidad de Valencia, Catedrático José Beltrán, 2, 46980, Spain*  
[carlos.marti@uv.es](mailto:carlos.marti@uv.es)

The use of peptide struts as linkers in MOFs provides guest adaptability, structural flexibility and control over the stability and chemical response of the framework by suitable choice of the amino acids in the peptidic sequence.<sup>1,2,3,4</sup> We will review recent advances in the design of peptide-based porous materials with key focus on how chemical engineering of the peptide sidechain renders control over their structural flexibility, stability, chemical function and accessible porosity. This also results in a tailorable porous complexity well aligned for enantioselective separation and asymmetric catalysis.

For example, we report the ability of a chiral Cu(II) 3D MOF based on the tripeptide Gly-L-His-Gly (GHG) for the enantioselective separation of metamphetamine and ephedrine.<sup>5</sup> Cu-GHG is capable of separating more than 50% of (+)-ephedrine from a racemic mixture in only four minutes when used as a chiral SPE cartridge. This is a promising result regarding the limited availability of SPE cartridges for chiral separation in the market. According to our theoretical simulations, stereo selectivity is driven from preferential non-covalent interactions with specific amino acids in the MOF backbone. This combination of theory and experiment holds great potential and might help addressing the problem of chiral recognition by producing more complex chemical environments in which supramolecular interactions can be finely tuned for maximizing enantiomeric resolution for particular drugs.



**Figure 1. Structure of Cu-GHG).**

*Acknowledgements:* This work was supported by the EU (ERC Stg Chem-fs-MOF 714122), Spanish MINECO/FEDER (Maria de Maeztu MDM-2015- 0538) and the Generalitat Valenciana (GV/2016/137).

<sup>1</sup> C. Martí-Gastaldo, J. E. Warren, K. S. Stylianou, N. O. Flack, M. J. Rosseinsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11044-11048.

<sup>2</sup> A. P. Katsoulidis, K. Park, D. Antypov, C. Martí-Gastaldo, G. J. Miller, J. E. Warren, C. M. Robertson, F. Blanc, G. R. Darling, N. G. Berry, J. A. Purton, D. J. Adams, M. J. Rosseinsky *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 193-198.

<sup>3</sup> C. Martí-Gastaldo, D. Antypov, J. E. Warren, M. E. Briggs, P. A. Chater, P. V. Wiper, G. J. Miller, Y. Z. Khimyak, G. R. Darling, N. G. Berry, M. J. Rosseinsky *Nature Chem.* **2014**, *6*, 343-351.

<sup>4</sup> C. Martí-Gastaldo, J. E. Warren, M. E. Briggs, J. A. Armstrong, K. M. Thomas, M. J. Rosseinsky *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16027-16034.

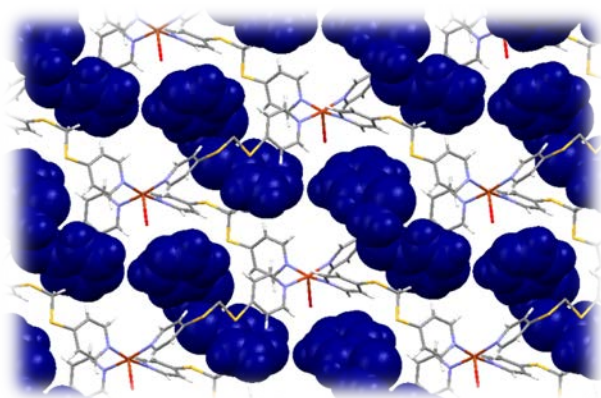
<sup>5</sup> J. Navarro-Sánchez, A. I. Argente-García, Y. Moliner-Martínez, D. Roca-Sanjuán, D. Antypov, P. Campíns-Falcó, M. J. Rosseinsky, C. Martí-Gastaldo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4294-4297.

## EXPLORANDO EL COMPORTAMIENTO DINÁMICO DE LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

**R. Carballo, O. Gómez Paz, A. Belén Lago, E. M. Vázquez-López**

*Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur-Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España*

Los materiales con una naturaleza dinámica que muestran propiedades reversibles frente a determinados estímulos son atractivos en investigación ya que pueden contribuir al avance de diversas aplicaciones (recubrimientos, sensores, aplicaciones biomédicas o farmacéuticas, etc.). La Química Supramolecular supone un gran aporte a este campo ya que es intrínsecamente una química de procesos dinámicos dada la labilidad y reversibilidad de las interacciones no-covalentes que conectan los componentes moleculares para producir la entidad supramolecular<sup>1</sup>. De igual modo, la Química de Coordinación Supramolecular puede suponer una interesante contribución debido a su potencial dinámica constitucional proporcionada por las interacciones metal-ligando que son normalmente lábiles.



En los últimos años nos hemos propuesto estudiar el posible comportamiento dinámico de diversos polímeros de coordinación contruidos fundamentalmente con ligandos N,N'-dadores divergentes, pequeños bioligandos o hidrazonas. En algunas de las redes metalorgánicas resultantes hemos comprobado la inclusión de pequeñas moléculas de disolvente que en muchos casos han podido ser retiradas y realojadas reversiblemente. Como evolución natural de esta línea de investigación, hemos ampliado

nuestro trabajo al estudio con moléculas de mayor tamaño y, especialmente, a la posibilidad de incluir en la red metalorgánica moléculas orgánicas con actividad farmacológica a fin de analizar si el sistema es apto como liberador de medicamento ante un determinado estímulo.

*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido financiado por la UE (FEDER) y el MINECO mediante los proyectos (CTQ2015-70901-R) y (CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> Lehn, J-M., *From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry*, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 151.

## DESARROLLO DE NANOPARTÍCULAS PARA SU UTILIZACIÓN EN TERAPIA DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA

**M. Insausti,<sup>a,b</sup> O.K. Arriortua,<sup>b</sup> X. Lasheras,<sup>b</sup> L. Lezama.<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Dpto. Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Leioa, Universidad del País Vasco, UPV/EHU. <sup>b</sup> BCMaterials. Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Derio, E-48160.

El excepcional interés que despiertan los nanomateriales de naturaleza magnética en biomedicina está relacionado con su interacción con un campo magnético, hecho que da lugar a aplicaciones tanto en el área terapéutica como de diagnóstico<sup>1</sup>. Así, las nanopartículas magnéticas son susceptibles de aplicarse como agentes teranósticos o nanoteranósticos antitumorales en terapias de hipertermia magnética, para lo cual es necesario el desarrollo de nanomateriales con valores de imanación elevados, que posibiliten la inducción de calor (SAR, specific absorption rate), de forma que la producción controlada de este calor sea capaz de generar necrosis tumoral. Estos requisitos se cumplen realizando un control exhaustivo del tamaño medio del núcleo magnético, su forma y cristalinidad, además de una adecuada funcionalización superficial que otorgue a las nanopartículas biocompatibilidad y especificidad<sup>2</sup>.

En este contexto se enmarca el trabajo que desarrollamos, en la preparación de nanopartículas (NPs) de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> y ferritas tipo Fe<sub>3-x</sub>M<sub>x</sub>O<sub>4</sub> (M = Ni, Mn, Zn; 0 < x < 0.4) mediante la descomposición térmica de precursores organometálicos, utilizando síntesis sucesivas sobre núcleos previamente formados en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, en presencia de surfactantes<sup>3</sup>. La optimización del método de síntesis ha permitido la obtención de nanopartículas con tamaños homogéneos y controlados en el intervalo de 3 a 25 nm, caracterizadas de forma novedosa mediante espectroscopia de resonancia magnética electrónica (RME).

Se ha llevado a cabo también el recubrimiento de las NPs mediante el intercambio de ligandos (DMSA, TESPMA), la adición de polímeros anfifílicos (poli(anhídrido maleico-alt-1-octadeceno)) o el recubrimiento con polímeros tipo quitosano, con el fin de obtener NPs hidrofílicas con cubiertas versátiles que puedan incorporar biomoléculas de interés. Así, se han obtenido nanopartículas teranósticas funcionalizados por péptidos RGD, afines por las integrinas  $\alpha v \beta 3$ , mediante reacción "click" en medio acuoso<sup>4</sup>.

Por otra parte, se ha comprobado la citotoxicidad de los sistemas sintetizados mediante ensayos en cultivos celulares. Se han realizado tests de viabilidad celular en cultivos celulares y en modelos de vasos sanguíneos mediante células endoteliales y macrófagos. De esta manera, se estableció el bajo potencial citotóxico de las nanopartículas para su posterior aplicación en tratamientos de hipertermia magnética.

Finalmente, se han utilizado soluciones acuosas de dichas NPs para realizar experimentos de administración intrarterial hepática en ratas con tumores hepáticos, comprobando que las nanopartículas magnéticas no pueden eludir la fagocitosis por las células de Kupffer, localizándose en el tejido fibrovascular que rodea la tumor. Además se han realizado experimentos de inducción de hipertermia en un prototipo de aplicador electromagnético diseñado específicamente para animales de laboratorio obteniéndose necrosis tumorales de hasta un 60%.

<sup>1</sup> Pelaz, B. et al, *ACS Nano*, **2017**, *11*(3), 2313.

<sup>2</sup> Périgo, E.A., et al, *Appl. Phys. Rev*, **2015**, *2*, 41302.

<sup>3</sup> Castellanos-Rubio, I. et al, *Nanoscale*, **2014**, *6*(13), 7542; Lasheras, X. et al., *J. Phys. Chem. C*, **2016**, *120*, 3492.

<sup>4</sup> Arriortua, O.K. et al, *Beilstein J. Nanotechnol*, **2016**, *7*, 1532.

## ESTUDIO CINÉTICO-MECANÍSTICO SOBRE LA FORMACIÓN Y DESCOMPOSICIÓN DE COMPLEJOS MACROCÍCLICOS DE MANGANESO

A. Liberato,<sup>a</sup> M. P. Clares,<sup>b</sup> B. Verdejo,<sup>b</sup> E. García-España,<sup>b</sup> M. G. Basallote.<sup>a</sup>

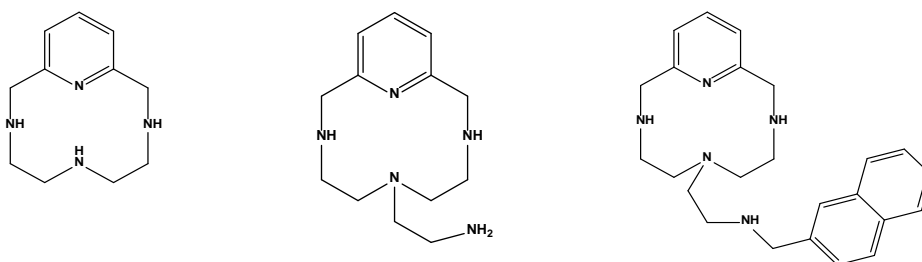
<sup>a</sup>Dpto. de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica y Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Avenida República Saharaui s/n, Puerto Real, Cádiz, 11510, España.

<sup>b</sup>Instituto de Ciencia Molecular, Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Algunos complejos de coordinación con ligandos de tipo poliamina, como son los ligandos escorpiando, han demostrado presentar actividad SOD<sup>1</sup> y anti-inflamatoria<sup>2</sup>. Es por ello por lo que el estudio de su comportamiento en disolución es fundamental, no solo desde el punto de vista termodinámico sino también cinético. En esta comunicación, se presentan los resultados de estudios cinéticos sobre la formación y la disociación inducida por ácido de complejos de Mn (II) con algunos de estos ligandos macrocíclicos (ver figura), así como los mecanismos de formación para cada complejo.

La cinética se ha monitorizado siguiendo los cambios espectrales con el tiempo, abarcando las distintas escalas, desde segundos hasta días. Para ello se ha trabajado con un equipo de *stopped-flow* y un espectrofotómetro convencional multicelda. Debido a las características estructurales de uno de los ligandos se trabajó con un detector de fluorescencia, lo que permitió observar una etapa adicional en el proceso de descomposición, no detectable mediante seguimiento por medidas de absorbancia.

Los resultados obtenidos revelan un comportamiento cinético significativamente diferente para estos complejos con ligandos estrechamente relacionados y con otros metales. Además ponen de manifiesto que los cambios de concentración asociados a las diluciones necesarias en los estudios biológicos pueden provocar cambios en la naturaleza de la especie presente en disolución, siendo fundamental un conocimiento del tiempo necesario para que ocurra la interconversión entre las distintas especies.



**Figura 1.** Ligandos escorpiando seleccionados para el estudio cinético-mecanístico.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Proyecto CTQ2015-65707-C2-2-P, Proyecto CTQ2015-65707-C2-2-P, Consolider-Ingenio 2010 (CSD2010-00065).

<sup>1</sup> M. P. Clares, S. Blasco, M. Inclán, L. Agudo, B. Verdejo, C. Soriano; A. Domenech, J. Latorre, E. García-España. ChemComm., **2011**, 47, 5988-5990.

<sup>2</sup> C. Serena1, E. Calvo, M. P. Clares, M. L. Diaz, J. U. Chicote, R. Beltrán-Debon, R. Fontova, A. Rodriguez, E. García-España, A. García-España, PLoS ONE.

## **BASES ESTRUCTURALES DE LA TOXICIDAD POR LITIO Y SODIO EN PANTAS. ¿SE DEPRIMEN LAS PLANTAS?**

**A. Albert**

*Departamento de Cristalografía y Biología Estructural. Instituto de Química Física Rocasolano, CSIC. Calle Serrano 119, 28006 Madrid.*

La sequía y la salinidad son factores ambientales asociados que limitan la producción agrícola. Por tanto, es necesaria la optimización de los recursos hídricos para garantizar la seguridad alimentaria de nuestro planeta. En este sentido, el aumento de las zonas de regadío (la agricultura emplea el 70% del consumo de agua mundial y se espera que para 2030 este consumo aumente en un 40%) y el calentamiento global constituyen un reto y una amenaza que comprometen el desarrollo sostenible de nuestro planeta. La puesta a punto de nuevas estrategias que mejoren el rendimiento de los cultivos en situaciones de estrés ambiental es clave para alcanzar esta sostenibilidad.

Dado que las plantas se encuentran ancladas al suelo, la desertización y el aumento de la concentración salina del suelo trae consigo el desajuste de la concentración intracelular de iones necesaria para su vida. En estas situaciones, se interrumpen rutas metabólicas esenciales que se ven afectadas por cambios sutiles en la estructura de sus componentes proteicos, motivados a su vez, por el cambio de la esfera de coordinación de los sitios de unión a cofactores iónicos como  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  o  $Li^+$ .

Para contrarrestar estas situaciones, las plantas han desarrollado mecanismos de defensa que ponen en marcha transportadores iónicos en la membrana celular que se encargan de reajustar la homeostasis iónica. Por tanto, el estudio de estos transportadores y de las proteínas diana que causan el malfuncionamiento celular ofrece oportunidades para establecer nuevas estrategias para la producción de cultivos más eficientes en situaciones de estrés hídrico y salino.

## ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA TOXICIDAD ASOCIADA AL PÉPTIDO BETA-AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**A. B. Caballero,<sup>a,c</sup> G. Vázquez,<sup>a</sup> A. Espargaró,<sup>b</sup> R. Sabaté,<sup>b</sup> E. Nicolás,<sup>a</sup> P. Gamez<sup>a,d</sup>**

<sup>a</sup> *Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès 1–11, 08028 Barcelona.* <sup>b</sup> *Departamento de Fisicoquímica, Facultat de Farmacia, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII 27-31, 08028 Barcelona.* <sup>c</sup> *Institute of Nanoscience and Nanotechnology (IN2UB), Universitat de Barcelona.* <sup>d</sup> *Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona.*

La enfermedad de Alzheimer es el proceso neurodegenerativo más frecuente en la actualidad. Se estima que la cifra de afectados continuará aumentando de manera alarmante en el futuro. Hasta el momento, los tratamientos existentes se limitan a aliviar algunos de los síntomas de este tipo de demencia pero no previenen ni curan la enfermedad. Por tanto, el desarrollo de nuevos fármacos que detengan e incluso reviertan el progreso de la enfermedad se ha convertido en un importante reto científico de carácter urgente.

Recientemente, nuestro grupo comenzó a trabajar en nuevos diseños basados en péptidos para disminuir la toxicidad asociada a la acumulación de placas amiloides que tiene lugar en el cerebro afectado por la enfermedad. En la presente comunicación, repasaremos las distintas estrategias en las que trabajamos, poniendo especial énfasis en los últimos resultados obtenidos.

*Agradecimientos:* MINECO (CTQ2014-55293-P y CTQ2015-70371-REDT), Comisión Europea (Marie Skłodowska-Curie) e IN2UB.

## BASES ESTRUCTURALES DE LA INTERACCIÓN ONCOGÉNICA ENTRE LAS FOSFATASAS PRL Y LOS TRANSPORTADORES DE MAGNESIO DE LA FAMILIA CNNM

P. Giménez-Mascarell<sup>a</sup>, I. Oyenarte<sup>a</sup>, S. Hardy<sup>b</sup>, T. Breiderhoff<sup>c</sup>, M. Stuver<sup>c</sup>, E. Kostantin<sup>b</sup>, T. Diercks<sup>a</sup>, J. Ereño-Orbea<sup>a</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>a</sup>, R. Khalaf-Nazzal<sup>d</sup>, F. Claverie-Martin<sup>e</sup>, D. Müller<sup>c</sup>, M.L. Tremblay<sup>b</sup> y L.A. Martínez-Cruz<sup>a,\*</sup>.

<sup>a</sup> CIC bioGUNE, Bizkaia Science and Technology Park, 48160-Derio, Spain. <sup>b</sup>Rosalind and Morris Goodman Cancer Research Centre, McGill University, Montreal, Canada, <sup>c</sup>Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany, <sup>d</sup>An-Najah National University, Nablus, Palestinian Territory, <sup>e</sup>Nuestra Señora de Candelaria University Hospital, Santa Cruz de Tenerife, Spain

El magnesio ( $Mg^{2+}$ ) es un catión intracelular esencial que regula numerosas funciones celulares, enzimas, canales iónicos, ciclos metabólicos y vías de señalización. Los cationes  $Mg^{2+}$  se encuentran en forma libre en las células y pueden funcionar potencialmente como mensajeros secundarios similares a la señalización del calcio. Hallazgos recientes vinculan su homeostasis con el ritmo circadiano, la movilidad del esperma y la presión arterial. Debido a que el cuerpo humano no posee mayores capacidades de almacenamiento de  $Mg^{2+}$ , la absorción intestinal y la reabsorción renal de este ion deben ser estrictamente controladas para mantener su nivel sérico dentro de estrechos límites. Al igual que la fosforilación de proteínas, el equilibrio intracelular de  $Mg^{2+}$  está alterado en células transformadas y se ha relacionado con varios tipos de cáncer. En particular, altos niveles intracelulares de  $Mg^{2+}$  parecen conferir una ventaja metabólica a las células y promover la adquisición de un fenotipo transformado. Sin embargo, nuestro conocimiento de la regulación sistémica y detallada del equilibrio de  $Mg^{2+}$ , su señalización intracelular, la identificación de proteínas interactuantes implicadas en su manejo y transporte (*el Magnesio*), así como la identificación de genes implicados en trastornos humanos dependientes de  $Mg^{2+}$ , sigue siendo poco comprendida. Responder a estas preguntas es clave para mejorar el diagnóstico y la terapia de los pacientes.

La familia de genes Cyclin M (CNNM) comprende cuatro isoformas (CNNM1-4) que se expresan en todos los tejidos humanos. Los estudios de asociación a nivel genómico han demostrado que la expresión génica de CNNMs se correlaciona con las concentraciones séricas de  $Mg^{2+}$ , apoyando el papel de estas proteínas en la homeostasis de este catión. En un trabajo innovador, Tremblay y cols<sup>1</sup> establecieron recientemente un nuevo paradigma en el estudio de la oncogénesis tras descubrir que las fosfatasa PRL (*Phosphatases of the Regenerating Liver*) regulan el transporte de  $Mg^{2+}$  mediante su asociación con miembros de la familia CNNM. Este modelo establece que en células tumorales, los niveles altos de PRLs aumentan anormalmente la absorción de  $Mg^{2+}$  a través de la modulación CNNM, asegurando así la disponibilidad del catión, y promoviendo la proliferación celular y su capacidad metastática. Durante mi presentación, mostraré nuestros hallazgos sobre las bases estructurales median en la asociación oncogénica PRL - CNNM<sup>2-4</sup> y cómo estos datos pueden contribuir al diseño de moléculas que regulen la homeostasis del  $Mg^{2+}$  en tejidos y tumores.

<sup>1</sup> Hardy, .S, Uetani, .N, Wong, N., Kostantin, E., Labbe, D.P., Begin, L.R., et al. *Oncogene*. **2015** ;34(8), 986.

<sup>2</sup> Corral-Rodríguez, M.A., Stuver, M., Abascal-Palacios, G., Diercks, T., Oyenarte, I., Ereño-Orbea, J., de Opakua, A.I., Blanco, F.J., Encinar, J.A., Spiwok, V., Terashima, H., Accardi, A., Müller, D., Martínez-Cruz, L.A., *Biochem J*. **2014**, 464(1), 23.

<sup>3</sup> Kostantin, E., Hardy, S., Valinsky, W.C., Kompatscher, A., de Baij, J.H., Zolotarov, Y., Landry, M., Uetani, N., Martínez-Cruz, L.A., Hoenderop, J.G., Shrier, A., Tremblay, M.L., *J. Biol. Chem*. **2016**, 291, 10716.

<sup>4</sup> Giménez-Mascarell, P., Oyenarte, I., Hardy, S., Breiderhoff, T., Stuver, M., Kostantin, E., Diercks, T., Pey, A.L., Ereño-Orbea, J., Martínez-Chantar, M.L., Khalaf-Nazzal, M.L., Claverie-Martin, F., Müller, D., Tremblay, M.L., Martínez-Cruz, L.A., *J Biol Chem*. **2017**, 292(3), 786.

## DNA-GATING IN NANOPORES

**T. Schäfer**<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> POLYMAT University of the Basque Country, Av. Tolosa 72, 20018 Donostia-San Sebastián, Spain

<sup>b</sup> Ikerbasque, Basque Foundation for Science, María Díaz Haroko Kalea, 3, 48013 Bilbao, Spain

DNA-aptamers are oligonucleic acids that can be selected to specifically interact with in principle any kind of target molecule. Upon specific binding, DNA-aptamers may undergo a significant conformational change which can be exploited for controlled release applications in mesoporous particles or modulating the flow of molecules across nanoporous membranes. Aptamers serve in this way as stimuli-responsive “nanovalves” and lend themselves as a further tool to design stimuli-responsive systems based on a molecular recognition rather than conventional bulk stimuli such as pH, temperature, light or electrical and magnetic fields. Figure 1 schematically illustrates this concept.

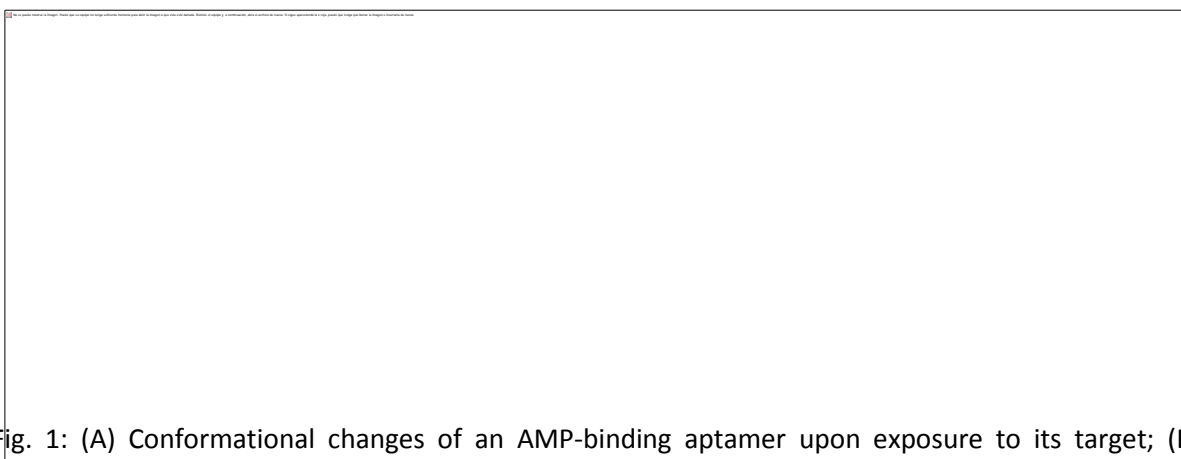


Fig. 1: (A) Conformational changes of an AMP-binding aptamer upon exposure to its target; (B) Concept of the gating function of DNA-aptamers immobilized in mesoporous substrates

An overview will be given of how DNA-aptamers can be used as a gating element in nanodevices and membranes. Particular attention will be paid to how interactions and conformational changes are characterized, and what the possible pitfalls are. The lecture will demonstrate how far modular concepts such as the one presented have a great potential for controlled release and permeation, but will also critically evaluate current bottlenecks and possible limitations.



## EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS Y COMPLEJOS METÁLICOS CON ACTIVIDAD FRENTE A KINETOPLÁSTIDOS. BÚSQUEDA DE DIANAS TERAPÉUTICAS (FE-SUPEROXIDO DISMUTASA)

**M. Sánchez-Moreno**

*Departamento de Parasitología. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada.*

La **Tripanosomiasis Americana o Enfermedad de Chagas (EC)** y **Leishmaniasis (Rare Diseases ORPHA 3386 and ORPHA 507** in [www.orpha.net](http://www.orpha.net)) están causadas por los parásitos kinetoplastidos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.* respectivamente, están entre las enfermedades parasitarias más importantes que afectan a millones de personas en todo el mundo. Además, el comité regional para Europa de la OMS ha clasificado la **EC** y la **Leishmaniasis** como enfermedades declarables de primera categoría<sup>1</sup>. A pesar de que la inmunología, la biología y la genética de los parásitos causantes se ha estudiado extensamente, la búsqueda de nuevas terapias para su tratamiento es muy limitada<sup>2</sup>. Por tanto, la investigación para el **desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas** para luchar contra la **EC** y la **Leishmaniasis** sigue siendo un reto crucial en nuestros días. En este sentido, la última reunión de la Comisión de consulta y prevención de la OMS ha fomentado iniciativas para organizar estudios multicéntricos para el descubrimiento de nuevos fármacos antiparasitarios<sup>3,4</sup>.

A pesar de la gran importancia de estas enfermedades y la necesidad real de desarrollar nuevos fármacos, hay poca inversión por parte de las compañías farmacéuticas, ya que ambas enfermedades son endémicas en países con recursos limitados para asignarlos a presupuestos de atención médica. La mayor parte del financiamiento para esta investigación proviene de instituciones públicas.

A día de hoy, en el campo de los tripanosomátidos, las dianas más estudiadas son enzimas relacionadas con la capacidad del parásito de evadir el daño causado por el estrés oxidativo que presentan diferencias bioquímicas y estructurales con las enzimas humanas. Se ha visto que la supervivencia del parásito está muy relacionada con su capacidad de evitar el daño de radicales tóxicos originados por el hospedador. En este sentido tiene gran importancia la enzima hierro superóxido dismutasa (Fe-SOD), exclusiva defensa antioxidante de los tripanosomátidos<sup>5</sup>. Los ligandos capaces de unirse competitivamente al ión metálico de la Fe-SOD, pueden desactivar la protección antioxidante del parásito y reducir su supervivencia.

---

<sup>1</sup> Regional committee for Europe. Sixty-second session. **2012**; OMS **2012**, Technical Report 975. Geneva: WHO; Neglected disease research and development: the public divide. G-Finder report. **2013**.

<sup>2</sup> Outlook: Chagas Disease. *Nature*, **2010**, *465*, ppS3.

<sup>3</sup> Report of WHO informal consultation. Control and prevention of Chagas disease in Europe. **2009**.

<sup>4</sup> Hunter, W.N., et al., *Biochem. Soc. Trans*, **2003**, *31*, 335; Piacenza, L., et al., *Int. J. Parasitol.*, **2009**, *39*, 1455.

<sup>5</sup> Sanz, A.M., et al., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1962; Turnes, J.F., *Mol. Aspects Medic.*, **2004**, *25*, 211; Body, I., et al., *Parasitol.*, **2008**, *135*, 1101; Sánchez-Moreno, M., et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 970.

## COPPER IN NEURODEGENERATIVE DISORDERS (ALZHEIMER'S, PARKINSON'S AND PRION DISEASES)

**D. Valensin<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Department of Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena, Italy*

Prion diseases, also known as Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs), are a group of fatal neuronal and to some extent infectious disorders associated with pathogenic protein agent called prion protein (PrP). PrP from different species have the ability to tightly bind Cu(II) ions. Copper coordination sites are located at the disordered and flexible N-terminal region which contains several His anchoring sites. Among them, two His residues are found in the so called amyloidogenic PrP region which is believed to play a key role in the process leading to oligomer and amyloids formation.

It is well accepted that many factors are able to influence the morphology and kinetics of amyloids formation. In the last years, a plethora of studies have suggested that the aggregation process is greatly influenced by the interactions of these proteins with copper and membranes. Amyloidogenic PrP regions undergo to large conformational changes in presence of membranes and show the presence of stable  $\alpha$  helix structures in presence of high concentration of unilamellar vesicles or detergent micelles. The regions involved in the helicoidal rearrangements are the ones which are critical for protein aggregation. In addition, the  $\alpha$  helix structuring of amyloidogenic proteins strongly affects copper binding, in terms of donor atoms and complex stability since metal binding domains are located nearby regions experiencing transitions from random-coil to  $\alpha$  helix conformations.<sup>1,2,3</sup>

*Acknowledgment: I thank PRIN (Programmi di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale) (2010M2JARJ\_004 and 2015T778JW), CIRMMP (Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metalloproteine Para-magnetiche), CIRCMSB (Consorzio Interuniversitario di Ricerca in Chimica dei Metalli nei Sistemi Biologici) for financial support.*

<sup>1</sup> Hecel A., De Ricco R., Valensin D., *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 327-328, 8.

<sup>2</sup> Hecel A., Migliorini C., Valensin D., Luczkowski M., Kozlowski H. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 13125.

<sup>3</sup> Valensin D., Padula E.M., Hecel A., Luczkowski M., Kozlowski H., *J Inorg Biochem.* **2016**, 155, 26.

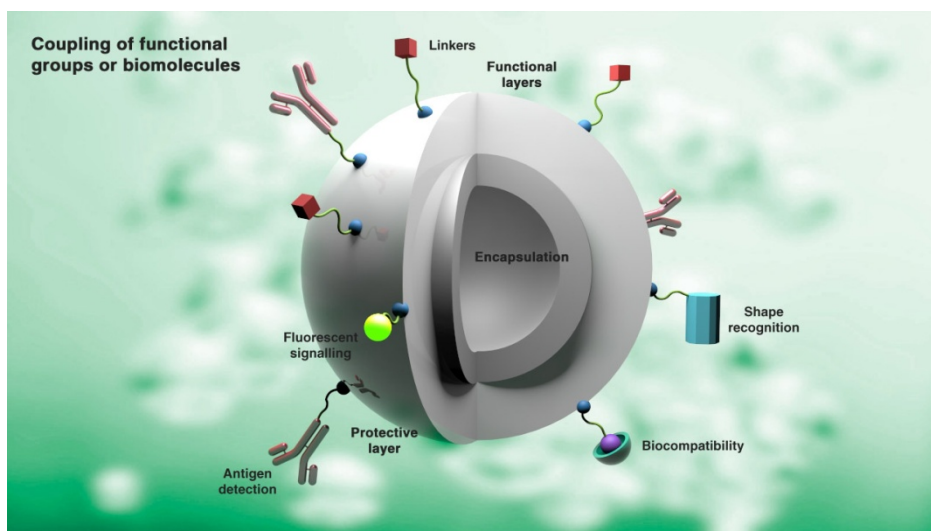
## NOVEL (COORDINATION) POLYMER NANOPARTICLES FOR ADVANCED THERANOSTICS

F. Novio<sup>1</sup>, J. Lorenzo<sup>2</sup>, F. Nador<sup>1</sup>, S. Suarez-García<sup>1</sup>, J. García-Pardo<sup>1</sup>, D. Montpeyó<sup>1</sup>, D. Ruiz-Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Catalan Institute of Nanoscience and Nanotechnology (ICN2), CSIC and The Barcelona Institute of Science and Technology, Campus UAB, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Institut de Biotecnologia i de Biomedicina. Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

Recently, nanoscale coordination polymer particles (CPPs) have emerged as an alternative platform to provide new opportunities for engineering multifunctional systems with applications in drug delivery and/or biomedical imaging. In general, CPPs exhibit high metal ion payloads content, high biocompatibility, low toxicity and offer the possibility to harbor additional functions. The pre-synthetic design strategies like judicious choice of metal ions and ligands can address the challenges of synthesizing such functional materials. Moreover, the ability to incorporate diverse metals useful for MRI and/or fluorescence allows constructing novel contrast agents for biomedical imaging. In this communication we will revise the different approaches developed in the group with this aim<sup>1</sup>.



Key Words: drug delivery, imaging, coordination polymer, nanoparticles

Acknowledgements: This work was supported by project MAT2015-70615-R from the Spanish Government and FEDER funds. ICN2 acknowledges support from the Severo Ochoa Program (MINECO, Grant SEV-2013-0295).

Correspondence: [druiz@cin2.es](mailto:druiz@cin2.es)

<sup>1</sup> *ACS nano* **2016**, 10 (3), 3206-3213; *RSC Advances* **2015**, 5 (105), 86779-86783; *Chemistry-A European Journal* **2014**, 20 (47), 15443-15450; *Chemical Communications* **2014**, 50 (93), 14570-14572; *Chemistry-A European Journal* **2013**, 19 (51), 17508-17516; *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, 257 (19), 2839-2847; *Chemical communications* **2010**, 46 (26), 4737-4739; *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48 (13), 2325-2329.

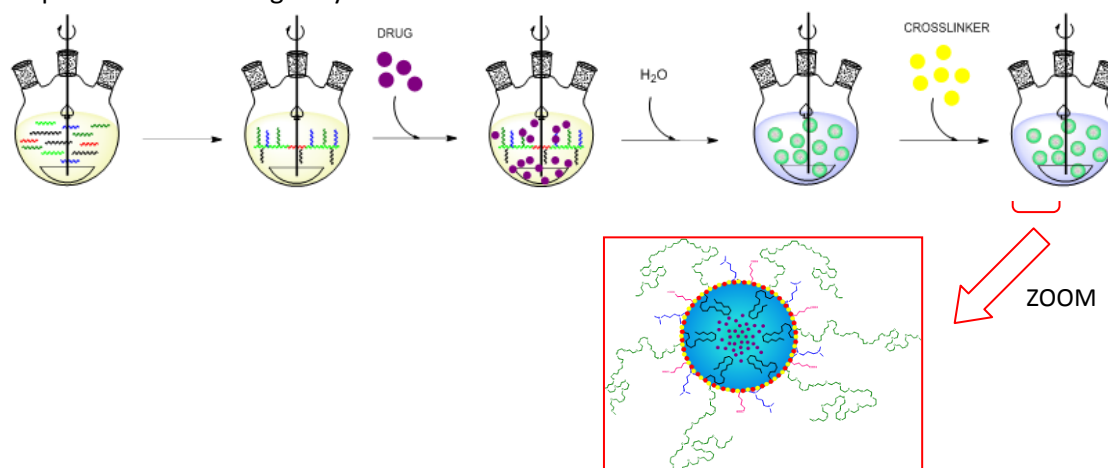
## CHEMICALLY TARGETED POLYURETHANE/POLYUREA NANOCAPSULES FOR SMART AND REDOX-TRIGGERED DRUG DELIVERY

C. Cuscó<sup>1,2</sup> y J. Rocas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nanobiotechnological Polymers Division, Ecopol Tech, S.L., El Foix Business Park, Indústria 7, 43720 L'Arboç del Penedès, Tarragona, Spain. <sup>2</sup> Organic Chemistry Section, Inorganic and Organic Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona, Spain.

Most of the drugs on the market show clear limitations when administered, such as poor water solubility, rapid detection by the reticuloendothelial (RES) system and lack of selectivity to the target site, among others. These disadvantages decrease the therapeutic index of the administered drug and therefore higher and more repeated doses are applied, damaging healthy cells and organs and worsening the patient's quality of life.

In order to overcome these hurdles, we have developed a smart drug delivery system, which is based on robust and self-stratified polyurethane-polyurea nanoparticle (NP) containing a hydrophobic drug.<sup>1</sup> These NP are prepared through an easily scalable one-pot process with a broad applicability to different chemical and biological functionalities. In this regard, the NP can incorporate biodegradable bonds, targeting ligands, dangling chains of different polarity<sup>2,3</sup> and, as a novelty, specific charged moieties which make the nanosystem sensitive to small pH changes. These smart surface properties of the nanocapsules are intended to be long circulating in blood, to promote selective accumulation in the acidic tumor environment and to penetrate into cancer cells due to local shell cationization.<sup>4</sup> The delivery is redox-triggered inside the lysosomes of tumor cells by overexpression of reducing enzymes.



*Acknowledgements: Financial support from Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (project 2013 DI 028).*

<sup>1</sup>Rocas-Sorolla, J., Rocas-Alonso, P., *Method for the production of a microencapsulate, and corresponding reactive amphiphilic compound, microencapsulate and composition.* **2014.**

<sup>2</sup>Rocas, P., Hoyos-Nogués, M., Rocas, J., Manero, J.M., Gil, J., Albericio, F., Mas-Moruno, C., *Adv. Healthcare Mater.*, **2015**, *4*, 1956-1960.

<sup>3</sup>Rocas, P., Fernandez, Y., Schwartz, S., Abasolo, I., Rocas, J., Albericio, F., *J. Mater. Chem. B*, **2015**, *3*, 8421-8421.

<sup>4</sup>Cusco, C., Garcia, J., Nicolas, E., Rocas, P., Rocas, J., *Polym. Chem.*, **2016**, *7*, 6457-6466.

## FROM PHENOTYPIC SCREENING TO TARGET IDENTIFICATION

**C. Boldron<sup>a</sup>, M. F. Bordes<sup>a</sup>, P. Walter<sup>a</sup>, C. Pech<sup>b</sup>, M. Guillemot<sup>b</sup>, M. Ermann<sup>c</sup>, G. Lassalle<sup>a</sup>, F. Autelitano<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Evotec (France) SAS, Chemistry department, Organic Chemistry unit, 195 route d'Espagne, 31036 TOULOUSE, France. <sup>b</sup> Evotec (France) SAS, Translational Biology Department, Target & Biomarker Identification Unit, 195 route d'Espagne, 31036 TOULOUSE, France. <sup>c</sup> Evotec (UK) Ltd., Discovery Chemistry, 114 Innovation Drive, Milton Park, Abingdon, OX14 4RZ, UK

Phenotypic drug discovery (PDD) relies on screening in intact cells or whole organism models for identification of potential new drugs. This was the historical approach for drug discovery prior to the genomics revolution. PDD focuses on the modulation of a disease-linked phenotype in a target agnostic manner in contrast to those centering on a specific protein. Generally PDD is more physiologically relevant and offers the possibility to identify compounds acting through either unknown targets or molecular mechanism of action (MMOA).

The failure of recent target-based drug discovery (TDD)-derived drug candidates in late stage clinical trials have highlighted the limitations of target validation. With advances in cellular, imaging and 'omics profiling technologies combined with network and systems biology approaches, the phenotype is no longer the black box that it once was.

PDD allows increasing translation of preclinical findings to patient with:

- The use of biologically relevant systems to monitor physiologically relevant readouts that are closer to in vivo and clinical end points
- The ability to interrogate molecular targets in a native context
- The identification of novel biological targets or MoA (first in class)

Still some challenges remain, like the cost & scalability and relevance of phenotypic screening assays together with the necessary Target identification.

Evotec has developed high-end capabilities and strong expertise in bio-orthogonal chemistry and chemoproteomics to support unbiased target deconvolution of small molecules.

In this presentation, we will make a specific focus on one aspect which is the generation of photoactivatable drug analogs for covalent target capture by Photoaffinity Labeling (PAL).<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Smith E and Collins I. *Future Med. Chem.* **2015**, 7(2), 159-183;

## SIMPLE COPPER COMPLEXES SUITABLE FOR DIOXYGEN ACTIVATION

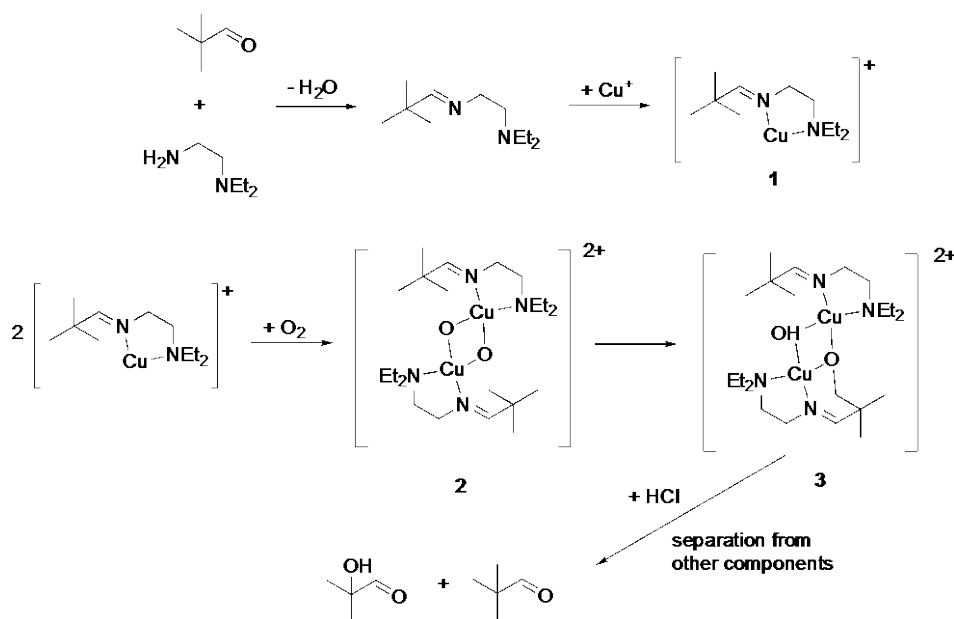
J. Becker, P. Specht and S. Schindler

*Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Justus-Liebig-University Gießen, Heinrich-Buff-Ring 17, 35392 Gießen, Germany*

Selective oxidations are important in chemical industry, however so far, many times they only can be performed using harsh conditions and/or less selective oxidation reagents. Iron and copper enzymes noticeably demonstrate the ability to catalyze selective aerobic oxidations of organic substrates under ambient conditions. The two metals dominate in the oxidations in Nature where the "holy grail" is the hydroxylation of methane by methane monooxygenases, enzymes that contain copper or iron ions coordinated in the active sites

The intramolecular oxygen transfer through copper complexes initially developed by the groups of Réglie and Schönecker<sup>1,2</sup>, are now widely applied for aromatic and aliphatic CH-functionalizations. Recently we demonstrated that much simpler copper complexes based on an ethylenediamine ligand system allowed facile hydroxylation of aromatic aldehydes<sup>3</sup>.

We now have applied our ethylenediamine based system towards aliphatic hydroxylations utilizing model aliphatic branched and polycyclic derivatives. Thus, we first tested the oxidation of commercially available trimethylacetaldehyde within our original copper ligand system according to the following scheme. Most recent results will be reported in the presentation.



<sup>1</sup> Schönecker B., Zheldakova T., Liu Y., Kotteriitzsch M., Gunther W., Gorus H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3240.

<sup>2</sup> Amadéi E., Alilou E. H., Eydoux F., Pierrot M., Réglie M., Waegell B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1782.

