

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA INORGÀNICA

**CONSTRUCCIÓN Y APLICACIONES DE
MACROMOLÉCULAS DE Au, Pd y Pt CON LIGANDOS
FLUOROARÍLICOS**

Mounia Mounir

TESIS DOCTORAL

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA INORGÀNICA

**CONSTRUCCIÓN Y APLICACIONES DE
MACROMOLÉCULAS DE Au, Pd y Pt CON LIGANDOS
FLUOROARÍLICOS**

Mounia Mounir

TESIS DOCTORAL

DEPARTAMENT DE QUÍMICA INORGÀNICA

Programa de Doctorado de **Química Fonamental: Química Inorgànica**

Bienio 1998-2000

**CONSTRUCCIÓN Y APLICACIONES DE
MACROMOLÉCULAS DE Au, Pd y Pt CON LIGANDOS
FLUOROARÍLICOS**

Memoria presentada por Mounia Mounir

para optar al Título de Doctor en Química por

la Universitat de Barcelona.

Barcelona, abril de 2005

ORIOI ROSSELL ALFONSO, Catedrático del Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona

y

MONTSERRAT FERRER GARCÍA, Profesora Titular del Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona.

CERTIFICAN: que el trabajo titulado *Construcción y aplicaciones de macromoléculas de Au, Pd y Pt con ligandos fluoroarílicos* presentado por Mounia Mounir, para aspirar al grado de Doctor en Química, se ha realizado bajo su dirección en el Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona.

Barcelona, abril de 2005

Dr. Oriol Rossell Alfonso

Dra. Montserrat Ferrer García

MONTSERRAT MONFORT PEREARNAU, Profesora Titular del Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona, ha sido la tutora responsable de los estudios de doctorado de Mounia Mounir del Programa de Doctorado de Química Fonamental: Química Inorgànica, bienio 1998-2000.

Barcelona, abril de 2005

Dra. Montserrat Monfort Perearnau

Durante la realización de este trabajo muchas son las personas que con su colaboración, diaria o esporádica, lo han hecho posible. Por ello, quiero expresar aquí mi agradecimiento a todas ellas.

Al Doctor Oriol Rossell por la dirección de este trabajo, por su apoyo, el interés mostrado en el seguimiento de esta Tesis y por los ratos agradables de intercambio lingüístico. A la Doctora Montserrat Ferrer por la dirección de este trabajo, por su apoyo incondicional, por su buen humor, por todos los ratos agradables y divertidos discutiendo de química y de la vida, por haber estado siempre muy cerca hasta que aprendí el castellano a la "Montserrat".

Al Doctor Miquel Seco por sus conversaciones científicas y de la vida, por dar alegría y cariño al laboratorio y por estar siempre allí.

A mi compatriota el Dr. Salah el Fallah, por su compañerismo, paciencia y ayuda para resolver los innumerables problemas de mi ordenador, a él debo todo lo que he aprendido de informática. Y como no, a mi amiga y compañera del Departamento, a Sonia Pérez, a la que agradezco su amistad y cariño durante nuestra trayectoria paralela con la tesis.

A todos mis compañeros del grupo, pasados y los que han ido llegando con el tiempo. Gracias por vuestro apoyo, paciencia y ayuda.

A todos los miembros del Departament de Química Inorgànica y miembros de esta Universidad: compañeros (la lista es innumerable), profesores, personal de servicios que han facilitado mi estancia con esos buenos momentos vividos y por el apoyo recibido. En especial, quisiera agradecer a la Dra. Ma Teresa González, al Sr. Francisco Cárdenas y al Sr. Óscar Nieto del servei de RMN de la UB, por su

amabilidad y ayuda en todas las dudas y problemas a la hora de realizar los experimentos de RMN. A la Dra. Marta Poch del Servei d'Espectrometria de Masses, por su amabilidad y paciencia a la hora de realizar espectros de masas.

