

UNIVERSIDAD DE BURGOS

ESCUELA DE DOCTORADO

TESIS DOCTORALES

TÍTULO: APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y CATALÍTICAS DE COMPLEJOS ARENO DE RUTENIO (II) CON LIGANDOS P- Y N- DADORES

AUTORA: ALIENDE BENITO, CRISTINA

FECHA LECTURA: 04/07/2014

HORA: 12:30

CENTRO LECTURA: FACULTAD DE CIENCIAS. SALÓN DE ACTOS

DIRECTOR/ES: GUSTAVO ADOLFO ESPINO ORDÓÑEZ

TRIBUNAL: JOSÉ RUIZ LÓPEZ

JOSÉ VICENTE CUEVAS VICARIO

BLANCA ROSA MANZANO MANRIQUE

MARÍA CONCEPCIÓN GIMENO FLORÍA

MARÍA ÁNGELES MARTÍNEZ LORENTE

RESUMEN: La química organometálica ha experimentado notables avances en los últimos años, particularmente en los ámbitos de las aplicaciones catalíticas y terapéuticas. Nuestro grupo de investigación está interesado en el desarrollo de nuevos complejos de Ru(II) con aplicaciones específicas en estos campos.

Este elemento metálico se encuentra en la segunda serie de transición de la tabla periódica y pertenece al grupo del platino. Una de sus principales ventajas es que es más barato que otros metales de este grupo. Además ha aumentado enormemente el interés por él en distintos campos en relación con algunas de sus propiedades singulares. Por ejemplo, el Ru ofrece una amplia variedad de estados de oxidación (de -2 a +8). El interés por los compuestos organometálicos en general, y por los derivados de Ru(II) en particular, como alternativas quimioterapéuticas está vinculado originalmente al descubrimiento y uso exitoso del cisplatino como solución quimioterapéutica en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. No obstante, los compuestos de rutenio son menos tóxicos que los de platino por lo que causan menos efectos secundarios. Además es preferible utilizar fármacos solubles en agua que podrían suministrarse por vía oral, en lugar de por vía intravenosa. Otro de los campos que ha despertado nuestro interés es la catálisis de reacciones orgánicas en medio acuoso, ya que presenta claras ventajas desde el punto de vista medio-ambiental debido a que permite evitar el uso de disolventes orgánicos.

En este trabajo se han sintetizado 3 nuevas familias de compuestos areno de rutenio(II) (40 compuestos en total). Todos ellos se han caracterizado espectroscópicamente mediante RMN, MIR y FIR, masas, CHN y se ha determinado su conductividad molar (para compuestos iónicos). Además se ha resuelto la estructura cristalina por difracción de rayos X sobre monocristal de 12 de ellos.

La primera familia de compuestos presenta la fórmula general $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{Cl}_2(\kappa^1\text{-P-L})]$ o $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})(\kappa^2\text{-O,O'-X})(\kappa^1\text{-L})]$ donde X es un dicarboxilato (oxalato, 1,1- ciclobutildicarboxilato y malonato) y L es un ligando neutro de tipo fosfina (2-difenilfosfino-1-metilimidazol, difenil-2-piridilfosfina, difenil(2-metoxifenil)fosfina y ácido 4-(difenilfosfino)benzoico) o agua. La

segunda familia presenta la fórmula general $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\kappa^2\text{-O,O'-X})(\kappa^1\text{-P-L})]\text{Y}$ donde X es un β -dicetonato (acetilacetonato, benzoilacetonato y dibenzoilmetanoato) L es una aminofosfina (2-difenilfosfino-1-metilimidazol y difenil-2-piridilfosfina) e $\text{Y} = \text{BF}_4, \text{BPh}_4$. Estas dos familias de compuestos se han utilizado para estudiar su actividad anticancerígena en las líneas celulares MCF-7 (cáncer humano de mama), CAPAN-1 (cáncer humano de páncreas) y A549 (cáncer humano de pulmón). También se ha estudiado su interacción con el plásmido de ADN pBR322 mediante electroforesis y microscopía de fuerzas atómicas. Los únicos compuestos que han mostrado interacción con el ADN han sido dos de la segunda familia, ambos con el ligando difenil-2-piridilfosfina y con $\text{X} = \text{benzoilacetonato}$ y $\text{dibenzoilmetanoato}$. Estos dos compuestos también son los que han dado mejores resultados de citotoxicidad, con valores del orden de los del cisplatino. Para el resto de compuestos, la actividad citotóxica no ha sido muy buena.

La tercera familia de compuestos presenta la fórmula general $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\kappa^1\text{-Cl})(\kappa^2\text{-N,N'-dmobpy})]\text{Y}$ donde los arenos utilizados son: benceno, *p*-cimeno y 2-fenoxi-1-etanol y los contra-aniones, Y, son $\text{Cl}, \text{BF}_4, \text{TsO}$ y PF_6 . Estos compuestos sirven como catalizadores versátiles tanto para la hidrogenación de cetonas por transferencia desde HCOONa , como para la oxidación de alcoholes utilizando ${}^t\text{BuOOH}$ como oxidante. Ambas reacciones se llevan a cabo en medio acuoso. Además se ha formulado un mecanismo para la hidrogenación de la ciclohexanona apoyado en cálculos mecano-cuánticos y en la identificación de especies intermedias mediante diversos experimentos de RMN.