<sup>3</sup> Becker J., Gupta P., Angersbach F., Tuczec, F., Näther C., Holthausen M. C., Schindler S., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11735

# COMUNICACIONES ORALES





## MOLECULAR CATALYSTS FOR ARTIFICIAL PHOTOSYNTHESIS: FROM WATER OXIDATION TO CARBON DIOXIDE FIXATION

R. Carballido, G. González-Riopedre, E. Gómez-Fórneas, L. Rodríguez-Silva and M. Maneiro

*Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo 27002, España.*

The growing world energy demand, along with the need for control of gas emissions, explains the current relevance of the research in artificial photosynthesis. Modeling the Oxygen Evolving Complex, the native enzyme that catalyses the production of oxygen from water in Nature, is a powerful tool for testing different aspects and scientific hypothesis concerning the nature and behaviour of the native cluster, but this research also represents a way to develop a stable and highly active catalyst for electrochemical and photochemical water oxidation.<sup>1</sup>

Herein we report a new type of complexes of inexpensive first-row metals with different catalytic properties. The discussion concerning the photolytic behaviour encompasses the advances made in the new insights on the structural features ascertained through the development of characterization techniques. Supramolecular interactions arise as a key factor to enhance the ability of these systems to split water. A dimer-of-dimers manganese complex (Figure 1, left), described in this work, appears as a precursor of an extremely active photolytic catalyst.

On the other hand, the use of bis(amine)-bis(phenolate) ligands allows obtaining dinuclear complexes that are able to fix atmospheric carbon dioxide (Figure 1, right) through encapsulation of carbonate units. Progress on the obtention of chemical value derivatives from these CO<sub>2</sub> fixation processes will be also discussed.<sup>2</sup>

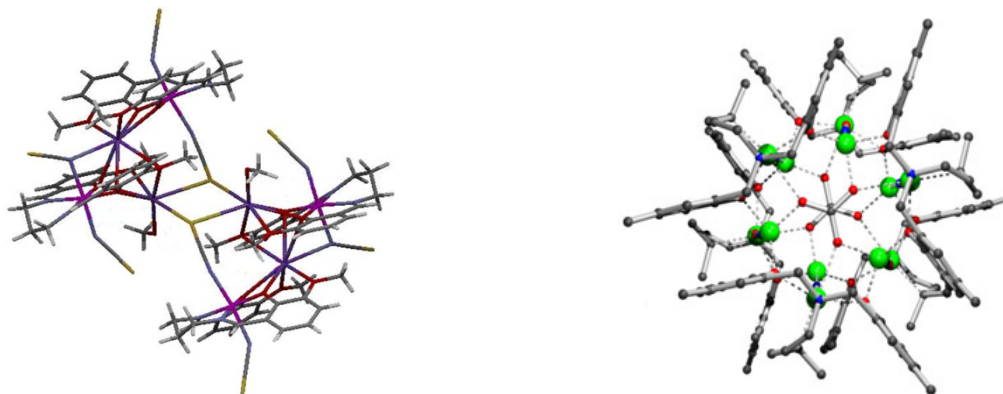


Figure 1. a) left: crystal structure of a dimer-of-dimers manganese synthetic model; b) right: crystal structure obtained by encapsulation of atmospheric CO<sub>2</sub> by a self-assembled dodecanuclear zinc complex.

**Acknowledgements:** Financial support from the Xunta de Galicia (GRC2014/025) and the Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71470-REDT; Red H<sub>2</sub>BioCatO<sub>2</sub>) is acknowledged.

<sup>1</sup> González-Riopedre G., Bermejo M. R., Isabel Fernández-García M., González-Noya A. M., Pedrido R., Rodríguez-Doutón M. J., M. Maneiro M., *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 2512.

<sup>2</sup> Soltys-Brzostek, K., Terlecki, M., Sokolowski, K., Lewinski, J., *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, *334*, 199.

## ENANTIOSELECTIVIDAD E ISOMERÍA DE ENLACE EN HELICATOS TIOSEMICARBAZONA CON INTERÉS BIOLÓGICO

M. J. Romero,<sup>a</sup> S. Fernández-Fariña,<sup>a</sup> L. M. González-Barcia,<sup>a</sup> R. Pedrido<sup>a</sup> y A. M. González-Noya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 15782, España (E-mail: mariajose.romero@usc.es)

La ruptura de simetría de un estado racémico para obtener un estado homoquiral es un proceso de vital importancia en la evolución de los sistemas biológicos. En este contexto, existen teorías basadas en mecanismos de amplificación quiral que intentan explicar el origen de biomoléculas homoquirales esenciales para la vida como son el ADN o los aminoácidos. La obtención de isómeros puros es una herramienta importante en el desarrollo de fármacos más eficaces debido a las diferentes propiedades que dos isómeros de la misma molécula pueden presentar.<sup>1</sup>

Los heliátos son compuestos quirales de interés en el área de la química medicinal debido a su estructura helicoidal y al alto grado de reconocimiento quiral que pueden establecer con el ADN en procesos biológicos. La síntesis de heliátos quirales a partir de especies aquirales da lugar a la formación de mezclas racémicas y su resolución quiral para aislar heliátos enantioméricamente puros se ha logrado en pocos casos. Otro fenómeno estructural con potencial aplicación en el desarrollo de fármacos antitumorales es la isomería de enlace.<sup>2</sup>

Previamente nuestro grupo de investigación ha utilizado ligandos *bistiosemicarbazona* con espaciadores cortos para el autoensamblaje de heliátos o meso-heliátos supramoleculares.<sup>3</sup> En este trabajo hemos empleado ligandos *bistiosemicarbazona* con un espaciador largo y semi-flexible como precursores de heliátos.<sup>4</sup> La síntesis electroquímica ha demostrado ser una metodología apropiada para la formación enantioselectiva de heliátos de cobalto(II) (Figura 1), mientras que en el caso de los análogos de cinc(II) hemos observado el primer caso de isomería de enlace en este tipo de compuestos metalosupramoleculares.

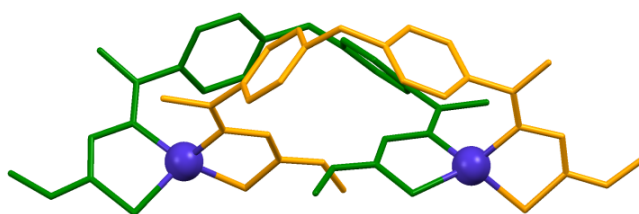


Figura 1. Estructura cristalina del heliáto de cobalto [Co<sub>2</sub>L<sub>2</sub>].

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (EM2014/018, GRC2014/025, R2014/004) y MINECO (CTQ2015-70371-REDT, CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> Romero M. J., Sadler P. J., *Bioorganometallic Chemistry. Applications in Drug Discovery, Biocatalysis and Imaging*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2015**, 85.

<sup>2</sup> Uemura M., Suzuki T., Nishio K., Chikuma M., Komeda S., *Metallomics*, **2012**, 4, 686.

<sup>3</sup> Martínez-Calvo M., Pedrido R., González-Noya A. M., Romero M. J., Cwiklinska M., Zaragoza G., Bermejo M. R., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9633.

<sup>4</sup> Romero M. J., Suárez V., Fernández-Fariña S., Maneiro M., Martínez-Núñez E., Zaragoza G., González-Noya A. M., Pedrido R., *Chem. Eur. J.*, **2017**, en prensa.

## COMPLEJOS DE COBRE(II) CON LIGANDOS TIPO TIOSEMICARBAZONA: PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

E. Viñuelas-Zahínos<sup>a</sup>, J. Albarrán-Velo<sup>a</sup>, F. Luna-Giles<sup>a</sup>, M.C. Fernández-Calderón<sup>b,c</sup>, F.J. Barros-García<sup>a</sup>, A. Bernalte-García<sup>a</sup>

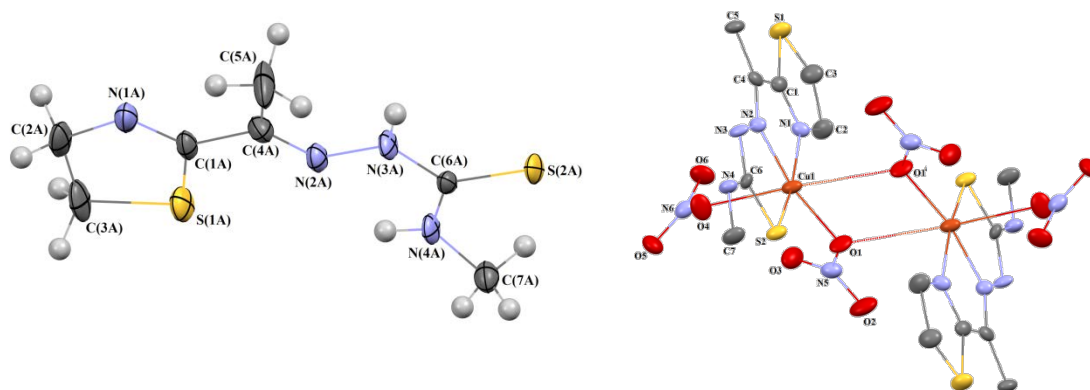
<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, 06006, Badajoz, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas, Área de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, 06006, Badajoz, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Badajoz, Spain

Las tiosemicarbazonas constituyen un importante grupo de ligandos multidentados que presentan varias posiciones disponibles para la coordinación que pueden unirse a una gran variedad de iones metálicos formando complejos metálicos <sup>1</sup>. Entre la gran variedad de propiedades biológicas que presentan estos compuestos de coordinación se encuentran la actividad antibacteriana <sup>2</sup>. Recientemente, en nuestro grupo de investigación se sintetizó una serie de complejos metálicos con el ligando 2-acetil-2-tiazolina tiosemicarbazona (HATtsc) que presentaban en algún caso actividad antimicrobiana <sup>3</sup>. En esta comunicación, continuando con esta línea, se ha sintetizado un nuevo ligando orgánico derivado del anterior, la (2-acetil-2-tiazolina)-4-metil-3-tiosemicarbazona (HATtscMe), que se hizo reaccionar con dos sales de cobre,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , obteniéndose sendos complejos metálicos de fórmula  $[\text{CuCl}_2(\text{HATtscMe})]$  y  $[\{\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HATtscMe})\}_2(\mu\text{-NO}_3)_2]$ , respectivamente. Además, se obtuvieron las estructuras cristalinas del ligando HATtscMe y del complejo  $[\{\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{HATtscMe})\}_2(\mu\text{-NO}_3)_2]$  (Figura 1).

La actividad antimicrobiana de los compuestos sintetizados se ensayó frente *S. Aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis*, *B. Subtilis*, *E. Fecalis* y *P. aeruginosa* con unos resultados que mostraron mayores actividades en el caso de los complejos de Cu(II) que para el ligando orgánico.



**Agradecimientos:** Queremos expresar nuestro agradecimiento al Gobierno de Extremadura y FEDER (GR15147) por la financiación recibida. M.C. F-C también agradece al Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2015-63974-C4-4-R).

<sup>1</sup> Lobana T.S., Sharma R., Bawa G., Khanna S., *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 977.

<sup>2</sup> Ilies D.-C., Pahontu E., Shova S., Georgescu R., Stanica N., Olar R., Gulea A., Rosu T., *Polyhedron*, **2014**, 81, 123.

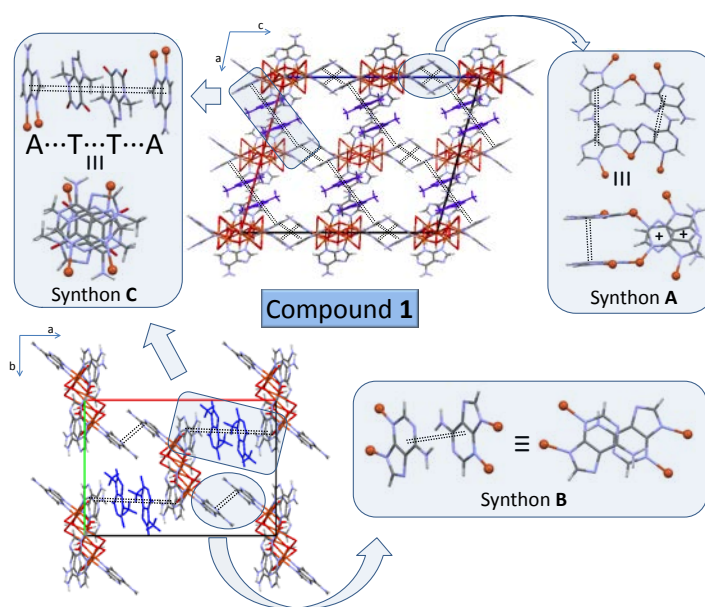
<sup>3</sup> Viñuelas-Zahínos E., Luna-Giles F., Torres-García P., Fernández-Calderón M.C., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 150.

## SUPRAMOLECULAR METAL-ORGANIC FRAMEWORKS ASSEMBLED FROM NUCLEOBASE...NUCLEOBASE INTERACTIONS

J. Pascual-Colino, G. Beobide, O. Castillo, A. Luque, R. Pérez-Aguirre and S. Pérez-Yáñez

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Apartado 644, 48080 Bilbao, Spain.

Herein we analyse the  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions as driving force to develop porous supramolecular metal-organic frameworks (SMOFs)<sup>1</sup> as an alternative to more directional hydrogen bonding interactions. In this sense, three compounds based on the interaction between rigid copper-adenine entities and theobromine molecules have been designed and prepared:  $[\text{Cu}_7(\mu\text{-ade})_6(\mu_3\text{-OH})_6(\mu\text{-H}_2\text{O})_6](\text{theo})_2 \cdot 28\text{H}_2\text{O}$  (**1**),  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-ade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{Htheo} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (**2**) and  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-ade})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{Htheo} \cdot 18\text{H}_2\text{O}$  (**3**) (where ade: adeninato and theo: theobrominato). Compound **1** is formed by wheel-shaped cationic heptameric units where the Cu(II) atoms are bridged by hydroxides, water molecules, and adeninato ligands. Packing through  $\pi$ - $\pi$  stacks among adeninato ligands of adjacent complex units and theobrominate anions, together with intermolecular hydrogen bonds, results in a porous structure with voids representing 33% of the unit cell. Compounds **2** and **3** contain neutral windmill units in which two copper atoms are bridged by four adeninate. These entities interact through complementary hydrogen bonding interactions with the theobromine molecules, which are held together by  $\pi$ -stacking interactions to provide two different 3D supramolecular architectures that differ on the theobromine:dimeric entity ratio. In both cases, the packing generate cavities that are occupied by crystallization water molecules (17.5 and 33.0%, respectively).



These compounds show flexible crystal structures that shrink upon the release of crystallization water molecules but revert in the presence of water and other solvents vapours. This fact is also reflected on its unusual carbon dioxide adsorption behavior. The polynuclear building blocks of these compounds also present interesting magnetic properties.

Acknowledgments: this work has been funded by Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2016-75883-C2-1-P).

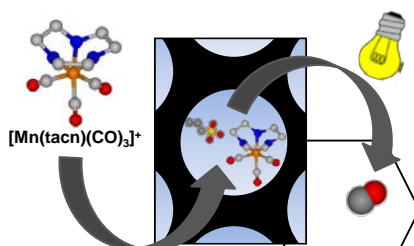
<sup>1</sup> (a) J. Thomas-Gipson, R. Pérez-Aguirre, G. Beobide, O. Castillo, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, P. Román, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, 975-983. (b) G. Beobide, O. Castillo, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, *CrystEngComm*, **2015**, *17*, 3051-3059. (c) R. Pérez-Aguirre, G. Beobide, O. Castillo, I. de Pedro, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, J. Rodríguez Fernández, P. Román, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 7755-7763.

## SÍLICES MESOPOROSAS FUNCIONALIZADAS PARA LA LIBERACIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO CON FINES TERAPÉUTICOS

C. R. Maldonado<sup>a</sup>, F. J. Carmona<sup>a</sup>, S. Rojas<sup>a</sup>, P. Sánchez<sup>a</sup>, H. Jeremias<sup>b</sup>, A.R. Marques<sup>c</sup>, C. C. Romão<sup>bc</sup>, D. Choquesillo-Lazarte<sup>d</sup>, J. A. R. Navarro<sup>a</sup>, E. Barea<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Granada. <sup>b</sup>Instituto de Tecnología Química e Biológica da Universidade Nova de Lisboa. <sup>c</sup>Alfama Ltd., Instituto de Biología Experimental e Tecnológica. <sup>d</sup>IBET. Laboratorio de Estudios Cristalográficos, IACT-CSIC

Aunque el monóxido de carbono (CO) recibe el apelativo de “asesino silencioso” debido a su elevada toxicidad en mamíferos, numerosos estudios han demostrado que la administración exógena de CO puede ejercer un efecto terapéutico beneficioso en el tratamiento de dolencias de tipo inflamatorio y/o cardiovascular, así como en la preservación de órganos para trasplantes.<sup>1</sup> La inhalación de mezclas aire/CO es la vía de administración más sencilla para este gas, pero desgraciadamente esta ruta carece de especificidad y por lo tanto, son necesarias nuevas estrategias de dosificación que puedan resultar más específicas y efectivas. En este contexto, los “materiales liberadores de CO” (CORMAs)<sup>2</sup> se definen como sistemas sólidos avanzados capaces de almacenar CO y suministrarlo posteriormente de forma controlada en el tiempo. Una de las estrategias más versátiles para diseñar nuevos CORMAs consiste en la combinación de un carbonilo metálico, capaz de liberar CO como respuesta a un estímulo (ej. luz, cambio de pH, etc.), y una plataforma que actúe como un vehículo biocompatible.



Así, el empleo de sílices mesoporosas como sistemas de transporte para estos pro-fármacos de CO permitiría: *i*) incorporar grandes cantidades del carbonilo metálico en su interior, *ii*) protegerlo de su degradación en el medio fisiológico y *iii*) retener en su interior los fragmentos metálicos de decarbonilación que puedan ser potencialmente tóxicos.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en esta comunicación, se presenta la síntesis y caracterización de tres nuevos materiales liberadores de CO basados en la encapsulación, mediante una estrategia de intercambio iónico, del compuesto fotoactivo  $[Mn(tacn)(CO)_3]Br$  (tacn: 1,4,7-triazacyclononano) en las cavidades de diferentes sílices mesoporosas funcionalizadas (SBA-15-SO<sub>3</sub>H, MCM-41-SO<sub>3</sub>H y Al-MCM-41). Asimismo, se ha evaluado tanto la cinética de liberación de CO como el porcentaje de lixiviación de los fragmentos metálicos en medio fisiológico de los materiales híbridos resultantes.<sup>3</sup>

*Agradecimientos:* Al Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2014-53486R y contrato postdoctoral “Juan de la Cierva” de CRM), a la acción COST CM1105 y a la UGR (contrato de reincorporación para jóvenes investigadores doctores de CRM).

<sup>1</sup> Motterlini R., Otterbein L.E., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2010**, *9*, 728.

<sup>2</sup> Heinemann S.H., Hoshi T., Westerhausen M., Schiller A., *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3644.

<sup>3</sup> Carmona F.J., Rojas S., Sánchez P., Jeremias H., Marques A.R., Romão C.C., Choquesillo-Lazarte D., Navarro J.A.R., Maldonado C.R., Barea E., *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 6525.

## REVERSIBLE ACTIVATION DYNAMICS OF TETHERED RUTHENIUM(II) ARENE COMPLEXES

F. Martínez-Peña, A. M. Pizarro

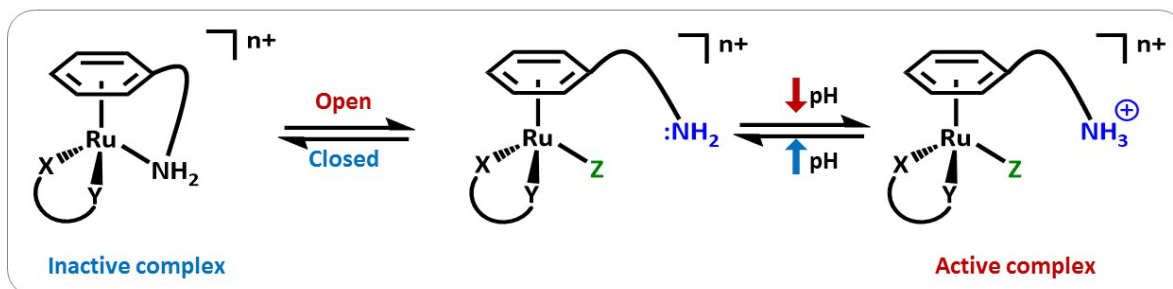
Fundación IMDEA Nanociencia. Nanobiotechnología (IMDEA-Nanociencia), Unidad Asociada al Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)

Tethered ruthenium(II) arene complexes of general formula  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}\kappa^1\text{-C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_2)(\text{XY})]^{n+}$  (closed tether-ring) and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_2)(\text{XY})\text{Cl}]^{(n-1)+}$  (open tether) bearing different chelating XY ligands (XY = aliphatic diamine, phenylenediamine, oxalato, bisphosphine) have been synthesized and characterized either as solid state or in solution.

The activation of these complexes (closed-to-open tether-ring conversion) occurs in methanol and dimethylsulfoxide at different rates, and to different reaction extents at equilibrium. Most importantly, Ru complex activation (cleavage of the Ru–N<sub>tether</sub> bond) occurs in acidic aqueous solution. The activation dynamics can be modulated by rational variation of the XY chelating ligand. The electron-donating capability and steric hindrance of XY have a direct impact on the Ru–N bond reactivity, with XY = NN'-dimethyl, NN'-diethyl, and NNN'N'-tetramethylethylenediamine affording complexes more prone to activation. Such activation in acidic media is fully reversible, and proton concentration governs the deactivation rate; i.e., tether ring closure occurs slower the lower the pH.

Interaction of closed-tether complex  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}\kappa^1\text{-C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_2)(\text{dimethylethylenediamine})]^{2+}$ , and the corresponding open-tether  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_2)(\text{dimethylethylenediamine})\text{Cl}]^+$  with 5'-GMP indicates selectivity of the active form (open tether complex) towards nucleobase interaction.

This work presents ruthenium tether complexes as exceptional pH-dependent switches with possible applications in cancer research.



**Acknowledgments:** We gratefully acknowledge funding from the EC (FP7-PEOPLE-2013-CIG (no. 631396), and FP7-PEOPLE-2011-COFUND AMAROUT II), from the MINECO of Spain (RYC-2012-11231, CTQ2014-60100-R), and from the Comunidad Autónoma de Madrid (S2013/MIT-2850).

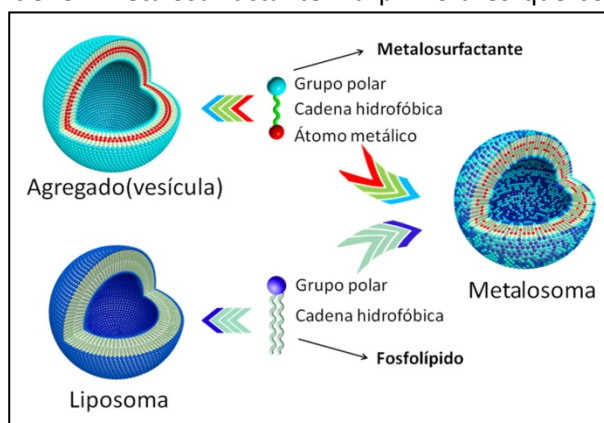
## METALOSOMAS, UNA ESTRATEGIA PARA SUMINISTRAR COMPUESTOS METÁLICOS A CÉLULAS DISMINUYENDO SU TOXICIDAD

R. Barnadas-Rodríguez,<sup>a</sup> M. Marín-García,<sup>a</sup> N. Benseny,<sup>b</sup> M. Camacho,<sup>c</sup> J. Suades.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unitat de Biofísica / Centre d'Estudis en Biofísica, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Edifici M, UAB, 08193 Cerdanyola. <sup>b</sup> ALBA Synchrotron, Carrer de la Llum 2-26, 08290 Cerdanyola. <sup>c</sup> Laboratori d'Angiologia, Biologia Vasculard i Inflamació, Institut de Recerca Biomèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona. <sup>d</sup> Departament de Química, Edifici C, 08193 Cerdanyola.

En un trabajo anterior sintetizamos una nueva familia de metalosurfactantes (MTS) de molibdeno que tenían la particularidad de contener el átomo metálico dentro del fragmento hidrofóbico de la molécula.<sup>1</sup> Estos compuestos forman agregados supramoleculares tipo vesículas como se muestra en el esquema de la Figura. Puesto que esta organización es similar a la de los bien conocidos liposomas, los cuales se forman mediante la agregación de fosfolípidos (FLIP)(ver Figura), en el presente trabajo se han estudiado las propiedades de los sistemas mixtos formados cuando se mezclan los MTS Mo(CO)<sub>x</sub>L<sub>y</sub> (L = Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na; x=4, y=2; x=5, y=1) y FLIP (fosfatidilcolina), así como su posible aplicación como "CO releasing molecules" (CORMs).

Los estudios de los sistemas mixtos mediante DLS y cryo-TEM muestran la formación de dos tipos de agregados, en función de la relación [MTS]/[FLIP]. Cuando el valor de la relación [MTS]/[FLIP] está situado entre, aproximadamente, 1 y 2 (dependiendo del tipo de MTS) se forman metalosomas (Figura) y, a valores más elevados, agregados más pequeños. Los metalosomas presentan una serie de ventajas frente a los agregados que sólo contienen metalosurfactante. La primera es que son estables frente a la dilución y en segundo lugar los estudios de toxicidad en cultivos celulares, comparando MTS puro frente a metalosomas, han demostrado que la toxicidad de los metalosomas es muy inferior (las células incubadas con metalosomas son viables a concentraciones de metal hasta 20 veces superiores). Este análisis se ha complementado con un estudio mediante espectroscopia micro-FTIR usando radiación de sincrotrón, el cual ha permitido demostrar la presencia de la molécula de MTS en el interior de la célula después del tratamiento. Finalmente, el análisis mediante espectroscopia IR ha demostrado que los agregados estudiados mantienen las propiedades de CORMs y que son útiles como foto-CORMs utilizando luz visible y luz ultravioleta.



En conclusión, este estudio muestra que el uso de metalosomas puede ser una excelente herramienta para suministrar compuestos metálicos, manteniendo sus propiedades terapéuticas y disminuyendo la toxicidad de los mismos.

*Agradecimientos:* Grup de recerca de la Generalitat (2014SGR-423), proyectos MINECO-FEDER BIO2015-67358-C2-2-P y CTQ2015-70371-REDT (red MetDrugs).

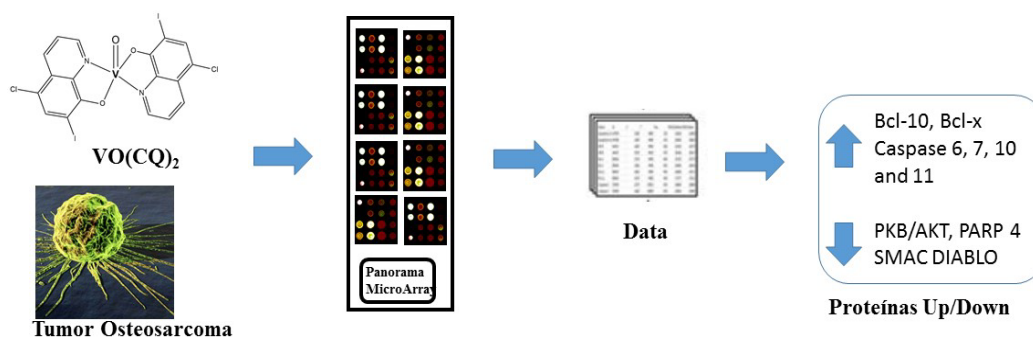
<sup>1</sup> (a) Parera E., Comelles F., Barnadas R., Suades J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4460–4462. (b) Parera E., Marín-García M., Pons R., Comelles F., Suades J., Barnadas-Rodríguez R., *Organometallics* **2016**, 35, 484 – 493.

## DECODIFICANDO NUEVOS BLANCOS MOLECULARES Y DE QUIMIORESISTENCIA DE UN FÁRMACO ANTITUMORAL DE VANADIO Y CLIOQUINOL EN TUMORES ÓSEOS

I.E. León<sup>a,b</sup>, P. Díez<sup>c</sup>, E.J. Baran<sup>b</sup>, M. Fuentes<sup>c</sup>, S.B. Etcheverry<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Cátedra de Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina. <sup>b</sup> Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina. <sup>c</sup> Centro de Investigación en cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. IBSAL. Departamento de Medicina. Campus Miguel de Unamuno S/N. 37007 Salamanca. España.

Los compuestos de vanadio fueron estudiados durante una gran cantidad de años teniendo actividades insulinoimiticas y antitumorales<sup>1</sup>. En los últimos años están siendo considerados una nueva clase de compuestos metálicos no derivados del platino con propiedades antitumorales<sup>2</sup>. Sin embargo, existe muy poca información de cuáles son los blancos moleculares y los mecanismos de acción involucrados en la acción antitumoral de este tipo de fármacos, y esta información es crítica para identificar nuevos *targets* moleculares que contribuyan al diseño racional de fármacos quimioterapéuticos. Esta investigación dilucida el mapa de alteración de señalización celular de 224 proteínas (involucradas con proceso de carcinogenesis, arresto del ciclo celular, muerte celular, etc ) promovido por un nuevo fármaco de oxidovanadio(IV) con clioquinol en una línea celular humana de osteosarcoma (MG-63). En este trabajo reportamos por primera vez los efectos antitumorales del complejo VO(CQ)<sub>2</sub> y los cambios en la expresión proteica de 224 proteínas utilizando un formato de microarrays de proteínas. Además, se sintetizó la kinasa recombinante humana AKT1 utilizando el sistema IVTT para evaluar la variación de los niveles de fosforilación y de activación de la misma inducida por el fármaco de vanadio. Los resultados muestran un patrón de expresión diferencial para las proteínas derivadas de procesos apoptóticos como: CASP3, CASP6, CASP7, CASP10, CASP11, Bcl-x, DAPK, entre otros. Además, se encontraron alteradas familias de vías de señalización muy importantes en procesos de carcinogénesis como PKB/AKT, PKC y AP2 sugiriendo un rol crucial en los efectos antitumorales del fármaco VO(CQ)<sub>2</sub>. Finalmente hemos demostrado que el compuesto disminuye los niveles de expresión y fosforilación de AKT1 siendo esta proteína y sus vías de señalización los principales blancos de la acción farmacológica de VO(CQ)<sub>2</sub> en tumores óseos.



<sup>1</sup> Costa Pessoa J. et al *Coord Chem Rev* **2015**, 301, 24-28.

<sup>2</sup> Leon I.E et al. *Curr Med Chem* **2017**, 24, 112-148.



## DEVELOPMENT AND APPLICATION OF CHEMICAL VECTORS FOR ZINC UPTAKE IN ANIMALS

À. Leiva-Presa, <sup>a</sup> K. G. Samper, <sup>b</sup> M. Marín, <sup>c</sup> R. Barnadas, <sup>c</sup> J. F. Pérez, <sup>d</sup> S. M. Martín-Orué, <sup>d</sup> Ò. Palacios <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultat de Ciències i Tecnologia (UST), Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, 08500 Vic, Barcelona. <sup>b</sup> Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona. <sup>c</sup> Unitat de Biofísica/Centre d'Estudis en Biofísica, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona. <sup>d</sup> Animal Nutrition and Welfare Service, Departament de Ciència Animal i dels Aliments, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona.

Zinc is an essential element for living organisms and its unbalance generates distinct kind of disorders, especially in animals. Weaning piglets at early ages (21-28 days) is one of the most critical moments for intensive production systems. During this period, digestive disorders, mainly diarrhea, are common, which can provoke mortality and a compromised future performance of the animals. One of the hypotheses to explain these disorders suggest that early piglets may suffer suboptimal serum level of Zn at the time of weaning that could reduce their innate immune response and mucosa integrity, and increase intestinal inflammation. This problem is currently prevented by the incorporation in feed of high doses (up to 2,500 ppm) of ZnO <sup>1</sup>, which, unfortunately, provokes environmental problems in the surrounding areas of pig farms.

Our work is focused on designing, applying and evaluating new strategies for Zn-supplementation in order to reduce the doses of Zn in the supplemented feed (economically and environmental interesting), as well as to increase its uptake in the pigs (economically and healthy interesting). In this context, we have measured the bioavailability of Zn<sup>2+</sup> when using different strategies for administration: i) the use of several soluble Zn(II) salts; ii) after encapsulation of Zn(II) salts in liposomes and natural zeolites; iii) and using Zn-nanoparticles as Zn(II) carriers. The validity of each of these strategies has been evaluated by the use of *in vitro* gastrointestinal digestions and the measurement of the Zn-uptake in intestinal porcine epithelial cell cultures.

**Acknowledgments:** MINECO-FEDER (Projects BIO2015-67358-C2-2-P and AGL2012-31924). KGS and MM also acknowledge to the UAB for the PIF grant.

<sup>1</sup> Xilong L., Jingdong Y., Defa L., Xingjie C., Jianjun Z., Xuan Z., *J. Nutrition*, **2006**, *136*, 1786.

## COMPLEJOS LUMINISCENTES DE ORO(I): CITOTOXICIDAD Y BIODISTRIBUCIÓN.

V. Fernández-Moreira,<sup>a</sup> A. Luengo,<sup>a</sup> R. Visbal,<sup>a</sup> A. Laguna,<sup>a</sup> I. Marzo,<sup>b</sup> y M. C. Gimeno.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, CSIC-Universidad de Zaragoza, Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, España. <sup>b</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Zaragoza, 50009, Zaragoza, España.

El diseño de nuevos fármacos requiere conocer exactamente cómo estos interactúan en el organismo y para ello, poder visualizarlos es crucial. La microscopía de fluorescencia se ha convertido en una técnica clave para la obtención de este tipo de información, cuyo uso está condicionado por la utilización de compuestos luminiscentes. Lamentablemente no existen muchos fármacos que posean estas propiedades ópticas. Por ello proponemos el diseño de especies metálicas donde se combinen las propiedades ópticas óptimas con la actividad farmacológica deseada. Dentro del gran abanico de posibilidades, y gracias a las conocidas propiedades farmacológicas de los derivados de Au(I),<sup>1</sup> nos hemos centrado en este tipo de compuestos. Su combinación con cromóforos, bien compuestos orgánicos<sup>2</sup> o con fragmentos metálicos luminiscentes<sup>3</sup> se espera que confiera las propiedades fotofísicas necesarias para su uso como agente terapéutico y de visualización en microscopía de fluorescencia, abriendo así una nueva vía en el desarrollo de novedosos agentes teragnosticos, Figura 1.

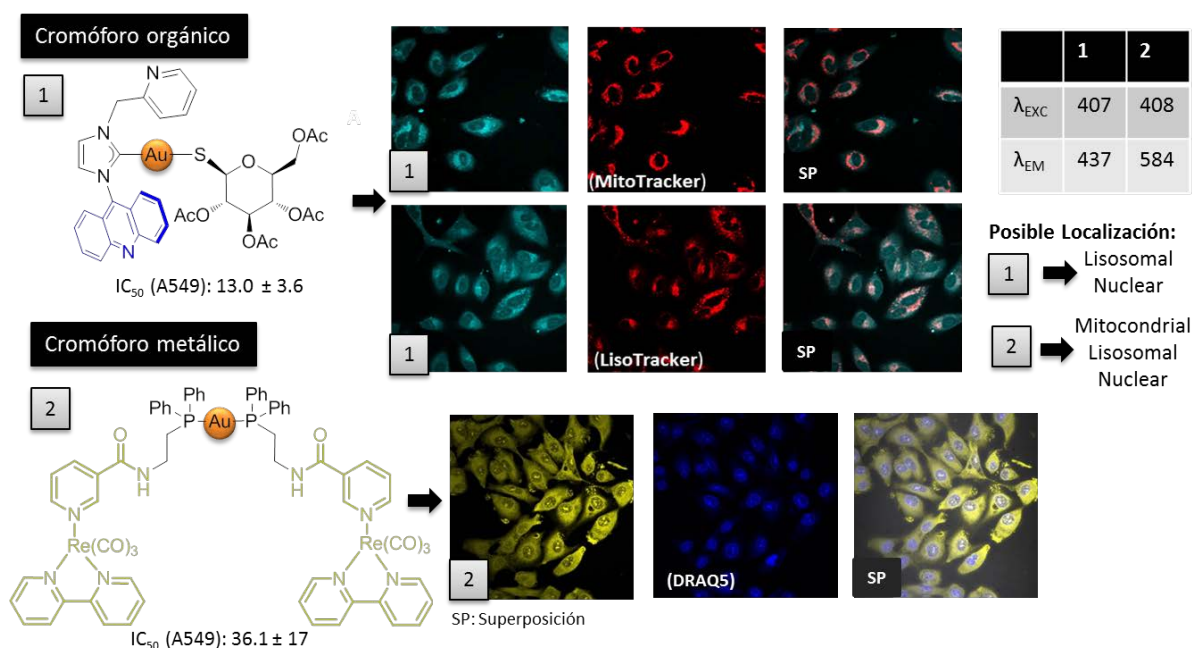


Figura 1

<sup>1</sup> Park S.-H., Lee J. H., Berek J. S., Hu M. C.-T., *Int. J. Oncol.*, **2014**, 45, 1691.

<sup>2</sup> Visbal R., Fernández-Moreira V., Marzo I., Laguna A., Gimeno M. C., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 15026.

<sup>3</sup> Fernández-Moreira V., Marzo I., Gimeno M. C., *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 4434.

## COMPLEJOS DE Re(I) INSPIRADOS EN EL RALOXIFENO COMO MODELOS DE RADIOFÁRMACOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

S. Argibay, R. Carballo y E. M. Vázquez-López

Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur-Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España

Los radiofármacos con afinidad selectiva por el receptor de estrógeno (RE) pueden usarse en el diagnóstico de enfermedades tumorales hormonodependientes.<sup>1</sup> Los análogos de renio se usan a menudo en las primeras fases del diseño de radiofármacos de Tc<sup>99m</sup> debido a la dificultad de trabajar con este metal radioactivo.

Previamente en nuestro grupo se han diseñado y sintetizado diversos complejos tiosemicarbonato de renio, con valores de afinidad hacia RE que permiten considerar este modelo como una vía prometedora hacia la obtención de radioimágenes de este receptor.<sup>2</sup>

Para mejorar la afinidad hacia RE, hemos realizado un nuevo tratando de simular la interacción que el raloxifeno (antagonista con alta afinidad por el receptor) establece con el centro activo de RE (**Figura 1**, izquierda). Estos complejos de Re(I) tienen un entorno octaédrico formado por el fragmento *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, un ligando bidentado tiosemicarbonato y un ligando monodentado *p*-derivado de piridina (**Figura 1**, derecha). Se espera que los grupos R (HO, NR<sub>3</sub>...) de los ligandos interaccionen por enlace de hidrógeno e interacciones electroestáticas con los aminoácidos His, Arg, Glu y Asp del centro activo de la proteína.

Los valores de  $k_i$  frente a los dos subtipos de RE muestran, sorprendentemente, una mayor afinidad por el receptor  $\beta$  que por el  $\alpha$ , a pesar de que la cavidad es menor.

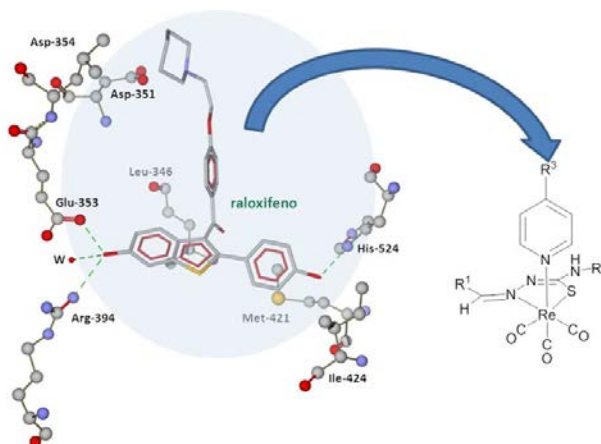


Figura 1

*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido financiado por la UE (FEDER) y el MINECO mediante los proyectos (CTQ2015-70901-R) y (CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> Bertini, I.; Gray, H. B.; Stiefel, E. I.; Valentine, J. S. *Biological inorganic chemistry: structure and reactivity*; University Science Books (California, EEUU), **2007**.

<sup>2</sup> Núñez-Montenegro, A.; Carballo, R.; Vázquez-López, E. M. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 53–63.

## CONJUGACIÓN DE PÉPTIDOS QUELANTES A NANOPARTÍCULAS DE ORO PARA COMBATIR LA TOXICIDAD ASOCIADA AL COBRE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

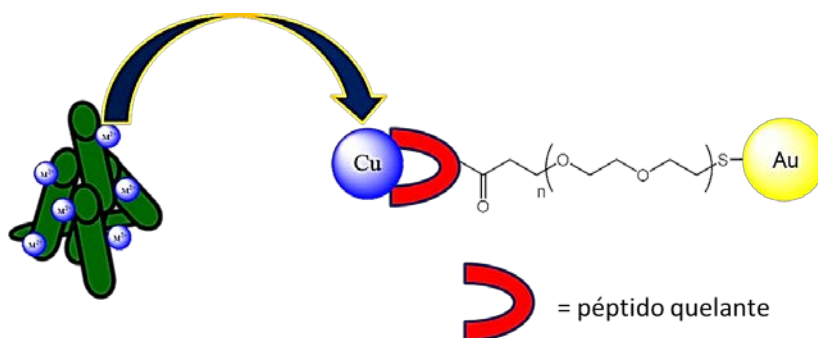
G. Vázquez,<sup>a</sup> A. B. Caballero,<sup>a,b</sup> E. Nicolás,<sup>a</sup> P. Gamez<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Facultad de Química, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona. <sup>b</sup> Institute of Nanoscience and Nanotechnology (IN2UB), Universitat de Barcelona. <sup>c</sup> Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona.

En los últimos años, se ha puesto ampliamente de manifiesto el papel de metales como el cobre y el zinc en la enfermedad de Alzheimer, los cuales se encuentran en concentraciones anómalas en el córtex cerebral y modulan la agregación de la proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ).<sup>1</sup> Siguiendo esta línea, nuestro grupo ha estudiado diversos péptidos fluorescentes quelantes que inhiben la agregación de esta proteína mediada por el ión  $Cu(II)$  y la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno.<sup>2</sup>

Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas está obstaculizado por la barrera hematoencefálica, que con su acción protectora también dificulta el acceso de los fármacos al cerebro. En este sentido, las nanopartículas de oro han sido extensamente estudiadas en el transporte de fármacos debido a su biocompatibilidad, y han demostrado capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, además de alcanzar elevadas concentraciones locales de los fármacos que transportan.<sup>3</sup>

En esta comunicación, presentamos la conjugación de péptidos de secuencia His-Lys(Fl)-His-Lys (Fl = sonda fluorescente) a nanopartículas de oro de dos tamaños diferentes. También se discuten algunos resultados preliminares sobre su capacidad para competir con el fragmento proteico  $A\beta(1-16)$  para interactuar con el ión  $Cu(II)$ .



Agradecimientos: Universitat de Barcelona (beca APIF de G.V.), Institut de Nanociència i Nanotecnologia, Comisión Europea (beca Marie Skłodowska-Curie de A.B.C.), Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2014-55293-P y CTQ2015-70371-REDT) y COST CM1105.

<sup>1</sup> Gamez P., Caballero A.B., *AIP Advances*, **2015**, 5, 092503-1.

<sup>2</sup> Caballero A.B., Terol-Ordaz L., Espargaró A., Vázquez G., Nicolás E., Sabaté R., Gamez P., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 7268.