Al Profesor Jean Marie Lehn por aceptarme en su laboratorio para la realización de una estancia en el ISIS (ULP, Estrasburgo). En especial, quisiera agradecer al Dr. Ibon Odriozola su amabilidad y ayuda en todos los momentos de la estancia, y por supuesto a todos mis compañeros "internacionales" de allí.

A la Universitat de Barcelona, por el apoyo económico de una beca de Col.laboració en la Recerca i la Docència.

A todos mis amigos y a mis compañeras del piso, y en especial a mi amiga Kinia.

Por último en papel, que no en mi corazón, a mi mejor amiga, a Souad, por haber estado a mi lado durante todo este tiempo, en lo bueno y en lo malo, sin su apoyo, ayuda y cariño, mi estancia en Barcelona no habría sido tan agradable. Gracias por todo "Zayni".

إلى أمى العزيزه و أبى العزيز

إلى إخوتي الأعزاء: سارة الصغيرة، منال ، يمنى، بدر كوكو، لطفي الكتاب.

إلى خالتي الزهرة

إلى سعاد

إلى كل الأسره

إلى أسره زوجي المصونة

لولا حبكم و تقانيكم لما كان ممكنا تحقيق هذا العمل.

A mi querido marido,

*Gracias por tu presencia en mi vida, por tu amor, por tu buen humor, por estar cuando lo necesito, por hacerme feliz, por ser como eres, gracias por todo.
"La3ma"!!!!*

dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
depe	1,2-bis(diethylfosfino)etano
dppm	difenilfosfinometano
dmpe	1,2-bis(dimetilfosfino)etano
DHMPE	1,2-bis[di(hidroximetil)fosfino]etano
difos	difosfina
RMN	Resonancia magnética nuclear
IR	Infrarrojo
FAB	Fast Atom Bombardement
ESP	Electrospray
MALDI-TOF	Matriz assisted laser desorption ionization time of flight
MS	Espectroscopia de masas
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetiformamida
THF	tetrahidrofurano
TMSP-d ₄	2, 2, 3, 3-tetradéutero-3-(trimetilsilil)propanoato de sodio
py	piridina
pym	pirimidina
EtOAc	acetato de etilo
ferr.	ferroceno
OTf	trifluorometanosulfonato (triflato, OSO ₂ CF ₃)
COD	1,5-ciclooctadieno
tht	tetrahidrotiofeno
BuLi	n-butillitio
Cp	ciclopentadieno
Ph	fenilo
Et	etilo
Me	metilo
en	etilendiamina
C ₂ H ₅ MgBr	bromuro de etilmagnesio

NBu ₄	tetrabutilamonio
4-CNpy	4-cianopiridina
Br-py	4-bromopiridina
t.a	temperatura ambiente
Boc	tert-butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
BnBr	bromuro de bencilo

En RMN

t	triplete
tt	triplete de tripletes
brs	señal ancha
s	singulete
m	multiplete
dm	doblete de multipletes
dt	doblete de tripletes
dd	doblete de dobletes
J	constante de acoplamiento
TFA	ácido trifluoroacético
brt	triplete ancho

Estudio teórico (capítulo 4)

GIAO	gauge invariant atomic orbital
IGLO-II	individual gauge for localized orbitals
NBO	natural bond orbital
DFT	density functional theory
UFF	Universal force field

Reconocimiento molecular (capítulo 5)

H	huésped
A	anfitrión
obs.	observado
Calc.	calculado
max.	máximo

Estudio biológico (capítulo 5)

EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
OC	circular abierta
CCC	circular covalentemente cerrada
PBR322	DNA del plásmido (material genético de procedencia bacteriana)
TMAFM	Tapping mode atomic force microscopy
DNA	ácido desoxirribonucleico
Tris-HCl	hidrocloruro de tris-[hidroximetil]aminometano
Tris-base	tris-[hidroximetil]aminometano
HET	2-hidroxietanotiolato
dCpG	fosfato de 3'-o-(2'-desoxicitidinilo) y 5'-o-(2'-desoxiguanosinilo)