<sup>3</sup> Cheng Y., Dai Q., Morshed R.A., Fan X., Wegscheid M.L., Wainwright D.A., Han Y., Zhang L., Auffinger B., Tobias A.L., Rincón E., Thaci B., Ahmed A.U., Warnke P.C., He C., Lesniak M.S., *Small*, **2014**, 10, 5137.

## CONDUCTIVIDAD SUPERPROTÓNICA EN MOFS METALOPORFIRÍNICOS BIOINSPIRADOS

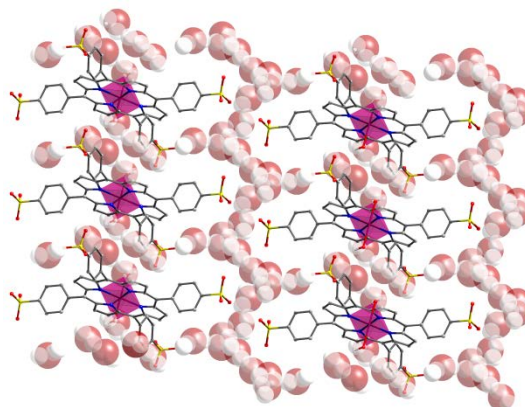
**A. Fidalgo-Maríjuan<sup>a</sup>, E. Amayuelas<sup>b</sup>, G. Barandika<sup>a,c</sup>, B. Bazán<sup>a,b</sup>, K. Urriaga<sup>b</sup>, I. Ruiz de Larramendi<sup>c</sup> y M. I. Arriortua<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures, Parque Tecnológico de Zamudio, Ibaizabal Bidea, Edificio 500-Planta 1, 48160 Derio.

<sup>b</sup>Departamento de Mineralogía y Petrología y <sup>c</sup>Departamento de Química Inorgánica, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Barrio Sarriena s/n, 48940 Leioa.

Los materiales de tipo MOF muestran un gran potencial para una amplia gama de aplicaciones debido a su elevada porosidad, baja densidad y facilidad en la modificación estructural<sup>1</sup>. En particular, los MOF basados en metaloporfirinas están adquiriendo gran importancia en muchos campos. Estos materiales se inspiran en las funciones biológicas de estos macrociclos naturales coordinados a metales. Por otro lado, durante los últimos años, los materiales conductores de protones han despertado mucho interés, y aquellos que presentan altos valores de conductividad son potenciales candidatos a desempeñar un papel clave en algunos dispositivos electroquímicos de estado sólido, tales como baterías y pilas de combustible<sup>2</sup>.

De esta manera, empleando metaloporfirinas hemos obtenido un nuevo material cristalino con fórmula  $[H(bipy)_2][MnTPPS](H_2O)_2 \cdot 2bipy \cdot 14H_2O$ , donde bipy es la 4,4'-bipiridina y TPPS la *meso*-tetra (4-sulfonatofenil) porfirina. La estructura cristalina se determinó mediante difracción de rayos X en monocristal y la caracterización térmica se llevó a cabo mediante medidas termogravimétricas (TG/DSC) y de termodifracción de rayos X (TDX). El compuesto muestra una cadena de agua en *zig-zag* a lo largo de la dirección [100] localizada entre los grupos sulfonato de la porfirina (Figura 1). Teniendo en cuenta esas características estructurales, se testeó el compuesto para conducción protónica obteniendo muy buenos resultados ( $1 \times 10^{-2} \text{ S} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) a 40 °C y 98% de humedad relativa.



**Figura 1.** Cadenas de agua en *zig-zag* para el compuesto  $[H(bipy)_2][MnTPPS](H_2O)_2 \cdot 2bipy \cdot 14H_2O$ .

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MAT2016-76739-R, AEI/FEDER, UE) y el Gobierno Vasco (Grupos de Investigación del Sistema Universitario Vasco, IT-630-13). Los autores agradecen el apoyo técnico y humano de los SGIker de la UPV/EHU.

<sup>1</sup> Islamoglu T., Goswami S., Li Z., Howarth A.J., Farha O.K., Hupp J.T., *Acc. Chem. Res.*, **2017**, *50*, 805.

<sup>2</sup> Joarder B., Lin J.-B., Romero Z., Shimizu G.K.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 7176.

## INTERNALIZACIÓN CELULAR, CITOTOXICIDAD E INTERACCIÓN CON ADN EN CUÁDRUPLE HÉLICE DE DERIVADOS FLUORESCENTES DE TERPIRIDINA DE ZN(II) DE NUEVA SÍNTESIS

**N. Busto,<sup>a</sup> J. M. Leal,<sup>a</sup> M. C. Carrión,<sup>b</sup> F. A. Jalón,<sup>b</sup> B. R. Manzano,<sup>b</sup> y B. García<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, Plaza Misael Bañuelos s/n, 09001, Burgos

<sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Orgánica y Bioquímica, Facultad de Químicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Avda. Camilo J. Cela 10, 13071 Ciudad Real

La cuádruple hélice de ADN es una estructura secundaria del ADN altamente polimórfica que se da en regiones ricas en guanina. Durante años, esta estructura no canónica del ADN fue considerada una mera curiosidad científica pero actualmente se han identificado un gran número de secuencias en el genoma humano capaces de formar una cuádruple hélice, confirmándose su sobreexpresión en determinadas regiones funcionales del genoma como son las regiones teloméricas y las de los promotores génicos. Todos estos hallazgos hacen pensar que esta “peculiaridad” del ADN, en realidad juega un importante papel biológico y se le relaciona con patologías como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades infecciosas.

En este escenario, se han realizado numerosos avances en la síntesis de moléculas capaces de interactuar con este tipo de estructuras con fines terapéuticos,<sup>1</sup> pero aún se precisan ligandos de G4 más selectivos. Los derivados de terpiridina constituyen una importante familia de ligandos potenciales de G4. En este trabajo se ha realizado un estudio comparativo de dos derivados fluorescentes de terpiridina de Zn(II) (mono y bis-terpiridina) capaces de interactuar con la cuádruple hélice de ADN. Los estudios de desnaturalización térmica por FRET (Figura 1) muestran como ambos derivados son capaces de estabilizar la G-quadruplex, pero con selectividades distintas.

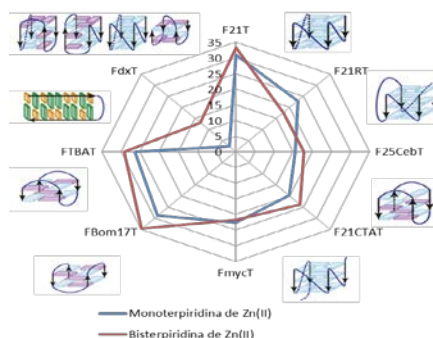


Figura 1:  $\Delta T_m$  de diversos oligonucleótidos en presencia de 10  $\mu$ M de complejo.

También se ha estudiado como estas moléculas son capaces de entrar en el núcleo celular permitiendo su visualización mediante microscopía de fluorescencia (Figura 2). Por último, también se ha evaluado su citotoxicidad en células de adenocarcinoma de colon (SW480) obteniéndose actividades ( $IC_{50}$ ) similares a los del conocido antitumoral cisplatino.

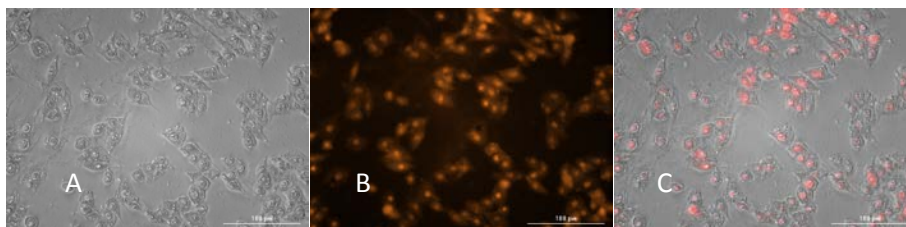


Figura 2: Internalización celular del derivado mono-terpiridina de Zn(II), 50  $\mu$ M, en células SW480 tras 1h de incubación. A) Contraste de fases, B) Emisión naranja y C) Superpuestas.

**Agradecimientos:** trabajo financiado por Obra Social la Caixa (OSLC-2012-007), el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2014-58812-C2-2-R) y la Junta de Castilla y León (BU042U16).

<sup>1</sup> Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (13), 5987

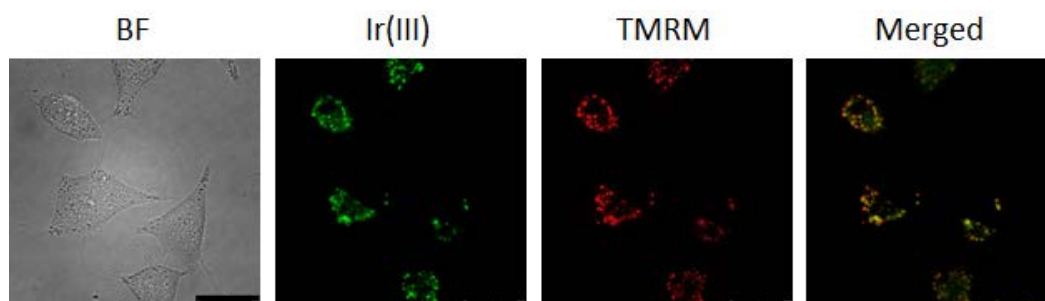
## ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DOS COMPLEJOS CICLOMETALADOS ANÁLOGOS DE IRIDIO Y RODIO, ¿QUÉ PAPEL JUEGA EL CENTRO METÁLICO?

C. Pérez-Arnaiz,<sup>a,b</sup> N. Busto,<sup>a</sup> I. Echevarría,<sup>a</sup> M<sup>a</sup> I. Acuña,<sup>b</sup> G. Espino,<sup>a</sup> J. M. Leal,<sup>a</sup> F. Domínguez,<sup>b</sup> B. García.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Burgos, Facultad de Ciencias. <sup>b</sup> Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela.

El interés que despierta el desarrollo de agentes multifuncionales que exhiban actividad antitumoral así como buenas propiedades para visualización celular reside en la posibilidad de integrar aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de forma simultánea.<sup>1</sup> En este trabajo se presenta el estudio comparativo de la actividad biológica de dos complejos tris-quelato de nueva síntesis de fórmula general  $[M(CAN)_2(NAN)]$  que difieren exclusivamente en el centro metálico: M = Ir(III) o Rh(III).

La capacidad antitumoral de los complejos fue testada en las líneas celulares A549 (cáncer de pulmón) y SW480 (cáncer de colon), para las que se obtuvieron valores de  $IC_{50}$  significativamente menores que con el cis-Pt. Mediante citometría de flujo se demostró que su mecanismo de acción citotóxica está relacionado con un incremento en la generación intracelular de ROS (especies reactivas de oxígeno), debido a la alteración de la actividad mitocondrial. Esto desencadena la parada del ciclo celular en la fase G0/G1 y la muerte celular por apoptosis mediante activación de caspasas, lo cual se confirmó mediante ensayos de "Time-Lapse" y de inhibición de caspasas. Además, las excelentes propiedades fotofísicas del complejo de Ir(III) permitieron realizar estudios de colocalización subcelular empleando microscopía confocal de fluorescencia, que evidencian que dicho complejo se localiza de forma específica en la mitocondria (**Figura 1**).



**Figura 1.** Imágenes de microscopía confocal del complejo de Ir(III) (verde) y de la sonda fluorescente específica de mitocondria "TMRM" (rojo).

Sin embargo, a pesar de las similitudes observadas en ambos complejos en la oscuridad, el centro metálico juega un papel crucial en la activación fotoquímica, ya que solo el complejo de Ir(III) podría tener aplicación en la terapia fotodinámica, viéndose su actividad citotóxica altamente potenciada tras someter a las células cancerígenas tratadas con dicho complejo a un breve periodo de irradiación.

*Agradecimientos:* trabajo financiado por Obra Social la Caixa (OSLC-2012-007), el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2014-58812-C2-2-R) y la Junta de Castilla y León (BU042U16). C. Pérez-Arnaiz agradece al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte la ayuda FPU13/00180.

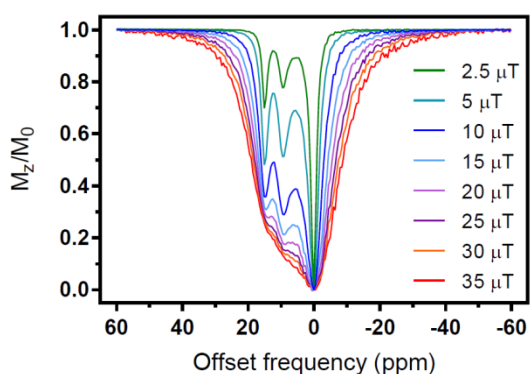
<sup>1</sup> M.-H. Chen, F.-X. Wang, J.-J. Cao, C.-P. Tan, L.-N. Ji and Z.-W. Mao, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, Ahead of Print.

## SISTEMAS MACROCÍCLICOS DE IONES LANTANIDOS COMO AGENTES DE CONTRASTE "PARACEST" EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE IMAGEN

C. Platas-Iglesias,<sup>a</sup> D. Esteban-Gómez,<sup>a</sup> M. Regueiro-Figueroa,<sup>a</sup> L. Caneda-Martínez,<sup>a</sup> L. Valencia,<sup>b</sup> P. Pérez-Lourido,<sup>b</sup> G. Castro,<sup>b</sup> G. Angelvoski,<sup>c</sup> T. Savič.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA). Universidade da Coruña. As Carballeiras s/n. Campus de Elviña, 15071 - A Coruña. <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química. Universidade de Vigo. As Lagoas, Marcosende, 36310 - Pontevedra. <sup>c</sup> Max Planck Institute for Biological Cybernetics MR Neuroimaging Agents Spemannstr. 41, 72076 - Tübingen, Alemania.

Los complejos de los iones trivalentes de los lantánidos presentan gran interés debido a su aplicación como agentes de contraste en Imagen por Resonancia Magnética (IRM). Los agentes de contraste utilizados en diagnóstico clínico son complejos de  $Gd^{3+}$  con ligandos de tipo poliaminocarboxilato.<sup>1</sup> En la última década se ha desarrollado una nueva generación de agentes de contraste que funcionan mediante el mecanismo de transferencia de saturación por intercambio químico (CEST, de las siglas en inglés de 'Chemical Exchange Saturation Transfer').<sup>2</sup> Estos agentes



modulan la intensidad de la señal de RMN de protón del agua mediante la transferencia de magnetización saturada creada mediante la irradiación a la frecuencia de absorción de protones lábiles del agente que intercambian con el medio (de grupos amida, hidroxilo o incluso moléculas de agua coordinadas). La Figura adjunta muestra un ejemplo de un agente CEST, un complejo de  $Eu^{3+}$  que contiene grupos amida primaria con señales a unos 9 y 15 ppm con respecto a la señal del agua (centrada a 0 ppm). La saturación de las señales de los grupos amida provoca una atenuación importante de la

resonancia del agua, atenuación que aumenta a medida que crece la potencia del pulso de saturación (de 2.5 a 35  $\mu T$ ). En esta contribución se presentarán nuevos agentes de contraste CEST basados en complejos de los iones lantánidos ( $Eu^{3+}$  o  $Pr^{3+}$ ) e iones de transición ( $Ni^{2+}$ ).

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación proporcionada por el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71211-REDT and CTQ2016-76756-P) y los recursos proporcionados por el Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

<sup>1</sup> The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging (Eds: A. E. Merbach, L. Helm, E. Tóth), Second Edition, Wiley, New York, 2013.

<sup>2</sup> M. Regueiro-Figueroa, G. A. Rolla, D. Esteban-Gómez, A. de Blas, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas, M. Botta, C. Platas-Iglesias, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17300-17305.



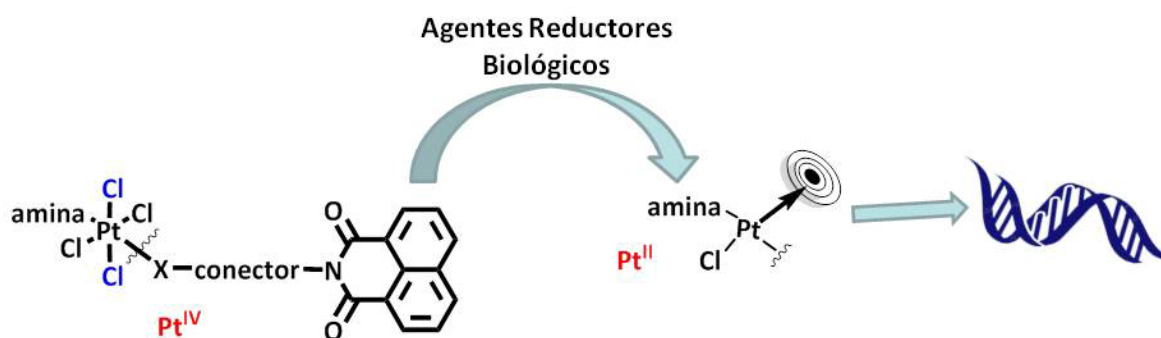
## COMPLEJOS *trans* DE Pt<sup>IV</sup> CON LIGANDOS INTERCALANTES NAFTALIMIDA: SÍNTESIS, ACTIVIDAD CITOTÓXICA Y REACTIVIDAD FRENTE A MODELOS DE ADN

F. Navas<sup>a</sup>, F. Mendes<sup>b\*</sup>, I. Santos<sup>b</sup>, C. Navarro-Ranninger<sup>a</sup>, S. Cabrera<sup>a</sup>, A. Gómez<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup>Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, 2695-066 Bobadela LRS, Portugal

La oxidación de complejos de Pt<sup>II</sup> a Pt<sup>IV</sup> es un área muy prometedora en el desarrollo de nuevos metalofármacos con potencial antitumoral<sup>1</sup> ya que, a diferencia de los fármacos de Pt<sup>II</sup> utilizados actualmente en clínica (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), que han de administrarse intravenosamente, los complejos de Pt<sup>IV</sup> son profármacos que se administran oralmente, ya que no hidrolizan a pH ácido del estómago<sup>2</sup>. Estos profármacos se reducen en el medio celular, generando la especie de Pt<sup>II</sup> activa<sup>3</sup>. Además, debido a su geometría octaédrica, son cinéticamente más inertes, por lo que se minimizan las reacciones secundarias con biomoléculas antes de llegar a la diana principal<sup>3</sup>, el ADN.



En el presente trabajo mostramos la síntesis y caracterización de una serie de complejos *trans* de Pt<sup>IV</sup> con ligandos intercalantes naftalimida, estudiando si el mayor estado de oxidación del Pt con estos ligandos puede aumentar la capacidad antitumoral de los precursores de Pt<sup>II</sup>, previamente desarrollados por nuestro grupo de investigación<sup>4</sup>. Los nuevos complejos muestran una actividad antitumoral no sólo mayor que sus precursores de Pt<sup>II</sup>, sino que además muestran una especificidad que podemos relacionar con las especies detectadas en disolución. Además, se discuten los estudios de estabilidad en distintos medios, lipofilidad y mecanismo de acción frente al ADN en presencia de agentes reductores biológicos, empleando técnicas cromatográficas, electroforéticas, espectroscópicas y espectrofotométricas.

**Agradecimientos:** Ministerio de Economía y Competitividad de España (SAF2012-34424 y CTQ 2015-68779-R) y por el programa COST CM 1105

<sup>1</sup> Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. *Chem Rev*, **2016**, 116, 3436.

<sup>2</sup> Graf, N.; Lippard, S. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2012**, 64, 993.

<sup>3</sup> Hall, M. D.; Mellor, H. R.; Callaghan, R.; Hambley, T. W. *J. Med Chem*, **2007**, 50, 3403.

<sup>4</sup> Herrera, J. M.; Mendes, F.; Gama, S.; Santos, I.; Navarro Ranninger, C.; Cabrera, S.; Quiroga, A. G. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 12627.

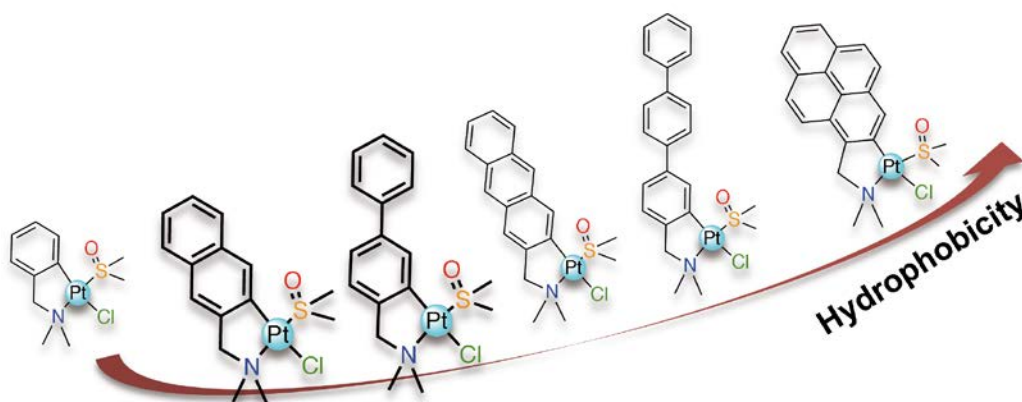
## EXPLORING THE INFLUENCE OF THE AROMATICITY ON THE ANTICANCER AND ANTIVASCULAR ACTIVITIES OF ORGANOPLATINUM(II) COMPLEXES

A. Zamora,<sup>a</sup> S. A. Pérez,<sup>a</sup> M. Rothemund,<sup>b</sup> V. Rodríguez,<sup>a</sup> R. Schobert,<sup>b</sup> C. Janiak,<sup>c</sup> and J. Ruiz.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica and Regional Campus of International Excellence "Campus Mare Nostrum", Universidad de Murcia, and Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), E-30071 Murcia, Spain, Email: jruiz@um.es; Organic Chemistry Laboratory, University Bayreuth, Universitaetsstrasse 30, D-95440 Bayreuth, Germany; <sup>c</sup>Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstrasse 1, D-40225 Düsseldorf, Germany

Platinum chemotherapy is mostly reported for the treatment of advanced tumors, which almost always present metastatic lesions. However, they are rarely active to tumor metastases so that clinical protocols are usually based on a combination of platinum compounds with antiangiogenic drugs, such as taxanes.<sup>1</sup> In this way, new approaches rely on the development of organometallic compounds with both anticancer and antiangiogenic properties.<sup>2</sup>

We have recently reported a series of compounds of the type [Pt(C<sup>N</sup>)Cl(DMSO)] (C<sup>N</sup> = C,*N*-dimethylbenzylamine-like ligand) with dual antiangiogenic and cytotoxic activities *in vitro*.<sup>3</sup> Since the dual activity is not strongly affected by the introduction of R-substituents into the C,*N*-chelating ligand, this scaffold offers the potential to fine tune the lipophilicity of the metallodrug. Thus, we have aimed herein to synthesize a series of *N,N*-dimethyl-1-(2-aryl)methanamines platinum(II) complexes to explore the impact of the aromaticity on their anticancer activity against a panel of ovarian and breast cancer cells. Their activity has been related to the intracellular accumulation and the Pt-bound to nuclear DNA, as well as an additional mitochondrial dysfunction. We further study their efficacy to inhibit the angiogenesis *in vitro*, which afterwards was also checked *in vivo* with the chorioallantoic membrane (CAM) assay.



**Acknowledgements:** This work was supported by MINECO and FEDER funds (Project CTQ2015-64319-R), and by Fundación Séneca-CARM (Project 15354/PI/10). COST Action CM1105 and MetDrugs network CTQ2015-70371-REDT (MINECO/FEDER, UE) for providing opportunities of discussion.

<sup>1</sup> Bergamo A., Sava G., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8818–8835.

<sup>2</sup> Yellol J., Pérez S. A., Buceta A., Yellol G., Donaire A., Szumlas P., Bednarski P. J., Makhloufi G., Janiak C., Espinosa A., Ruiz J., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7310–7327.

<sup>3</sup> Zamora A., Pérez S. A., Rodríguez V., Janiak C., Yellol G. S., Ruiz J., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1320–1336.

## EFFICIENT AND BIOORTHOGONAL PHOTOACTIVATION OF ANTICANCER PRODRUGS USING FLAVINS

S. Alonso-de Castro,<sup>a</sup> L. Salassa<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> CIC biomaGUNE, Paseo de Miramón 182, Donostia-San Sebastián, 20014 (Spain)

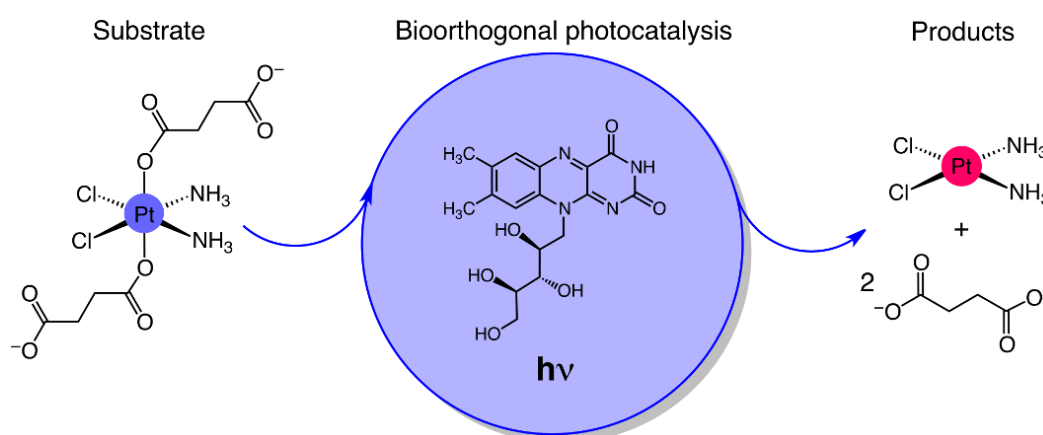
<sup>b</sup> Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, 48011 (Spain)

<sup>c</sup> Donostia International Physics Center (DIPC), P.K. 1072, Manuel Lardizabal Ibilbidea 4, Donostia-San Sebastián, 20018 (Spain)

Photoactivatable transition metal complexes have been intensively investigated as alternative agents for photochemotherapy<sup>1</sup> and a Ru polypyridyl photosensitizer has recently entered clinical trials for PDT in Canada.<sup>2</sup> However, metal complexes can exert anticancer activity through different mechanisms of action, which not always rely on singlet-oxygen production. Metals play a key role in medicine and platinum drugs remain among the most used chemotherapeutic agents in the clinics. For these reasons, the uniquely rich photochemistry of transition metal complexes has been tailored to promote novel light-induced reactions<sup>3</sup> and various metal-based prodrug candidates have given promising results in vitro and in vivo.<sup>4</sup>

In this contribution, we report on a novel and unconventional photoactivation strategy that our laboratory is currently developing. We make use of bioorthogonal catalysis to achieve outstanding efficiency and selectivity in the activation of Pt<sup>IV</sup> prodrugs and to shift their excitation energies to more convenient wavelengths.<sup>5</sup>

Our results show that co-administration of the exogenous biological photosensitizer riboflavin (Rf) with Pt<sup>IV</sup> prodrugs achieves efficient photocatalytic generation of cytotoxic Pt<sup>II</sup> species in biological environments under 460-nm light irradiation. The bioorthogonal catalyst/substrate couple Rf/Pt<sup>IV</sup> induces anticancer activity comparable to cisplatin with a light dose as low as 0.36 J·cm<sup>-2</sup>, that is 15-35 times lower than those typically used for UVA and blue light activation.<sup>4</sup>



This work was supported by MINECO (projects CTQ2016-80844-R and BES-2013-065642)

<sup>1</sup> Schatzschneider U., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 10, 1451.

<sup>2</sup> Mari C., Pierroz V., Ferrari S., Gasser G., *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 2660.

<sup>3</sup> Ruggiero E., Alonso-de Castro S., Habtemariam A., Salassa L., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 13012.

<sup>4</sup> Ruggiero E., Alonso-de Castro S., Habtemariam A., Salassa L., *Struct. and Bond.*, **2014**, 165, 69.

<sup>5</sup> Alonso-de Castro S., Ruggiero E., Ruiz-de-Angulo, A.; Rezabal E., Lopez X., López-Gallego F., Salassa L., *Submitted*.

**DISTINCT STRATEGIES TO GENERATE MORE SELECTIVE ANTIPROLIFERATIVE AGENTS****R. F. Brissos,<sup>a</sup> A. Presa,<sup>a</sup> A. Caubet<sup>a</sup> and P. Gamez<sup>a,b,c</sup>**

<sup>a</sup> Department of Inorganic and Organic Chemistry, Inorganic Chemistry Section, University of Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona, Spain. <sup>b</sup> Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain. <sup>c</sup> Institute of Nanoscience and Nanotechnology (IN2UB), Universitat de Barcelona

Cancer is obviously a major health problem faced by humanity. In 2008, about 12.7 million cancers were diagnosed worldwide, which caused the death of 7.6 million people (that is 60% of the people diagnosed with cancer, and ca. 13% of all deaths). Although efficient chemotherapeutic treatments are available, to date all cancers cannot be cured. Consequently, the search for new effective anti-cancer drugs is crucial.



In this presentation, various approaches employed in our research group to produce more selective systems will be described, together with some illustrative examples of some molecules obtained.<sup>1,2,3</sup>

*Acknowledgements:* Financial support from the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad/FEDER (projects CTQ2015-70371-REDT and CTQ2014-55293-P) is acknowledged. PG acknowledges the Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA).

<sup>1</sup> Presa A., Barrios L., Cirera J., Korrodi-Gregório L., Pérez-Tomás R., Teat S.J., Gamez, P., *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 5356.

<sup>2</sup> Grau J., Brissos R.F., Salinas-Uber J., Caballero A.B., Caubet A., Roubeau O., Korrodi-Gregório L., Pérez-Tomás R., Gamez, P., *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 16061.

<sup>3</sup> Presa A., Brissos R.F., Caballero A.B., Borilovic I., Korrodi-Gregório L., Pérez-Tomás R., Roubeau O., Gamez, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 4561.

# COMUNICACIONES ESCRITAS



## HIGHLY POTENT EXTRANUCLEAR-TARGETED LUMINESCENT IRIIDIUM(III) ANTITUMOR AGENTS CONTAINING BENZIMIDAZOLE-BASED LIGANDS WITH A HANDLE FOR FUNCIONALIZATION

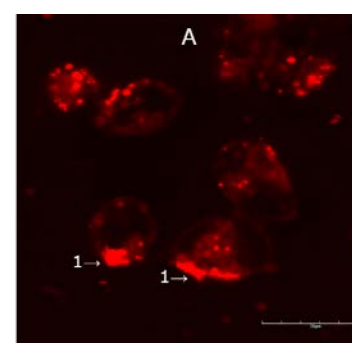
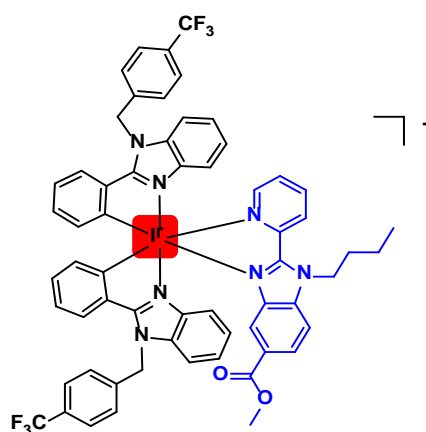
**G. Viguera,<sup>a</sup> J. Yellol,<sup>a</sup> S. A. Pérez,<sup>a</sup> G. Yellol,<sup>a</sup> J. Zajac,<sup>b,c</sup> A. Donaire,<sup>a</sup> V. Novohradsky,<sup>b</sup> C. Janiak,<sup>d</sup> V. Brabec,<sup>b,c</sup> J. Ruiz.<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Departamento de Química Inorgánica and Regional Campus of International Excellence "Campus Mare Nostrum", Universidad de Murcia, and Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), E-30071 Murcia, Spain Email: jruiz@um.es;* <sup>b</sup> *Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i. Kralovopolska 135, 612 65 Brno, Czech Republic;* <sup>c</sup> *Department of Biophysics, Faculty of Science, Palacky University, Slechtitelu 27, 783 71 Olomouc, Czech Republic;* <sup>d</sup> *Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstrasse 1, D-40225 Düsseldorf, Germany*

Group 9 metal complexes based on iridium and rhodium have recently arisen as fascinating potential alternatives to existing platinum and ruthenium metallodrugs. In this regard, iridium complexes have been studied extensively as new agents for biomedical applications used as chemical and biological probes and as antitumor agents.<sup>1</sup> On the other hand, benzimidazole has been shown to be a widely used pharmacophore<sup>2</sup> and some benzimidazole half-sandwich iridium(III) compounds have been recently shown by us to act either as anti-angiogenic agents<sup>3</sup> or inhibitors of amyloid- $\beta$  aggregation.<sup>4</sup>

In this work, we focus our interest on a series of 6 substitutionally inert and luminescent iridium(III) antitumor agents of the type  $[\text{Ir}(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2(\text{N}^{\wedge}\text{N})][\text{PF}_6]$  containing a benzimidazole  $\text{N}^{\wedge}\text{N}$  ligand with an ester group as a handle for further functionalization. They exhibit  $\text{IC}_{50}$  values in the high nanomolar range in some ovarian and breast cancer cell lines while most of them showing low cytotoxicity in the nontumorigenic BGM cells. According to confocal luminescence microscopy they are located in the actin cortex predominantly. This discovery could open the door to a new large family of drug bioconjugates with diverse and simultaneous functions.

- ✓  $\text{IC}_{50}$  values in the high nanomolar range
- ✓ Located in the cytoplasm
- ✓ A handle for functionalization



**A2780 cells**

<sup>1</sup> Lo K. K.-W., Tso K. K.-S., *Inorg. Chem. Front.*, **2015**, 2, 510-524.

<sup>2</sup> Bansal Y., Silakari O. T., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6208-6236.

<sup>3</sup> Yellol J., Pérez S. A., Buceta A., Yellol G., Donaire A., Szumilas P., Bednarski P. J., Makhouloufi G., Janiak C., Espinosa A., Ruiz J., *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 7310-7327.

<sup>4</sup> Yellol G. S., Yellol J. G., Kenche V. B., Liu X. M., Barnham K. J., Donaire A., Janiak C., Ruiz, J., *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 470-475.

## COMPUESTOS DE Pt(II) LUMINISCENTES BASADOS EN EL CROMÓFORO 2-FENILBENZOTIAZOL: SÍNTESIS, PROPIEDADES ÓPTICAS Y BIOACTIVIDAD

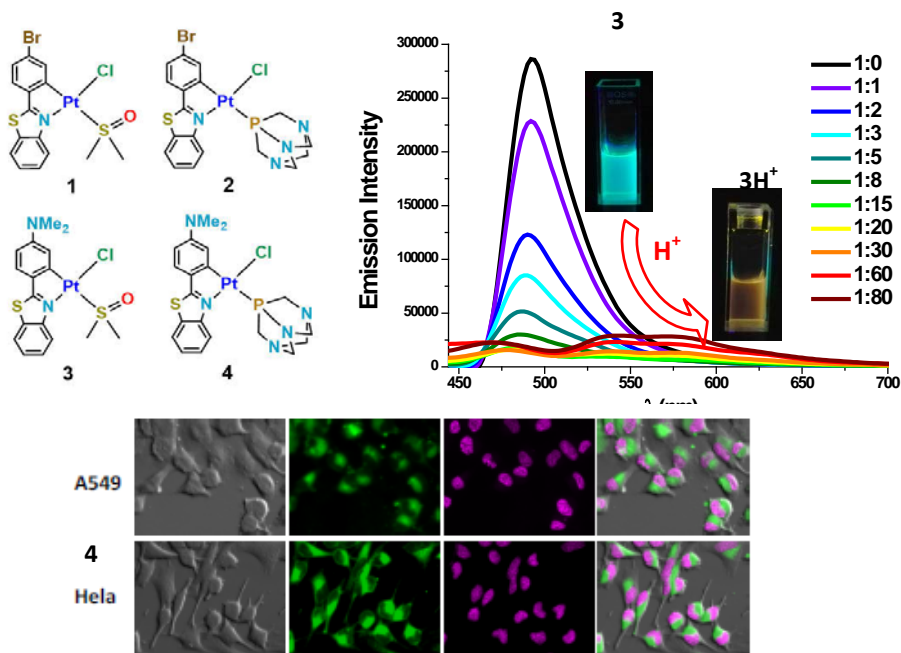
N. Giménez,<sup>a</sup> E. Lalinde,<sup>a</sup> R. Lara,<sup>a</sup> M. T. Moreno,<sup>a</sup> E. Alfaro-Arnedo,<sup>b</sup> I. P. López,<sup>b</sup> J. G. Pichel,<sup>b</sup> S. Piñeiro-Hermida<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Centro de Síntesis Química de La Rioja (CISQ), Universidad de La Rioja, 26006, Logroño, España. <sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Fundación Rioja Salud, 26006, Logroño, España.

Los compuestos luminiscentes ciclometalados de Pt(II) muestran atractivas propiedades químicas y fotofísicas tales como alta estabilidad, emisión en la región del visible, altos rendimientos cuánticos y largas vidas medias, con potenciales aplicaciones como diodos emisores de luz, sensores o biomarcadores. Además, este tipo de compuestos ha mostrado una interesante actividad anticancerígena. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha estudiado recientemente las propiedades citotóxicas y su uso como marcadores biológicos de una familia de derivados ciclometalados de Pt(II).<sup>1</sup>

En este trabajo se presenta la síntesis, estudio estructural y las propiedades optoelectrónicas de nuevos derivados ciclometalados luminiscentes de Pt(II), que contienen ligandos derivados del cromóforo 2-fenilbenzotiazol (L= Br-bt **L**<sup>1</sup> Me<sub>2</sub>N-bt **L**<sup>2</sup>), del tipo [Pt(L-κC,N)Cl(DMSO)] (L= **L**<sup>1</sup> **1**, **L**<sup>2</sup> **3**) y [Pt(L-κC,N)Cl(PTA)] (PTA = 3,5,7-triazafosfaadamantano, L= **L**<sup>1</sup> **2**, **L**<sup>2</sup> **4**). Los compuestos con el ligando **L**<sup>2</sup> pueden actuar como sensores de pH, por lo que también se ha realizado un estudio de las propiedades ópticas del compuesto **3** frente a ácidos en distintos medios.

Por último, se han llevado a cabo ensayos biológicos de citotoxicidad frente a las células tumorales A549 (carcinoma de pulmón) y Hela (carcinoma de cérvix). Además, usando microscopía confocal se ha observado la localización celular de todos los compuestos, y en el caso del compuesto **2** se ha estudiado su mecanismo de acción sobre la polimerización de microtúbulos.



<sup>1</sup> J. R. Berenguer, J. G. Pichel, N. Giménez, E. Lalinde, M. T. Moreno, S. Piñeiro-Hermida, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 18839 – 18855.

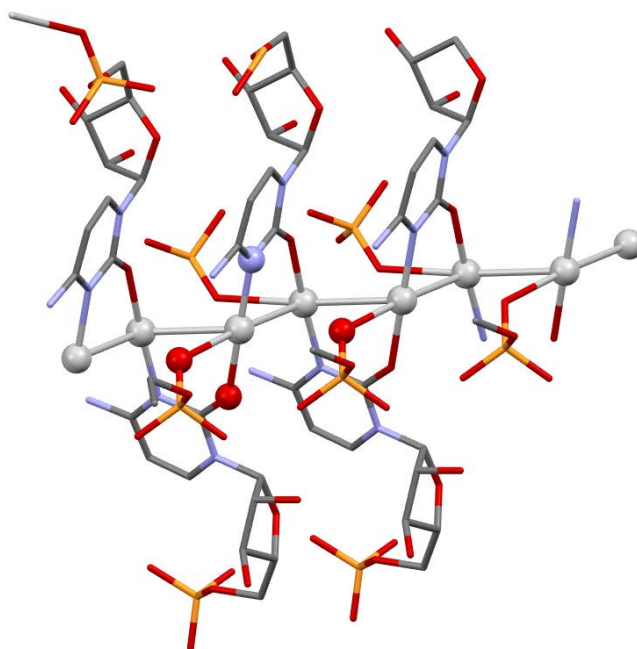


## INTERACCION DEL ION Ag(I) CON CITIDINA-5'-MONOFOSFATO. ESTRUCTURA DE RAYOS X DEL COMPLEJO Ag(HCMP)H<sub>2</sub>O.

**A. Terrón<sup>a</sup>; L. Tomàs<sup>a</sup>; A. García-Raso<sup>a</sup>, J. J. Fiol<sup>a</sup>, E. Molins<sup>b</sup>**

*a) Universitat de les Illes Balears, 07122 Palma (Mallorca), b) ICMA B, Bellaterra*

El estudio de las interacciones del ión Ag(I) con componentes de ácidos nucleicos es del máximo interés para su aplicación en el diseño de nanomateriales. Recientemente describimos<sup>1</sup> que una estructura del ión Ag(I) interaccionando con dos N<sup>1</sup>-hexilcitosinas en *trans* generó una estructura helicoidal parecida a un DNA. En esta comunicación se describe la continuación de este estudio con el mononucleótido 5'-cicitín-monofosfato (CMP). Se han podido caracterizar dos compuestos de estequiometría 1:1 y 1:2 y se ha conseguido resolver la estructura cristalina del compuesto Ag(HCMP)H<sub>2</sub>O.



La plata presenta una coordinación *pseudo*-octaédrica. Cada Ag (I) está enlazada a dos citosinas, una a través del N(3) (2.21 Å) y otra vía oxígeno (2.23 Å) ocupando posiciones apicales. El plano basal está formado por dos iones Ag(I) (3.00 Å), un oxígeno de un fosfato directamente coordinado (2.54 Å) y otro fosfato que enlaza con una tercera plata. Los octaedros así definidos generan una cadena infinita compartiendo aristas de Ag-O(fosfato). Se generan así cadenas infinitas Ag...Ag monodimensionales y canales estructurales que alojan las moléculas de agua que no se muestran en la figura.

**Agradecimientos:** E. Molins agradece los proyectos ENE2015-63969 i SEV2015-0496. También se agradece el proyecto de redes CTQ2015-71211-REDT.

<sup>1</sup> A. Terrón, B. Moreno-Vachiano, A. Bauzà, A. García Raso, J. J. Fiol, M. Barceló-Oliver, E. Molins, A. Frontera, *Chem. Eur. J.* 23 (2017) 2103-8

## ORGANORUTENIO COMPLEJOS CON LIGANDOS C<sup>N</sup> AGENTES CITOTÓXICOS ALTAMENTE POTENTES QUE ACTÚAN CON UN NUEVO MECANISMO DE ACCIÓN

J. Kasparkova,<sup>a</sup> J. Yellol,<sup>b</sup> O. Stuchlikova,<sup>a,c</sup> H. Kostrhunova,<sup>a</sup> G. Yellol,<sup>b</sup> V. Novohradsky,<sup>a</sup> D. Bautista,<sup>d</sup> J. Ruiz,<sup>b</sup> V. Brabec<sup>a</sup> y M. D. Santana<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Kralovopolska 135, CZ-61265 Brno, Czech Republic.* <sup>b</sup>*Departamento de Química Inorgánica and Regional Campus of International Excellence "Campus Mare Nostrum", Universidad de Murcia, and Biomedical Research Institute of Murcia (IMIB-Arrixaca), E-30071 Murcia, Spain.* <sup>c</sup>*Department of Biophysics, Faculty of Science, Palacky University, 17. listopadu 12, CZ-77146 Olomouc, Czech Republic.* <sup>d</sup>*SAL, Universidad de Murcia, E-30071 Murcia, Spain.*

Los nuevos fármacos anticancerígenos, conteniendo metales, podrían ampliar el espectro de cánceres tratables, reducir los efectos secundarios tóxicos y superar la resistencia de los de platino. La investigación más intensa se centra en complejos de rutenio como potenciales alternativas a los fármacos anticancerígenos de platino<sup>1</sup>. Generalmente, los complejos antitumorales de Ru(II) se pueden clasificar en dos grandes familias: los complejos que adoptan la denominada conformación de "taburete de piano" y los complejos heterolépticos de tipo ciclometalado/polipiridilo<sup>2</sup>. El ligando 2-fenilpiridina se ha utilizado para preparar complejos heterolépticos de Ru(II), que representan otra clase de agentes citotóxicos y citostáticos, estos complejos actúan por una vía atípica que implica el estrés del retículo endoplasmático<sup>3</sup>.

Con el propósito de estudiar el mecanismo de acción de los complejos organometálicos con ligandos C<sup>N</sup>, y optimizar la elección del metal de transición y ligandos C<sup>N</sup>, en esta comunicación describimos la síntesis y la actividad biológica de complejos cinéticamente inertes de rutenio del tipo [Ru(C<sup>N</sup>)(N<sup>N</sup>)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>], que contienen (i) un ligando C<sup>N</sup> tipo benzimidazol con un grupo éster como una herramienta útil para una funcionalización adicional y una N-sustitución con grupo butilo para modular las propiedades lipófilas del complejo final; o (ii) un ligando C<sup>N</sup> modificado de 2-fenilpiridina / 1-fenilpirazol con un grupo aldehído. Nuestro estudio demuestra que los nuevos complejos de Ru(II) C,N-ciclometalados son agentes citotóxicos muy potentes frente a varias líneas celulares humanas de cáncer y son hasta 400 veces más potentes que el cisplatino. Además, estos complejos de rutenio son mucho menos citotóxicos en células normales no cancerosas, de manera que exhiben una selectividad significativamente mayor para las células cancerosas que los fármacos de platino utilizados en clínica. La alta potencia de los compuestos de rutenio se debe a varios factores incluyendo la mejor internalización que, se correlaciona con el aumento de citotoxicidad. Mecanísticamente, los complejos de Ru(II) estudiados en el presente trabajo difieren significativamente en su mecanismo de acción de los compuestos citotóxicos basados en metales previamente descritos previamente, ya que interfieren en la síntesis de proteínas, que es un mecanismo hasta ahora no descrito para otros compuestos citotóxicos basados en metales, con una potencia notablemente superior a los inhibidores convencionales de la translación del ADN.

*Agradecimientos:* Proyecto CTQ2015-64319-R; MINECO/FEDER, UE

<sup>1</sup> Murray B. S., Babak M. V., Hartinger C. G., Dyson P. J., *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 306, 86-114.

<sup>2</sup> Medici S., Peana M., Nurchi V. M., Lachowicz J. I., Crisponi G., Zoroddu M. A., *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 284, 329-350.

<sup>3</sup> Vidimar V., Meng X., Klajner M., Licon C., Fetzer L., Harlepp S., Hébraud P., Sidhoum M., Sirlin C., Loeffler J.-P., Mellitzer G., Sava G., Pfeffer M., Gaidon C, *Biochem. Pharmacol.*, **2012**, 84, 1428-1436.

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLÍMEROS 3D POROSOS CONSTITUIDOS POR CATIONES METÁLICOS d<sup>10</sup>, ADENINAS N<sup>6</sup>-SUSTITUIDAS Y DI/TRI-CARBOXILATOS

J.J. Fiol,<sup>a</sup> Y. Roselló,<sup>a</sup> A.B. Buades,<sup>a</sup> A. García-Raso,<sup>a</sup> A. Terrón,<sup>a</sup> A. Frontera,<sup>a</sup> E.C. Escudero-Adán<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Universitat de les Illes Balears, 07122 Palma (Mallorca). <sup>b</sup> Institut of Chemical Research of Catalonia (ICIQ), Avda. Països Catalans 16, 43007 Tarragona

El estudio de polímeros de coordinación porosos (CPs/MOFs) constituidos por la unión de átomos o agregados metálicos a través de moléculas orgánicas es del máximo interés por sus múltiples aplicaciones en adsorción/separación de gases, catálisis, sensores químicos y biomedicina<sup>1</sup>. Los MOFs formados por nucleobases y diferentes carboxilatos se han estudiado especialmente por la gran variedad de sitios de coordinación del heterociclo y la versatilidad en cuanto a potenciales interacciones no covalentes<sup>2</sup>. En esta comunicación se describe la síntesis y caracterización de nuevos MOFs con análogos sintéticos de citoquininas, es decir, adeninas modificadas en posición N<sup>6</sup>.

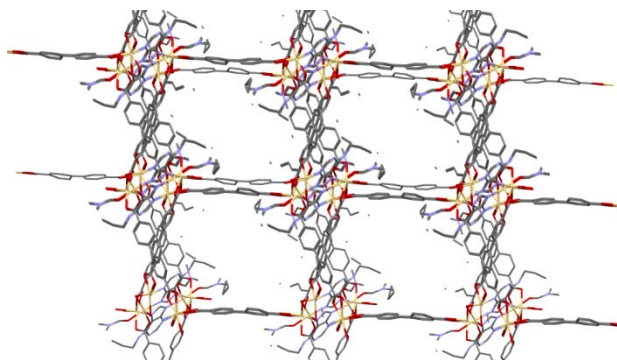


Figura 1. Visión preliminar (.res) del MOF Cd(II)-N<sup>6</sup>-butiladenina BPDC

Concretamente, se han sintetizado derivados de Zn(II) y Cd(II) con N<sup>6</sup>-butiladenina y BPDC (4,4'-bifenil dicarboxilato) o BTC (benceno-1,3,5-tricarboxilato), siguiendo métodos descritos en la bibliografía<sup>2d</sup>. La caracterización de los productos se ha realizado por análisis elemental, termogravimetría, difracción de RX, espectroscopia IR y <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C-RMN.

*Agradecimientos:* CTQ2015-71211-REDT , A. Frontera agradece a MINECO (proyecto CTQ2014-57393 -C2-1-P, fondos FEDER).

<sup>1</sup> Y. Cui, B. Li, H. He, W. Zhou, B. Chen, G. Qian, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 483. b) P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Férey, R.E. Morris, C. Serre, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1232.

<sup>2</sup> a) G. Beobide, O. Castillo, J. Cepeda, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, P. Román, J. Thomas-Gipson, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 2716. b) J. Thomas-Gipson, R. Pérez-Aguirre, G. Beobide, O. Castillo, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, P. Román, *Cryst. Growth. Des.* **2015**, 15, 975. c) I. Burneo, K.C. Stylianou, S. Rodríguez-Hermida, J. Juanhuix, X. Fontrodona, I. Imaz, D. MasPOCH, *Cryst. Growth. Des.* **2015**, 3182. d) J. An, O.K. Farha, J.T. Hupp, E. Pohl, J.I. Yeh, N.L. Rosi, *Nat. Commun.* **2012**, 3, 604.

## COMPUESTOS POLINUCLEARES DE MANGANESO CON LIGANDOS LUMINISCENTE. ESTUDIO DE SU ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE.

F. X. Turquet,<sup>a,b</sup> B. Albela,<sup>b</sup> L. Bonneviot,<sup>b</sup> M. Font-Bardia,<sup>c</sup> M. Corbella<sup>a,d</sup>.

<sup>a</sup> Departament de Química Inorgànica y orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona. <sup>b</sup> Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon. <sup>c</sup> Cristal·lografia, Mineralogia i Dipòsits Minerals, Universitat de Barcelona. <sup>d</sup> Institute of Nanoscience and Nanotechnology (IN2UB), Universitat de Barcelona

Los compuestos dinucleares de manganeso(III) con ligandos carboxilato puente presentan actividad antioxidante frente al peróxido de hidrogeno<sup>1,2</sup>, dependiendo su actividad de dicho ligando. La inserción de este tipo de compuestos en soportes mesoporosos ha puesto de manifiesto que el confinamiento del centro activo de manganeso aumenta su estabilidad, y la mayor basicidad de dicha cavidad mejora la actividad catalítica<sup>3</sup>.

Basándonos en estos resultados se han preparado nuevos soportes mesoporosos, en forma de nanopartículas (de sílice y sílice-resol) y con el objetivo de visualizar mejor lo que ocurre durante la reacción, especialmente en el interior del poro, se ha iniciado el estudio de compuestos de manganeso(II) y Mn(III) utilizando como ligando carboxilato puente el antracencarboxilato (Figura 1). La utilización de este ligando luminiscente permitirá analizar si cambia la coordinación de este ligando al ion manganeso durante el proceso.

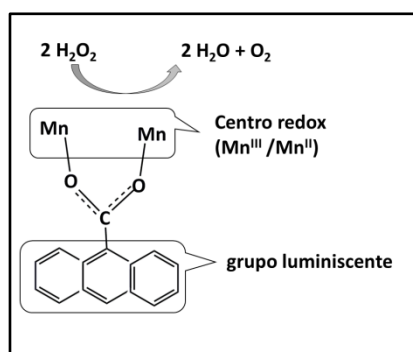


Figura 1. Fragmento de compuesto de manganeso con actividad catalasa

Se ha preparado un compuesto tetranuclear de Mn(III) y compuestos de Mn(II) con el ligando antracencarboxilato. Se ha observado que la actividad catalasa aumenta significativamente con el aumento del pH del medio, por lo que son buenos candidatos para ser insertados en las nanopartículas mesoporosas.

*Agradecimientos: Ministerio de Economía y Competitividad de España (proyecto, CTQ2015-63614-P); Région Rhône- Alpes C-MIRA Coopera C-15.005402.*

<sup>1</sup> V. Gómez, M. Corbella, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3147.

<sup>2</sup> M. Corbella, G. Fernández, P. González, M. Maestro, M. Font-Bardia, H. Stoeckli-Evans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2203.

<sup>3</sup> L. Escriche-Tur, M. Corbella, M. Font-Bardia, I. Castro, L. Bonneviot, B. Albela, *Inorg. Chem.* **2015**, 54, 10111.

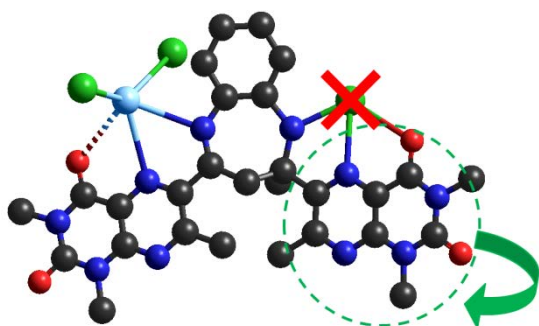
## ESTUDIO ESTRUCTURAL DE *N*- Y *S*-TIOCIANATO COMPLEJOS CON METALES DEL GRUPO 10 Y UNA *BIS*-PTERIDINA-1,5-BENZODIAZEPINA

**S. B. Jiménez-Pulido, N. A. Illán Cabeza, F. Hueso Ureña y M. N. Moreno-Carretero.**

*Departamento de Química Inorgánica y Orgánica. Facultad de Ciencias Experimentales. Universidad de Jaén. Campus "Las Lagunillas". 23071-Jaén*

Las benzodiazepinas (BZDs) son un grupo de fármacos con un amplio espectro de aplicaciones tales como, por ejemplo, ansiolítico, anticonvulsivo, antidepresivo o hipnótico. Químicamente, el término benzodiazepina se refiere a la porción de la estructura molecular compuesta por un anillo de benceno unido a un anillo de diazepina. La actividad biológica de las benzodiazepinas depende en gran medida de la estructura básica de las mismas, incluyendo la conformación del anillo y sus sustituyentes. La mayoría de los compuestos benzodiazepínicos, utilizados a nivel clínico hasta ahora, presentan la disposición 1,4-BZD aunque, recientemente, ha aumentado el interés por los derivados 1,5-BZD, describiéndose en éstos un mayor potencial terapéutico y una menor incidencia de los efectos secundarios.

Las investigaciones acerca de las interacciones entre los derivados de la 1,5-benzodiazepinas con iones metálicos son relativamente escasas. Desde el punto de vista estructural, la CSD apenas recoge dos decenas de ejemplos. Teniendo en cuenta que los cambios inducidos por la complejación con el metal en la molécula de benzodiazepina pueden verse reflejados realmente en las propiedades farmacológicas de la sustancia, tales estudios podrían llegar a elucidar la relación entre las propiedades químicas y farmacológicas de estos compuestos. No obstante, hasta la fecha, muy pocos complejos de benzodiazepinas se han caracterizado de forma inequívoca.



Por tanto, hemos preparado y caracterizado un derivado de la 1,5-benzodiazepina en la que ambos sustituyentes del anillo de diazepina son la 1,3,7-trimetilumazina (1,3,7-trimetilpteridina-2,4-diona, DLMBZD). Una vez sintetizado, se ha hecho reaccionar con los tiocianatos de Zn(II), Cd(II) y Hg(II) obteniéndose compuestos de fórmula general  $[M(SCN)_2(DLMBZD)]$ . Para los complejos de Zn(II) y Hg(II) ha sido posible obtener la estructura molecular mediante difracción de rayos X.

Así, se puede observar una coordinación 2+2+1  $X_2N_2O$  ( $X = N$  o  $S$ , de acuerdo con la blandura del metal) en torno al centro metálico, en la que el ligando orgánico se une a través de dos átomos de N de los anillos de pirazina y diazepina, los aniones tiocianato -ambos terminales- lo hacen con el átomo de N en el complejo de Zn(II) y el de S en el de Hg(II), completándose la esfera de coordinación con un átomo de oxígeno exocíclico de la pteridina, semicoordinado a una distancia del metal significativamente superior al resto de átomos donadores. Como ocurre en los compuestos análogos con aniones haluro<sup>1</sup>, como consecuencia de la coordinación al centro metálico, el ligando, que inicialmente es una molécula relativamente plana, se dobla estableciendo interacciones intramoleculares  $\sigma$ - $\pi$  entre los aniones coordinados y los anillos de la pteridina no coordinada.

<sup>1</sup> N.A. Illán-Cabeza, S.B. Jiménez-Pulido, F. Hueso-Ureña, T. Peña-Ruiz, M. Quirós-Olozábal y M.N. Moreno-Carretero; Dalton Trans. 45 (2016) 17896 (DOI 10.1039/c6dt03583c).

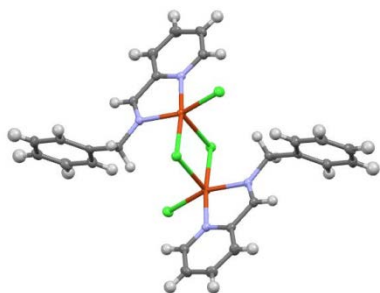
## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIOS BIOLÓGICOS DE COMPLEJOS METÁLICOS CON LA BENZILIMINA DE LA PIRIDINA (*E*)-*N*-BENZYL-1-(PYRIDIN-2-YL)METANIMINA)

A. Caubet,<sup>a</sup> J. Grau,<sup>a</sup> A.B. Caballero,<sup>a</sup> P. Gámez,<sup>a,b</sup> J. Lorenzo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departament de Química Inorgànica i Orgànica, Secció de Química Inorgànica, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès 1-11 08028 Barcelona. <sup>b</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona. <sup>c</sup>Institut de Biotecnologia i de Biomedicina and Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

El cisplatino es una droga anticancerígena ampliamente utilizada en el tratamiento de una gran variedad de tumores (vejiga, testículos, ovarios, etc.). Sin embargo, su uso clínico se ha visto limitado por los graves efectos secundarios que presenta y por la resistencia que desarrollan a ella ciertos tumores <sup>1</sup>. Por ello es esencial la búsqueda de nuevos compuestos que mantengan o mejoren su actividad y sean menos tóxicos. En particular, los complejos de Cu(II) y Zn(II) pueden representar una alternativa interesante. Los dos son elementos esenciales y de entre los iones metálicos de transición presentes en el cuerpo humano, son los más abundantes junto con el Fe<sup>3+</sup>. Además, algunos complejos de cobre(II) son capaces de romper el ADN a través de mecanismos oxidativos o hidrolíticos <sup>2</sup>, mientras que las características del cinc(II) (ácido de Lewis, rápido intercambio de ligandos, generación de nucleófilos...) lo hacen ideal para catalizar reacciones de hidrólisis, incluyendo enlace y rotura del ADN <sup>3</sup>.

En la presente comunicación se presenta la síntesis y caracterización de la base de Schiff (*E*)-*N*-benzyl-1-(pyridin-2-yl) metanimina (Benzilpy) y de sus compuestos con Pt(II), Cu(II) y Zn(II).



Con el fin de analizar sus propiedades biológicas se han realizado estudios de interacción con el ADN mediante espectroscopia UV-vis y fluorescencia. También se ha evaluado la actividad citotóxica de estos compuestos frente a células HeLa (cervical carcinoma) y se ha comparado con la del ligando y la del cisplatino.

Estructura del complejo [CuCl(Benzilpy)]<sub>2</sub>

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (proyectos CTQ2014-55293-P y CTQ2015-70371-RED).

<sup>1</sup> Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K., *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 185.

<sup>2</sup> Li G.Y., Du K.J., Wang J.Q., Liang J.W., Kou J.F., Hou X.J., Ji L.N., Chao H. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *119*, 43.

<sup>3</sup> Dey D., Kaur G., Ranjani A., Gayathri L., Chakraborty P., Adhikary J., Pasan J., Dhanasekaran D., Choudhury A.R., Akbarsha M.A., Kole N., Biswas B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 3350.

## SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ACTIVIDAD LEISHMANICIDA DE NUEVOS COMPLEJOS METÁLICOS DE PLATA CON DERIVADOS TRIAZOLOPIRIMIDINICOS

G.M. Esteban-Parra<sup>a</sup>, J. M. Salas<sup>a</sup>, M. Quirós<sup>a</sup>, J. M. Méndez-Arriaga<sup>a</sup>, M. Sánchez-Moreno<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dpto. de Química Inorgánica. Fac. Ciencias, Universidad de Granada, Avda. de Fuentenueva s/n, 18071 Granada gmesteban@ugr.es. <sup>b</sup>Dpto. de Parasitología. Fac. Ciencias, Universidad de Granada, Avda. de Fuentenueva s/n, 18071 Granada

Nuestro grupo de investigación viene estudiando desde hace tiempo la actividad antiparasitaria de complejos metálicos que contienen como ligandos diferentes derivados triazolopirimidínicos<sup>1</sup>. En la presente comunicación se exponen algunos de los resultados obtenidos para una serie de complejos metálicos de Ag(I) con la 5,7-dimetil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina frente a diversas cepas de *Leishmania spp.*, así como la metodología seguida tanto para la síntesis y caracterización de los nuevos compuestos como para los ensayos biológicos.

La elección de este derivado de la 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina como ligando se debe a dos factores: en primer lugar el biomimetismo de la 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina con las purinas (bases nitrogenadas del ADN), por lo que presenta biocompatibilidad en los ensayos biológicos y en segundo, la elevada solubilidad de este derivado así como de los complejos de plata sintetizados.

Basándonos en esta premisa, hemos sintetizado varios complejos con Ag(I) de fórmula general  $[Ag_2(dntp)_2(X)_2] \cdot n H_2O$  siendo X el anión correspondiente a la sal de plata de partida (X= NO<sub>3</sub>, ClO<sub>4</sub>, SO<sub>4</sub>). El nuevo complejo de Ag (I) preparado a partir de AgClO<sub>4</sub> ha sido estudiado por primera vez por difracción de rayos X y su estructura puede verse en la Figura 1. En ella puede observarse que existe un puente Ag-Ag en el que cada átomo de plata está coordinado a dos ligandos a través de un átomo de nitrógeno, N3 de uno de los ligandos y N4 del otro, formando un anillo plano de ocho miembros, ocupando los iones perclorato posiciones axiales al anillo. En la actualidad se está estudiando la actividad antiparasitaria de estos complejos frente a diversas especies de *Leishmania spp.*

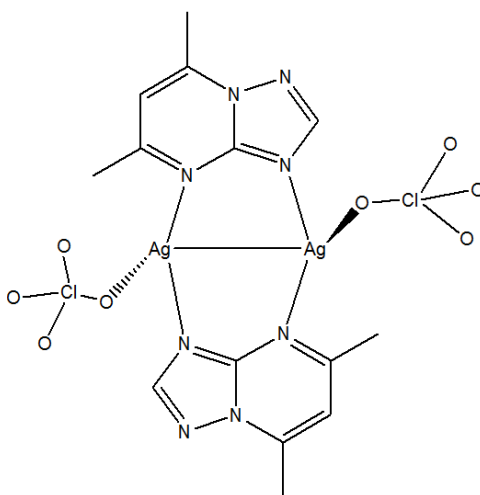


Figura 1. Estructura del  $[Ag_2(dntp)_2(ClO_4)_2] \cdot H_2O$

<sup>1</sup>Caballero A.B., Rodríguez-Diéguez A., Salas J.M., Sánchez-Moreno M., Marín C., Ramírez-Macías I., Santamaría-Díaz N., Gutiérrez-Sánchez R., *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *138*, 39-46

## COMPLEJOS DE NÍQUEL CON UNA BASE DE SCHIFF DERIVADA DEL 5,6-DIAMINO-1,3-DIMETILURACILO CON PIRIDINA-2-CARBALDEHIDO

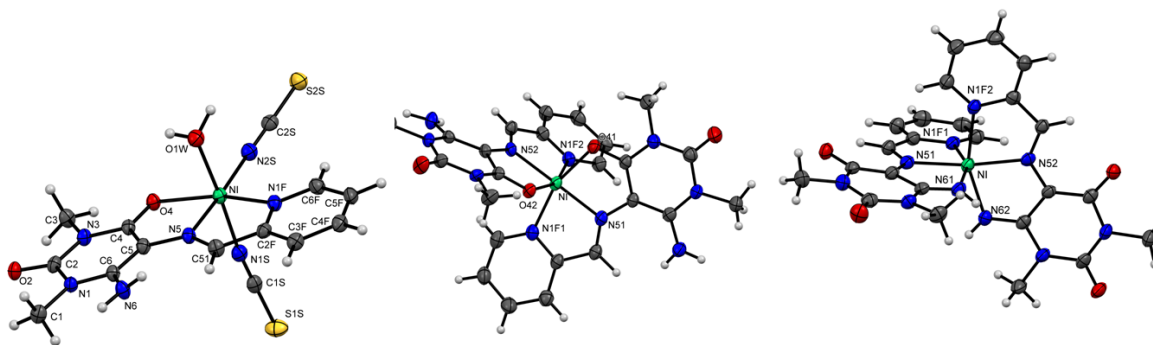
**N.A. Illán Cabeza, S.B. Jiménez Pulido, F. Hueso Ureña, M.N. Moreno Carretero**

*Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Jaén, Campus "Las Lagunillas", 23071-Jaén*

En la última década, la química de la coordinación de bases de Schiff ha suscitado un enorme interés debido a su aplicación en catálisis, su relevancia en sistemas bioinorgánicos y su potencial aplicación como fármacos antitumorales.<sup>1</sup> Se consideran como uno de los modelos estereoquímicos más importantes, ya que favorecen la quiralidad del sustrato, cambian las propiedades electrónicas de los centros metálicos y aumentan la solubilidad y la estabilidad de catalizadores homogéneos y heterogéneos. La gran flexibilidad y propiedades coordinantes de las bases de Schiff tridentadas las hace muy versátiles para el diseño de nuevos compuestos.<sup>2</sup>

A partir de diferentes sales de Ni(II) y la base de Schiff derivada de la condensación 1:1 de la piridina-2-carboxaldehido con el 5,6-diamino-1,3-dimetiluracilo (DAAUPic) se han sintetizado y caracterizado por difracción de rayos X tres complejos con fórmulas  $[\text{Ni}(\text{SCN})_2(\text{DAAUPic})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  (izquierda),  $[\text{Ni}(\text{DAAUPic})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (centro) y  $[\text{Ni}(\text{DAAUPicH}_{-1})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (derecha), que presentan una geometría octaédrica.

El ligando actúa tridentadamente pero a través de diferentes átomos según actúe en forma neutra (átomos N51, O4 y N1F) o desprotonada en el grupo 6-imino (átomos N51, N6 y N1F). De nuevo, el grupo 6-amino muestra su incapacidad para coordinar al ion metálico debido a que realmente no es un grupo amino primario, siendo necesario, por tanto, que tenga lugar la desprotonación para que dicho nitrógeno se pueda unir al metal.



$[\text{Ni}(\text{SCN})_2(\text{DAAUPic})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

$[\text{Ni}(\text{DAAUPic})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

$[\text{Ni}(\text{DAAUPicH}_{-1})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

<sup>1</sup> G. Hoshina, M. Tsuchimoto, S. Ohba, K. Nakajima, *Inorg. Chem.* 37 (1998) 142.

<sup>2</sup> S. Purkait, G. Aullón, E. Zangrando, P. Chakraborty, *Dalton Trans.* 46 (2017) 2184.



## DISEÑO, SÍNTESIS, ESTUDIO DFT Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD NUCLEASA DE COMPLEJOS DE COBRE CON UN LIGANDO BASE DE SCHIFF POTENCIALMENTE TRIDENTADO

J. Viqueira,<sup>a</sup> M. L. Durán,<sup>a</sup> J. A. García,<sup>a</sup> J. Castro,<sup>b</sup> C. Platas<sup>c</sup>, G. Alzuet<sup>d</sup>, A. Moldes,<sup>d</sup> O. Nascimento.<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Campus Vida, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

<sup>b</sup>Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Edificio de Ciencias Experimentais, Universidade de Vigo, 36310 Vigo.

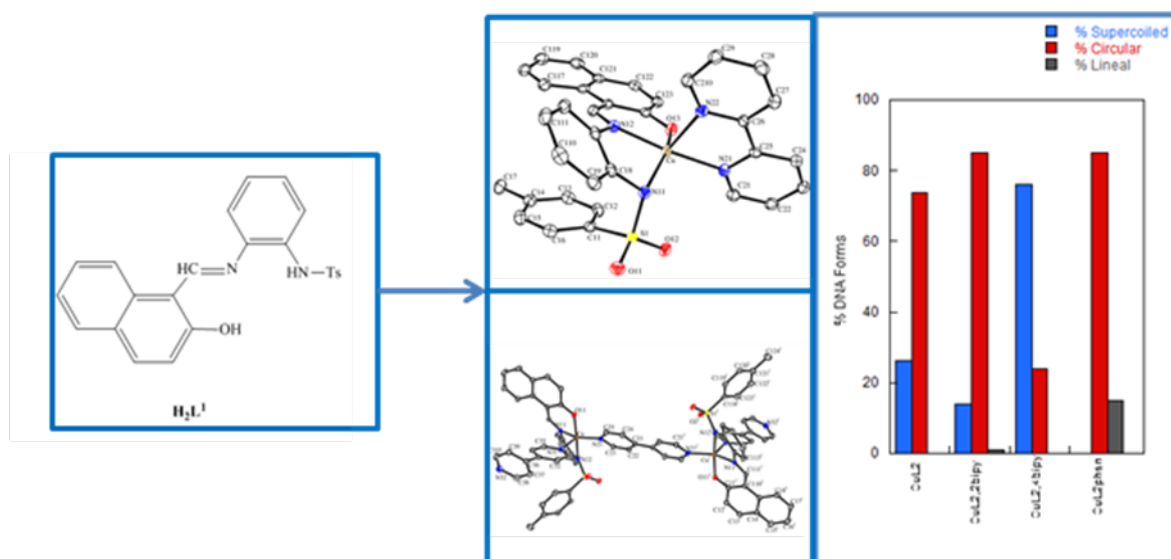
<sup>c</sup>Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) and Departamento de Química Fundamental, Universidade da Coruña, Campus da Zapateira, 15008 A Coruña.

<sup>d</sup>Departament de Química Inorgànica, Universitat de Valencia 46100Burjassot Valencia.

<sup>e</sup>Instituto de Física de Sao Carlos, Universidade de Sao Paulo, CP 369 13560-250 Sao Carlos, SP, Brazil.

El diseño racional de complejos metálicos con ligandos con un centro coordinativo apropiado que pueda enlazarse y romper la doble hélice de DNA selectivamente tiene múltiples posibles aplicaciones que incluyen la identificación de lugares de enlace-DNA, el diseño de potenciales agentes quimioterapéuticos, etc...<sup>1</sup> Otro aspecto a tener en cuenta es que complejos mononucleares de cobre pueden comportarse como nucleasas químicas artificiales. En nuestro grupo de investigación, desde hace muchos años, la síntesis electroquímica<sup>2</sup> se ha revelado como un método cómodo y eficaz para la preparación de compuestos de coordinación con diversos ligandos, entre ellos, las bases de Schiff.

Con todas estas consideraciones en mente, se ha estudiado la estructura y la actividad nucleasa de los complejos de cobre con el ligando base de Schiff N-[(2-hidroxi-naftanil)metilideno]-N'-tosilbenceno-1,2-diamina, H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>) obtenidos por oxidación de cobre en el ánodo de una celda electroquímica y sus aductos con 2,2'-bipiridina, 4,4'-bipiridina y 1,10-fenantrolina (phen).



<sup>1</sup> B. Shaabani, A. A. Khandara, F. Mahmoudi, M. A. Maestro, S. S. Balula, L. Cunha-Silva, *Polyhedron* 57, 2013, 118; (b) J. Zuo, C. Bi, Y. Fan, D. Buac, C. Nardon, K. G. Daniel, Q. P. Dou, *J. Inorg. Biochem.* 118, 2013, 83.

<sup>2</sup> I. Casanova, A. Sousa-Pedrares, J. Viqueira, M. L. Durán, J. Romero, A. Sousa, J. A. García-Vázquez, *New. J. Chem.* 37, 2013, 2303.

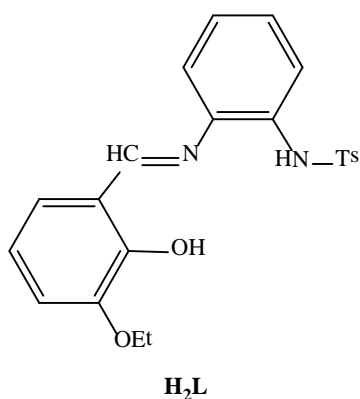
## COMPLEJOS DE COBRE Y BASES DE SCHIFF. SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ACTIVIDAD NUCLEASA

J. Viqueira,<sup>a</sup> J. A. García-Vázquez,<sup>a</sup> M. L. Durán,<sup>a</sup> J. Castro,<sup>b</sup> C. Platas<sup>c</sup>, G. Alzuet<sup>d</sup>, A. Moldes,<sup>d</sup> O. Nascimento.<sup>e</sup>

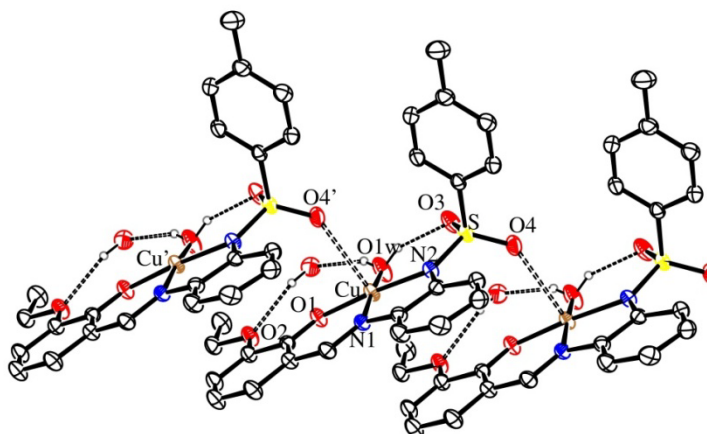
<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Campus Vida, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain. <sup>b</sup>Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Edificio de Ciencias Experimentais, Universidade de Vigo, 36310 Vigo (Galicia), Spain. <sup>c</sup>Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) and Departamento de Química Fundamental, Universidade da Coruña, Campus da Zapateira, 15008 A Coruña, Spain. <sup>d</sup>Departament de Química Inorgànica, Universitat de Valencia 46100Burjassot(Valencia). <sup>e</sup>Instituto de Física de Sao Carlos, Universidade de Sao Paulo, CP 369, 13560-250 Sao Carlos, SP, Brazil.

En las últimas décadas, el interés en el diseño de nuevos complejos de metales de transición capaces de interactuar y degradar al ADN ha crecido considerablemente. Recientemente, se ha descubierto que un gran número de complejos de metales con ligandos base de Schiff proporcionan nuevos fármacos potenciales y, en particular, los complejos de Cu (II) con bases de Schiff se han estudiado extensamente como alternativas prometedoras al cisplatino como agentes anticancerígenos.<sup>1</sup>

Por ello, en la presente comunicación se describe la síntesis electroquímica del complejo de cobre(II) con el ligando N-[(3-etoxi-2-hidroxifenil)metilidene]-N'-tosilbenceno-1,2-diamina (H<sub>2</sub>L; Figura 1) y de los correspondientes complejos heterolépticos con los co-ligandos adicionales 2,2'-bipiridina (2,2'-bipy), 4,4'-bipiridina (4,4'-bipy) o 1,10-fenantrolina (phen). Los complejos así obtenidos fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopía IR, espectrometría de masas, y en el caso de los complejos [CuL(H<sub>2</sub>O)]·H<sub>2</sub>O, [CuL<sub>2</sub>(phen)] (Figura 2) y [Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub>(4,4'-bipy)] además por difracción de rayos-X.



**Figura 1**



**Figura 2**

Además, se ha determinado la actividad nucleasa de los compuestos obtenidos mediante electroforesis en gel de agarosa. Los resultados muestran que todos los complejos son capaces de escindir el ADN y que dicha capacidad sigue el orden [CuL(2,2'-bipy)] > [CuL(H<sub>2</sub>O)]·H<sub>2</sub>O ~ [Cu<sub>2</sub>L<sub>2</sub>(4,4'-bipy)].

<sup>1</sup> C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, Chem. Rev. 114 (2014) 815–862.

## ACTIVIDAD CATALASA, PEROXIDASA Y SUPEROXIDODISMUTASA DE AGREGADOS POLÍMEROS DE COMPLEJOS DE MANGANESO(III) CON 4,4'-BIPIRIDINA

R. Carballido, G. González-Riopedre, Y. Pérez-Otero, M. J. Romero y M. I. Fernández-García

*Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo 27002, España.*

El gran interés de la química supramolecular de Mn está centrado en mimetizar el centro activo de algunas metaloenzimas. Se han propuesto distintas estrategias de síntesis para originar estructuras supramoleculares multidimensionales: reacciones de autoensamblaje en sus variedades, complejos como ligandos (síntesis dirigida), complejos como metales (métodos de síntesis por bloques), interacciones no covalentes por enlace de hidrogeno y/o contactos  $\pi$ - $\pi$  stacking, etc.

Continuando nuestro trabajo en este campo<sup>1</sup>, hemos usado complejos catiónicos  $[LMn]^+$  como tectones para preparar polímeros de coordinación con una tipología de red (L es el dianión de la base de Schiff resultante de la condensación 2:1 de etoxisalicilaldehído y la diamina 1,2-diamino-2-metil-propano). El ligando conector es la 4,4'-bipiridina (By), con dos átomos dadores de nitrógeno, y se utilizan diferentes contraiones ( $Ac^-$ ,  $Cl^-$ ,  $NO_3^-$ ). El cristal  $[(Mn_2L_2(H_2O)_2)_2(\mu-By)].2NO_3 \cdot 4H_2O$  fue obtenido y caracterizado cristalográficamente (Figura 1). En esta comunicación, además de presentar la síntesis y caracterización estructural de esta serie de complejos, también se describe su actividad antioxidante, estudiando la influencia del contraión en su comportamiento mimético de la peroxidasa, catalasa y superóxidodismutasa.

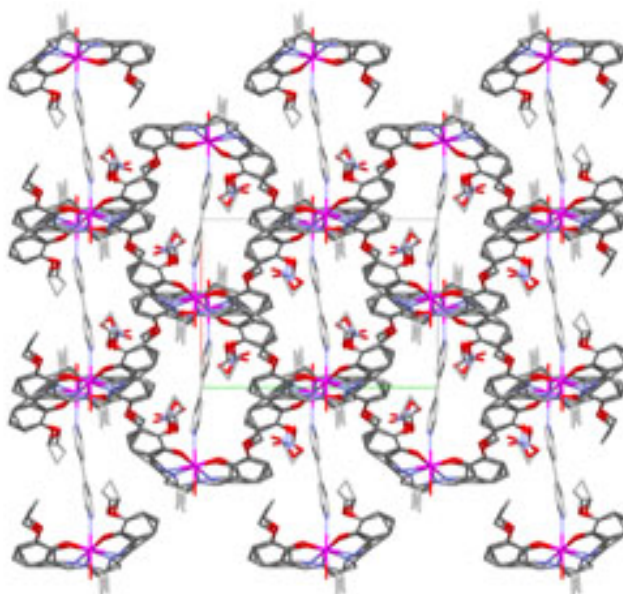


Figura 1

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (GRC2014/025) y Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71470-REDT; Red H<sub>2</sub>BioCatO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup> M. Ángeles Vázquez-Fernández, Manuel R. Bermejo, M. Isabel Fernández-García, Gustavo González-Riopedre, M. Jesús Rodríguez Doutón, Marcelino Maneiro, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, 105, 1538.

## MINIPROTEIN-HELICATE HYBRIDS AS NEW TOOL-PARADIGM IN CHEMICAL BIOLOGY

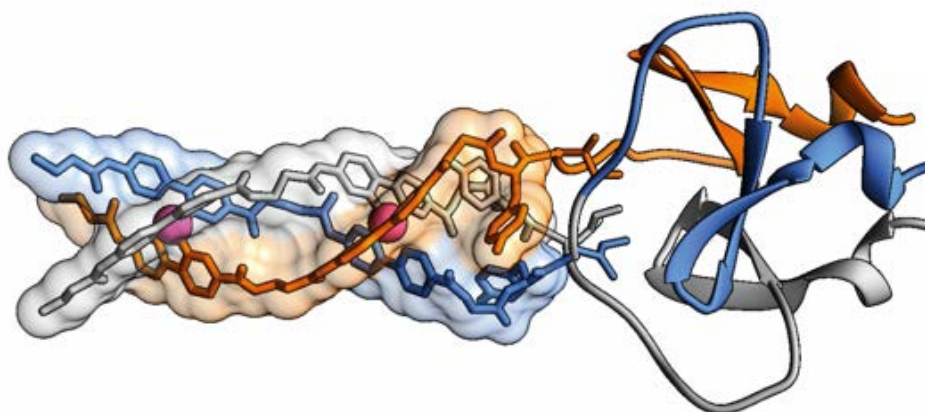
**J. Gómez González,<sup>a</sup> G. Barka,<sup>a</sup> M. E. Vázquez,<sup>\*b</sup> M. Vázquez López<sup>\*a</sup>**

<sup>a</sup>Dept. de Química Inorgánica, <sup>b</sup>Dept. de Química Orgánica and Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

Helicates have shown promising DNA-binding and biological properties, as DNA three-way junction recognition<sup>1</sup> or strong anticancer/antibiotic activity.<sup>2</sup> However, the potential of these metallo-supramolecular compounds in the field of chemical biology could not be exploited properly due to a number of chemical and methodological obstacles., such as their common instability or insolubility in water media or the lack of synthetic methodologies for their enantioselective synthesis or for their structural/functional optimization.<sup>1,2</sup>

Recently, we proposed a possible solution to avoid these barriers, which is based in the exploitation of the synthetic versatility of the SPPS methodology to construct biocompatible and chiral helical metallopeptides. However, and in order to achieve a greater integration of helicates in biological systems, we set ourselves the objective of being able to integrate these complexes in small protein scaffolds, or in other words, to create miniprotein-helicate hybrids.

In this context, we focus our attention on the C-terminal-domain of the fibritin protein, which is composed of a single peptide sequence of 27 aminoacids.<sup>3</sup> This domain, the so-called *foldon*, is in charge of promoting the left-handed trimerization of fibritin and, moreover, can be functionalized on both of its N- and C-terminal ends without this structural property being harmed. Thus, we decided to introduce in the N-terminal end of the foldon two coordinating residues derived from the ligand 2,2'-bipyridine<sup>1</sup> so that this artificial mutant can be used as a precursor of DNA-binding chiral Fe(II) foldon-helicate hybrids. In this communication we report the results of these studies.



<sup>1</sup> I. Gamba, G. Rama, E. Ortega-Carrasco, J.D. Maréchal, M.E. Vázquez, M. Vázquez, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11097.

<sup>2</sup> a) S. E. Howson, A. Bolhuis, V. Brabec, G. J. Clarkson, J. Malina, A. Rodger, P. Scott, *Nature Chem.* **2012**, 4, 31. b) V. Brabec, S. E. Howson, R. A. Kaner, R. M. Lord, J. Malina, R. M. Phillips, Q. M. A. Abdallah, P. C. McGowan, A. Rodger, P. Scott, *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 4407.

<sup>3</sup> J. Habazettl, A. Reiner, T. Kiefhaber, *J. Mol. Biol.* **2009**, 389, 103-114.

## OLIGOARGININE RU(II)-DPPZ METALLOPEPTIDES AS SELECTIVE PROBES FOR G-QUADRUPLEX DETECTION

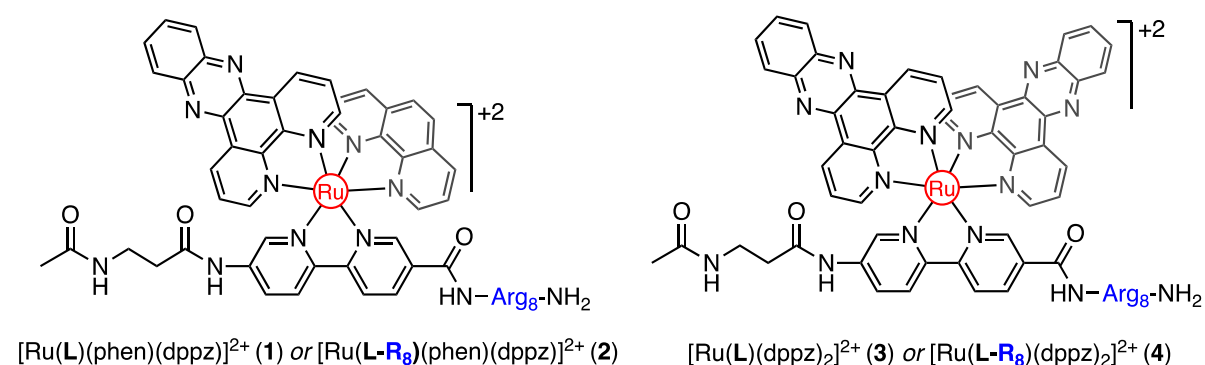
**D. Bouzada,<sup>a</sup> I. Salvadó,<sup>a</sup> G. Rama,<sup>a</sup> G. Barka,<sup>a</sup> M. E. Vázquez,<sup>b\*</sup> M. Vázquez López<sup>a\*</sup>**

<sup>a</sup>Dept. de Química Inorgánica, <sup>b</sup>Dept. de Química Orgánica and Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

G-quadruplexes are very interesting DNA motifs that participate in key biological processes, such as control of gene expression.<sup>1</sup> Therefore, G-quadruplex recognition and structural/functional modulation is of huge importance. A fundamental requisite for G-quadruplex sensing is the discrimination between the target G-quadruplexes and other secondary structures of DNA—mainly double stranded DNA (dsDNA)—which is a major challenge due to the similarity of their physicochemical properties and the overwhelming proportion of regular double stranded DNA.