ÍNDICE

Capítulo 1: Introducción

1-1- Introducción	1
1-2- Bibliografía	7

Capítulo 2: Preparación de compuestos orgánicos

2-1- Preparación de derivados fluorados con anillos piridina	11
2-1-1- Introducción	11
2-1-2- Acoplamiento cruzado	12
2-1-3- Síntesis del ligando 4-(4-bromotetrafluorofenil)piridina (L₁)	14
2-1-4- Síntesis del ligando 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piridina (L₂)	21
2-1-5- Síntesis del ligando 1,4-bis(4-piridil)tetrafluorobenceno (A₁)	23
2-2- Preparación de oligoamidas a base de piridina y pirimidina	27
2-2-1- Introducción	27
2-2-2- Síntesis de oligoamidas a base de piridina y pirimidina	33
2-3- Bibliografía	37

Capítulo 3: Preparación de compuestos de Au, Pd y Pt: esquinas y aristas

3-1- Síntesis de compuestos plano-cuadrados de Pt y Pd: esquinas moleculares	41
3-1-1- Introducción	41
3-1-2- Síntesis de esquinas de Pt y Pd del tipo I	42
3-1-3- Síntesis de esquinas de Pt y Pd del tipo II	52
3-1-3-1- Síntesis de compuestos de Pt y Pd derivados de la cianopiridina (E₉ , E₁₀)	52
3-1-3-2- Intentos de formación de macrociclos a partir de las esquinas E₉ y E₁₀	53
3-1-3-3- Síntesis de compuestos de Pt y Pd con ligandos fluoroarílicos (E₁₁ , E₁₂)	54

3-1-3-4- Intentos de formar macrociclos a partir de la esquina E₁₁	58
3-2- Síntesis de compuestos de Au: aristas moleculares	60
3-2-1- Introducción	60
3-2-2- Síntesis de compuestos biarílicos fluorados de Au(I) del tipo [AuR ₂] ⁻	61
3-2-2-1- Preparación de la arista (NBu ₄)[Au(C ₅ F ₄ N) ₂] (A₂)	63
3-2-2-2- Preparación de la arista (NBu ₄)[Au(C ₆ F ₄ py) ₂] (A₃)	66
3-2-2-3- Intentos de formación de cuadrados moleculares a partir de la arista de oro A₂	69
3-2-2-4- Intentos de formación de cuadrados moleculares a partir de la arista de oro A₃	70
3-3- Síntesis de metaloligandos neutros de Au (I) del tipo [AuRL] (A₄ , A₅)	71
3-3-1- Reacciones de los metaloligandos A₄ y A₅ con los complejos [M(difos)(H ₂ O) ₂](OTf) ₂ (M = Pt, Pd; difos = dppp, dppf)	78
3-3-1-1- Ensayos con el metaloligando A₄	78
3-3-1-2- Ensayos con el metaloligando A₅	78
3-4- Bibliografía	82

Capítulo 4: Preparación de supramoléculas de Pt y Pd con ligandos difosfina

4-1- Introducción	89
4-2- Preparación y caracterización de los macrociclos de Pt y Pd con ligandos difosfina	93
4-3- Estudio teórico	104
4-3-1- Determinación de la estabilidad relativa de los macrociclos	104
4-3-2- Determinación de los desplazamientos químicos mediante los cálculos GIAO-DFT	107
4-4- Estudio electroquímico de los macrociclos C₃/T₃ y C₄/T₄ mediante voltametría cíclica	110
4-5- Estudio de reconocimiento molecular	113