Ru(II) polypyridyl complexes equipped with one or more dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine (dppz) ligand units can be considered as “light-switch” models for DNA binding. They are practically non-emissive in water, but show a significant enhance in their emission upon binding to the DNA.<sup>2</sup> Furthermore, it has been reported that some Ru(II)-dppz complexes can bind to G-quadruplexes,<sup>3</sup> although up to now only with weak selectivity towards DNA quadruplex over dsDNA.<sup>4</sup>

On the other hand, oligoarginine functionalization is an efficient strategy to endow with cell-internalization properties to a variety of molecules.<sup>5</sup> This has been used, among others, by Prof. J.K. Barton to build Ru(dppz)-octaarginine conjugates which are able to efficiently internalize and concentrate in the nucleus of HeLa cells.<sup>6</sup> Nevertheless, no in depth DNA-binding studies on these systems have been reported to date. In this communication we report the synthesis of related Ru(II)-dppz metallopeptides **1**, **2**, **3** and **4** as well as the main results obtained in the study of their binding properties to G-quadruplexes.



<sup>1</sup> J. Mohanty, N. Barooah, V. Dhamodharan, S. Harikrishna, P. I. Pradeepkumar, A. C. Bhasikuttan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *135*, 367-376

<sup>2</sup> A. C. Komor, J. K. Barton, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 3617-3630.

<sup>3</sup> S. Shi, J. Zhao, X. Geng, T. Yao, H. Huang, T. Liu, L. Zheng, Z. Li, D. Yang, L. Ji, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2490

<sup>4</sup> Guo-Liang Liao, Xiang Chen, Liang-Nian Ji, Hui Chao, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 10781-1078

<sup>5</sup> C. H. Tung, R. Weissleder, *Adv. Drug Delivery Rev.* 2003, *55*, 281 – 294

<sup>6</sup> C. A. Puckett, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8738-8739

## ACTIVIDAD NUCLEASA E INTERACCIÓN CON EL ADN DE COMPLEJOS DE COBRE(II) DE 4-TIAZOLIDINONAS FUNCIONALIZADAS

A. Castiñeiras,<sup>a</sup> I. Cores,<sup>a</sup> I. García-Santos,<sup>a</sup> M. Saa,<sup>a</sup> G. Alzuet,<sup>b</sup> J. Borrás,<sup>b</sup> M. González-Álvarez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15703 Santiago de Compostela. <sup>b</sup>Departament de Química Inorgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de València, 46100 Burjassot. <sup>c</sup>Departamento de Ingeniería, Area Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, 03550, San Juan, Alicante.

Muchos derivados de 4-tiazolidinona son usualmente de interés biológico debido a que presentan un amplio espectro de actividad. Por otra parte, las tiosemicarbazonas son inhibidores conocidos de la enzima ribonucleótido reductasa, y su actividad biológica está relacionada con sus capacidad para formar complejos con cationes metálicos, mediante su coordinación a través de los átomos de azufre y nitrógeno azometina. Al mismo tiempo, se conoce desde hace años que muchos complejos de cobre pueden escindir el ADN eficientemente *in vitro*. En la mayoría de los casos sólo son activos bajo condiciones específicas y la escisión del ADN está promovida por especies reactivas de oxígeno (ERO). En este estudio, se investiga la química de coordinación y la interacción con el ADN de diversos complejos catiónicos de cobre(II) con una serie de 4-tiazolidinonas funcionalizadas con 2-piridilformilhidrazona (Fig. 1).

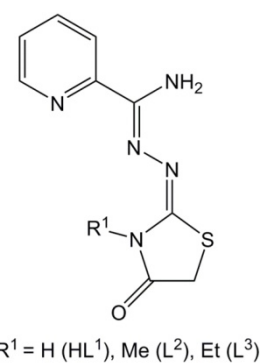


Figura 1

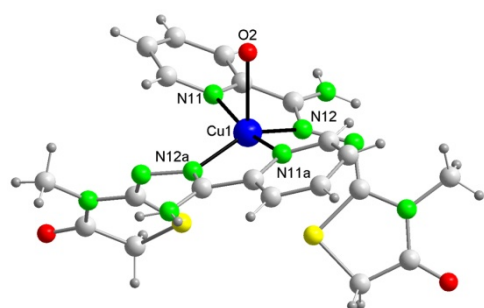


Figura 2

Se han sintetizado y caracterizado fisicoquímicamente los ligandos N'-((E)-4-oxotiazolidin-2-ilideno)picolinohidrazonamida (HL<sup>1</sup>), N'-((E)-3-metil-4-oxotiazolidin-2-ilideno)picolinohidrazonamida (L<sup>2</sup>) y N'-((E)-3-etil-4-oxotiazolidin-2-ilideno)picolinohidrazonamida (L<sup>3</sup>) (Fig. 1) y sus complejos [Cu(L<sup>1</sup>)(NO<sub>3</sub>)(MeOH)]·H<sub>2</sub>O (**1**·H<sub>2</sub>O), [Cu(L<sup>1</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) (**2**), [Cu(NO<sub>3</sub>)(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>) (**3**), [Cu(L<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (**4**·2H<sub>2</sub>O), [Cu(NO<sub>3</sub>)(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>) (**5**), [Cu(ClO<sub>4</sub>)(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>) (**6**). Todos los compuestos se caracterizaron estructuralmente por difracción de rayos X.

Los complejos son monómeros, con una geometría bipiramidal esencialmente trigonal alrededor de los iones cobre(II). La capacidad y la forma de la interacción de los complejos con el ADN en disolución se estudió mediante técnicas de fluorescencia del desplazamiento del bromuro de etidio y de desnaturalización térmica del ADN. Igualmente, se evaluó la actividad nucleasa de los complejos por la técnica de electroforesis en gel de agarosa y se estudió el mecanismo de acción del complejo **4** (Fig. 2), que resultó ser el más activo (Fig. 3), a través de ensayos con distintos agentes inhibidores.

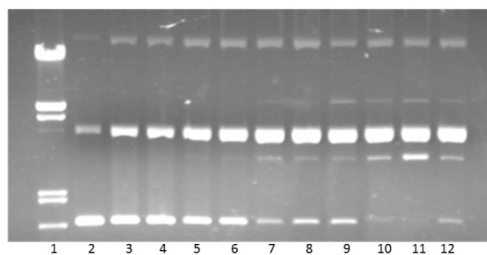


Figura 3

**Agradecimientos:** Ministerio de Ciencia e Innovación y Unión Europea-FEDER (Redes MetalBIO16 – CTQ2015-71211-REDT y H2BioCatO2-CTQ2015-71470-REDT)

## COMPLEJOS METÁLICOS CON LIGANDOS HETEROCICLICOS QUELATANTES

M. C. Aguirre,<sup>a</sup> A. Castiñeiras,<sup>a</sup> I. Cores,<sup>a</sup> I. García-Santos,<sup>a</sup> R. Rodríguez-Riobó,<sup>a</sup> G. Alzuet<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15703 Santiago de Compostela. <sup>b</sup>Departament de Química Inorgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de València, 46100 Burjassot.

Los derivados cíclicos de las tiosemicarbazidas son una clase de compuestos raramente investigados desde un punto de vista estructural. 1,2,4-Triazoles y 1,3,4-tiadiazoles funcionalizados con 2-piridilo o 2-pirazilo en el anillo azol, tienen una alta capacidad para formar compuestos de coordinación con iones metálicos de transición. Como ligandos quelantes bidentados, son capaces de formar diferentes geometrías de coordinación que pueden conducir a especies mono o polinucleares. Esos complejos tienen muchas propiedades interesantes tales como la construcción de materiales funcionales, catálisis, actividad biológica, electroquímica o propiedades magnéticas. Las interacciones de los complejos metálicos con ADN y el daño del

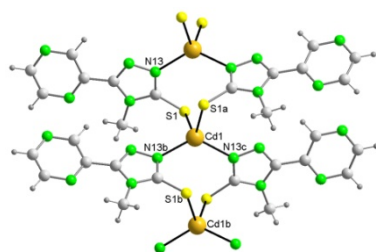
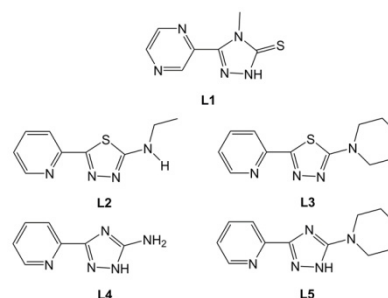


Figura 1.

ADN mediado por complejos de metales de transición son áreas importantes de la investigación química debido a sus aplicaciones en la química de ácidos nucleicos y la investigación del cáncer. Los complejos metálicos proporcionan plataformas altamente versátiles para el diseño de fármacos.



Esquema 1. Estructuras de los ligandos

En este contexto, se ha estudiado el comportamiento químico de los ligandos derivados de 1,2,4-triazol-3-ona, 1,2,4-triazol y 1,3,4-tiadiazol, que se representan en el Esquema 1, obtenidos por ciclación oxidativa de las correspondientes tiosemicarbazonas en presencia de las sales  $\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{K}_2\text{PtCl}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{HgI}_2$ . Después de su recristalización, se han aislado en fase sólida los nuevos complejos de fórmulas:  $[\text{Cd}(\text{L}^1)_2]_n$  (**1**, Fig. 1),  $[\text{Cu}(\text{L}^2)\text{Cl}_2]_2$  (**2**),  $[\text{Pt}(\text{L}^3)\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}]$  (**3**· $\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $[\text{Cu}(\text{L}^4)_2(\text{H}_2\text{O})(\text{SO}_4)] \cdot 3/2\text{EtOH}$  (**4**· $3/2\text{EtOH}$ , Fig. 2) y  $[\text{Hg}(\text{L}^5)_2] \cdot \text{DMSO}$  (**5**· $\text{DMSO}$ ), que se han caracterizado mediante análisis elemental y métodos espectroscópicos. Estos compuestos se han estudiado por difracción de rayos X de cristal único y sus estructuras revelan la versatilidad de números y geometrías de coordinación. Se analizó también el ensamblaje supramolecular observado en el empaquetamiento cristalino, formado por una combinación de varias interacciones no covalentes, incluyendo sintones supramoleculares de enlace de hidrógeno e interacciones de apilamiento aromático-aromático. El complejo **4** se comporta como nucleasa química artificial que degrada el ADN en presencia de ascorbato sódico.

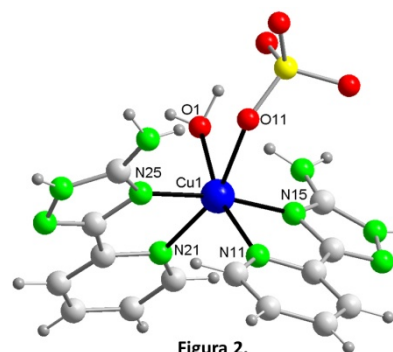


Figura 2.

*Agradecimientos:* Ministerio de Ciencia e Innovación y Unión Europea-FEDER (Redes MetalBIO16 – CTQ2015-71211-REDT y H2BioCat02-CTQ2015-71470-REDT).

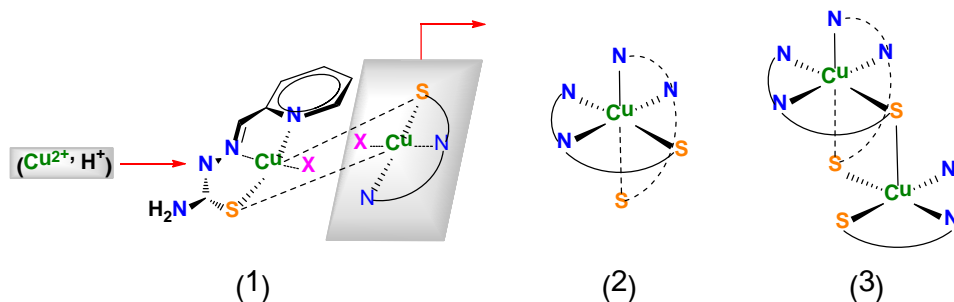
## SISTEMAS TIOSEMICARBAZONACOBRE(II): SÍNTESIS, INTERACCIÓN CON BIOMOLÉCULAS Y ESTUDIOS BIOLÓGICOS

R. Gil-García,<sup>a</sup> S. Marcos-Gómez,<sup>a</sup> J. Barrera-García,<sup>a</sup> I. Herrán-Torres,<sup>a</sup> G. Madariaga,<sup>b</sup> K. G. Samper,<sup>c</sup> O. Palacios,<sup>c</sup> V. Gómez-Vallejo,<sup>d</sup> J. Llop Roig,<sup>d</sup> R. Alcaraz,<sup>e</sup> C. García-Girón,<sup>e</sup> L. Val-Sanz,<sup>e</sup> P. Muñiz,<sup>f</sup> J. García-Tojal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidad de Burgos, Pza. Misael Bañuelos s/n, 09001 Burgos. <sup>b</sup> Departamento de Física de la Materia Condensada, Universidad del País Vasco, Aptdo. 644, 48080 Bilbao. <sup>c</sup> Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, E-08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona. <sup>d</sup> CIC biomaGUNE, Paseo Miramon 182, Donostia-San Sebastián. <sup>e</sup> Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos, Avda. Islas Baleares 3, 09006 Burgos. <sup>f</sup> Departamento de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos, Universidad de Burgos, Pza. Misael Bañuelos s/n, 09001 Burgos.

La estabilidad y nuclearidad del sistema  $\text{Cu}^{\text{II}} / \text{HL}$  ( $\text{HL} = 2$ -piridinacetaldehído tiosemicarbazona) muestran dependencia respecto al coligando y a la acidez del medio. Así, en el caso de los haluros medios neutros o débilmente ácidos originan dímeros centrosimétricos  $[\{\text{CuLX}\}_2]$  ( $\text{X} = \text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ),<sup>1</sup> el nitrato conduce a redes 2D  $[\text{CuL}(\text{NO}_3)]_n$ , y el perclorato a dímeros centrosimétricos  $[\{\text{CuL}(\text{ClO}_4)\}_2]$  o a sistemas 1D  $[\{\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})\}[\text{CuL}(\text{ClO}_4)]_n \cdot (\text{ClO}_4)_n \cdot 2n\text{H}_2\text{O}$ . Sin embargo, medios ácidos ( $\text{pH} \approx 1$ ) suelen dar lugar a compuestos mononucleares con casi todos estos coligandos (1).<sup>2</sup> El uso de medios básicos provoca la desulfuración parcial del ligando o, en ciertas condiciones,<sup>3</sup> la formación de especies  $[\text{Cu}_2]$  (2) o de entidades que, de algún modo, las incorporan (como  $[\text{Cu}_2\text{L}_3]\text{X}$ ,  $\text{X} = \text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ) (3).

La presente comunicación muestra la síntesis y caracterización de derivados de estas familias no descritos hasta la fecha, así como algunas peculiaridades de su química. Se discute la interacción de entidades  $[\text{CuL}]^+$  con distintas biomoléculas. Asimismo, se han llevado a cabo experimentos preliminares para obtener complejos marcados con isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{64}\text{Cu}$ . Finalmente, se evalúan la citotoxicidad (ensayo MTT), los niveles de estrés oxidativo (actividad de la superóxido dismutasa, SOD) y el daño a proteínas (cuantificando los niveles de grupos carbonilo, GC) en células de adenocarcinoma de colon HT29 y SW480 y se comparan los resultados con derivados  $[\text{CuL}']^+$  ( $\text{HL}' = 2$ -piridinacetaldehído N4-metiltiosemicarbazona), tiosemicarbazonas libres y  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ .



**Agradecimientos:** Este trabajo se ha realizado gracias a la financiación de los proyectos del Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2016-75023-C2-1-P, CTQ2015-70371-REDT), Junta de Castilla y León y FEDER (BU076U16) y Gerencia Regional de Salud, Junta de Castilla y León (GRS 1023/A/14).

<sup>1</sup> Gómez-Saiz P., García-Tojal J., Maestro M.A., Mahía J., Arnáiz F.J., Lezama L., Rojo T., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2639.

<sup>2</sup> García-Tojal J., Lezama L., Pizarro J.L., Insausti M., Arriortua M.I., Rojo T., *Polyhedron*, **1999**, *18*, 3703.

<sup>3</sup> Gil-García R., Fraile R., Donnadiou B., Madariaga G., Januskaitis V., Rovira J., González L., Borrás J., Arnáiz F.J., García-Tojal J., *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 3568.

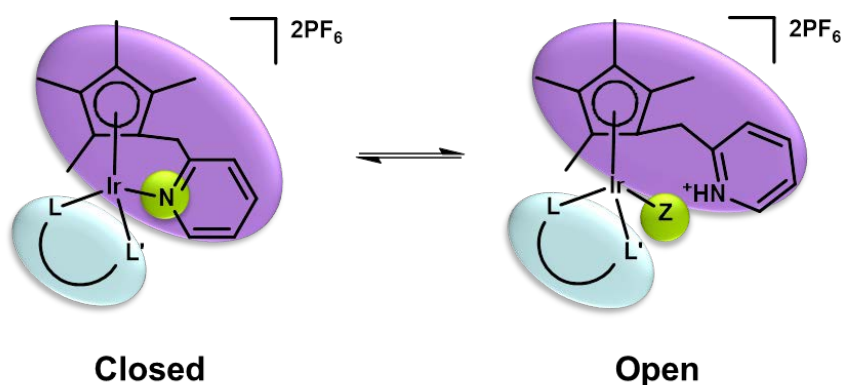


**ACTIVATABLE TETHERED IRIIDIUM ORGANOMETALLIC COMPLEXES****A. C. Carrasco, A. M. Pizarro***IMDEA Nanociencia, C/Faraday 9, Campus de Cantoblanco, 28049, Madrid*

Novel metal-based anticancer drugs may be able to expand the range of treatable cancers. Iridium seems to be an excellent contender, especially since octahedral low-spin  $d^6$  metals are usually believed to be inert. Organoiridium half-sandwich complexes are emerging as candidates with potential medical applications and have been recently reviewed.<sup>1</sup> Varying the substituents in the cyclopentadienyl (Cp) ring, chelating, and monodentate ligands, can change dramatically the reactivity and thus the cytotoxic effect of Cp complexes of iridium(III).

We have designed tethered Ir(III) complexes bearing a Cp hemilabile ligand that can buckle and unbuckle by one of the octahedral positions around the metal, thus controlling its activation status. In addition, the activation process is dependent on proton concentration, feature highly desirable in antitumour therapies.<sup>2</sup>

We have previously proved reversible pH-responsiveness in Ru arene tethered complexes,<sup>3</sup> yet the pH of activation is too low (pH 2) to be viable in the context of the tumour microenvironment. We have synthesised a family of Ir(III) complexes whose activation - by dissociation of Ir-N<sub>tether</sub> bond - appears promising. It takes place in aqueous media under acidic conditions at pH 4, affording the corresponding open-tether complex. Our work shows a reversible activation system, making our iridium complexes promising candidates for switchable pH-activatable drugs in cancer research.



<sup>1</sup> Liu Z., Sadler P. J., *Accounts of Chemical Research*, **2014**, 47, 1174.

<sup>2</sup> Vander Heiden M. G., Cantley L. C., Thompson C. B., *Science*, **2009**, 324, 1029.

<sup>3</sup> Martínez-Peña F., Pizarro A. M., *Submitted*.

## SYNTHESIS AND CYTOTOXICITY STUDIES OF NOVEL Pt(II) AND Pt(IV) COMPOUNDS AS POTENTIAL ANTICANCER DRUGS

J. Leal<sup>a</sup>, M. C. Carrión<sup>a, b</sup>, F. A. Jalón<sup>a</sup>, B. García<sup>c</sup>, N. Busto<sup>c</sup>, D. M. Fernández-Aroca<sup>d</sup>, R. Sánchez-Prieto<sup>b, d</sup> and B. R. Manzano<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> U. de Castilla-La Mancha. Dpto. de Química Inorgánica, Orgánica y Bioquímica, Facultad de Ciencias y Tecnologías Químicas-IRICA, Avda. C. J. Cela, 10, 13071 Ciudad Real, Spain. <sup>b</sup> Fundación PCTCLM, Bulevar Río Alberche s/n, 45007 Toledo, Spain. <sup>c</sup> Dpto. de Química, U. de Burgos, Plaza Misael Bañuelos s.n., 09001 Burgos, Spain. <sup>d</sup> Laboratorio de Oncología, Unidad de Medicina Molecular, PCYTCLM/Centro Regional de Investigaciones Biomédicas Universidad de Castilla-La Mancha. Unidad Asociada de Biomedicina CSIC-UCLM, 02006, Albacete, Spain.

Platinum (II) coordination compounds have been widely used in chemotherapy for cancer treatment due to their cytotoxic properties. The most notable examples are cisplatin, carboplatin and oxaliplatin, which have been used for the treatment of many cancer types for almost 40 years<sup>1</sup>. However, these usually lead to undesirable side effects because of their poor selectivity towards tumour cells. Properties of coordination compounds of Pt(IV) help to overcome this problem. These compounds act as a pro-drug, being reduced inside the cell to their Pt (II) analog, decreasing side effects.

In our group, several novel platinum (II) and platinum (IV) complexes have been synthesized with pyridin-benzimidazole ligands (Fig.1). In order to force the cis configuration in the complexes, N,N-chelating ligands have been used. Substituents have been added in order to tune their cytotoxic properties and solubility.

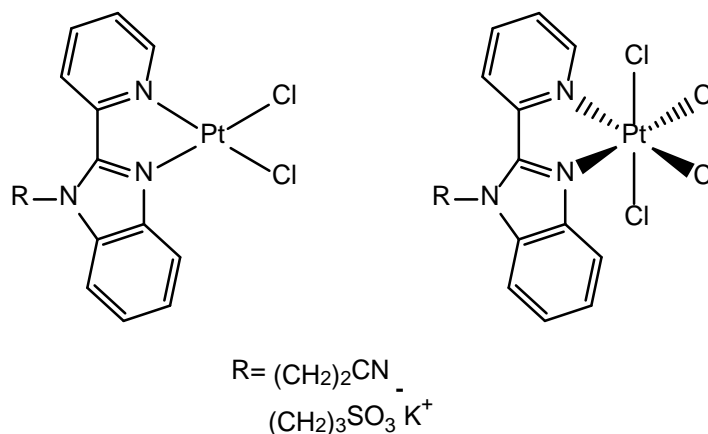


Fig.1: Structures of synthesized compounds

Cytotoxic activities of these compounds have been studied in order to measure their ability as anticancer drugs. Cell lines of different tissues have been used like IMR90 and A549 (Lung), HeLa (Uterus), MCF7 (Breast) and HCT116 (Colon). Their interaction with DNA has also been studied to figure out their target.

Acknowledgements: This work was supported by MINECO of Spain CTQ2014-58812-C2-1-R and CTQ2014-58812-C2-2-R, FEDER Funds, "la Caixa" Foundation OSLC-2012-007, Junta de Castilla y León BU042U16, FEDER Funds and by the "ayudas a grupos" of the UCLM. JL thanks the concession of a fellowship in the "Programa propio" of the UCLM (Resolution on 31/07/2014).

<sup>1</sup> L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer*, **2007**, 7, 573-584.

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN MODELO ESTRUCTURAL DE LA GALACTOSA OXIDASA

R. Carballido, M. I. Fernández-García, E. Gómez-Fórneas, M. Maneiro y L. Rodríguez-Silva

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Lugo 27002, España.

La galactosa oxidasa (GAO) es una metaloenzima de secreción fúngica mononuclear de Cu(II) que cataliza la oxidación de una amplia gama de alcoholes primarios para dar como producto el aldehído correspondiente, acompañado con la reducción de dióxígeno a peróxido de hidrógeno. El sitio activo de la enzima contiene un ión Cu(II) unido a dos átomos de O<sub>tirosinato</sub>, dos átomos de N<sub>histidínico</sub> y un ligando exógeno (agua o acetato) formando una geometría de coordinación alrededor del Cu(II) de pirámide de base cuadrada. El ligando tiroxina (protonado) en la posición axial, así como el radical fenoxilo proveniente del grupo tiroxilo en la posición ecuatorial, constituyen los factores determinantes del mecanismo catalítico de la enzima (Figura 1(b)).<sup>1</sup>

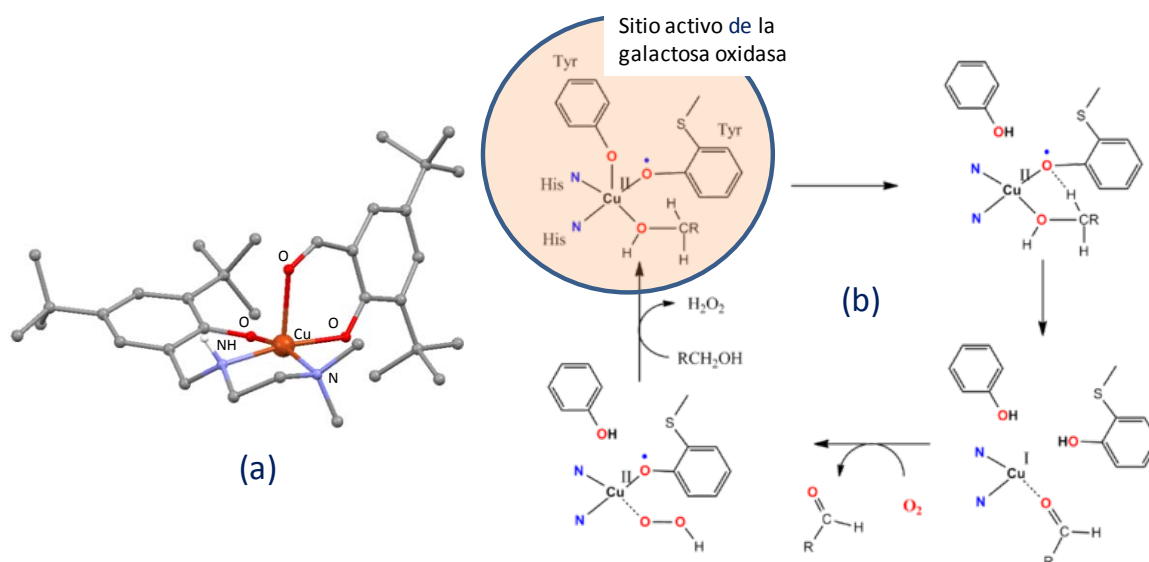


Figura 1 (a) Complejo [Cu<sup>II</sup>(aldehído)(diaminofenolato)] como modelo estructural de la (GAO)  
(b) Mecanismo catalítico propuesto para la galactosa oxidasa

En este trabajo, presentamos la síntesis y caracterización de un nuevo complejo mononuclear de cobre(II) empleando un ligando tetradentado N<sub>2</sub>,O<sub>2</sub>-dador H<sub>2</sub>L con el objetivo de biomimetizar el sitio activo de la GAO(Figura 1(a)). Mediante un proceso electroquímico, obtenemos un complejo, cuyos datos de difracción de rayos X, analíticos y espectroscópicos son concordantes con una especie química del tipo, [Cu<sup>II</sup>(aldehído)(diaminofenolato)] en el que el ión Cu<sup>II</sup> está coordinado a los fragmentos que se obtienen como resultado de la ruptura electrolítica del ligando tetradentado H<sub>2</sub>L. Los resultados obtenidos sugieren una estructura que puede ser comparada con la GAO.

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (GRC2014/025) y Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71470-REDT; Red H<sub>2</sub>BioCatO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup> R. Faustino Brissos, S. García, A. Presa, P. Gamez; *Comments on Inorganic Chemistry*, **2011**; 32:5-6, 219-245

## ASPECTOS EVOLUTIVOS DE LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA: UNA PROVOCATIVA PERSPECTIVA

A. Domínguez,<sup>a</sup> M.E. García,<sup>a</sup> J.M. González,<sup>a</sup> A. Castiñeiras,<sup>b</sup> J. Niclós<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 Granada. <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

La Química bioinorgánica nació a mediados del pasado siglo por la utilidad de metodologías propias de la Química inorgánica para el conocimiento de sistemas biológicos (y por la captación de recursos, asociados a lo *bio*). La vida se estructuró, hace casi cuatro *eones*, en un ambiente anaeróbico. Desde entonces, la evolución nos exige reproducirnos y adaptarnos, en el marco propio de los sistemas biológicos (ambientes siempre reductores, condicionados por la compartimentación de membranas biológicas).

Los *cambios climáticos* no son sólo cosas del presente, como muchos pretenden subrayar. La mayor catástrofe (eso sí, cien por cien natural) fue el *invento de la clorofila*, cuyo verde color es tenido como emblemático por ámbitos ecologistas. La creciente presencia de dioxígeno, desde una atmósfera *primaveral* hasta los niveles actuales, causó la desaparición de una ingente cantidad y diversidad de seres anaeróbicos estrictos, dando paso a no-estrictos y..., con el tiempo, a seres capaces de respirar, co-existiendo con un mundo vegetal (fuente de O<sub>2</sub>) y protegidos de radiación solar por la ozonósfera. También se sucedieron profundos cambios químicos, que alteraron la biodisponibilidad de elementos esenciales.

Un intento de racionalizar *lo bioinorgánico*, desde el axioma de que, en química, simpatías, antipatías e indiferencias son siempre recíprocas, sumado a la aplicación de las ideas de Pearson (ácidos y bases, duros, blandos o intermedios) puede parecer abocado a más estrepitoso fracaso. Pero la *enseñanza* de la Química bioinorgánica (la mejor forma de aprender de ella) revela cómo el uso de dadores apropiados permitieron a los sistemas biológicos usar, entre otros, los pares redox Fe<sup>II</sup>/Fe<sup>III</sup> o Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>II</sup> (estabilizando estados de oxidación inferiores) hasta lograr el transporte de electrones por donde no existen *hilos de la luz*. Otros sistemas (p. ej. proteínas Fe-S o dedos de cinc<sup>1</sup>) no pueden racionalizarse en base a los criterios de Pearson. ¡Sorprende *matrimonio contra-natura* el de los dedos de cinc!, asociando Zn<sup>II</sup> (ácido intermedio) a S-tiolato de cisteínas (base blanda). No menos interesante resulta que la expresión genética haya implicado, desde el principio, al Zn<sup>II</sup> (carente de conflictos redox) previendo el *invento de la clorofila*. ¡Que lista la vida!

Conclusión (provisional): Somos el presente, consecuencia del pasado, preludio del futuro. Somos un punto de la evolución, espero que un punto y seguido. Cuidemos el medio ambiente, del que formamos parte, pero asumamos que la evolución está condicionada a muchas más influencias que a las nuestras.

*Agradecimientos:* A cuantos docentes de Química Bioinorgánica la miran con ojos críticos. Red de Excelencia MetalBio, CTQ15-71211-REDT (<http://metalbio.org/index.php/es/>).

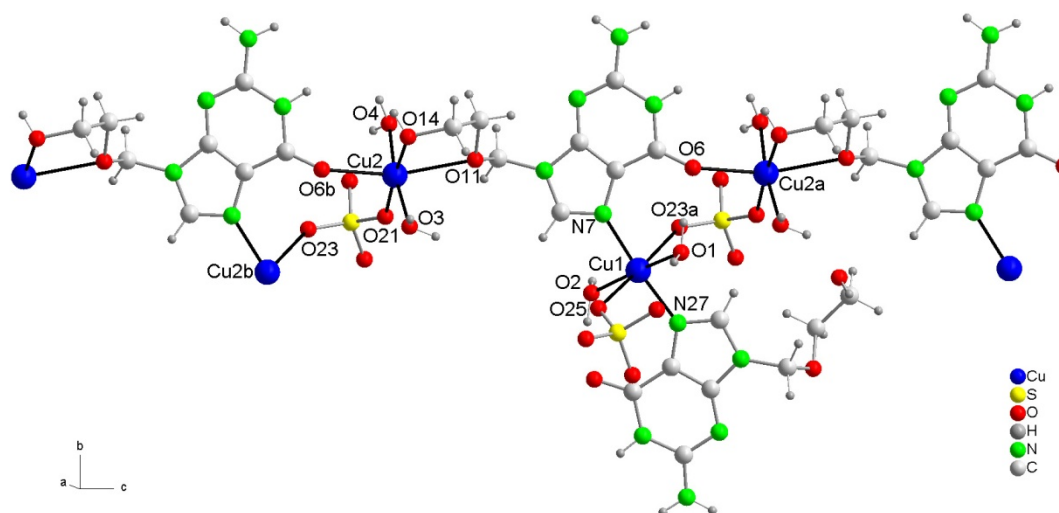
<sup>1</sup> Kaim W., Schwederski B., Klein A., *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the chemistry of Life*, 2nd edition, Wiley, London, 2013.

## MODO MULTIFUNCIONAL (TETRADENTADO, PUENTE Y QUELANTE) DE ACICLOVIR EN UN POLIMERO DE COORDINACION DE COBRE(II)

I. Pérez,<sup>a</sup> A. Domínguez,<sup>a</sup> D. Choquesillo,<sup>b</sup> J.M. González,<sup>a</sup> A. Castiñeiras,<sup>c</sup> M.E. García,<sup>a</sup> J. Niclós<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 Granada. <sup>b</sup> Laboratorio de estudios cristalográficos, IACT-CSIC-UGR, Avda. de las Palmeras, 4, 18100 Armilla (Granada). <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

En un intento de aislar un complejo ternario Cu(II)-dienol-acv (dienol = dietilen glicol, acv = aciclovir), por reacción de cantidades equimolares de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, dienol y acv en MeOH:DMF (40:15) se obtuvo una disolución verde manzana, donde, tras repetidas filtraciones de un precipitado muy fino y por difusión de éter, cristalizó el compuesto de fórmula {[Cu<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)(μ<sub>2</sub>-SO<sub>4</sub>)(N7-acv)(μ<sub>3</sub>-N7,O6,O(e),O(ol)-acv)(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·MeOH·H<sub>2</sub>O}<sub>n</sub>.



La estructura, cuyos datos se tomaron a 100(2) K, se resolvió en el grupo espacial  $P2_1$  del sistema monoclínico, afinándose hasta un valor de  $R_1 = 0.048$ . El cristal lo constituyen, además de moléculas de disolvente (metanol y agua) en la proporción que refleja la fórmula del compuesto, cadenas poliméricas, que se extienden a lo largo del eje  $c$ . Contiene dos centros metálicos no equivalentes (Cu1 y Cu2), dos tipos de ligandos acv, uno N7-monodentado y otro multifuncional [ $\mu_3$ -puente (entre un centro Cu1 y dos centros Cu2), tetradentado y quelante –ver en parte superior de la figura] y dos tipos de ligandos sulfato, uno monodentado y otro puente entre dos centros (uno Cu1 y otro Cu2) además de cuatro ligandos agua (dos para cada tipo de centro metálico, actuando todos ellos como ligandos proximales; esto es, satisfaciendo dos de las cuatro posiciones de coordinación más próximas de Cu1 o de Cu2).

Dado que sólo los átomos N2-exocíclico y N3-heterocíclico (los potenciales dadores menos básicos) quedan al margen de la coordinación, el modo tetradentado, quelante y puente,  $\mu_3$ -N7,O6,O(e),O(ol)-acv, puede representar la máxima denticidad de acv, sin que de hecho existan precedentes estructurales para éste y otros nucleósidos derivados de purinas.

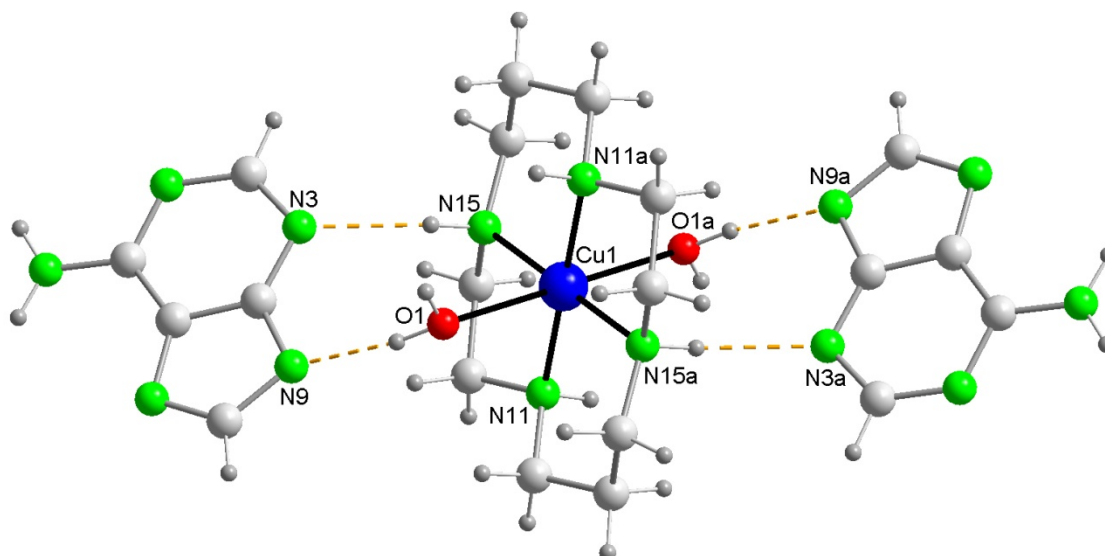
### Agradecimientos:

Red de Excelencia MetalBio, CTQ15-71211-REDT (<http://metalbio.org/index.php/es/>).

**TRANS-(DIAQUA)(CYCLAM)COBRE(II) BIS(ADENINATO): UN COMPLEJO DE ESFERA EXTERNA**I. Pérez,<sup>a</sup> A. Domínguez,<sup>a</sup> D. Choquesillo,<sup>b</sup> A. Matilla,<sup>a</sup> A. Castiñeiras,<sup>c</sup> J. Niclós<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18071 Granada. <sup>b</sup> Laboratorio de estudios cristalográficos, IACT-CSIC-UGR, Avda. de las Palmeras, 4, 18100 Armilla (Granada). <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela.

Por difusión en gel de agarosa entre disoluciones acuosas de nitrato de cobre(II) y de adeninato sódico, se aíslan cristales bien formados, de color púrpura, que responden a la fórmula *trans*-[Cu(cyclam)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ade)<sub>2</sub> (monoclínico, *P*2<sub>1</sub>/*c*, *R*<sub>1</sub> 0.028, 100 K). Se trata de un complejo de esfera externa, centrosimétrico, donde cada catión *trans*-[Cu(cyclam)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (con coordinación 4+2) se asocia a dos aniones adeninato(1-) (ade) por pares de enlaces de hidrógeno relacionados por simetría: (aqua)O1-H1...N9(ade) (2.757(2) Å, 172.7°) y (cyclam)N15-H...N3(ade) (2.945(2) Å, 158.3°):



Este comportamiento contrasta con las estructuras de complejos ternarios de cobre(II)-cyclen con adeninato, teofilinato o xantinato<sup>1</sup>. En [Cu(cyclen)(ade)]ClO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (PUNRAS en CSD) el ligando ade se reconoce con el macroquelato Cu(cyclen)<sup>2+</sup> por el enlace Cu-N7 (2.06 Å) y una muy débil interacción (cyclen)N-H...N3 (3.214 Å, 135.3°), que implica al átomo N3, el menos básico de adenina.

**Agradecimientos:**Red de Excelencia MetalBio, CTQ15-71211-REDT. (<http://metalbio.org/index.php/es/>)

<sup>1</sup> Shahidur M., Qun H., Kikucki T., Fujisawa I., Aoki K., *J. Mol. Struct.*, 2010, 966, 92.

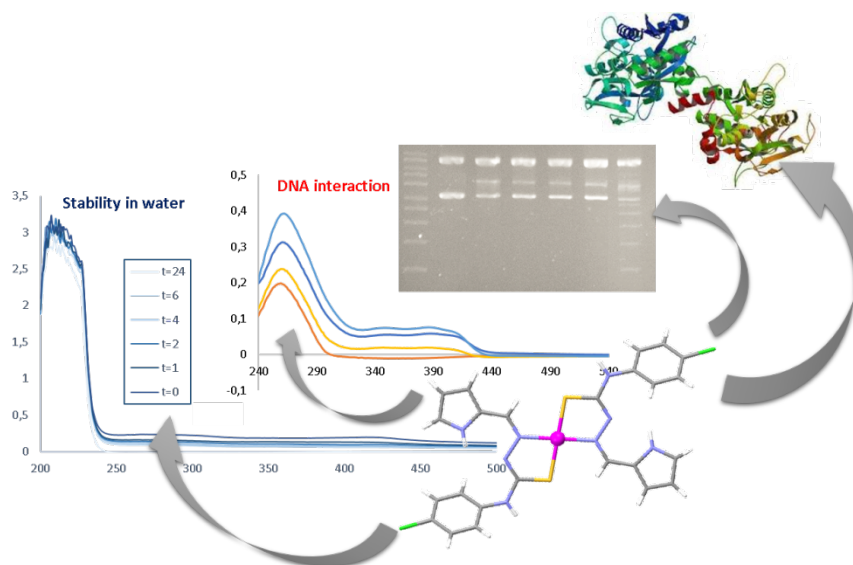
## NUEVOS TIOSEMICARBAZONATOS DE Pd(II) Y Pt(II) BIOACTIVOS. CITOTOXICIDAD, SELECTIVIDAD Y ESTUDIOS DE INTERACCIÓN CON ADN Y PROTEÍNAS

**A.I. Matesanz,<sup>a</sup> E. Jiménez-Faraco,<sup>a</sup> M.C. Ruiz,<sup>b</sup> I.E. León,<sup>b</sup> C. Navarro-Ranninger,<sup>a</sup> A. Gómez-Quiroga<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica (M-07), Facultad de Ciencias, c/ Francisco Tomás y Valiente 7, Universidad Autónoma de Madrid, 28049-Madrid, España. <sup>b</sup> CEQUINOR (CONICET), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, Argentina

El cisplatino es uno de los agentes antitumorales más activos y su citotoxicidad se relaciona principalmente con la formación de enlaces covalentes con el ADN. Sin embargo, su aplicación en medicina clínica está limitada debido a los efectos secundarios severos y a la resistencia adquirida o intrínseca de ciertos tumores. Este hecho ha estimulado el diseño y síntesis de nuevos compuestos metálicos que interactúen con dianas biológicas más específicas y en este sentido los derivados de tiosemicarbazona  $\alpha$ -N-heterocíclicas han emergido como unos de los más prometedores ya que se son inhibidores de la enzima Ribonucleótido Reductasa, implicada en la división celular.

Como parte de nuestra investigación sistemática en la síntesis, caracterización estructural y propiedades antitumorales de complejos metálicos con tiosemicarbazonas, se han preparado nuevos derivados de Pd(II) y Pt(II) conteniendo en su estructura un heterociclo pirrol y un grupo <sup>4</sup>N-*p*-clorofeniltiosemicarbazona.



La evaluación de su citotoxicidad, llevada a cabo en una serie de líneas tumorales y sanas, indica una alta selectividad. También se ha explorado su afinidad con macromoléculas y los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que estos compuestos interactúan de forma efectiva con los modelos ADN y proteínas seleccionadas.

**Agradecimientos.** Trabajo financiado por el MINECO (CTQ2015-68779R y CTQ2015-70371-REDT).

## COMPLEJOS NO CONVENCIONALES DE *trans*-Pt FUNCIONALIZADOS CON PÉPTIDOS RGD: REACTIVIDAD QUÍMICA Y ESTUDIOS DE CITOTOXICIDAD

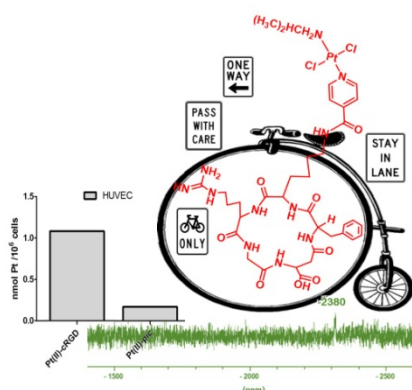
C. Navarro-Ranninger<sup>a</sup>, A. Álvarez Valdés<sup>a</sup>, M. A. Medrano<sup>a</sup>, M. Morais<sup>b</sup>, V. F. Ferreira<sup>b</sup>, J. D. G. Correia<sup>b</sup>, A. o Paulo<sup>b</sup>, I. Santos<sup>b</sup>, Á. Casini<sup>c</sup>, F. Mendes<sup>b\*</sup>, A. G. Quiroga<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Inorgánica, Universidad Autónoma de Madrid, ES-28049 Madrid, Spain.

<sup>b</sup>Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Estrada Nacional 10 (km 139,7), 2695-066 Bobadela LRS, Portugal. <sup>c</sup>School of Chemistry, Cardiff University, Park Place, Cardiff CF10 3AT, United Kingdom

Los serios efectos secundarios del cisplatino están parcialmente relacionados con su pobre selectividad frente a tumores primarios y por su acumulación en tejidos no tumorales. Por ello, en este trabajo se propone que la conjugación de un péptido cíclico cRGDfK (cRGD) a complejos de tipo *trans*-Pt(II) o *trans*-Pt(IV) a través de un ácido 4-picolínico como ligando no saliente, puede promover una actividad citotóxica más específica frente a células tumorales que sobreexpresan receptores  $\alpha_v\beta_3$ .

Para conseguir estos diseños, en esta comunicación se presentan los complejos bioconjugados **Pt(II)-cRGD** and **Pt(IV)-cRGD**, utilizando como precursores los complejos *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(ácido 4-picolínico)(isopropilamina)] y *trans*-[PtCl<sub>4</sub>(ácido 4-picolínico)(isopropilamina)] cuya previa activación del grupo ácido permitió la unión con péptidos cRGDfK. El estudio de la viabilidad y distribución celular del complejo **Pt(II)-cRGD** en varias células con diferentes niveles de expresión de  $\alpha_v\beta_3$ -integrinas mostró que con bajos niveles de expresión de integrinas  $\alpha_v\beta_3$ , el complejo **Pt(II)-cRGD** no era citotóxico, pero si mostró citotoxicidad frente a la línea celular HUVEC que tiene los mayores niveles. También, se muestran y discuten los resultados de distribución del fármaco en estas células y en otras líneas cancerígenas<sup>1</sup>.



**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido realizado con el apoyo de los proyectos de investigación concedidos por MINECO: SAF-2012-34424 and CTQ-2015-68779-R y la Acción Integrada Hispano Portuguesa PRI-AIBPT-2011-0980

<sup>1</sup> Medrano, M. A., Morais, M., Ferreira, V. F. C., Correia, J. D. G., Paulo, A., Santos, I., Navarro-Ranninger, C., Valdés, A. A., Casini, A., Mendes, F., Quiroga, A. G., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 12, 1835.



## OPTIMIZACIÓN SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE $\text{Co}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$ PARA HIPERTERMIA MAGNÉTICA

**I. Galarreta,<sup>a</sup>, M. Insausti,<sup>a,b</sup> I. Gil de Muro,<sup>a,b</sup> L. Lezama,<sup>a,b</sup> I. Ruiz de Larramendi<sup>a</sup>.**

<sup>a</sup> Dpto. Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Leioa, Universidad del País Vasco, UPV/EHU. <sup>b</sup> BCMaterials. Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Derio, E-48160.

La aplicación de nanopartículas magnéticas en terapias basadas en hipertermia magnética localizada depende directamente de su tamaño, composición y biocompatibilidad. La terapia por hipertermia se basa en el hecho de que las células tumorales son más termosensibles que las células sanas, de manera que aumentando la temperatura hasta un valor determinado se podrían dañar selectivamente las células cancerosas<sup>1</sup>. Por lo tanto, parámetros como el tamaño y la composición de las nanopartículas están directamente relacionados con su rendimiento. Por un lado, deben de tener ligandos específicos para que puedan quedar retenidas en el área concreta de tratamiento y, al mismo tiempo, no ser detectadas por los macrófagos. Por otro lado, han de presentar el tamaño suficiente para poder generar el calor necesario en el área localizada y producir la necrosis manteniendo siempre su carácter superparamagnético. Ciertamente, la saturación magnética derivada de la composición del material será el principal responsable de la generación de calor en la hipertermia magnética, lo que define la posible eficacia de la técnica<sup>2</sup>. Es por ello que el principal objetivo de este trabajo se ha centrado en la optimización del proceso de síntesis de ferritas de cobalto para la obtención de nanomateriales con valores elevados de imanación de saturación a temperatura ambiente.

En este contexto, se han preparado ferritas de cobalto de fórmula  $\text{Co}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$  mediante la descomposición térmica de acetilacetato de hierro(III) y cobalto(II), utilizando síntesis sucesivas sobre núcleos previamente formados en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, en presencia de ácido oleico, oleilamina y 1,2 – hexadecanodiol (HDD).<sup>3-4</sup> Se ha variado el tiempo de reacción (0.5 – 2 h) con el objetivo de estudiar sus propiedades magnéticas y relacionarlas con sus características físico-químicas. Las nanopartículas obtenidas han sido caracterizadas mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), difracción de rayos X (DRX), microscopía electrónica de transmisión (TEM), termogravimetría (TG), y magnetometría, tanto en un equipo de muestra vibrante (VSM) como en un magnetómetro basado en un detector superconductor (SQUID).

Las nanopartículas obtenidas han mostrado cambios de tamaño y morfología en función del tiempo de reacción, pasando de cuboctaédricas a cúbicas y adoptando tamaños comprendidos entre 6 y 11 nm. Se ha observado que, además de cambiar la morfología de las muestras, con el tiempo de reacción el porcentaje de cobalto incorporado en las mismas también es diferente, hecho que influye en sus propiedades magnéticas. Los porcentajes de materia orgánica en las muestras se han determinado mediante análisis termogravimétrico (26 – 44 %), lo que ha permitido calcular los valores de saturación magnética reales de los núcleos. Así, se han registrado valores de imanación que varían entre 65.6 y 82.3  $\text{emu}\cdot\text{g}^{-1}$ , dependiendo de su tamaño y composición. Las nanopartículas de mayor tamaño (8 nm), presentan un mayor contenido en cobalto (4 – 5 %) y una alta saturación magnética (78.4 – 82.3  $\text{emu/g}$ ), mientras que las nanopartículas de menor tamaño (6nm) y menor contenido en cobalto (3 %) han mostrado valores más bajos de saturación magnética (<70  $\text{emu/g}$ ).

<sup>1</sup> Marszall, M. P. *Pharm. Res.*, **2001**, 28 (3), 1173 – 1184.

<sup>2</sup> Lartigue, L. et al, *J. of Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10459 - 10472.

<sup>3</sup> Castellanos-Rubio, I. et al, *Nanoscale*, **2014**, 6(13), 7542

<sup>4</sup> Lasheras X. et al., *J. Phys. Chem. C*, **2016**, 120, 3492.

## UNCONVENTIONAL MODES OF PHOTOACTIVATION FOR ANTICANCER METAL-BASED PRODRUGS

S. Alonso-de Castro,<sup>a</sup> L. Salassa<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> CIC biomaGUNE, Paseo de Miramón 182, Donostia-San Sebastián, 20014 (Spain)

<sup>b</sup> Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, 48011 (Spain)

<sup>c</sup> Donostia International Physics Center (DIPC), P.K. 1072, Manuel Lardizabal Ibilbidea 4, Donostia-San Sebastián, 20018 (Spain)

In the last few years, photoactivatable transition metal complexes have been studied intensively as alternative photodynamic therapy (PDT) prodrugs.<sup>1</sup> Metals play a key role in medicine and the uniquely rich photochemistry of transition metal complexes can be tailored to promote novel light-induced anticancer mechanisms of action.

Nevertheless, this class of compounds generally displays poor absorption properties in the therapeutic window ( $\lambda > 600$  nm) of the visible spectrum, posing a fundamental limitation for further advancing their use towards preclinical and clinical stages.

In this contribution I will discuss how my group is addressing such issue by developing new photochemistry approaches based on upconverting nanomaterials<sup>2</sup> and bioorthogonal photocatalysis.

*This work was supported by MINECO (projects CTQ2016-80844-R and BES-2013-065642)*

---

<sup>1</sup> Schatzschneider U., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 10, 1451.

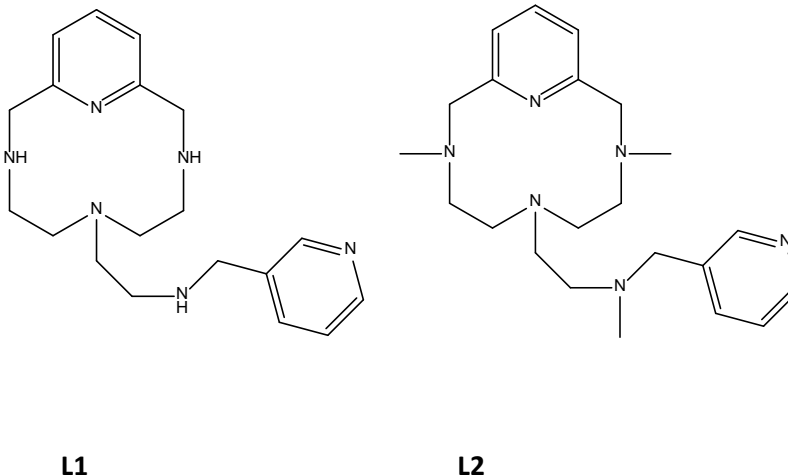
<sup>2</sup> a) Ruggiero E., Habtemariam A., Yate L., Mareque-Rivas J. C., Salassa L., *Chem. Commun.*, **2014**, **50**, 1715; b) Ruggiero E., Hernández-Gil J., Mareque-Rivas J. C., Salassa L., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 2091; c) Ruggiero E., Garino C., Mareque-Rivas J. C., Habtemariam A., Salassa L., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 2801.

## EFFECTO DE LA METILACIÓN SOBRE LA CINÉTICA DE FORMACIÓN DE UN COMPLEJO MACROCÍCLICO

A. Liberato,<sup>a</sup> M. A. Máñez,<sup>a</sup> B. Verdejo,<sup>b</sup> E. García-España,<sup>b</sup> M. G. Basallote<sup>a</sup> y M. J. Fernández-Trujillo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Polígono Río San Pedro, s/n, Puerto Real, 11510. <sup>b</sup> Instituto de Ciencia Molecular, Departamentos de Química Inorgánica y Orgánica, Universidad de Valencia, C/Catedrático José Beltrán 2, 46980, Paterna, Valencia

Los ligandos escorpiandos contienen un núcleo macrocíclico unido a una cadena lateral que dispone de al menos de un átomo donador adicional. Existen escorpiandos que presentan una actividad antiparasitaria, y sus complejos metálicos pueden tener actividad SOD. La actividad biológica de estos compuestos puede estar relacionada con los procesos que implican reorganizaciones estructurales en estos ligandos, por lo que resultan de gran ayuda los estudios cinético-mecanísticos. En esta comunicación se estudia el efecto de la incorporación de grupos metilos en los grupos NH del ligando L1, estudiado previamente.<sup>1</sup> El resultado es el ligando L2, para el que se ha estudiado la estabilidad y la cinética de los procesos de formación y descomposición de complejos con Cu<sup>2+</sup>, prestando atención a cómo afectan los metilos a los movimientos y reorganizaciones moleculares. Los resultados cinéticos se discuten en base a la actividad biológica de estos complejos con respecto a los análogos con ligando no metilado.



*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Proyecto CTQ2015-65707-C2-2-P, *Consolider-Ingenio 2010 (CSD2010-00065)*.

<sup>1</sup> Verdejo et al., *Inorganic Chemistry*, **2007**, *46*, 5707-19

## DIHELICATOS Y HELICATOS CLÚSTER: ESTUDIO COMPARATIVO DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL

A. M. González-Noya,<sup>a</sup> R. Carballido,<sup>b</sup> S. Fernández-Fariña,<sup>a</sup> M. J. Romero,<sup>a</sup> L. Rodríguez-Silva<sup>b</sup> y M. A. Mendiola<sup>c</sup>

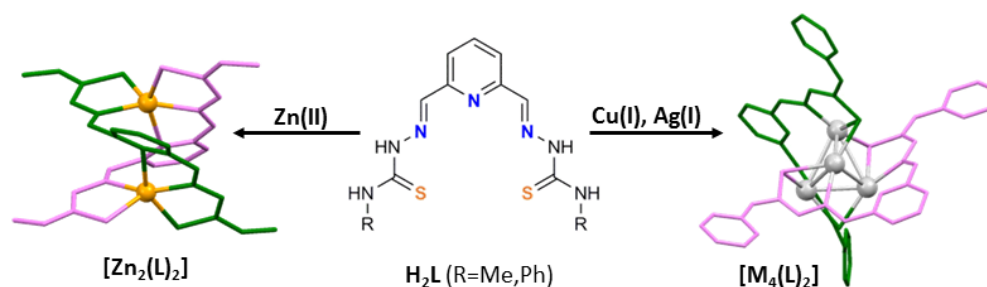
<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España (ana.gonzalez.noya@usc.es).

<sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, 27002, Lugo, España. <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Universidad Autónoma de Madrid, C/Francisco Tomás y Valiente 7, Madrid, España.

Los helicatos son compuestos quirales constituidos por ligandos orgánicos que se enrollan helicoidalmente alrededor de dos o más centros metálicos. Su novedad estructural ha inspirado a muchos grupos de investigación para estudiar su aplicabilidad en diferentes campos, entre los que se incluye la química médica.<sup>1</sup>

Nuestro grupo de investigación ha sido pionero en el desarrollo de una ruta sintética eficiente para la preparación de bishelicatos neutros de Zn(II), Cu(I) y Ag(I) a partir de ligandos tiosemicarbazona utilizando un método electroquímico.<sup>2</sup>

En este trabajo, se presentan los compuestos dihelicatos de Zn(II) y helicatos clúster tetranucleares de Cu(I) y Ag(I) derivados de dos ligandos bistiosemicarbazona pentadentados H<sub>2</sub>L obtenidos con esta metodología (Esquema 1).



Esquema 1. Estructuras de los dihelicatos de Zn(II) y de los helicatos clúster tetranucleares de Cu(I) y Ag(I) derivados de los ligandos bistiosemicarbazona H<sub>2</sub>L metil- y fenil- sustituidos.

Con el objetivo de estudiar la potencial aplicabilidad de estos compuestos como agentes antitumorales, se han realizado ensayos de citotoxicidad frente a las líneas celulares tumorales A2780 (células de carcinoma de ovario humano), MCF-7 (células de carcinoma de mama humano) y NCI-H460 (células de carcinoma de pulmón humano) mediante el ensayo de MTT.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen el apoyo económico para la realización de la investigación por parte de la Xunta de Galicia (EM2014/018, GRC2014/025, R2014/004) y del Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71211-REDT MetalBIO y CTQ2015-70371-REDT MetDrugs).

<sup>1</sup> Faulkner A. D., Kaner R. A., Abdallah Q. M. A., Clarkson G., Fox D. J., Gurnani P., Howson S. E., Phillips R. M., Roper D. I., Simpson D. H., Scott P., *Nature Chem.* **2014**, *6*, 797.

<sup>2</sup> Bermejo M. R., González-Noya A. M., Pedrido R. M., Romero M. J., Vázquez M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4182.

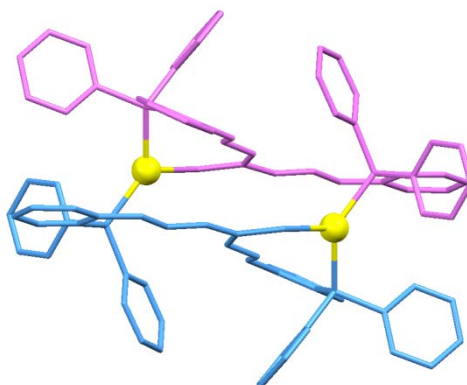
## ESTUDIO DE UN MESOCATO FOSFINO-TIOCARBOHIDRAZONA DE ORO(I) Y SU INTERACCIÓN CON BIOMOLÉCULAS

S. Fernández-Fariña,<sup>a</sup> M. J. Romero,<sup>a</sup> L. M. González-Barcia,<sup>a</sup> M. I. Fernández-García,<sup>b</sup> E. López-Torres<sup>c</sup> y A. M. González-Noya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España (sandra.fernandez.farina@usc.es). <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, 27002, Lugo, España. <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Universidad Autónoma de Madrid, C/Francisco Tomás y Valiente 7, Madrid, España.

Los helicatos y mesocatos son compuestos metalosupramoleculares de gran importancia debido a sus características estructurales únicas y a sus aplicaciones en diversas áreas tales como la química medicinal entre otras.<sup>1</sup> En particular, en la última década se han realizado diversos estudios sobre la actividad antitumoral de complejos de oro derivados de ligandos con grupos tiolato y/o fosfino.<sup>2</sup> Por otro lado, la química de coordinación de las tiocarbohidrazonas ha despertado gran interés no sólo por su versatilidad como ligandos, sino también por su potencial aplicación en el campo de la biomedicina.<sup>3</sup>

En este trabajo se describe la síntesis y caracterización de un mesocato dinuclear dicatiónico de oro(I) derivado de un ligando fosfino-tiocarbohidrazona H<sub>2</sub>L. La estructura molecular del mesocato [Au<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>L)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> ha sido determinada por difracción de rayos X de monocristal (Figura 1). Con el objetivo de determinar su potencial aplicación a nivel biológico, se han realizado estudios preliminares de su interacción con ADN molecular y otras biomoléculas mediante espectroscopia de absorción UV-vis, dicroísmo circular y RMN.



**Figura 1.** Estructura cristalina del mesocato dinuclear [Au<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>L)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>.

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (EM2014/018, GRC2014/025 y R2014/004) y MINECO (CTQ2015-71211-REDT MetalBIO y CTQ2015-70371-REDT MetDrugs).

<sup>1</sup> Kaner R. A., Allison S. J., Faulkner A. D., Philips R. M., Roper D. I., Shepherd S. L., Simpson D. H., Waterfield N. R., Scott P., *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 951.

<sup>2</sup> Zou T., Lum C. T., Lok C. N., Zhang J. J., Che C. M., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 8786.

<sup>3</sup> Gangarapu K., Manda S., Jallapally A., Thota S., Karki S. S., Balzarini J., De Clercq E., Tokuda H., *Med. Chem. Res.*, **2014**, 23, 1046.

## ACTIVIDAD CATALASA Y ANTITUMORAL DE UN COMPLEJO DINUCLEAR DE COBRE-CARBAMATO HIDROXILADO

M. R. Bermejo,<sup>a</sup> R. Carballido,<sup>b</sup> S. Fernández-Fariña,<sup>a</sup> L. M. González-Barcia<sup>a</sup> y R. Pedrido<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España (manuel.bermejo@usc.es).

<sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, 27002, Lugo, España.

El desarrollo de sistemas biomiméticos de las proteínas de cobre que se enlazan al oxígeno o promueven procesos de oxidación ha dado lugar a numerosos complejos sintéticos que sin duda han contribuido a conocer mejor el funcionamiento de las metaloproteínas naturales de cobre.<sup>1,2</sup> La mayoría de los estudios biomiméticos realizados sobre estas metaloenzimas están inspirados en la unidad dicobre presente en la hemocianina, la tirosinasa y la catecol oxidasa.

En esta comunicación se presenta un nuevo complejo  $[Cu_2(L')(OH)]$  (Figura 1) derivado de un ligando carbamato  $H_2L$  utilizando un procedimiento electroquímico. El complejo es un compuesto de cobre(II) en el que el ligando original  $H_2L$  ha experimentado un proceso de hidroxilación en el átomo de carbono central del espaciador de benceno, dando lugar a un nuevo ligando hidroxilado  $H_3L'$ .

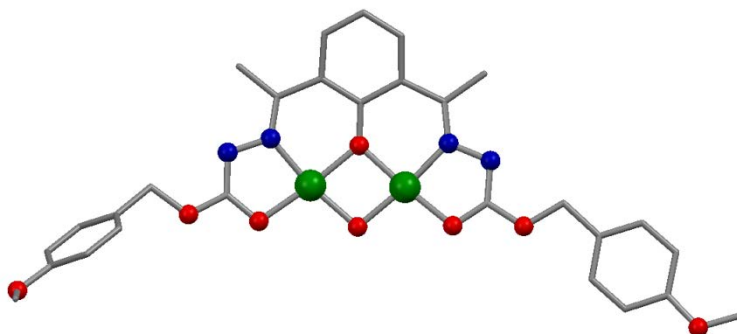


Figura 1. Estructura molecular del complejo  $[Cu_2(L')(OH)]$ .

Los estudios preliminares de la actividad catalasa de este complejo de cobre(II) muestran que el compuesto presenta una importante actividad catalítica en la reacción de desproporción del peróxido de hidrógeno, lo que lo convierte en un candidato idóneo para llevar a cabo estudios más específicos y evaluar su interés a nivel industrial.

Por otro lado, se ha evaluado la citotoxicidad de este compuesto en las líneas celulares tumorales A2780 (células de carcinoma de ovario humano), MCF-7 (células de carcinoma de mama humano) y NCI-H460 (células de carcinoma de pulmón humano) mediante el ensayo de MTT.

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (GRC2014/025, EM2014/018 y R2014/004) y MINECO (CTQ2015-71470-REDT H2BioCatO2, CTQ2015-71211-REDT MetalBIO y CTQ2015-70371-REDT MetDrugs).

<sup>1</sup> Serrano-Plana J., García-Bosch I., Company A., Costas M., *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 2397.

<sup>2</sup> Martínez-Calvo M., Vázquez López M., Pedrido R., González-Noya A. M., Bermejo M. R., Monzani E., Casella L., Sorace L., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14175.

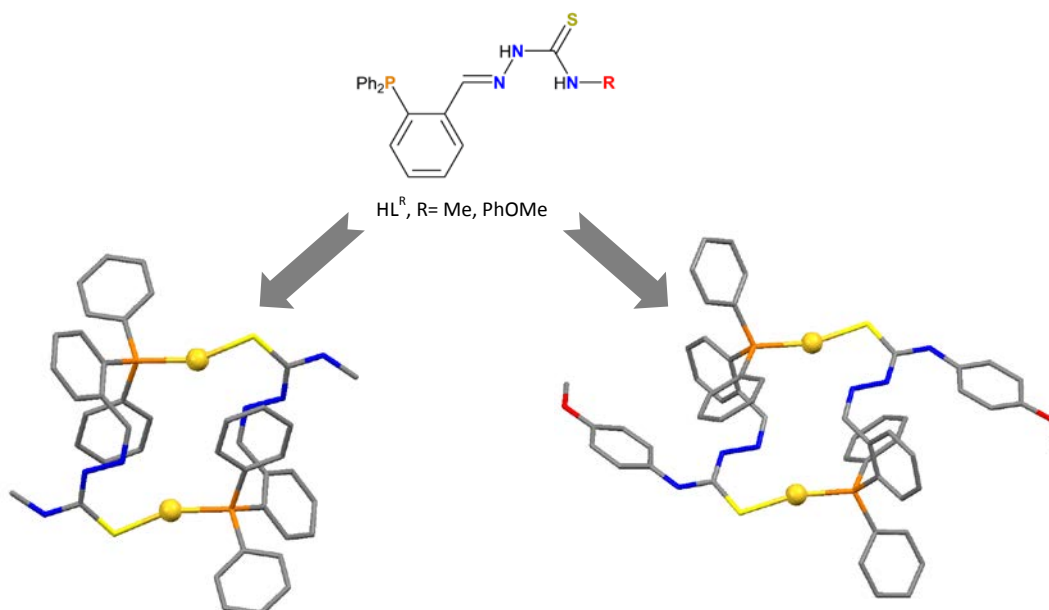
## FOSFINO-TIOSEMICARBAZONAS DE ORO CON POTENCIALES APLICACIONES BIOLÓGICAS

**R. Pedrido,<sup>a</sup> L. M. González-Barcia,<sup>a</sup> M. R. Bermejo,<sup>a</sup> M. J. Romero,<sup>a</sup> G. Zaragoza<sup>b</sup> y M. Maneiro<sup>c</sup>**

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España (rosa.pedrido@usc.es). <sup>b</sup> Unidad de Difracción de Raios X, Edificio CACTUS, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Vida, 15782, Santiago de Compostela, España. <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, 27002, Lugo, España.

Las tiosemicarbazonas son compuestos orgánicos que han sido ampliamente estudiados por sus posibles aplicaciones biológicas, destacando su actividad antitumoral.<sup>1</sup> El interés por explorar sus propiedades farmacológicas dio lugar al estudio de un gran número de compuestos entre los que se encuentran sus complejos metálicos. En este contexto, existe un interés creciente en los complejos tiosemicarbazona de oro, ya que constituyen una clase de moléculas bioquímicamente activas.<sup>2</sup> En este trabajo, presentamos la síntesis de dos ligandos fosfino-tiosemicarbazona y sus correspondientes complejos de oro(I) obtenidos mediante síntesis electroquímica (Esquema 1).<sup>3</sup>

A fin de estudiar sus posibles aplicaciones a nivel biológico, se han realizado ensayos de citotoxicidad frente a la línea celular Hela 229 y se han iniciado estudios de biodistribución celular. Adicionalmente se han llevado a cabo estudios preliminares de interacción del complejo  $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{PhOMe}})_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  con ADN mediante dicroísmo circular.



Esquema 1. Ligandos fosfino-tiosemicarbazona (superior) y estructuras cristalinas de los complejos de oro  $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{Me}})_2]$  (izquierda) y  $[\text{Au}_2(\text{L}^{\text{PhOMe}})_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  (derecha).

*Agradecimientos:* Xunta de Galicia (EM2014/018, GRC2014/025, R2014/004) y MINECO (CTQ2015-70371-REDT MetDrugs y CTQ2015-71211-REDT MetalBIO).

<sup>1</sup> Hu K., Yang Z., Pan S., Xu H., Ren J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3453.

<sup>2</sup> Visbal R., Fernández-Moreira V., Marzo I., Laguna A., Gimeno M. C., *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 15026.

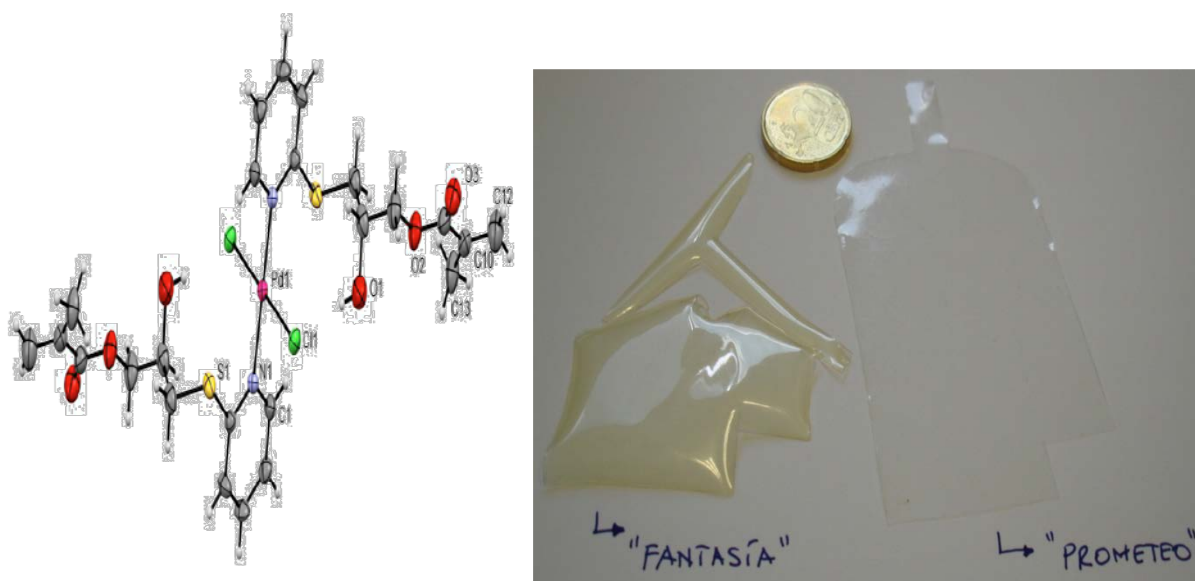
<sup>3</sup> González-Barcia L. M., Romero M. J., González Noya A. M., Bermejo M. R., Maneiro M., Zaragoza G., *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 7823.

## FILM-SHAPED INORGANIC-ORGANIC HYBRID POLYMERS WITH BIOLOGICAL PROPERTIES

E. Cerrada<sup>c</sup>, M. Laguna<sup>c</sup>, H. El Kaoutit<sup>b</sup>, S. Fernández<sup>a</sup>, L. Medinilla<sup>a</sup>, M. Trigo<sup>b</sup>, S. Vallejos<sup>b</sup>, F. García<sup>b</sup>, J.M. García<sup>b</sup> and A. Mendía<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Área de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, 09001 Burgos, Spain. <sup>b</sup>Departamento de Química, Área de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, 09001 Burgos, Spain. <sup>c</sup>Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, Universidad de Zaragoza-CSIC, 50009 Zaragoza, Spain.

One of our reach interest is related with the synthesis of water soluble thionate complexes of platinum(II) and palladium(II) with antitumoral properties, using PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) and DAPTA (3,7-diacetyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo- [3.3.1] nonane) as neutral ligands<sup>1,2</sup>. Also, we are interested in the properties of advanced film-shaped organic polymer biomaterials. Given the growing interest in the application of biomaterials bearing biologically active principles, both interests have been merged in the design and preparation of inorganic-organic hybrid film-shaped materials containing both chemically anchored and dispersed metal complexes with antitumor properties against a variety of human cancer cell lines. Both complexes and films interact with the Bovine Serum Albumin (BSA) protein<sup>3</sup>.



**Figure 1.** Inorganic-organic hybrid polymer materials *self-carriers* of cytotoxic metal complexes

*Acknowledgments.* Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2014-54137-R and CTQ2015-70371-REDT-Network of Excellence MetDrugs), Junta de Castilla y León (BU232U13), Junta de Castilla y León–FEDER (BU061U16) and Fondo Social Europeo-Programa Operativo de Empleo Juvenil-Consejería de Educación-Junta de Castilla y León.

<sup>1</sup> A. Mendía et al., *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 6635-6647 and references herein.

<sup>2</sup> A. Mendía et al., Patent, **2010**, ES2321785.

<sup>3</sup> J.M. García et al., *Sensors*, **2012**, 12, 2969 and references herein.

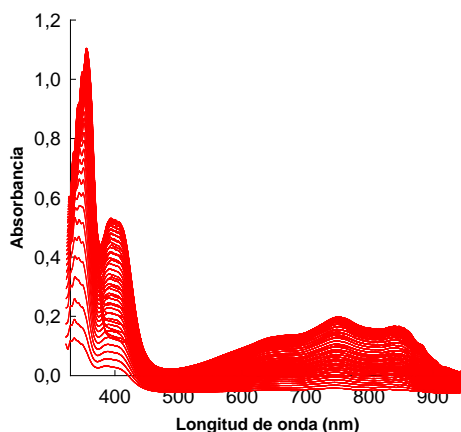
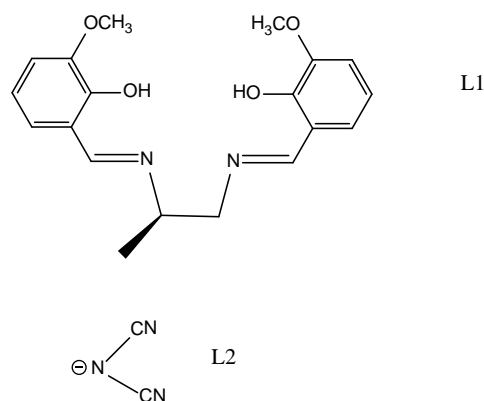
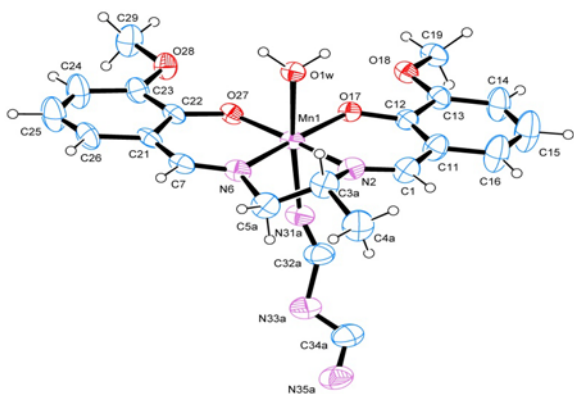


## EVALUACIÓN DE LA POTENCIAL ACTIVIDAD PEROXIDASA DE UN COMPLEJO DE MANGANESO

G. González-Riopedre,<sup>a</sup> A. Liberato,<sup>b</sup> C. E. Castillo,<sup>b</sup> M. Maneiro<sup>a</sup> y M. G. Basallote<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Campus de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>b</sup> Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz.

Los ligandos L1 y L2 forman un complejo de Mn(III) de fórmula  $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{L1})\text{L2}(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , caracterizado estructuralmente por difracción de rayos X. En esta comunicación se discutirán los aspectos sintéticos y estructurales, además de los resultados obtenidos en estudios cinéticos destinados a evaluar su potencial actividad peroxidasa mediante la reacción con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en presencia de ABTS. El ABTS es incoloro y sólo reacciona con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador peroxidasa para generar un catión radical estable de color verde ( $\text{ABTS}^{\bullet+}$ ) que presenta bandas de absorción fácilmente detectables a 415, 650, 735 y 815 nm.<sup>1</sup>



Los resultados obtenidos indican que el complejo de Mn no reacciona con ABTS ni con  $\text{H}_2\text{O}_2$  salvo en condiciones de activación fotoquímica (foto-Fenton). Además, los experimentos realizados ponen de manifiesto las limitaciones asociadas a la utilización del ensayo con ambos reactivos como test para la determinación de la actividad peroxidasa de compuestos de coordinación.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Proyectos CTQ2015-65707-C2-2-P y CTQ2015-71470-REDT.

<sup>1</sup> Eulering B., Schmidt M., Pinkernell V., Karst U., Krebs B., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1996**, 35, 1973.

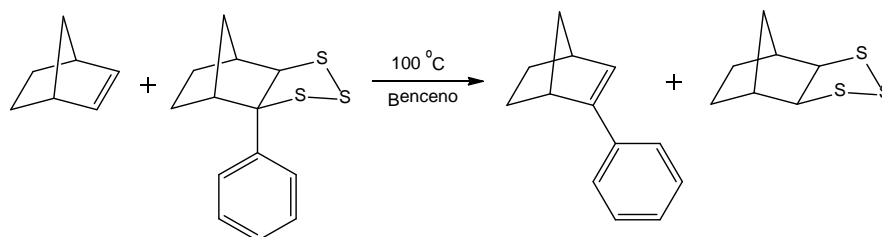
## ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE S<sub>3</sub> EN DERIVADOS DE NORBORNENO

**A. G. Algarra**

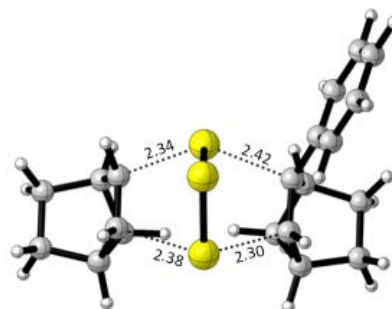
*Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica y Química Inorgánica  
Campus Universitario de Puerto Real, Universidad de Cádiz, 11510 Puerto Real, Spain*

La unidad S<sub>3</sub> está presente en una gran variedad de productos naturales, en muchos casos aportándoles propiedades medicinales. Entre los ejemplos más conocidos se encuentra el ajo,<sup>1</sup> empleado durante siglos en medicina tradicional; o las pentatiepinas, un grupo de metabolitos con excelentes propiedades antitumorales producidos por organismos marinos.<sup>2</sup> En estos compuestos, se ha propuesto que su actividad se derive de su capacidad para transferir S<sub>3</sub>.

Además de los ejemplos anteriores, es sabido que la reacción de varios derivados del tritanorbornano con una cantidad equivalente de norborneno da lugar a la siguiente reacción de transferencia de S<sub>3</sub>:



En este estudio se han empleado métodos computacionales para obtener información mecanística del proceso anterior. Cabe señalar que datos experimentales previos<sup>3</sup> indican que la reacción no implica la formación de especies de tipo S<sub>3</sub> libres o radicalarias. Además, los cambios en la polaridad del disolvente no influyen significativamente en la cinética de la reacción, todo ello sugiriendo un mecanismo de tipo concertado. Su análisis computacional ha permitido concluir que la transferencia de S<sub>3</sub> no sólo ocurre de forma concertada, sino que además el estado de transición (ET) asociado al proceso (ver imagen) muestra la unidad S<sub>3</sub> interaccionando con ambas moléculas de norborneno, de forma que la estructura presenta dos anillos C<sub>2</sub>S<sub>3</sub> compartiendo la unidad S<sub>3</sub>.



La reacción puede considerarse de hecho un caso especial de *double group transfer reaction* (DGTR) en la que los dos grupos transferidos están conectados entre sí. No obstante, esta conexión tiene consecuencias importantes en las propiedades electrónicas del ET, que pasa a mostrar una aromaticidad bicíclica. Empleando una serie de técnicas computacionales, el estudio profundiza en las diferencias entre reacciones DGTR típicas y las de transferencia de S<sub>3</sub>.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por la Junta de Andalucía (Grupo FQM-137).

<sup>1</sup> Nielsen R. W., Tachibana C., Hansen N. E., Winther J. R., *Antioxid. Redox Signal.* **2010**, *15*, 67.

<sup>2</sup> Jiang C.-S., Müller W. E. G., Schröder H. C., Guo Y.-W., *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2179.

<sup>3</sup> Ghosh T., Barlett P. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7499.

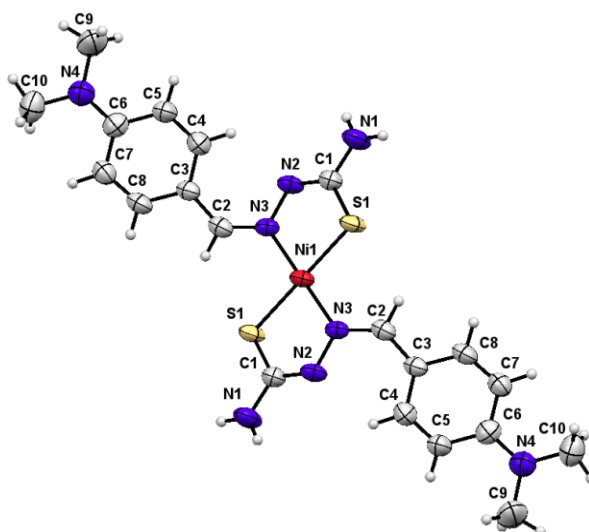
## COMPLEJOS DE Ni(II) Y Pd(II) DERIVADOS DE 4-(N,N-DIMETILAMINO)BENZALDEHIDO TIOSEMICARBAZONA

**M. C. Lorenzo, A. I. Matesanz, A. G. Quiroga**

*Departamento de Química Inorgánica (M-07), Facultad de Ciencias, c/ Francisco Tomás y Valiente 7, Universidad Autónoma de Madrid, 28049-Madrid*

En los medios acuáticos, las especies derivadas de metales pesados tienden a bioacumularse provocando efectos tóxicos. Uno de los métodos más selectivos de eliminación de especies metálicas contaminantes consiste en la utilización de agentes quelantes capaces de complejar al ion contaminante sin interactuar con otras especies presentes en el medio. En este sentido, las tiosemicarbazonas actúan generalmente formando quelatos y además son fácilmente funcionalizables, lo que ayuda a encontrar ligandos que enlacen de forma selectiva al ion contaminante.

Como parte de nuestra investigación en síntesis, caracterización estructural y aplicación biológica de los compuestos obtenidos, hemos decidido preparar complejos con diversos metales, como por ejemplo: Ni(II) y Pd(II) con 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído tiosemicarbazonas.



**Figura 2. Estructura de Rayos X del complejo de Ni(II).**

En este trabajo presentamos los primeros resultados obtenidos sobre la capacidad coordinante de estos ligandos. Los compuestos sintetizados hasta la fecha, consisten en complejos mononucleares, en los que el ion metálico se encuentra en un entorno plano-cuadrado enlazado a los átomos de S y de N imínico de dos ligandos tiosemicarbazonato, situados en disposición *trans* el uno respecto del otro.

**Agradecimientos.** Trabajo financiado por el MINECO (CTQ2015-68779R y CTQ2015-70371-REDT).

## ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CASPASA GENERADA POR COMPUESTOS CON PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS

F. Luna-Giles<sup>a</sup>, F. De la Cruz-Martínez, E. Viñuelas-Zahínos<sup>a</sup>, I. Bejarano<sup>b</sup>, L. Franco<sup>b</sup>, F.J. Barros-García<sup>a</sup>, A. Bernalte-García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, 06006, Badajoz, España

<sup>b</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, 06006 Badajoz, España

La apoptosis o muerte celular programada es el mecanismo típico de organismos pluricelulares que implica la autodestrucción de células <sup>1</sup>. Este mecanismo tiene un papel crucial en la eliminación de células no deseadas o dañadas, en el desarrollo y función del sistema inmune y en la protección antitumoral <sup>2</sup>. El proceso de la apoptosis se puede iniciar por una ruta intrínseca que se inicia dentro de la célula y es utilizada para eliminar células en respuesta a estímulos internos, o por una ruta extrínseca o mediada por receptores que es responsable de la eliminación de células durante el desarrollo. Ambas rutas requieren la participación y activación de una serie de proteínas y enzimas. De entre ellas, la enzima caspasa-3 se encuentra involucrada tanto en la vía intrínseca como en la vía extrínseca de los procesos de apoptosis, mientras que la enzima caspasa-9 es exclusiva de los procesos de la vía intrínseca y la enzima caspasa-8 es propia de los procesos de la vía extrínseca. Así, la evaluación de la actividad de dichas enzimas identifica mecanismo de muerte celular. En trabajos previos, se comprobó la actividad antiproliferativa del ligando orgánico 2-(3,4-diclorofenil)imin-N-(2-tiazolin-2-il)tiazolidina (TdTn), y de sus complejos metálicos [PdCl<sub>2</sub>(TdTn)<sub>2</sub>] (PdTdTn) y [PtCl<sub>2</sub>(TdTn)<sub>2</sub>] (PtTdTn) frente a la línea celular de cáncer de colon HT-29<sup>3</sup>. En la presente comunicación mediante el estudio de la actividad enzimática de las distintas caspasas se pretende elucidar la vía de la activación de la apoptosis que producen estos compuestos en la línea celular HT-29.

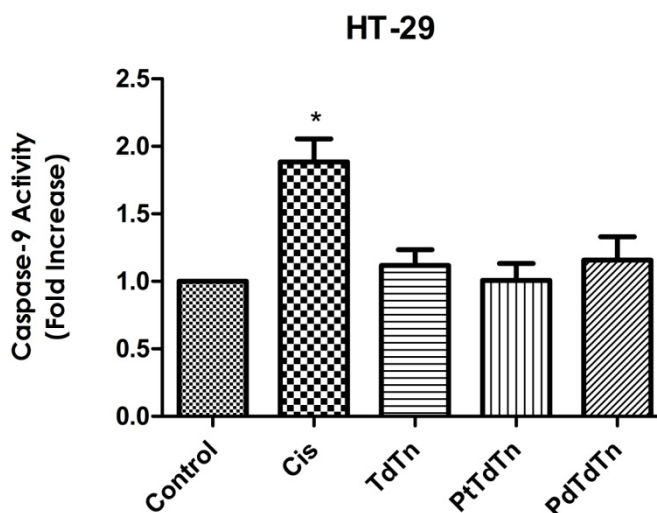


Figura 1. Efecto de los compuestos sobre la actividad enzimática de Caspasa-9 en células de HT29 comparados con cisplatino (Cis)

**Agradecimientos:** Queremos expresar nuestro agradecimiento al Gobierno de Extremadura y FEDER (GR15147) por la financiación recibida.