4-6- Bibliografía	114
-------------------	-----

Capítulo 5: Preparación de supramoléculas de Pt y Pd con ligando etilendiamina

5-1- Introducción	117
5-2- Preparación y caracterización de las supramoléculas de Pt y Pd con ligando etilendiamina: anfitriones	120
5-2-1- Preparación del metalociclo $[\text{Pd}(\text{en})(\text{A}_1)]_4(\text{NO}_3)_8: \text{C}_8$	121
5-2-2- Preparación del metalociclo $[\text{Pt}(\text{en})(\text{A}_1)]_4(\text{NO}_3)_8: \text{C}_7$	123
5-3- Reconocimiento molecular	129
5-3-1- Ensayos sobre el sistema C_8 :huésped	131
5-3-2- Ensayos sobre el sistema C_7 :huésped	134
5-3-3- Determinación de la estequiometría de la asociación	135
5-3-3-1- Método de Job (o de la variación continua)	136
5-3-3-1-1- Aplicación al sistema $\text{C}_8:\text{H}$ ($\text{H} = \text{H}_b, \text{H}_c$)	137
5-3-3-2- Método de la relación molar	138
5-3-3-2-1- Aplicación al sistema $\text{C}_8:\text{H}$ ($\text{H} = \text{H}_b, \text{H}_c$)	138
5-3-4- Determinación de la constante de asociación K	140
5-3-4-1- Aplicación al sistema $\text{C}_8:\text{H}$ ($\text{H} = \text{H}_b, \text{H}_c$)	143
5-4- Estudio biológico	149
5-4-1- Introducción	149
5-4-2- Aspectos estructurales del DNA	150
5-4-3- Modos de interacción complejo/DNA	151
5-4-4- Estudios de la interacción de los macrociclos con el DNA	155
5-4-4-1- Estudio por dicroísmo circular	155
5-4-4-1-1- Resultados y discusión	156
5-4-4-2- Estudio por electroforesis en gel de agarosa	159
5-4-4-2-1- Resultados y discusión	161
5-4-4-3- Estudio por microscopía de fuerzas atómicas (AFM)	163
5-4-4-3-1- Resultados y discusión	164
5-4-5- Ensayos de la actividad antiproliferativa	166

5-5- Bibliografía	168
-------------------	-----

Capítulo 6: Cristales líquidos

6-1- Introducción	173
6-2- Síntesis de cristales líquidos a partir de compuestos fluoroarílicos de oro (I)	177
6-3- Estudio del comportamiento como cristales líquidos de los compuestos sintetizados	181
6-3-1- Estudio realizado para el compuesto CL₁	183
6-3-2- Estudio realizado para el compuesto CL₂	186
6-3-3- Estudio realizado para el compuesto CL₃	190
6-4- Bibliografía	194

Capítulo 7: Parte experimental

7-1- General	197
7-2- Técnicas de caracterización	198
7-2-1- Espectroscopia de infrarrojo (IR)	198
7-2-2- Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)	198
7-2-3- Cromatografía de gases	199
7-2-4- Espectrometría de masas	199
7-2-5- Análisis elementales	199
7-2-6- Difracción de Rayos X	200
7-2-7- Estudios electroquímicos	200
7-2-8- Estudio de microscopía	201
7-2-9- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	201
7-3- Metodología de cálculos	201
7-4- Estudio de reconocimiento molecular	202
7-4-1- Determinación de la estequiometría de asociación	202
7-4-1-1 Método de Job (variación continua)	202

7-4-1-2- Método de la relación molar	202
7-4-2- Valoraciones con RMN de ^1H (determinación de la constante de asociación K)	202
7-5- Materiales, métodos y técnicas para los estudios biológicos	203
7-5-1- Soluciones auxiliares y tampones	203
7-5-2- Productos comerciales	203
7-5-3- Espectroscopia de absorción UV-Vis	204
7-5-4- Dicroísmo circular	204
7-5-5- Electroforesis en gel de agarosa	205
7-5-6- Microscopía de fuerzas atómicas (AFM)	206
7-5-7- Preparación de los cultivos celulares	206
7-6- Síntesis de compuestos orgánicos	208
7-6-1- Síntesis del ligando 4-(4-bromotetrafluorofenil)piridina (\mathbf{L}_1)	208
7-6-2- Síntesis del ligando 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piridina (\mathbf{L}_2)	211
7-6-3- Síntesis del ligando 1,4-bis(4-piridil)tetrafluorobenceno (\mathbf{A}_1)	212
7-6-4- Síntesis de oligoamidas a base de la piridina y la pirimidina	214
7-7- Síntesis de compuestos de Au, Pd y Pt: esquinas y aristas	218
7-7-1- Síntesis del compuesto $[\text{PdCl}_2(\text{dppp})]$ (\mathbf{E}_2')	218
7-7-2- Síntesis del compuesto $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (\mathbf{E}_4')	218
7-7-3- Síntesis del compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{depe})]$ (\mathbf{E}_5')	218
7-7-4- Síntesis del compuesto $[\text{PdCl}_2(\text{depe})]$ (\mathbf{E}_6')	219
7-7-5- Síntesis del compuesto $[\text{Pt}(\text{OTf})_2(\text{depe})]$ (\mathbf{E}_5)	219
7-7-6- Síntesis del compuesto $[\text{Pd}(\text{OTf})_2(\text{depe})]$ (\mathbf{E}_6)	220
7-7-7- Síntesis del compuesto $[\text{PtCl}_2(\text{en})]$ (\mathbf{E}_7')	220
7-7-8- Síntesis del compuesto $[\text{PdCl}_2(\text{en})]$ (\mathbf{E}_8')	220
7-7-9- Síntesis del compuesto $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$ (\mathbf{E}_7)	221
7-7-10- Síntesis del compuesto $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$ (\mathbf{E}_8)	221
7-7-11- Síntesis de los compuestos tipo $[\text{M}(4\text{-CNpy})_2(\text{dppp})](\text{OTf})_2$; M= Pt, Pd (\mathbf{E}_9 , \mathbf{E}_{10})	222
7-7-12- Síntesis de los compuestos $[\text{M}(4\text{-Br-C}_6\text{F}_4)_2(\text{dppp})]$, M= Pt, Pd (\mathbf{E}_{11} , \mathbf{E}_{12})	223

7-7-13- Síntesis del compuesto (NBu ₄)[Au(C ₅ F ₄ N) ₂] (A₂)	224
7-7-14- Síntesis del compuesto (NBu ₄)[Au(C ₆ F ₄ py) ₂] (A₃)	225
7-7-15- Síntesis del compuesto [Au(C ₅ F ₄ N)(PPh ₃)] (A₄)	226
7-7-16- Síntesis del compuesto [Au(C ₆ F ₄ py)(PPh ₃)] (A₅)	226
7-7-17- Síntesis de los compuestos [Mdifos{(pyC ₆ F ₄)Au(PPh ₃)} ₂](OTf) ₂ ; M=Pt, Pd; difos = dppp, dppf; (P₁ - P₂)	227
7-8- Preparación de supramoléculas de Pt y Pd con ligandos difosfina	230
7-9- Preparación de supramoléculas de Pt y Pd con ligando etilendiamina	235
7-10- Cristales líquidos	237
7-10-1- Síntesis del compuesto [Au(C ₅ F ₄ N)(CNC ₆ H ₄ COOC ₆ H ₄ OC ₁₀ H ₂₁)] (CL₁)	237
7-10-2- Síntesis del compuesto [Au(pyC ₆ F ₄)(CNC ₆ H ₄ COOC ₆ H ₄ OC ₁₀ H ₂₁)] (CL₂)	238
7-10-3- Síntesis del compuesto [Au(C ₆ F ₅)(CNC ₆ H ₄ COOC ₆ H ₄ OC ₁₀ H ₂₁)] (CL₃)	239
7-11- Bibliografía	241
Capítulo 8: Conclusiones	245
Anexos	
Datos cristalográficos	249