<sup>1</sup> Arango M.C., Llanes L., Díaz T., Faxas M.E., *Rev. Cubana Oncol.*, **1997**, *13*, 126.

<sup>2</sup> Wyllie A.H., *Br. Med. Bull.*, **1997**, *53*, 451.

<sup>3</sup> Viñuelas E., Luna F., De la Cruz F., Pedrero R., Barros F.J., Bernalte A., Franco L., Espino J., Galán C., *IX Reunión Científica de Bioinorgánica*, Cádiz, **2015**.

## ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPUESTOS DE ORO DERIVADOS DE ÁCIDOS HIDROXINICOTÍNICOS

E. Barreiro,<sup>a</sup> J. S. Casas,<sup>a</sup> M. D. Couce,<sup>b</sup> A. Sánchez,<sup>a</sup> J. Sordo,<sup>a</sup> E. M. Vázquez-López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, E-15786 Santiago de Compostela, Galicia, España. <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Facultad de Química, Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España.

El estudio de la actividad biológica de compuestos de oro constituye una línea de trabajo cultivada por nuestro grupo de investigación en los últimos años<sup>1,2</sup>. Esta comunicación describe la preparación y estudio de compuestos derivados de los ácidos 2-hidroxinicotínico y 6-hidroxinicotínico (Figura 1).

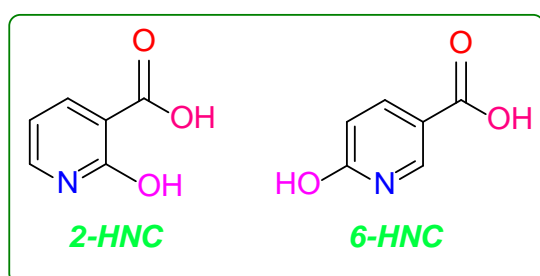


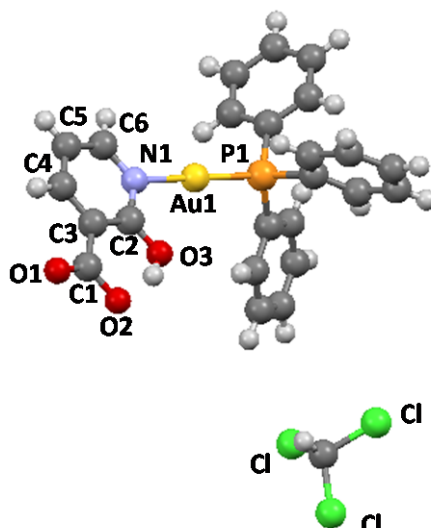
Figura 1

Por reacción de estos ácidos con  $\text{AuPPh}_3$  y  $\text{NaOH}$  en etanol se obtuvieron los compuestos  $[\text{AuPPh}_3(\text{L})]$ , L= 2-hidroxinicotinato (2-HNC-H) y 6-hidroxinicotinato (6-HNC-H), que fueron caracterizados por espectroscopia IR, Raman, RMN, y espectrometría de masas. La estructura de  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(2\text{-HNC-H})]\cdot\text{CHCl}_3$  (Figura 2) revela que el átomo de Au está coordinado al átomo

de N del ligando 2-HNC-H y al átomo de P de  $\text{PPh}_3$  en un entorno prácticamente lineal.

Se investigó la actividad citotóxica de ambos compuestos frente a las líneas celulares HeLa, A2780 y A2780cis, comparándola con la de cisplatino.

Figura 2



**Agradecimientos:** Xunta de Galicia, Rede de Excelencia MetalBIO (R2014/004), Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER (EU) (CTQ2015-71211-REDT y CTQ2015-7091-R).

<sup>1</sup>Barreiro E., Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sánchez-González A., Sordo J., Vázquez-López E., *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 138, 89.

<sup>2</sup> Barreiro E., Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sordo J., Vázquez E. M., *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 131, 68.

## ESTUDIOS DE CITOTOXICIDAD DE N-METILPIRIDOXINATOS (MEPN-H; PN = VITAMINA B<sub>6</sub>) DE DIETILESTAÑO(IV)

J. S. Casas,<sup>a</sup> M. D. Couce,<sup>b</sup> A. Sánchez,<sup>a</sup> J. Sordo,<sup>a</sup> E. M. Vázquez-López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, E-15786 Santiago de Compostela, Galicia, España. <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Facultad de Química, Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España.



Fig. 1. MePN.

Se estudió la interacción del catión dietilestaño(IV) con N-metilpiridoxina, MePN, (PN = vitamina B<sub>6</sub>)<sup>1,2</sup> (Figura 1) en etanol/agua (80:20), en presencia de los aniones cloruro y bromuro, obteniéndose los correspondientes N-metilpiridoxinatos de dietilestaño(IV): [SnEt<sub>2</sub>(MePN-H)Cl] y [SnEt<sub>2</sub>(MePN-H)H<sub>2</sub>O]Br·H<sub>2</sub>O.

Las estructuras cristalinas pueden describirse como cationes dímeros [SnEt<sub>2</sub>(MePN-H)]<sub>2</sub><sup>2+</sup>, con iones Cl<sup>-</sup> (Figura 2) y moléculas de agua (Figura 3) coordinados al átomo de Sn. En cada unidad dímica este átomo está, además, enlazado a dos átomos de C de dos grupos etilo, a un átomo de O de un grupo fenólico desprotonado de un ligando metilpiridoxinato, y a dos átomos de O de sendos grupos -CH<sub>2</sub>OH desprotonados de dos ligandos metilpiridoxinato, exhibiendo una geometría octaédrica distorsionada.

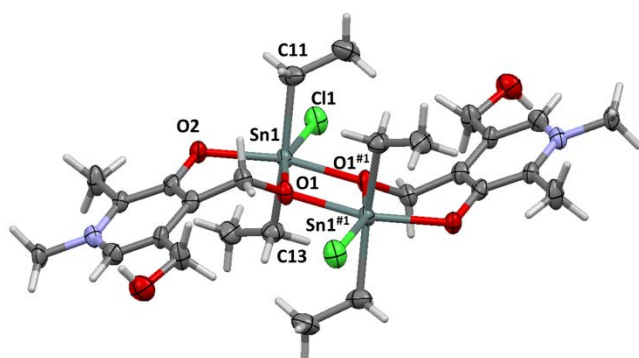


Fig. 2. [SnEt<sub>2</sub>(MePN-H)Cl]

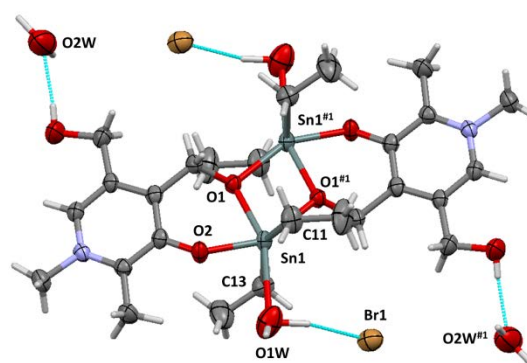


Fig. 3. [SnEt<sub>2</sub>(MePN-H)H<sub>2</sub>O]Br·H<sub>2</sub>O

Se investigó la actividad citotóxica de estos compuestos frente a las líneas celulares *HeLa*, *A2780* y *A2780cis*, mostrando el Br-derivado una actividad prometedora frente a la línea *A2780cis*, resistente a cisplatino.

**Agradecimientos:** Xunta de Galicia, Rede de Excelencia MetalBIO (R2014/004), Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER (EU) (CTQ2015-71211-REDT y CTQ2015-7091-R).

<sup>1</sup> Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sordo J., Taboada C., Vázquez E. M., *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 696, 4236.

<sup>2</sup> Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sordo J., Vázquez E. M., *Inorg. Chem. Comm.*, **2013**, 30, 156.

## ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPUESTOS DE ORO DERIVADOS DE 2-MERCAPTOPYRIDINA

E. Barreiro,<sup>a</sup> J. S. Casas,<sup>a</sup> M. D. Couce,<sup>b</sup> A. Sánchez,<sup>a</sup> J. Sordo,<sup>a</sup> E. M. Vázquez-López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, E-15786 Santiago de Compostela, Galicia, España. <sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Facultad de Química, Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España.

Como parte de nuestra investigación centrada en el estudio de la actividad biológica de compuestos de oro<sup>1,2</sup> se describen en esta comunicación los resultados de la interacción de este metal con ligandos derivados de 2-mercaptopyridina. Se seleccionaron especies que contienen un grupo carboxilato en posición *para* con respecto al átomo de azufre del grupo tiol y se esterificó este grupo introduciendo los grupos metilo, etilo o isopropilo (Figura 1)

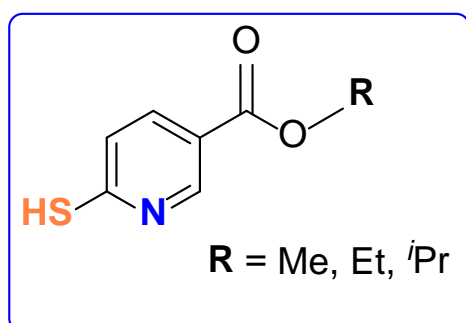


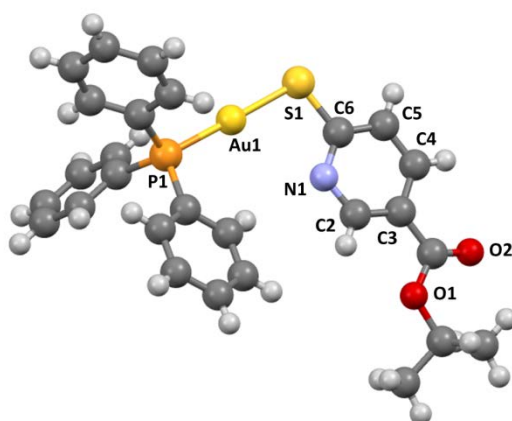
Figura 1

Por reacción de estos ligandos con AuPPh<sub>3</sub>Cl y NaOH en etanol, se obtuvieron los compuestos [AuPPh<sub>3</sub>(L)], L= TNME (6-tionicotinato metilester), TNEE (6-tionicotinato etilester) y TNiPE (6-tionicotinato isopropilester), los cuales fueron caracterizados por espectroscopia IR, Raman, RMN, y espectrometría de masas.

La estructura del compuesto [Au(PPh<sub>3</sub>)(TNiPE)] (Figura 2) contiene el átomo de Au coordinado al átomo de S del ligando TNiPE y al átomo de P de PPh<sub>3</sub>, y las de los otros dos derivados son similares.

Se investigó la actividad citotóxica de estos compuestos frente a las líneas celulares HeLa, A2780 y A2780*cis*, comparándola con la de cisplatino.

Figura 2



*Agradecimientos:* Xunta de Galicia, Rede de Excelencia MetalBIO (R2014/004), Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER (EU) (CTQ2015-71211-REDT y CTQ2015-7091-R).

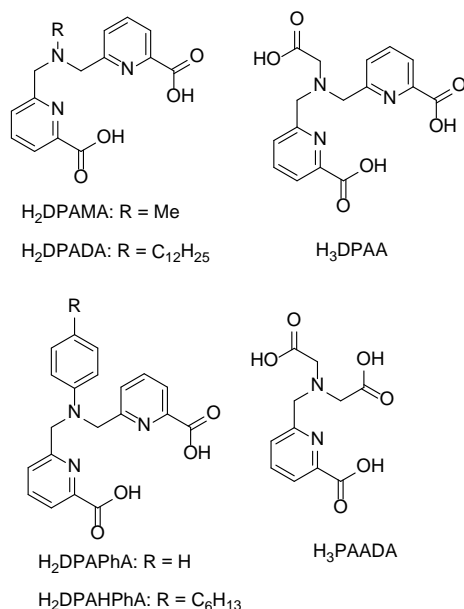
<sup>1</sup> Barreiro E., Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sánchez-González A., Sordo J., Vázquez-López E., *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 138, 89.

<sup>2</sup> Barreiro E., Casas J. S., Couce M. D., Sánchez A., Sordo J., Vázquez E. M., *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, 131, 68.

## EXPANDIENDO LA FAMILIA DE LIGANDOS PICOLINATO PARA EL DESARROLLO DE AGENTES DE CONTRASTE BASADOS EN MANGANESO(II)

D. Esteban-Gómez,<sup>a</sup> A. Forgács,<sup>b</sup> R. Pujales-Paradela,<sup>a</sup> M. Regueiro-Figueroa,<sup>a</sup> L. Valencia,<sup>c</sup> M. Botta,<sup>b</sup> C. Platas-Iglesias,<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA). Universidade da Coruña. As Carballeiras s/n. Campus de Elviña, 15071 - A Coruña. <sup>b</sup> Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Viale T. Michel 11, 15121 Alessandria, Italy. <sup>c</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Universidade de Vigo, As Lagoas, Marcosende, 36310 Pontevedra.



En los últimos años, la complejación de  $Mn^{2+}$  en disolución acuosa ha experimentado un interés creciente debido a la aplicación potencial de complejos de este ion metálico con configuración de espín alto como agentes de contraste en Imagen por Resonancia Magnética (IRM).<sup>1</sup> La menor toxicidad potencial de los agentes de  $Mn^{2+}$  los hace muy atractivos para sustituir a los agentes clásicos de gadolinio, que han mostrado problemas de toxicidad en algunos casos.<sup>2</sup>

En esta comunicación se presentarán una serie de ligandos penta- y hexa-dentados que contienen grupos picolinato y acetato, que han sido diseñados para la complejación estable de  $Mn^{2+}$  en disolución acuosa dejando al menos una posición de coordinación disponible para una molécula de agua (Véase la figura).<sup>3</sup> La estabilidad de los complejos en disolución se evaluó mediante medidas potenciométricas de pH. Se llevó a cabo un estudio detallado de la relajación nuclear de  $^1H$  y  $^{17}O$  para

determinar los parámetros que determinan la relajatividad de los complejos. Además, se han desarrollado derivados que contienen grupos lipofílicos que facilitan la formación de micelas en disolución, así como la interacción de los complejos con la albúmina humana. Se presentarán también estudios estructurales mediante difracción de rayos-X.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la financiación proporcionada por el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71211-REDT and CTQ2016-76756-P) y los recursos proporcionados por el Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

<sup>1</sup> (a) B. Drahos, I. Lukes and E. Toth, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 1975. (b) M. Kueny-Stotz, A. Garofalo and D. Felder-Flesch, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 1987. (c) M. Regueiro-Figueroa, G. A. Rolla, D. Esteban-Gomez, A. de Blas, T. Rodriguez-Blas, M. Botta and C. Platas-Iglesias, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 17300.

<sup>2</sup> S. Cheng, L. Abramov, G. Saab, G. Turabelidze, P. Patel, M. Arduino, T. Hess, A. Kallen and M. Jhung, *J. Am. Med. Assoc.*, **2007**, *297*, 1542.

<sup>3</sup> A. Forgács, R. Pujales-Paradela, M. Regueiro-Figueroa, L. Valencia, D. Esteban-Gómez, M. Botta, C. Platas-Iglesias, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 1546.



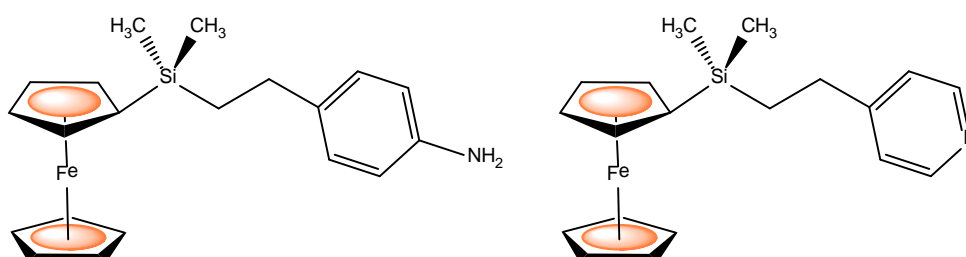
## NUEVOS DERIVADOS DE FERROCENO, SILICIO Y PLATINO

A. M. González-Vadillo,<sup>a</sup> A. Doñoro,<sup>a</sup> R. Cordero<sup>a</sup> y I. Cuadrado<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid. Avd. Francisco Tomás y Valiente 7. 28049 Madrid

La Química Bioorganometálica se ha convertido en un área que está creciendo a un ritmo vertiginoso, en ella se enlaza la Química Organometálica clásica con la Biología, Biotecnología y la Medicina. Dentro de este área adquieren gran importancia el ferroceno<sup>1</sup> y sus derivados que gracias a su estabilidad en medio acuoso y a sus propiedades redox están siendo ampliamente investigados para su utilización en el campo de la química médica. Así, se han sintetizado compuestos de ferroceno que presentan una alta actividad *in vitro* e *in vivo* frente a diversas enfermedades como malaria, VIH, cáncer, etc.<sup>2, 3</sup>

Continuando con nuestros estudios sobre derivados de ferroceno y platino<sup>4,5</sup>, en esta comunicación se presenta el trabajo que se está llevando a cabo en nuestro grupo de investigación orientado al descubrimiento de nuevos complejos que mejoren la solubilidad y propiedades de los anteriores. Los derivados de ferroceno se han sintetizado mediante reacciones de hidrosililación entre ferrocenildimetilsilano y la vinil amina correspondiente.



Los correspondientes compuestos de platino se han obtenido utilizando diferentes precursores de platino así como diferentes condiciones. Dichos compuestos se han caracterizado por las técnicas habituales y se ha estudiado su comportamiento redox mediante voltametría cíclica y de onda cuadrada.

*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), proyecto CTQ2012-30728

<sup>1</sup> Astruc D., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 6.

<sup>2</sup> Quirante J., Dubar F., González A., Lopez C., Cascante M., Cortés R., Forfar I., Pradines B., Biot C., *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1017.

<sup>3</sup> Ornelas C., *New J. Chem.* **2011**, 35, 1985.

<sup>4</sup> Nieto D., Bruña S., González-Vadillo, A. M., Perles J., Carrillo-Hermosilla F., Antiñolo A., Padrón J. M., Plata Gabriela B., Cuadrado I., *Organometallics* **2015**, 34, 5407.

<sup>5</sup> Nieto D., González-Vadillo A. M., Bruña S., Pastor C. J., Ríos-Luci C., León L. G., Padrón J. M., Navarro-Ranninger C., Cuadrado I., *Dalton Trans.* **2012**, 41, 432.

## PUNTOS CUÁNTICOS NÚCLEO/CORAZA CdTe/CdS: ENSAYOS PRELIMINARES DE TOXICIDAD *in vivo* E *in vitro*

J.S. Casas,<sup>a</sup> S. García-Tasende,<sup>a</sup> J. Guerra-Varela,<sup>b</sup> A. Sánchez,<sup>a</sup> L. Sánchez,<sup>b</sup> Á. Sánchez-González,<sup>a</sup> J. Sordo,<sup>a</sup> y M. Vázquez-González.<sup>a</sup>

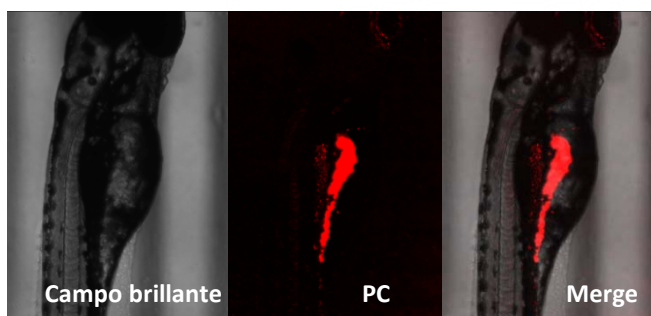
<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Campus Vida, Universidad de Santiago de Compostela. <sup>b</sup> Departamento de Genética, Facultad de Veterinaria, Campus de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela.

Se sintetizaron puntos cuánticos (PCs) de CdTe acuosolubles utilizando como estabilizantes el ácido tioglicólico (TGA) y el ácido 2,3 dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS). Las nanopartículas obtenidas se recubrieron a continuación, sin previo aislamiento, de una coraza CdS y DMPS, mejorando considerablemente sus propiedades ópticas y su estabilidad. Estos PCs TGA·DMPS·CdTe/DMPS·CdS, de rendimiento cuántico superior al 40 %, fueron caracterizados mediante espectroscopias UV-V, de fluorescencia e IR-ATR, y TEM y DRX de polvo.<sup>1</sup>

Una vez caracterizados, se llevaron a cabo ensayos de citotoxicidad en la línea celular HeLa-229 (utilizada para el estudio de los mecanismos de internalización celular de PCs) y en células renales LLC-PK1 (por ser el riñón el órgano diana de muchos metales tóxicos): las células se incubaron en presencia de diferentes concentraciones de los PCs durante 24 h y la viabilidad celular se determinó mediante el método MTT. Los ensayos muestran un comportamiento dosis-dependiente y una toxicidad ligeramente menor en las células renales. Mediante microscopía confocal de fluorescencia, en presencia de Alexa Fluor, se analizó la internalización de los PCs en ambas líneas celulares.

La toxicidad *in vivo* fue ensayada en embriones de pez cebra, *Danio rerio*, de la cepa salvaje “wild-type”: los embriones de 0 horas post-fecundación (h.p.f.) fueron expuestos durante 4 días a diferentes concentraciones de los PCs y se analizaron los indicadores de letalidad cada 24 h. Tras 96 horas de exposición a concentraciones de PCs entre 0 µg/mL y 500 µg/mL, la mortalidad de los embriones fue, en todos los casos, menor o igual al 10 %. Dada la baja toxicidad observada se realizaron estudios posteriores de su captación y distribución mediante microscopía confocal (Fig. 1).

Estos ensayos se llevaron a cabo también con PCs no recubiertos, DMPS·CdTe<sup>2</sup> y TGA·DMPS·CdTe, poniendo de manifiesto que la coraza CdS, además de incrementar su rendimiento cuántico, reduce considerablemente su toxicidad.



**Figura 1.** Embrión de pez cebra, de 96 h.p.f, expuesto a PCs TGA·DMPS·CdTe/DMPS·CdS.

**Agradecimientos.** Rede de Excelencia METAL BIO (R2014/004), Xunta de Galicia. Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> Vázquez-González M., Casas J.S., García-Tasende S., Sánchez-González Á., Sánchez A. y Sordo J., IX Reunión Científica de Bioinorgánica, Cádiz 14-17 de junio, 2015.

<sup>2</sup> Casas J.S., García-Tasende S., Sánchez A., Sánchez-González Á., Sordo J., Touceda A., Vázquez-González M., *Polyhedron* 70, 77–84, 2014.

## COMPLEJOS DE Re(I) CON LIGANDOS TRIDENTADOS PARA EL DISEÑO DE RADIOFÁRMACOS

S. Argibay, R. Carballo y E. M. Vázquez-López

Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur-Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España

El fragmento  $\{^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\}^+$  es de interés en el diseño de radiofármacos porque la presencia de los grupos carbonilo dota a la molécula resultante de la adecuada lipofilia para su incorporación a los tejidos. Además, la robustez que confieren los tres grupos carbonilo garantiza la geometría facial simplificando el diseño del correspondiente complejo. Además, se han ensayado todo tipo de ligandos para completar la esfera de coordinación entorno al metal determinándose la predilección por bases como las que incorporan grupos piridina o imidazol y/o átomos de azufre.

El descubrimiento de que ciertas biomoléculas, principalmente la albúmina, podían desplazar de forma inespecífica ligandos monodentados del fragmento  $\{\text{M}(\text{CO})_3\}^+$  (M = Re, Tc) plantea nuevas limitaciones a la hora de diseñar complejos lo suficientemente estables en medios biológicos.

En nuestro grupo de investigación estamos interesados en el diseño de complejos de tecnecio para la obtención de radioimágenes del receptor de estrógeno puesto que su sobreexpresión se relaciona con cada vez más tipos de cánceres. En este sentido, hemos mostrado que los ligandos tiosemicarbazona son unos candidatos adecuados puesto que además de la alta afinidad que muestran por el fragmento metálico y denticidad, hay que añadir la facilidad para introducir nuevos sustituyentes en la búsqueda de diferentes aplicaciones.

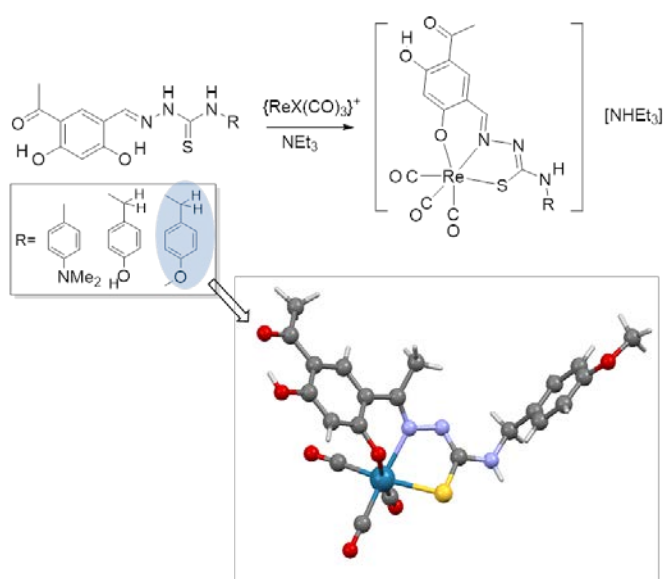


Figura 3. Esquema de síntesis de los complejos con ligandos tridentados (arriba) y estructura de rayos X de uno de los complejos obtenidos

Desde este punto de vista hemos diseñado algunos ligandos tiosemicarbazona derivados del resorcinol (2,4-dihidroxifenil) que, después de la desprotonación y labilización del halógeno, permiten la introducción de otro ligando monodentado para la mejor afinidad con biomoléculas como el receptor de estrógeno.<sup>1</sup> En estos casos, aunque se intentó, sin éxito, la desprotonación del grupo resorcinol para la formación del ligando tridentado.

En la presente comunicación mostramos como la introducción de un grupo carbonilo en el anillo de resorcinol permite la desprotonación de éste formando complejos tridentados. Esta estrategia puede utilizarse para la formación de diferentes complejos en los que se varían los grupos susceptibles de interaccionar con el receptor.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por la UE (FEDER) y el MINECO mediante los proyectos (CTQ2015-70901-R) y (CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> Núñez-Montenegro, A.; Carballo, R.; Vázquez-López, E. M. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 53–63.

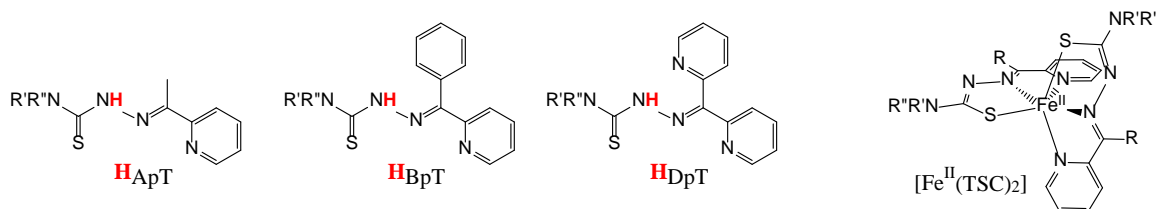
## OXIDACIÓN DE COMPLEJOS BIS-TIOSEMICARBAZONA DE Fe(II): UN ENFOQUE CINÉTICO-MECANÍSTICO

P. V. Bernhardt,<sup>a</sup> M. A. González<sup>b</sup> and M. Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> School of Chemistry and Molecular Biosciences, University of Queensland, Brisbane 4072, Australia

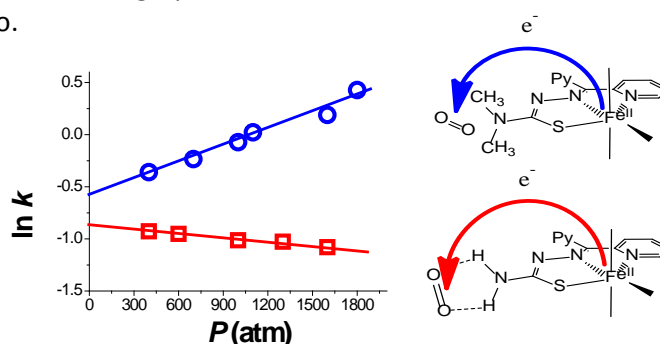
<sup>b</sup> Departament de Química Inorgànica I Orgànica, Secció de Química Inorgànica, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès, 1-11, E-08028 Barcelona, Spain. manel.martinez@qi.ub.es

El hierro es un metal de transición esencial, teniendo una implicación directa en una plétora de rutas metabólicas para el crecimiento y proliferación celular. La habilidad de las tiosemicarbazonas para coordinarse con éste metal para formar especies con actividad redox las hacen potencialmente muy prometedoras como fármacos para el tratamiento de la hemocromatosis y nuevas estrategias anti-cáncer<sup>1,2</sup>. En esta comunicaión presentamos el estudio cinético-mecanístico de la oxidación por complejos bis-tiosemicarbazona de Fe(II) (Esquema 1) con diferentes grados de sustitución en la amina terminal.



La resolución temporal de los espectros electrónicos a concentración variable de oxígeno, y en un margen de temperaturas y presiones han permitido obtener los parámetros cinéticos y de activación, térmicos y béricos, para éste proceso. Estos datos se han utilizado para interpretar la reacción observada.

Los experimentos han sido consistentes con un solo paso limitante de la reacción<sup>2</sup>. Los valores obtenidos para  $\Delta G^P$  siguen la tendencia esperada según los potenciales de reducción de los complejos. Asimismo, se ha determinado mediante los volúmenes de activación una implicación de enlaces de hidrógeno entre el grupo terminal amino de la tiosemicarbazona y de la molécula de oxígeno en el proceso.



<sup>1</sup> D. S. Kalinowski, Z. Kovacevic, A. R. Siafakas, P. J. Jansson, C. Stefani, D. B. Lovejoy, P. C. Sharpe, P. V. Bernhardt, D. R. Richardson. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5271-5294.

<sup>2</sup> D. S. Kalinowski, C. Stefani, S. Toyokuni, T. Ganz, G. J. Anderson, N. V. Subramaniam, D. Trinder, J. K. Olynyk, A. Chua, P. J. Jansson, S. Sahni, D. J. R. Lane, A. M. Merlot, Z. Kovacevic, M. L. H. Huang, C. Soon Lee, D. R. Richardson. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research.* **2008**, 4, 727-748.

## EVALUACIÓN DE LA AFINIDAD HACIA ACUMULACIONES DE $\beta$ -AMILOIDE DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE Re(I) COMO FUTURAS HERRAMIENTAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

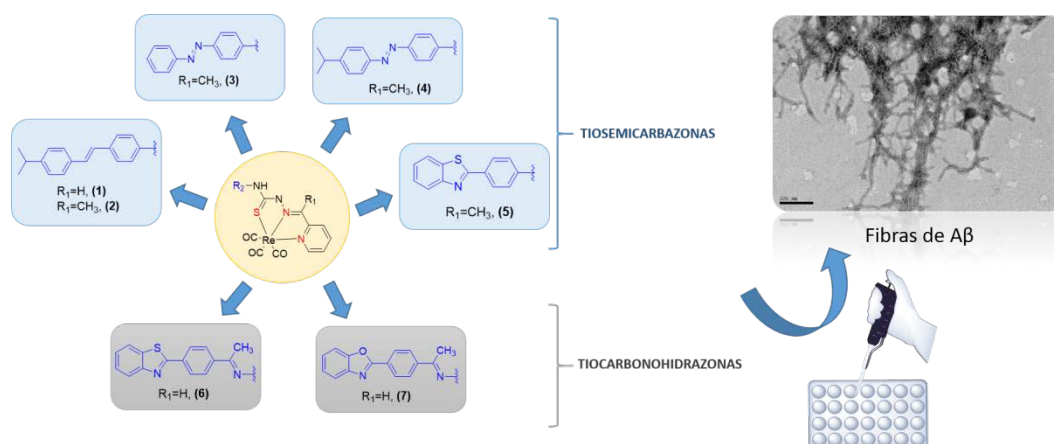
**A. Pino-Cuevas, R. Carballo y E. M. Vázquez-López**

*Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur-Universidad de Vigo, E-36310 Vigo, Galicia, España*

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa cuyo diagnóstico correcto es difícil, pudiéndose confirmar solo mediante la realización de un examen del tejido cerebral después del fallecimiento. Los cerebros de los pacientes se caracterizan por la presencia de depósitos extracelulares de polipéptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ).<sup>1</sup> Estos depósitos han sido el objetivo de numerosas investigaciones centradas en el diseño de entidades capaces de interactuar con acumulaciones de  $A\beta$ <sup>2</sup>, para su uso en el diagnóstico "in vivo" de la EA o en terapias para promover su desagregación. Dentro de este campo se conocen algunos compuestos que muestran afinidad hacia estos agregados, como por ejemplo los derivados de benzotiazol y estilbeno.

En este trabajo se ha evaluado la afinidad hacia acumulaciones de  $A\beta$  de siete complejos con el fragmento  $[Re(CO)_3]^+$ , como modelo de  $[^{99m}Tc(CO)_3]^+$ , y se han comparado con los ligandos libres. Estos ligandos presentan en su estructura un grupo benzotiazol o estilbeno y por otro lado un grupo con capacidad de coordinarse de forma tridentada (tiosemicarbazonas y tiocarbonohidrazonas) para lograr una elevada estabilidad en el complejo final.

Para la realización de estos estudios, fue necesario la puesta a punto de un método eficaz y reproducible de obtención de las fibras de  $A\beta$ , su caracterización y la determinación de los valores de  $K_i$  de los compuestos mediante estudios de competitividad con la Thioflavina-T,<sup>3</sup> utilizada frecuentemente para este fin. Los resultados obtenidos son prometedores ya que los valores de  $K_i$ , en algunos casos inferiores a 100 nM para el ligando libre apenas se ven alterados por la coordinación y son del orden de los valores encontrados en compuestos similares en la bibliografía.



**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por la UE (FEDER) y el MINECO mediante los proyectos (CTQ2015-70901-R) y (CTQ2015-71211-REDT).

<sup>1</sup> W. Zhwng, H. Han, M. Anguiano, C. A. Lemere, C. G. Cho, P. T. Lansbury, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2805.

<sup>2</sup> G. R. Morais, A. Paulo, I. Santos, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1279.

<sup>3</sup> A. K. Sharma, J. Kim, J. T. Prior, N. J. Hawco, N. P. Rath, J. Kim, L. M. Mirica, *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 11367.

## TOWARDS NOVEL METAL-BASED ANTICANCER DRUGS: FROM CLASSICAL TARGETED APPROACHES TO PHOTOCONTROLLED STRATEGIES

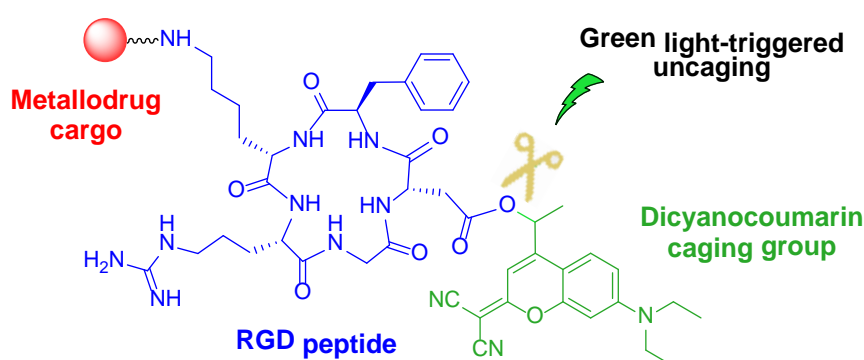
**A. Gandioso, V. Marchán.**

*Department of Inorganic and Organic Chemistry, Section of Organic Chemistry, University of Barcelona, Martí i Franquès 1-11, E-08028 Barcelona (Spain)*

Platinum-based anticancer drugs illustrate how adverse side-effects because of poor drug selectivity towards cancer cells compromise the allowable dose that can be administered to patients, which limits their application in chemotherapy. In such a context, targeted delivery approaches have emerged as a promising strategy to overcome these drawbacks, particularly those based on ligands whose receptors are overexpressed on the surface of malignant cells compared with healthy cells.

With the aim of increasing cancer cell selectivity and improving the pharmacological properties of anticancer metallodrugs, we have conjugated classical and photoactivatable metal complexes to targeting vehicles based on small regulatory peptides (RGD sequences and octreotide) and to folate. The use of light for activation of Pt(IV) pro-drugs in combination with targeting ligands opens the door to a new generation of metallo-anticancer agents with a dual mechanism of selectivity<sup>1,2</sup>.

On the other hand, we have described for the first time a coumarin-caged RGD peptide and its conjugation to Ru(II) and Pt(IV) complexes. The fact that uncaging can be efficiently performed with green light when conjugated to a metallodrug cargo offers an opportunity to use caged peptides as selective carriers in photocontrolled targeted metal-based anticancer strategies<sup>3</sup>. The applications of novel coumarin-based dyes with absorption and emission in the far-red and NIR will be also discussed in this context.



<sup>1</sup> F. Barragán; P. López-Senín; L. Salassa; S. Betanzos-Lara; A. Habtemariam; V. Moreno; P. J. Sadler; V. Marchán. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14098.

<sup>2</sup> A. Gandioso; E. Shaili; A. Massagué; G. Artigas; A. González-Cantó; J. A. Woods; P. J. Sadler; V. Marchán. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9169.

<sup>3</sup> A. Gandioso; M. Cano, A. Massagué; V. Marchán. *Journal of Organic Chemistry.* **2016**, *23*, 11556.

## DESIGNING Cu(II) LIGANDS FOR THE TREATMENT OF CANCER. PROMOTING OXIDATIVE MECHANISM AND ROS GENERATION

**Q. Peña<sup>a,b</sup>, J. Simaan<sup>b</sup>, J. Lorenzo<sup>c</sup>, M. Capdevila<sup>a</sup>, P. Bayón<sup>a</sup>, O. Iranzo<sup>b</sup>, Ò. Palacios<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Departament de Química, Facultat de Ciències, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193-Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain. Email: [joaquim.pena@uab.cat](mailto:joaquim.pena@uab.cat)

<sup>b</sup>BiosCiències, UMR 7313, Marseille Centrale, Aix-Marseille Université, Marseille, France

<sup>c</sup>Institut de Biotecnologia i Biomedicina, Facultat de Ciències, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193-Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

Metal complexes have acquired in the last decades increasing interest to be used as chemotherapeutic agents. Since the serendipitous discovery of cisplatin by Rosenberg et al. in 1965, Medicinal Inorganic Chemistry was propelled to the front of the fight against cancer.<sup>1</sup> In fact, metals can offer an enormous versatility and a vast myriad of properties to be tuned. The inherent side effects of Pt compounds and the acquired resistance to Pt by some tumour cells triggered the research on improved Pt strategies and on other non-Pt metallic drugs. During the last 30 years, Ru, Ir, Pd, Fe or Cu have appeared as promising alternatives to overcome the drawbacks encountered with Pt compounds.<sup>2</sup> Beyond all of them, and mainly during the last decade, Cu complexes have awakened strong interest as therapeutic agents. Copper is a biologically active metal that displays a crucial role in a variety of biological functions and that takes part in many oxidation and reduction processes of living beings. Indeed, its nature as an endogenous element might imply less toxicity than other non-endogenous metals. Furthermore, it also possesses an interesting Cu(II)/Cu(I) redox pair, which has been reported as able to biologically promote generation of reactive oxygen species (ROS) and cause oxidative cell damage.<sup>3</sup> In fact, this is one of the main attractions of Cu as an anticancer agent. Further comprehension of the Cu(II)/Cu(I) redox features in the antiproliferative activity of Cu complexes is indeed crucial for future drug design.

In this scenario, our work relies on the synthesis of new Cu(II) complexes bearing *N*-donor tridentate ligands with planar aromatic motifs, which have also been reported to enhance Cu(II)-DNA interactions<sup>4</sup>, and with the objective of attaining biologically available Cu(II)/Cu(I) redox potentials. Furthermore, distinct chloro- and bromo- analogs have been also obtained in order to observe the effect of the electronic density on the Cu(II)/Cu(I) redox potential with views on future biological implications. The synthesized complexes have been characterized by several techniques (HR-MS, EPR, IR, UV-Vis, etc.), and their redox behavior has been studied by using electrochemical methodologies. Finally, cytotoxicity towards HeLa and MCF7 cells as well as DNA interactions and cleaving experiments have been assessed. Results show that these complexes are able to interact with DNA, acting as cleaving agents mainly through an oxidative mechanism, and that they show significant antiproliferative activity in the assayed cell culture lines.

**Acknowledgments:** MINECO-FEDER (Projects BIO2015-67358-C2-2-P and CTQ2015-70371-REDT). FPU grant (to QP) from the *Ministerio de Educación, Cultura y Deporte* is also acknowledged.

<sup>1</sup> Z. Guo and P. J. Sadler, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **1999**, 38, 1512–1531.

<sup>2</sup> N. Muhammad and Z. Guo, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, 19C, 144–153.

<sup>3</sup> C. Manzl, J. Enrich, H. Ebner, R. Dallinger and G. Krumschnabel, *Toxicology*, **2004**, 196, 57–64

<sup>4</sup> C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato and C. Santini, *Anticancer. Agents Med. Chem.*, **2009**, 9, 185–211

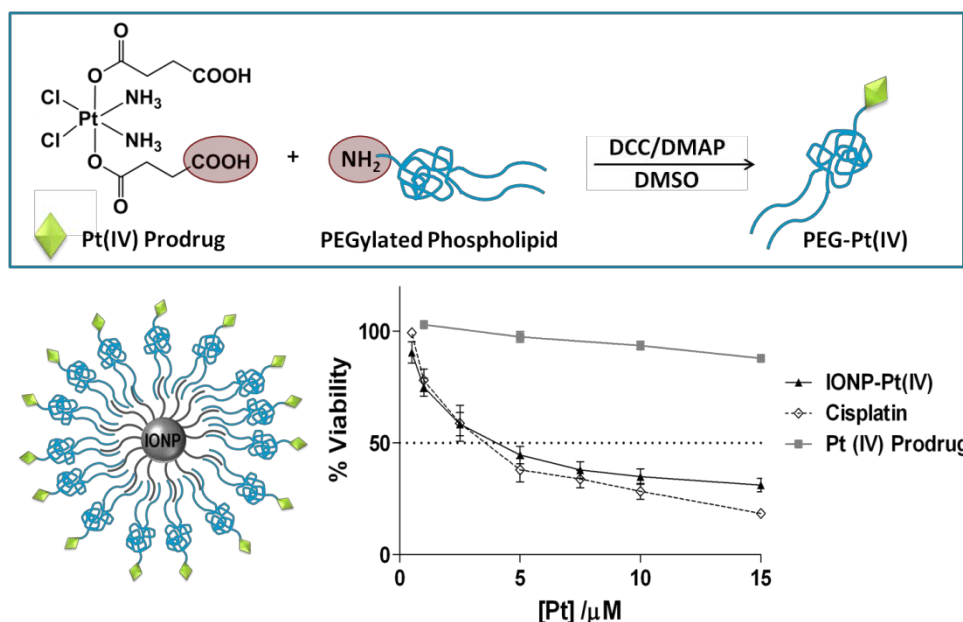
## ENHANCING THE ANTITUMOUR THERAPEUTIC EFFECT OF A PLATINUM (IV) PRODRUG WITH AN IRON OXIDE-BASED NANOCARRIER

A. Garaikoetxea Arguinizoniz<sup>a</sup>, A. Ruiz de Angulo<sup>a</sup>, N. Gómez-Blanco<sup>a</sup>, J.C. Mareque-Rivas<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Theranostic Nanomedicine Laboratory, CICbiomaGUNE, 20014, Donostia, Spain. <sup>b</sup> Ikerbasque, Basque Foundation for Science, 48011, Bilbao, Spain. <sup>c</sup> Swansea University, SA2 8PP, UK.

Platinum complexes such as cisplatin are among the most well-known chemotherapeutic agents used for the treatment of a variety of tumours.<sup>1</sup> However, to overcome their limitations (severe side effects, diverse resistance mechanisms that can be activated by cancer cells etc.), a new generation of Pt(IV) prodrugs have gained growing interest. This approach allows the delivery of the complex in an inert form for later generating cytotoxic Pt(II) species through intracellular reduction mechanisms.<sup>2</sup> In order to improve the delivery of these prodrugs, the use of nanoparticles offers great advantages. Biocompatible iron oxide nanoparticles (IONPs) represent a particularly attractive option as they are already widely used in hyperthermia therapy or as contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI), and even the treatment of iron deficiency anemia.<sup>3</sup>

Previous studies have proven the efficacy of IONPs to enhance *in vitro* the cancer killing effect of a cisplatin Pt(IV) prodrug in prostate cancer cells.<sup>4</sup> Here we extend the versatility of the system towards the treatment of a metastatic melanoma and *in vivo* studies. The studies performed in a highly aggressive metastatic melanoma cell line and tumour model (B16-F10-OVA) indicate a significant improvement of the antitumour therapeutic efficacy of the cisplatin Pt(IV) prodrug.<sup>5</sup>



<sup>1</sup> Graf, N.; Lippard, S.J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, *64*, 993.

<sup>2</sup> Hall, M. D.; Hambley, T. W. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 49-67.

<sup>3</sup> Gao, J.; Gu, H.; Xu, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1097-1107.

<sup>4</sup> Hernández-Gil, J.; Cobaleda-Siles, M.; Zabaleta, A.; Salassa, L.; Calvo, J.; Mareque-Rivas, J.C. *Adv. Healthcare Mat.* **2015**, *4*, 1034-1042.

<sup>5</sup> Manuscript in preparation



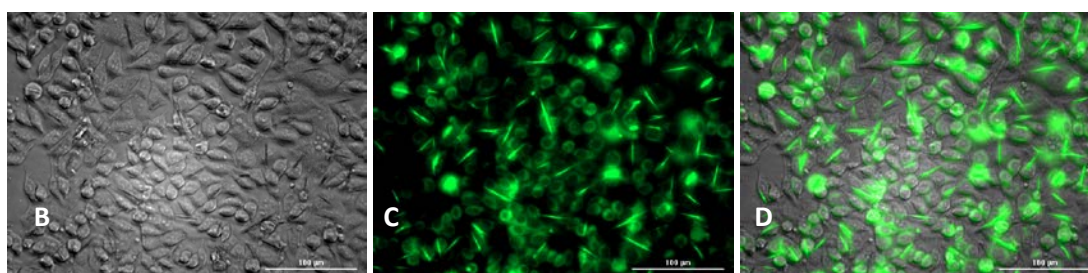
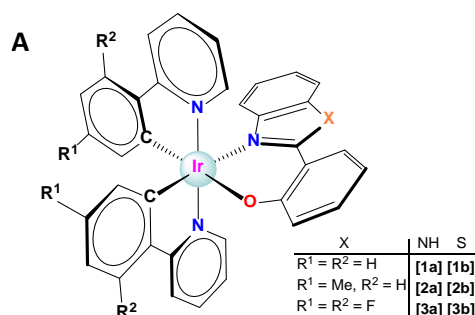
## IRIDIUM(III) BASED COMPLEXES BEARING HYDROXYPHENYLBENZOAZOLE LIGANDS AS PHOTODYNAMIC THERAPY AGENTS

M. Martínez-Alonso,<sup>a</sup> N. Busto,<sup>a</sup> G. Espino,<sup>a</sup> M. C. Carrión,<sup>b</sup> J. V. Cuevas,<sup>a</sup> A. Carbayo,<sup>a</sup> J.M. Leal,<sup>a</sup> B. García,<sup>a</sup> F. A. Jalón,<sup>b</sup> B. R. Manzano,<sup>b</sup> A. M. Rodríguez.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Burgos, Plaza Misael Bañuelos s/n, 09001, Burgos, Spain (e-mail: [gespino@ubu.es](mailto:gespino@ubu.es), [nbusto@ubu.es](mailto:nbusto@ubu.es)).

<sup>b</sup>Departamento de Química Inorgánica, Orgánica y Bioquímica, Facultad de Químicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Avda. Camilo J. Cela 10, 13071 Ciudad Real, Spain.

In the present communication, we present the synthesis and characterization of six neutral Ir(III) bis-cyclometalated complexes resulting from the combination of two different hydroxy-benzoazolate ligands (O<sup>^</sup>N) and three different cyclometalated ligands (C<sup>^</sup>N) (Fig. 1-A). Moreover, we have concluded that the photophysical properties of the described complexes depend mainly on the ancillary ligand (O<sup>^</sup>N) with a minor influence corresponding to the C<sup>^</sup>N ligand. Thus, the PLQY are very high for those complexes with X = NH and moderately high or low for those complexes with X = S. Besides, a marked blue-shift (68 and 80 nm) is observed for complexes with X = N-H compared to those with X = S. As expected, the emission properties of these specimens are O<sub>2</sub>-sensitive. Consequently, they behave as efficient photo-sensitizers of <sup>3</sup>O<sub>2</sub>, and show catalytic activity in the photooxidation of thioanisole to give methyl phenyl sulfoxide. Interestingly, only those derivatives with X = N-H exhibit enhanced cytotoxicity after irradiation with UV light toward human colon adenocarcinoma cells (SW480). Complex [3a] exhibits green luminescence from the cell cytoplasm as an evidence of their cellular uptake (Fig. 1-B, 1-C and 1-D).



**Fig. 2.** Molecular structure of the Ir(III) complexes (A) and Images of SW480 cells treated with 10 μM of [3a] after 20 h of incubation: (B) Phase Contrast, (C) Green Fluorescence Emission and (D) Overlay.

**Acknowledgements:** Obra Social La Caixa (OSLC-2012-007); Project CTQ2014-58812-C2-1-R from MICINN (Spain) and Consejería de Educación – Junta de Castilla y León - FEDER (BU299A12-1).

## DISEÑO DE COMPLEJOS METÁLICOS DE PLATINO(II) CON LIGANDOS PDT

I. Zubietta<sup>a</sup>, A. Presa,<sup>b</sup> P. Gamez,<sup>b,c</sup> A.G. Quiroga<sup>a</sup>.

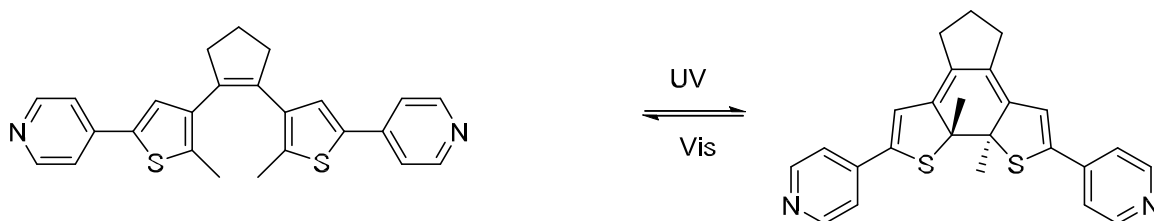
<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Universidad Autónoma de Madrid, ES-28049 Madrid, Spain.

<sup>b</sup> Department of Inorganic and Organic Chemistry, Inorganic Chemistry Section, University of Barcelona, Martí i Franquès 1-11, 08028 Barcelona, Spain. <sup>c</sup> Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Passeig Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain.

Muchos complejos metálicos son conocidos por sus propiedades terapéuticas, entre ellos, cabe destacar el cisplatino. Para evitar los inconvenientes que conlleva el uso de este fármaco antitumoral, no sólo se intenta sintetizar nuevos complejos, sino que además se usan diversas terapias para reducir sus efectos.

Una de estas terapias es la PDT (Terapia Fotoquímica), que consiste en la irradiación de una especie con luz ultravioleta visible para generar especies más reactivas. Así, tras la irradiación de un complejo metálico se puede dar lugar entre otros a: un cambio redox en el centro metálico, la fotodisociación de ligandos e incluso un cambio en la estructura de un ligando. De esta forma, se puede llevar a cabo un control de la actividad del fármaco.

En este trabajo, se ha sintetizado un complejo dinuclear de Pt(II) con un ligando fotoactivable<sup>1</sup>. El ligando es capaz de modificar su estructura al ser irradiado con luz Ultravioleta Visible, y de esta forma, presentar diferente citotoxicidad frente a distintas dianas biológicas. El estudio del cambio de estructura del ligando tras su irradiación se ha monitorizado por Resonancia Magnética Nuclear de protón.



**Esquema 1.** Cambio del ligando fotointerruptor  $L_1$  al irradiarlo.

En cuanto al mecanismo de acción del complejo, dado que el ADN es la principal diana biológica del cisplatino y sus derivados, se ha realizado el estudio cinético de la interacción del complejo dinuclear (irradiado y sin irradiar) con guanosina monofosfato.

Por último, debido a que existen diferentes dianas biológicas en el interior celular para los compuestos de platino, se ha estudiado tanto la estabilidad del complejo como su interacción con ADN y dos proteínas: lisozima y RNAsa. Los ensayos se han evaluado por espectroscopia de Ultravioleta Visible.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido realizado con el apoyo de los proyectos de investigación concedidos por el MINECO: SAF-2012-34424, CTQ-2015-68779-R, CTQ-2014-55293-P y CTQ-2015-70371-REDT

<sup>1</sup> Presa, A.; Brissos, R. F.; Caballero, A. B.; Borilovic, I.; Korrodi-Gregório, L.; Pérez-Tomás, R.; Roubeau, O.; Gamez, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4561.

## MATERIALES BIOINSPIRADOS: POLIMEROS DE COORDINACIÓN BASADOS EN PORFIRINAS COMO CATALIZADORES HETEROGÉNEOS

**E. Amayuelas,<sup>a</sup> A. Fidalgo-Marijuan,<sup>b</sup> B. Bazán,<sup>a,b</sup> M. K. Urriaga,<sup>a</sup> G. Barandika,<sup>b,c</sup> M. I. Arriortua.<sup>a,b</sup>**

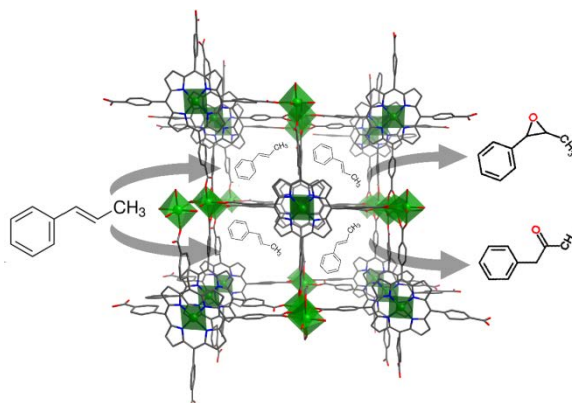
<sup>a</sup>Departamento de Mineralogía y Petrología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Sarriena s/n, 48940 Leioa, Bizkaia.

<sup>b</sup>BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures, Parque Tecnológico de Zamudio, Ibaizabal Bidea, Edificio 500-Planta 1, 48160 Derio, Bizkaia.

<sup>c</sup>Departamento de Química Inorgánica, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Sarriena s/n, 48940 Leioa, Bizkaia.

La obtención de sólidos de coordinación porosos, conocidos como Metal-organic Frameworks (MOFs), con las propiedades deseadas comienza con un diseño racional de la síntesis, donde es primordial, tanto la elección de los ligandos,<sup>1</sup> como su combinación con los iones metálicos. En este contexto, dentro de la gran variedad de ligandos orgánicos existentes, las porfirinas están ganando importancia en el diseño y síntesis de nuevos materiales metal-orgánicos dadas sus propiedades químicas y a su multifuncionalidad.<sup>2</sup>

Los materiales que se presentan en este trabajo albergan porfirinas como ligando orgánico principal y están inspirados en las funciones que desempeñan aquellas en los sistemas biológicos. Concretamente, se utiliza la porfirina *meso*-tetra(4-carboxifenil)porfirina (TCPP), debido a la gran variedad que ofrecen los ligandos carboxílicos de sus sustituyentes laterales. Así, se presentan tres compuestos de coordinación basados en la combinación de esta porfirina y los metales de la primera serie de transición Fe, Cu y Ni:  $[\square\text{-[FeTCPP]}\cdot 16\text{DMF}]$  (**1**),  $[\text{CuH}_4\text{TCPP}]\cdot 6\text{DMF}$  (**2**) y  $[\text{Ni}_5(\text{H}_2\text{TCPP})_2\text{O}(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot n\text{S}$  (**3**) (S=disolvente, DMF=N,N-dimetilformamida), siendo el compuesto **3** de tipo MOF (figura 1). Se ha estudiado la actividad catalítica de estos materiales en la oxidación de alcoholes y de alquenos, obteniéndose altos valores de conversión, debido a sus características estructurales.



**Figura 1.** Representación de la estructura del compuesto **3**.

*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MAT2016-76739-R (AEI/FEDER, UE)) y el Gobierno Vasco (Grupos de Investigación del Sistema Universitario Vasco, IT-630-13). Se agradece el soporte técnico y humano proporcionado por los SGIker (UPV/EHU). E. Amayuelas agradece a la UPV/EHU su contrato postdoctoral.

<sup>1</sup> W. Lu, Z. Wei, Z. Y. Gu, T. F. Liu, J. Park, J. Tian, M. Zhang, Q. Zhang, T. Gentle, M. Bosch, H. C. Zhou, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5561.

<sup>2</sup> W. Y. Gao, M. Chrzanowski, S. Ma, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5841.

## MODULANDO LAS PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE UN COMPUESTO SUPRAMOLECULAR POROSO

R. Pérez-Aguirre, G. Beobide, O. Castillo, A. Luque, J. Pascual-Colino, S. Pérez-Yáñez

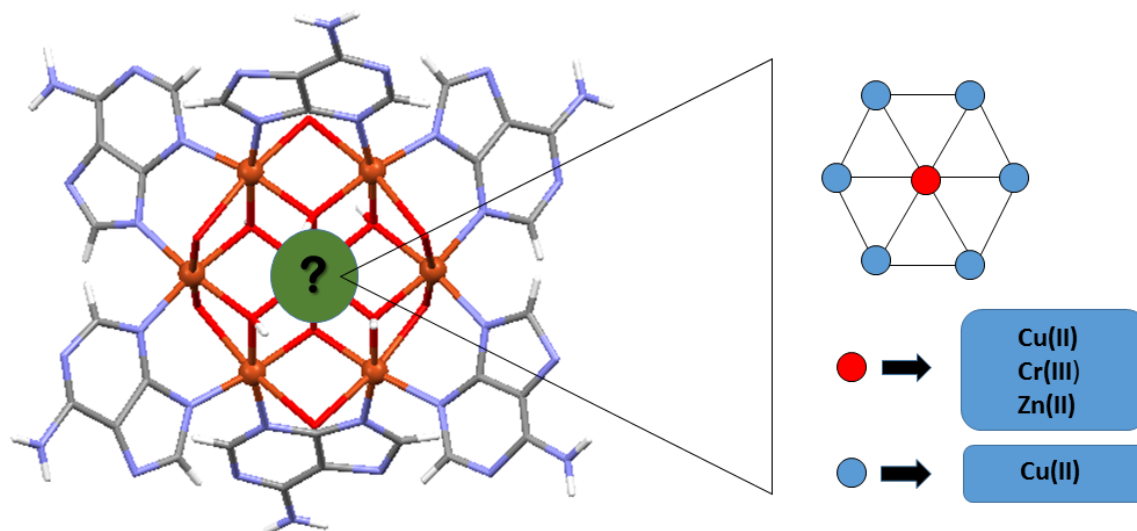
*Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Apartado 644, 48080 Bilbao, Spain.*

El trabajo se basa en unos compuestos supramoleculares porosos previamente obtenidos que consisten en una entidad heptanuclear cuyo núcleo central  $[\text{Cu}(\text{OH})_6]^{4-}$  está conectado a seis centros metálicos Cu(II) adicionales de manera planar y radial a través de puentes hidróxido<sup>1</sup>. Moléculas de adenina se encargan de reforzar la unión de los cobres exteriores entre sí a través de su modo de coordinación  $\mu\text{-}\kappa\text{N}3\text{:}\kappa\text{N}9$ . Estas entidades se unen entre sí mediante apilamientos  $\pi\text{-}\pi$  para dar lugar a un material poroso. Partiendo de estos compuestos se planteó las posibles variaciones magnéticas que tendrían lugar al ir sustituyendo el átomo metálico central de la entidad heptamérica por diferentes metales de la serie de transición. Esto permitiría desarrollar una nueva familia de materiales multifuncionales que combinen porosidad y magnetismo.

En el primer caso, donde el átomo central es Cu(II) se produce un acoplamiento antiferromagnético entre el átomo central y los exteriores y acoplamientos ferromagnéticos entre éstos dando lugar a un compuesto ferrimagnético con un espín total  $S_T=5/2$ .

Al emplazar un átomo de Cr(III) en la posición central la ortogonalidad existente entre los orbitales magnéticos del Cr(III) y Cu(II) exteriores se traduce en la presencia de interacciones ferromagnéticas entre ellos. De esta manera se obtiene un compuesto ferromagnético con  $S_T=9/2$ .

Por último, al realizar la sustitución por Zn(II), el comportamiento magnético se ve determinado únicamente por las interacciones existentes entre los centros metálicos de Cu(II) exteriores.



Agradecimientos: Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2016-75883-C2-1-P).

<sup>1</sup> Pérez-Aguirre, R.; Beobide, G.; Castillo, O.; Pedro, I.; Luque, A.; Pérez-Yáñez, S.; Rodríguez-Fernández, J.; Román, P. *Inorg. Chem.*, 2016, 55(15), 7755–7763.

## PROGRAMA SOCIAL

### **Cóctel de bienvenida**

Día: domingo, 9 de julio

Hora: 20:00

Lugar: Hotel Bilbao Zubialde

Ventosa Bidea, 34. Bilbao 48013



### **Recepción en el Ayuntamiento de Bilbao\***

Día: lunes, 10 de julio

Hora: 19:00

Lugar: Plaza Ernesto Erkoreka, 1. Bilbao  
48007

**\*A las 18:45 en la escalinata del Ayuntamiento se hará la fotografía oficial del congreso**

### **Cena de gala y baile\***

Día: martes, 11 de julio

Hora: 21:00

Lugar: Hotel Bilbao Zubialde

Ventosa Bidea, 34. Bilbao 48013

**\*El profesor Juan Manuel Salas será homenajeado durante la cena de gala**





## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Albert de la Cruz, A.	Instituto de Química-Física Rocasolano-CSIC	<b>I-5</b>
Algarra, A. G.	Universidad de Cádiz	<b>PO-36</b>
Alonso de Castro, S.	Donostia International Physics Center	<b>O-19, PO-28</b>
Amayuelas, E.	Universidad del País Vasco	O-13, <b>PO-53</b>
Argibay, S.	Universidad de Vigo	<b>O-11, PO-45</b>
Arriortua, M. I.	Universidad del País Vasco-BCMaterials	O-13, PO-53
Barandika, G.	Universidad del País Vasco-BCMaterials	O-13, PO-53
Barnadas-Rodríguez, R.	Universitat Autònoma de Barcelona	<b>O-7, O-9</b>
Basallote, M. G.	Universidad de Cádiz	I-4, PO-29, <b>PO-35</b>
Bazán, B.	Universidad del País Vasco-BCMaterials	O-13, PO-53
Beobide, G.	Universidad del País Vasco	O-4, PO-54
Bermejo, M. R.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-32, PO-33</b>
Boldrón, C.	Evotec	<b>I-13</b>
Borras, J.	Universidad de Valencia	PO-16
Bouzada, D.	Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares	<b>PO-15</b>
Busto, N.	Universidad de Burgos	<b>O-14, O-15, PO-20, PO-51</b>
Caballero, A. B.	Universidad de Granada	<b>I-6, O-12, PO-8</b>
Capdevila, M.	Universitat Autònoma de Barcelona	PO-49

## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Carballo, R.	Universidad de Vigo	<b>I-2</b> , O-11, PO-45, PO-47
Carrasco, A. C.	Fundación IMDEA	<b>PO-19</b>
Castillo, O.	Universidad del País Vasco	O-4, PO-54
Castiñeiras, A.	Universidad de Santiago de Compostela	PO-16, <b>PO-17</b> , PO- 22, PO-23, PO-24
Caubet, A.	Universidad de Barcelona	O-20, <b>PO-8</b>
Cepeda, J.	Universidad del País Vasco	-----
Clares, M. P.	Universitat de València	I-4
Corbella, M.	Universidad de Barcelona	<b>PO-6</b>
Couce, M. D.	Universidad de Vigo	<b>PO-39</b> , PO-40, PO-41
Durán, M. L.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-11</b> , PO-12
Espino, G.	Universidad de Burgos	O-15, <b>PO-51</b>
Esteban-Gómez, D.	Universidad de la Coruña	O-16, <b>PO-42</b>
Esteban-Parra, G. M.	Universidad de Granada	<b>PO-9</b>
Fernández de Luis, R.	BCMaterials	-----
Fernández-Fariña, S.	Universidad de Santiago de Compostela	O-2, PO-30, <b>PO-31</b> , PO-32
Fernández-García, M. I.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-13</b> , PO-21, PO-31
Fernández-Moreira, V.	Universidad de Zaragoza-CSIC	<b>O-10</b>
Fernández-Trujillo, M. J.	Universidad de Cádiz	<b>PO-29</b>



## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Fidalgo-Marijuan, A.	BCMaterials	<b>O13</b> , PO-53
Fiol, J. J.	Universitat de les Illes Balears	PO-3, <b>PO-5</b>
Galarreta, I.	Universidad del País Vasco	<b>PO-27</b>
Gamez, P.	Universidad de Barcelona	I-6, O-12, <b>O-20</b> , PO-8, PO-52
Gandioso, A.	Universidad de Barcelona	<b>PO-48</b>
Garaikoetxea, A.	CICbiomaGUNE	<b>PO-50</b>
García-Santos, I.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-16</b> , PO-17
García-Tojal, J.	Universidad de Burgos	<b>PO-18</b>
García-Vázquez, J. A.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-12</b>
Gómez-Gonzalez, J.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-14</b>
González, J. M.	Universidad de Granada	PO-22, <b>PO-23</b>
González-Noya, A. M.	Universidad de Santiago de Compostela	O-2, <b>PO-30</b> , PO-31
González-Vadillo, A. M.	Universidad Autónoma de Madrid	<b>PO-43</b>
Illán Cabeza, N. A.	Universidad de Jaén	PO-7, <b>PO-10</b>
Insausti, M.	Universidad del País Vasco	I-3, PO-27
Jiménez-Pulido, S. B.	Universidad de Jaén	<b>PO-7</b> , PO-10
Lalinde, E.	Universidad de la Rioja	<b>PO-2</b>
Larrea, E. S.	Universidad del País Vasco	-----
Leal, J.	Universidad de Castilla la Mancha	<b>PO-20</b>
León, I. E.	Universidad Nacional de La Plata	<b>O-8</b> , PO-25

## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Lezama, L.	Universidad del País Vasco	I-3, PO-27
Liberato, A.	Universidad de Cádiz	<b>I-4</b> , PO-29, PO-35
Lorenzo, M. C.	Universidad Autónoma de Madrid	<b>PO-37</b>
Luna-Giles, F.	Universidad de Extremadura	O-3, <b>PO-38</b>
Maldonado, C. R.	Universidad de Granada	<b>O-5</b>
Maneiro, M.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>O-1</b> , PO-21, PO-33, PO-35
Martí-Gastaldo, C.	Universidad de Valencia	<b>I-1</b>
Martínez-Cruz, L. A.	CICbioGUNE	<b>I-7</b>
Martínez, M.	Universidad de Barcelona	<b>PO-46</b>
Matesanz, A. I.	Universidad Autónoma de Madrid	<b>PO-25</b> , PO-37
Matilla, A.	Universidad de Granada	<b>PO-24</b>
Méndez-Arriaga, J. M.	Universidad de Granada	PO-9
Mendia, A.	Universidad de Burgos	<b>PO-34</b>
Moreno, V.	Universidad de Barcelona	-----
Navarro-Ranninger, C.	Universidad Autónoma de Madrid	O-17, PO-25, <b>PO-26</b>
Navas, F.	Universidad Autónoma de Madrid	<b>O-17</b>
Niclós, J.	Universidad de Granada	<b>PO-22</b> , PO-23, PO-24
Palacios, O.	Universitat Autònoma de Barcelona	<b>O-9</b> , PO-18, PO-49
Pascual-Colino, J.	Universidad del País Vasco	<b>O-4</b> , PO-54

## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Pedrido, R.	Universidad de Santiago de Compostela	O-2, PO-32, <b>PO-33</b>
Peña, Q.	Universitat Autònoma de Barcelona	<b>PO-49</b>
Pérez-Fernández, I.	Universidad del País Vasco	-----
Pérez-Yáñez, S.	Universidad del País Vasco	O-4, PO-54
Pérez-Aguirre, R.	Universidad del País Vasco	O-4, <b>PO-54</b>
Pérez-Arnaiz, C.	Universidad del Burgos	<b>O-15</b>
Pino-Cuevas, A.	Universidad del Vigo	<b>PO-47</b>
Pizarro, A. M.	Fundación IMDEA	<b>O-6</b> , PO-19
Platas-Iglesias, C.	Universidad de la Coruña	<b>O-16</b> , PO-42
Rocas, J	Nanobiotechnological Polymers Division	<b>I-12</b>
Rodríguez-Silva, L.	Universidad de Santiago de Compostela	O-1, <b>PO-21</b> , PO-30
Román, P.	Universidad del País Vasco	-----
Romero, M. J.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>O-2</b> , PO-13, PO-30, PO-31, PO-33
Ruíz, J.	Universidad de Murcia	<b>O-18</b> , PO-1, PO-4
Ruíz-Molina, D.	Catalan Institute of Nanoscience and Nanotechnology	<b>I-11</b>
Salas, J. M.	Universidad de Granada	<b>PL-1</b> , PO-9
Salassa, L.	Donostia International Physics Center	O-19, <b>PO-28</b>
Sánchez, A.	Universidad de Santiago de Compostela	PO-39, PO-40, <b>PO-41</b> , PO-44
Sánchez-González, A.	Universidad de Santiago de Compostela	<b>PO-44</b>

## ÍNDICE DE ASISTENTES

P: Conferencia plenaria; I: Conferencia invitada; O: Comunicación oral; PO: Póster (**en negrita si es el autor o autora que presenta**)

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Identificación</b>
Sánchez-Moreno, M.	Universidad de Granada	<b>I-9</b> , PO-9
Santana, M. D.	Universidad de Murcia	<b>PO-4</b>
Schäfer, T.	Institute for Polymer Materials-POLYMAT	<b>I-8</b>
Schindler, S.	Institute for Inorganic and Analytical Chemistry	<b>I-14</b>
Sordo, J.	Universidad de Santiago de Compostela	PO-39, <b>PO-40</b> , PO-41, PO-44
Souza, P.	Universidad Autónoma de Madrid	-----
Suades, J.	Universidad Autónoma de Barcelona	O-7
Terrón, A.	Universitat de les Illes Balears	<b>PO-3</b> , PO-5
Urtiaga, K.	Universidad del País Vasco	O-13, PO-53
Valensin, D.	Università di Siena	<b>I-10</b>
Vallet-Regí, M.	Universidad Complutense de Madrid	<b>PL-2</b>
Vázquez, G.	Universidad de Barcelona	I-6, <b>O-12</b>
Vázquez-López, E. M.	Universidad de Vigo	I-2, O-11, PO-39, PO-40, PO-41, <b>PO-45</b> , PO-47
Vigueras, G.	Universidad de Murcia	<b>PO-1</b>
Viñuelas-Zahínos, E.	Universidad de Extremadura	<b>O-3</b> , PO-38
Zubieta, I.	Universidad Autónoma de Madrid	<b>PO-52</b>

## ÍNDICE DE AUTORES

### A

Acuña, M. I.	O-15
Aguirre, M. C.	PO-17
Albarrán-Velo, J.	O-3
Albela, B.	PO-6
Albert, A.	<b>I-5</b>
Alcaraz, R.	PO-18
Algarra, A. G.	<b>PO-36</b>
Alfaro-Arnedo, E.	PO-2
Alonso-de Castro, S.	<b>O-19</b> , PO-28
Álvarez Valdés, A.	PO-26
Alzuet, G.	PO-11, PO-12, PO-16, PO-17
Amayuelas, E.	O-13, <b>PO-53</b>
Angelvoski, G.	O-16
Argibay, S.	<b>O-11</b> , PO-45
Arriortua, M. I.	O-13, PO-53
Arriortua, O.K.	I-3
Autelitano, F.	I-13

### B

Baran, E.J.	O-8
Barandika, G.	O-13, PO-53
Barea, E.	O-5
Barka, G.	PO-14, PO-15
Barnadas, R.	O-9
Barnadas-Rodríguez, R.	<b>O-7</b>
Barreiro, E.	PO39, PO-41
Barrera-García, J.	PO-18
Barros-García, F.J.	O-3, PO-38
Basallote, M. G.	I-4, PO-29, <b>PO-35</b>
Bautista, D.	PO-4
Bayón, P.	PO-49
Bazán, B.	O-13, PO-53
Becker, J.	I-14
Bejarano, I.	PO-38
Benseny, N.	O-7
Beobide, G.	O-4, PO-54
Bermejo, M. R.	<b>PO-32</b> , PO-33

Bernalte-García, A.	O-3, PO-38
Bernhardt, P. V.	PO-46
Boldron, C.	<b>I-13</b>
Bonneviot, L.	PO-6
Bordes, M. F.	I-13
Borrás, J.	PO-16
Botta, M.	PO-42
Bouzada, D.	<b>PO-15</b>
Brabec, V.	PO-1, PO-4
Breiderhoff, T.	I-7
Brissos, R. F.	O-20
Buades, A.B.	PO-5
Busto, N.	<b>O-14</b> , O-15, PO-20, PO-51

### C

Caballero, A. B.	<b>I-6</b> , O-12, PO-8
Cabrera, S.	O-17
Camacho, M.	O-7
Caneda-Martínez, L.	O-16
Capdevila, M.	PO-49
Carballido, R.	O-1, PO-13, PO-21, PO-30, PO-32
Carballo, R.	<b>I-2</b> , O-11, PO-45, PO-47
Carbayo, A.	PO-51
Carmona, F. J.	O-5
Carrasco, A. C.	<b>PO-19</b>
Carrión, M. C.	O-14, PO-20, PO-51
Casas, J. S.	PO-39, PO-40, PO-41, PO-44
Casini, A.	PO-26
Castillo, C.E.	PO-35
Castillo, O.	O-4, PO-54
Castiñeiras, A.	PO-16, <b>PO-17</b> , PO-22, PO-23, PO-24
Castro, G.	O-16

Castro, J. PO-11, PO-12  
 Caubet, A. O-20, **PO-8**  
 Cerrada, E. PO-34  
 Choquesillo-Lazarte, D. O-5, PO-23,  
 PO-24  
 Clares, M. P. I-4  
 Claverie-Martínez, F. I-7  
 Corbella, M. **PO-6**  
 Cordero, R. PO-43  
 Cores, I. PO-16, PO-17  
 Correia, J. D. G. PO-26  
 Couce, M. D. **PO-39**, PO-40,  
 PO-41  
 Cuadrado, I. PO-43  
 Cuevas, J. V. PO-51  
 Cuscó, C. I-12

## D

De la Cruz-Martínez, F. PO-38  
 Diercks, T. I-7  
 Díez, P. O-8  
 Domínguez, A. PO-22, PO-23,  
 PO-24  
 Domínguez, F. O-15  
 Donaire, A. PO-1  
 Doñoro, A. PO-43  
 Durán, M. L. **PO-11**, PO-12

## E

Echevarría, I. O-15  
 El Kaoutit, H. PO-34  
 Ereño-Orbea, J. I-7  
 Ermann, M. I-13  
 Escudero-Adán, E.C. PO-5  
 Espargaró, A. I-6  
 Espino, G. O-15, **PO-51**  
 Esteban-Gómez, D. O-16, **PO-42**  
 Esteban-Parra, G.M. **PO-9**  
 Etcheverry, S.B. O-8

## F

Fernández, S. PO-34  
 Fernández-Aroca, D. M. PO-20  
 Fernández-Calderón, M.C. O-3  
 Fernández-Fariña, S. O-2, PO-30,  
**PO-31**, PO-32  
 Fernández-García, M. I. **PO-13**, PO-21,  
 PO-31  
 Fernández-Moreira, V. **O-10**  
 Fernández-Trujillo, M. J. **PO-29**  
 Ferreira, V. F. PO-26  
 Fidalgo-Marijuan, A. **O-13**, PO-53  
 Fiol, J. J. PO-3, **PO-5**  
 Font-Bardia, M. PO-6  
 Forgács, A. PO-42  
 Franco L. PO-38  
 Frontera, A. PO-5  
 Fuentes, M. O-8

## G

Galarreta, I. **PO-27**  
 Gamez, P. I-6, O-12,  
**O-20**, PO-8,  
 PO-52,  
**PO-48**  
 Gandioso, A. **PO-50**  
 Garaikoetxea Arguinoniz, A. **PO-50**  
 García, B. O-14, O-15,  
 PO-20, PO-51  
 García, F. PO-34  
 García, J. A. PO-11  
 García, J.M. PO-34  
 García, M.E. PO-22, PO-23  
 García-España, E. I-4, PO-29  
 García-Girón, C. PO-18  
 García-Pardo, J. I-11  
 García-Raso, A. PO-3 PO-5  
 García-Santos, I. **PO-16**, PO-17  
 García-Tasende, S. PO-44  
 García-Tojal, J. **PO-18**  
 García-Vázquez, J. A. **PO-12**  
 Gil de Muro, I. PO-27

Gil-García, R. PO-18  
 Giménez, N. PO-2  
 Giménez-Mascarell, P. I-7  
 Gimeno, M. C. O-10  
 Gómez González, J. **PO-14**  
 Gómez Paz, O. I-2  
 Gómez, A. O-17  
 Gómez-Blanco, N. PO-50  
 Gómez-Fórneas, E. O-1, PO-21  
 Gómez-Quiroga, A. PO-25  
 Gómez-Vallejo, V. PO-18  
 González, J.M. PO-22, **PO-23**  
 González-Álvarez, M. PO-16  
 González-Barcia, L. M. O-2, PO-31,  
 PO-32, PO-33  
 González-Noya, A. M. O-2, **PO-30**,  
 PO-31  
 González-Riopedre, G. O-1, PO-13,  
 PO-35  
 González-Vadillo, A. M. **PO-43**  
 González, M. A. PO-46  
 Grau, J. PO-8  
 Guerra-Varela, J. PO-44  
 Guillemot, M. I-13

## H

Hardy, S. I-7  
 Herrán-Torres, I. PO-18  
 Hueso Ureña, F. PO-7, PO-10

## I

Illán Cabeza, N. A. PO-7, **PO-10**  
 Insausti, M. **I-3**, PO-27  
 Iranzo, O. PO-49

## J

Jalón, F. A. O-14, PO-20,  
 PO-51  
 Janiak, C. O-18, PO-1  
 Jeremias, H. O-5

Jiménez Pulido, S.B. **PO-7**, PO-10  
 Jiménez-Faraco, E. PO-25

## K

Kasparkova, J. PO-4  
 Khalaf-Nazzal, R. I-7  
 Kostantin, E. I-7  
 Kostrhunova, H. PO-4

## L

Lago, A. B. I-2  
 Laguna, A. O-10  
 Laguna, M. PO-34  
 Lalinde, E. **PO-2**  
 Lara, R. PO-2  
 Lasheras, X. I-3  
 Lassalle, G. I-13  
 Leal, J. **PO-20**  
 Leal, J. M. O-14, O-15,  
 PO-51  
 Leiva-Presa, À. O-9  
 León, I.E. **O-8**, PO-25  
 Lezama, L. I-3, PO-27  
 Liberato, A. **I-4**, PO-29,  
 PO-35  
 Llop Roig, J. PO-18  
 López, I. P. PO-2  
 López-Torres, E. PO-31  
 Lorenzo, J. I-11, PO-8, PO-49  
 Lorenzo, M. C. **PO-37**  
 Luengo, A. O-10  
 Luna-Giles, F. O-3, **PO-38**  
 Luque, A. O-4, PO-54

## M

Madariaga, G. PO-18  
 Maldonado, C. R. **O-5**  
 Maneiro, M. **O-1**, PO-21,  
 PO-33, PO-35  
 Manzano, B. R. O-14, PO-20,

Máñez, M. A. PO-51  
 PO-29  
 Marchán, V. PO-48  
 Marcos-Gómez, S. PO-18  
 Mareque-Rivas, J.C. PO-50  
 Marín, M. O-9  
 Marín-García, M. O-7  
 Marques, A. R. O-5  
 Martí-Gastaldo, C. **I-1**  
 Martínez, M. **PO-46**  
 Martínez-Alonso, M. PO-51  
 Martínez-Chantar, M. L. I-7  
 Martínez-Cruz, L.A. **I-7**  
 Martínez-Peña, F. O-6  
 Martín-Orué, S. M. O-9  
 Marzo, I. O-10  
 Matesanz, A.I. **PO-25**, PO-37  
 Matilla, A. **PO-24**  
 Medinilla, L. PO-34  
 Medrano, M. A. PO-26  
 Mendes, F. O-17, PO-26  
 Méndez-Arriaga, J. M. PO-9  
 Mendia, A. **PO-34**  
 Moldes, A. PO-11, PO-12  
 Molins, E. PO-3  
 Montpeyó, D. I-11  
 Morais, M. PO-26  
 Moreno Carretero, M.N. PO-7, PO-10  
 Moreno, M. T. PO-2  
 Müller, D. I-7  
 Muñoz, P. PO-18

## N

Nador, F. I-11  
 Nascimento, O. PO-11, PO-12  
 Navarro, J. A. R. O-5  
 Navarro-Ranninger, C. O-17, PO-25,  
**PO-26**  
 Navas, F. **O-17**  
 Niclós, J. **PO-22**, PO-23,  
 PO-24  
 Nicolás, E. I-6, O-12  
 Novío, F. I-11

Novohradsky, V. PO-1, PO-4

## O

Oyenarte, I. I-7

## P

Palacios, O. **O-9**, PO-18,  
 PO-49  
 Pascual-Colino, J. **O-4**, PO-54  
 Paulo, A. PO-26  
 Pech, C. I-13  
 Pedrido, R. O-2, PO-32,  
**PO-33**  
 Peña, Q. **PO-49**  
 Pérez, I. PO-23, PO-24  
 Pérez, J. F. O-9  
 Pérez, S. A. O-18 PO-1  
 Pérez-Aguirre, R. O-4, **PO-54**  
 Pérez-Arnaiz, C. **O-15**  
 Pérez-Lourido, P. O-16  
 Pérez-Otero, Y. PO-13  
 Pérez-Yáñez, S. O-4, PO-54  
 Pichel, J. G. PO-2  
 Pino-Cuevas, A. **PO-47**  
 Piñeiro-Hermida, S. PO-2  
 Pizarro, A. M. **O-6**, PO-19  
 Platas, C. PO-1, PO-12  
 Platas-Iglesias, C. **O-16**, PO-42  
 Presa, A. O-20, PO-52  
 Pujales-Paradela, R. PO-42

## Q

Quiroga, A. G. PO-26, PO-37,  
 PO-52,  
 Quirós, M. PO-9

## R

Rama, G. PO-15  
 Regueiro-Figueroa, M. O-16, PO-42



Rocas, J. **I-12**  
 Rodríguez, A. M. PO-51  
 Rodríguez, V. O-18  
 Rodríguez-Riobó, R. PO-17  
 Rodríguez-Silva, L. O-1, **PO-21**,  
 PO-30  
 Rojas, S. O-5  
 Romão, C. C. O-5  
 Romero, M. J. **O-2**, PO-13,  
 PO-30, PO-31,  
 PO-33  
 Roselló, Y. PO-5  
 Rothemund, M. O-18  
 Ruiz de Angulo, A. PO-50  
 Ruiz de Larramendi, I. O-13, PO-27  
 Ruiz, J. **O-18**, PO-1, PO-4  
 Ruiz, M.C. PO-25  
 Ruiz-Molina, D. **I-11**

## S

Saa, M. PO-16  
 Sabaté, R. I-6  
 Salas Peregrín, J. M. **PL-1**, PO-9  
 Salassa, L. O-19, **PO-28**  
 Salvadó, I. PO-15  
 Samper, K. G. O-9, PO-18  
 Sánchez, A. PO-39, PO-40,  
**PO-41**, PO-44  
 Sánchez, L. PO-44  
 Sánchez, P. O-5  
 Sánchez-González, Á. **PO-44**  
 Sánchez-Moreno, M. **I-9**, PO-9  
 Sánchez-Prieto, R. PO-20  
 Santana, M. D. **PO-4**  
 Santos, I. O-17, PO-26  
 Savic, T. O-16  
 Schäfer, T. **I-8**  
 Schindler, S. **I-14**  
 Schobert, R. O-18  
 Simaan, J. PO-49  
 Sordo, J. PO-39, **PO-40**,  
 PO-41, PO-44  
 Specht, P. I-14

Stuchlikova, O. PO-4  
 Stuiver, M. I-7  
 Suades, J. O-7  
 Suarez-García, S. I-11

## T

Terrón, A. **PO-3**, PO-5  
 Tomàs, L. PO-3  
 Tremblay, M.L. I-7  
 Trigo, M. PO-34  
 Turquet, F. X. PO-6

## U

Urtiaga, K. O-13, PO-53

## V

Valencia, L. O-16, PO-42  
 Valensin, D. **I-10**  
 Vallejos, S. PO-34  
 Vallet-Regi, M. **PL-2**  
 Val-Sanz, L. PO-18  
 Vázquez López, M. PO-14, PO-15  
 Vázquez, G. I-6, **O-12**  
 Vázquez, M. E. PO-14, PO-15  
 Vázquez-González, M. PO-44  
 Vázquez-López, E. M. I-2, O-11, PO-39,  
 PO-40, PO-41,  
**PO-45**, PO-47  
 Verdejo, B. I-4, PO-29  
 Viguera, G. **PO-1**  
 Viñuelas-Zahínos, E. **O-3**, PO-38  
 Viqueira, J. PO-11, PO-12  
 Visbal, R. O-10

## W

Walter, P. I-13

## Y

Yellol, G.	PO-1, PO-4
Yellol, J.	PO-1, PO-4

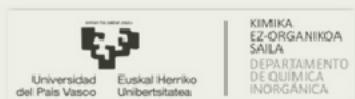
## Z

Zajac, J.	PO-1
Zamora, A.	O-18
Zaragoza, G.	PO-33
Zubieta, I.	<b>PO-52</b>





## Organizan:



## Patrocinan:

