

**INTERACCIONS ENTRE IONS METÀL·LICS I COMPOSTS
D'INTERÈS BIOLÒGIC (HALOURACILS I DERIVATS SINTÈTICS,
HIPURATS I ACICLOVIR). INTERACCIONS METÀL·LIQUES QUE
DESENVOLUPEN NOVES MOLÈCULES ANTICANCEROSES.**

Tesi Doctoral

Autor: MIQUEL BARCELÓ OLIVER

Directors: ÀNGEL TERRÓN HOMAR I ÀNGEL GARCÍA RASO



**PROGRAMA OFICIAL DE POSTGRAU EN CIÈNCIES
EXPERIMENTALS I TECNOLOGIES**

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

GENER DE 2009

Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (Halouracils i derivats sintètics, Hipurats i Aciclovir). Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses.

Memòria presentada per D. Miquel Barceló Oliver per optar al grau de Doctor en Química

Palma de Mallorca, gener de 2009

D. Miquel Barceló Oliver
Llicenciat en Química

Dr. Àngel Terrón Homar, Professor Titular de Química Inorgànica de la Universitat de les Illes Balears, i Dr. Àngel García Raso, Professor Titular de Química Orgànica de la Universitat de les Illes Balears,

CERTIFIQUEN:

Que el treball d'investigació amb el títol: "**Interaccions entre ions metàl·lics i composts d'interès biològic (Halouracils i derivats sintètics, Hipurats i Aciclovir). Interaccions metàl·liques que desenvolupen noves molècules anticanceroses.**" Ha estat realitzat sota la nostra direcció per D. Miquel Barceló Oliver en el Departament de Química d'aquesta universitat i constitueix la seva memòria per optar al grau de Doctor en Química.

Palma de Mallorca, gener de 2009

Dr. Àngel Terrón Homar

Dr. Àngel García Raso

És l'hora d'acabar, però abans em resta encara agrair la seva col·laboració i el seu suport a tots aquells que ho mereixen. Però especialment, vull donar les gràcies a:

A Àngel Terrón Homar i Àngel García Raso per la seva direcció, ajuda, idees i tot el que hem passat junts i a Joan Jesús Fiol Arbós, pel seu punt de vista diferent que m'ha ajudat a seguir endavant.

A Àngel Terrón, també i en paraules del poeta, perquè "les il·lusions mortes, com les fulles, nodreixen el bosc dels sentiments" (*À mon seul désir*, 2007).

Al Dr. Elies Molins Grau, Professor d'Investigació de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona, per ensenyar-me difracció de raigs X i ajudar-me sempre que ha estat necessari.

Al Departament de Química i als Serveis Científicotècnics de la Universitat de les Illes Balears, per facilitar-me els mitjans necessaris al seu abast.

A la Direcció General de Recerca, Desenvolupament Tecnològic i Innovació (Conselleria d'Economia, Hisenda i Innovació; Govern de les Illes Balears) per la beca de formació de personal investigador que m'ha permès realitzar aquesta tesi doctoral amb dignitat.

Al Col·legi Oficial de Químics de les Illes Balears i a l'Associació de Químics de les Illes Balears per el premi "Sant Albert" a la Investigació Química 2004, atorgat a aquesta tesi doctoral en els seus inicis.

Al Dr. Pablo V. Escribá i el seu grup d'investigació, per la col·laboració en els estudis cel·lulars i a la Dra. Virtudes Moreno Martínez pels estudis amb ADN i la voltametria cíclica.

A tot el Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica i als bons amics de dins i fora la universitat.

En darrer lloc, però essent els més importants per a mi, als meus pares per ésser-hi sempre i a na Francisca, per tot aquell temps que no he estat amb ella.

Tot està escrit menys l'essencial

Gustav Mahler

1. Introducció	5
2. Objectius	19
3. Antecedents	23
4. Part Experimental	31
4.1. Determinacions físiques, 33	
4.2. Síntesi de N-benzoïlglicilglicina i N-(<i>o</i> -iodobenzoïl)-glicilglicina, 34	
4.2.1. N-benzoïlglicilglicina (BGG) [1], 35	
4.2.2. N-(<i>o</i> -iodobenzoïl)-glicilglicina (B ¹ GG) [2], 35	
4.3. Síntesi de derivats de 5-FUra, 35	
4.3.1. Sililació de la base pirimidínica, 35	
4.3.2. Substitució de la base nitrogenada, 36	
4.3.2.1. N ¹ -(3-ftalimidopropil)-5-fluorouracil hemihidrat [7], 37	
4.3.2.2. Clorhidrat de N ¹ -(3-aminopropil)-5-fluorouracil [8], 37	
4.3.2.3. N ¹ -(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9], 38	
4.3.2.4. N ¹ -(4-metoxycarbonilbutil)-5-fluorouracil [10], 39	
4.3.2.5. N ¹ -(4-hidroxycarbonilbutil)-5-fluorouracil monohidrat [11], 39	
4.3.2.6. N ¹ -hexil-5-fluorouracil [12], 40	
4.3.2.7. N ¹ -hexiluracil [13], 40	
4.3.2.8. N ¹ -decil-5-fluorouracil [14], 41	
4.3.2.9. N ¹ ,N ^{1'} -trimetilen-bis-(5-fluorouracil) monohidrat [15], 41	
4.3.2.10. N ¹ ,N ^{1'} -trimetilen-bis-uracil hemihidrat [16], 42	
4.3.2.11. N ¹ ,N ^{1'} -tetrametilen-bis-(5-fluorouracil) hemihidrat [17], 43	
4.3.2.12. N ¹ ,N ^{1'} -tetrametilen-bis-uracil hemihidrat [18], 43	
4.3.2.13. N ¹ ,N ^{1'} -tetrametilen-bis-timina hemihidrat [19], 44	
4.3.2.14. N ¹ ,N ^{1'} -tetrametilen-bis-citosina [20], 44	
4.3.2.15. N ¹ ,N ^{1'} -pentametilen-bis-(5-fluorouracil) [21], 45	
4.3.2.16. N ¹ ,N ^{1'} -(<i>p</i> -xilen)-bis-(5-fluorouracil) [22], 45	
4.4. Preparació dels complexos amb 5-haloUracils (5-XUra) amb Ni(II), Cu(II) i Zn(II), 46	
4.4.1. [Cu(uracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₂ ·2H ₂ O [23], 46	
4.4.2. Cu(5-fluorouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂ [24], 46	
4.4.3. Ni(5-fluorouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂ [25], 46	
4.4.4. [Cu(5-clorouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₂ ·2H ₂ O [26], 46	
4.4.5. Ni(5-clorouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₃ (H ₂ O) [27], 47	
4.4.6. [Zn(5-clorouracilat-N ¹)(NH ₃) ₃]·(5-clorouracilat)·H ₂ O [28], 47	
4.4.7. Cu(5-bromouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) _{11/3} [29], 47	
4.4.8. Ni(5-bromouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) _{11/3} [30], 47	
4.4.9. Cu(5-iodouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂ [31], 47	
4.4.10. Ni(5-iodouracilat-N ¹) ₂ (NH ₃) ₄ [32], 47	
4.4.11. [Ni(5-clorouracilat-N ¹) ₂ (en) ₂]·2H ₂ O [33], 48	
4.5. Preparació dels complexos binaris M(Co, Ni, Cd, o Ag)-(I-hipurat) i ternaris M(Co o Ni)-(I-hipurat)-ACV, 48	
4.5.1. Co(I-hip) ₂ ·4H ₂ O [34], 48	
4.5.2. Ni(I-hip) ₂ ·4H ₂ O [35], 48	
4.5.3. Cd(I-hip) ₂ ·3H ₂ O [36], 49	
4.5.4. [Ag(I-hip)]·1.25H ₂ O [37], 49	
4.5.5. [Ag(pyr-gly)]·0.5H ₂ O [38], 49	
4.5.6. [Co(I-hip) ₂ (ACV)(H ₂ O) ₃] [39], 50	
4.5.7. [Ni(I-hip) ₂ (ACV)(H ₂ O) ₃] [40], 50	
4.6. Preparació dels complexos binaris M(Cu o Zn)-(I-hipurat) i ternaris M(Cu o Zn)-(I-hipurat)-(ACV, phen o bpy), 50	
4.6.1. [Cu(I-hip) ₂ (H ₂ O) ₃]·2H ₂ O [41], 50	

- 4.6.2. $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [42], 51
- 4.6.3. $\text{Cu}(\text{I-hip})_2(\text{ACV}) \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ [43], 51
- 4.6.4. $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [44], 51
- 4.6.5. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip}) \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45], 52
- 4.6.6. $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [46], 52
- 4.6.7. $[\text{Cu}(\text{BGG})(\text{phen})_2]^+(\text{BGG}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [47], 52
- 4.6.8. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+(\text{I})$ [48], 52
- 4.6.9. $[\text{Cu}(\text{B'GG})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [50], 53
- 4.7. Estudis d'interacció amb ADN, 53
 - 4.7.1. Preparació d'aductes ADN-complex metàl·lic, 53
 - 4.7.2. Microscòpia de forces atòmiques (AFM): preparació de les mostres i observació, 54
 - 4.7.3. Electroforesi en gel del complexos amb pBR322, 54
- 4.8. Estudis d'activitat amb cultius cel·lulars, 54
 - 4.8.1. Cultius cel·lulars, 54
 - 4.8.2. Assajos de proliferació cel·lular, 54
 - 4.8.3. Anàlisi del cicle cel·lular, 55
 - 4.8.4. Electroforesi (SDS-PAGE) i Immunoblotting, 55

5. Resultats i Discussió

57

- 5.1. Complexos amb 5-haloUracils, 59
 - 5.1.1. Estructures cristal·logràfiques, 59
 - 5.1.1.1. Estructures dels complexos de Cu(II):
 $[\text{Cu}(\text{uracilat-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [23] i
 $[\text{Cu}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [26], 59
 - 5.1.1.2. $[\text{Zn}(\text{5-clorouracilat-N}^1)(\text{NH}_3)_3] \cdot (\text{5-clorouracilat}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ [28], 65
 - 5.1.1.3. $[\text{Ni}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [33], 66
 - 5.1.2. Elucidació espectroscòpica, 68
- 5.2. Complexos binaris amb I-hipH, 69
 - 5.2.1. Estructures cristal·logràfiques, 70
 - 5.2.1.1. $[\text{Cu}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [41a], 70
 - 5.2.1.2. $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [42a], 72
 - 5.2.1.3. $[\text{Ag}(\text{I-hip})] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ [37], 75
 - 5.2.1.4. $[\text{Ag}(\text{pyr-gly})] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ [38], 77
 - 5.2.2. Dades espectroscòpiques, 81
- 5.3. Complexos ternaris amb ACV, 82
 - 5.3.1. Estructures cristal·logràfiques, 83
 - 5.3.2. Dades espectroscòpiques, 87
- 5.4. Complexos ternaris de coure amb phen i bpy, 88
 - 5.4.1. Estructures cristal·logràfiques: generalitats, 89
 - 5.4.1.1. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip}) \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45], 90
 - 5.4.1.2. $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip}) \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [46], 92
 - 5.4.1.3. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}) \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ [48], 95
 - 5.4.1.4. $[\text{Cu}(\text{B'GG})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [50], 98
 - 5.4.2. Caracterització físico-química, 100
 - 5.4.3. Estudis d'interacció amb ADN, 105
 - 5.4.4. Estudis d'interacció amb cultius cel·lulars, 106
- 5.5. Síntesi de derivats de 5-XUra (X = H, F), 109
 - 5.5.1. Estructures cristal·logràfiques, 109
 - 5.5.1.1. N^1 -(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9], 109
 - 5.5.1.2. N^1 -hexil-5-fluorouracil [12] i N^1 -hexiluracil [13], 111
 - 5.5.2. Caracterització espectroscòpica, 114
 - 5.5.2.1. Ressonància Magnètica Nuclear, 114
 - 5.5.2.2. Espectroscòpia de Masses d'Alta Resolució, 118
 - 5.5.2.3. Espectroscòpia d'Infraroig, 119

6. Conclusions	121
7. Annex I: Dades Cristal·logràfiques	127
8. Annex II: Espectres d'Infraroig	143
9. Annex III: Espectres de Masses d'Alta Resolució	167
10. Annex IV: Espectres de Ressonància Magnètica Nuclear	175
11. Annex IV: Termogravimetria	211

1. Introducció

1. Introducció

La Química Bioinorgànica s'ocupa d'estudiar la funció que realitzen els metalls dins dels sistemes biològics presents als éssers vius, així com de la síntesi de models mitjançant els quals es pot reproduir parcialment o total el comportament químic dels sistemes naturals molt més complexos. Un altre objecte d'estudi és l'addició d'ions metàl·lics, o complexos de coordinació, a sistemes biològics purament orgànics com a proves d'estructura i funció.¹

El naixement d'aquesta branca multidisciplinària del coneixement científic es deu al fet que els ions metàl·lics estan presents als éssers vius, tenint un pes decisiu en molts processos. Les molècules més importants en els sistemes vius són:²

1. Les **Proteïnes**, és a dir, polímers tridimensionals d'una sèrie de L-aminoàcids naturals (Figura 2) units via enllaç amida (enllaç peptídic):

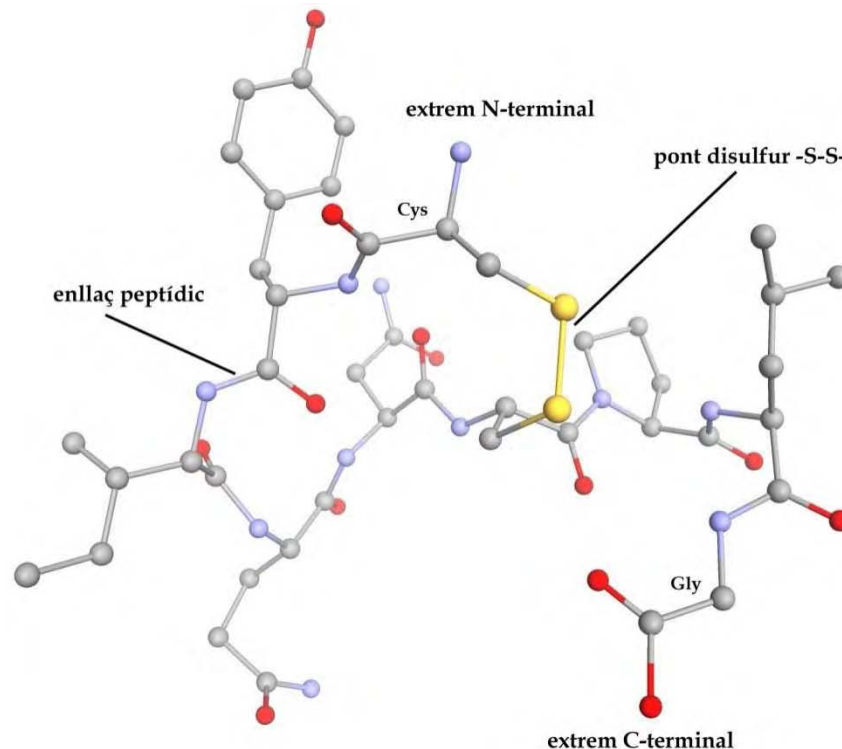


Figura 1. Hormona oxitocina [PDB: 1XY2], un pèptid de nou aminoàcids de seqüència Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (CYIQNCPLG) que està relacionat amb els patrons sexuals i amb les conductes maternal i paternal, a més d'actuar com neurotransmissor al cervell. A la figura podem observar els enllaços peptídics entre els diferents aminoàcids i s'hi han indicat els extrems N- i C- terminal, així com la presència d'un enllaç -S-S- entre dues cisteïnes.

A les proteïnes, l'estructura espacial és fonamental per a la seva funció. Aquesta disposició concreta s'aconsegueix mitjançant enllaços d'hidrogen (per exemple entre grups C=O i N-H), interaccions covalents

¹ S.J. Lippard, *Progress in Inorganic Chemistry*, 1973, 18, VI.

² J.S. Casas, V. Moreno, Á. Sánchez, J.L. Sánchez, J. Sordo, *Química bioinorgànica*, Editorial Síntesis, Madrid, 2002.

(enllaços -S-S- entre cisteïnes), interaccions electrostàtiques (entre grups polars), interaccions hidròfobes (per ex. entre residus aromàtics), ...

En el cas de les proteïnes, les estructures secundària i terciària (i quaternària si hi és present) permeten modificar les condicions de coordinació (per exemple creant butxaques hidròfobes) afavorint enllaços que no tindrien lloc en dissolució aquosa.

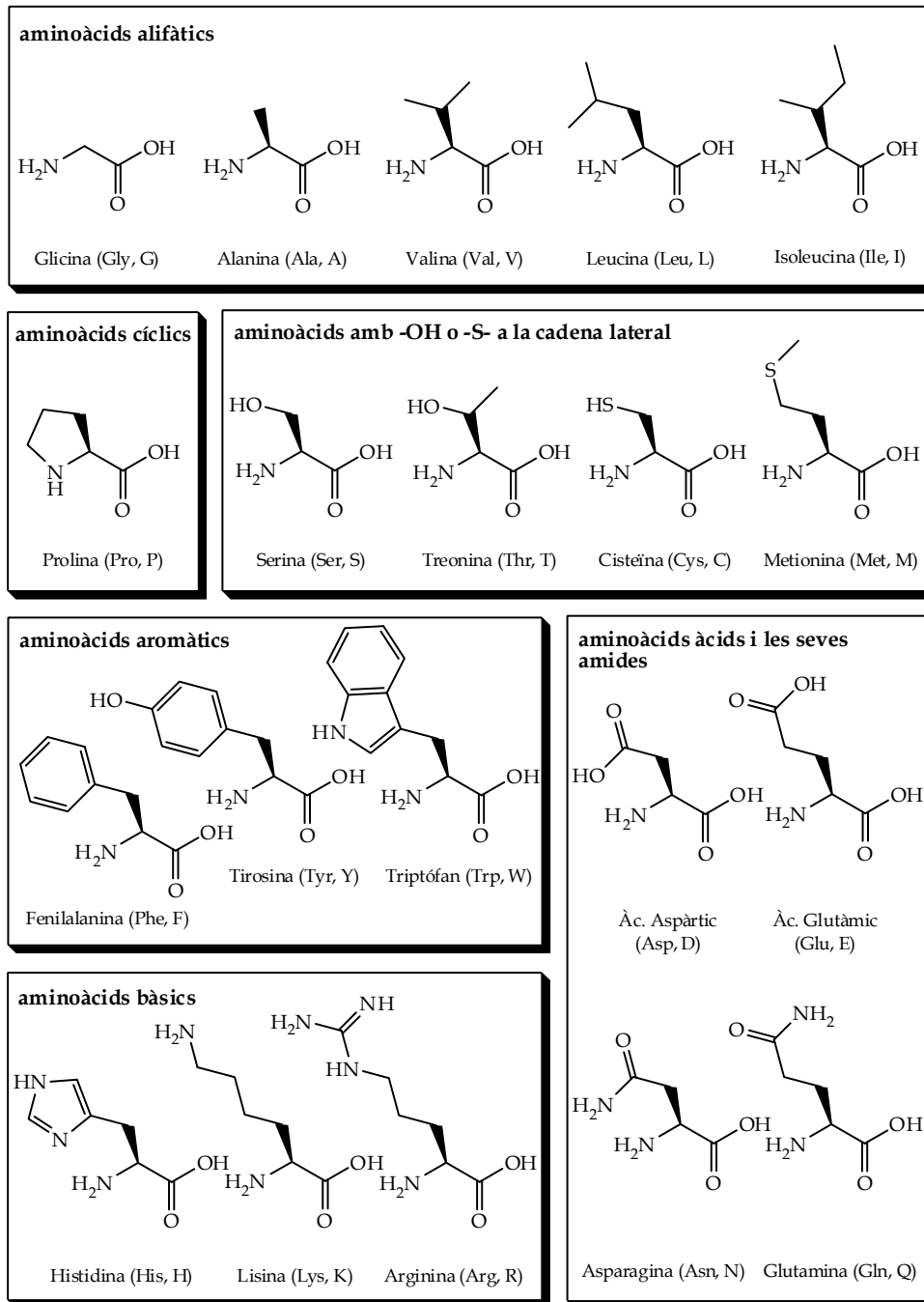


Figura 2. Aminoàcids naturals (abreviatura de 3 i d'1 lletra).

Tant les proteïnes com els aminoàcids i pèptids presenten infinitat de llocs útils per a la coordinació metàl·lica, com són els extrems N- i C-terminals, els grups carbonil i imino dels enllaços peptídics i els grups donadors d'electrons de les diferents cadenes laterals de cada aminoàcid.

D'altra banda, els ions metàl·lics juguen a les proteïnes un paper fonamental a l'hora d'aconseguir la seva estructura i/o dur a terme la seva funció. El metall pot actuar de dues maneres:

- a) Ions metàl·lics units directament a residus d'aminoàcids, com és el cas de la carboxipeptidasa de Zn o de la superòxid dismutasa de Cu i Zn (Cu-Zn-SOD).

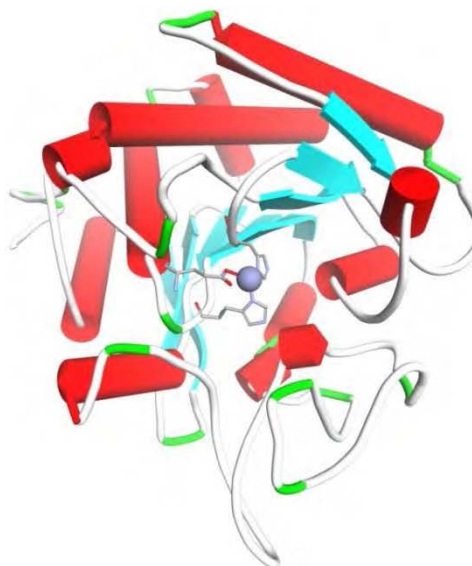


Figura 3. Estructura cristal·lina de la carboxipeptidasa de Zn en que podem veure clarament un àtom de Zn(II) enllaçat a dos residus de histidina i a un d'àcid glutàmic, quedant-li una quarta posició de coordinació vacant. [PDB: 1YME]

- b) Molècules orgàniques més o menys grosses que coordinen ions metàl·lics i són, generalment, responsables de les seves activitats catalítiques. És molt normal que un diferent ió metàl·lic o un diferent entorn de coordinació moduli les característiques de reactivitat d'un mateix grup orgànic. Així, per exemple, la captació de llum a la clorofil·la es fa gràcies a una porfirina i un àtom de Mg(II), mentre que la captació d'oxigen a la hemoglobina la duu a terme una porfirina i un àtom de Fe(II) (grup hemo). A més, l'estat d'oxidació del metall és també imprescindible en la seva funció biològica, tenint per exemple que a l'hemoglobina l'àtom de Fe(II) es necessari per a la captació de l'oxigen, mentre que als citocroms, que presenten propietats redox, hi trobem un grup hemo però amb el parell Fe(II)/Fe(III).

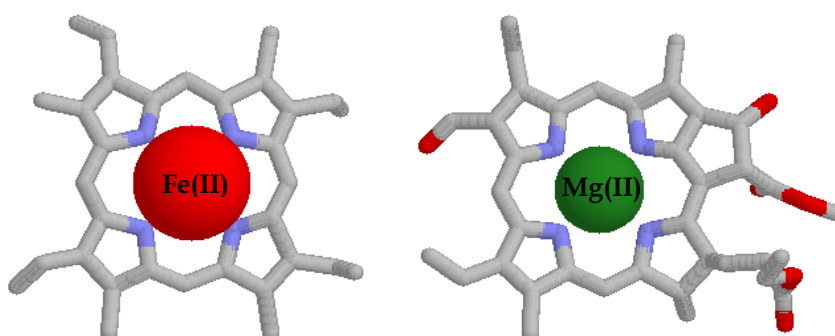


Figura 4. Molècules de desoxihemoglobina [PDB: 4HHB] i de clorofil·la [PDB: 1RWT].

2. Els **Àcids nucleics**, ADN i ARNs, que són polímers naturals formats per condensació d'unitats monòmeres, anomenades nucleòtids, on cada monòmer està format per una base nitrogenada, D-ribosa o 2'-desoxi-D-ribosa i un grup fosfat:

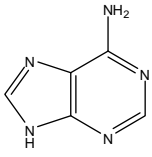
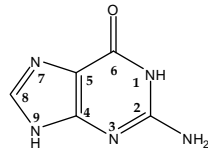
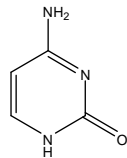
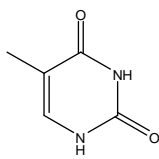
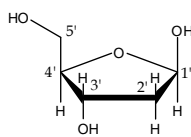
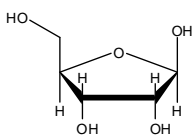
		ADN	ARN
bases nitrogenades	púriques	 Adenina (A)	 Guanina (G)
	pirimidíniques	 Citosina (C)	
			 Timina (T)
sucres	 2-Desoxi-D-ribosa (forma β)	 D-ribosa (forma β)	

Figura 5. Bases nitrogenades i sucres dels àcids nucleics.

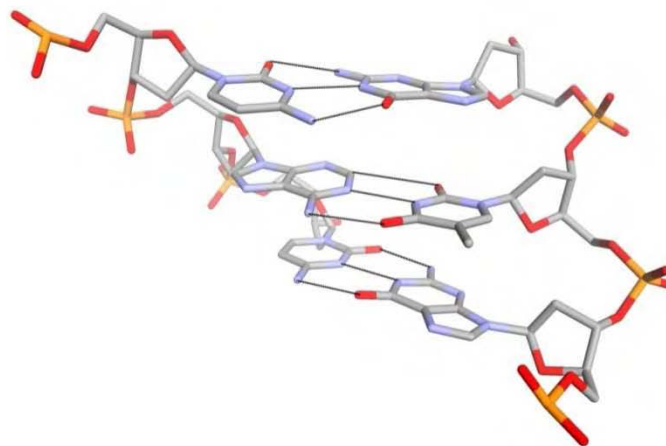


Figura 6. Fragment de ADN on es pot observar l'estructura dels nucleòtids. A la figura hem indicat amb fines línies els enllaços d'hidrogen de reconeixement entre les bases.

Al ADN, a més, hi pot haver formes metil·lades de citosina (5-metilcitosina) i d'adenina (N⁶-metiladenina), però és als ARN_t on hi podem trobar una bona quantitat de nucleòsids modificats com per exemple la inosina (la seva base nitrogenada és la hipoxantina), la dihidrouridina (un derivat de l'uridina reduït a C⁵-C⁶), la pseudouridina (un C⁵-nucleòsid de uracil) i la 7-metilguanosa (una guanosa metil·lada):

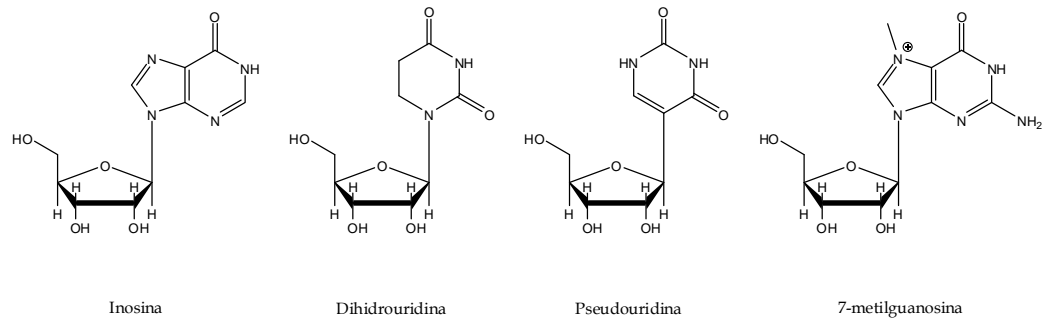


Figura 7. Alguns nucleòsids modificats presents als ARN_t.

El ADN normalment presenta una forma de doble hèlix antiparal·lela (Figura 8) deguda a la formació d'enllaços d'hidrogen entre les bases complementàries (A-T i G-C), fonamentalment de tipus Watson-Crick (Figura 9):

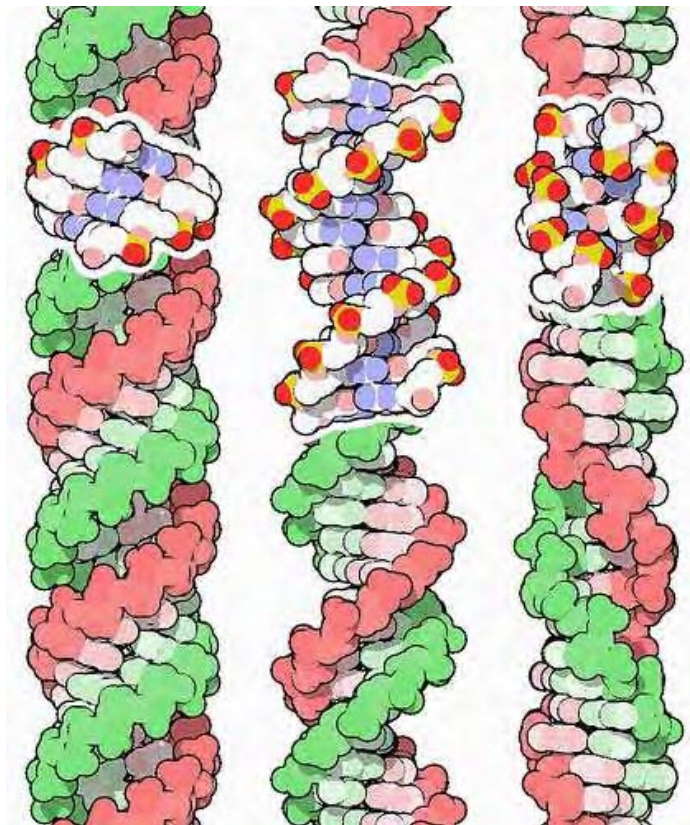


Figura 8. Representació dels tres tipus de ADN. De esquerra a dreta, A, B i Z ADN reproduïda de <http://www.flickr.com/photos/dullhunk/439737660/>. Les principals diferències entre els tres tipus són: l'augment, també d'esquerra a dreta, de la distància entre bases (2,3, 3,4 i 3,8 Å) i de la longitud d'una volta d'hèlix (25,3, 35,4 i 45,6 Å); la disminució del diàmetre de l'hèlix (25,5, 23,7 i 18,4 Å); la variació en el nombre de parells de bases per volta d'hèlix (11, 10,4 i 12) i en l'angle d'inclinació dels parells de bases respecte del pla normal a l'eix de l'hèlix (19, 1 i 9 °); i finalment que els dos primers tipus són dextrogirs i amb enllaç glicosídic *anti*, mentre que el Z-ADN és levogir i amb enllaç glicosídic *anti* per a C,T i *sin* per a G.

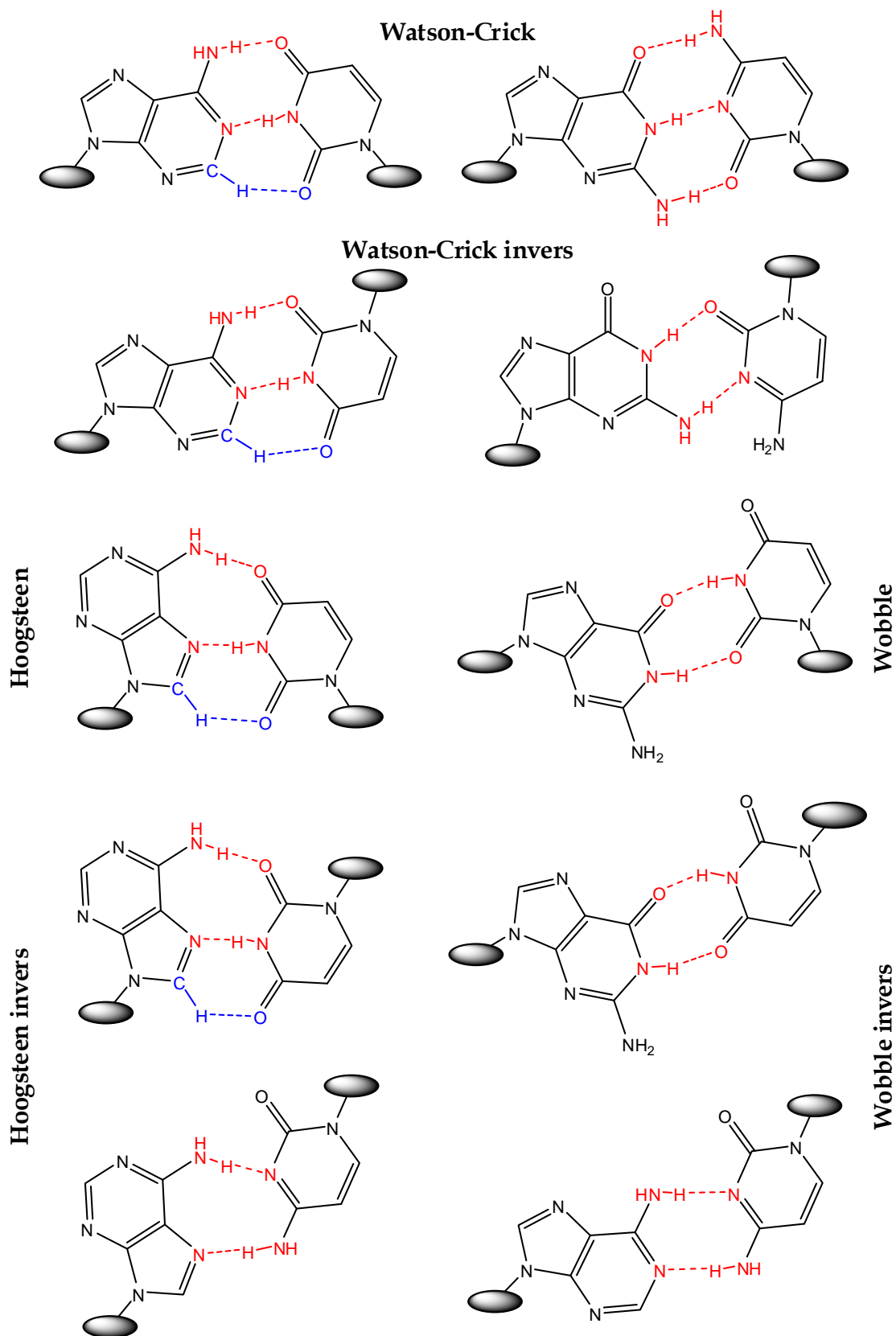


Figura 9. Diferents modes d'interacció entre les bases nitrogenades púriques i pirimidíniques. El cercle representa la unió amb el sucre i el color vermell indica l'enllaç d'hidrogen format. Al parell de bases A-U hi hem representat també un tercer enllaç d'hidrogen addicional, més feble i en color diferent (blau), ja que es tracta d'una interacció $C_{\text{arom}}\text{-H}\cdots\text{O}$.³

³ G.R. Desiraju, T. Steine, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, IUCr Monographs on Crystallography 9, International Union of Crystallography and Oxford Science Publications, Oxford, 1999, p. 399.

Per contra, els ARNs solen ser monocatenaris, i aquesta única cadena es replega sobre si mateixa donant lloc a les interaccions complementàries corresponents que determinen la seva estructura tridimensional:

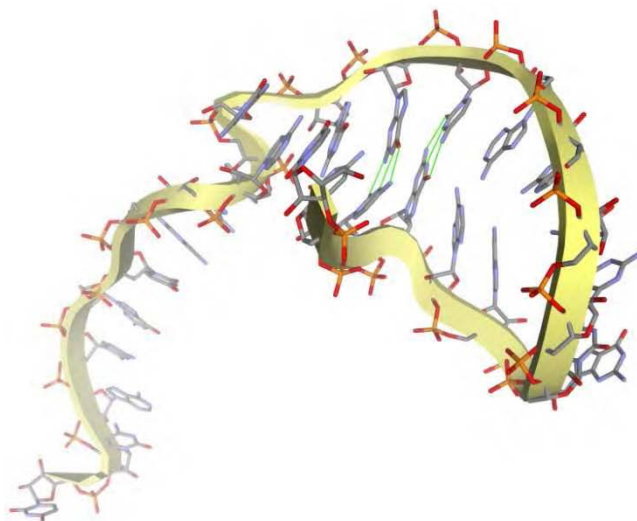


Figura 10. Fragment de ARN on es mostren les interaccions intramoleculares entre les bases [PDB: 387D]. En color verd hem marcat alguns dels reconeixements presents entre bases que són responsables del plegament de la cadena.

Com ja s'ha mencionat, les interaccions d'aquestes biomolècules amb ions metàl·lics o petits complexos de coordinació són responsables de la seva activitat/funció. A més, es coneix que l'activitat dels medicaments pot ésser modulada quan s'enllacen a un ió metàl·lic. Per aquesta raó és important definir els tres tipus d'elements - metàl·lics i no metàl·lics - que són emprats a la investigació bioinorgànica:

1. **Elements essencials:** necessaris per al correcte funcionament del metabolisme dels éssers vius. Són 5 no metalls (B, Se, Si, F i I) i 14 metalls (Na, K, Mg, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo i W). És a dir, entre d'altres, hi ha pràcticament tota la sèrie 3d de transició.
2. **Elements tòxics:** encara que es podria incloure tota la taula periòdica, ja que fins i tot els elements essencials tenen límits de concentració baixos que provoquen una activitat metabòlica insuficient i d'altres concentracions massa elevades que arriben a resultar tòxiques, es consideren tòxics aquells elements que no tenen caràcter essencial i que tenen dosis letals molt baixes. Són: Be, (As, Cd),⁴ Hg, Tl, Pb, Bi i elements radioactius, com el Tc o el Np.
3. **Elements amb interès farmacològic:** que són aquells que han demostrat tenir efectes terapèutics en malalties de gran impacte social (com el càncer i l'artrosi) o que s'empren per a facilitar el diagnòstic clínic (Li, Ti, Ga, Tc, Ru, Ag, Ba, Pt, Au, Bi, Gd, ...)

⁴ Encara que l'As i el Cd són tòxics per als humans, són essencials per a algunes espècies.

Per acabar aquesta introducció, ens falta esmentar com es pot dur a terme la interacció simultània dels ions metàl·lics amb proteïnes i àcids nucleics. Són els anomenats complexos ternaris, respecte dels que existeixen tres tipus fonamentals, depenent del lloc d'unió:^{5,6}

- a) **interacció directa del metall amb nucleòtids (o bases nitrogenades) i amb proteïnes**, què, encara que no se'n coneixen exemples reals estructuralment ben descrits, els àtoms de platí units a histones i a ADN en poden constituir un bon exemple.

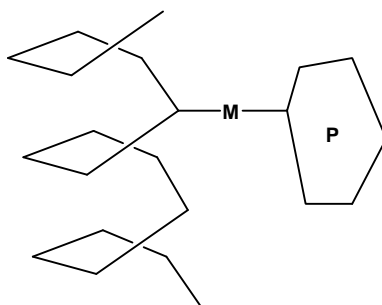


Figura 11. Representació d'aquest tipus de complex.

- b) **metall enllaçat a un pèptid i aquest complex reconeix ADN o nucleòtids mitjançant interaccions indirectes**, com és el cas dels *zinc fingers*.

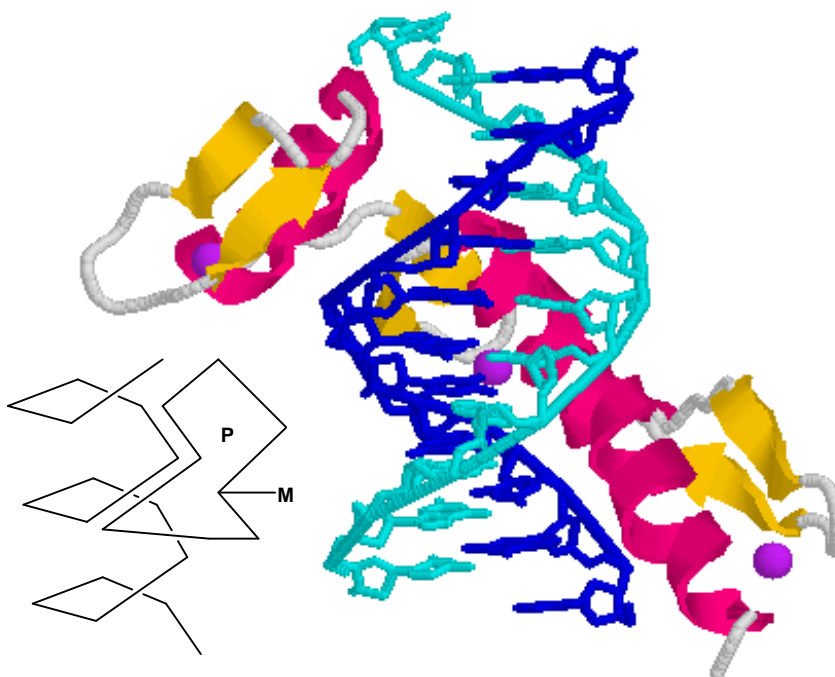


Figura 12. Estructura d'un *zinc finger* que reconeix una seqüència de ADN [PDB: 1ZAA] i representació del tipus de complex.

- c) **metall enllaçat a un nucleòtid o seqüència d'àcid nucleic i aquest complex reconeix una proteïna gràcies a interaccions indirectes**, tal i com passa amb el cis-platí i les proteïnes que reconeixen danys al ADN.

⁵ A. Terrón, J.J. Fiol, L.A. Herrero, A. García-Raso, M.C. Apella, A. Caubet, V. Moreno, *Anales de Química Int. Ed.*, **1997**, 93, 60.

⁶ A. Terrón, J.J. Fiol, A. García-Raso, M. Barceló-Oliver, V. Moreno, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 1973.

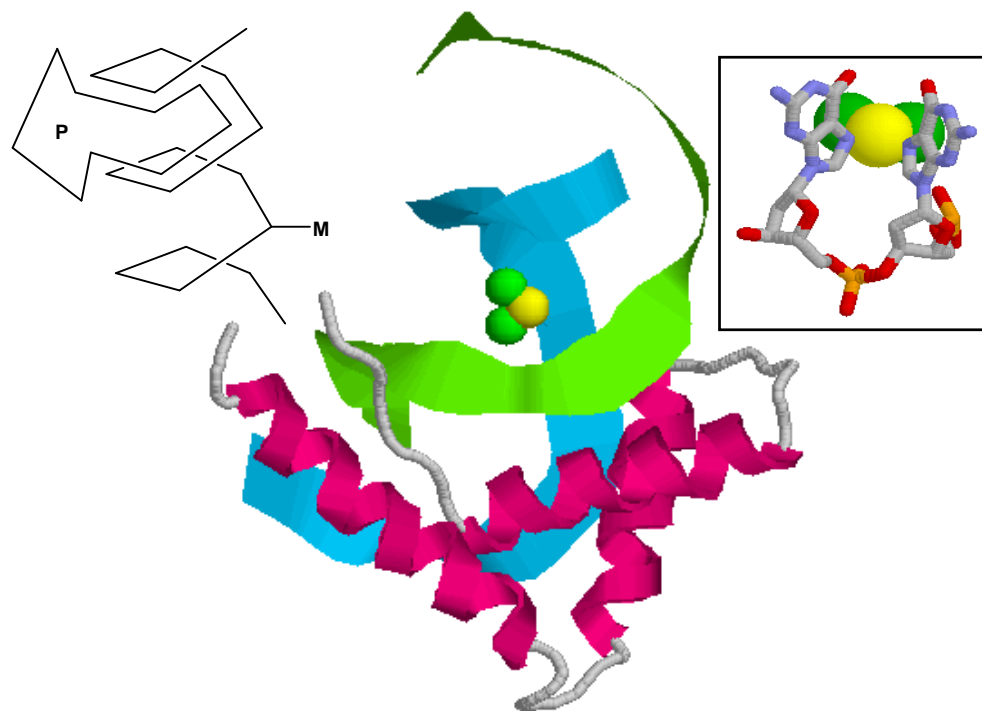


Figura 13. Estructura del cis-plati enllaçat a un fragment de ADN (representat per les cintes verda i blava) i aquest interaccionant amb la proteïna HMG1. Al requadre es mostra una ampliació de l'esfera de coordinació [PDB: 1CKT] d'aquest tipus de complex.

L'existència real d'aquestes interaccions ha afavorit estudis més exhaustius referents als modes d'interacció entre els distints components dels complexos. S'ha vist que aquestes interaccions es van repetint als diferents composts estudiats a la bibliografia comportant-se com a autèntics patrons de reconeixement a nivell molecular. Com ja s'ha esmentat, aquests distints patrons són objecte important d'estudi de la química bioinorgànica i, a més, suggereixen estratègies de síntesi dels composts desitjats. Podem resumir els tipus de patrons establerts fins al moment en quatre categories:⁶

- a) **Enllaços llargs entre l'ió metàl·lic i la base nitrogenada:** aquest és el cas per exemple del següent complex de coure i citidina (Figura 14) en que el coure es coordina al nitrogen 3 de l'anell de citosina i, a més, interacciona amb l'oxigen 2 del mateix anell a una distància major.

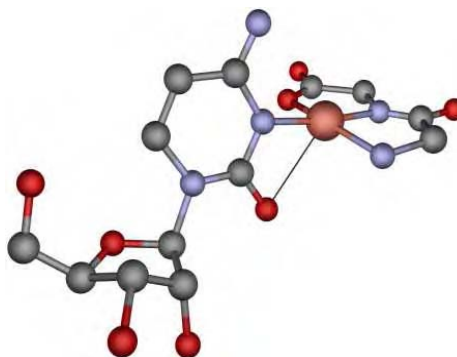


Figura 14. Enllaç ancil·lar al complex $[\text{Cu}(\text{gly-gly})(\text{cyd})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:^{7,8} distància ancil·lar $\text{Cu}(\text{II})\text{-O}(2) = 2.8 \text{ \AA}$.

⁷ D.J. Szalda, L.G. Marzilli, T.J. Kistenmacher, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1975**, 63, 601 [codi CCDC: GLCYCV].

⁸ D.J. Szalda, T.J. Kistenmacher, *Acta Crystallogr. Sect. B.*, **1977**, 33, 865.

b) **Enllaços d'hidrogen intramoleculars:** en aquest cas, dos lligands coordinats al mateix metall es poden reconèixer entre ells de diferents maneres: Es pot formar l'enllaç d'hidrogen entre el grup amino d'un aminoàcid i el grup carbonil de la base nitrogenada o a l'inversa (Figura 15 esquerra); també hi pot haver interacció entre una molècula d'aigua coordinada i un lligand (Figura 15 dreta); i, fins i tot, pot interaccionar el grup fosfat d'un nucleòtid amb grups amino presents a l'estructura (Figura 16).

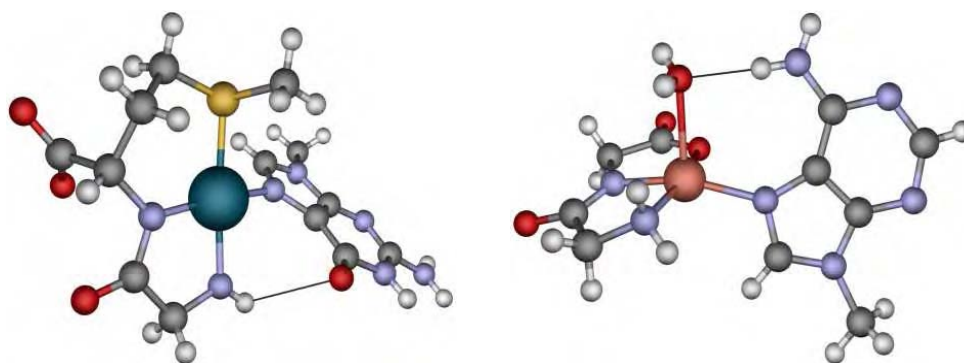


Figura 15. A l'esquerra, complex $[\text{Pd}(\text{gly-L-metH})(9\text{-metilguanina})](\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}^9$ amb reconeixement per enllaç d'hidrogen [dist. = 2.65 Å (mesurada entre l'acceptor i l'àtom d'hidrogen)] entre un NH_2 terminal coordinat d'un pèptid i l'oxigen O(6) d'una 9-metilguanina (mgua) coordinada via N(7). A la dreta, al complex $[\text{Cu}(\text{gly-gly})(9\text{-metiladenina})(\text{H}_2\text{O})]^{10}$ la molècula d'aigua coordinada reconeix el grup amino de la 9-metiladenina (made) coordinada via N(7) [dist. = 1.96 Å].

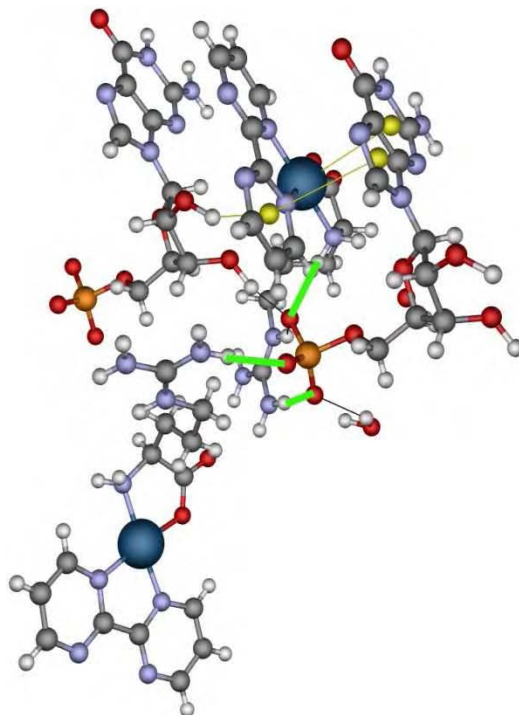


Figura 16. El complex $[\text{Pt}(2,2'\text{-bispirimida})(\text{L-arg})]\text{-GMP}\cdot 5\text{H}_2\text{O}^{11}$ conté varis patrons de reconeixement, entre ells un enllaç d'hidrogen entre el grup fosfat del nucleòtid i grups amino de l'arginina marcats amb línies verdes gruixudes [dist. = 1.98 Å]. També hi hem marcat unes interaccions d- π i d'apilament amb centroides i línies grogues (vegeu més endavant).

⁹ M. Wienken, A. Kiss, I. Sóvágó, E.C. Fusch, B. Lippert, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 563 [codi CCDC: RIMJIG].

¹⁰ T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, D.J. Szalda, *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1976**, 32, 186 [codi CCDC: GLMACU].

¹¹ T. Yajima, G. Maccarrone, M. Takani, A. Contino, G. Arena, R. Takamido, M. Hanaki, Y. Funahashi, A. Odani, O. Yamauchi, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 3341.

- c) **Enllaços d'hidrogen intermoleculars:** a les estructures cristal·lines hi apareixen diferents enllaços d'hidrogen entre carboxilats i grups peptídics, així com també interaccions intermoleculars entre bases nitrogenades, distints dels aparellaments de Watson-Crick i Hoogsten que hem representat a la Figura 9. Podem afegir-hi també la presència més minoritària a l'estat sòlid, però important des d'un punt de vista biològic, d'interaccions entre les bases nitrogenades i els peptíds.

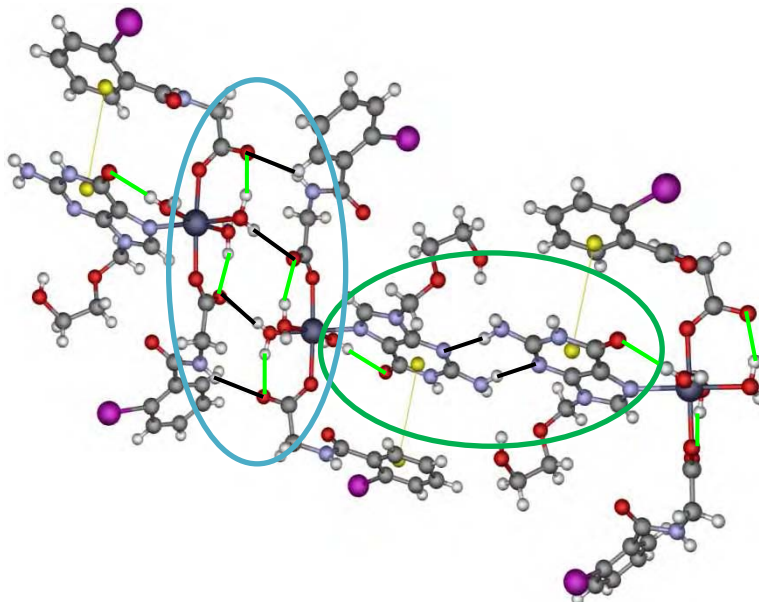


Figura 17. Complex $[(\text{Co}, \text{Ni} \text{ o } \text{Zn})(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ que forma part d'aquesta tesi doctoral on, a més de l'apilament marcat en color groc (vegeu el següent apartat), els enllaços d'hidrogen intramoleculars indicats en verd i els intermoleculars indicats en negre, podem observar-hi reconeixement entre dos anells de guanina (cercle verd) mitjançant un tàndem d'enllaços d'hidrogen $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{N}(3)$ i reconeixement dels àtoms d'oxigen no coordinats dels carboxilats amb N-H peptídics d'altres aminoàcids i molècules d'aigua coordinades (cercle blau clar).

- d) **Apilament entre bases nitrogenades i residus aromàtics dels aminoàcids i altres forces hidròfobes:** a aquest apartat hi entren de ple les interaccions hidròfobes comunes, les interaccions catióniques $d\text{-}\pi$ (Figura 18), l'apilament (*stacking*) entre bases nitrogenades i anells aromàtics dels aminoàcids (Figura 19) i les interaccions $\text{C-H}\cdots\pi$ i $\text{N-H}\cdots\pi$.

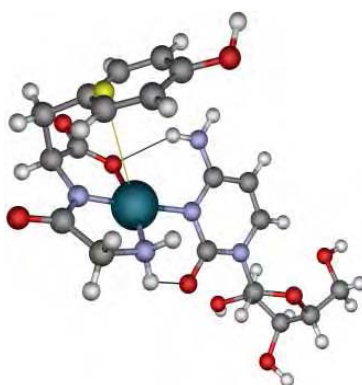


Figura 18. Al complex $[\text{Pd}(\text{gly-L-tyr})(\text{cyd})]\cdot 6.5 \text{H}_2\text{O}^{12}$ s'indica amb un centroide groc (que representa quatre àtoms de carboni de l'anell aromàtic com si es tractés d'un enllaç 4η) connectat a l'ió metàl·lic la interacció catiónica $d\text{-}\pi$ present entre l'àtom de pal·ladi i l'anell aromàtic de la tirosina [dist. = 3.72 \AA].

¹² M. Sabat, K.A. Satyshur, M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 976.

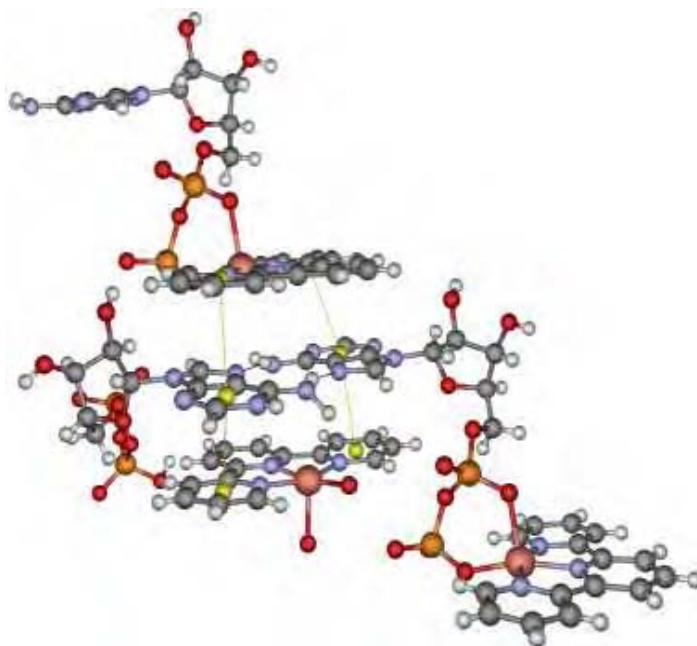


Figura 19. Complex $[\text{Cu}(\text{terpy})(\text{H}_2\text{O})_2][\text{Cu}(\text{terpy})(\text{ADP})(\text{H}_2\text{ADP})]\cdot 16\text{H}_2\text{O}^{13}$ on s'ha marcat amb centroides grans l'apilament entre dos anells d'adenina, que interactuen mitjançant un tàndem d'enllaços d'hidrogen $\text{N}(6)\text{-H}\cdots\text{N}(7)$, i dues terpy situades amunt i avall del sistema d'adenines [dist. = 3.46-3.50 Å (definida entre els centroides)].

Un grup especial de interaccions que no són presents ni a la major part de les proteïnes ni als àcids nucleics però que són força importants per al funcionament de l'organisme, són les $\text{C-I}\cdots\pi$ que es detecten amb l'hormona tiroxina, aminoàcid tetraiodat creat a la tiroides a partir de tirosina i que s'ocupa de l'augment del metabolisme basal. Per la seva funció, es necessari que aquesta molècula interaccioni amb algunes proteïnes mitjançant les interaccions que estem estudiant.

¹³ R. Cini, C. Pifferi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 699.

2. Objectius

2. Objectius

L'objectiu general d'aquesta memòria s'emmarca dins l'estudi dels modes d'interacció i dels patrons de reconeixement presents als complexos ternaris ió metàl·lic - aminoàcid - base nitrogenada. Així:

1. S'han elegit diferents metalls de transició per les seves característiques d'essencialitat i/o possible activitat terapèutica, fonamentalment Co, Ni, Cu, Zn i Ag.
2. S'utilitzaran benzoïl i *o*-iodobenzoïl derivats de glicina (gly) i glicilglicina (glygly).¹⁴ Això suposarà la síntesi de nous productes que s'aniran preparant en funció dels resultats obtinguts.
3. Com a bases nitrogenades s'han triat derivats de bases pirimidíniques [5-halouracils (5-XUra)] i púriques [aciclovir (ACV)] així com la 1,10-fenantrolina (phen). A partir dels resultats obtinguts s'ampliarà a la preparació de N¹-alquil-5-halouracils i anàlegs de dinucleòtids tipus base pirimidínica - (CH₂)_x - base pirimidínica.

Aquests objectius generals es completaran amb estudis d'activitat biològica dels lligands i dels complexos metàl·lics i més específicament s'intentarà comprendre els mecanismes de l'activitat biològica.

¹⁴ L'àcid hipúric (benzoïlglicina) és un derivat natural format a l'organisme a partir de glicina, per tal d'eliminar alguns productes tòxics com el toluè i l'àcid *o*-iodohipúric (*o*-iodobenzoïlglicina) es fa servir en diagnòstics del funcionament renal en pacients trasplantats de ronyó.

3. Antecedents

3. Antecedents

Per a l'elecció dels objectius que hem plantejat a l'apartat anterior hem tingut en compte l'interès de les distintes molècules així com la feina que hi havia feta a la bibliografia i també l'experiència que es tenia al grup de recerca amb sistemes similars.

Per aquest motiu, hem elegit en primer lloc els **benzoil i o-iodobenzoil derivats de glicina i glicilglicina** com a aminoàcids a emprar degut a que l'àcid hipúric (HipH) és un derivat natural format a l'organisme a partir de la glicina, per tal d'eliminar alguns productes tòxics com el toluè, i el 2-iodohipúric (*orto*-iodohipúric, *o*-iodohipúric, I-hipH) i altres derivats s'empren com agents de contrast en radioimatge per a la realització de gammagrafies^{15,16,17,18,19} per al seguiment del bon funcionament de les funcions renals i de les glàndules suprarenals, per exemple en els trasplantaments de ronyons.

L'àcid hipúric és una molècula que al nostre grup de recerca ja s'havia estudiat, sintetitzant-se'n alguns complexos binaris i un de ternari²⁰ que tenim representat a la Figura 20.

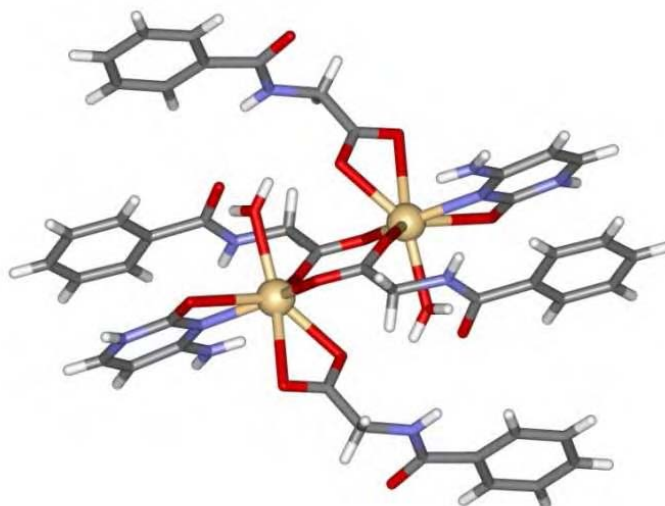


Figura 20. Complex ternari de Cd(II) amb citosina (cyt) i àcid hipúric: $[\text{Cd}(\text{Hip})_2(\text{cyt})(\text{OH}_2)]_2$.²⁰

Pel que fa a la bibliografia, no varem trobar fins a l'inici d'aquest treball cap referència de derivats metàl·lics de l'àcid *o*-iodohipúric, podent ajudar aquesta tesis a cobrir aquesta llacuna del coneixement científic. El que sí hi havia descrits eren alguns complexos de coordinació binaris i ternaris amb àcid

¹⁵ D. Eshima, L. Eshima, L. Hansen, M. Lipowska, L.G. Marzilli, A. Taylor, *J. Nucl. Med.*, **2000**, 41, 2077.

¹⁶ R.A. Kengen, S.Meijer, A.K. van Zanten, H. Beekhuis, J.G. Kosterink, D. Albertus-Piers, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1995**, 22, 678.

¹⁷ C. Diaz, M. Roca, R. Puchal, *Nucl. Med. Commun.*, **2001**, 22, 975.

¹⁸ W. Brandau, T. Niehoff, P. Pulawski, M. Jonas, K. Dutschka, J. Sciuk, H.H. Coenen, O. Schober, *J. Nucl. Med.*, **1996**, 37, 1865.

¹⁹ Y. Fujioka, Y. Arano, M. Ono, T. Uehara, K. Ogawa, S. Namba, T. Saga, Y. Nakamoto, T. Mukai, J. Konishi, H. Saji, *Bioconjugate Chem.*, **2001**, 12, 178.

²⁰ **Complex ternari de Cd(II) amb àcid hipúric i citosina:** M.C. Capllonch, A. García-Raso, A. Terrón, M.C. Apella, E. Espinosa, E. Molins, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 85, 173.

hipúric^{21,22,23,24,25,26} i altres derivats com el *p*-nitrohipúric,^{27,28} el *p*-aminohipúric,^{29,30} la N-benzoïlfenilalanina,^{31,32} i d'altres.³³ En tots aquests casos hi trobem un factor comú:³⁴ a quasi tots els complexos amb metalls de transició que hi ha descrits, el metall no s'enllaça al nitrogen amídric del lligand, contràriament al que passa en condicions similars amb els complexos de coordinació amb la major part d'aminoàcids i de pèptids, en que metalls com el coure s'enllacen per més d'una posició, formant quelats.

Una vegada començada la tasca experimental d'aquesta tesi doctoral, s'han publicat dues noves estructures d'un complex binari amb HipH³⁵.

En revisar els diferents complexos ternaris descrits amb els diferents àcids hipúrics, s'observa que la gran majoria han estat preparats amb els lligands **1,10-fenantrolina (phen)** i **2,2'-bipiridil (bpy)**. Això es deu a l'interès d'alguns dels complexos metàl·lics de la phen per les seves propietats biològiques o farmacològiques: són antifúngics, antimicoplasmes i antivírics.³⁶ A més, cal prestar atenció a l'ús de petits complexos metàl·lics (principalment amb Cu) de lligands aromàtics planars amb un gran efecte quelat (phen i bpy) com agents intercaladors del ADN^{37,38,39,40} i com models químics de

²¹ Complexos binaris de Co(II) i Ni(II) amb àcid hipúric: M.M. Morelock, M.L. Good, L.M. Trefonas, D. Karraker, L. Maleki, H.R. Eichelberger, R. Majeste, J. Dodge, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4858.

²² Complexos binaris de Fe(II), Co(II) i Ni(II) amb àcid hipúric: M.M. Morelock, M.L. Good, L.M. Trefonas, R. Majeste, D.G. Karraker, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 3044.

²³ Complex binari de Zn(II) amb àcid hipúric: H. Grewe, M.R. Udupa, B. Krebs, *Inorg. Chim. Acta*, **1982**, 63, 119.

²⁴ Complex binari de Cu(II) amb àcid hipúric: J.N. Brown, L.M. Trefonas, *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 1730.

²⁵ Complex ternari de Cu(II) amb àcid hipúric i imidazole: L. Antolini, L.P. Battaglia, A.B. Corradi, G. Marcotrigiano, L. Menabue, G.C. Pellacani, M. Saladini, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 1391.

²⁶ Complex ternari d'Au(I) amb àcid hipúric i trifenilfosfina: P.G. Jones, R. Schelbach, *Chem. Commun.*, **1988**, 1338.

²⁷ Complex binari de Cu(II) amb àcid *para*-nitrohipúric i complex ternari de Cu(II) amb àcid *p*-nitrohipúric i 2,2'-bipyridil: L. Menabue, M. Saladini, P. Santi, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 227, 105.

²⁸ Complex binari de Co(II) amb àcid *para*-nitrohipúric: M. Saladini, *Acta Crystallogr. Sect. C*, **1994**, 50, 1561.

²⁹ Complexos binaris de Cu(II), Ni i Co(II) amb àcid *para*-aminohipúric: L. Forti, L. Menabue, M. Saladini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1991**, 2955.

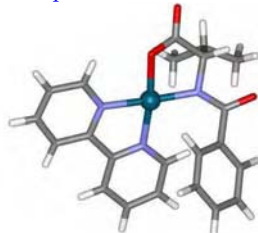
³⁰ Complex ternari de Cu(II) amb àcid *para*-aminohipúric i 2,2'-bipiridil: P. Sgarabotto, F. Bisceglie, G. Pelosi, L. Abdel-Rahman, *Polyhedron*, **1999**, 18, 2505.

³¹ Complex ternari de Cu(II) amb N-benzoïlfenilalanina i 1,10-fenantrolina: Shen Liang, Zhou Ning-Huai, *Jiegou Huaxue (Xin.) (J. Struct. Chem.)*, **1997**, 16, 475. [codi CCDC: NUNWIC]

³² Complex ternari de Cu(II) amb N-benzoïlfenilalanina i 2,2'-bipiridil: Shen Liang, Sheng Guoding, Gu Jianming, Hu Xiurong, Gong Yuqiu, *Wuji Huaxue Xuebao (Xin.) (Chin. J. Inorg. Chem.)*, **1997**, 13, 289. [codi CCDC: PUGNUA]

³³ Complex binari de Cu(II) amb àcid *meta*-iodohipúric: N.I. Kirillova, N.G. Proshnikova, N.P. Zuikova, V.I. Stanko, Y.T. Struchkov, *Zh. Strukt. Khim. (Russ.) (Russ. J. Struct. Chem.)*, **1975**, 16, 616.

³⁴ Només hi ha una excepció en que l'àcid hipúric es comporti com un quelat, enllaçant-se el pal·ladi al nitrogen amídric de l'hipúric degut a les especials característiques de la química d'aquest metall: el complex ternari de Pd(II) amb 2,2'-bipiridil i N-benzoïl-D,L-valina: Y.-Q. Gong, Y.-F. Cheng, J.-M. Gu, X.-R. Hu, *Polyhedron*, **1997**, 16, 3743.



³⁵ Complexos binaris mixtes de Co(II) amb àcid hipúric i àcid iminodiacètic: G. Kumar, *Res. J. Chem. Environ.*, **2007**, 11, 87.

³⁶ N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic, Dordrecht, **1989**.

³⁷ K.E. Erkkila, D.T. Odom, J.K. Barton, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2777.

³⁸ P. Lincoln, B. Norden, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, B 102, 9583.

³⁹ B. Önfelt, P. Lincoln, B. Norden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, 5708.

⁴⁰ B.C. Bales, M. Pitié, B. Meunier, M.M. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9062.

nucleases^{41,42,43} degut a la formació de l'espècie de Cu(I) $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, que s'ha suggerit com la responsable de tallar l'ADN en aquests complexos.⁴⁴

Per aquest motiu, hem decidit seleccionar aquests lligands com a part de l'estudi també amb la intenció de comprovar la seva activitat nucleasa i la influència de la seva estructura en la magnitud d'aquesta activitat. Però abans cal fer un cop d'ull als complexos ja descrits amb els derivats d'àcid hipúric i aquestes molècules, ja que fonamentalment poden ésser de dos tipus:

- a) Un àtom de coure coordinat a dos hipurats i a una molècula de phen o de bpy formant estructures monomèriques o dimèriques.

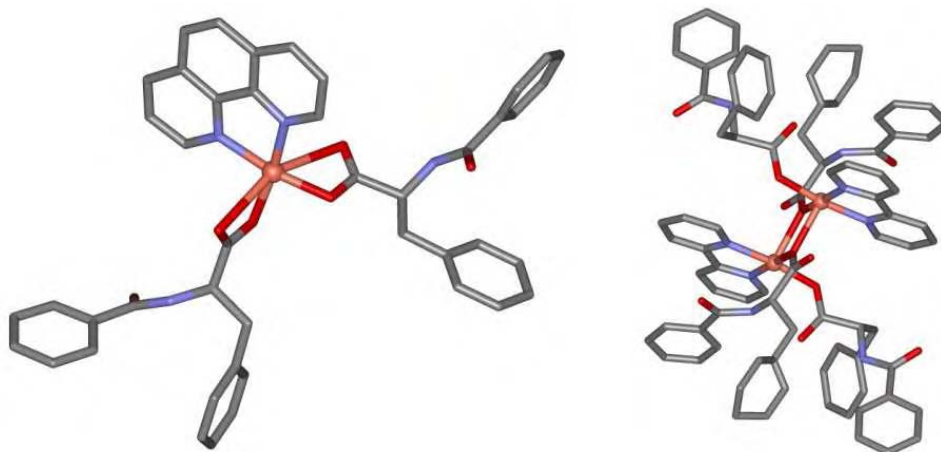


Figura 21 A l'esquerra, $[\text{Cu}(\text{N-benzoilfenilalaninat})_2(\text{phen})]^{31}$ i a la dreta, $[\text{Cu}(\text{N-benzoilfenilalaninat})_2(\text{bpy})]^{32}$

- b) Un àtom de coure coordinat a un hipurat i a dues molècules de phen o de bpy.

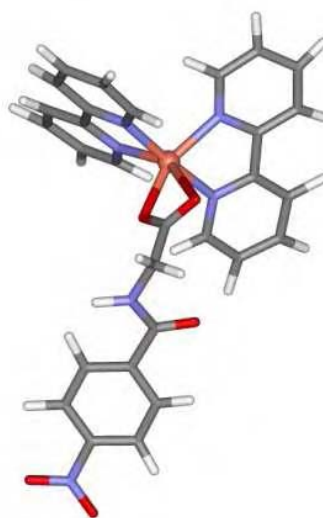


Figura 22. Complex ternari $[\text{Cu}(\text{4-nitrohipurat})(\text{bpy})_2]^+$.²⁷

A més, amb aquest tipus de lligands, al nostre grup ja hi havia prou coneixements de la seva possibilitat de formar complexos ternaris de coure amb pèptids i de la seva activitat nucleasa (Figura 23).⁴⁵

⁴¹ E.L. Hegg, J.N. Burstyn, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, 173, 133.

⁴² D.S. Sigman, A. Mazumder, D.M. Perrin, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2295.

⁴³ D.S. Sigman, *Biochemistry*, **1990**, 29, 9097.

⁴⁴ D.S. Sigman, D.R. Grahman, V. d'Aurora, A.M. Stern, *J. Biol. Chem.*, **1979**, 254, 12269.

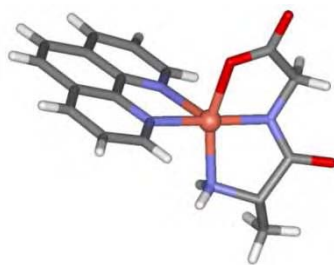


Figura 23. Complex ternari de Cu amb phen i un pèptid: $[\text{Cu}(\text{L-ala-gly})(\text{phen})]$.⁴⁵

Per altra part, una de les línies prioritàries del nostre grup de recerca és estudiar la capacitat de derivats de bases púriques i pirimidíniques per la formació de complexos binaris i ternaris amb ions metàl·lics de transició. En aquest context hem seleccionat l'**aciclovir (ACV)**, que és un anàleg de 2'-desoxiguanosina amb activitat inhibidora contra alguns virus de l'*herpes simplex*, especialment HSV-1 i HSV-2.⁴⁶ Aquesta molècula ja ha estat treballada per el nostre grup d'investigació, preparant-se'n diferents complexos binaris⁴⁷ i es sap que el complex de Cu-ACV⁴⁸ és més actiu enfront de HSV-1 que el propi aciclovir i que en el cas del Zn-ACV,^{49,50,51} la seva activitat s'incrementa en 5 vegades respecte a la de l'aciclovir.

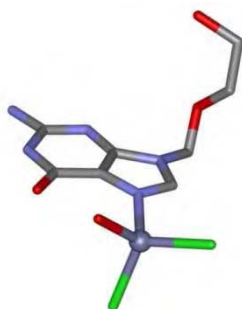


Figura 24. Complex binari de Zn amb ACV: $[\text{Zn}(\text{ACV})(\text{Cl})_2(\text{OH}_2)]$ ⁴⁷ preparat al nostre grup de recerca.

L'interès per aquest lligand es posa de manifest per el gran nombre de complexos binaris d'aciclovir descrits a la bibliografia^{52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63} i

⁴⁵ A. García-Raso, J.J. Fiol, B. Adrover, V. Moreno, I. Mata, E. Espinosa, E. Molins, *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, 95, 77.

⁴⁶ H.J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. de Miranda, G.B. Elion, D.J. Bauer, P. Collins, *Nature.*, **1978**, 272, 583.

⁴⁷ $[\text{M}(\text{ACV})_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2$ (on M=Ni o Co), $[\text{Zn}(\text{ACV})\text{Cl}_2(\text{OH}_2)]$ i $[\text{Cd}(\text{ACV})\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$: A. García-Raso, J.J. Fiol, F. Bádenas, R. Cons, A. Terrón, M. Quirós, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 167.

⁴⁸ M. Panteva, T. Varadinova, I. Turel, *Metal Based Drugs*, **1998**, 5, 19.

⁴⁹ T.L. Varadinova, P.D. Genova, A. Garcia-Raso, J.J. Fiol, A. Terron, R. Cons, M. Quirós, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, 86, 467.

⁵⁰ P.D. Genova, T.L. Varadinova, A. Savov, A. Terron, A. Garcia-Raso, F. Bádenas, J.J. Fiol, *Gene Therapy*, **2004**, 11, 161.

⁵¹ T. Varadinova, N. Vilhelmina, F. Bádenas, A. Terrón, J. Fiol, A. García-Raso, P. Genova, *Acta Virologica*, **2005**, 49, 251.

⁵² $[\text{Cu}(\text{ACV})_2\text{Cl}_2(\text{OH}_2)_2]$: B. Blazic, I. Turel, P. Bukovec, F. Lazarini, *J. Inorg. Biochem.*, **1993**, 51, 737.

⁵³ $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: A. Sinur, S. Grabner, *Acta Crystallogr. Sect. C*, **1995**, 51, 1769.

⁵⁴ $[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{OH}_2)_3]^{2+}$: I. Turel, N. Bukovec, M. Goodgame, D.J. Williams, *Polyhedron*, **1997**, 16, 1701.

⁵⁵ $[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{en})]^{2+}$: S. Grabner, J. Plavec, N. Bukovec, D. Di Leo, R. Cini, G. Natile, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 1447.

⁵⁶ $[\text{Cu}(\text{ACV})_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$: I. Turel, B. Andersen, E. Sletten, A.J.P. White, D.J. Williams, *Polyhedron*, **1998**, 17, 4195.

⁵⁷ $[\text{Cu}(\text{ACV monofosfat})_2(\text{OH}_2)_2]$: I. Turel, I. Leban, K. Gruber, *J. Inorg. Biochem.*, **1996**, 63, 41.

⁵⁸ $\text{cis-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{ACV})]^+$: M. Coluccia, A. Boccarelli, C. Cermelli, M. Portolani, G. Natile, *Metal Based Drugs*, **1995**, 2, 249.

⁵⁹ $\text{cis-}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2(\text{ACV})]^+$: Z. Balcarova, J. Kasparkova, A. Zakovska, O. Novakova, M.F. Sivo, G. Natile, V. Brabec, *Mol. Pharmacol.*, **1998**, 53, 846.

⁶⁰ $[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{en})]^{2+}(\text{SO}_4^{2-})\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$: R. Cini, S. Grabner, N. Bukovec, L. Cesarino, G. Natile, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 1601.

⁶¹ $[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{phen})](\text{NO}_3)_2$ i $[\text{Pt}(\text{ACV})_2(\text{Me}_2\text{phen})]\text{I}_2$: N. Margiotta, F.P. Fanizzi, J. Kobe, G. Natile, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 1303.

⁶² $\text{mer-}[\text{RuCl}_3(\text{ACV})(\text{DMSO-S})(\text{CH}_3\text{OH})]\cdot 0.5\text{CH}_3\text{OH}$ i $\text{mer-}[\text{RuCl}_3(\text{ACV})(\text{DMSO-S})(\text{OH}_2)]\cdot \text{H}_2\text{O}$: I. Turel, M. Pecanac, A. Golobic, E. Alessio, B. Serli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 1928.

algun altre de ternari amb platí.⁶⁴ No obstant això, amb metalls de la sèrie 3d no hi havia cap ternari abans de l'inici d'aquesta tasca i, molt menys, essent el segon lligand un derivat d'aminoàcid, tipus hipurat.

En relació a les bases pirimidíniques hem escollit els **5-halouracils (5-XUra)** degut a que el 5-fluorouracil (5-FUra), de manera combinada amb el *cis*-platí, és un tractament estàndard per a alguns tipus de càncer^{65,66,67,68,69}. A més, el 5-clorouracil s'empra com a radiosensibilitzador en radioteràpia.⁷⁰

El coneixement previ de la química de coordinació dels 5-XUra era escàs, només s'havia descrit el binari de Cu amb 5-FUra (Figura 25), i varem considerar adient, com a pas previ, desenvolupar un estudi més profund d'aquests lligands d'interès biològic.

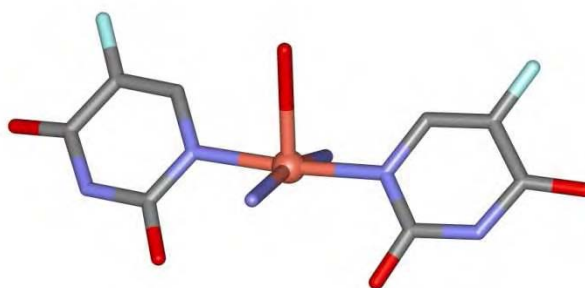


Figura 25. Estructura de l'únic complex descrit amb un 5-XUra, el $[Cu(5-FUra-N^1)_2(NH_3)_2(H_2O)]$.⁷¹

Per altra banda, aquestes molècules i alguns derivats N¹-substituïts per cadenes hidrocarbonades són productes naturals i han estat aïllades de diferents organismes marins.^{72,73} Concretament tant el 5-FUra com derivats seus, alquilats a N1, han estat aïllats de l'esponja *Phakellia fusca*⁷⁴ i presenten alguns d'ells activitats anticanceroses.

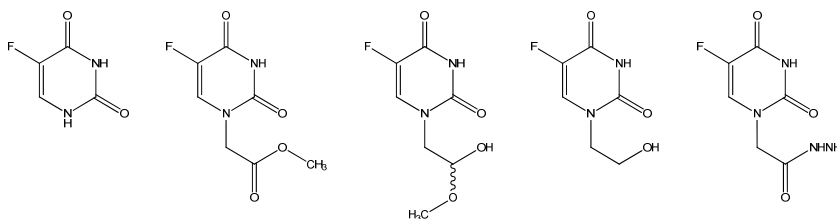


Figura 26. Fórmula dels derivats de 5-FUra aïllats de l'esponja *Phakellia fusca*.

⁶³ mer-[RuCl₃(ACV)(DMSO-5)(C₂H₅OH)]·C₂H₅OH: I. Turel, M. Pecanac, A. Golobic, E. Alessio, B. Serli, A. Bergamo, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 393.

⁶⁴ [Pt(ACV monoacetat)Cl₂(η²-C₂H₄)]: L. Cavallo, R. Cini, J. Kobe, L.G. Marzilli, G. Natile, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1991**, 1867.

⁶⁵ K.K. Narang, V.P. Singh, D. Bhattacharya, *Polyhedron*, **1997**, 16, 2491.

⁶⁶ U.P. Sing, *Cryst. Res. Technol.*, **1989**, 24, K145.

⁶⁷ V. Etelaniemi, R. Serimaa, T. Laitalainen, T. Paakari, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3001.

⁶⁸ J.R. Allan, V.B. McCoy, *Termochim. Acta*, **1992**, 208, 133.

⁶⁹ U.P. Sing, R. Ghose, A.K. Ghose, A. Sodhi, S.M. Soingh, R.K. Singh, *J. Inorg. Biochem.*, **1989**, 37, 325.

⁷⁰ S. Greer, M. Alvarez, M. Mas, C. Wozniack, D. Arnold, A. Knapinska, C. Norris, R. Burk, A. Aller, M. Dauphine, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2001**, 51, 791.

⁷¹ N.V. Nazimova, G.N. Tischenko, I.V. Nikitina, A. Ershov, E.M. Kazmina, *Kristallografiya*, **1987**, 32, 1404.

⁷² G.W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, **2004**, 81, 1441.

⁷³ X.-H. Xu, G.-M. Yao, Y.-M. Li, J.-H. Lu, C.-J. Lin, X. Wang, C.-H. Kong, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 285.

⁷⁴ Esponja pescada a la illa Yongxing, de les Illes Xisha (Illes Paracel; 16°30'N, 112°00'E), al sud del Mar de la Xina.

Ja que aquesta alquilació es produeix al nitrogen per on generalment s'enllaça la ribosa, estem davant d'anàlegs de nucleòsids i, a la bibliografia es troba informació més que suficient per tal de intentar la síntesi de productes similars per a llavors estudiar la seva química de coordinació a més de les possibles activitats biològiques amb i sense ió metàl·lic. Els resultats bibliogràfics previs mostraven que els uracils lliures generalment s'uneixen als metalls via N1, que és el que biològicament està enllaçat a la pentosa, la qual cosa ens va fer plantejar la possibilitat de sintetitzar nous derivats d'aquests 5-XUra alquilats a N1, per tal d'aconseguir models biològicament més rellevants, en primer lloc mitjançant la formació de "nucleòsids" acíclics (un anell d'uracil amb un substituent alifàtic enllaçat a N1).

Si enlloc d'un nucleòsid pensem en un nucleòtid i, anant més enllà, en un dinucleòtid d'uracil, podem observar el següent:

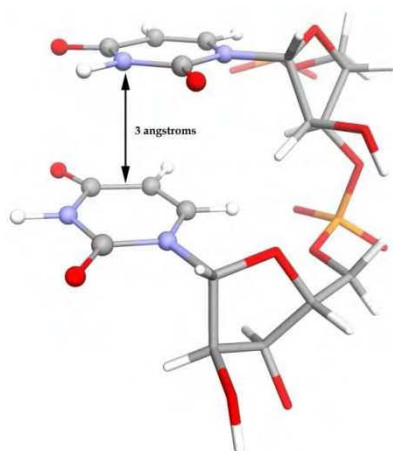


Figura 27. Dinucleòtid UP*UP a un fragment de ARN genòmic de HIV-1 [PDB: 1Y99] amb apilament lateral entre les bases a aprox. 3 Å.

Una vegada observada l'estructura del dinucleòtid podem pensar en tractar d'estendre aquest estudi dels 5-XUra N1-alquilats a la preparació de anàlegs de dinucleòtids (bis-uracils) en que les cadenes ribosa-fosfat s'han substituït per altres d'alquílques que permetran estudiar les possibles interaccions entre ions metàl·lics i les bases sense tenir en compte les possibles interaccions importants i/o secundàries degudes al sistema ribosa-fosfat.

En aquest sentit, hi havia a la bibliografia una important tasca iniciada pel professor N.J. Leonard⁷⁵ que després va ésser ampliada al nostre grup de recerca per F. Bádenas⁷⁶ i A. Tasada,⁷⁷ però referint-se principalment als anàlegs de dinucleòtids de adenina, les polimetilen-bisadenines. Pel que fa a les bases pirimidíniques, la tasca estava encara per fer al començament d'aquest treball experimental.

⁷⁵ D.T. Browne, J. Eisinger, N.J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 7302.

⁷⁶ F. Bádenas, *Complexos metàl·lics amb derivats de bases púriques: bis-adenines i aciclovir*, tesi doctoral, Universitat de les Illes Balears, **2000**.

⁷⁷ A. Tasada, tesi doctoral en preparació, Universitat de les Illes Balears.

4. Part Experimental

4. Part Experimental⁷⁸

4.1. Determinacions físiques

Les anàlisis elementals han estat realitzades amb microanalitzadors Carlo Erba models 1106 i 1108. Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en sòlid (pastilles de KBr) amb un PE 683 amb estació de recollida de dades PE 1600, amb un Nicolet Impact 400 i amb un Bruker IFS 66 (*Annex II: Espectres d'Infraroig*).

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C i ¹⁹F han estat realitzats amb un Bruker AMX 300 a temperatura ambient (*Annex IV: Espectres de Ressonància Magnètica Nuclear*). Els desplaçaments químics de protó i carboni han estat referenciats al DMSO-d₆ (¹H-RMN, δ(DMSO) = 2.47 ppm; ¹³C-RMN, δ(DMSO) = 39.88 ppm) o al CDCl₃ (¹H-RMN, δ(CDCl₃) = 7.26 ppm; ¹³C-RMN, δ(CDCl₃) = 77.16 ppm). En els casos en que ha sigut necessari per a una perfecta assignació de tots els senyals, també s'han fet experiències bidimensionals 2D-RMN (¹H¹H-COSY, ¹H¹H-NOESY, ¹H¹³C-HMQC i ¹H¹³C-HMBC).

Les dades termogravimètriques (entre 30 i 900 °C) s'han obtingudes en atmosfera d'oxigen i d'aire amb una termobalança TA Instruments SDT-2960 i amb un increment de temperatura de 2 °C min⁻¹.

L'espectroscòpia de masses d'alta resolució amb ionització per electroesprai (ESI-HRMS) s'ha dut a terme sempre que la solubilitat del producte ho ha fet possible en un aparell AUTOSPECT 3000, emprant etanol com a dissolvent i els patrons PEG-600 i PEG-900 per determinar les masses exactes (*Annex III: Espectres de Masses d'Alta Resolució*). Pels estudis cinètics desenvolupats per ESI-HRMS, s'ha emprat aigua com a dissolvent i s'ha mesurat la mateixa mostra a diferents temps des de la preparació.

Les dades electroquímiques han estat obtingudes mitjançant voltametria cíclica⁷⁹ en atmosfera de nitrogen a 20 °C emprant acetonitril (grau HPLC) com a dissolvent i hexafluorofosfat de tetrabutilamoni (0.1 M) com a electròlit suport. Els potencials mesurats s'han referit a un elèctrode de Ag/AgNO₃ (0.1 M en acetonitril) separat per un disc de vidre fritat de mitjana porositat. Un elèctrode auxiliar de filferro de platí s'ha emprat en conjunció amb un elèctrode rotatori de platí TACUSSEL-EDI (3.14 mm²). Els voltamogrames cíclics de solucions 10⁻³ M en acetonitril prèviament desoxigenades amb N₂ han estat mesurades i llavors els seus potencials s'han referit al ferrocè, emprat com a patró intern per facilitar la interpretació dels resultats. Els experiments s'han dut a terme a una velocitat de mesura de $v = 0.1 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$, des de -1 a +1 V i seguint un procés de reducció i a continuació la passa inversa d'oxidació per a completar el cicle.

⁷⁸ Abreviatures emprades en aquesta secció:

IR: vw, molt feble; w, feble; m, mitjana; s, forta; vs, molt forta; br, banda ampla; sh, espalla.

RMN: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; b, senyal ampla,

⁷⁹ Aquesta tècnica ha estat duta a terme per la Professora Virtudes Moreno a la Universitat de Barcelona.

Els diagrames de difracció de raigs X de pols s'han determinat amb un difractòmetre Siemens D5000 amb radiació secundària Cu-K α monocromada sobre un cristall de grafit ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$). Les reflexions han sigut recollides en el rang $5 < 2\theta < 60^\circ$.

Els cristalls adequats per a estudis de difracció de raigs X de monocristall s'han seleccionat i muntat a l'extrem d'una fibra de vidre en un difractòmetre de quatre cercles Enraf-Nonius CAD4. Els paràmetres de la cel·la unitat han estat determinats a partir de 25 reflexions cercades a l'atzar i refinats pel mètode de mínims quadrats. Les intensitats han estat recollides, a temperatura ambient, amb radiació MoK α monocromada sobre un cristall de grafit ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), utilitzant la tècnica de rastreig $\omega/2\theta$ i s'han corregit els efectes de polarització i de Lorenz. En els casos en que s'ha considerat necessari, s'ha realitzat una correcció d'absorció mitjançant el mètode DIFABS⁸⁰ o el mètode semiempíric ψ -scan.⁸¹ La resolució de l'estructura es fa mitjançant el conjunt de programari WinGX⁸². La solució de les fases s'ha per mètodes directes amb el programari SHELXS97⁸³ o SIR2004⁸⁴ (en funció del cristall) i l'afinament de la matriu completa mitjançant SHELXL97.⁸⁵ Tots els àtoms distints del hidrogen s'han refinat anisotròpicament i els àtoms d'hidrogen han estat introduïts de manera general a posicions calculades i refinats de manera conjunta amb els àtoms a que es troben enllaçats. Els hidrògens corresponents a molècules d'aigua, sempre que ha estat possible s'han localitzat al mapa de diferències de Fourier i refinats isotròpicament. Les representacions dels el·lipsoïdes (al 50% de probabilitat) de totes les estructures s'han fet mitjançant el programari ORTEP-III.⁸⁶ A l'Annex I: Dades Cristal·logràfiques s'hi troba tota la informació referent als cristalls que formen part d'aquesta tesi doctoral.⁸⁷

4.2. Síntesi de N-benzoilglicilglicina i N-(o-iodobenzoil)-glicilglicina

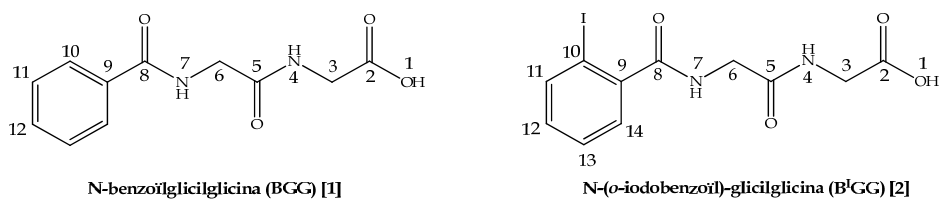


Figura 28. Fórmula i numeració dels dos àcids hipúrics sintetitzats

⁸⁰ N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1983**, 39, 158.

⁸¹ A.C.T. North, D.C. Phillips, F.S. Mathews, *Acta. Crystallogr. Sect. A*, **1968**, 24, 351.

⁸² L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 837.

⁸³ G.M. Sheldrick, *SHELXS97, Program for the solution of crystal structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

⁸⁴ M.C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *SIR2004: an improved tool for crystal structure determination and refinement*, *J. Appl. Cryst.*, **2005**, 38, 381.

⁸⁵ G.M. Sheldrick, *SHELXL97, Program for crystal structure analysis (Release 97-2)*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

⁸⁶ L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565.

⁸⁷ Els estudis cristal·logràfics de difracció de raigs X de monocristall han estat duts a terme amb la col·laboració del professor d'investigació Dr. Elies Molins de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB) del CSIC. La mesura de les difraccions s'ha realitzat a l'ICMAB i la resolució de les estructures ha estat feta pel doctorand sempre amb la supervisió del professor Molins.

Es dissolen 20 mmol de glicilglicina (glygly) en 35 ml d'aigua i en tenir completa dissolució s'hi afegeixen 42 mmol de bicarbonat sòdic. S'agita 1 hora i s'hi addicionen 20 mmol de clorur de benzoïl (o clorur de *o*-iodobenzoïl, però en aquest cas hem d'introduir-hi 5 ml d'acetona i escalfar la reacció a 50°C). La reacció s'agita durant 3-4 hores, s'acidifica lentament amb HCl 1N fins que comença a precipitar, s'agita 15 minuts, es filtra i es renta amb aigua freda. Les aigües mares es tornen a acidificar fins nova precipitació i es repeteix aquesta operació fins que no s'aprecia precipitació després d'una nova addició d'àcid. (En el cas dels derivats amb iode, eliminem llavors l'àcid *o*-iodobenzoic rentant amb dietilèter).

4.2.1. N-benzoïlglicilglicina (BGG) [1]

Precipitat blanc (65%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 55.97; H, 5.19; N, 11.83%. Calculat per a C₁₁H₁₂N₂O₄: C, 55.93; H, 5.12; N, 11.86%. *IR* (cm⁻¹): 433w, 490w, 543m, 583m, 639s, 689s, 743m, 802w, 886m, 927m, 977s, 995m, 1029w, 1077w, 1216vs, 1275s, 1328vs, 1374m, 1436vs, 1493s, 1555vs(br), 1630vs, 1670vs, 1721vs, 2520m, 2621m, 2732m, 2864s(br), 3350vs. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 12.51 [bs, 1H, O(1)-H], 8.75 [t, 1H, N(7)-H, *J* = 6.0 Hz], 8.18 [t, 1H, N(4)-H, *J* = 5.7 Hz], 7.86 [d, 2H, H(10), *J* = 7.5 Hz], 7.54-7.42 [m, 3H, H(11 i 12)], 3.88 [d, 2H, C(6)-H₂, *J* = 6.0 Hz], 3.74 [d, 2H, C(3)-H₂, *J* = 5.7 Hz].

4.2.2. N-(*o*-iodobenzoïl)-glicilglicina (B^IGG) [2]

S'aïlla un sòlid blanc corresponent a la sal sòdica monohidratada (65%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 32.73; H, 3.12; N, 6.95%. Calculat per a C₁₁H₁₂IN₂NaO₅: C, 32.86; H, 3.01; N, 6.97%. *IR* (cm⁻¹): 414vw, 433vw, 546m, 586m, 611m, 637m, 680m, 728w, 749m, 775w, 872w, 914vw, 943vw, 985m, 999s, 1015m, 1041w, 1093m (br), 1239s, 1263m, 1293m, 1347m, 1432s, 1443s, 1463m, 1535s, 1587m, 1620vs, 1664s, 1711s, 2043m, 3343vs. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 12.03 [bs, 1H, O(1)-H], 8.61 [t, 1H, N(7)-H, *J* = 5.7 Hz], 8.08 [t, 1H, N(4)-H, *J* = 5.4 Hz], 7.85 [d, 1H, H(14), *J* = 7.8 Hz], 7.42 [bs, 2H, H(11 i 12)], 7.15 [dt, 1H, H(13)], 3.85 [d, 2H, C(6)-H₂, *J* = 5.7 Hz], 3.76 [d, 2H, C(3)-H₂, *J* = 5.4 Hz].

4.3. Síntesi de derivats de 5-FUra

4.3.1. Sililació de la base pirimidínica:

Una vegada preparat el muntatge de la Figura 29, es posen al matràs 100 mmol de 5-FUra (Ura, Thy o Cyt) i es tanca el sistema amb septums. Es purga amb gas inert durant 10 minuts. S'hi afegeixen 85 ml (≈400 mmol) de hexametildisilazà (HMDS) [200 ml per a Ura, Cyt i Thy (≈950 mmol)] i una punta d'espàtula de sulfat amònic anhidre (no es necessari per al 5-FUra). S'encalenteix la reacció a reflux durant 4 hores en atmosfera inert.

Passat el temps de reacció es tanca la clau de l'embut d'adició i es destil·la l'excés de HMDS i els seus subproductes fins que s'atura la destil·lació. El residu, que és el producte de la reacció, es guarda en atmosfera de nitrogen.

Aquests intermedis de reacció, sense purificació addicional (s'ha comprovat la no existència de impureses mitjançant RMN) es fan servir directament.

Figura 29. Esquema del muntatge per a la reacció de sililació.

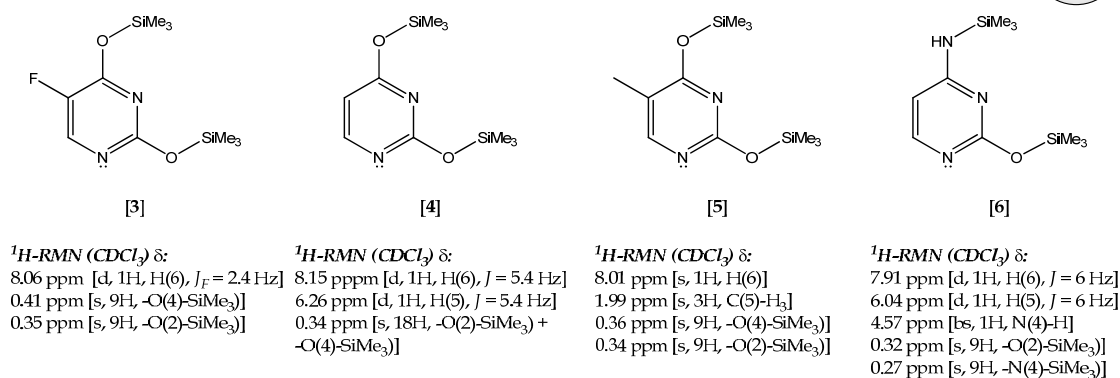
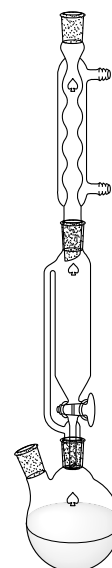


Figura 30. Derivats disililats de 5-FUra [3], Ura [4], Thy [5] i Cyt [6].

4.3.2. Substitució de la base nitrogenada:

Es posen 15 mmol de la base nitrogenada sililada corresponent (Figura 30) dins una bomba PARR (Figura 31) i la quantitat equivalent del α -bromoalcà seleccionat (15 mmol si es tracta d'una espècie monobromada o 7.5 mmol si empram un α,ω -dibromoalcà per a sintetitzar les corresponents bis-pirimidines). S'hi afegeixen 30 ml d'acetonitril sec, s'hi bombolleja gas inert, es tanca la bomba i s'escalfa a 130 °C durant 36 hores.

Després es deixa refredar i una vegada ben freda s'obri i es traspasa el líquid (marró/taronja) a un matràs, s'hi posen 50 ml de MeOH i es duu a ebullició durant 30 minuts. Passat aquest temps s'agita la mescla durant tota la nit a temperatura ambient. Es filtra el sòlid resultant i es renta amb metanol i aigua freda. Si no apareix sòlid, s'evapora la dissolució resultant a pressió reduïda fins a precipitació del producte.



Figura 31. Bomba PARR.

4.3.2.1. N¹-(3-ftalimidopropil)-5-fluorouracil [7]⁸⁸

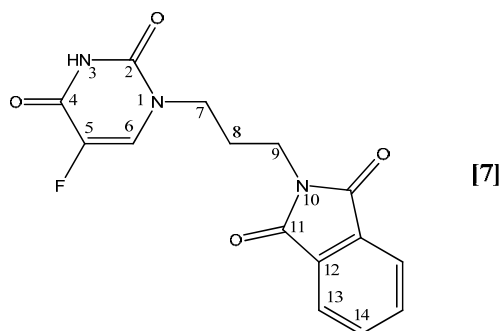


Figura 32. Fórmula i numeració del N¹-(3-ftalimidopropil)-5-fluorouracil [7].

Precipitat blanc (66%) obtingut de la reacció entre 5-FUra silitat [3] i la 3-bromopropilftalimida. A vegades el producte no precipita directament i es necessari evaporar a pressió reduïda fins a sequedat, suspendre en cloroform i rentar diverses vegades amb aigua en un embut de decantació. Seguidament es concentra la fracció de cloroform fins que apareix el producte sòlid. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 55.23; H, 4.01; N, 12.98%. Calculat per a C₁₅H₁₂FN₃O₄·0.5H₂O: C, 55.22; H, 4.02; N, 12.88%. *ESI-HRMS*: [M+Na⁺]: massa exacta exp. 340.0716; calc. 340.0710. *IR* (cm⁻¹): 408m, 416w, 421w, 522w, 534m, 626w, 669w, 678m, 714m, 729s, 763m, 795m, 851w, 865s, 902m, 1038s, 1076w, 1093w, 1107m, 1140m, 1188m, 1223m, 1239s, 1290m, 1310m, 1328s, 1338m, 1354m, 1382s, 1408s, 1463s, 1612m, 1693vs(br), 1773s, 2855w, 3082m, 3233s. *¹H-RMN* (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.71 [bd, 1H, N(3)-H], 8.08 [d, 1H, H(6), *J*_{F-H(6)} = 6.9 Hz], 7.84 [d, 2H, H(13), *J* = 8.7 Hz], 7.80 [d, 2H, H(14), *J* = 8.7 Hz], 3.62 [t, 2H, H(7), *J* = 7.2 Hz], 3.57 [t, 2H, H(9), *J* = 6.6 Hz], 1.91 [pseudo-q, 2H, H(8), *J*_{est.} = 6.9 Hz]. *¹³C-RMN* (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 168.4 [C(11)=O], 157.9 [d, C(4)=O, *J*_{F-C(4)} = 25.7 Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.0 [d, C(5)-F, *J*_{F-C(5)} = 228.7 Hz], 134.8 [C(14)], 132.2 [C(12)], 130.5 [d, C(6), *J*_{F-C(6)} = 33.2 Hz], 123.4 [C(13)], 46.2 [C(7)], 35.2 [C(9)], 27.7 [C(8)]. *¹⁹F-RMN* (DMSO-*d*₆): δ (ppm) -169.9 [dd, C(5)-F, *J*_{H(6)-F} = 6.9 Hz, *J*_{H(3)-F} = 5.3 Hz].

4.3.2.2. Clorhidrat de N¹-(3-aminopropil)-5-fluorouracil [8]⁸⁸

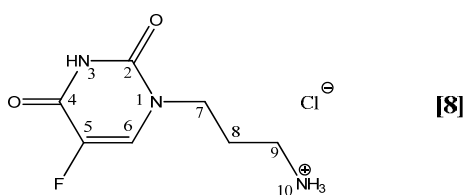
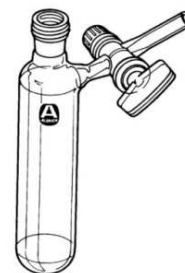


Figura 33. Fórmula i numeració del producte d'eliminació de l'ftalimida, el clorhidrat de N¹-(3-aminopropil)-5-fluorouracil [8].

S'obté per tractament de 1.5 mmol (0.48 g) del producte anterior [7] amb 5 ml d'àcid acètic glacial i 5 ml d'àcid clorhídric concentrat en un tub d'Schlenk (Figura 34) tancat a 110 °C en un bany d'oli durant 3 dies.

Figura 34. Tub de Schlenk.



⁸⁸ M. Kawase, K. Samejima, M. Okada, K. Ochi, I. Matsunaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 2395.

Passat el temps de reacció, es posa a la gelera perquè en cristal·litzi l'àcid ftàlic, es filtra i la dissolució resultant s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat. S'afegeix aigua, s'acidifica fins a pH 1 amb àcid clorhídric concentrat i es torna a concentrar a pressió reduïda. Es dissol l'oli resultant en etanol i cristal·litza com a producte microcristal·lí marró clar (36%).

Anàlisi elemental: Experimental: C, 37.35; H, 4.86; N, 18.56%. Calculat per a $C_7H_{11}ClFN_3O_2$: C, 37.60; H, 4.96; N, 18.79%. *ESI-HRMS:* $[M^+]$: massa exacta exp. 188.0831; calc. 188.0835. *IR* (cm^{-1}): 405m, 427w, 453w, 560m, 681m, 748m, 796s, 823s, 908s, 950s, 1012vw, 1061m, 1099s, 1141s, 1154s, 1195s, 1234vs, 1315s, 1352vs, 1387s, 1411s, 1433s, 1453s, 1488vs, 1577vs, 1692vs(br), 2432w, 2796s, 2847s(br), 2973vs(br), 3225s(br). 1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.78 [d, 1H, N(3)-H, $J_{F-H(3)} = 5.2$ Hz], 8.16 [d, 1H, H(6), $J_{F-H(6)} = 6.9$ Hz], 7.98 [bs, 3H, N(10)-H₃⁺], 3.69 [t, 2H, H(7), $J = 6.6$ Hz], 2.76 [pseudo-q, 2H, H(9), $J_{est.} = 6.9$ Hz], 1.87 [m, 2H, H(8), $J = 7.2$ Hz]. ^{13}C -RMN ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 157.9 [d, C(4)=O, $J_{F-C(4)} = 25.7$ Hz], 150.2 [C(2)=O], 140.1 [d, C(5)-F, $J_{F-C(5)} = 228.7$ Hz], 130.4 [d, C(6), $J_{F-C(6)} = 33.2$ Hz], 45.6 [C(7)], 36.5 [C(9)], 26.9 [C(8)]. ^{19}F -RMN ($DMSO-d_6$): δ (ppm) -169.4 [t, C(5)-F, $J_{H(6)-F} = 6.9$ Hz].

4.3.2.3. N¹-(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9]⁸⁸

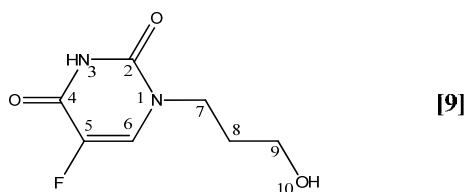


Figura 35. Fórmula i numeració del N¹-(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9].

Producte cristal·lí incolor (10%) obtingut per reacció del 3-bromo-1-tertbutildimetilsililoxipropà amb el 5-FUra sililat [3]. Després del tractament en metanol es concentra a pressió reduïda, es suspèn el cru en cloroform i es renta tres vegades amb aigua en embut de decantació. A continuació s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat la fracció aquosa, es redissol en metanol, s'agita 10 minuts amb carbó actiu, es filtra per gravetat i s'evapora a pressió reduïda fins a sequedat. Finalment es fa una recristal·lització en acetona descartant-se el sòlid insoluble en l'acetona i s'obtenen cristalls adequats per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental:* Experimental: C, 43.81; H, 4.83; N, 14.81%. Calculat per a $C_7H_9FN_2O_3$: C, 44.68; H, 4.82; N, 14.89%. *ESI-HRMS:* $[M+H^+]$: massa exacta exp. 189.0671; calc. 189.0675. *IR* (cm^{-1}): 419m, 436s, 566m, 673w, 704s, 750m, 805m, 874m, 907m, 933s, 1064s, 1091s, 1133s, 1222vs, 1240vs, 1278s, 1349s, 1389m, 1431s, 1450s, 1473s, 1514w, 1686vs(br), 2839s, 3030vs(br), 3167s(br), 3346s(br). 1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 11.68 [bd, 1H, N(3)-H], 7.99 [d, 1H, H(6), $J_{F-H(6)} = 6.9$ Hz], 3.64 [t, 2H, H(7), $J = 6.6$ Hz], 1.70 [m, 2H, H(8), $J = 6.6$ Hz]. El senyal corresponent als protons del C(9) queda amagat davall el senyal de l'aigua de la mostra, pel que es va procedir a repetir l'espectre amb addició d'aigua deuterada per a localitzar el senyal restant: 1H -RMN ($DMSO-d_6/D_2O$): δ (ppm) 7.80 [d, 1H, H(6), $J_{F-H(6)} = 6.6$ Hz], 3.62 [t, 2H, H(7), $J = 6.6$ Hz], 3.38 [pseudo-q, 2H, H(9), $J = 6.0$ Hz], 1.69 [m, 2H, H(8), $J = 6.3$ Hz]. ^{13}C -RMN ($DMSO-d_6/D_2O$): δ (ppm) 158.6 [bd, C(4)=O], 150.1 [C(2)=O], 139.8 [d, C(5)-F, $J_{F-C(5)} = 230.0$ Hz],

131.0 [d, C(6), $J_{F-C(6)} = 33.4$ Hz], 58.2 [C(7)], 46.2 [C(9)], 31.0 [C(8)]. ^{19}F -RMN (DMSO- d_6 /D $_2$ O): δ (ppm) -168.8 [bs, C(5)-F].

4.3.2.4. N¹-(4-metoxicarbonilbutil)-5-fluorouracil [10]

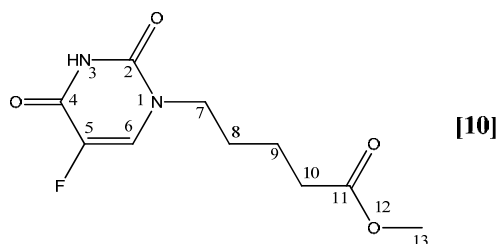


Figura 36. N¹-(4-metoxicarbonilbutil)-5-fluorouracil [10], fórmula i numeració.

S'obté per reacció del 5-FUra sililat amb 4-bromovalerat d'etil. Precipitat blanc (35%) en primera precipitació.⁸⁹ *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 49.24; H, 5.28; N, 11.31%. Calculat per a C₁₀H₁₃FN₂O₄: C, 49.18; H, 5.37; N, 11.47%. IR (cm⁻¹): 419m, 437w, 562m, 671m, 712m, 736w, 749m, 770w, 785m, 799w, 860w, 885w, 909w, 923m, 969m, 1027w, 1087m, 1126m, 1163m, 1195s, 1209s, 1239s, 1262s, 1295m, 1333s, 1355m, 1383m, 1395w, 1420m, 1445m, 1463m, 1475m, 1507vw, 1517vw, 1540vw, 1559vw, 1592m, 1662vs, 1691vs, 1722vs, 2837w, 2939w(br), 3080m(br), 3170w(br). 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.68 [bs, 1H, N(3)-H], 8.06 [d, 1H, H(6), $J_{F-H(6)} = 6.6$ Hz], 3.58 [t, 2H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 3.55 [s, 3H, H(13)], 2.31 [t, 2H, H(10), $J = 6.9$ Hz], 1.52 [m, 2H, H(9), $J = 6.9$ Hz], 1.50 [m, 2H, H(8), $J = 6.9$ Hz]. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 173.6 [C(11)OO], 157.9 [d, C(4)=O, $J_{F-C(4)} = 25.4$ Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.1 [d, C(5)-F, $J_{F-C(5)} = 228.9$ Hz], 130.5 [d, C(6), $J_{F-C(6)} = 33.2$ Hz], 51.7 [C(13)], 47.7 [C(7)], 33.2 [C(10)], 28.1 [C(9)], 21.6 [C(8)]. ^{19}F -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) -169.8 [d, C(5)-F, $J_{H(6)-F} = 6.6$ Hz].

4.3.2.5. N¹-(4-hidroxicarbonilbutil)-5-fluorouracil monohidrat [11]^{90,91}

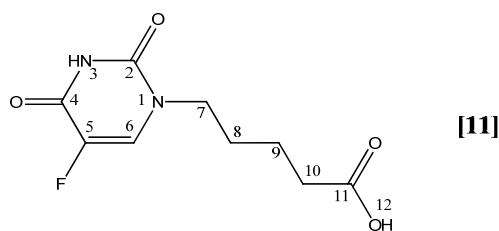


Figura 37. N¹-(4-hidroxicarbonilbutil)-5-fluorouracil [11], fórmula i numeració.

S'obté per tractament del producte anterior [10] en àcid clorhídric 6 N [1 mmol/20 ml] i evaporant a pressió reduïda fins a sequedat (95%).⁹² *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 43.71; H, 5.22; N, 11.24%. Calculat per a C₉H₁₁FN₂O₄·H₂O: C, 43.55; H, 5.28; N, 11.29%. IR (cm⁻¹): 448w, 589w, 675w, 691w, 721vw, 756w, 783w, 832vw, 894w, 922w, 937w, 1056w, 1078vw, 1127vw,

⁸⁹ No s'obté el producte N¹-(4-etoxicarbonilbutil)-5-fluorouracil degut a un procés de transesterificació produït pel tractament amb metanol calent per aconseguir la desililació.

⁹⁰ L. Xu, H. Zheng, L.L. Weng, *Chin. Chem. Lett.*, **2005**, *16*, 1434.

⁹¹ P.G. Baraldi, R. Romagnoli, A. Martinez, M.J. Pineda de las Infantas, M.A. Gallo, A. Espinosa, C. Rutigliano, N. Bianchi, R. Gambari, *Med. Chem. Res.*, **2001**, *10*, 390.

⁹² En el nostre cas l'obtenció fou deguda a un procés de purificació de les fraccions impures de l'*N*¹-(4-metoxicarbonilbutil)-5-fluorouracil [10], realitzant-ne una recristal·lització en HCl 10⁻² M. En uns quants dies el producte cristal·litza en forma de fines agulles blanques, es filtra i es repeteix el procés amb el rotaevaporat de les aigües mare.

1156w, 1201w, 1247m, 1342w, 1387w, 1433w, 1461w, 1485w, 1656s, 1689vs, 2833m, 3005m, 3159m, 3476s(br). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.68 [bs, 1H, N(3)-H], 8.05 [d, 1H, H(6), $J_{\text{F-H}(6)} = 6.9$ Hz], 3.58 [t, 2H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 2.21 [t, 2H, H(10), $J = 7.2$ Hz], 1.57 [m, 2H, H(9), $J = 7.2$ Hz], 1.46 [m, 2H, H(8), $J = 7.2$ Hz]. $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 174.7 [C(11)OOH], 157.9 [d, C(4)=O, $J_{\text{F-C}(4)} = 25.7$ Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.0 [d, C(5)-F, $J_{\text{F-C}(5)} = 226.4$ Hz], 130.5 [d, C(6), $J_{\text{F-C}(6)} = 32.4$ Hz], 47.8 [C(7)], 33.6 [C(10)], 28.2 [C(9)], 21.7 [C(8)]. $^{19}\text{F-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) -169.8 [bs, C(5)-F].

4.3.2.6. N¹-hexil-5-fluorouracil [12]

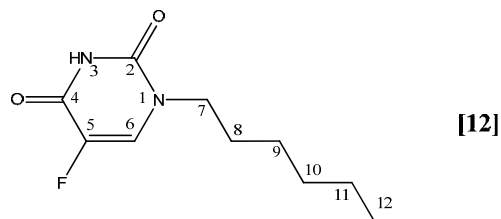


Figura 38. Fórmula i numeració del N¹-hexil-5-fluorouracil [12].

Producte blanc (40%) obtingut per reacció del 5-FUra sililat amb 1-bromohexà. En aquesta reacció, el 5-FUra sense reaccionar precipita en el tractament amb metanol i després el producte cristal·litzat de la dissolució metanòlica. La recristal·lització en aigua condueix a cristalls blancs adequats per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 56.41; H, 7.01; N, 12.97%. Calculat per a $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 56.06; H, 7.06; N, 13.08%. *ESI-HRMS*: [M+H⁺]: massa exacta exp. 215.1198; calc. 215.1196. *IR* (cm^{-1}): 420w, 564w, 709vw, 751vw, 869vw, 938vw, 1103w, 1147w, 1237m, 1253w, 1365w(br), 1481w, 1664s, 1704vs, 2847w, 2931m, 2960w, 3061m(br), 3174 w(br), 3432 w(br). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.72 [bd, 1H, N(3)-H], 8.06 [d, 1H, H(6), $J_{\text{F-H}(6)} = 6.9$ Hz], 3.57 [t, 2H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 1.53 [t, 2H, H(8), $J = 6.9$ Hz], 1.23 [s, 6H, H(9,10,11)], 0.86 [t, 3H, H(12), $J = 6.9$ Hz]. $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 157.9 [d, C(4)=O, $J_{\text{F-C}(4)} = 26.4$ Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.0 [d, C(5)-F, $J_{\text{F-H}(5)} = 228.7$ Hz], 130.5 [d, C(6), $J_{\text{F-C}(6)} = 30.2$ Hz], 48.1 [C(7)], 31.3 [C(10)], 28.6 [C(8)], 25.8 [C(9)], 22.4 [C(11)], 14.3 [C(12)]. $^{19}\text{F-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) -169.9 [bt, C(5)-F].

4.3.2.7. N¹-hexiluracil [13]

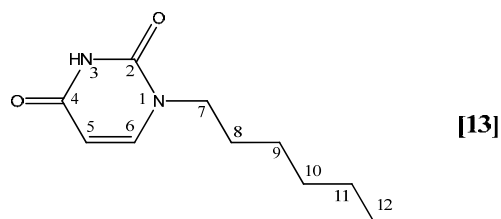


Figura 39. N¹-hexiluracil [13], fórmula i numeració.

Es prepara de la mateixa manera que el producte anterior [12] emprant com a base nitrogenada l'uracil sililat [4]. S'obtenen cristalls blancs adequats per a difracció de raigs X (20%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 61.17; H, 8.21; N, 14.11%. Calculat per a $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%. *IR* (cm^{-1}): 421m, 442w, 465vw, 494vw, 543w, 558m, 619vw, 725w, 760w, 816m, 886m, 987w, 1154m, 1178m, 1231m, 1251m, 1307w, 1368s, 1420s, 1466s, 1649vs, 1693vs,

2819m, 2862m, 2931s(br), 3044m(br), 3097m, 3154m. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.16 [s, 1H, N(3)-H], 7.61 [d, 1H, H(6), $J = 8.1$ Hz], 5.51 [d, 1H, H(5), $J = 8.1$ Hz], 3.60 [t, 2H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 1.52 [t, 2H, H(8), $J = 6.9$ Hz], 1.22 [s, 6H, H(9,10,11)], 0.82 [t, 3H, H(12), $J = 6.9$ Hz]. $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 164.2 [C(4)=O], 151.4 [C(2)=O], 146.2 [C(6)], 101.2 [C(5)], 47.9 [C(7)], 31.3 [C(10)], 28.8 [C(8)], 25.9 [C(9)], 22.4 [C(11)], 14.3 [C(12)].

4.3.2.8. N^1 -decil-5-fluorouracil [14]

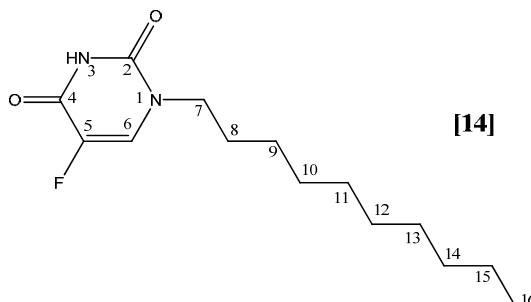


Figura 40. Fórmula i numeració del N^1 -decil-5-fluorouracil [14].

S'obté per reacció del 5-FUra sililat [3] amb 1-bromodecà. El 5-FUra sense reaccionar precipita en el tractament amb metanol i després s'evapora la dissolució metanòlica restant fins a sequedat, es dissol en cloroform i es renta tres vegades amb aigua. S'evapora a sequedat la fracció orgànica i apareix el producte en forma de sòlid blanc (35%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 62.52; H, 8.50; N, 10.37%. Calculat per a $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 62.20; H, 8.58; N, 10.36%. *IR* (cm^{-1}): 423m, 566m, 710w, 750w, 869w, 938w, 1105m, 1151m, 1239s, 1345m, 1364m, 1388m, 1435m, 1467m, 1481m, 1663vs, 1706vs, 2850s, 2920s(br), 3062s(br), 3176m(br). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 11.68 [bs, 1H, N(3)-H], 8.06 [d, 1H, H(6), $J_{\text{F-H}(6)} = 6.9$ Hz], 3.56 [t, 2H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 1.53 [t, 2H, H(8), $J = 6.9$ Hz], 1.21 [s, 14H, H(9,10,11,12,13,14,15)], 0.82 [t, 3H, H(16), $J = 6.9$ Hz]. $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 157.9 [d, C(4)=O, $J_{\text{F-C}(4)} = 25.7$ Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.0 [d, C(5)-F, $J_{\text{F-C}(5)} = 228.7$ Hz], 130.5 [d, C(6), $J_{\text{F-C}(6)} = 32.4$ Hz], 48.1 [C(7)], 31.7, 29.3, 29.3, 29.1, 29.0, 28.6, 26.1 i 22.5 [C(8), C(9), C(10), C(11), C(12), C(13), C(14) i C(15)], 14.4 [C(16)]. $^{19}\text{F-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) -169.9 [bs, C(5)-F].

4.3.2.9. $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -trimetilen-bis-(5-fluorouracil) monohidrat [15]^{93,94,95,96}

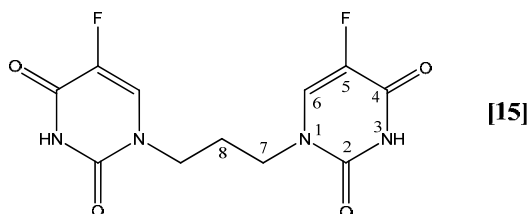


Figura 41. Fórmula i numeració del $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -trimetilen-bis-(5-fluorouracil) [15].

⁹³ B. Brzezinski, H. Wojtowicz, K. Golankiewicz, *J. Mol. Struct.*, **1991**, 245, 13.

⁹⁴ J.J. Langer, H. Wojtowicz, K. Golankiewicz, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **1989**, 4, 15.

⁹⁵ K. Golankiewicz, H. Wojtowicz, *Polish J. Chem.*, **1986**, 60, 943.

⁹⁶ H. Koroniak, H. Wojtowicz, K. Golankiewicz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1987**, 146, 1270.

Precipitat blanc (32%) que s'obté per reacció de 2 equivalents (15 mmol) de 5-fluorouracil sililat [3] amb 1 equivalent (7.5 mmol) de 1,3-dibromopropà. El producte precipita en el tractament de desililació i es renta amb MeOH fred i llavors amb aigua freda. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 42.04; H, 3.70; N, 17.58%. Calculat per a $C_{11}H_{10}F_2N_4O_4 \cdot H_2O$: C, 41.52; H, 3.80; N, 17.61%. IR (cm^{-1}): 420w, 467w, 558vw, 674w, 698w, 750w, 779vw, 814w, 854w, 891w, 912w, 1038w, 1120w, 1134w, 1185w, 1238s, 1286w, 1326m, 1347m, 1371m, 1383m, 1436m, 1478m, 1669vs(br), 1705vs, 2845m, 3031m(br), 3073m, 3167m, 3432w(br). 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.76 [d, 2H, N(3)-H, $J_{F-H(3)} = 4.7$ Hz], 8.06 [d, 2H, H(6), $J_{F-H(6)} = 6.9$ Hz], 3.61 [t, 4H, H(7), $J = 6.6$ Hz], 1.88 [t, 2H, H(8), $J = 6.6$ Hz]. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 157.5 [d, C(4)=O, $J_{F-C(4)} = 25.7$ Hz], 149.7 [C(2)=O], 139.6 [d, C(5)-F, $J_{F-C(5)} = 228.7$ Hz], 130.0 [d, C(6), $J_{F-C(6)} = 33.9$ Hz], 45.0 [C(7)], 27.5 [C(8)]. ^{19}F -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) -169.7 -169.9 [t, C(5)-F, $J_{H(6)-F} = 6.9$ Hz].

4.3.2.10. $N^1, N^{1'}$ -trimetilen-bis-uracil hemihidrat [16]^{97,98,99,100,101,102,103,104,105,75}

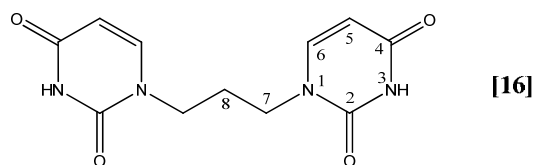


Figura 42. $N^1, N^{1'}$ -trimetilen-bis-uracil [16], fórmula i numeració.

Per reacció de 2 equivalents de uracil sililat [4] amb 1 equivalent de 1,3-dibromopropà s'obté un precipitat blanc (36%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 49.03; H, 4.55; N, 20.48%. Calculat per a $C_{11}H_{12}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$: C, 48.35; H, 4.80; N, 20.50%. IR (cm^{-1}): 425m, 501w, 552w, 628vw, 725w, 761m, 813m, 869m, 984vw, 1026vw, 1113vw, 1185w, 1202m, 1236m, 1285m, 1373m, 1426s, 1457s, 1679vs(br), 2833m, 2882m, 3041s(br), 3162m(br), 3478m(br). 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.20 [s, 2H, N(3)-H], 7.62 [d, 2H, H(6), $J = 8.1$ Hz], 5.51 [d, 2H, H(5), $J = 8.1$ Hz], 3.65 [t, 4H, H(7), $J = 6.9$ Hz], 1.86 [m, 2H, H(8), $J = 6.9$ Hz]. ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 164.2 [C(4)=O], 151.4 [C(2)=O], 145.9 [C(6)], 101.5 [C(5)], 45.4 [C(7)], 28.5 [C(8)].

⁹⁷ T. Narender, T. Khaliq, M.N. Srivastava, *Nat. Prod. Commun.*, **2007**, 2, 71.

⁹⁸ B. Lohse, S. Hvilsted, R.F. Berg, P.S. Ramanujam, *Chem. Mat.*, **2006**, 18, 4808.

⁹⁹ T. Itahara, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1997**, 70, 2239.

¹⁰⁰ D.J. Fenick, H.S. Carr, D.E. Falvey, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4668.

¹⁰¹ D.J. Fenick, H.S. Carr, D.E. Falvey, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 624.

¹⁰² M. Dezor-Mazur, F. Kazmierczak, K. Golankiewicz, *Heterocycles*, **1984**, 22, 2739.

¹⁰³ T. Higashii, Y. Sakata, S. Misumi, *Nucleic Acids Symp. Series*, **1983**, 12, 173.

¹⁰⁴ K. Golankiewicz, J. Langer, *Roczniki Chemii*, **1976**, 50, 1805.

¹⁰⁵ K. Golankiewicz, L. Strekowski, *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques*, **1972**, 20, 945.

4.3.2.11. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-(5-fluorouracil) hemihidrat [17]

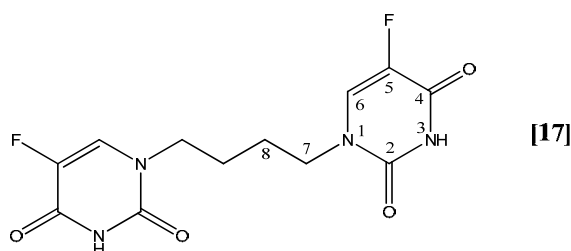


Figura 43. Fórmula i numeració del N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-(5-fluorouracil) [17].

Precipitat blanc (47%) que s'obté per reacció de 2 equivalents de 5-fluorouracil sililat [3] amb 1 equivalent de 1,4-dibromobutà. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 44.78; H, 4.17; N, 17.41%. Calculat per a C₁₂H₁₂F₂N₄O₄·0.5H₂O: C, 44.59; H, 4.05; N, 17.33%. IR (cm⁻¹): 422w, 439w, 575w, 672w, 713w, 752w, 785w, 870w, 934w, 1114m, 1164w, 1221m, 1241m, 1294m, 1362m, 1389w, 1475m, 1658s, 1683vs(br), 2836m, 3062m(br), 3161w(br), 3433w(br). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.76 [bd, 2H, N(3)-H, J_{F-H(3)} = 4.7 Hz], 8.04 [d, 2H, H(6), J_{F-H(6)} = 6.9 Hz], 3.60 [bs, 4H, H(7)], 1.54 [bs, 4H, H(8)]. ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 157.9 [d, C(4)=O, J_{F-C(4)} = 26.4 Hz], 150.0 [C(2)=O], 140.0 [d, C(5)-F, J_{F-C(5)} = 228.7 Hz], 130.5 [d, C(6), J_{F-C(6)} = 32.4 Hz], 47.7 [C(7)], 25.4 [C(8)]. ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) -169.7 [t, C(5)-F, J_{H(6)-F} = 6.6 Hz].

4.3.2.12. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-uracil hemihidrat [18]⁹⁹

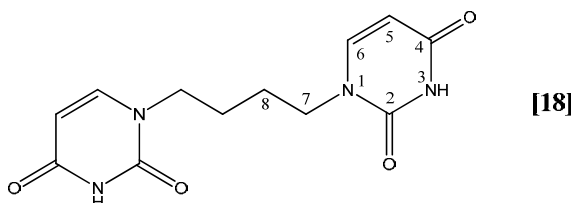


Figura 44. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-uracil [18], fórmula i numeració.

Es fan reaccionar 2 equivalents de uracil sililat [4] amb 1 equivalent de 1,4-dibromobutà i s'obté un precipitat blanc (20%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 50.73; H, 5.10; N, 18.92%. Calculat per a C₁₂H₁₄N₄O₄·0.5H₂O: C, 50.17; H, 5.26; N, 19.50%. IR (cm⁻¹): 423w, 446w, 548w, 567m, 629vw, 761w, 814m, 867w, 918vw, 993vw, 1075vw, 1190m, 1234m, 1298m, 1353s, 1397m, 1422m, 1456s, 1676vs(br), 2836w(br), 2876w(br), 2959m, 3051s, 3164m(br), 3436w(br). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.26 [s, 2H, N(3)-H], 7.60 [d, 2H, H(6), J = 8.1 Hz], 5.50 [dd, 2H, H(5), J = 8.1 Hz, J = 2.4 Hz], 3.63 [bs, 4H, H(7)], 1.52 [bs, 4H, H(8)]. ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 164.2 [C(4)=O], 151.4 [C(2)=O], 146.1 [C(6)], 101.3 [C(5)], 47.5 [C(7)], 25.8 [C(8)].

4.3.2.13. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-timina hemihidrat [19]^{99,106,107}

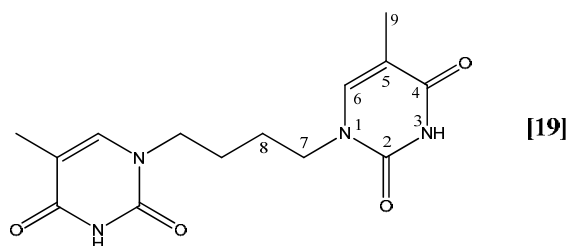


Figura 45. Fórmula i numeració del N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-timina [19].

Precipitat blanc (80%) que s'obté per reacció de 2 equivalents de timina sililada [5] amb 1 equivalent de 1,4-dibromobutà. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 53.29; H, 5.81; N, 17.62%. Calculat per a C₁₄H₁₈N₄O₄·0.5H₂O: C, 53.33; H, 6.07; N, 17.77%. IR (cm⁻¹): 419w, 487w, 543vw, 578vw, 684w, 713vw, 764w, 780w, 884w(br), 928w, 1001vw, 1117m, 1141vw, 1219m, 1256m, 1296w, 1342m, 1360m, 1424m, 1470m, 1665vs(br), 2825m, 3059s(br), 3162m(br), 3434w(br). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11.26 [s, 2H, N(3)-H], 7.49 [s, 2H, H(6)], 3.60 [bs, 4H, H(7)], 1.71 [s, 6H, H(9)], 1.51 [bs, 4H, H(8)]. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 164.8 [C(4)=O], 151.4 [C(2)=O], 141.9 [C(6)], 109.0 [C(5)], 47.2 [C(7)], 25.8 [C(8)], 12.4 [C(9)].

4.3.2.14. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-citosina [20]

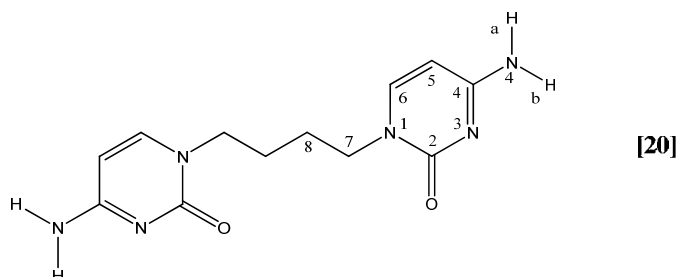


Figura 46. N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-citosina [20], fórmula i numeració.

Es fan reaccionar 2 equivalents de citosina sililada [6] amb 1 equivalent de 1,4-dibromobutà segons el procediment general i s'obté un precipitat blanc (35%). *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 28.25; H, 3.73; N, 15.79%. Calculat per a C₁₄H₁₈N₄O₄·4SiO₂·CH₃OH: C, 28.46; H, 3.67; N, 15.32%. ESI-HRMS: [M+ H⁺]: massa exacta exp. 277.1412; calc. 277.1413. IR (cm⁻¹): 436w, 562w, 671w, 712w, 749w, 785w, 861w, 922w, 969w, 1027vw, 1086w, 1127w, 1195m, 1242m, 1262m, 1295w, 1334m, 1356w, 1379m, 1444m, 1473m, 1662s, 1691s, 1722vs, 2837w, 2940w, 3042m(br), 3078m, 3168w(br), 3426w(br). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.38 [bs, 2H, N(4)-H(a)], 8.16 [bs, 2H, N(4)-H(b)], 7.99 [d, 2H, H(6), J = 7.5 Hz], 6.01 [d, 2H, H(5), J = 7.5 Hz], 3.75 [bs, 4H, H(7)], 1.59 [bs, 4H, H(8)]. ¹³C-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 160.0 [C(4)-NH₂], 150.2 [C(2)=O], 148.4 [C(6)], 93.7 [C(5)], 48.8 [C(7)], 25.4 [C(8)].

¹⁰⁶ I. Saito, H. Sugiyama, N. Furukawa, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3265.

¹⁰⁷ K. Golankiewicz, H. Koroniak, *Roczniki Chemii.*, **1976**, 50, 2041.

4.3.2.15. N¹,N^{1'}-pentamètilen-bis-(5-fluorouracil) [21]

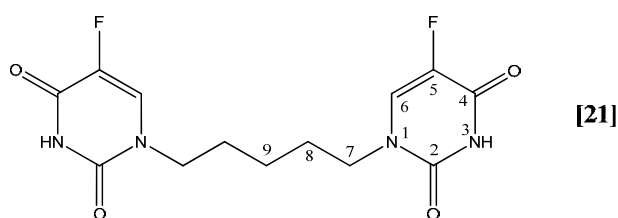


Figura 47. Fórmula i numeració del N¹,N^{1'}-pentamètilen-bis-(5-fluorouracil) [21].

Es tracta d'un precipitat blanc (10%) que s'obté per reacció entre 1 equivalent de 5-fluorouracil sililat [3] i 1 equivalent de 5-bromopentilacetat.¹⁰⁸ *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 46.50; H, 4.87; N, 15.69%. Calculat per a C₁₃H₁₄F₂N₄O₄·MeOH: C, 46.67; H, 5.04; N, 15.55%. *IR* (cm⁻¹): 422w, 553w, 686w, 753w, 786vw, 879w, 935w, 1091vw, 1133w, 1232m, 1258w, 1289vw, 1330w, 1364m, 1385w, 1477w, 1679vs(br), 2839w, 3039m(br), 3432w(br). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.71 [bd, 2H, N(3)-H], 8.05 [d, 2H, H(6), J_{F-orto} = 6.9 Hz], 3.60 [t, 4H, H(7), ³J = 6.9 Hz], 1.56 [t, 4H, H(8), ³J = 6.9 Hz], 1.22 [m, 2H, H(9), ³J = 6.9 Hz]. ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 157.8 [d, 2C, C(4)=O, ²J_F = 25.7 Hz], 150.0 [2C, C(2)=O], 140.0 [d, 2C, C(5)-F, ¹J_F = 228.7 Hz], 130.5 [d, 2C, C(6), ²J_F = 33.2 Hz], 47.9 [2C, C(7)], 28.2 [2C, C(8)], 22.9 [1C, C(9)]. ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) -169.8 [t, C(5)-F, J_{H(6)-F} = 6.6 Hz].

4.3.2.16. N¹,N^{1'}-(p-xilen)-bis-(5-fluorouracil) [22]

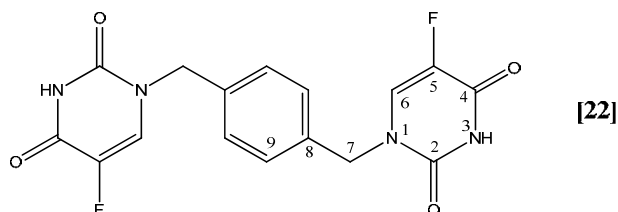


Figura 48. N¹,N^{1'}-(p-xilen)-bis-(5-fluorouracil) [22], fórmula i numeració.

Precipitat blanc (46%) per reacció de 2 equivalents de 5-fluorouracil sililat [3] amb 1 equivalent de α,α'-dibromo-p-xilè. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 52.41; H, 3.87; N, 14.01%. Calculat per a C₁₆H₁₂F₂N₄O₄·MeOH: C, 51.78; H, 4.09; N, 14.21%. *IR* (cm⁻¹): 434vw, 568w, 714w, 753vw, 772vw, 788w, 823vw, 872vw, 890w, 969w, 1132w, 1225m, 1242m, 1343m, 1379m, 1428m, 1474m, 1517vw, 1659vs, 1689vs, 1713vs, 2840w, 3029m, 3069m, 3161w(br), 3434m(br). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.81 [bd, 2H, N(3)-H], 8.18 [d, 2H, H(6), J_{F-H(6)} = 6.6 Hz], 7.27 [s, 4H, H(9)], 4.78 [s, 4H, H(7)]. ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 157.8 [d, C(4)=O, J_{F-C(4)} = 26.4 Hz], 150.1 [C(2)=O], 140.2 [d, C(5)-F, J_{F-C(5)} = 230.2 Hz], 136.5 [C(8)], 130.4 [d, C(6), J_{F-C(6)} = 33.2 Hz], 128.3 [C(9)], 50.8 [C(7)]. ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) -169.0 [t, C(5)-F, J_{H(6)-F} = 6.6 Hz].

¹⁰⁸ Aquest producte es pot obtenir per reacció entre el 1,5-dibromopentà i el 5-fluorouracil sililat [3] amb un rendiment del mateix ordre que per a les altres reaccions similars.

4.4. Preparació dels complexos amb 5-haloUracils (5-XUra) amb Ni(II), Cu(II) i Zn(II):

Es dissol 1 mmol de 5-XUra (X = H, F, Cl, Br, I) en amoníac concentrat (10 ml per X = H, F; 40 ml per X = Cl, Br; 50 ml per X = I) a temperatura ambient. Una vegada es té dissolució completa s'hi afegeix gota a gota 1 mmol de la sal metàl·lica corresponent [CuSO₄·5H₂O, NiCl₂·6H₂O o Zn(NO₃)₂·6H₂O] dissolta en 5 ml d'aigua. S'encalenteix aquesta mescla a reflux, amb agitació, durant 30 minuts i després es deixa evaporar lentament. Passats uns dies apareixen cristalls dels corresponents productes, que filtrem i assequem en un dessecador. Els complexos, en general, cristal·litzen molt lentament i els rendiments són aproximadament, a tots els casos, d'un 30%.

Els diferents productes obtinguts i les seves propietats físiques són:

4.4.1. [Cu(uracilat-N¹)₂(NH₃)₂]₂·2H₂O [23]

Cristalls blaus adequats per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 26.90; H, 4.35; N, 23.20%. Calculat per a C₈CuH₁₆N₆O₆: C, 27.00; H, 4.50; N, 23.62%. *IR (cm⁻¹)*: 433w, 451w, 629m, 787m, 812m, 898m, 1008m, 1029m, 1294s, 1201w, 1263w, 1294s, 1385m, 1408s, 1475s, 1637vs.

4.4.2. Cu(5-fluorouracilat-N¹)₂(NH₃)₂(H₂O)₂ [24]¹⁰⁹

Cristalls blaus. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 24.35; H, 3.43; N, 21.15%. Calculat per a C₈CuF₂H₁₄N₆O₆: C, 24.53; H, 3.60; N, 21.45%. *IR (cm⁻¹)*: 321w, 372w, 450w, 542m, 600m, 640m, 738m, 759m, 774m, 828m, 880m, 943m, 1020m, 1226w, 1264s, 1338w, 1407s, 1487s, 1657vs(br).

4.4.3. Ni(5-fluorouracilat-N¹)₂(NH₃)₂(H₂O)₂ [25]

Microcristalls blau turqueses. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 24.51; H, 3.58; N, 21.49%. Calculat per a C₈F₂H₁₄N₆NiO₆: C, 24.83; H, 3.65; N, 21.72%. *IR (cm⁻¹)*: 363vw, 427w, 493w, 526w, 587m, 626w, 665m, 758w, 775w, 814m, 822s, 872w, 950w, 1015m, 1225m, 1271s, 1397m, 1660-1597vs.

4.4.4. [Cu(5-clorouracilat-N¹)₂(NH₃)₂]₂·2H₂O [26]

Mescla de dos tipus de cristalls que presenten la mateixa anàlisi elemental: cristalls blaus adequats per a difracció de raigs X (producte principal) i macles liles. Compost blau: *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 22.54; H, 3.26; N, 19.61%. Calculat per a C₈Cl₂CuH₁₄N₆O₆: C, 22.62; H, 3.33; N, 19.79%. *IR (cm⁻¹)*: 378w, 446w, 605vw, 697m, 756w, 778w, 787w, 799w, 868m, 969m, 1022m, 1098m, 1186m, 1229m, 1284m, 1322m, 1400m, 1424m, 1474m, 1590s, 1640vs. Compost lila: *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 22.77; H, 3.21; N, 19.61%. *IR (cm⁻¹)*: 376w, 441w, 599vw, 697m, 756w, 775m, 800m, 960w, 980w, 1018m, 1105m, 1184m, 1257m, 1277m, 1338m, 1401sh, 1411m, 1467m, 1575s, 1640vs.

¹⁰⁹ A la bibliografia hi trobem descrit el següent compost amb una molècula d'aigua menys que el que nosaltres hem sintetitzat: [Cu(5-FUra-N¹)₂(NH₃)₂(H₂O)].⁷¹

4.4.5. Ni(5-clorouracilat-N¹)₂(NH₃)₃(H₂O) [27]

Macles cel clars. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 22.86; H, 3.58; N, 23.61%. Calculat per a C₈Cl₂H₁₅N₇NiO₅: C, 22.93; H, 3.58; N, 23.41%. *IR (cm⁻¹)*: 369w, 419sh, 447w, 630w, 679-667m, 757w, 784m, 798m, 882w, 980vw, 992w, 1010vw, 1088m, 1189m, 1273m, 1329m, 1362w, 1409m, 1456m, 1567s, 1596vs, 1644-1635vs, 1665vs(br), 3371vs.

4.4.6. [Zn(5-clorouracilat-N¹)(NH₃)₃]·(5-clorouracilat)·H₂O [28]

Cristalls blanc adequats per a difracció de raigs X.¹¹⁰ *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 22.12; H, 3.39; N, 22.51%. Calculat per a C₈Cl₂H₁₅N₇O₅Zn: C, 22.57; H, 3.52; N, 23.04%. *IR (cm⁻¹)*: 313vw, 377w, 433w, 449w, 575w, 600w, 682m, 692m, 753w, 775m, 797m, 864m, 957w, 1002m, 1029m, 1098m, 1177m, 1213m, 1284m, 1318m, 1339w, 1387m, 1416m, 1465m, 1669-1600vs. ¹H-RMN: No s'observen desplaçaments dels senyals d'aquest complex respecte als del lligand tot sol (5-ClUra), pel que fa pensar que el complex es destrueix en DMSO-d₆. Per altra part, en altres dissolvents típics per a RMN, com són D₂O i CDCl₃, el complex no és soluble.

4.4.7. Cu(5-bromouracilat-N¹)₂(NH₃)_{11/3} [29]

Cristalls blau-liles. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 18.95; H, 2.90; N, 21.27%. Calculat per a Br₂C₈CuH_{45/3}N_{23/3}O₄: C, 18.99; H, 2.99; N, 21.22%. *IR (cm⁻¹)*: 295w, 422w, 439w, 452w, 570m, 647m, 719w, 735m, 796m, 900m, 954w, 997m, 1067w, 1172w, 1273m, 1317m, 1339vw, 1402m, 1465m, 1538s, 1587vs, 1646s.

4.4.8. Ni(5-bromouracilat-N¹)₂(NH₃)_{11/3} [30]

Macles blau-violetes. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 19.14; H, 3.04; N, 21.61%. Calculat per a Br₂C₈H_{45/3}N_{23/3}NiO₄: C, 19.18; H, 3.02; N, 21.43%. *IR (cm⁻¹)*: 374w, 448w, 654m, 715w, 752m, 781m, 869m, 946w, 993m, 1064w, 1136m, 1185m, 1239w, 1275m, 1314m, 1406m, 1446m, 1556s, 1661-1597vs.

4.4.9. Cu(5-iodouracilat-N¹)₂(NH₃)₂(H₂O)₂ [31]

Macles blaves. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 15.70; H, 2.10; N, 13.57%. Calculat per a C₈CuH₁₄I₂N₆O₆: C, 15.81; H, 2.31; N, 13.83%. *IR (cm⁻¹)*: 430w, 453w, 528w, 598w, 642w, 728w, 753w, 775m, 869m, 951vw, 966w, 1076m, 1058w, 1174m, 1229m, 1272m, 1283m, 1325m, 1405m, 1458m, 1640-1540vs.

4.4.10. Ni(5-iodouracilat-N¹)₂(NH₃)₄ [32]

Macles blaves. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 15.87; H, 2.64; N, 18.44%. Calculat per a C₈H₁₆I₂N₈NiO₄: C, 15.99; H, 2.66; N, 18.65%. *IR (cm⁻¹)*: 440w, 450w, 629m, 640m, 711w, 752w, 782m, 865w, 949w, 989w, 1004vw, 1048w, 1186m, 1206m, 1273m, 1316m, 1402m, 1456m, 1546m, 1594s, 1650vs.

¹¹⁰ S'hauria d'indicar que, en general, els complexos de Zn(II) són molt higroscòpics i només hem pogut caracteritzar inequívocament aquest, és a dir, el derivat de 5-ClUra.

4.4.11. [Ni(5-clorouracilat-N¹)₂(en)₂]⁺·2H₂O [33]

Es dissol 1 mmol de 5-ClUra en 16 ml d'hidròxid sòdic 0.06M, a temperatura ambient. Una vegada que el lligand és completament dissolt s'hi afegeix gota a gota una dissolució de 0.5 mmol de Ni(en)₂Cl₂·0.5H₂O en 8 ml d'aigua. Es filtra la solució, s'encalenteix a reflux amb agitació durant 2 hores i després es deixa evaporar lentament. Després d'una setmana cristal·litzen agulles violetes (35%) del complex ternari desitjat que es treuen i deixen eixugar. La síntesi equivalent en amoníac, enlloc d'aigua, condueix a un producte equivalent però no cristal·lí. Agulles blau-violetes adequades per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 28.37; H, 4.78; N, 22.00%. Calculat per a C₁₂Cl₂H₂₄N₈NiO₆: C, 28.49; H, 4.74; N, 22.16%. IR (cm⁻¹): 319vw, 350w, 379w, 429w, 454w, 518m, 540m, 683vs, 1012-1005vs, 1093m, 1174m, 1279s, 1320m, 1406s, 1467vs, 1568m, 1592vs, 1635vs, 1643vs.

4.5. Preparació dels complexos binaris M(Co, Ni, Cd, o Ag)-(I-hipurat) i ternaris M(Co o Ni)-(I-hipurat)-ACV:

S'afegeix 1 ml de NaOH 1N a una suspensió d' 1 mmol de I-hipH¹¹¹ en 35 ml d'aigua a reflux i s'agita a ebullició fins a dissolució completa, moment en el que s'hi afegeix gota a gota 1 mmol de la sal metàl·lica corresponent (nitrat) dissolta en 5 ml d'aigua i es segueix el reflux durant 2 hores. Es filtra la mescla resultant i es deixa cristal·litzar per tal d'obtenir els complexos binaris M(Co, Ni, Cd, o Ag)-(I-hipurat). Per a l'obtenció dels complexos ternaris, s'afegeix 1 mmol d'ACV sòlid a la dissolució filtrada i es deixa a reflux dues hores més. Després d'això es refreda, es filtra per a eliminar l'ACV que no ha reaccionat (precipita en baixar de 50°C) i es deixa que cristal·litzi. Passats uns dies apareixen microcristalls dels corresponents productes, que filtrem i assequem a l'aire. Tots aquests complexos ternaris s'obtenen amb uns rendiments aproximats entre 65-70%.

4.5.1. Co(I-hip)₂·4H₂O [34]

Microcristalls roses. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 29.17; H, 3.01; N, 3.78%. Calculat per a C₁₈CoH₂₂I₂N₂O₁₀: C, 29.25; H, 3.00; N, 3.79%. TG: La corba termogravimètrica ens mostra una pèrdua de pes entre 50 i 100°C que es correspon a quatre molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 9.80%; calc. 9.74%). IR (cm⁻¹): 439w, 612m, 674m, 751m, 784w, 859vw, 910w, 998w, 1016m, 1044vw, 1092vw, 1162w, 1284s(br), 1410s(br), 1549vs(br), 1625vs, 1656s, 3277s(br).

4.5.2. Ni(I-hip)₂·4H₂O [35]

Microcristalls verd pàl·lids. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 28.91; H, 2.96; N, 3.74%. Calculat per a C₁₈H₂₂I₂N₂NiO₁₀: C, 29.26; H, 3.00; N, 3.79%. TG: Aquest complex presenta una pèrdua de pes entre 50 i 180°C corresponent a quatre molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 9.47%; calc. 9.74%). IR (cm⁻¹): 440w, 496w, 552w, 615m, 687m, 720m, 755s, 853w, 919w, 1000m, 1017m,

¹¹¹ En lloc de l'àcid o-iodohipúric (I-hipH) es pot emprar qualsevol dels àcids hipúrics sintetitzats.

1045vw, 1168w, 1247m, 1262m, 1309s, 1379s, 1416s(br), 1464m, 1550vs(br), 1586s, 1617vs, 1655s, 3283vs(br), 3335vs(br), 3551m.

4.5.3. $\text{Cd}(\text{I-hip})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [36]¹¹²

Cristalls blancs. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 27.99; H, 2.46; N, 3.51%. Calculat per a $\text{C}_{18}\text{CdH}_{20}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_9$: C, 27.91; H, 2.60; N, 3.62%. TG: El complex presenta una pèrdua de pes entre 75 i 130°C corresponent a tres molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 6.72%; calc. 6.96%). IR (cm^{-1}): 436vw, 512w, 558w, 589m, 639m, 676m, 739s, 840vw, 933vw, 999m, 1016w, 1044vw, 1074vw, 1167w, 1305vs, 1345w, 1397s, 1428s, 1464m, 1536s, 1590vs(br), 1627vs, 1661s, 3266vs(br).

4.5.4. $[\text{Ag}(\text{I-hip})] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ [37]¹¹³

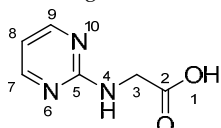
Agulles blanques adequades per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 24.90; H, 1.97; N, 3.15%. Calculat per a $\text{AgC}_9\text{H}_7\text{INO}_3 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, 24.88; H, 2.20; N, 3.22%. TG: El complex presenta una pèrdua de pes entre 50 i 150°C corresponent a 1.25 molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 5.09%; calc. 5.18%). IR (cm^{-1}): 435w, 510w, 559w, 603w, 641w, 684w, 722m, 755m, 913vw, 947vw, 998m, 1016w, 1062vw, 1165vw, 1235w, 1258w, 1302m, 1328vw, 1392m, 1429m, 1460w, 1541m, 1597vs, 1642s, 3320m.

4.5.5. $[\text{Ag}(\text{pyr-gly})] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ [38]

Aquest complex s'obté per addició gota a gota de 1 mmol de nitrat de plata en 5 ml d'aigua a una solució de 1 mmol de N-(2-pirimidil)glicina (**pyr-gly**)¹¹⁴ en 30 ml d' HNO_3 0.16 M. La solució incolora resultant es posa a reflux durant 2 h i es deixa refredar. Deixant reposar la solució final a temperatura ambient (3-4 dies) apareixen petits cristalls blancs amb forma de diamant (rendiment, 75%), adequats per difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 27.50; H, 2.62; N, 15.64%. Calculat per a $\text{AgC}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 26.79; H, 2.62; N, 15.62%. IR (cm^{-1}): 416vw, 520w, 585m, 648m, 700m, 799s, 907w, 985w, 993w, 1005w, 1077w, 1136w, 1180w, 1237w, 1305s, 1360m, 1384s, 1414s, 1452m, 1583vs, 1596vs, 1684w, 3298vs, 3438vs.

¹¹² La preparació del complex ternari amb ACV no va funcionar i només es tenen les dades del complex binari de Cd amb l'I-hipH.

¹¹³ El complex ternari amb ACV no dóna una informació repetitiva i per això només hi ha les dades d'aquest complex binari de Ag.



¹¹⁴ Producte sintetitzat per Andrés Tasada Lozano i que forma part de la seva Tesi Doctoral.

Síntesi: Posar a reflux glicina (16 mmol), 2-cloropirimidina (8 mmol) i Na_2CO_3 (9 mmol) en aigua (20 ml) durant 3 h. Refredar la solució resultant, ajustar el pH a 3.75 amb àcid fòrmic i el producte precipita (rendiment, 55%). Si es deixa evaporar a temperatura ambient la solució final filtrada (6-7 dies) apareixen cristalls blancs adequats per estudis de difracció de raigs X.

Anàlisi Elemental: $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (exp./calc.): C, 46.87/47.06; H, 4.60/4.61; N, 27.00/27.44%. IR (cm^{-1}): 445w, 551w, 577w, 611w, 651m, 699m, 798m, 883m, 927m, 1050m, 1151m, 1326m, 1388m, 1457m, 1522s, 1540s, 1560s, 1576vs, 1601vs, 1718m, 3426vs. ¹H-RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.24 [d, 2H, H(7), $J = 4.8$ Hz], 7.27 [t, 1H, N(4)-H, $J = 6.3$ Hz], 6.57 [t, 1H, H(8), $J = 4.8$ Hz], 3.86 [d, 2H, H(3), $J = 6.3$ Hz].

4.5.6. [Co(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃] [39]

Cristalls vermells adequats per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 33.17; H, 3.23; N, 10.20; I, 26.41%. Calculat per a C₂₆CoH₃₁I₂N₇O₁₂: C, 33.00; H, 3.30; N, 10.36; I, 26.82. TG: La deshidratació del complex té lloc en dues passes. La primera etapa entre 50 i 150°C correspon a l'eliminació de dues molècules d'aigua (exp. 3.99%; calc. 3.80%), mentre que la segona entre 150 i 190°C està d'acord amb l'eliminació d'una molècula d'aigua (exp. 2.26%; calc. 1.90%). IR (cm⁻¹): 444w, 510w, 548w, 609m, 752s, 781m, 827w, 849w, 884w, 948vw, 997m, 1015m, 1043m, 1094w, 1122m, 1171m, 1217w, 1253m, 1301s, 1352m, 1409s(br), 1462m, 1525vs, 1567vs(br), 1655vs, 1691s, 3137s(br), 3299s(br), 3366s(br).

4.5.7. [Ni(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃] [40]

Precipitat verd clar. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 32.34; H, 3.11; N, 9.80; I, 26.41%. Calculat per a C₂₆H₃₁I₂N₇NiO₁₂: C, 33.01; H, 3.30; N, 10.36; I, 26.83%. TG: La corba termogravimètrica ens mostra una pèrdua de massa entre 50 i 140°C que es correspon a un total de tres molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 6.65%; calc. 5.71%). IR (cm⁻¹): 445w, 511w, 550w, 611s(br), 692m, 752s, 781m, 830w, 850w, 883w, 907w, 950vw, 999m, 1016w, 1044m, 1095m, 1122m, 1172m, 1217m, 1255m, 1302s, 1353m, 1410s(br), 1462m, 1526vs, 1537vs(br), 1656vs, 1692s, 3146s(br), 3298s(br), 3363s(br).

4.6. Preparació dels complexos binaris M(Cu o Zn)-(I-hipurat) i ternaris M(Cu o Zn)-(I-hipurat)-(ACV, phen o bpy):¹¹⁵

S'encalenteix a reflux una mescla de carbonat bàsic metàl·lic [1 mmol per CuCO₃·Cu(OH)₂ o 0.5 mmol per a 2Zn(CO₃)·3Zn(OH)₂] i 3 mmol d'I-hipH en 100 ml d'aigua (o de l'àcid hipúric corresponent) durant 2 hores, es filtra la solució calenta i es deixa cristal·litzar per tal d'obtenir els complexos binaris corresponents. Per a la preparació dels complexos ternaris, s'afegeixen 3 mmols d'ACV sòlid (o de phen o bpy si es tracta dels complexos amb Cu) a la solució filtrada i es continua el reflux durant 2 hores més. Passat aquest temps es deixa refredar la mescla, es filtra per eliminar l'ACV que no ha reaccionat (precipita en baixar de 50°C; tant la fenantrolina com el bipyridil resten en dissolució) i es deixa que cristal·litzi. Passats uns dies apareixen microcristalls dels corresponents productes, que filtrem i assequem a l'aire. Tots aquests complexos ternaris s'obtenen amb uns rendiments aproximats entre 65-70%.

4.6.1. [Cu(I-hip)₂(H₂O)₃]·2H₂O [41]

Producte microcristal·lí blau que correspon a [Cu(I-hip)₂(H₂O)₃]·2H₂O [41]. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 28.28; H, 3.14; N, 3.66%. Calculat per a C₁₈CuH₂₄I₂N₂O₁₁: C, 28.38; H, 3.18; N, 3.68%. TG: El complex presenta una pèrdua de pes entre 40 i 100°C corresponent a cinc molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 12.10%; calc. 11.70%). IR (cm⁻¹): 437w, 576w, 611m, 642m,

¹¹⁵ Per al cas dels metalls Cu i Zn, tot i que la preparació anterior també funciona, es va veure que donava uns productes molt més cristal·lins si es seguia una síntesi una mica diferent.

692m, 737s, 794vw, 840vw, 947vw, 999m, 1017w, 1045vw, 1073vw, 1175w, 1260m, 1307s, 1342w, 1394s, 1430s, 1465m, 1530s(br), 1588s, 1630vs(br), 3090m(br), 3268s(br), 3558m(br). De la dissolució resultant apareixen (4-5 dies) uns cristalls romboïdals blaus adequats per a difracció de raigs X que presenten la fórmula $[\text{Cu}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [41a].

4.6.2. $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [42]

S'obté un sòlid blanc que correspon a $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [42]. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 29.14; H, 2.86; N, 3.77%. Calculat per a $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{I}_4\text{N}_4\text{O}_{19}\text{Zn}_2$: C, 29.35; H, 2.87; N, 3.80%. TG: La corba termogravimètrica d'aquest complex presenta una pèrdua de pes entre 40 i 80°C que correspon a set molècules d'aigua per fórmula unitat (exp. 8.58%; calc. 8.55%). IR (cm^{-1}): 433w, 600m(br), 643m, 721s, 753s, 836vw, 927vw, 944vw, 998m, 1016w, 1042w, 1071w, 1173m, 1267s(br), 1307s, 1393s(br), 1429s, 1463m, 1530s, 1591vs(br), 1634vs(br), 3311s(br). De la dissolució resultant apareixen (6-7 dies) unes plaques blanques adequades per a difracció de raigs X que presenten la fórmula $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [42a].

4.6.3. $\text{Cu}(\text{I-hip})_2(\text{ACV}) \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ [43]

Microcristalls verds. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 32.35; H, 3.21; N, 10.03; I, 26.70%. Calculat per a $\text{C}_{26}\text{CuH}_{32}\text{I}_2\text{N}_7\text{O}_{12.5}$: C, 32.50; H, 3.31; N, 10.21; I, 26.44. TG: El complex presenta una disminució de massa (exp. 7.02; calc. 6.63) entre 50 i 150°C que correspon a la pèrdua de 3.5 molècules d'aigua per fórmula unitat. IR (cm^{-1}): 437vw, 509vw, 581w, 641m, 690m, 746s, 835vw, 889w, 997w, 1018w, 1048m, 1067w, 1110s, 1179w, 1253w, 1297s, 1397s(br), 1428s, 1489s, 1608vs(br), 3307s(br).

4.6.4. $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [44]

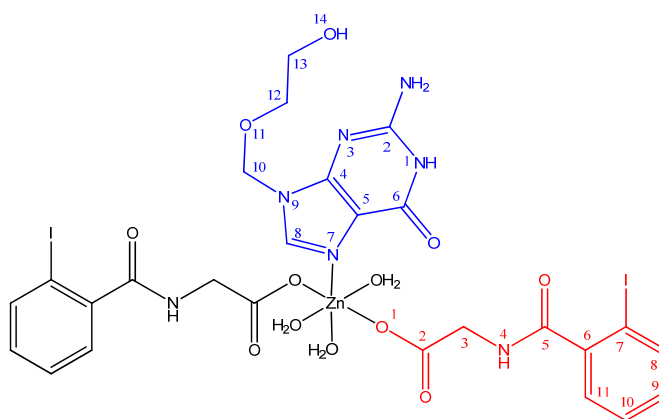


Figura 49. Fórmula i numeració del complex ternari de Zn(II) amb àcid *o*-iodohipúric i aciclovir, $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [44]. En vermell s'indica la fórmula i la numeració per a l'*o*-iodohipurat (I-hip) i en blau, per a l'aciclovir (ACV).

Agulles blanques adequades per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 32.61; H, 3.15; N, 10.03; I, 26.88%. Calculat per a $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{I}_2\text{N}_7\text{O}_{12}\text{Zn}$: C, 32.78; H, 3.28; N, 10.29; I, 26.64%. TG: Aquest complex presenta una pèrdua de massa (exp. 6.77%; calc. 5.67%) entre 50 i 150°C corresponent a l'eliminació de tres molècules d'aigua per fórmula unitat. IR (cm^{-1}): 444w, 509w, 548w, 608m, 691m, 752s, 780m, 827w, 850w, 883w, 949vw,

998m, 1016w, 1043m, 1095m, 1122m, 1171m, 1217m, 1253m, 1302s, 1353m, 1410s(br), 1461m, 1525vs, 1567vs(br), 1654vs, 1692s, 3136s(br), 3300s(br), 3363s(br). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 10.71 [s, 1H, $\text{N}_{\text{ACV}}(1)\text{-H}$], 8.32 [t, 1H, $\text{N}(4)\text{-H}$, $J = 5.7$ Hz], 7.85 [s, 1H, $\text{C}_{\text{ACV}}(8)\text{-H}$], 7.83 [d, 1H, $\text{H}(11)$, $J = 8.1$ Hz], 7.41 [t, 1H, $\text{H}(9)$, $J = 7.5$ Hz], 7.35 [dd, 1H, $\text{H}(8)$, $J = 7.5$ i 1.5 Hz], 7.12 [dt, 1H, $\text{H}(10)$, $J = 7.5$ i 1.5 Hz], 6.52 [s, 2H, $\text{NH}_{2\text{ACV}}$], 5.33 [s, 2H, $\text{C}_{\text{ACV}}(10)\text{-H}_2$], 4.66 [s, 1H, $\text{O}_{\text{ACV}}\text{-H}$], 3.76 [d, 2H, $\text{C}(3)\text{-H}_2$, $J = 5.7$ Hz], 3.43 [bs, 4H, $\text{C}_{\text{ACV}}(12$ i $13)\text{-H}_2$].

4.6.5. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45]

Cristalls blaus adequats per a difracció de raigs X. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 43.76; H, 3.88; N, 7.31%. Calculat per a $\text{C}_{42}\text{CuH}_{44}\text{I}_2\text{N}_6\text{O}_{13}$: C, 43.56; H, 3.83; N, 7.26%.¹¹⁶ *ESI-HRMS*: $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+$: massa exacta exp. 727.0142; calc. 727.0167. *IR* (cm^{-1}): 428w, 508w, 575m, 643w, 677w, 724s, 751m, 782w, 855s, 920vw, 998m, 1016w, 1042vw, 1068vw, 1105w, 1143w, 1169w, 1260m, 1299s, 1345w, 1388s, 1427s, 1463w, 1516s, 1533s, 1596vs(br), 1643s, 1656s, 3048m, 3430s(br).

4.6.6. $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [46]

Cristalls blaus adequats per a difracció de raigs X que presenten la següent composició: $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$.¹¹⁷ *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 61.59; H, 4.47; N, 10.27%. Calculat per a $\text{C}_{42}\text{CuH}_{36}\text{N}_6\text{O}_9$: C, 61.80; H, 4.45; N, 10.30%. *ESI-HRMS*: $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+$: massa exacta exp. 601.1175; calc. 601.1172. *IR* (cm^{-1}): 426vw, 504vw, 605w, 647w, 697m, 725s, 783w, 810w, 856s, 937w, 998w, 1029w, 1077w, 1106w, 1146w, 1224w, 1280m, 1312w, 1343w, 1381vs, 1428s, 1452w, 1483s, 1518s, 1547m, 1575s, 1609vs, 1642s, 3061m, 3405m(br), 3510m(br).

4.6.7. $[\text{Cu}(\text{BGG})(\text{phen})_2]^+(\text{BGG})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [47]

Cristalls blaus. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 54.22; H, 4.83; N, 10.96%. Calculat per a $\text{C}_{46}\text{CuH}_{50}\text{N}_8\text{O}_{14}$: C, 55.11; H, 5.03; N, 11.18%.¹¹⁸ *ESI-HRMS*: $[\text{Cu}(\text{BGG})(\text{phen})_2]^+$.¹¹⁹ *IR* (cm^{-1}): 426w, 506m, 554m, 619m, 647m, 704s, 724s, 783w, 808vw, 853s, 916w, 970vw, 994w, 1029w, 1106m, 1121m, 1143m, 1224m, 1305s, 1342m, 1401s, 1427s, 1446m, 1490s, 1518vs, 1601vs, 1644vs, 3058s, 3383s(br).

4.6.8. $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}^-)$ [48]

Aquest compost s'obté al afegir 1.5 mmol de iodur sòdic a la dissolució resultant de la preparació 4.6 prèviament descrita, per ajudar a la cristal·lització. Cristalls verds (30%) adequats per a difracció de raigs X apareixen després de 4-5 dies i són separats un a un d'altres de marrons

¹¹⁶ Diferències degudes a que aquest tipus de complexos, que contenen molta d'aigua, es van deshidratant espontàniament a l'aire i perdent cristal·linitat.

¹¹⁷ Aquests cristalls es deshidraten espontàniament donant un sòlid amorf que és el que s'envia a anàlisi elemental. Per a la difracció de raigs X es guarda el cristall en vaselina per a evitar la deshidratació i consegüent pèrdua de cristal·linitat.

¹¹⁸ Les diferències són degudes a que aquest tipus de complexos, que contenen molta d'aigua, es van deshidratant espontàniament a l'aire i perdent cristal·linitat.

¹¹⁹ No s'ha pogut calcular la massa exacta degut a que el senyal corresponent al nostre producte coincideix amb un dels pics del patró PEG-900 emprat per a la determinació d'aquesta massa exacta (exp. 658.1390; calc. 658.1682).

corresponents al subproducte de reacció no desitjat $[\text{Cu(I)(bpy)}_2]^+(\text{I})$.¹²⁰ La repetició d'aquesta preparació sense afegir-hi iodur sòdic resulta en una mescla de dos tipus de cristalls corresponents al complex $[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+(\text{I-hip}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [49] i una certa quantitat d'aquest producte $[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+(\text{I})$ [48] (no està clar l'origen del contraió iodur; pot ser una impuresa o una descomposició del I-hip).

$[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+(\text{I})$ [48]: Cristalls verds adequats per a difracció de raigs X que presenten la següent composició: $[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+(\text{I}) \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 43.19; H, 2.89; N, 7.86%. Calculat per a $\text{C}_{29}\text{CuH}_{23}\text{I}_2\text{N}_5\text{O}_3$: C, 43.17; H, 2.87; N, 7.68%.¹²¹ *ESI-HRMS*: $[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+$: massa exacta exp. 679.0164; calc. 679.0142. *IR* (cm^{-1}): 417vw, 482vw, 568w, 636w, 661w, 689w, 730m, 745m, 770vs, 831vw, 870vw, 914vw, 949vw, 985vw, 999w, 1014m, 1059vw, 1101w, 1121vw, 1164m, 1254m, 1297m, 1318m, 1382s, 1430m, 1445s, 1459m, 1473s, 1497s, 1513s, 1582vs, 1601s, 1648vs, 1669s, 3059m, 3379m.

$[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+(\text{I-hip}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [49]: Cristalls blaus. *Anàlisi elemental*: Experimental: C, 42.50; H, 3.54; N, 7.96%. Calculat per a $\text{C}_{38}\text{CuH}_{38}\text{I}_2\text{N}_6\text{O}_{10}$: C, 43.22; H, 3.63; N, 7.96%.¹²² *ESI-HRMS*: $[\text{Cu(I-hip)(bpy)}_2]^+$: massa exacta exp. 679.0164; calc. 679.0142. *IR* (cm^{-1}): 416vw, 440vw, 456vw, 532w, 579w, 624w, 636w, 652w, 663w, 672w, 715w, 732m, 762m, 772m, 867vw, 955vw, 1013m, 1031vw, 1062vw, 1086vw, 1106vw, 1158vw, 1175w, 1232w, 1253m, 1261m, 1311m, 1398vs, 1448m, 1457m, 1470m, 1506s, 1582s, 1600s, 1634s, 1652vs, 3061w, 3313m, 3394m, 3486m(br).

4.6.9. $[\text{Cu(B}^1\text{GG)(bpy)}_2]^+(\text{I}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [50]

En aquest cas la preparació general condueix a un oli en totes les proves realitzades. Només un cristall adequat per a difracció de raigs X s'ha obtingut (no està clar tampoc, igual que al producte anterior quin és l'origen de l'àtom de iode que actua de contraió).

4.7. Estudis d'interacció amb ADN¹²³

4.7.1. Preparació d'aductes ADN-complex metàl·lic:

Per a preparar els aductes ADN-complex metàl·lic, 15 ng del plasmidi de ADN pBR322 són incubats (4 h a 37°C) en un volum apropiat corresponent a la relació molar $\text{ri} = 0.5$. Els complexos de Cu amb phen són dissolts en 4 ml de tampó HEPES [àcid 4-(hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfònic] a pH 7.4 que conté KCl (5 mM) i MgCl_2 (2 mM). Les diferents solucions, així com l'aigua Milli-Q, es passen a través de filtres de 0.2 nm FP030-3 (Scheider & Schuell, Alemanya) i són centrifugades a 4000xg varies vegades per eliminar deposicions salines i procurar un fons clar quan es realitzen les imatges d'AFM.

¹²⁰ G.A. Barclay, B.F. Hoskins, C.H.L. Kennard, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5691 [codi CCDC: IBIPCI].

¹²¹ Aquests cristalls es deshidraten espontàniament donant un sòlid amorf que és el que s'envia a anàlisi elemental. Per a la difracció de raigs X es guarda el cristall en vaselina per a evitar la deshidratació i conseqüent pèrdua de cristal·linitat.

¹²² Aquest complex també es va deshidratar espontàniament a l'aire i perdent cristal·linitat.

¹²³ Els estudis d'interacció amb ADN inclosos en aquesta memòria han estat realitzats per la Dra. Virtudes Moreno i la Dra. Maria José Prieto a la Universitat de Barcelona.

4.7.2. Microscòpia de forces atòmiques (AFM): preparació de les mostres i observació

Per a la microscòpia de forces atòmiques (AFM) les mostres es preparen posant 3 µl de solució de ADN o de ADN-complex damunt una capa de mica verda (Ashville-Schoonmaker Mica, Newport New, VA, EUA). Després de 5 minuts d'adsorció a temperatura ambient, les mostres es renten durant 10 s en un raig d'aigua desionitzada de 18 MΩ cm⁻¹ amb un flascó rentador. Les mostres s'eixuguen damunt gel de sílice i argó i són observades en un Nanoscope III Multimode AFM (Digital Instrumentals, Santa Barbara, CA, EUA) operant en mode de gravació en aire i mesurant entre 1-3 Hz. Les imatges s'obtenen a temperatura ambient (T=23±2°C) i la humitat relativa (RH) ha de ser <55%.

4.7.3. Electroforesi en gel del complexos amb pBR322:

Per a les electroforesis, alíquotes del plasmidi pBR322 (0.25 µg/ml) s'incuben en presència dels complexos en tampó TE (tampó format per 50 mM NaCl, 10 mM Tris·HCl i 0.1 mM EDTA a pH 7.4) (ri = 0.5). La incubació es duu a terme en absència de llum a 37°C durant 24 h. L'electroforesi es duu a terme amb alíquotes de 24 µl de complex-ADN en gel d'agarosa (a l'1% en tampó TBE {45 mM tris-borat, 1 mM EDTA a pH 8.0}) durant 4h a 2 V/cm. El gel posteriorment es revela en el mateix tampó contenint bromur d'etidi (1 mg/ml) i es fotografia amb un aparell Master® VDS, Pharmacia Biotech.

4.8. Estudis d'activitat amb cultius cel·lulars¹²⁴

4.8.1. Cultius cel·lulars:

Les cèl·lules de adenocarcinoma de pulmó A549 i adipocitàries 3T3-L1 provenen de la *American Type Culture Collection* (Manassas, VA). Les cèl·lules es mantenen a 37 °C en una atmosfera completament humidificada del 5% de CO₂ en aire. Cultius en monocapa es mantenen en creixement exponencial emprant un medi de cultiu RPMI-1640 complementat amb glutamina (2 mM), contenint un 10% de sèrum fetal boví, penicilina (100 unitats/ml), estreptomycina (100µg/ml) i amfotericina B (0.25 µg/ml). Tant el medi de cultiu com els suplementes provenen de Sigma.

4.8.2. Assajos de proliferació cel·lular:

Les cèl·lules A549 es situen amb una densitat 1.5 x 10⁵ cèl·lules a plaques de 24 pous amb 0.5 ml de medi de cultiu (vegeu l'apartat anterior) per pou. Després d'incubar les cèl·lules una nit per a permetre l'adhesió, són exposades als complexos metàl·lics en concentracions variables (de 0 a 100 µM) durant un temps entre 0 i 120 hores. Després d'aquest temps, les cèl·lules no adherides són separades per centrifugació del medi durant 5 min a 600 g (a temperatura

¹²⁴ Els estudis d'activitat amb cultius cel·lulars que s'inclouen en aquesta memòria han estat realitzats per el Dr. Pablo V. Escibá i el seu grup de recerca en "Biomedicina molecular i cel·lular" de la Universitat de les Illes Balears.

ambient). Aquestes cèl·lules, es junten amb les recollides després de desferrades de la placa amb tripsina 0.05% en tampó fosfat estèril (tampó PBS) [PBS: 137 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄, 1.8 mM KH₂PO₄, a pH 7.3] durant 5 min a 37 °C, són, llavors, centrifugades com abans i immediatament recomptades amb un comptador automàtic de cèl·lules (Advia 120, Bayer Diagnostics). La viabilitat cel·lular es determina pel mètode d'exclusió amb blau tripan (0.2% blau tripan en tampó PBS). Per tal de comparar la diferència d'efecte, cèl·lules tumorals (A549) i no tumorals (3T3-L1) s'incuben tal com s'ha indicat anteriorment en absència i presència dels complexos (75 nM) durant 24 h.

4.8.3. Anàlisi del cicle cel·lular:

L'anàlisi del cicle cel·lular es duu a terme per citometria de fluxe amb cèl·lules tractades en presència o absència (control) dels complexos metàl·lics durant 24 h. Per això, les cèl·lules cultivades es renten dues vegades amb PBS, són desferrades amb tripsina i mortes amb un 100% de metanol durant 2 h a 4°C. Després són centrifugades durant 5 min a 600 g (temperatura ambient) i posades en suspensió en PBS. Finalment, les cèl·lules són tintades durant 30 min amb bromur d'etidi (100 µg/ml) i, llavors, analitzades en un citòmetre de fluxe Beckman Coulter Epics XL. Les poblacions de cèl·lules en cada fase del cicle cel·lular (G₀/G₁, S, G₂/M i l'apoptòtic Sub-G₁) són determinades en funció del seu contingut de ADN segons un mètode descrit a la bibliografia.¹²⁵

4.8.4. Electroforesi (SDS-PAGE) i Immunoblotting:

Les cèl·lules són incubades a plaques de cultiu de 6 pouets amb 2 ml de medi de cultiu i exposades als complexos tal i com s'indica anteriorment a la secció 4.8.2. Quan les cèl·lules control arriben al ~70% de confluència, es renten dues vegades amb PBS i es recullen amb una espàtula de goma en 300 µl de tampó Tris·HCl 10 mM a pH 7.4, contenint 50 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 2 mM de EDTA, 1% de SDS, 5 mM de iodoacetamida, i 1 mM de PMSF (fluorur de fenilmetilsulfonil). Les cèl·lules s'homogeneïtzen per ultrasons durant 10 s a 50 W en un sonicador Braun Labsonic U (20% cicle), i s'hi afegeixen al·lotes de 30 µl de 10 × tampó de càrrega de electroforesi (120 mM tampó Tris·HCl a pH 6.8, 4% SDS, 10% β-mercaptoetanol, 50% glicerol, 0.1% blau de bromofenol), bullint-se després les mostres durant 3 min. Per al *immunoblotting*, 30 µg de proteïna total dels lisats de cèl·lules (5 a 60 µg de mostres control per a les corbes estandard) es sotmeten al SDS-PAGE i són transferides a membranes de nitrocel·lulosa (Schleicher & Schüell). Aquestes membranes llavors s'incuben a temperatura ambient durant 1 h amb solució blocant (tampó PBS que conté un 5% de llet desnatada en pols, 0.5% d'albúmina de sèrum boví i 0.1 % de Tween 20). A continuació, les membranes s'incuben una nit a 4 °C amb solució blocant fresca que conté l'antisèrum primari específic, anti-poli ADP-ribosa polimerasa policlonal (anti-PARP, dilució 1:1000, Cell Signalling). Després d'això la

¹²⁵ J. Martínez, O. Vögler, J. Casas, F. Barceló, R. Alemany, J. Prades, T. Nagy, C. Baamonde, P.G. Kasprzyk, S. Terés, C. Saus, P.V. Escribá, *Mol. Pharmacol.*, 2005, 67, 531.

membrana s'incuba durant 1 h a temperatura ambient amb antisèrum anti-IgG de conill marcada amb peroxidasa de ravenet (dilució 1:2000 amb solució blocant). Les bandes de proteïna immunoreactiva es detecten emprant un sistema de detecció quimiluminiscent Western-Blot ECL (Amersham).

5. Resultats i Discussió

5. Resultats i Discussió

5.1. Complexos amb 5-haloUracils

La falta de dades a la literatura referents a la seva química de coordinació ens va fer estudiar, en primer lloc, la preparació de complexos binaris de Ni, Cu i Zn amb diferents 5-XUra (on X = H, F, Cl, Br i I). L'esquema general de síntesi desenvolupat es mostra a la Figura 50:

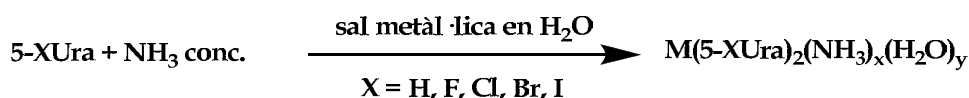
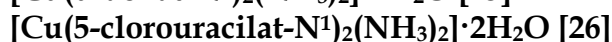
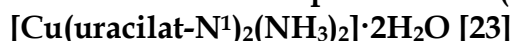


Figura 50. Esquema general de preparació del complexos metàl·lics amb uracils (síntesi amoniacal).

Aquest procediment ens ha permès preparar i caracteritzar inequívocament els complexos de Cu(II) i de Ni(II) corresponents i el complex de Zn(II) amb 5-ClUra. A més, els derivats de coure amb Ura i 5-ClUra {[Cu(Ura-N¹)₂(NH₃)₂]·2H₂O [23] i [Cu(5-ClUra-N¹)₂(NH₃)₂]·2H₂O [26]} i el de zinc amb 5-ClUra {[Zn(5-ClUra-N¹)(NH₃)₃]·(5-ClUra)·H₂O [28]} s'han pogut resoldre per difracció de raigs de monocristall. Cal indicar que degut a la impossibilitat d'aconseguir cristalls de cap dels complexos equivalents amb Ni(II) i 5-halouracils, es va optar per provar la síntesi utilitzant el diclorobis(etilendiamina)niquel (II), ja conegut, que acostuma a formar complexos ternaris amb facilitat. Fruit d'aquesta modificació n'és el complex [Ni(5-ClUra-N¹)₂(en)₂]·2H₂O [33].

5.1.1. Estructures cristal·logràfiques

5.1.1.1. Estructures dels complexos de Cu(II):



A la Figura 51 i a la Figura 52 es representen les estructures cristal·logràfiques d'aquests dos complexos de Cu(II). A ambdós, el metall presenta una geometria de coordinació pla-quadrada distorsionada definida pels dos N(1) dels 5-X-uracilats [distàncies Cu-N(1) i Cu-N(1'): 2.0132(19) Å, per X=H; 2.021(5) i 2.031(5) Å, per X=Cl] i per dues molècules d'amoniac [dist. Cu-N(7)H₃ i Cu-N(7')H₃: 1.985(3) i 1.999(2) Å, per X=H; 1.990(7) i 1.995(7) Å, per X=Cl]. La cinquena posició de coordinació està ocupada per una molècula d'aigua distal que es pot considerar dins els límits d'un enllaç de coordinació [dist. Cu-O(8): 2.51 Å] per X=Cl o fora d'ells [dist. Cu-O(8): 2.89 Å] per X=H. Aquests valors són similars als ja descrits per al complex de Cu(II) amb 5-fluorouracilat⁷¹ [dist. Cu-N(1)-(5-FUra), Cu-NH₃ i Cu-OH₂: 2.05, 1.99 i 2.51 Å, respectivament]. Si es consideràs el cinquè enllaç amb la molècula d'aigua, els composts amb 5-clorouracilat i amb 5-fluorouracilat⁷¹ presentarien geometries de coordinació tipus piràmide de base quadrada distorsionada, amb paràmetres d'Addison,^{126,127} τ = 0.30 i 0.16 respectivament.

¹²⁶ A.W. Addison, T. Nageswara-Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G.C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1349.

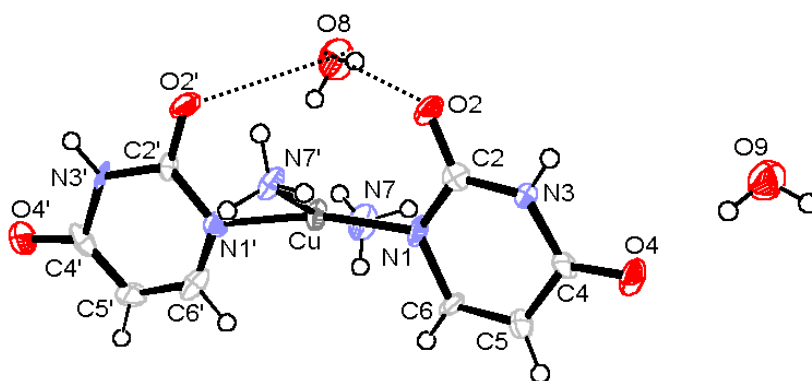


Figura 51. Representació ORTEP del complex $[\text{Cu}(\text{uracil-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [23] (amb línies de punts es marquen els enllaços d'hidrogen).

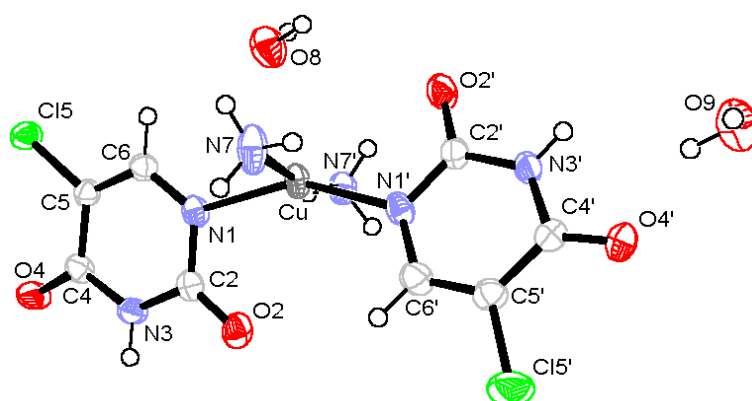
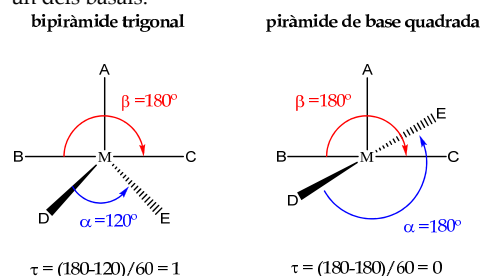


Figura 52. Representació ORTEP del complex $[\text{Cu}(5\text{-clorouracil-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [26].

A la unitat complexa de $[\text{Cu}(\text{Ura-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [23], s'aprecien també dos enllaços d'hidrogen¹²⁸ entre l'aigua distal [O(8)] i dos oxígens [O(2) i O(2')] dels uracilats [dist. O(2)···O(8) i O(8)···O(2'): 2.87 i 2.92 Å; angles: 153 i 121°; angle O(2)-O(8)-O(2'): 124°]. Contràriament amb el 5-FUra, ja descrit, i el 5-ClUra, no apareix aquest tipus d'enllaços d'hidrogen.

La disposició relativa dels dos uracilats a la unitat complexa també depèn de les característiques pròpies de cada lligand. Així el complex [23] presenta una conformació *sin* totalment eclipsada [angle dièdre O(2)-N(1)-N(1')-O(2'): 1°], igual que trobem al complex amb 5-FUra⁷¹ (Figura 25

¹²⁷ Per als complexos amb índex de coordinació 5 s'ha definit un paràmetre que permet conèixer si la geometria es de tipus piràmide de base quadrada o bipiràmide trigonal. Aquest paràmetre d'Addison o paràmetre Tau (τ) que es defineix com $\tau = (\beta - \alpha)/60$ on β és el major dels angles de l'entorn de coordinació (BMC) i α és el segon major angle (DME). Si la geometria és de piràmide de base quadrada aquest paràmetre tindrà un valor teòric de $\tau = 0$, degut a que els dos angles basals són de 180°, mentre que si es tracta d'una bipiràmide trigonal el valor del paràmetre és $\tau = 1$, degut a que l'angle entre les dues posicions apicals de la bipiràmide és de 180° però el segon angle és només de 120°, ja que és un dels basals.



¹²⁸ Per a tots els enllaços d'hidrogen descrits a aquesta memòria de tesi doctoral, s'ha mesurat la distància entre l'àtom donador i l'acceptor i l'angle entre aquests situant l'hidrogen a la seva posició calculada.

i Figura 53) [angle diedre equivalent: 0°]. Mentre que a [26], amb 5-ClUra, s'observa una conformació *gauche* quasi *anti* [angle diedre O(2)-N(1)-N(1')-O(2'): 156°]. Per altra banda, els uracilats no es troben simètricament distribuïts als complexos: A Ura i 5-FUra la distància de cada àtom O(2) a les dues molècules d'amoníac és clarament distinta [2.98 i 4.15 Å, per X=H (-----); 2.91 i 4.21 Å, per X=F], mentre que aquests valors són molt similars per al complex amb 5-ClUra [distància de cada àtom O(2) a les dues molècules d'amoníac: 3.02 i 3.12 Å (-----)] ja que ambdós 5-clorouracilats són quasi ortogonals al sistema NH₃-Cu-NH₃ on l'àtom metàl·lic constitueix un "centre d'inversió" relatiu als dos Ura. Encara que al complex amb FUra els oxígens de l'uracilat es col·loquen al costat oposat a la molècula d'aigua, no essent així al complex amb Ura, no sembla degut a cap interacció entre aquesta i els àtoms de fluor, ja que es troben allunyats, a gairebé 5 Å.

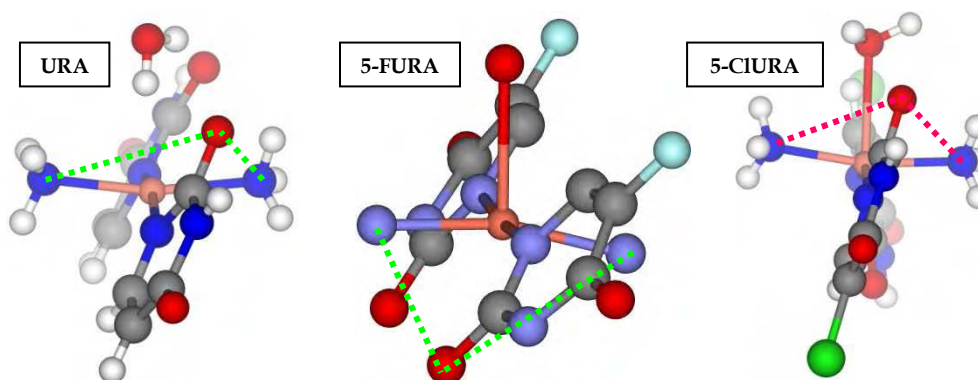


Figura 53. Representacions dels complexos [Cu(uracilat-N¹)₂(NH₃)₂]·2H₂O [23] en conformació *sin* totalment eclipsada a l'esquerra i [Cu(5-clorouracilat-N¹)₂(NH₃)₂]·2H₂O [26] en conformació *gauche* quasi *anti* a la dreta. Al centre de la imatge hi hem representat amb efectes comparatius el compost ja descrit [Cu(5-FUra-N¹)₂(NH₃)₂(H₂O)]⁷¹ on podem observar un comportament similar al del complex de Cu(II)-uracilat [23]. Amb línies de punts es marquen les distàncies O-NH₃ per a cada un d'ells.

Pel que fa a l'empaquetament de la unitat complexa, els enllaços d'hidrogen intermoleculars són els responsables de l'estructura cristal·lina.

Per al complex amb Ura [23], a la Figura 54 hi hem representat els enllaços d'hidrogen (N-H-----O) que relacionen dos uracilats d'unitats complexes diferents [dist. N(3)···O(2') i O(2)···N(3'): 2.86 i 2.80 Å; angle N(3)-H(3)···O(2') i O(2)···H(3')-N(3'): 172 i 173°, respectivament]. Mitjançant aquests, es formen cintes de llargada infinita i de l'amplada de dues unitats complexes. Aquestes cintes es van combinant entre elles per a formar capes escalonades (Figura 55) que es formen a partir d'interaccions C_{arom}-H···π (-----) [dist. C(5)···π_{centroide} i C(5')···π_{centroide}: 3.57 i 3.58 Å, respectivament; angle C(5)-H(5)···π_{centroide} i C(5')-H(5')···π_{centroide}: 151 i 149°, respectivament].¹²⁹ Totes aquestes interaccions es veuen reforçades per la presència d'altres enllaços d'hidrogen intermoleculars entre uracilats i molècules d'aigua i amoníac presents [distàncies i angles: C(6')-H···O(8), 3.11 Å i 117°; C(6)-H···O(8), 3.19 Å i 114°; O(9)-H···O(4), 2.77 Å i 170°; O(9)-H···O(4'), 2.78 Å i 156°;

¹²⁹ A les interaccions C_{arom}-H···π, la distància i l'angle estan calculats des del carboni del C-H a un centroide format pel conjunt dels àtoms que hi intervenen. En aquest cas els centroides estan formats per els àtoms C(4), C(5) i C(6) i per C(4') i C(5').

N(7)-H \cdots O(2'), 2.96 Å i 111°; N(7)-H \cdots O(2), 3.01 Å i 114°; N(7)-H \cdots O(9), 3.04 Å i 155°; N(7')-H \cdots O(9), 2.92 Å i 168°].

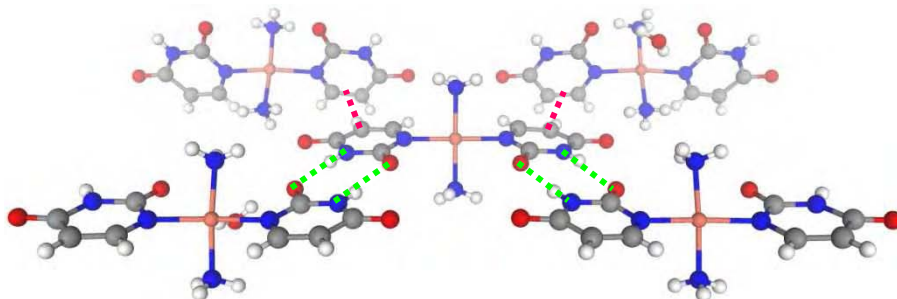


Figura 54. Principals patrons de reconeixement intermoleculars presents al complex [Cu(uracilat-N¹)₂(NH₃)₂] · 2H₂O [23] entre els uracilats.

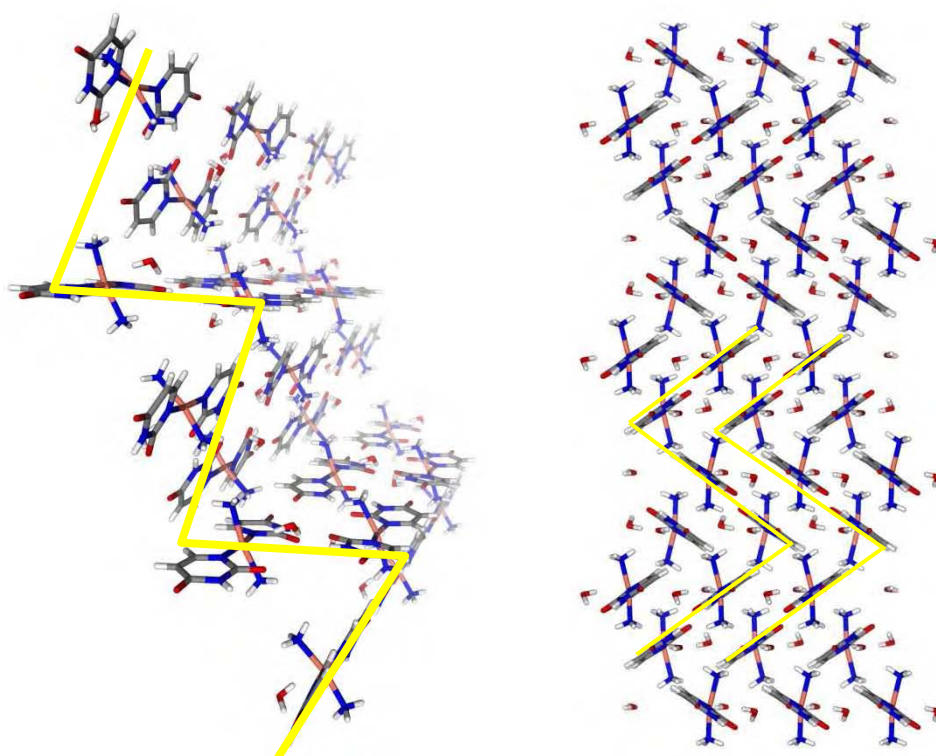


Figura 55. **A l'esquerra**, capa en forma de escala (o de ziga-ziga) que es forma gràcies al reconeixement entre els uracilats al compost [23] i que es troba indicada amb una línia de color groc. **A la dreta**, vista de l'empaquetament segons l'eix *c* on es poden observar les capes apilades (també indicades en color groc) mitjançant interaccions per enllaç d'hidrogen [dist. N(7)-H \cdots O(4) i N(7)-H \cdots O(4'), 3.00 i 2.99 Å, respectivament; angles, 152 i 151°, respectivament] i també C_{arom}-H \cdots O.

A aquesta estructura es pot observar també la formació de canals en la direcció de l'eix *b* on es situen totes les molècules d'aigua presents [O(8) i O(9)] (Figura 56). Aquests canals es troben creuats per d'altres de més petits en les altres dues direccions, situant-se les molècules d'aigua als entrecruaments de la direcció *b* amb la *a* (Figura 57) els O(9) i amb la direcció *c* els O(8). Aquestes molècules es troben fixades als entrecruaments dels canals mitjançant enllaços d'hidrogen [C_{aromàtic}(6)-H/C_{aromàtic}(6')-H \cdots O(8), O(4)/O(4') \cdots O(9) i NH₃ \cdots O(9)].

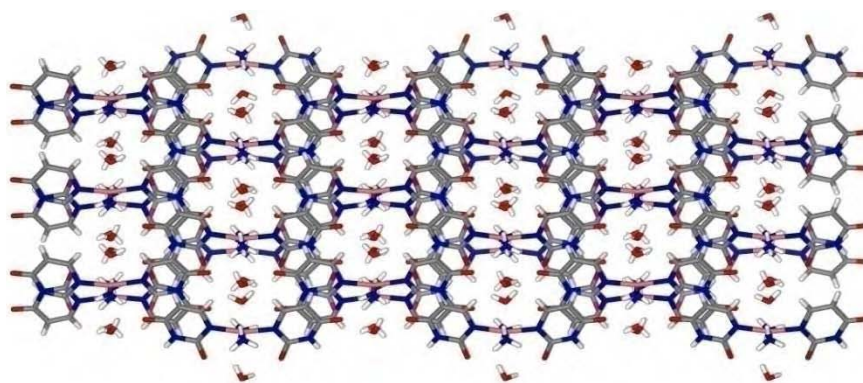


Figura 56. Presència de canals on es situen les molècules d'aigua al compost [23] segons l'eix *b* del cristall.

A mode de resum, a l'estructura tridimensional hi trobem uns grans canals en la direcció *b* creuats per canals més petits en cada una de les altres dues direccions, però sense que es creuin els petits entre ells.

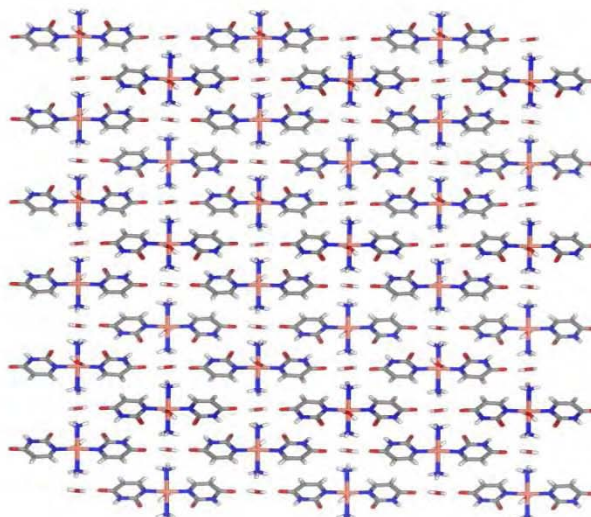


Figura 57. Vista del cristall [23] segons l'eix *a* on hi podem veure les molècules d'aigua a l'interior d'aquests petits canals, perfectament alineades amb els oxígens 4 dels uracilats i envoltades per aquestes molècules d'amoniac amb les que també formen enllaços d'hidrogen.

Pel que fa al compost equivalent amb 5-clorouracilat [26], els patrons de reconeixement entre els uracils generen files infinites lleugerament ondulades (Figura 58) diferents a les del complex anterior [23]. A la figura, s'hi han marcat el dos tàndems d'enllaços d'hidrogen (N-H-----O) que relacionen diferents 5-clorouracilats per formar les cadenes monodimensionals [distàncies i angles: N(3')-H···O(2') i viceversa, 2.78 Å i 171°; N(3)-H···O(2) i viceversa, 2.86 Å i 172°]. Aquestes cadenes s'uneixen entre elles per formar el cristall mitjançant altres enllaços d'hidrogen [distàncies i angles: N(7)-H···O(4'), 3.00 Å i 138°; N(7)-H···O(4), 3.10 Å i 171°; N(7')-H···O(4'), 3.10 Å i 144°; N(7')-H···O(9), 3.08 Å i 152°; O(9)-H···O(4'), 2.79 Å i 150°; O(8)-H···O(2), 2.81 Å i 142°; O(9)-H···O(2), 2.84 Å i 147°; O(8)-H···O(9), 2.86 Å i 146°; O(9)-H···Cl(5), 3.10 Å i 77°; N(7')-H···Cl(5), 3.52 Å i 170°] i una interacció tipus clor-clor a 3.38 Å [Cl(5)···Cl(5')] fins a formar el cristall que trobem representat a les dues següents imatges (Figura 59 i Figura 60).

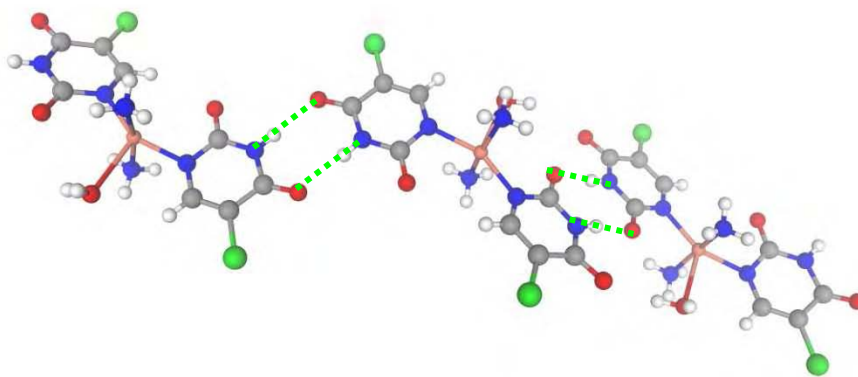


Figura 58. Factors de reconeixement entre les bases al compost $[\text{Cu}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [26].

En aquest cas no es detecta cap interacció tipus $\text{C-H} \cdots \pi$ a l'estructura cristal·lina, però sí que hi ha una possible interacció per apilament a 3.7 \AA i 4° entre anells de 5-ClUra, tal i com es pot observar a la Figura 59.

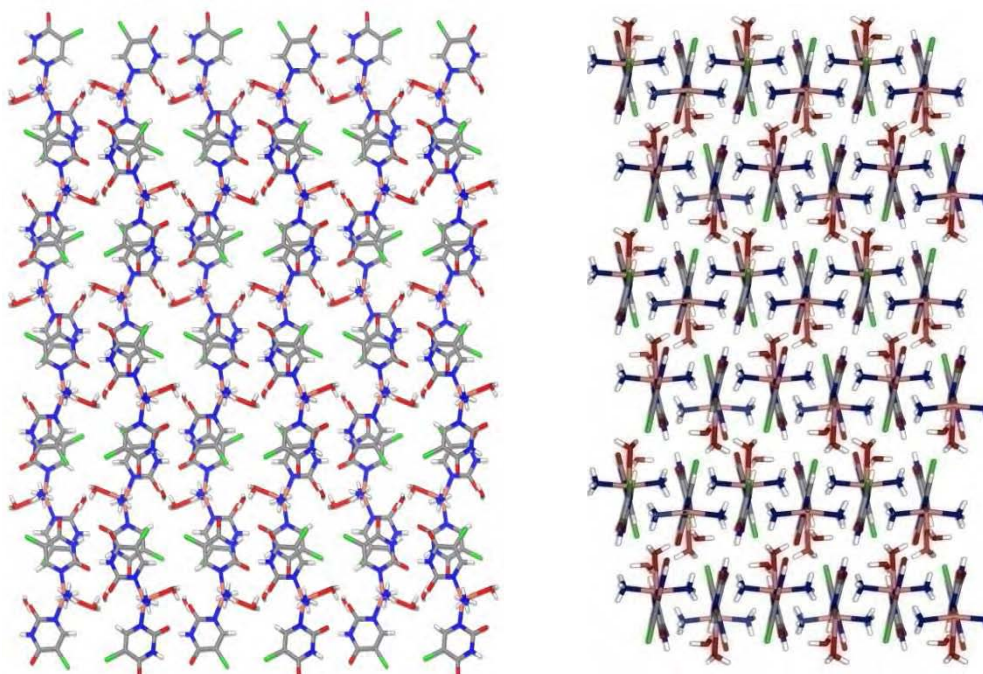


Figura 59. Empaquetament del compost [26] segons l'eix *a* (a l'esquerra) on es pot observar un possible apilament entre els anells de 5-clorouracilat, tot i que es troben a 3.7 \AA i a uns 4° entre els plans mitjos calculats, i segons el *c* (a la dreta).

A l'empaquetament al llarg de l'eix *b*, podem veure que aquest complex cristal·litza en un empaquetament **abcd** (quatre nivells distints) i segons l'eix *c*, veiem la presència d'uns grans canals en que s'hi inclouen les molècules d'aigua d'hidratació i els amoníacs coordinats al Cu(II).

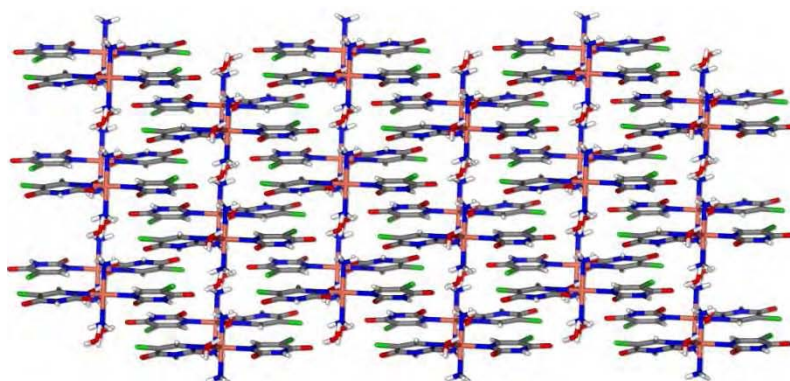


Figura 60. Vista del cristall al llarg de l'eix *b* del complex de Cu(II) i 5-clorouracilat [26]. Podem observar que segons aquest eix hi ha uns canals formats per els complexos que contenen l'aigua de hidratació i els amoníacs coordinats.

5.1.1.2. [Zn(5-clorouracilat-N¹)(NH₃)₃]·(5-clorouracilat)·H₂O [28]

Aquest complex presenta una coordinació tetraèdrica del Zn(II), que es troba enllaçat a tres molècules d'amoníac [dist. Zn-NH₃: 1.991(5), 1.997(4) i 2.002(5) Å] i a un anió 5-CIUra [dist. Zn-N(1): 2.011(5) Å]. En general, les distàncies existents als dos 5-CIUra són similars, tot i que les corresponents a C=O i N¹=C són més curtes a la molècula coordinada [dist. C(2)=O(2) i N(1)=C(6): 1.247(7) i 1.356(7) Å] que al 5-CIUra lliure [dist. C(2)=O(2) i N(1)=C(6): 1.261(7) i 1.335(9) Å].

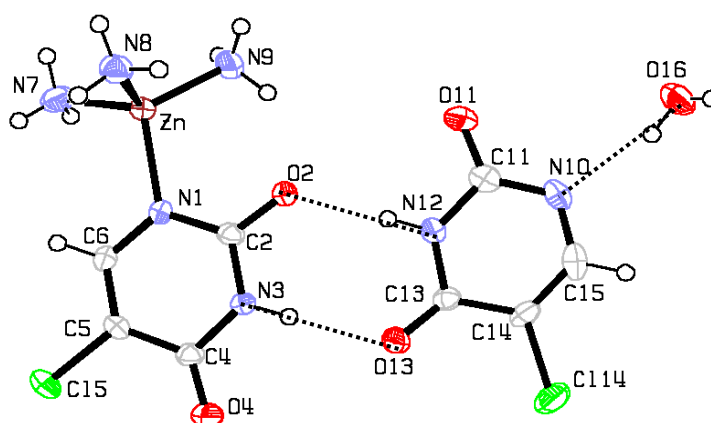


Figura 61. Representació ORTEP del complex [Zn(5-clorouracilat-N¹)(NH₃)₃]·(5-clorouracilat)·H₂O [28] (els enllaços d'hidrogen es marquen amb línies de punts).

A aquest complex hi trobem un tàndem d'enllaços d'hidrogen (-----) [dist. O(2)···N(12) i angle O(2)···H(12)-N(12): 2.87 Å i 161°; dist. O(13)···N(3) i angle O(13)···H(3)-N(3): 2.81 Å i 158°] que permet el reconeixement molecular entre el complex catiònic de Zn(II) i l'anió lliure. Ambdues espècies es situen en diferents plans paral·lels (Figura 62) i la interacció entre ambdós contraïns és completa amb nous enllaços d'hidrogen que impliquen el 5-CIUra, la molècula d'aigua i els amoníacs presents que determinen l'estructura tridimensional (Figura 63 i Figura 64) [dist. i angle: O(w)-H-----N(10), 2.825 Å i 157°; N(9)-H-----O(2), 3.00 Å i 128°; N(9)-H-----O(4), 3.04 Å i 159°; N(8)-H-----O(13): 3.01 Å i 175°; N(7)-H···O(4), 2.934 Å i 151°; N(7)-H···O(w), 3.006 Å i 166°; N(7)-H···O(2), 2.998 Å i 124°; N(7)-H···O(11), 3.226 Å i 139°; C_{arom}(6)-H···O(w), 3.554 Å i 152°; N(8)-H···O(11), 3.009 Å i 170°; N(8)-H···O(w), 3.203 Å i 137°; N(9)-H···O(11), 3.116 Å i 126°; O(w)-H···O(11), 2.906 Å i 172°].

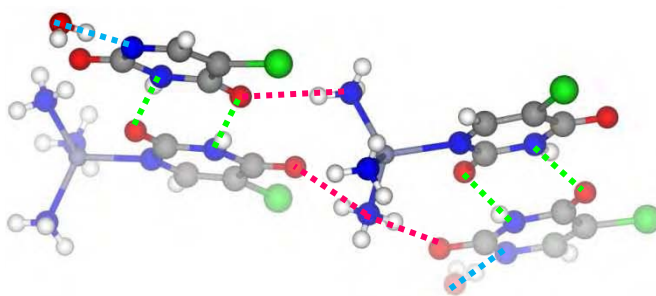


Figura 62. Disposició en plans paral·lels de les molècules del compost de Zn(II) [28]. Els enllaços d'hidrogen s'han marcat en línies de punts de diferents colors segons el tipus.

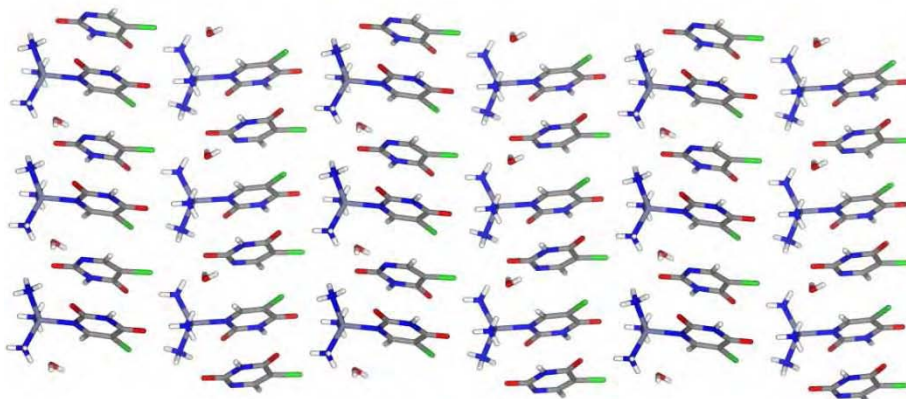


Figura 63. Visió de l'empaquetament del cristall Zn(5-clorouracilat-N¹)(NH₃)₃·(5-clorouracilat)·H₂O [28] segons l'eix *a*.

També es pot reivindicar l'existència d'interaccions d'apilament entre un 5-clorouracilat lliure i un de coordinat quasi perfectament paral·lels i una mica desplaçats un respecte de l'altre [distància mitjana: 3.4 Å; angle entre plans: 1°] (Figura 64).

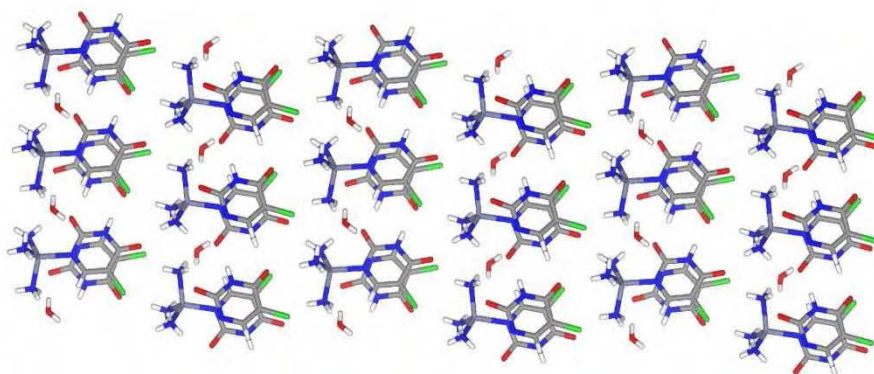


Figura 64. Visió de l'empaquetament del compost [28] segons l'eix *c* on es poden observar les interaccions d'apilament presents.

5.1.1.3. [Ni(5-clorouracilat-N¹)₂(en)₂]·2H₂O [33]

A aquest complex, el Ni(II) es localitza en un centre d'inversió, en una coordinació octaèdrica aproximadament regular, unit a dos anions 5-clorouracilat [dist. Ni-N(1): 2.1956(16) Å] i a dues molècules d'etilendiamina [dist. Ni-N(7) i Ni-N(10): 2.1016(15) i 2.1027(15) Å] (Figura 65). Per altra part, ambdues molècules de 5-ClUra estan lleugerament torçades respecte del pla normal [angle diedre Ni-N(1)-C(2)-O(2): 13°] i en disposició *anti* [angle diedre O(2)-N(1)-N(1')-O(2'): 180°].

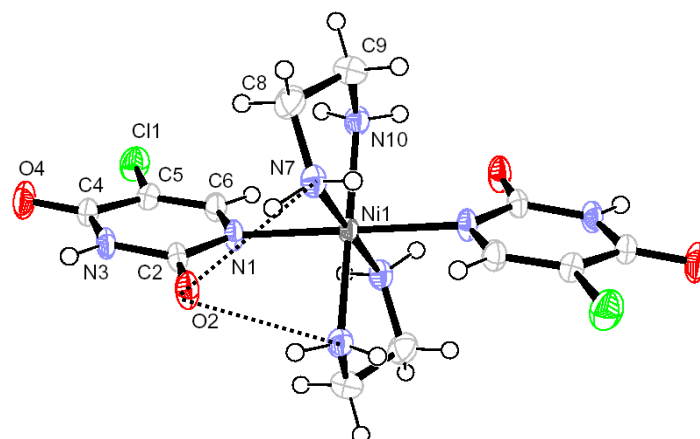


Figura 65. Representació ORTEP del complex $[\text{Ni}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [33] (els enllaços d'hidrogen es marquen amb línies de punts).

A més, a l'estructura hi trobem enllaços d'hidrogen $\text{C}(2)=\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}$ entre un 5-clorouracilat i dues etilendiamines [dist. $\text{O}(2) \cdots \text{N}(7)$ i $\text{O}(2) \cdots \text{N}(10)$: 2.94 i 2.96 Å; angle $\text{O}(2) \cdots \text{H}-\text{N}$: 138 i 135°].

Pel que fa a les interaccions intermoleculars, l'estructura presenta un tàndem d'enllaços d'hidrogen entre anells 5-ClUra d'unitats complexes diferents ($\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$) [dist. $\text{N}(3) \cdots \text{O}(2)$: 2.81 angle $\text{N}(3)-\text{H} \cdots \text{O}(2)$: 171°]. D'altra banda, dos 5-ClUra interaccionen entre si mitjançant molècules d'aigua de cristal·lització ($\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O}$) [dist. $\text{O}(4)-\text{Ow}(11)$ i angle $\text{O}(4) \cdots \text{H}-\text{Ow}(11)$: 2.83 Å i 164°]. Així es generen capes infinites de unitats complexes que podem observar a la Figura 66. A més, cada capa es veu reforçada per dues interaccions més entre els nitrògens de l'etilendiamina i un àtom de clor i una molècula d'aigua ($\text{N}-\text{H} \cdots \text{Cl}$ i $\text{N}-\text{H} \cdots \text{Ow}$) [distàncies i angles: $\text{N}(10)-\text{H} \cdots \text{Cl}(1)$, 3.54 Å i 142°; $\text{N}(10)-\text{H} \cdots \text{Ow}(11)$, 3.09 Å i 112°].

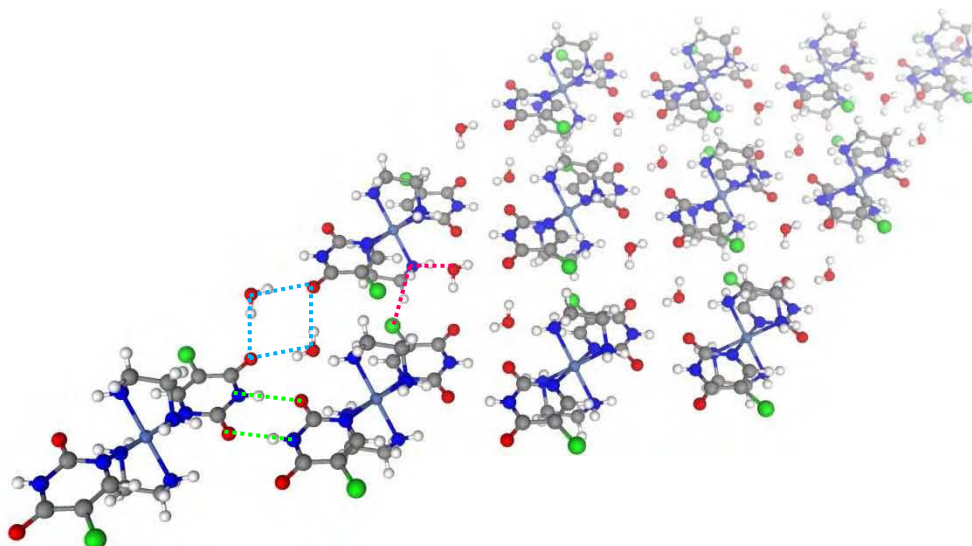


Figura 66. Una de les capes de que està composta l'estructura del $[\text{Ni}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [33] on s'han marcat els enllaços d'hidrogen intermoleculars representatius.

La tridimensionalitat del cristall s'aconsegueix mitjançant interaccions $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ [dist. $\text{C}(8) \cdots \text{C}(4)$, 3.66 Å; angle $\text{C}(8)-\text{H} \cdots \text{C}(4)$, 151°] i enllaços d'hidrogen entre etilendiamines i molècules d'aigua [dist. $\text{N}(7) \cdots \text{Ow}(11)$, 3.10 Å; angle

N(7)-H \cdots O(11), 141 $^\circ$] per tal de formar el que veiem a la Figura 67, les visions del cristall al llarg dels eixos *b* i *c*.

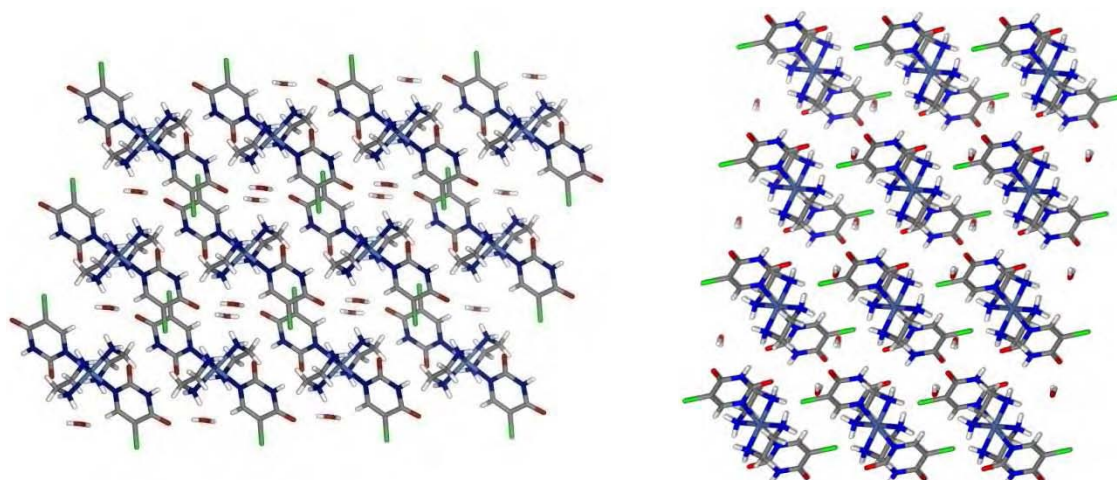


Figura 67. Estructura cristal·lina del compost $[\text{Ni}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [33] segons l'eix *b* (a l'esquerra), on podem tornar a observar la presència de les molècules d'aigua a l'interior de canals estructurals, i segons el *c* (a la dreta) on es veuen clarament les interaccions dels àtoms de clor amb les etilendiamines.

5.1.2. Elucidació espectroscòpica

Els espectres d'infraroig dels lligands han estat assignats per comparació amb l'uracil.^{130,131} Noves bandes apareixen que poden ser degudes a la vibració C-X [642 cm^{-1} per F-Ura; entre 400-500 cm^{-1} per Cl-Ura i Br-Ura; prop de 300 cm^{-1} per I-Ura]. Si comparem els espectres dels complexos amb els dels corresponents 5-halouracils lliures, es veu que les bandes a 1710 cm^{-1} [$\nu\text{C}(2)=\text{O}+\nu\text{N}(1)-\text{C}(2)$] i 1670 cm^{-1} [$\nu\text{C}(4)=\text{O} + \nu\text{C}(4)-\text{C}(5)$] han estat substituïdes per una única banda ampla (aprox. 120 cm^{-1}) amb un màxim prop de 1640 cm^{-1} , que està d'acord amb la formació dels anions 5-X-uracilat per N(1). Per altra banda, aquelles degudes a la vibració [$\nu\text{N}(3)-\text{C}(3)+\nu\text{C}(5)-\text{C}(6)$], a 1380 cm^{-1} , romanen pràcticament inalterades als complexos.

En el cas del complex de Ni(II) amb etilendiamina (en) i 5-ClUra ens trobem dues bandes fortes a 1643 i 1635 cm^{-1} que assignem a [$\nu\text{C}(2)=\text{O}+\nu\text{N}(1)-\text{C}(2)$] i a [$\nu\text{C}(4)=\text{O}+\nu\text{C}(4)-\text{C}(5)$] respectivament.



Figura 68. Espectre d'infraroig del compost $[\text{Ni}(\text{5-clorouracilat-N}^1)_2(\text{en})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [33]. Hi hem marcat les bandes més representatives en colors segons la seva procedència: En rosa es marquen les bandes d'anell [$\nu\text{C}(2)=\text{O}+\nu\text{N}(1)-\text{C}(2)$] i [$\nu\text{C}(4)=\text{O}+\nu\text{C}(4)-\text{C}(5)$] del ClUra; en blau, la vibració $\nu\text{C}-\text{C}/\nu\text{C}-\text{N}$ de l'etilendiamina; en groc, la vibració C-Cl; i en vermell les dues bandes $\nu\text{Ni}-\text{N}$.

¹³⁰ M. Goodgame, *Coord. Chem. Rev.*, **1987**, 79, 97.

¹³¹ J. Duchesne, *Physicochemical Properties of Nucleic Acids*, vol. 2, Academic Press, New York, 1973.

Les variacions a la zona de 1230 cm^{-1} [$\nu\text{N}(1)\text{-C}(6)+\nu\text{C}(5)\text{-C}(6)$] als uracils lliures, són característiques de cada complex i de la influència concreta del metall sobre la coordinació de la part conjugada dels lligands. El gran nombre de bandes que presenten els 5-XUra fa difícil una assignació més completa dels espectres. D'igual manera, els modes normals de vibració $\nu\text{M-N}$ dels amoníacs coordinats són difícil d'assignar però, pareix probable que aquelles prop de 430 cm^{-1} als complexos de Cu(II) puguin ser assignades a $\nu\text{Cu-N}$ [al complex $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $\nu\text{Cu-N}$ es troba a 426 cm^{-1}].¹³²

En el cas del complex $[\text{Ni}(\text{en})_2(5\text{-CIUra})_2]$ [33], la vibració $\nu\text{Ni-N}$, que al complex $[\text{Ni}(\text{en})_2\text{Cl}_2]$ apareix a 356 cm^{-1} , es desdobra en un doblet centrat a 379 i 350 cm^{-1} . A més, la banda a 1038 cm^{-1} , assignada com la vibració $\nu\text{C-C}/\nu\text{C-N}$ de l'etilendiamina es mou a 1012 cm^{-1} . Aquests resultats estan d'acord amb altres complexos semblants amb purines i pirimidines com $[\text{Ni}(\text{en})_2(\text{purina})_2]$.^{133,134,135}

La RMN no s'ha pogut utilitzar en la caracterització del complex de Zn(II) [28] ja que no es distingeixen els senyals corresponents al protó H(6) del lligand lliure i coordinat, fet que ens indica que aquest complex, probablement, no és estable en DMSO- d_6 i tots els altres senyals corresponen a protons mòbils. A més, aquest complex no és soluble en altres dissolvents típics per a RMN (D_2O i CDCl_3).

5.2. Complexos binaris amb I-hipH

Els complexos binaris amb àcid *o*-iodohipúric i diferents metalls de transició (Co, Ni, Cd, Cu, Zn i Ag) s'han preparat mitjançant un procediment general que es mostra a la Figura 69.

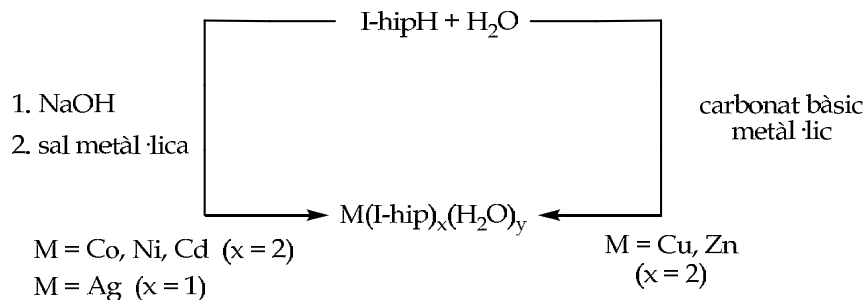


Figura 69. Esquema de síntesi dels complexos binaris amb àcid *o*-iodohipúric.

S'han pogut cristal·litzar i resoldre la seva estructura mitjançant difracció de raigs X els corresponents complexos amb Cu, Zn i Ag: $[\text{Cu}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [41a], $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [42a] i $[\text{Ag}(\text{I-hip})] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ [37].

¹³² C. Bazzicalupi, A. Bencini, E. Berni, S. Ciattini, A. Bianchi, C. Giorgi, P. Paleotti, B. Valtancoli, *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, 317, 259.

¹³³ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 3a edició, Wiley, New York, **1978**, pàgs. 202-208.

¹³⁴ G. Cervantes, J.J. Fiol, A. Terrón, V. Moreno, J.R. Alabart, M. Aguiló, M. Gómez, X. Solans, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 5168.

¹³⁵ M.B. Baldwin, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4369.

5.2.1. Estructures cristal·logràfiques

Una característica general de tots els complexos amb àcid *o*-iodohipúric és que mostren una clara ortogonalitat entre l'enllaç peptídic i l'anell aromàtic [angle diedre entre plans prop de 90°], contràriament al que passa amb els derivats d'àcid hipúric descrits a la bibliografia que presenten conjugació estesa entre l'anell aromàtic i l'enllaç amida (Figura 70). Aquest distint comportament és degut a l'important efecte estèric de l'àtom de iode present en posició *orto* i pot tenir conseqüències importants en l'estructura tridimensional dels composts.

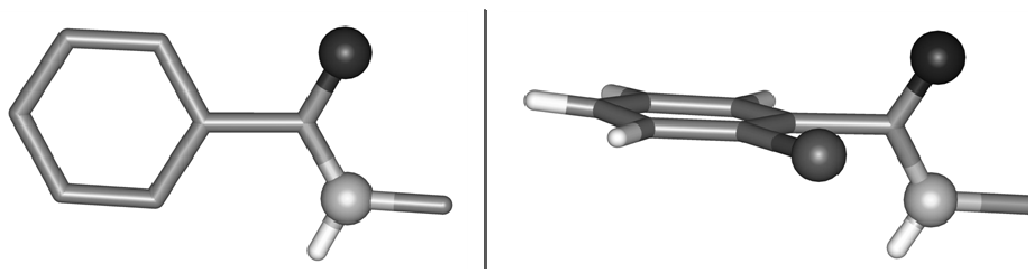


Figura 70. Pèrdua de coplanarietat entre l'enllaç peptídic i l'anell aromàtic present al derivat de l'àcid hipúric deguda a la presència de l'àtom de iode en posició *orto*. A la imatge es poden observar dos fragments ArCONH trets dels corresponents complexos binaris de Zn(II): **a l'esquerra** amb hipurat [Zn(hipurat)₂(OH₂)₃·2H₂O] descrit a la bibliografia²³; i **a la dreta** amb *o*-iodohipurat [Zn(*o*-iodohipurat)₂(OH₂)₂·2H₂O] que forma part d'aquesta Memòria [42a].

5.2.1.1. [Cu(I-hip)₂(H₂O)₃]·3H₂O [41a]

L'estructura d'aquest complex es troba representada a la Figura 71. El Cu(II) es situa al centre de la base d'una piràmide de base quadrada distorsionada ($\tau = 0.21$), formada per dos oxígens de dues molècules de I-hip situades en disposició *trans* [dist. Cu-O(1) i Cu-O(1'): 1.943(3) i 1.931(4) Å] i tres molècules d'aigua que ocupen les altres dues posicions basals i l'apical [dist. Cu-O(6), Cu-O(4) i Cu-O(3): 1.959(4), 1.991(4) i 2.232(4) Å]. Els dos carboxilats es troben en disposició *sin* totalment eclipsats i dirigits cap al costat oposat a l'aigua apical. No obstant això, els anells aromàtics dels dos residus de I-hip es disposen en conformació pràcticament *antiperiplanar*. A aquesta estructura no hi trobem interaccions intramoleculares tipus enllaços d'hidrogen, apilament, etc.

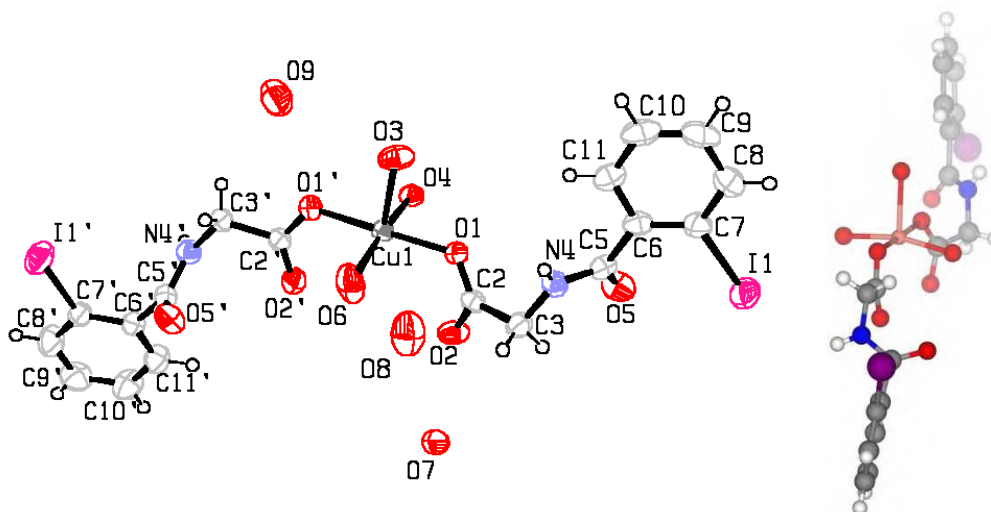


Figura 71. A l'esquerra, representació ORTEP del complex [Cu(I-hip)₂(H₂O)₃]·3H₂O [41a]. A la dreta, representació per tal d'observar la disposició dels carboxilats.

El cristall es forma mitjançant diferents tipus d'enllaços d'hidrogen intermoleculars (entre unitats peptídiques i amb aigües no coordinades) i interaccions hidròfobes entre els anells aromàtics. Així les unitats peptídiques, es reconeixen entre sí mitjançant una successió d'enllaços d'hidrogen (N-H-----O) [distàncies i angles: N(4)-H···O(5'), 2.98 Å i 169°; N(4')-H···O(5), 2.758 Å i 161°], de tal manera que formen (per a un dels lligands de cada complex) una fila al llarg de tot el cristall que es representa a la Figura 72. L'altre lligand I-hip de cada complex no forma la fila corresponent, sinó que en va disposant aquests anells en dues files contigües inacabades. A partir d'aquesta disposició es crea al llarg del cristall una capa de l'amplada de la unitat complexa en el pla *ab*. A més a més, els anells aromàtics, de dos en dos (els que presenten l'àtom metàl·lic i l'altre I-hip en la mateixa direcció), es troben a distància d'interacció per apilament (-----) [distància mitja, 3.6 Å; angle entre plans, 14°]. Apart, també trobem al cristall un enllaç d'hidrogen intermolecular que col·labora en la formació d'aquesta capa, relacionant anells aromàtics de dues files distintes: C(10)-H···O(5) [dist., 3.47 Å; angle, 148°].

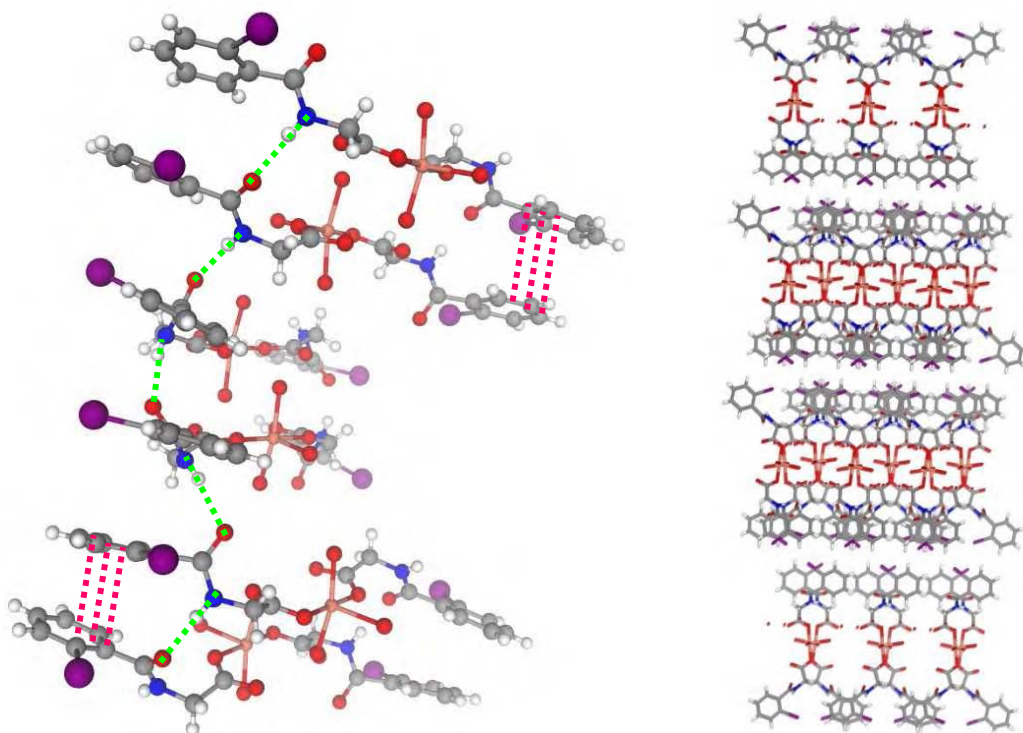


Figura 72. A l'esquerra, reconeixement entre els enllaços peptídics al complex binari de Cu(II) amb I-hip [41a]. A la dreta, visió del cristall segons l'eix *a*, en que es pot observar la disposició de les capes.

Les molècules d'aigua presents a l'estructura generen molts enllaços d'hidrogen intermoleculars amb les unitats complexes i entre elles. Cal dir però, que aquestes interaccions són sempre entre unitats de la mateixa capa, ja que tal i com es pot veure a la Figura 72, totes les molècules d'aigua es troben a l'interior de les capes i generen dos tipus d'interaccions: aigua···aigua i aigua···ligand¹³⁶ [distàncies: O(7)···O(6), 2.75 Å; O(9)···O(8), 2.79 Å; O(8)···O(6), 2.62 Å; O(7)···O(3), 2.81 Å; O(4)···O(3), 2.93 Å; C(11)-H···O(9), 3.60

¹³⁶ En aquest cas no donem els angles de les interaccions amb molècules d'aigua degut a que durant la resolució de l'estructura per raigs X no es van poder localitzar els àtoms d'hidrogen de les molècules d'aigua.

Å i 160°; O(7)⋯O(5'), 2.76 Å; O(8)⋯O(2'), 2.84 Å; O(4)⋯O(2'), 2.68 Å; O(9)⋯O(1'), 2.88 Å; O(7)⋯O(2), 2.74 Å; O(4)⋯O(2), 2.68 Å].

Per altra banda, les capes es situen una sobre l'altra i es mantenen unides, al llarg de la direcció *c*, mitjançant interaccions hidròfobes entre anells aromàtics i interaccions febles entre els àtoms de iode de dues unitats veïnes [dist. I(1)⋯I(1), 3.78 Å, angle C(7)-I(1)⋯I(1), 29.6°], que són clarament menors que les distàncies de van der Waals determinades per Bondi¹³⁷ [dist. Van der Waals I⋯I, 3.96 Å] (Figura 73). Aquesta distància pot ésser considerada com una interacció curta, tal i com ocorre a algunes estructures descrites a la bibliografia.^{138,139,140,141,142}

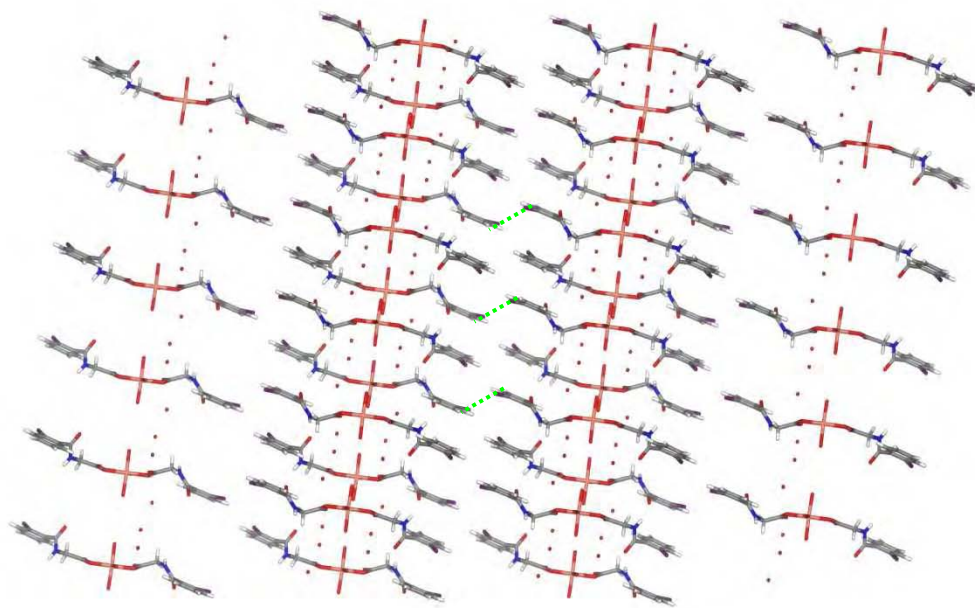


Figura 73. Empaquetament cristal·lí, al llarg de l'eix *b*, del compost [41a] on s'aprecia la disposició dels àtoms de iode que permet l'interacció entre ells (-----) que uneixen les capes que es formen en la direcció *c*.

5.2.1.2. [Zn(I-hip)₂(H₂O)₂]₂·2H₂O [42a]

Aquest compost (Figura 74) presenta una estructura dimèrica on la geometria de coordinació de cada Zn(II) és una bipiràmide trigonal distorsionada, formada per un lligand I-hip monodentat [dist. O(1)-Zn(1): 1.951(9) Å], dues unitats I-hip monodentat pont [dist. O(1')-Zn(1) i Zn(1)-O(1')#1: 1.955(9) i 2.348(9) Å] i dues molècules d'aigua [dist. Zn(1)-O(4) i Zn(1)-O(3): 1.973(10) i 2.011(14) Å] una en posició equatorial i l'altra en disposició apical.

¹³⁷ A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 441.

¹³⁸ Hem d'agrair al Dr. Osamu Yamauchi el seu ajut per tal de localitzar i donar importància a aquestes interaccions: O. Yamauchi, *Carta Personal*, desembre de 2004: "...The distances involving the iodine atoms appear to be very short and suggest weak interactions. The I-I bond is much shorter than the van der Waals distances according to both Bondi and Pauling. The iodine-aromatic ring distance is also short. All these are interesting results...Therefore, I think that such close and versatile contacts should be important for molecular recognition such as in thyroid hormones and supramolecular construction..."

¹³⁹ F. Zhang, Y.-Z. Li, X. Gao, H.-L. Chen, Q.-T. Liu, A. Odani, O. Yamauchi, *Chemistry Letters*, **2004**, 33, 556.

¹⁴⁰ F. Zhang, A. Odani, H. Masuda, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 7148.

¹⁴¹ F. Zhang, T. Yajima, H. Masuda, A. Odani, O. Yamauchi, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 5777.

¹⁴² F. Zhang, T. Yajima, A. Odani, O. Yamauchi, *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 278, 136.

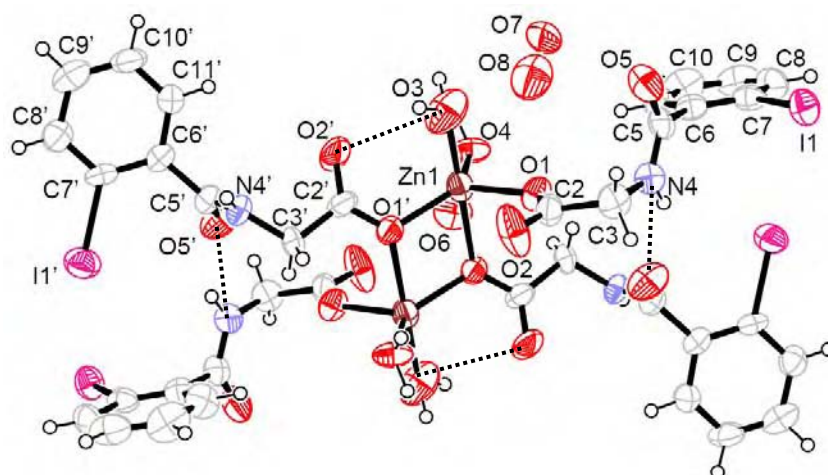


Figura 74. Representació ORTEP del complex $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [42a] on es mostren els enllaços d'hidrogen intramoleculars marcats amb línies de punts.

Per tal d'observar millor l'entorn de coordinació de cada Zn(II), a la Figura 75 s'ha fet una simplificació on es representa la geometria de bipiràmide trigonal, tal i com també ens indica el seu paràmetre d'Addison, que en aquest complex és de $\tau = 0.80$, molt propera a la bipiràmide regular.

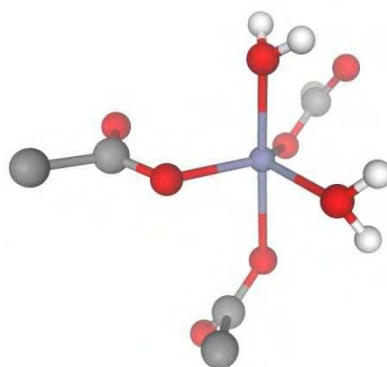


Figura 75. Entorn de coordinació del Zn(II) al complex [42a], on s'aprecia clarament la seva geometria de bipiràmide trigonal.

La unitat complexa s'estabilitza mitjançant enllaços d'hidrogen addicionals, un entre el grup amida de cada *o*-iodohipurat pont amb el grup carboxílic de cada I-hip monodentat [dist. $\text{N}(4) \cdots \text{O}(5')$, 2.82 Å; angle $\text{N}(4)\text{-H} \cdots \text{O}(5')$, 142°] i un altre entre els carboxilats dels I-hip pont i molècules d'aigua coordinades [dist. $\text{O}(3) \cdots \text{O}(2')$, 2.82 Å; angle $\text{O}(3)\text{-H} \cdots \text{O}(2')$, 99°] (Figura 74). Aquestes unitats es junten unes amb altres per a formar files, al llarg de l'eix *b*, mitjançant més unions via enllaços d'hidrogen entre unitats peptídiques ($\text{N-H} \cdots \text{O}$) [dist. $\text{N}(4) \cdots \text{O}(5')$, 2.97 Å; angle $\text{N}(4)\text{-H} \cdots \text{O}(5')$, 142°], i entre grups carboxilats i molècules d'aigua coordinades [$\text{O}(3)\text{-H} \cdots \text{O}(2)$: dist., 3.23 Å; angle, 130°]. Afegir que a aquest complex s'hi troben interaccions intermoleculars febles ($\text{C-I} \cdots \pi$) entre unitats veïnes, que es poden considerar semblants a les interaccions $\text{C-H} \cdots \pi$ [dist. $\text{I}(1) \cdots \text{C}$, 3.56 Å; dist. Van der Waals¹³⁷ $\text{I} \cdots \text{C}$, 3.68 Å].

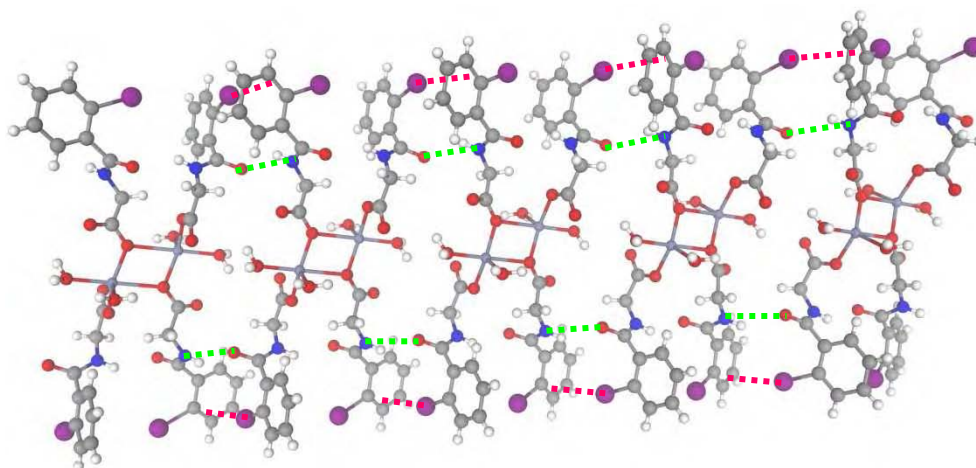


Figura 76. El reconeixement entre unitats peptídiques del complex binari de Zn(II) i I-hip [42] dona lloc a cadenes d'unitats complexes al llarg de l'eix *b*.

Aquestes unitats dimèriques $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_2$ interaccionen per nous enllaços d'hidrogen carboxilat-aigua coordinada $[\text{O}(4)\text{-H}\cdots\text{O}(2)]$: dist., 2.712 Å; angle, 173° i amb molècules d'aigua no coordinades, formant un ordenament helicoidal de tres unitats per volta en la direcció *a*. Les interaccions observades en aquestes dues direccions del cristall formen, igual que al complex anterior, capes en el pla *ab*, que llavors s'apilen en la direcció *c* mitjançant interaccions hidròfobes. A la Figura 77 hi hem representat les visions del cristall segons els eixos *a* i *b*, on es pot observar aquesta disposició de plans superposats.

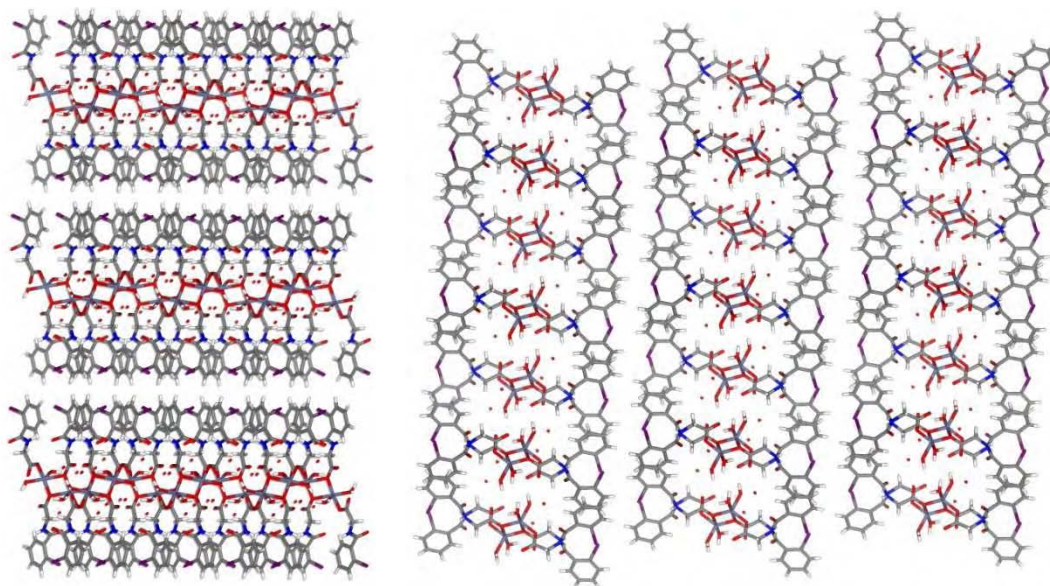


Figura 77. Visions del cristall [42a] al llarg dels eixos *a* (a l'esquerra) i *b* (a la dreta).

Les principals interaccions intermoleculars entre el complex dimèric i les molècules d'aigua que apareixen a l'estructura es troben enumerades a la Taula 1.¹⁴³ Per altra part, no es detecta cap tipus d'apilament ni intra- ni intermolecular.

¹⁴³ En alguns casos no donem els angles de les interaccions amb molècules d'aigua degut a que durant la resolució de l'estructura per raigs X els àtoms d'hidrogen de les molècules d'aigua d'hydratació no van poder ésser localitzats.

Taula 1. Principals interaccions intermoleculars entre el complex dimèric $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [42a] i les molècules d'aigua.

	Distància (Å)	Angle (°)	Distància (Å)	Angle (°)
O(4)-H···O(6)	2.66	168	O(7)···O(5')	3.03
O(3)-H···O(6)	3.27	129	O(7)···O(5)	2.93
O(3)-H···O(8)	3.19	136	O(7)···O(8)	2.31
O(3)-H···O(7)	2.87	97	O(6)···O(2')	2.68
O(8)···O(5)	2.66		O(6)···O(2)	2.72
O(8)···O(3)	2.65		O(6)···O(8)	2.80

5.2.1.3. $[\text{Ag}(\text{I-hip})] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ [37]

Aquest complex, que tenim representat de manera simplificada a la Figura 78, presenta una estructura bàsica en que un àtom de plata s'uneix al grup carboxilat [dist. Ag-O(1): 2.167(9) Å].

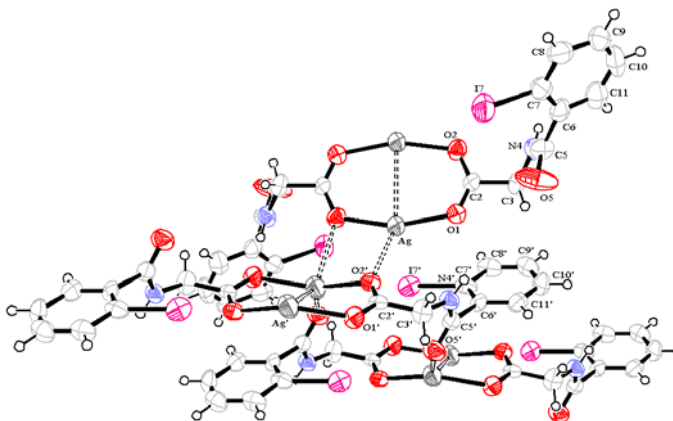


Figura 78. Representació ORTEP del complex $[\text{Ag}(\text{I-hip})] \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ [37].

L'estructura està formada per dos tipus de plata, Ag(1) i Ag(2) que corresponen a Ag i Ag' respectivament a la Figura 78.¹⁴⁴ L'entorn de Ag(1) es pot descriure com una piràmide de base quadrada ($\tau = 0.20$) molt distorsionada (3+2) [tres distàncies d'enllaç curtes Ag-O(carboxilat): Ag(1)-O(1), 2.167(9), Ag(1)-O(2), 2.222(8) i Ag(1)-O(2'), 2.490(8) Å; una distància llarga Ag(1)-Ag(1), 2.96 Å; i una interacció feble Ag(1)-I(7'), 3.15 Å] mentre que Ag(2) presenta un entorn d'octàedre distorsionat (2+4) [distàncies d'enllaç curtes Ag-O(carboxilat): Ag(2)-O(1'), 2.217(9) i Ag(2)-O(2'), 2.253(9), i distàncies llargues Ag(2)-O(2)(carboxilat), 2.69 Å, Ag(2)-O(5')(enllaç peptídic), 2.61 Å i Ag(2)-Ag(2), 3.05 Å. L'esfera de coordinació es completa amb una interacció feble: Ag(2)-I(7'), 3.36 Å].

L'estructura tridimensional és molt complexa, tal i com es pot observar a la Figura 79 (s'han representat els àtoms de plata com a bolles per tal de clarificar més la figura): En ella s'aprecien cadenes formades per anelles de 4 i 8 àtoms, l'unitat bàsica, [estudis bibliogràfics posteriors ens permeten deduir que és una estructura típica entre carboxilats i plata]¹⁴⁵ que es connecten entre elles a través de molècules de I-hip enllaçades als àtoms Ag(2) a través d'els enllaços peptídics. Aquesta superposició de cadenes forma capes bidimensionals.

¹⁴⁴ A les dades cristal·logràfiques empram la nomenclatura Ag per Ag(1) i Ag' per Ag(2).

¹⁴⁵ N. Chikaraishi Kasuga, R. Yamamoto, A. Hara, A. Amano, K. Nomiya, *Inorg. Chim. Acta*, 2006, 359, 4412.

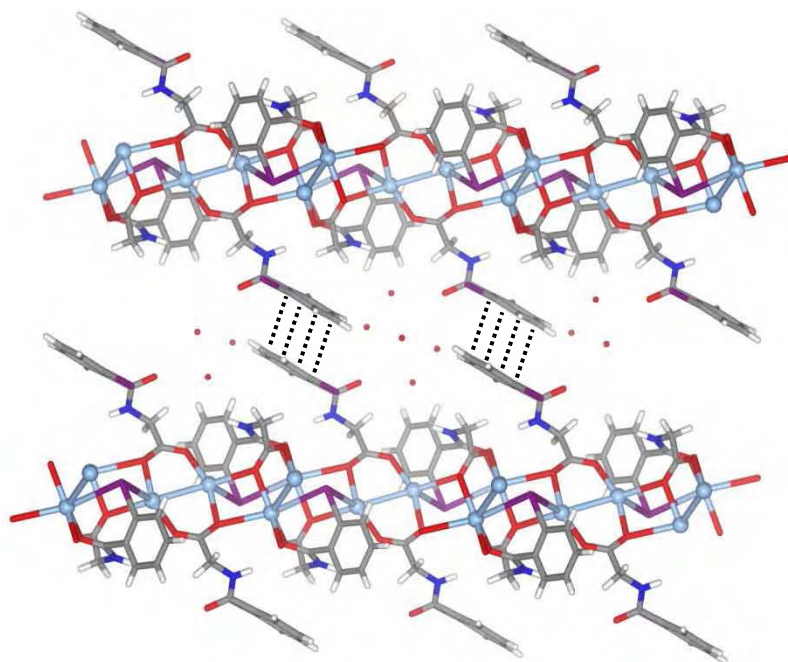


Figura 79. Vista superior de les cadenes amb anelles de 4 i 8 àtoms que presenta el complex [37]. A més es poden observar les interaccions per apilament que uneixen les xarxes entre elles per tal de formar el cristall.

La vista lateral d'aquesta capa (Figura 80) ens mostra la presència de forats amb forma rectangular al llarg del l'eix *c* [7.66 (vertical) i 11.31 Å (horitzontal a la figura)], amb un grup aril del I-hip davant i darrera de cada forat. Aquestes xarxes bidimensionals s'apilen en la direcció *c*, i les diferents capes estan separades per molècules d'aigua com a un compost d'intercalació. A més, les capes interaccionen entre elles per apilament (dist.: 3.38 Å; angle entre plans mitjos: 8°) entre series de dos anells dintre dels canals.

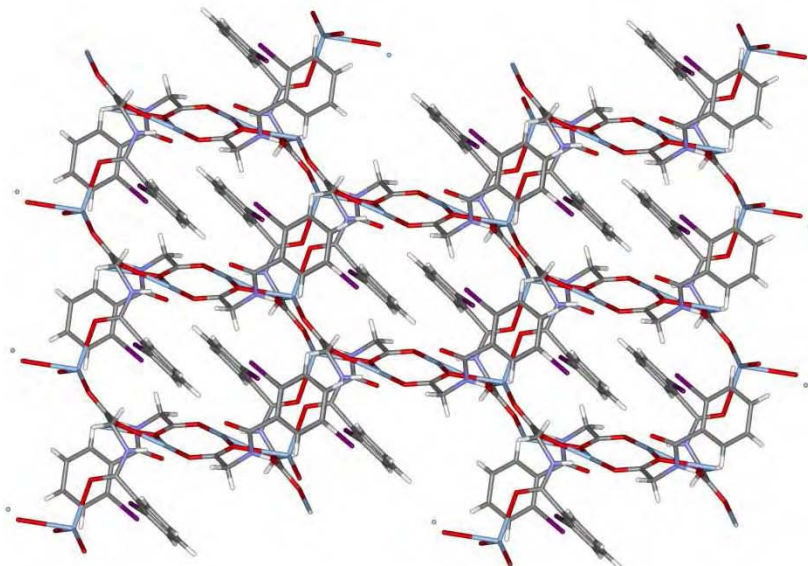


Figura 80. Vista lateral de la cadena, corresponent a la representació del compost [37] vist al llarg de l'eix *c*. Aquí es pot veure com la unió de les cadenes a través dels àtoms Ag(2) genera la capa bidimensional i com, a més, s'hi generen els forats rectangulars.

Les principals interaccions que ajuden a mantenir l'estructura són tipus enllaços d'hidrogen que es produeixen entre unitats peptídiques [N(1)-H...O(1'): dist., 2.873 Å; angle, 160°], tot i que també hi trobem algunes

interaccions amb molècules d'aigua d'hidratació¹⁴⁶ [dist. O(1w)···O(3), 2.882 Å; dist. O(2w)···O(3), 2.729 Å; dist. O(2w)···O(3w), 2.938 Å; dist. O(3w)···O(4w), 1.975 Å; dist. O(4w)···O(1w), 2.777 Å; dist. O(1w)···O(2w), 2.620 Å].

També són significatives les interaccions C_{arom}-H···π [distància C(9')···C(8), 3.681 Å; angle C(9')-H···C(8), 153°], C_{arom}-H···O [distància i angle: C(7)-H···O(3w), 3.474 Å i 142°; C(8)-H···O(1w), 3.461 Å i 155°], C-I···O [I(7')···O(pèptid) de 3.47 Å; dist. Van der Waals,¹³⁷ 3.50 Å] i C-I···H [I(7)···H de 3.10 i 3.08 Å; dist. Van der Waals,¹³⁷ 3.18 Å], aquestes darreres ja detectades als complexos binaris anteriors de I-hip amb Cu i Zn.

5.2.1.4. [Ag(pyr-gly)]·0.5H₂O [38]

Per tal de comparar l'efecte de l'anell a l'estructura tridimensional, es va preparar un complex binari de plata amb un lligand, la N-(2-pirimidil)-glicina (**pyr-gly**),¹¹⁴ que presenta una distància adequada per a una quelació similar a la de l'àcid *o*-iodohipúric. S'ha seguit el mateix procediment experimental per a la preparació del corresponent complex [Ag(pyr-gly)]·0.5H₂O [38] i hem aconseguit cristal·litzar i resoldre la seva estructura.

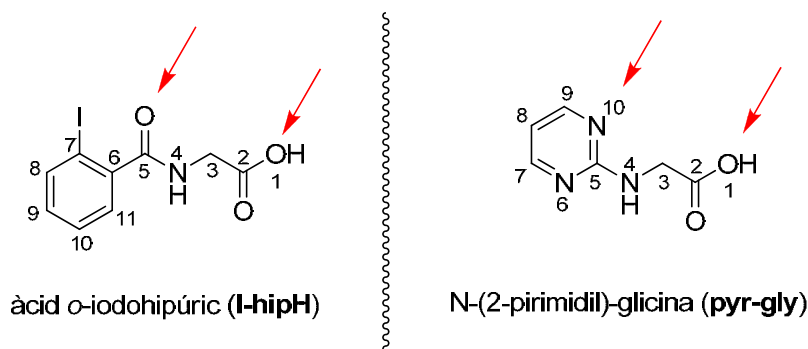


Figura 81. Esquema comparatiu entre l'àcid *o*-iodohipúric i la N-(2-pirimidil)-glicina, en que s'han indicat amb fletxes vermelles els àtoms equivalents per a la quelació amb l'ió metàl·lic.

A aquest complex (Figura 82), l'ió metàl·lic presenta una geometria de coordinació tetragonal molt distorsionada (3+1), propera a una piràmide trigonal, trobant-se enllaçat a dos oxígens de dos grups carboxilat [Ag-O(8), 2.31(4) i 2.34(5) Å] i un nitrogen d'una pyr-gly [Ag-N(3), 2.19(5) Å]. L'esfera de coordinació es completa amb un enllaç llarg Ag-Ag [Ag-Ag, 3.099(11)] que es troba al límit entre un vertader enllaç i una interacció feble.

¹⁴⁶ En alguns casos no donem els angles de les interaccions amb molècules d'aigua degut a que durant la resolució de l'estructura per raigs X els àtoms d'hidrogen de les molècules d'aigua d'hidratació no van poder ésser localitzats.

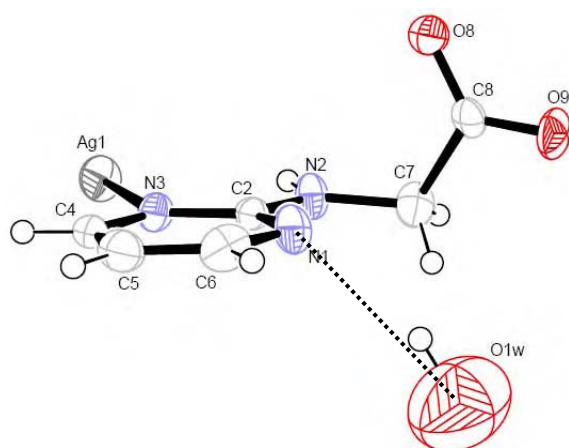


Figura 82. Representació ORTEP de la unitat asimètrica del complex $[Ag(pyr-gly)] \cdot 0.5H_2O$ [38]. Amb línia de punts es mostra l'enllaç d'hidrogen entre el lligand i l'aigua. També es pot veure l'angle quasi recte que presenta el lligand, entre l'anell aromàtic i el carboxilat.

És interessant constatar el fort canvi conformacional que experimenta el lligand, passant d'una estructura perfectament planar, que hem representat a la Figura 83, a una disposició quasi ortogonal [angle dièdre entre els fragments pirimidina i $-CH_2-COO-$, 80.4°] al formar el complex, com ja s'ha descrit anteriorment.

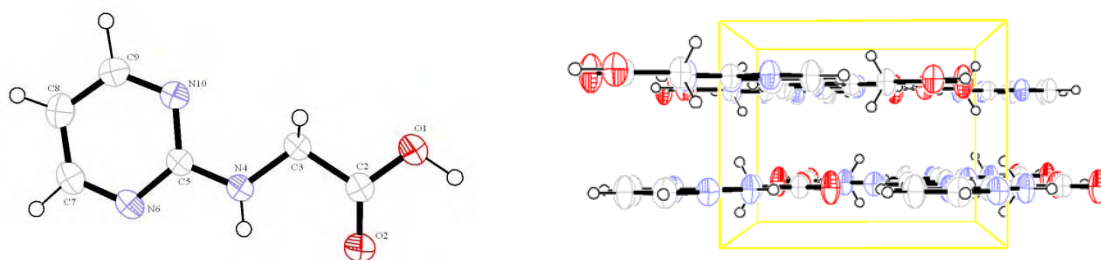


Figura 83. Representació ORTEP del lligand N-pirimidilglicina (a l'esquerra) i visió del seu empaquetament a la cel·la (a la dreta) on es pot observar la seva perfecta planalitat. Aquesta disposició canvia completament quan es forma el complex metàl·lic de Ag(I).

A la Figura 84 hi hem representat una simplificació de l'entorn de coordinació de l'àtom metàl·lic on podem observar la forta distorsió a l'entorn de coordinació, la qual ens ve indicada pels angles d'enllaç observats, que varien entre 82° [O-Ag-O] i aproximadament 140° [O-Ag-N] al pla basal, i entre 63° i 98° amb l'enllaç Ag-Ag apical.

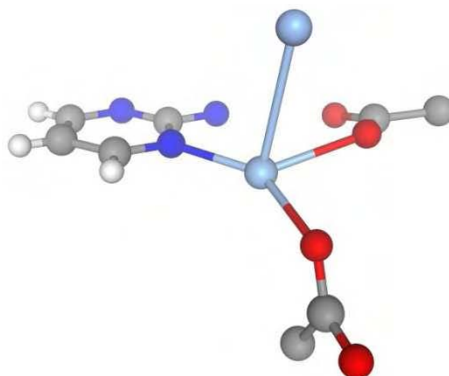


Figura 84. Entorn de coordinació simplificat dels àtoms de Ag(I) al complex amb N-pirimidilglicina [38].

Per tal de mantenir l'estructura tridimensional (Figura 85) hi entra en joc un enllaç d'hidrogen entre un grup carboxilat i un grup amino d'una altra unitat (-----) [dist. N(2)⋯O(9), 2.837 Å; angle N(2)-H⋯O(9), 151°].

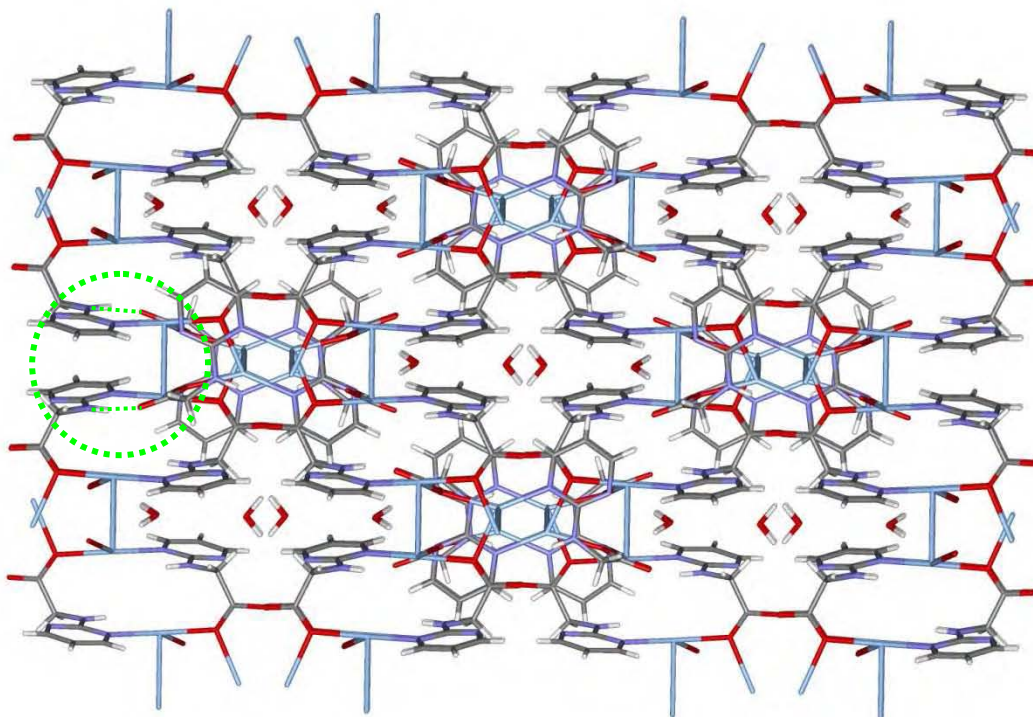


Figura 85. Visió de l'estructura 3D del complex [38] al llarg de l'eix *a* (l'empaquetament al llarg de l'eix *b* presenta la mateixa disposició). En color verd (-----) hem marcat alguns dels enllaços d'hidrogen N-H⋯O que ajuden a mantenir la tridimensionalitat.

Aquesta estructura ens mostra dos tipus diferents de forats connectats entre ells:

- i. forats rectangulars, formats per dues molècules de pyr-gly i dos àtoms de plata [C(8)-C(8'), 8.31; O(8)-C(7'), 6.92; Ag-N(3'), 3.74; Ag-N(2'), 2.91; i O(8)-C(7), 2.39 Å]. Al llarg de l'estructura s'observa que a l'interior d'aquests forats no hi ha cap molècula d'aigua. A la Figura 86 hi hem representat un dels forats rectangulars formats per dues unitats [Ag(pyr-gly)].

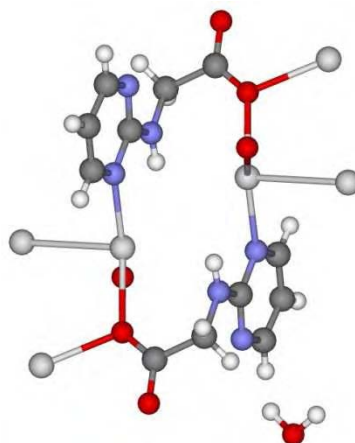


Figura 86. Representació dels forats rectangulars presents a l'estructura del complex [Ag(pyr-gly)]·0.5H₂O [38].

- ii. grans forats amb forma de creu (Figura 87) formats a partir de quatre forats coplanaris del primer tipus, on es situen les molècules d'aigua presents a l'estructura cristal·lina, interaccionant amb dos nitrògens no coordinats dels anells de pirimidina via enllaç d'hidrogen (-----) [dist. N(1)···O(1w), 3.175 Å; angle N(1)···H-O(1w), 158°] formant un pont entre dues molècules de pyr-gly.

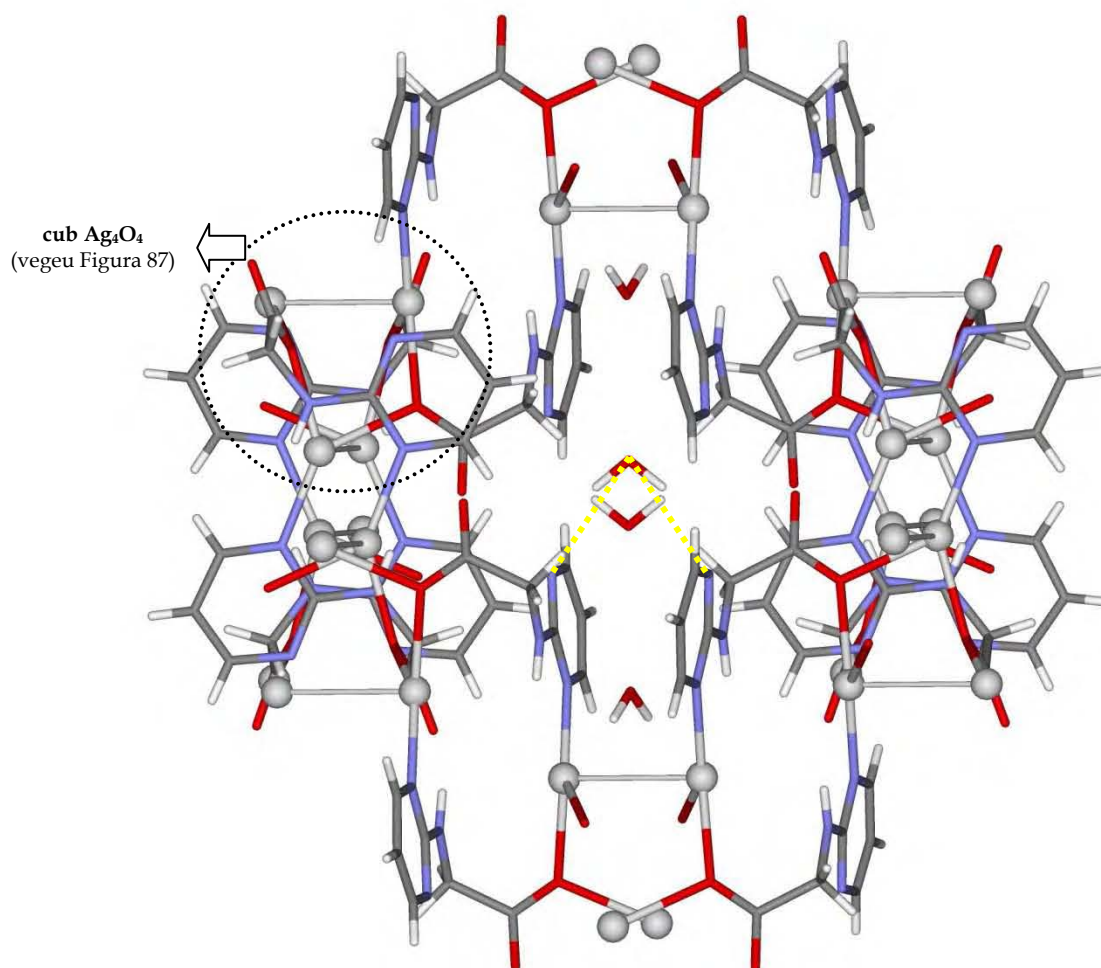


Figura 87. Forats en forma de creu presents a l'estructura del complex [38], on hi hem marcat els cubs Ag_4O_4 que uneixen les capes. A l'interior del forat podem veure-hi la disposició de les molècules d'aigua (hem marcat en color groc (-----) els enllaços d'hidrogen que presenta una de les molècules d'aigua).

Un esquema d'aquests forats per tal de comprendre la seva estructura i grandària es mostra a la Figura 88. També a aquesta figura hi trobem una ampliació dels clústers Ag_4O_4 que són els qui uneixen les diferents capes que formen l'estructura cristal·lina.

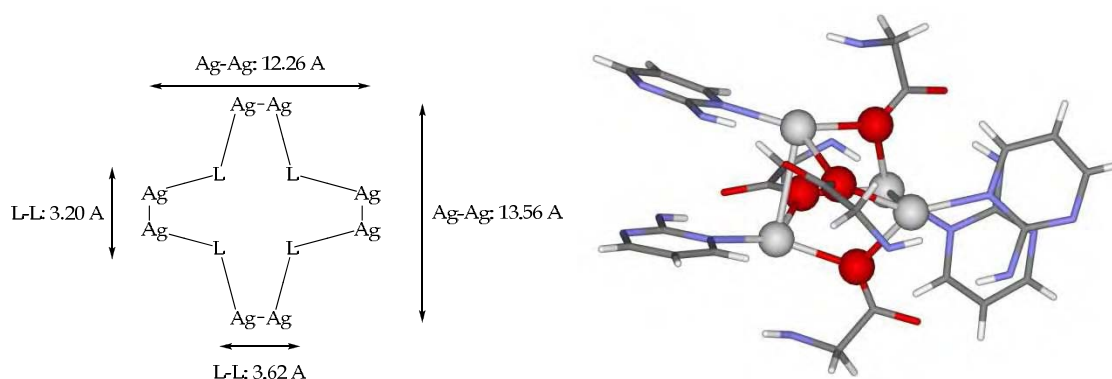


Figura 88. A l'esquerra, esquema dels forats en forma de creu amb la mesura dels forats (Ag hi representa un àtom de plata ; L hi representa la molècula de N-pirimidilglicina). A la dreta, ampliació del clúster Ag₄O₄ en forma de cubs molt distorsionats que són els punts d'unió entre les diferents capes de que està formada l'estructura.

Una comparació important entre els dos complexos de plata és la capacitat que presenten per a formar els distints tipus de estructures tridimensionals. Així, amb l'àcid *o*-iodohipúric es generen estructures bidimensionals mentre que amb la pirimidilglicina, s'obtenen sistemes tridimensionals. Una possible explicació d'aquesta diferència de comportament, encara que els àtoms adients per a la quelació estan teòricament a la mateixa distància, seria la total conjugació del sistema pirimidina-NH, mentre que a l'àcid *o*-iodohipúric la presència del sistema iodo-aril obliga a la no existència de conjugació entre el grup aril i l'enllaç amida present.

5.2.2. Dades espectroscòpiques

Als espectres d'infraroig es pot observar que, contràriament al que passa amb els complexos d'àcid hipúric, els derivats d'I-hipH no presenten conjugació entre l'anell aromàtic i el grup carboxamida com es pot deduir del valor més elevat de la $\nu(\text{C}=\text{O})$ [1650 (I-hipH) vs. 1600 (hipH) cm^{-1}]. Això està d'acord també amb l'observat als estudis de difracció de raigs X. A més, l'espectre IR de tots els complexos indica que la coordinació monodentada del carboxilat està present a l'*orto*-iodohipurat {variació $\Delta[\nu_s(\text{COO}^-) - \nu_a(\text{COO}^-)]$ entre 100 i 140 cm^{-1} {variació $\Delta[\nu_s(\text{COO}^-) - \nu_a(\text{COO}^-)]$ és d'uns 180 cm^{-1} a l'àcid hipúric}; absència de la banda $\nu(\text{COOH})$ a 1734 cm^{-1} . La presència d'una banda $\nu(\text{N-H})$ entre 3266 i 3311 cm^{-1} mostra clarament que el grup amida no participa a la coordinació a l'ió metàl·lic. Aquestes dades coincideixen també amb l'observat a alguns complexos binaris amb àcid hipúric²⁰ pel que fa a la coordinació monodentada del carboxilat.

Els espectres han estat assignats per comparació amb l'àcid hipúric^{20,147,148,149} i d'acord amb la bibliografia s'ha assignat una banda al voltant de 500 cm^{-1} a la vibració $\nu(\text{C-I})$.¹⁴⁹ A la Figura 89 s'ha representat l'espectre IR del complex binari de Zn(II) [42] per poder veure gràficament les bandes assignades.

¹⁴⁷ W. Bryska i M. Hakim, *Pol. J. Chem.*, **1992**, 66, 413.

¹⁴⁸ G. Kumar i M. Srivastava, *Rev. Chim. Miner.*, **1979**, 16, 14.

¹⁴⁹ K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4a edició, Wiley, New York, **1986**.

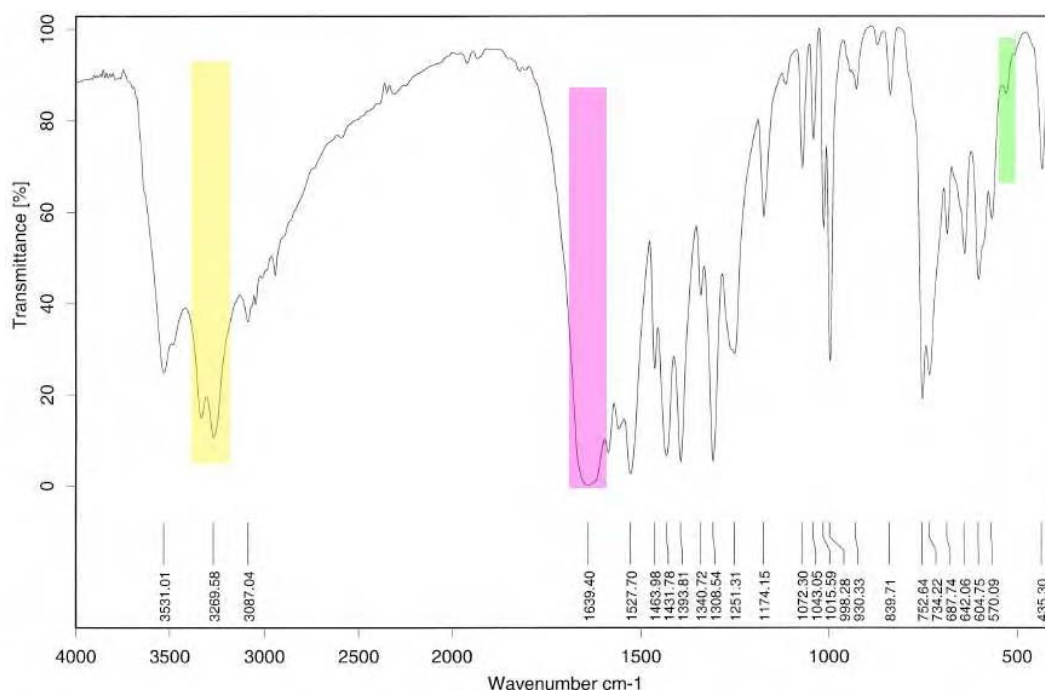


Figura 89. Espectre d'infraroig del compost $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [42]. S'ha marcat en verd la vibració $\nu(\text{C-I})$, en rosa la banda $\nu(\text{C=O})$ i en groc la $\nu(\text{N-H})$.

No obstant això, els espectres són bastant complicats d'assignar, la qual cosa genera indefinicions en molts casos. Així, als espectres dels complexos de $\text{Ag}(\text{I})$ [37] i de $\text{Zn}(\text{II})$ [42] que presenten carboxilats pont a la seva estructura no s'observen gaires diferències comparant-los amb els altres binaris.

5.3. Complexos ternaris amb ACV

L'estudi es va desenvolupar mitjançant un mètode de preparació similar a l'utilitzat a la secció anterior i que es representa a la Figura 90.

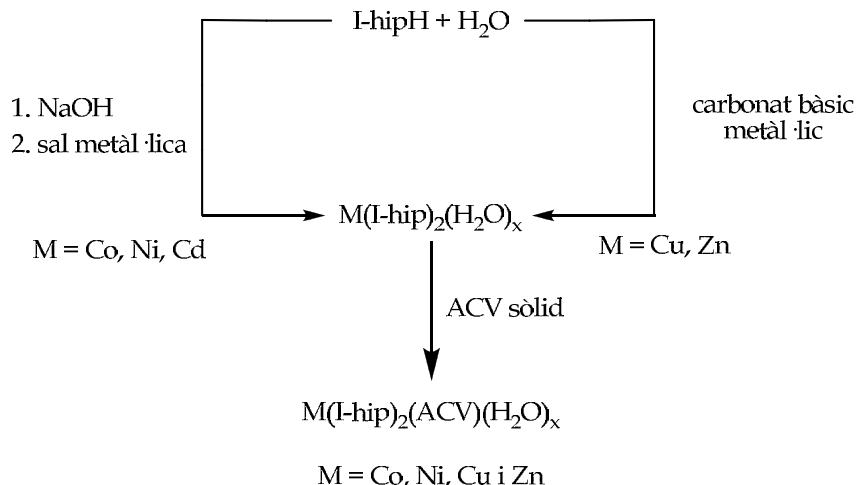


Figura 90. Esquema de preparació dels diferents complexos metàl·lics ternaris amb àcid *o*-iodohipúric i aciclovir.

Aquest procediment ens ha permès sintetitzar els quatre complexos corresponents als metalls Co , Ni , Cu i Zn , dels quals s'ha resolta l'estructura per difracció de raigs X de dos d'ells: $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [44] i

[Co(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃] [39]. Per altra banda, la gran semblança existent als diagrames de pols de les mostres policristal·lines corresponents als complexos [M(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃] on M és Co(II) [39], Ni(II) [40] i Zn(II) [44], que presenten patrons de difracció de raigs X de pols molt parescuts¹⁵⁰ (Figura 91), ens permet suggerir una estructura complexa equivalent per al complex de níquel.

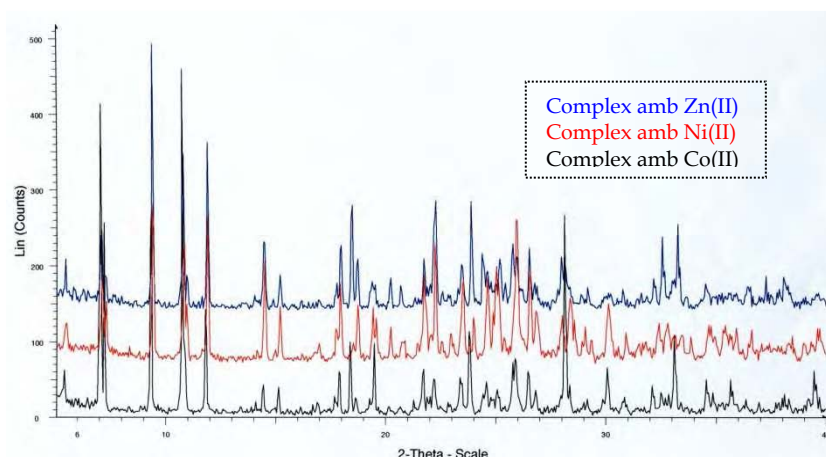


Figura 91. Comparació dels diagrames de difracció de raigs X de pols d'aquests tres complexos [M(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃].

5.3.1. Estructures cristal·logràfiques

Una confirmació de la seva isoestructuralitat prové de les dades de difracció de raigs X de monocristall, ja que ambdues estructures, corresponents a Co(II) [39] i Zn(II) [44] (Figura 92 i Figura 93 respectivament), confirmen la suposició anterior. Així, el metall està situat en un entorn aproximadament octaèdric, unit als àtoms O(1) i O(1') dels dos respectius carboxilats dels fragments I-hip [dist. O-M: 2.110(2) i 2.108(2) Å per Co(II); 2.116(2) i 2.122(2) Å per Zn(II)], al N(7'') de l'aciclovir [dist. N(7)-M: 2.171(2) Å per Co(II); 2.171(3) Å per Zn(II)] i a tres molècules d'aigua [dist. O(aigua)-M: 2.042(3), 2.080(3) i 2.147(2) Å per Co(II); 2.055(2), 2.081(2) i 2.154(2) Å per Zn(II)]. S'hi detecten lleugeres distorsions de l'entorn octaèdric tal i com ens mostren alguns dels angles de l'entorn de coordinació, que varien entre 82.96(10)^o [O(1)-Co-O(4)] i 97.66(11)^o [N(7'')-Co-O(4)] per Co(II) o entre 83.03(10)^o [O(1)-Zn-O(4)] i 98.39(11)^o [N(7'')-Zn-O(4)] per Zn(II).

¹⁵⁰ Les petits diferències podrien esser degudes a petites contaminacions, a més de a la lleugera variació en el radi dels diferents àtoms metàl·lics.

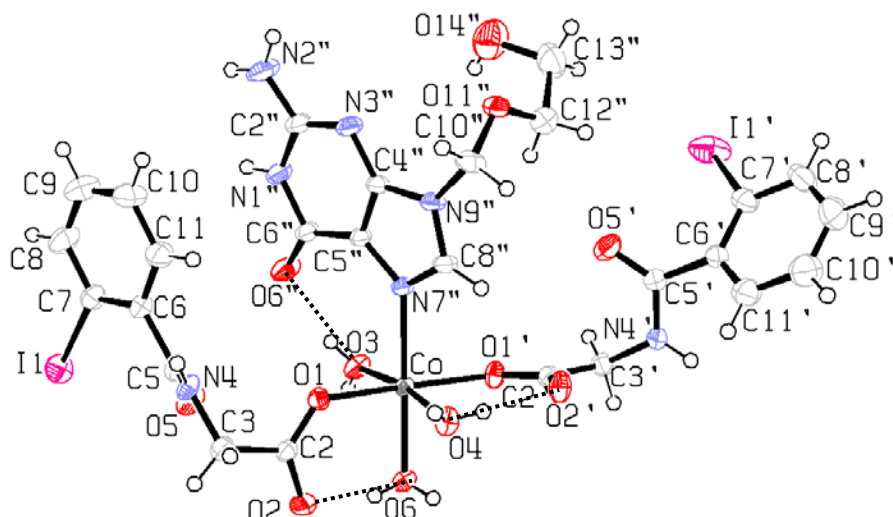


Figura 92. Representació ORTEP del complex $[\text{Co}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [39] amb els enllaços d'hidrogen intramoleculars representats per línies de punts.

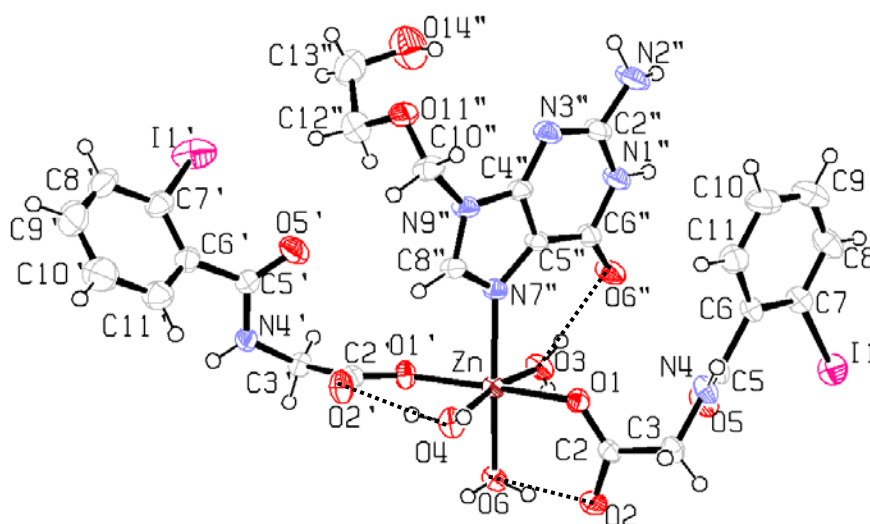
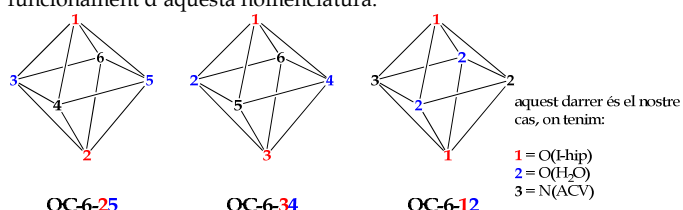


Figura 93. Representació ORTEP del complex $[\text{Zn}(\text{I-hip})_2(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3]$ [44] amb els enllaços d'hidrogen intramoleculars representats per línies de punts.

Aquests complexos ternaris es poden descriure per un descriptor estereoquímic OC-6-12.¹⁵¹ Pel que fa a l'estructura del cristall, es basa en un dímer format per dues unitats enantiomèriques relacionades per un centre d'inversió (a la Figura 92 i a la Figura 93 s'hi representen els dos "enantiòmers",

¹⁵¹ OC-6-12: A aquest descriptor estereoquímic, les sigles OC-6 ens indiquen que l'entorn del metall presenta una geometria de coordinació octaèdrica. A més, els números 1 i 2 ens indiquen la disposició dels diferents lligands: Una vegada determinats els ordres de preferència de cada un dels àtoms que es coordinen al metall (en funció dels nombres atòmics de cada àtom (sistema IUPAC)), els números ens diuen que enfrontat al primer àtom se l'hi oposa un altre àtom 1 i que al segon àtom se l'hi oposa un altre àtom 2. A continuació hi ha alguns exemples per tal de comprendre el funcionament d'aquesta nomenclatura:



un per a cada metall, i a la Figura 94 hi ha representats els dos enantiòmers per al complex de Zn(II) amb la interacció per apilament que els diferencia).^{152,153}

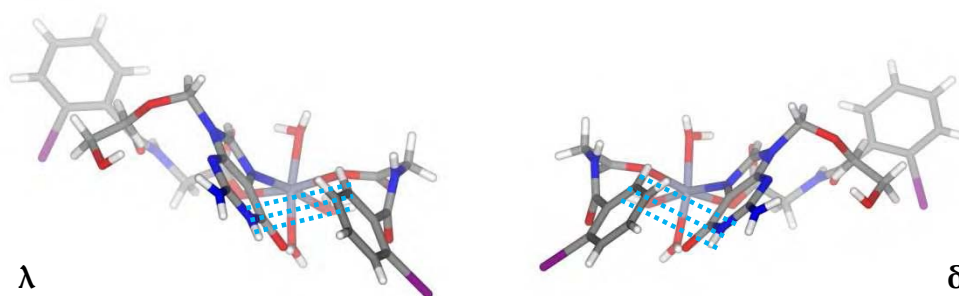


Figura 94. Representació dels dos enantiòmers presents al cristall del complex de Zn(II) amb la interacció per apilament indicada amb línies discontinües (-----).

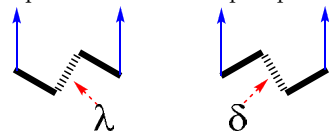
A la unitat complexa hi trobem les següents interaccions intramoleculares ja indicades en les figures anteriors:

- i. un enllaç d'hidrogen adicional entre una aigua coordinada i el grup carboxamida del residu de guanina [distància O(aigua)···O(guanina) i angle O(aigua)-H···O(guanina): 2.67 Å i 166° per Co(II); 2.67 Å i 172° per Zn(II)].
- ii. dos enllaços d'hidrogen entre aigües coordinades i els grups carboxílics dels fragments I-hip [dist. O(aigua)···O(I-hip) i angle O(aigua)-H···O(I-hip): 2.64 i 2.58 Å i 165 i 162° per Co(II); 2.63 i 2.59 Å i 169 i 166° per Zn(II)].
- iii. una interacció d'apilament (*stacking*) entre l'anell de purina i un anell aromàtic d'un dels I-hip [dist. aproximada: 3.5 Å; angle entre plans: 1°].

Pel que fa a la formació del cristall cal dir, en primer lloc, que els parells d'enantiòmers es reconeixen entre ells mitjançant enllaços d'hidrogen (vegeu Figura 95 i Taula 2) on estan implicats els dos I-hip i una molècula d'aigua. A més, les diferents unitats s'acoblen per interaccions intermoleculares, tipus enllaç d'hidrogen, entre les guanines, a través d'un tàndem N(2)-H2···N(3) (vegeu Figura 95 i Taula 2).

¹⁵² A. von Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*, Wiley, Chichester, UK, 1996.

¹⁵³ La isomeria a que ens referim té a veure amb la disposició dels lligands ACV i I-hip que es reconeixen per apilament. Si considerem aquests dos lligands com un quelat, degut a aquesta interacció existent, l'unió es pot situar de dues maneres. Segons la disposició a que ens referim: les línies negres gruixudes representen els dos lligands (els anells aromàtics); la línia de ratlles representa la interacció per apilament; i les fletxes blaves representen la coordinació amb l'ió metàl·lic. Observant la disposició d'aquesta unitat amb el pla que formen el metall i els dos àtoms que s'hi coordinen com a referència, es poden donar les dues situacions representades a la figura, que són les que ens trobem al nostre complex. També a la figura, la fletxa discontinüa vermella representa la regla mnemotècnica per a nomenar els dos enantiòmers, consistent en allargar la cua de les lletres gregues delta i lambda minúscules fins a l'enllaç central (en aquest cas la interacció per apilament) i mirar quina de les dues lletres creua aquest enllaç.



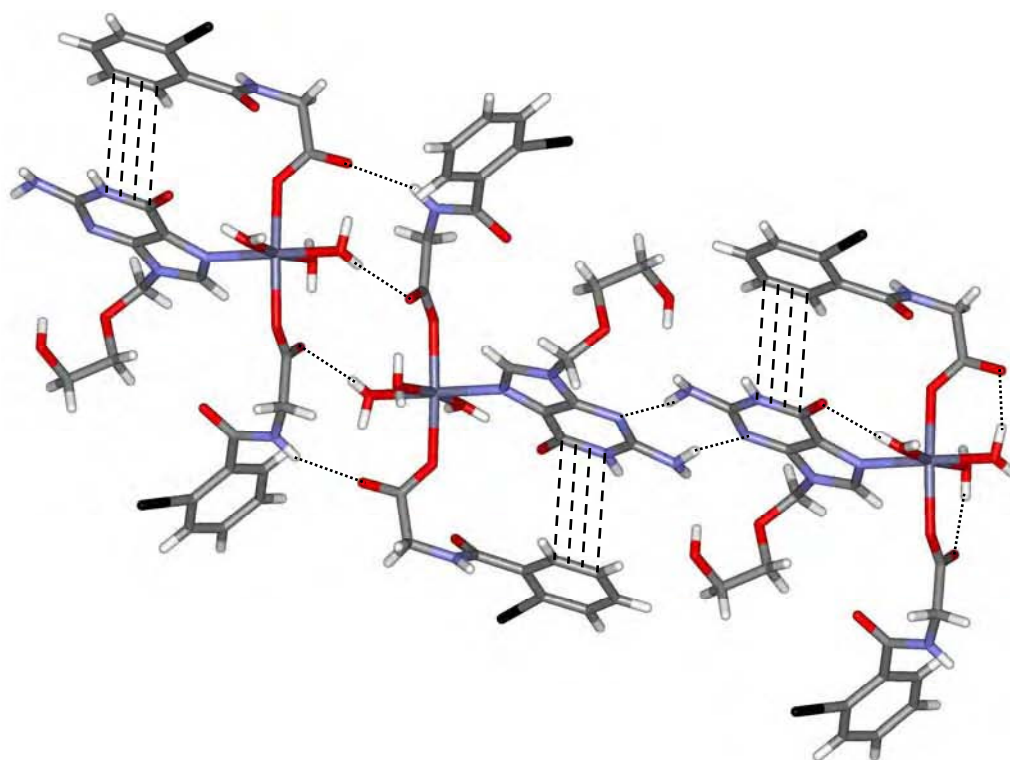


Figura 95. Visió del complex ternari de Zn(II) [44] segons l'eix *c*, on hem marcat les interaccions intra- i intermoleculars presents.

Taula 2. Enllaços d'hidrogen presents a l'estructura del complex $[Zn(I-hip)_2(ACV)(H_2O)_3]$ [44].

	Distància (Å)	Angle (°)		Distància (Å)	Angle (°)	
<i>Interaccions intramoleculars</i> (Figura 95)						
C=O _{I-hip} ···H-OH	2.59	169		C=O _{ACV} ···H-OH	2.67	172
C=O _{I-hip} ···H-OH	2.63	166				
<i>Reconeixement al parell d'enantiòmers</i> (Figura 95)						
N(3) _{ACV} ···H-N(2) _{HACV}	2.98	173		H-N(2) _{HACV} ···N(3) _{ACV}	2.98	170
<i>Reconeixement entre parells d'enantiòmers</i> (Figura 95)						
N-H _{I-hip} ···O=C _{I-hip}	3.01	159		C=O _{I-hip} ···H-N _{I-hip}	3.01	165
C=O _{I-hip} ···H-OH	2.70	173			HO-H···O=C _{I-hip}	2.70
<i>Interaccions al llarg de l'eix a</i> (Figura 96)						
HO-H···OH ₂	2.81	156		N-H _{I-hip} ···O=CNH _{I-hip}	2.88	152
C=O _{I-hip} ···H-OH	2.77	170				
<i>Interaccions diagonals</i> (Figura 96)						
HO _{ACV} ···H-N(2) _{HACV}	2.95	157		HN(2)-H _{ACV} ···OH _{ACV}	2.95	149
HO _{ACV} ···H-N(1) _{ACV}	2.93	158			N(1)-H _{ACV} ···OH _{ACV}	2.93

Tant en la direcció *a* del cristall com diagonalment en el pla *ac* ens trobem també que aquests dímers es reconeixen mitjançant més enllaços d'hidrogen (vegeu Figura 96 i Taula 2) per tal de formar capes completes al llarg del cristall.

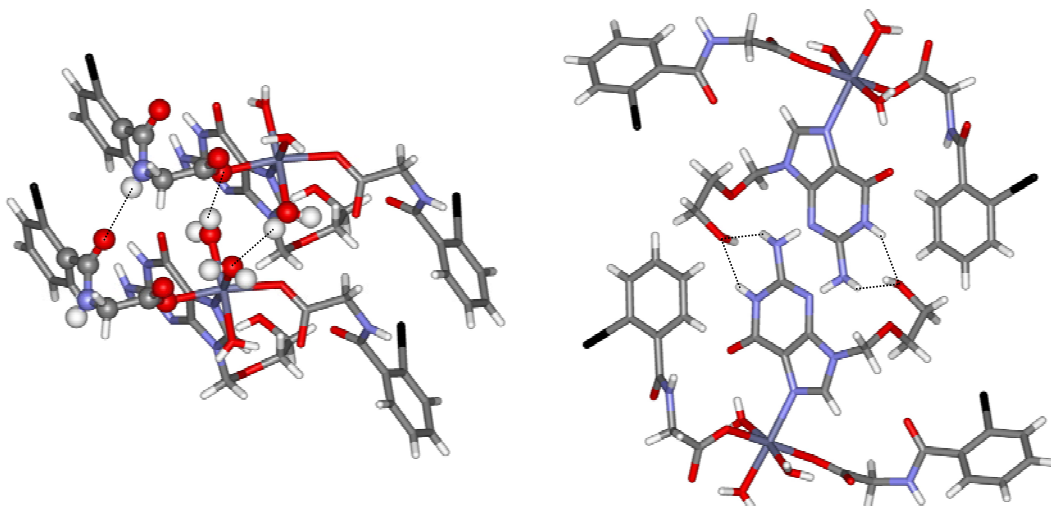


Figura 96. A l'esquerra, Distints patrons de reconeixement per enllaç d'hidrogen a l'empaquetament cristal·lí del complex [44] segons l'eix *a* (a l'esquerra). A la dreta, reconeixement ACV...ACV mitjançant dues posicions de l'anell de guanina i el grup OH de la cadena lateral (segons el pla diagonal *ac*).

Podem apreciar, també, interaccions entre els àtoms de iode i el seu entorn que promouen la unió de les capes de complex en la direcció *b* del cristall: dues interaccions dobles iode-iode [dist. I...I, 3.80 i 3.78 Å; angle I...I-C(7), 17.8 i 18.9°] i una interacció I...H [dist. I...H(8), 3.15 Å] totes menors que les distàncies de Van der Waals¹³⁷ [dist. Van der Waals I...I i I...H, 3.96 i 3.18 Å]. Per deixar una imatge clara d'aquestes interaccions, també les hem representades, per al complex ternari de Zn(II), a la Figura 97.

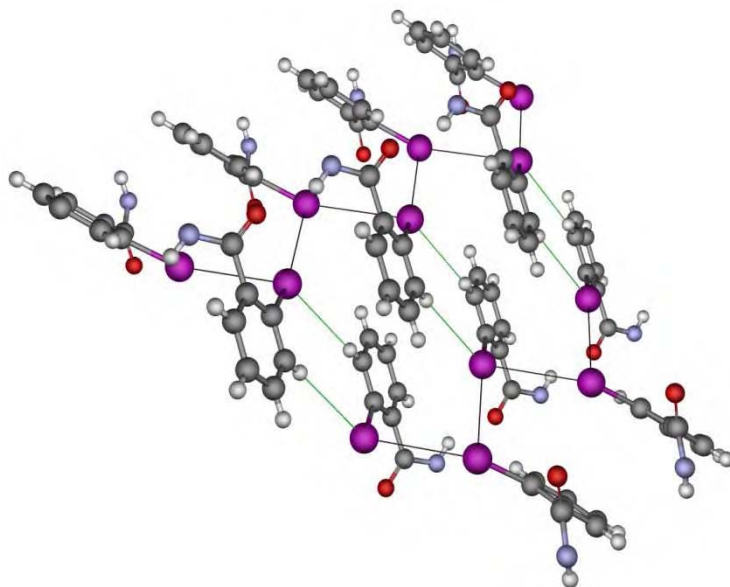


Figura 97. Imatge de la xarxa d'interaccions que presenten els àtoms de iode al cristall [44]. Hem indicat en verd els tàndems I...H-C i en negre les interaccions I...I.

5.3.2. Dades espectroscòpiques

Les dades d'infraroig dels composts ternaris mostren les bandes corresponents a la suma dels modes de vibració dels complexos binaris i l'aciclovir. Els espectres presenten un gran nombre de bandes d'intensitat

mitjana a les freqüències dels dos lligands, superposades (vegeu Figura 98), una característica que és típica dels complexos ternaris.

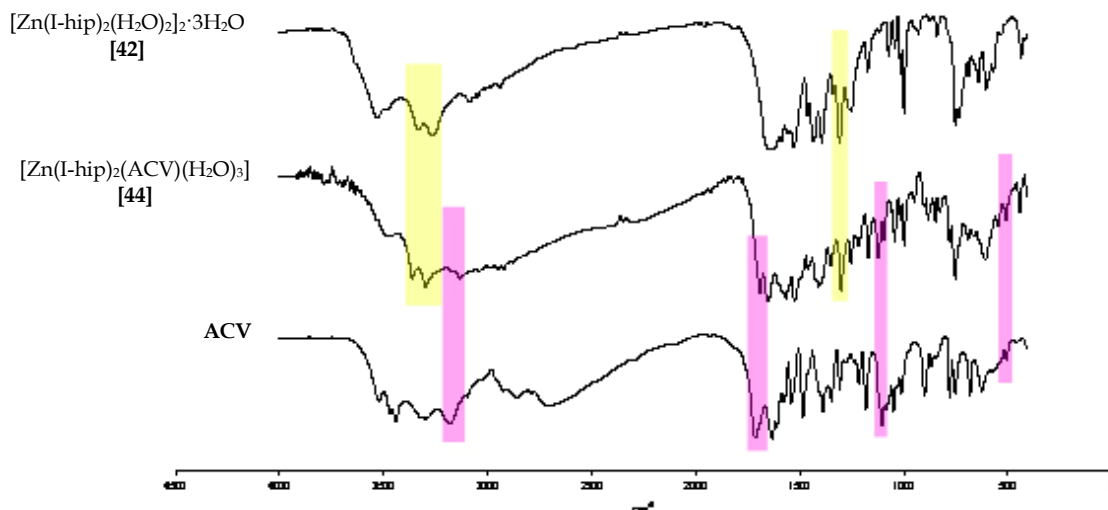


Figura 98. Representació dels espectres IR dels complexos binari [42] i ternari [44] de Zn(II) i de l'ACV (en rosa es marquen les vibracions provinents de l'aciclovir i en groc les corresponents al binari de I-hip)

Així i tot, és possible assignar temptativament bandes que pertanyen clarament a un dels dos lligands (Taula 3). La disminució de la freqüència de la banda a 1715 cm^{-1} a l'aciclovir lliure està d'acord amb la formació d'interaccions per enllaç d'hidrogen que involucren el l'àtom d'oxigen O(6) del carbonil. Pel que fa a la banda a 3182 cm^{-1} a l'aciclovir lliure, la disminució de la freqüència a la que apareix podria estar d'acord amb la formació d'interaccions en que hi intervenen el grup NH_2 i el nitrogen N(1). Per altra part, la banda a $1410\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ assignada al grup COOH del I-hipH (1557 cm^{-1} al I-hipH lliure) presenta una disminució a la seva freqüència deguda a la desprotonació del grup àcid i la formació del complex via carboxilat.

Taula 3. Principals bandes de l'espectre IR dels complexos i comparació amb els lligands lliures.

	Complexos (cm^{-1})	ACV lliure (cm^{-1})	Complexos (cm^{-1})	I-hipH lliure (cm^{-1})
v(anell)	509-511	506	$\nu_s(\text{COOH})$	1410-1430
$\delta[\text{C}(8)\text{-H}] + \nu[\text{C}(8)\text{-N}(7)]$	1217	1217	$\nu(\text{N-H})$	3268-3366
$\nu[\text{C}(6)\text{-O}(6)] + \nu[\text{C}(6)\text{-C}(5)]$	1691-1692	1715		1557
$\nu(\text{N-H})$	3136-3146	3182		3343

5.4. Complexos ternaris de coure amb phen i bpy

La gènesi de precursors de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, catió de marcades propietats antitumorals,⁴⁴ ha estat un dels objectius de la present Memòria. És conegut que certs complexos ternaris de Cu(II) es transformen en dissolució, per acció d'agents redox o a partir de la pròpia naturalesa del complex, en aquesta espècie. L'interès d'aquest estudi es basa en conèixer: i) la capacitat de formació de complexos ternaris $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen o bpy})_2]^+$; ii) la influència del residu hipurat en la facilitat per a generar el catió $[\text{Cu}(\text{phen o bpy})_2]^+$ i, per tant, de la seva activitat biològica.

El mètode de preparació és similar al descrit per l'aciclovir (Figura 99).

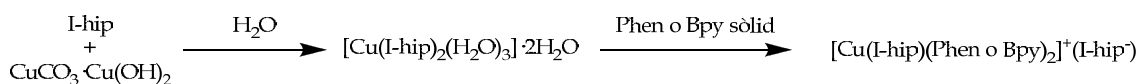


Figura 99. Esquema de preparació dels diferents complexos metàl·lics ternaris de Cu(II) amb àcid *o*-iodohipúric i 1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridil.

Inicialment, s'han intentat obtenir els complexos ternaris de benzoilglicina (àcid hipúric) i *o*-iodobenzoilglicina (àcid *o*-iodohipúric) per tal d'avaluar com influeix el iode en la facilitat de la síntesi del complex ternari amb phen i bpy i en la seva activitat biològica (nucleasa). S'han emprat l'àcid hipúric¹⁵⁴ i l'àcid *o*-iodohipúric.¹⁵⁵ Ambdós productes són comercials però, degut a que a una segona fase s'intentarien obtenir els corresponents benzoil i *o*-iodobenzoil derivats de glicilglicina, se n'ha optimitzat un mètode de síntesi (Figura 100).¹⁵⁶

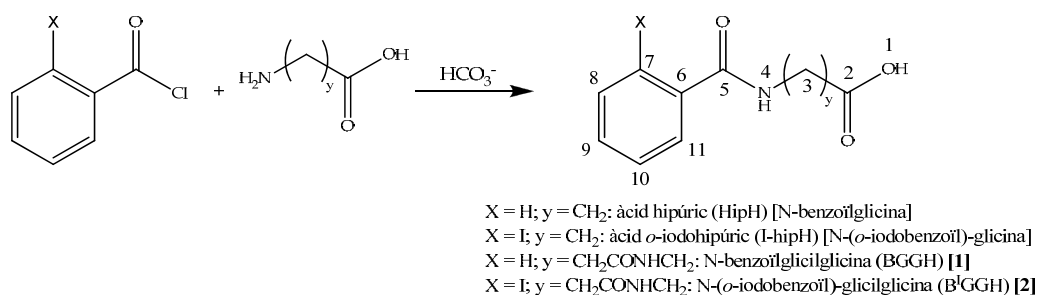


Figura 100. Esquema de la síntesi emprada per a la preparació dels àcids hipúrics.

Amb aquesta metodologia s'han pogut preparar 5 complexos metàl·lics, tres amb fenantrolina: [Cu(I-hip)(phen)₂]⁺(I-hip)⁻·7H₂O [45], [Cu(Hip)(phen)₂]⁺(Hip)⁻·2H₂O [46] i [Cu(BGG)(phen)₂]⁺(BGG)⁻·6H₂O [47]; i dos més amb bipiridil: [Cu(I-hip)(bpy)₂]⁺(I)⁻·1.5H₂O [48] i [Cu(B'GG)(bpy)₂]⁺(I)⁻·4H₂O [50]. A més, de quatre d'ells, [45, 46, 48 i 50], s'ha pogut resoldre la seva estructura.

5.4.1. Estructures cristal·logràfiques: generalitats

Tots els complexos presenten la mateixa geometria de coordinació: el Cu(II) es troba a un entorn tipus piràmide de base quadrada distorsionada enllaçat als quatre nitrògens de dues molècules de phen o bpy i al carboxilat d'un dels hipurats, generant un catió complex tipus [Cu("hipurat")(phen)₂]⁺ que presenta com a contraió un altre "hipurat" o un iodur, segons el cas. D'altra banda, s'ha de mencionar l'elevat nombre de molècules d'aigua¹⁵⁷ presents a

¹⁵⁴ Derivat benzoilat de glicina. Es tracta d'un producte natural que es pot extreure de l'orina. *Anàlisi Elemental*: C₉H₉NO₃: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82%. IR (cm⁻¹): 545m, 628w, 658m, 691m, 723s, 848m, 1000m, 1079w, 1181s, 1317m, 1335m, 1395m, 1416s, 1490m, 1557vs, 1601s, 1745s, 3073m(br), 3343m. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.62 [bs, 1H, C(2)OO(1)-H], 8.80 [t, 1H, N(4)-H, J = 5.6 Hz], 7.83 [dd, 2H, H(7), J = 6.8 i 1.5 Hz], 7.52-7.42 [m, 3H, H(8 i 9)], 3.89 [d, 2H, C(3)-H₂, J = 5.6 Hz].

¹⁵⁵ *Anàlisi Elemental*: C₉H₈INO₃: C, 35.43; H, 2.64; N, 4.59; I, 41.60%. IR (cm⁻¹): 545m, 628w, 658m, 691m, 723s, 848m, 1000m, 1079w, 1181s, 1317m, 1335m, 1395m, 1416s, 1490m, 1557vs, 1601s, 1745s, 3073m(br), 3343m. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.62 [bs, 1H, C(2)OO(1)-H], 8.67 [t, 1H, N(4)-H, J = 6.0 Hz], 7.86 [dd, 2H, H(11), J = 7.8 i 0.9 Hz], 7.43 [dt, 1H, H(9), J = 7.8 i 0.9 Hz], 7.32 [dd, 1H, H(8), J = 7.5 i 1.8 Hz], 7.15 [dt, 1H, H(10), J = 7.5 i 1.8 Hz], 3.86 [d, 2H, C(3)-H₂, J = 6.0 Hz].

¹⁵⁶ A.H. Blatt, *Síntesis Orgànica tomo 2 (traducció de Organic Synthesis Collective Volume 2, per F. Calvet i F. Cordon)*, Ed. Gustavo Gili, Barcelona, 1950, pàgines 188-190.

¹⁵⁷ D'aquestes molècules d'aigua no hem pogut localitzar-ne els àtoms d'hidrogen durant la resolució de l'estructura de raigs X.

totes les estructures, que tenen la tendència a deshidratar-se perdent-se algunes d'elles i provocant el col·lapse de l'estructura cristal·lina.

Cal esmentar, també, que a tots els complexos obtinguts es pot apreciar la relació abans ja mencionada entre els fragment aromàtic i l'enllaç amida del sistema hipurat: perpendicularitat als complexos de *o*-iodobenzoïl front a la planaritat dels derivats tipus benzoïl. No obstant això, en aquests casos els complexos amb el grup *o*-iodobenzoïl mostren angles de torsió de 55° per al complex [45], de 57° i 46° per al [48] i de 70° per al [50], en comparació amb els binaris ja descrits on s'aproximen a 90° [41a, 42a i 37]. Per altra banda, al complex amb hipurat [46] el valor és de 19° front al binari ja mencionat on s'aproxima a 0°.²³

5.4.1.1. [Cu(I-hip)(phen)₂]⁺(I-hip)⁻·7H₂O [45]

En aquest complex [Cu(I-hip)(phen)₂]⁺(I-hip)⁻·7H₂O [45] l'àtom de Cu(II) ocupa el centre de la base d'una piràmide de base quadrada distorsionada ($\tau = 0.29$) formada per l'oxigen del carboxilat d'un grup I-hip [dist. Cu-O(25): 1.975(6)] i els quatre nitrògens de les dues molècules de 1,10-fenantrolina [dist. Cu-N(1), Cu-N(12), Cu-N(13) i Cu-N(24): 1.992(7), 2.206(7), 2.062(7) i 1.991(7) Å]. L'entorn de coordinació es completa amb un enllaç ancil·lar amb l'altre oxigen del carboxilat dist. Cu-O(26): 2.82 Å] (Figura 101).

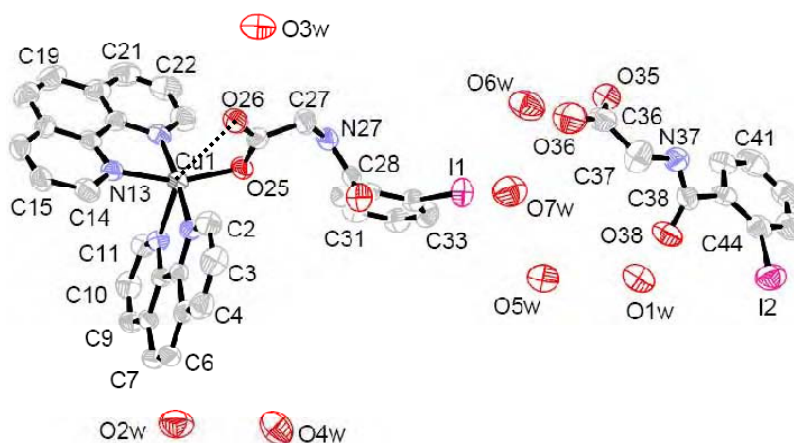


Figura 101. Representació ORTEP del complex [Cu(I-hip)(phen)₂]⁺(I-hip)⁻·7H₂O [45], on hem representat l'enllaç ancil·lar entre l'àtom de Cu(II) i el segon oxigen del I-hip mitjançant una línia de punts.

La càrrega positiva d'aquest ió complex es compensa amb un altre anió I-hip. Aquests anions es reconeixen entre ells dos a dos, mitjançant un tàndem d'enllaços d'hidrogen entre el carboxilat i el nitrogen peptídic [distància i angle N(37)-H···O(35): 2.84 Å i 165°] (Figura 102).

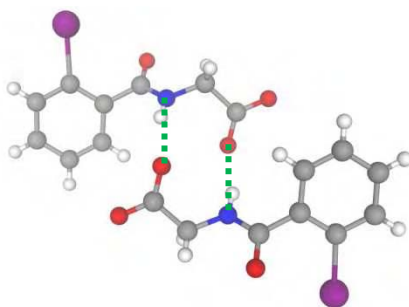


Figura 102. Reconeixement per enllaços d'hidrogen entre dos anions *o*-iodohipurat al cristall [45].

L'estructura cristal·lina es completa amb 7 molècules d'aigua per fórmula unitat, que a través d'enllaços d'hidrogen entre elles, amb les unitats complexes i amb aquests dímers d'anions creen la corresponent xarxa tridimensional, formada per capes alternades de complex catiònic i d'anió, tal i com està representada a la Figura 103.

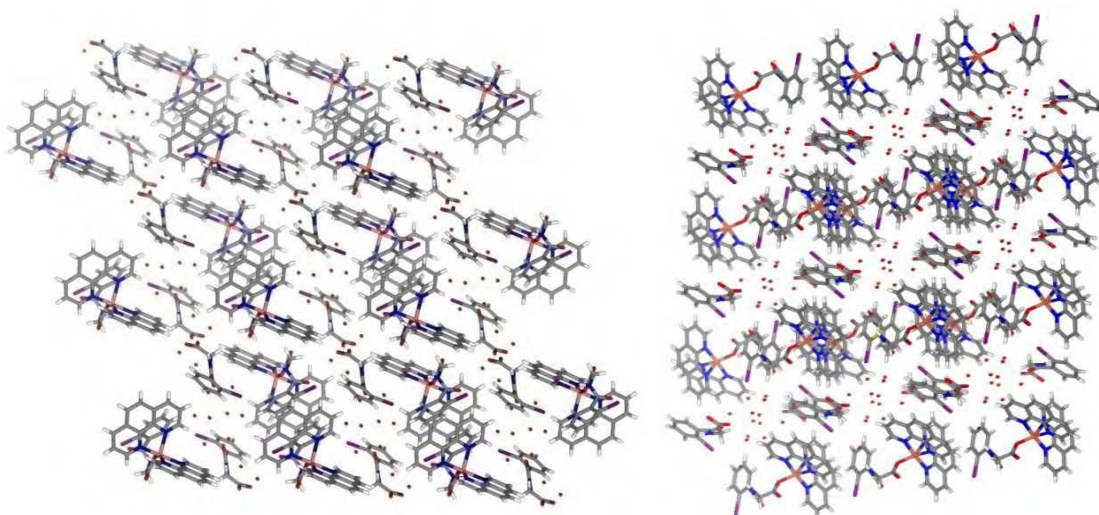


Figura 103. Visió del cristall de $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+$ (I-hip)·7H₂O [45] segons els eixos *a* (a l'esquerra) i *c* (a la dreta) on es poden apreciar les capes formades pels cations i els anions. A la visió de l'eix *c* es poden apreciar els cúmuls que formen els parells d'anions que es reconeixen per enllaços d'hidrogen.

A més, a l'estructura es troben alguns fets addicionals interessants que cal esmentar:

- i. Interaccions per apilament entre anells aromàtics de fenantrolina [distància, 3.38 Å; angle, 0°] (Figura 103) juntament amb interaccions C-H···O entre un C-H aromàtic de cada una de les dues fenantrolines i el carboxilat present al catió [distància i angle: C(16)-H···O(26), 3.33 Å i 159°; C(7)-H···O(25), 3.34 Å i 138°].
- ii. Clúster d'interaccions C-I···π···π···I-C (representat a la Figura 104): això és a dir, un apilament entre dos anells de dos I-hip coordinats [dist. 3.390 Å; angle, 0°] reforçat per una interacció amb el iode d'un anió I-hip amb cada un dels anells apilats [C-I(2)···π dist. 3.51 Å; angle, 174°]. A més, els anells centrals presenten una interacció C_{aromàtic}-H···π amb una fenantrolina [C(33)-H···C(7) dist. 3.66 Å; angle, 153°], que genera un altre clúster, però C-H···π···π···H-C, donant lloc a una gran interacció estesa al llarg de tot un pla.

- iii. L'estructura tridimensional es forma a través de nous enllaços d'hidrogen entre carboxilats dels anions I-hip i C-H aromàtics de dues fenantrolines [distàncies i angles: C(19)-H...O(36), 3.60 Å i 173°; C(19)-H...O(35), 3.36 Å i 135°; C(3)-H...O(35), 3.10 Å i 133°].

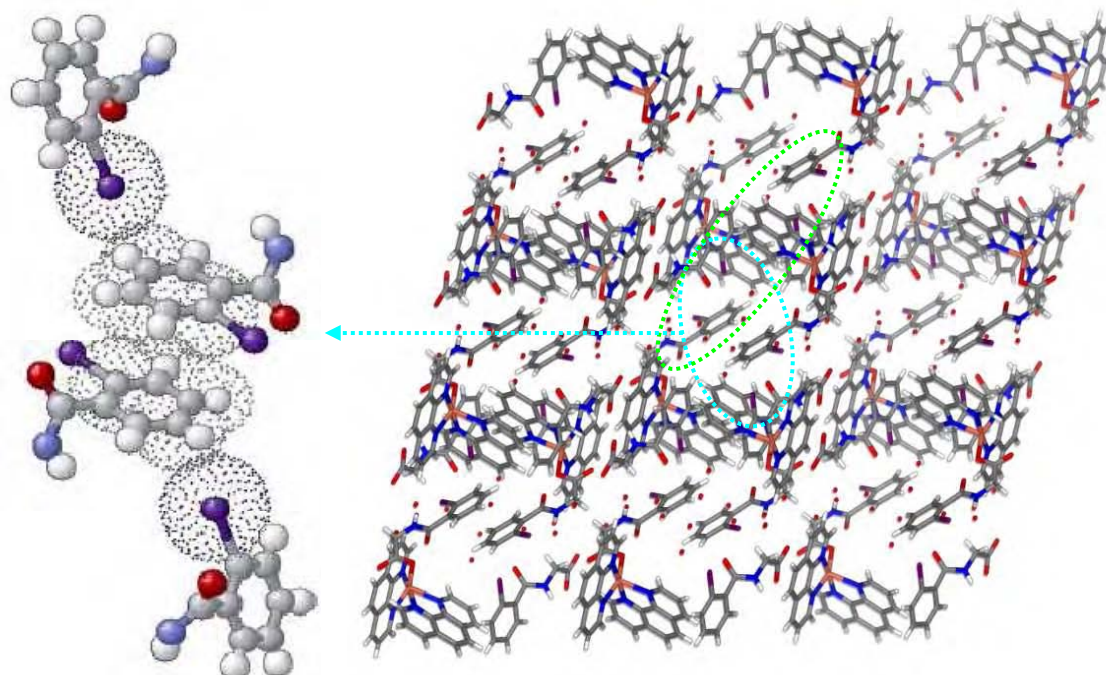
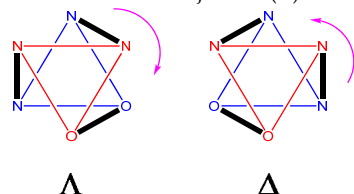


Figura 104. A l'esquerra, clúster d'interaccions C-I... π ... π ...I-C al compost $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+$ (I-hip) \cdot 7H₂O [45] on s'han representat les superfícies d'enllaç dels àtoms implicats mitjançant níguls de punts. A la dreta, visió del cristall segons l'eix *b*, on es poden observar aquestes interaccions C-I... π ... π ...I-C (encerclades en cel), a més dels clústers C-H... π ... π ...H-C (encerclades en verd) que formen cada una de les capes que veiem llavors unides mitjançant els carboxilats dels anions I-hip.

5.4.1.2. $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [46]

L'esfera de coordinació es semblant al complex anterior. No obstant això, encara que hi trobem el carboxilat enllaçat a l'àtom metàl·lic amb distància llarga i curta, la distància llarga és més propera a la d'enllaç. Així, aquest complex es pot descriure amb una geometria octaèdrica on cada Cu(II) es troba enllaçat als quatre nitrògens de dos lligands phen i als dos oxígens de l'hipurat (Figura 106 i Taula 4). La unitat asimètrica està formada per dos anions hipurat i dos complexos catiónics de Cu(II), cada un dels quals correspon als isòmers Δ i Λ respectivament.¹⁵⁸ Degut a la complicació de la unitat asimètrica que presenta

¹⁵⁸ La isomeria a que ens referim en aquest cas, té a veure amb el sentit en que s'enllacen els quelats a l'ió metàl·lic. Si mirem els complexos octaèdrics des de l'eix C₃ que relaciona els tres lligands quelats, veiem dos triangles superposat amb l'àtom metàl·lic al centre, un per damunt del metall (representat en vermell a la figura) i l'altre per davall d'aquest (representat en blau) amb els àtoms que s'enllacen al metall un a cada vèrtex d'aquests triangles. Ara el que hem de fer es mirar en quin sentit giren els quelats (representats a la figura per línies gruixudes negres), entenent aquest gir des de el punt de vista que el lligand va de baix a dalt. Si ho fa ens sentit antihorari (regla de la mà dreta), és que es tracta de l'isòmer delta majúscula (Δ) i si ho fa en el sentit de les agulles del rellotge (com la mà esquerra) diem que es tracta de l'isòmer lambda majúscula (Λ).



aquest complex, s'han representat per separat els ORTEP corresponents als cations (Figura 105) i als anions (Figura 107).

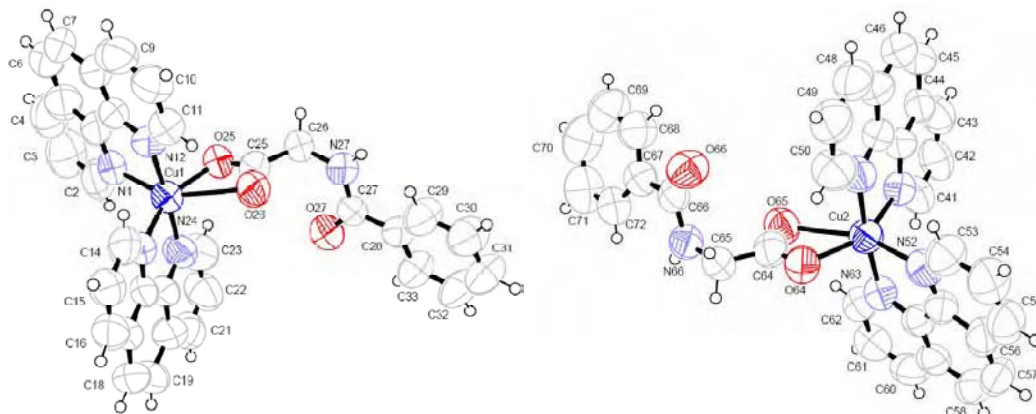


Figura 105. Representació ORTEP dels cations corresponents al Cu(1) i Cu(2) del compost $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [46], on es pot observar perfectament que el de Cu(1) correspon a l'isòmer Λ (a l'esquerra) i el de Cu(2) correspon al Δ (a la dreta).

Per tal d'observar millor l'octàedre de coordinació i la isomeria d'ambós, hem representat una simplificació d'aquest entorn per als dos cations (Figura 106).

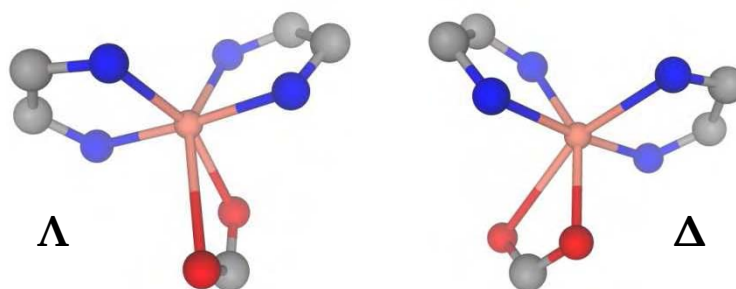


Figura 106. Simplificació dels entorns de coordinació per als dos cations del cristall [46], on s'observen clarament els dos isòmers, Λ a l'esquerra i Δ la dreta.

Taula 4. Distàncies d'enllaç de l'entorn de coordinació dels àtoms metàl·lics al complex $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [46].

	phen 1		phen 2		carboxilat	
Cu(1)	N(12)	N(1)	N(24)	N(13)	O(25)	O(26)
	1.95	2.19	1.95	2.04	2.04	2.57
Cu(2)	N(63)	N(52)	N(51)	N(40)	O(64)	O(65)
	1.94	2.13	1.97	2.07	2.02	2.64

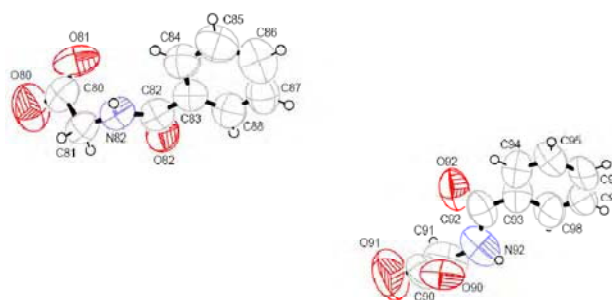


Figura 107. Representació ORTEP dels contraions hipurat a $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$ [46]. Un d'ells (dreta) presenta dues posicions de semicupació (50% d'ocupació cadascuna), tot i que només n'hem representat una.

L'estructura tridimensional es forma gràcies a enllaços d'hidrogen entre els N-H amídics dels hipurats coordinats i àtoms d'oxigen d'un dels anions hipurat [distàncies i angles: N(27)-H···O(81), 2.80 Å i 154°; N(66)-H···O(82), 2.90 Å i 160°]. També, dues unitats catòniques, de Cu(2), interaccionen a través dels corresponents anions hipurat mitjançant un clúster C-H··· π ··· π ···H-C (Figura 108), format per un apilament entre els dos anells benzoil (dels dos anions hipurat) [ca. 3.60 Å i 16°] i dues interaccions addicionals C_{aromatic}-H··· π , una des d'una fenantrolina [ca. 3.52 Å i 145°] i l'altra amb un hipurat coordinat [dist. 3.57 Å; angle 160°].

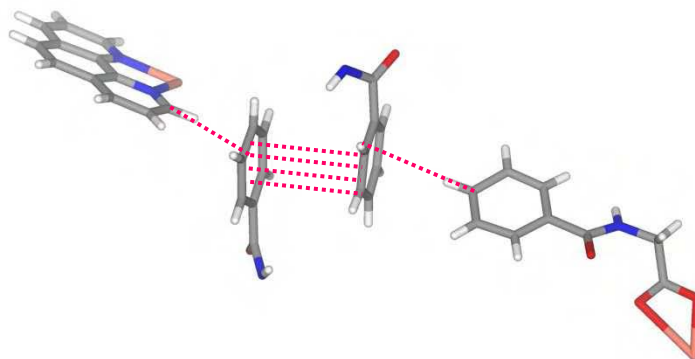


Figura 108. Clúster d'interaccions C-H··· π ··· π ···H-C al complex [46].

A diferència del que passa a tots els complexos amb lligands *o*-iodohipurats i similars del tipus [CuL(phen)₂]⁺, que presenten estructures laminars formades per intercalació de capes anòniques i catòniques, en aquest cas [Cu(Hip)(phen)₂]⁺(Hip⁻) [46] genera una xarxa tridimensional. Aquesta xarxa 3D forma canals tubulars (direcció *a* del cristall) d'uns 7.2 x 11.7 Å² tal i com podem observar a la Figura 109.

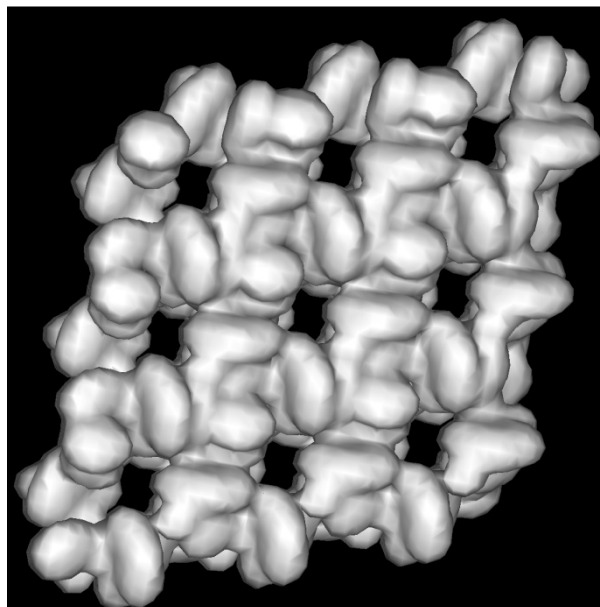


Figura 109. Vista d'aquest cristall [46] al llarg de l'eix *a*, en que hem representat les superfícies de Van der Waals per tal de mostrar els canals que es formen a l'estructura.

L'existència d'un nombre considerable de molècules d'aigua dins aquests canals tubulars fa difícil un bon afinament cristal·logràfic, però mitjançant

l'aplicació Squeeze,¹⁵⁹ implementada al programari PLATON¹⁶⁰ que es troba a la matriu WinGX de la que ja s'ha parlat, es pot calcular que aquests canals tubulars es situen al centre de cada cel·la i presenten un forat que per cel·la unitat correspon a 945 Å³ i 317 electrons. El volum del canal podria correspondre a gairebé 8 molècules d'aigua per fórmula unitat (o 16 per unitat asimètrica) considerant un valor mitjà de 30 Å³/molècula H₂O. Per contra, considerant que cada molècula d'aigua té 18 electrons, ens surt que només hi tenim 4.4 molècules d'aigua per fórmula unitat a l'interior d'aquests canals. A fi d'arribar a una solució més satisfactoria, es va tractar de localitzar les molècules d'aigua que omplen aquests tubs estructurals. D'aquesta manera hem pogut localitzar fins a 5.5 molècules d'aigua per fórmula unitat (és una mica superior al valor calculat amb l'Squeeze), situades a 38 posicions diferents i amb diferent semioocupació. A la Figura 110 hi trobem el mateix canal amb i sense les molècules d'aigua que l'omplen.

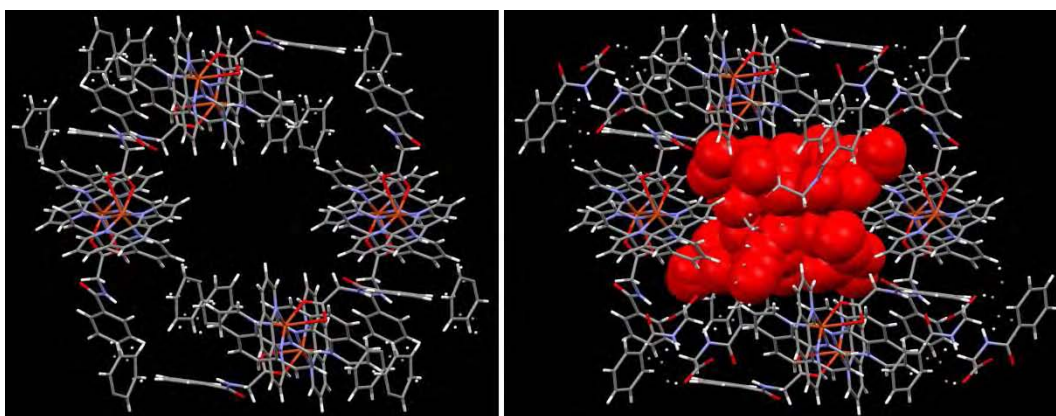


Figura 110. Canal estructural present a l'estructura del complex [46] amb (a la dreta) i sense (a l'esquerra) les molècules d'aigua que l'omplen (cal tenir en compte que l'ocupació de les molècules és en la majoria dels casos menor a la unitat).

El contingut d'aigua present a aquest cristall presenta similituds amb cristalls de proteïnes d'elevat pes molecular, on el dissolvent n'omple els canals estructurals. De la mateixa manera, al nostre complex es troben en una diferent grau d'ordre, des de les que tenen una ocupació del 100%, que es troben fortament retingudes a les parets del canal, fins a les de molt baixa ocupació que cada vegada es troben menys retingudes de manera que pareixen formar aigua líquida, en continu moviment a l'interior d'aquests canals cristal·lins. Aquest compost deshidrata amb facilitat i només les aigües més fortament retingudes i que millor interaccionen amb el canal són les que es detecten tant a l'anàlisi elemental com a altres mesures físiques.

També s'explica la major distorsió a la part hidròfila dels anions hipurat (-CONHCH₂COOH), que es situen a dintre d'aquesta aigua, com si estessin dissolts.

5.4.1.3. [Cu(I-hip)(bpy)₂]⁺(I)⁻·1.5H₂O [48]

L'entorn de coordinació és similar als dos cristalls ja descrits amb fenantrolina (Figura 111 i Taula 5). A la unitat asimètrica hi trobem dues unitats

¹⁵⁹ P.v.d. Sluis, A L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1990**, *46*, 194.

¹⁶⁰ A.L. Spek, *PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool*, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **1998**.

complexes que presenten una geometria a mig camí entre la bipiràmide trigonal i la piràmide de base quadrada [Cu(1), $\tau = 0.48$; Cu(2), $\tau = 0.41$].

En aquest cas, la càrrega de la unitat complexa es compensa amb la presència de iodurs (un per fórmula unitat) i, a més, hi trobem, 3 molècules d'aigua per unitat asimètrica.

Taula 5. Distàncies d'enllaç de l'entorn de coordinació dels àtoms metàl·lics al complex [Cu(I-hip)(bpy)₂]⁺ (I)·1.5H₂O [48].

	phen 1		phen 2		carboxilat	
Cu(1)	N(11)	N(22)	N(23)	N(34)	O(9)	O(10)
	1.97	2.06	2.16	1.98	2.10	2.71
Cu(2)	N(45)	N(56)	N(57)	N(68)	O(43)	O(44)
	2.13	1.99	1.98	2.09	2.22	2.47

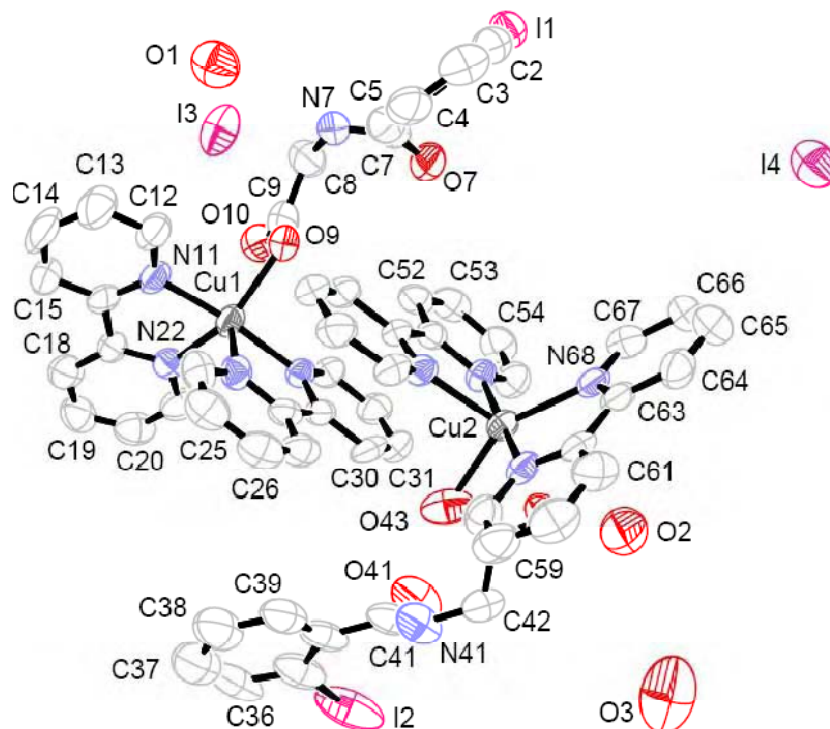


Figura 111. Representació ORTEP de la unitat asimètrica del complex [Cu(I-hip)(bpy)₂]⁺ (I)·1.5H₂O [48] (s'han suprimit els hidrògens per tal de simplificar la imatge).

L'estructura tridimensional d'aquest compost és similar al corresponent amb phen. El cristall es forma gràcies a una sèrie d'interaccions intermoleculars entre unitats complexes i amb les molècules d'aigua similars als presents als altres complexos ternaris equivalents:

- i. Un apilament entre anells de bipiridil al parell de complexos de la unitat asimètrica [*ca.* 3.34 Å i 1°] reforçat per interaccions C_{aromatic}-H···π damunt cada bipiridil [dist. i angle: C(2)-H···π, 3.69 Å i 164°; C(36)-H···π, 3.50 Å i 147°] que ens mostren una interacció més estesa i complexa del tipus C-H···π···π···H-C ja observat als altres complexos (en negre a la Figura 112).
- ii. Un apilament, perpendicular a l'interacció anteriorment descrita, entre quatre anells aromàtics [(π_{bpy}···π_{I-hip}···π_{I-hip}···π_{bpy})_n], dos anells o-iodobenzoïl (que són part de la interacció C-H···π abans indicada) a

l'interior [ca. 3.36 Å i 5°] i dos bipyridils (que no participen a aquella interacció) a l'exterior [ca. 3.30 Å i 22°]. Aquest clúster- π s'extén al llarg de la direcció *a* gràcies a nous apilaments entre els anells de bipyridil dels extrems [ca. 3.49 Å i 7°] (en verd a la Figura 112). Aquestes cadenes infinites estan entrellaçades pels clústers ortogonals C-H \cdots π \cdots π \cdots H-C que parteixen dels dos anells *o*-iodobenzoil centrals.

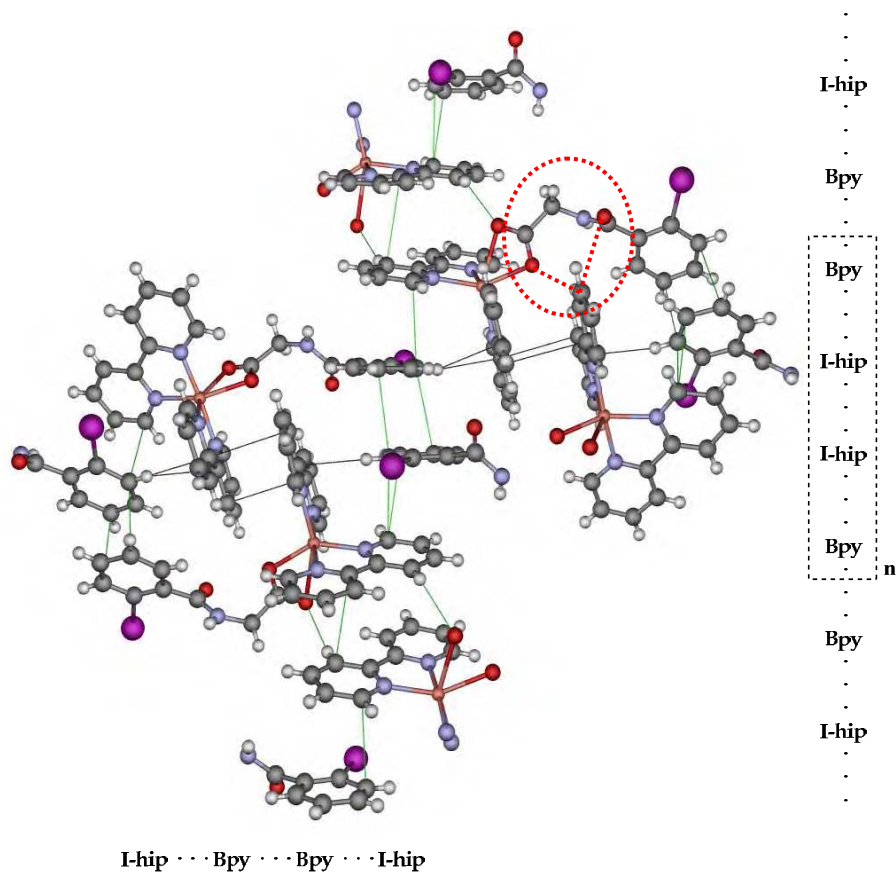


Figura 112. Visió del cristall $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+ (\text{I}^-) \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ [48] segons l'eix *b*, per tal de mostrar les interaccions presents en els plans *ac*. En color verd (en vertical al centre de la figura) s'ha indicat l'apilament estès al llarg de tot el cristall en al direcció *a* i els enllaços d'hidrogen [$\text{C}_{\text{aromàtic}}\text{-H}\cdots\text{O}$] que el reforcen, i en color negre (en horitzontal), els clústers C-H \cdots π \cdots π \cdots H-C que entrecreuen les diferents cadenes d'apilament. Als marges hem esquematitzat les interaccions que són presents a cada direcció de la imatge i en color vermell es marquen alguns dels enllaços d'hidrogen $\text{C}_{\text{bpy}}\text{-H}\cdots\text{O}_{\text{I-hip}}$.

- iii. Uns interessants enllaços d'hidrogen $\text{C}_{\text{bpy}}\text{-H}\cdots\text{O}_{\text{I-hip}}$ (en vermell a la Figura 112), entre el grup carboxilat o carboxamida del I-hip i l'anell de bpy [distàncies i angle: C(27)-H \cdots O(43), 3.34 Å i 153°; C(52)-H \cdots O(9), 3.41 Å i 144°; C(47)-H \cdots O(7), 3.22 Å i 127°; C(32)-H \cdots O(41), 3.39 Å i 146°; C(18)-H \cdots O(44), 3.33 Å i 143°; C(64)-H \cdots O(10), 3.46 Å i 158°; C(61)-H \cdots O(10), 3.59 Å i 160°].

Finalment, els àtoms de iode interaccionen amb el seu entorn. Així, els àtoms de iode dels anells de I-hip presenten contactes intramoleculars amb oxígens de l'enllaç amida [dist. I(1) \cdots O(7) i I(2) \cdots O(41), 3.42 and 3.26 Å] que es tradueixen en una disminució de l'angle de torsió entre el grup aril i l'enllaç peptídic [57° per a Cu(1) i 46° per a Cu(2)], en relació als complexos binaris ja descrits (angle prop de 90°). També, els anions iodur estableixen l'estructura mitjançant interaccions amb els iodur del I-hip [distància I(4) \cdots I(1), 3.89 Å] i, a més, formen enllaços d'hidrogen tipus C-H \cdots I [distàncies i angles: N(41)-

$\text{H}\cdots\text{I}(4)$, 3.64 Å i 157°; $\text{C}_{\text{aromàtic}}(58)\text{-H}\cdots\text{I}(4)$, 3.87 Å i 144°; $\text{C}_{\text{aromàtic}}(14)\text{-H}\cdots\text{I}(3)$, 3.91 Å i 150°; $\text{C}_{\text{aromàtic}}(48)\text{-H}\cdots\text{I}(3)$, 3.87 Å i 141°] on tots es troben a distàncies de contacte menors que els radis de Van der waals calculats per Bondi.¹³⁷

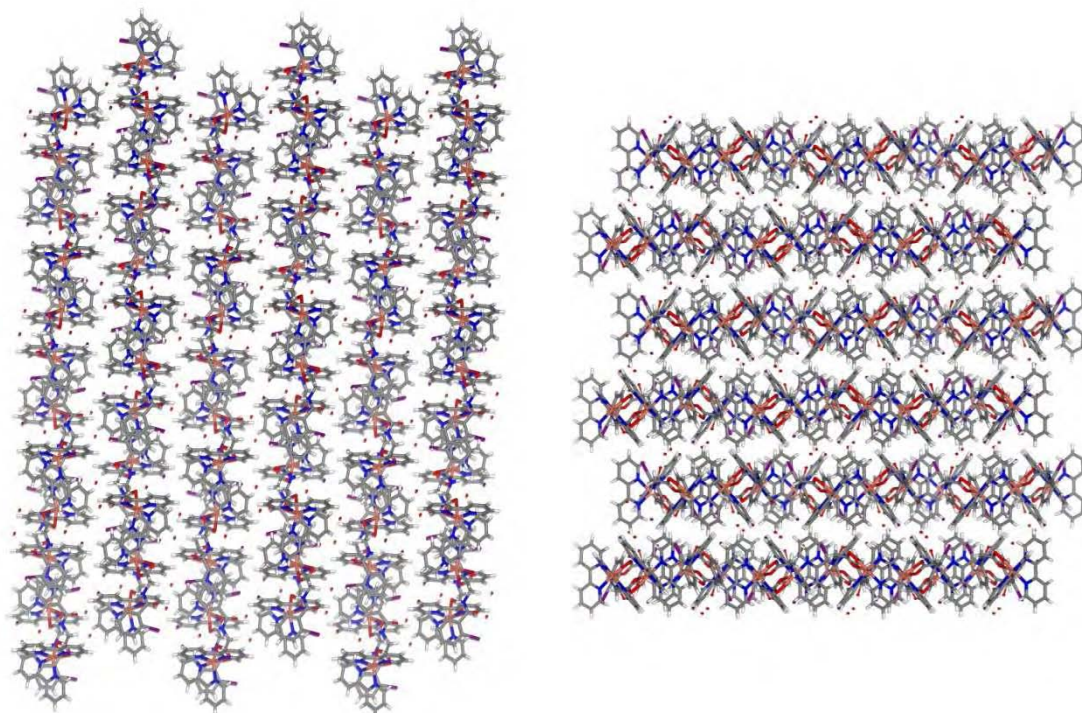


Figura 113. Visions del cristall del compost [48] segons els eixos *a* (a l'esquerra) i *c* (a la dreta) per tal d'observar la formació de capes amb les molècules d'aigua i els iodurs al mig d'elles.

5.4.1.4. $[\text{Cu}(\text{B}^1\text{GG})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}^-)\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [50]

El Cu(II) presenta una geometria de coordinació de pseudo-octàedre distorsionat, anàloga als altres complexos ternaris que ja s'han descrit (Figura 114).

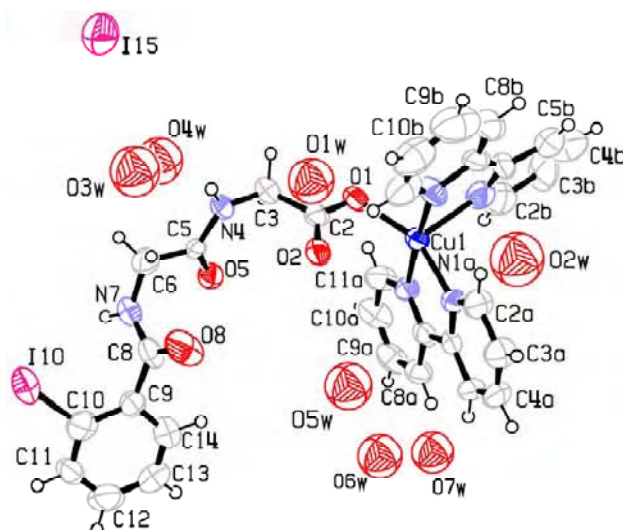


Figura 114. Representació ORTEP del complex $[\text{Cu}(\text{B}^1\text{GG})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}^-)\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [50], on podem observar que hi ha localitzades 7 molècules d'aigua. Aquest fet es deu a que les 4 molècules d'aigua per fórmula unitat presents a l'estructura es troben deslocalitzades a aquestes 7 posicions, que són de semiocupació [més en concret, l'ocupació de les molècules d'aigua és: O(1w) i O(2w), 100%; O(3w), O(4w) i O(5w), 40%; O(6w), 30%; O(7w), 50%].

L'àtom metàl·lic es troba enllaçat als dos oxígens del grup carboxilat [distàncies Cu(1)-O: O(1), 2.012(7) Å; O(2), 2.74 Å] i als quatre nitrògens dels dos bipyridils [distàncies Cu(1)-N: N(1A), 2.041(8) Å; N(12A), 1.993(9) Å; N(1B), 2.175(10) Å; N(12B), 2.016(9) Å]. La càrrega positiva de la unitat complexa es compensa amb un iodur i a l'estructura hi trobem 7 molècules d'aigua, tot i que algunes d'elles presenten semioocupació [O(1w) i O(2w), ocupació completa (100%); O(3w), O(4w) i O(5w), 40%; O(6w), 30%; i O(7w), 50%]. Si considerem només l'enllaç curt del grup carboxilat, és a dir, un índex de coordinació 5, el paràmetre τ , d'Addison, és 0.33, una mica més proper a la piràmide base quadrada que, per exemple, el compost [48], però allunyada encara de les dues geometries regulars.

Per altra banda, l'estructura 3D del complex, similar a la ja descrita al complex [48], està formada per capes bidimensionals en el pla *ac* (Figura 115) que interaccionen entre si mitjançant les molècules d'aigua i els iodurs.

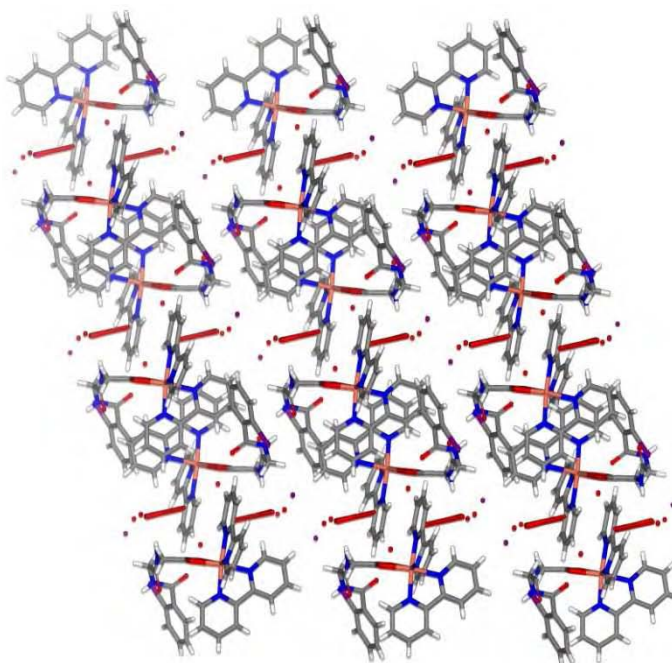


Figura 115. Visió del pla *ac* al cristall de [Cu(B'GG)(bpy)₂]⁺(I⁻)·4H₂O [50] (visió segons l'eix *b*) on podem apreciar parells de complexos que es reconeixen amb d'altres per apilament dels anells de bpy. Es pot observar que les molècules d'aigua estan molt properes, però cal recordar que moltes presenten semioocupació.

Dintre de cada capa, les interaccions presents a l'estructura impliquen reconeixement de cada cada complex catiónic a un altre (cap a cua; "head to tail") a través d'un tàndem d'enllaços d'hidrogen entre unitats peptídiques [N(7)-H····O(5): dist., 2.94 Å; angle, 167°]. Per tal de formar els plans moleculars a l'estructura cristal·lina, els bipyridils d'una parella de complexos interaccionen amb els d'una altra per apilament (-----) [bpy(A): 3.38 Å i 0°; bpy(B): 3.33 Å i 0°] (Figura 116). També es generen enllaços d'hidrogen C_{aromatic}-H··O entre els bpy i els àtoms d'oxigen del carboxilat [O(2)] i l'enllaç peptídic [O(5)] del *o*-iodohipurat tal i com passava al complex anterior [distàncies i angles: C(4A)-H··O(5), 2.98 Å i 120°; C(5A)-H··O(2), 3.52 Å i 166°; C(8A)-H··O(2), 3.46 Å i 164°].

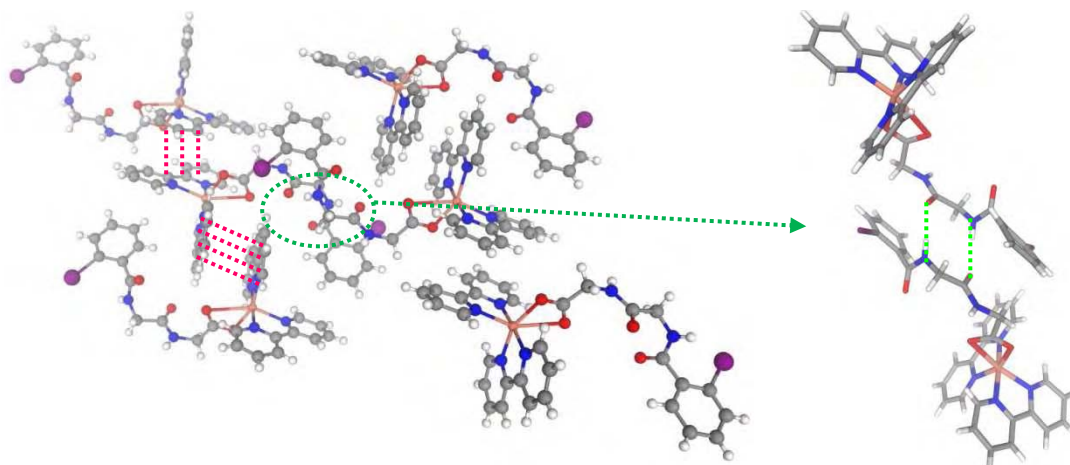


Figura 116. A l'esquerra, patrons de reconeixement existents al complex [50] on hem marcat els enllaços d'hidrogen entre unitats peptídiques (—) i els apilaments dels anells de bpy (—). A la dreta, ampliació del tàndem d'enllaços d'hidrogen.

Només afegir que també els àtoms de iode ajuden a estabilitzar l'estructura. La interacció més significativa que es troba es produeix entre l'àtom de iode de l'anell i l'anió iodur a una distància menor que la de Van der Waals [I(10)⋯I(15), 3.81 Å], així com enllaços d'hidrogen similars als del compost anterior [48] [C_{aromàtic}(9B)-H⋯I(10), 3.89 Å i 144°].

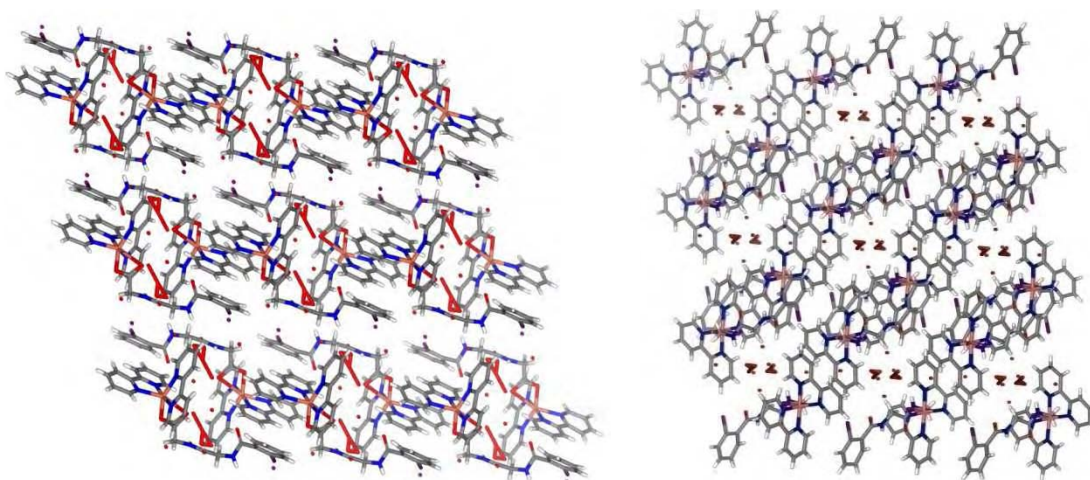


Figura 117. Visió del cristall per al compost [50] segons l'eix *a* (a l'esquerra) i el *c* (a la dreta) on es poden observar les capes que interaccionen entre elles pels iodurs.

5.4.2. Caracterització físico-química

Els espectres d'infraroig dels cinc composts ternaris presenten aspectes molt similars en els que s'observen bandes d'ambdós lligands. Cal mencionar, pel que fa a la presència de phen o bpy, l'aparició de dues bandes intenses situades prop de 855 i 724 cm⁻¹, que es corresponen a vibracions fora del pla dels anells aromàtics de la fenantrolina (o el bpy), desplaçades lleugerament en relació als lligands lliures. Per part del lligand "hipurat", a la Figura 118 es pot observar que a l'espectre IR del compost [Cu(I-hip)(phen)₂]⁺ (I-hip)⁻·7H₂O [45] s'hi troba una banda a 504 cm⁻¹ assignada als binaris com la ν(C-I). També s'observa a la zona entre 1642-1575 cm⁻¹ la presència d'unes bandes que poden ésser assignades a ν(C=O) + ν(C-N) + ν(COO) del I-hip amb la contribució de ν(C-N) + ν(C=C) de la fenantrolina.

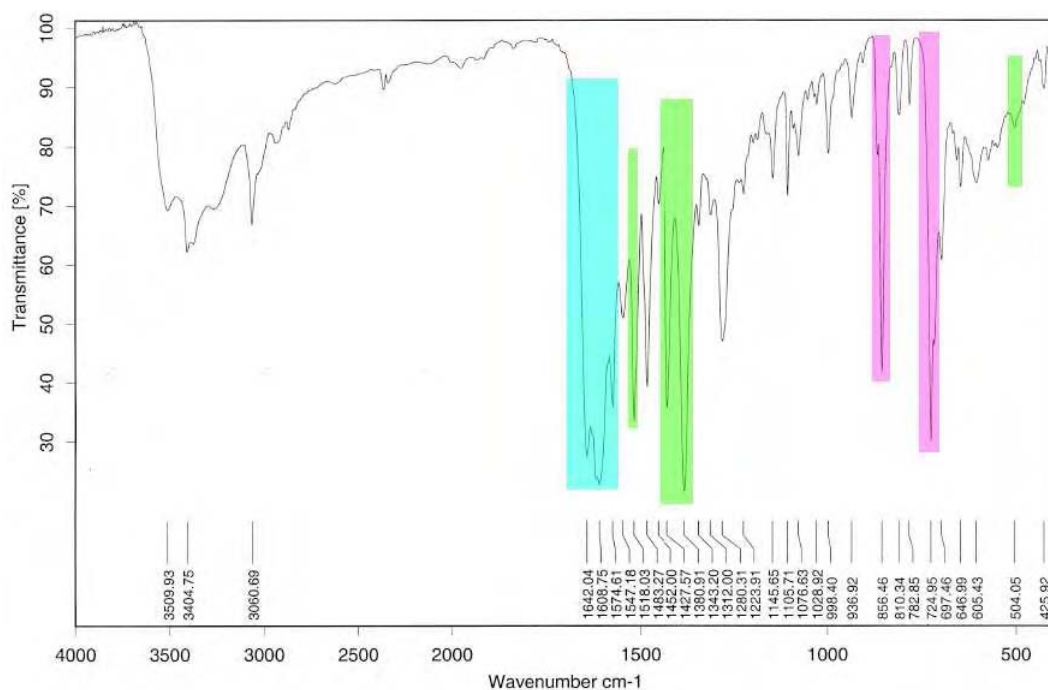


Figura 118. Espectre d'infraroig del complex $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+$ (I-hip)·7H₂O [45]. S'han marcat en color rosa les bandes característiques de la 1,10-fenantrolina, en verd les corresponents al I-hip assignades per comparació amb els espectres dels binaris i en cel una zona en que s'hi inclouen les vibracions assignades a $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{I-hip}} + \nu(\text{C}-\text{N})_{\text{I-hip}} + \nu(\text{COO})_{\text{I-hip}} + \nu(\text{C}-\text{N})_{\text{phen}} + \nu(\text{C}=\text{C})_{\text{phen}}$.

Per altra banda, els estudis de espectrometria de masses d'alta resolució amb ionització per electroesprai, ESI-HRMS, ens han permès corroborar la naturalesa de l'ió complex. Així, es detecta la presència dels cations moleculars descrits a la part de cristal·lografia (vegeu Taula 6 i Figura 119).

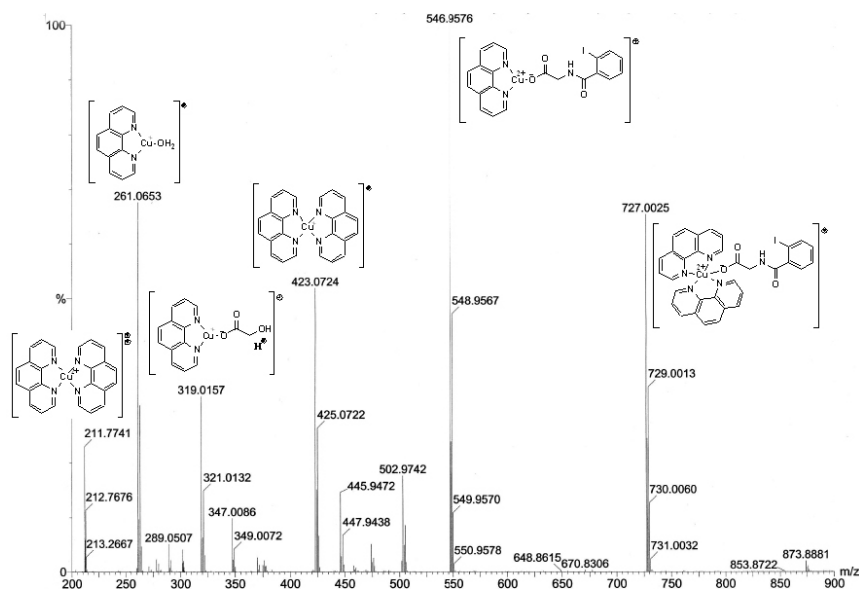
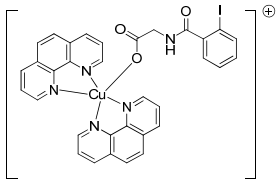
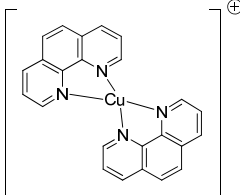
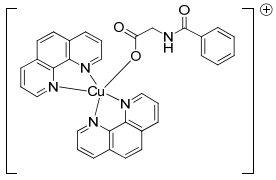
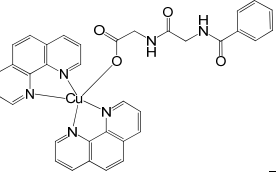
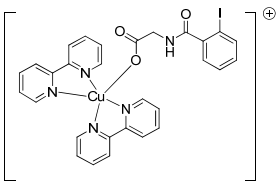


Figura 119. Espectre ESI-HRMS, en aigua, del compost $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] on s'observen els senyals corresponents a tots els composts detectats a l'inici de l'estudi cinètic (Figura 120).

Aquesta tècnica ens permet elucidar l'estabilitat en dissolució dels diferents complexos i intentar detectar la presència de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ (o $[\text{Cu}(\text{bpy})_2]^+$) que, segons la bibliografia consultada, seria l'espècie activa responsable de la interacció amb el DNA⁴⁵ i/o de l'activitat nucleasa d'aquests composts de coure. Cal dir que a tots els complexos analitzats hem detectat i

caracteritzat el senyal corresponent a aquest complex de Cu(I) [Cu(phen)₂]⁺ (massa exacta exp.: 423.0676; calc.: 423.0671) o [Cu(bpy)₂]⁺ (massa exacta exp.: 375.0680; calc.: 375.0671), la qual cosa ens permet inferir que aquests complexos poden ser potencialment actius en front al DNA i constitueix una prova indirecta d'activitat nucleasa.

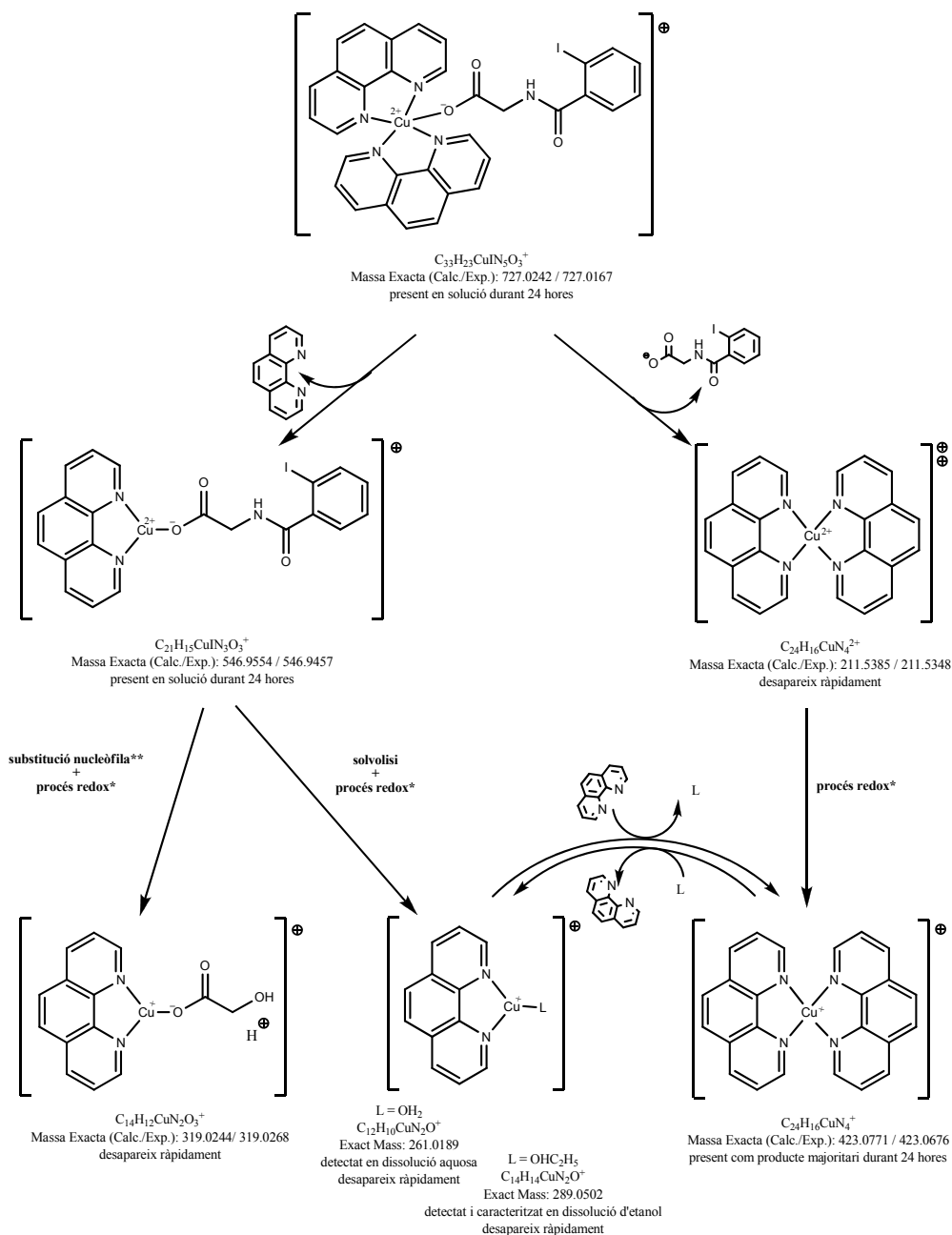
Taula 6. Espècies moleculars detectades per ESI-HRMS dels complexos de coure [45], [46], [47], [48] i [49].

Complex	Massa exacta Experimental/Calculada	Espècie catiònica	Possible estructura	Possible espècie activa de Cu(I) detectada
[45]	727.0142/727.0167	[Cu(I-hip)(phen) ₂] ⁺		 exp.: 423.0676 calc.: 423.0671
[46]	601.1175/601.1172	[Cu(hip)(phen) ₂] ⁺		
[47]	658.1390/658.1682 ¹⁶¹	[Cu(BGG)(phen) ₂] ⁺		
[48] i [49]	679.0164/679.0142	[Cu(I-hip)(bpy) ₂] ⁺		

La detecció de l'espècie de Cu(I) s'ha realitzat sense l'addició de cap reductor ni altre agent soluble en aigua.^{44,162} Aquest fet només havia estat descrit fins aleshores, que nosaltres en tinguem constància, per a algun altre complex, però de tipus Casiopeïna [Cu(pèptid)(phen)].⁴⁵ La producció ràpida i efectiva de l'espècie [Cu(phen)₂]⁺ es pot relacionar amb la presència d'anells d'indol⁴⁵ o *o*-iodobenzoïl que poden ajudar a l'estabilització d'espècies radicalàries (Figura 120).

¹⁶¹ Les diferències entre massa exacta experimental i calculada que ens trobem al compost [47] es deuen a que aquesta massa coincideix amb un dels pics del patró emprat per a la determinació d'aquesta massa exacta, el PEG-900.

¹⁶² D.S. Sigman, R. Landgraf, D.M. Perrin, L. Pearson, *Met. Ions Biol. Syst.*, **1996**, 33, 485.



* els processos redox són afavorits per la possibilitat de generar radical mero-estabilitzats que podrien facilitar la presència d'espècies de Cu(I).

** la reacció de S_N es veu afavorida per les especials característiques del grup amida que presenta una disposició ortogonal amb l'anell aromàtic, enlloc de la disposició planar típica dels enllaços peptídics. Aquesta característica prevé la conjugació del grup peptídic i facilita la generació de radicals mero-estabilitzats sobre el carboni α .

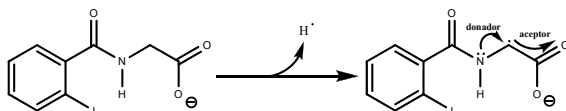


Figura 120. Esquema de la reactivitat en dissolució del $[Cu(I-hip)(phen)_2]^+(I-hip) \cdot 7H_2O$ [45] d'acord amb el que s'ha observat als estudis per ESI-HRMS.

Per altra part, amb $[Cu(I-hip)(phen)_2]^+(I-hip) \cdot 7H_2O$ [45], el compost que genera més quantitat de l'espècie de Cu(I), s'ha realitzat un estudi cinètic, des de el temps de mescla fins a 24 hores. A la Figura 121 hi hem representat una gràfica amb la variació de les espècies catòniques detectades en dissolució al llarg de l'experiència on es pot observar que $[Cu(phen)_2]^+$ s'incrementa des del temps de mescla fins a les 2.5 hores, moment a partir del qual esdevé l'espècie

majoritària detectada. De fet, les úniques espècies catióniques que resten a concentracions significatives a partir d'aquest moment són $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+$ i $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})]^+$.

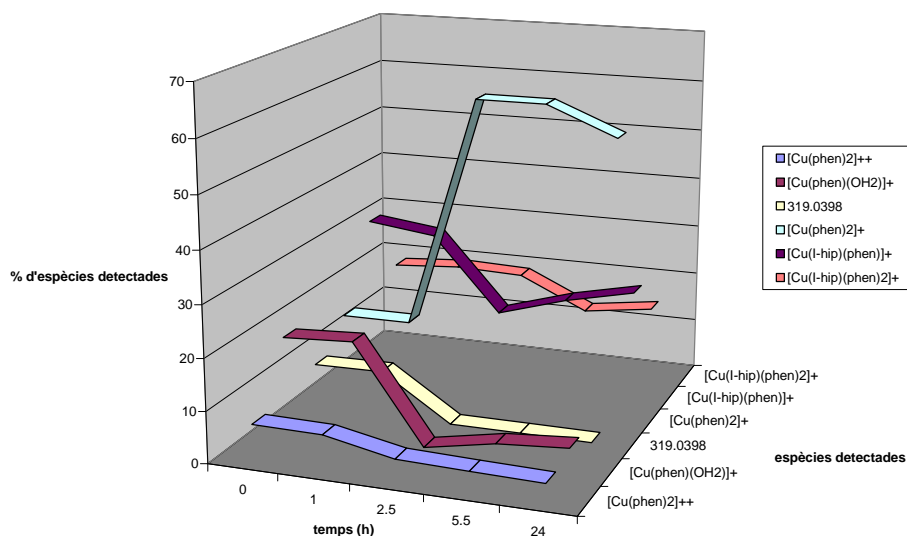


Figura 121. Evolució d'una dissolució aquosa de $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45], segons les espècies catióniques que es detecten per ESI-HRMS. A la figura no s'indica la possible estructura del pic corresponent a $m/z = 319.0398$, degut a que no és una simple addició o eliminació de lligands, sinó que, possiblement, es genera a partir d'una substitució nucleòfila seguida d'un procés redox $[\text{Cu}(\text{COOCH}_2\text{OH})(\text{phen})]\cdot\text{H}^+$ (vegeu Figura 120).

És conegut que els α -aminoàcids generen radicals al carboni α estabilitzats per la presència de substituents captodatiu^{163,164} en presència de radicals inorgànics suaus com la sal de Fremy.¹⁶⁴ A continuació, una reacció redox entre el radical i l'àtom metàl·lic proper $[\text{Cu}(\text{II})]$, pot donar lloc a espècies de $\text{Cu}(\text{I})$ fins que s'arriba a $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, activa per a l'atac a l'ADN. En el cas del nostre complex, la presència de dues phen coordinades afavoreix, possiblement, la ràpida formació del complex tetraèdric $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ que ens ocupa. A més, la detecció d'aquest pic a diferents complexos amb una o dues molècules de phen i diferents aminoàcids o pèptids que podrien actuar com a reductors interns (L-alà-gly, L-val-gly, gly-L-trp) exclou, des del nostre punt de vista, qualsevol dubte de la formació del complex $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ com a producte majoritari al complex $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] i que en aquest cas no és necessari l'ús de tiols o altres reductors externs,¹⁶² degut a que el propi sistema ternari facilita la generació de radicals (Figura 120).

També s'ha volgut confirmar la presència en dissolució de les espècies de $\text{Cu}(\text{I})$ i la facilitat del complex per a generar-les mitjançant estudis de voltametria cíclica a partir de la comparació entre el nostre complex $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] i un compost model, el $[\text{Cu}(\text{acetat-O,O}')(\text{phen})_2]^+(\text{NO}_3^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ¹⁶⁵ on l'àtom metàl·lic presenta el mateix entorn de coordinació (vegeu la Figura 122). És important fer notar que la solució del complex [45] en acetonitril desoxigenat es torna incolora immediatament després de la preparació, mentre que el compost model no perd el color blau quan es dissol.

¹⁶³ H.G. Viehe, R. Merenyl, L. Stella, X.Z. Janousek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 917.

¹⁶⁴ A. García-Raso, P.M. Deyà, J.M. Saá, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4285.

¹⁶⁵ W. Fitzgerald, B. Hathaway, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, 141.

El més important que s'observa als voltamogrames és que tot i que el complex amb acetat ens mostra un pic catòdic [assignat a la reducció Cu(II)/Cu(I)] amb un pic d'oxidació directament associat a la fase reversa [assignat a la oxidació Cu(I)/Cu(II)], al voltamograma corresponent del complex [45] no s'hi observa cap pic de reducció, només hi observem el pic anòdic corresponent a la oxidació Cu(I)/Cu(II).

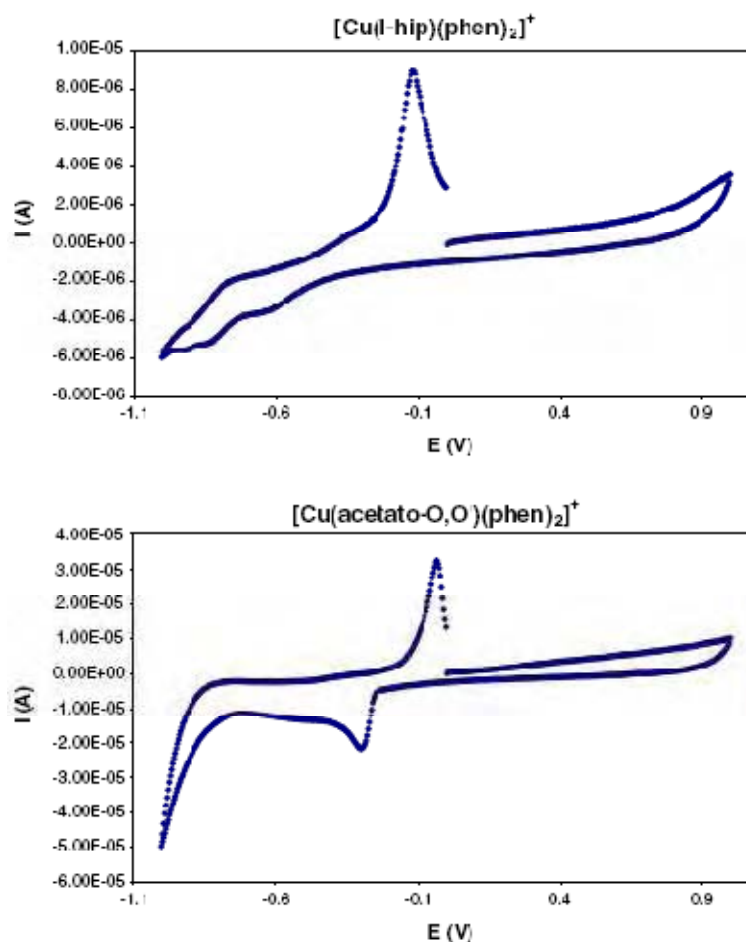


Figura 122. Voltamogrames cíclics dels composts $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] (a la part superior) i $[\text{Cu}(\text{acetato-O,O}')(\text{phen})_2]^+(\text{NO}_3)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (a la part inferior).

A més, la irreversibilitat del compost [45] està d'acord amb el paper que hi juga el lligand I-hip al procés de reducció interna de Cu(II) a Cu(I), i també amb les dades de ESI-HRMS en que es detecta $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$.

5.4.3. Estudis d'interacció amb ADN

La interacció d'aquests complexos ternaris amb ADN plasmídic pBR322, s'ha estudiat mitjançant microscòpia de forces atòmiques (AFM) (Figura 123). Les imatges mostren que tots els complexos interaccionen amb l'ADN modificant la seva morfologia nativa i donant lloc a més formes enrotllades i/o més plasmidis associats.

Encara que no s'aprecien diferències significatives clares, entre tots els complexos s'ha elegit el $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] per fer el corresponent estudi electroforètic, ja que els estudis previs d'ESI-HRMS indicaven que era l'espècie productora de major quantitat de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$.

L'aparició de formes lineals a l'electroforesi del plasmidi tractat amb el complex [45] (Figura 123), així com de l'increment de les formes obertes circulars (*oc*), és un signe de que el compost interacciona amb l'ADN, essent capaç de desdoblar la doble hèlix i de tallar la cadena per a donar lloc a les formes lineals.

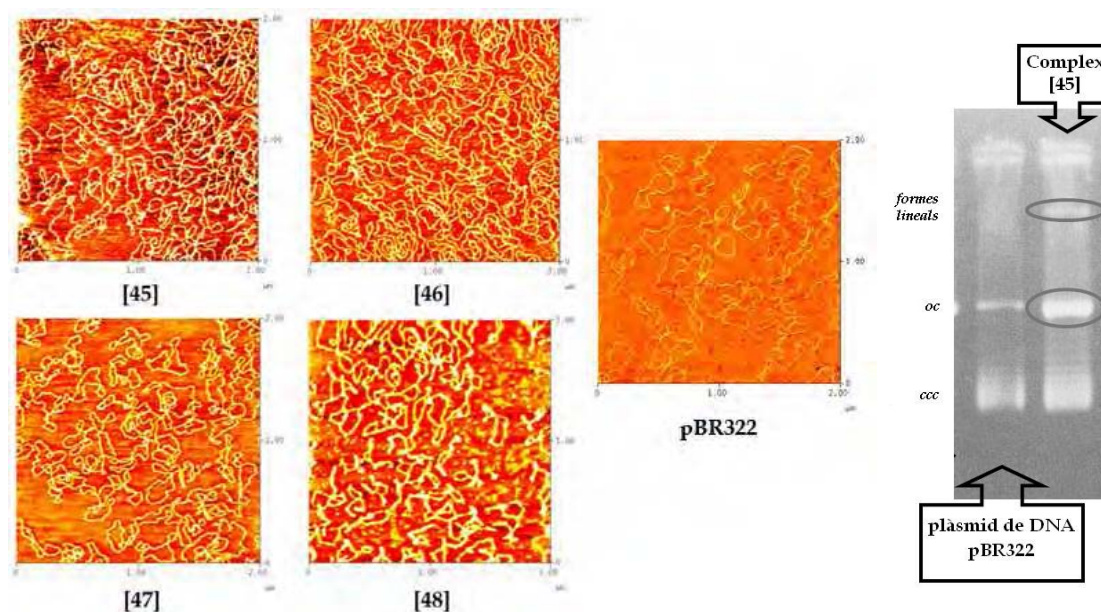


Figura 123. A l'esquerra, imatges de AFM del plasmidi pBR322 control i incubat amb els complexos $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45], $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [46], $[\text{Cu}(\text{BGG})(\text{phen})_2]^+(\text{BGG})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [47] i $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+(\text{I})\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ [48]; A la dreta, electroforesi per al plasmidi pBR322 lliure i incubat amb el complex [45] on es pot observar la formació de formes lineals i l'increment de les formes obertes (*oc*).

5.4.4. Estudis d'interacció amb cultius cel·lulars

L'evidència que aquests complexos poden interaccionar amb l'ADN ens ha permès plantejar un estudi en cultius cel·lulars (cèl·lules A549: humanes d'adenocarcinoma de pulmó). S'han fet assajos de proliferació cel·lular on s'ha pogut observar l'efecte dels mateixos sobre les cèl·lules i definir la concentració de producte necessària per a produir el mateix efecte.

Els resultats es mostren a la Figura 124 i a la Taula 7 on hi trobem les concentracions que redueixen el 50% de la viabilitat cel·lular, que és el valor seleccionat per tal de poder comparar les activitats biològiques dels diferents productes.

Taula 7. Resultats de la viabilitat per als diferents composts sobre cultius de cèl·lules A549.

Compost	Lligand bidentat	Hipurat corresponent	[50% viabilitat] (μM)
[45]	phen	I-hip	0.5
[46]	phen	hip	25
[47]	phen	BGG	25
—	phen	B ^o GG	9
[48]	bpy	I-hip	80

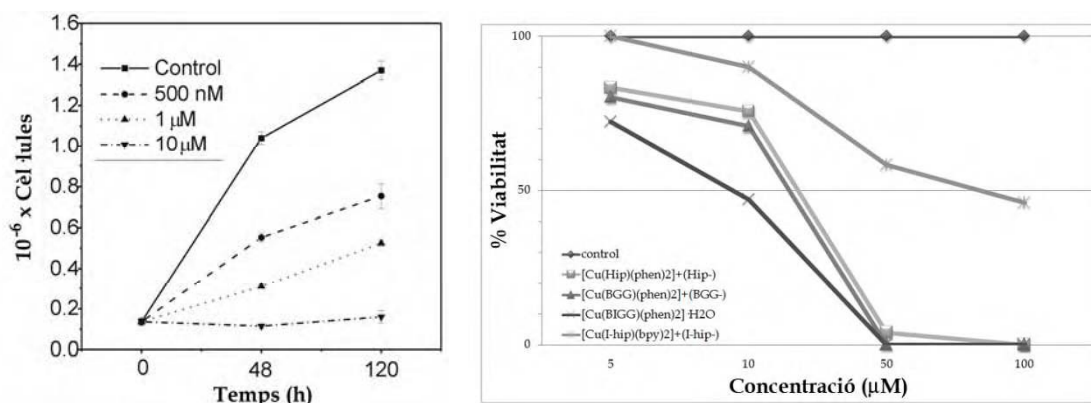


Figura 124. A l'esquerra, viabilitat a diferents temps de $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip}^-)\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45]; a la dreta, viabilitat a les 24 hores de $[\text{Cu}(\text{Hip})(\text{phen})_2]^+(\text{Hip}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [46], $[\text{Cu}(\text{BGG})(\text{phen})_2]^+(\text{BGG}^-)\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [47] i $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{bpy})_2]^+(\text{I}^-)\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ [48] i un compost equivalent amb el lligant B^lGG i phen, no inclòs en aquesta memòria per falta de reproduïbilitat a la seva preparació.¹⁶⁶

Encara que hi ha poc productes i que només s'ha utilitzat en aquest assaig un únic derivat amb bpy, els resultats pareixen indicar:

- i. El compost amb 1,10-fenantrolina [45] és molt més actiu que el corresponent amb 2,2'-bipiridil [48], possiblement per la major estabilitat del $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ en comparació amb $[\text{Cu}(\text{bpy})_2]^+$.
- ii. El complex amb *o*-iodohipurat [45] és més efectiu que el derivat de hipurat [46]. Per altra part, no hi ha diferència a l'activitat dels composts sense iode (amb hipH [46] i BGGH [47]), mentre que s'observa un apreciable efecte en la sèrie del *o*-iodohipurat ([45] és més actiu que el corresponent amb B^lGG). Per això, es pot afirmar que l'àtom de iode és essencial a l'activitat dels complexos degut, possiblement, a que facilita l'estabilització del radical que produeix el complex actiu $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$.

A la vista d'aquests resultats hem aprofundit en l'estudi amb $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip}^-)\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45], el compost que mostra una major activitat biològica. S'ha intentat conèixer, per citometria de flux, el seu efecte sobre les diferents fases del cicle cel·lular. La presència del complex [45] (0.25–2.5 μM; 24 hores de tractament) en el medi de cultiu indueix un fort decreixement de les cèl·lules a les fases G1, S i G2/M i un creixement en el nombre de cèl·lules apoptòtiques (Figura 125 esquerra). El fort increment en el senyal subG0/G1 es correspon amb cèl·lules en que els seu ADN ha sigut tallat per nucleases cel·lulars activades pel mecanisme d'apoptosi.

Les microfotografies de les cèl·lules tractades amb el complex [45] que hem representat a la Figura 125 (dreta) ens mostren el decreixement en el nombre de cèl·lules (fotografies a 45x) i la inducció de canvis morfològics (fotografies a 180x), amb la fragmentació típica de les cèl·lules apoptòtiques.

La inducció d'apoptosis per efecte d'aquest complex [45] a les cèl·lules s'ha confirmat mitjançant la determinació de la fragmentació de la poliADP-ribosa polimerasa (PARP) per *immunobloting*. L'apoptosis indueix un gran nombre de proteases que promouen la degradació de varies proteïnes, essent la

¹⁶⁶ Tot i que aquest compost no s'ha pogut reproduir ni cristal·litzar, si que es tenen prou evidències de la seva caracterització per introduir-lo aquí amb efectes comparatius.

PARP una de les primeres en veure's afectada per la proteòlisis induïda per apoptosi. Podem veure a la Figura 125 (dreta) el resultat de l'immunobloting on es veu una marcada disminució del pèptid de 113 KDa, corresponent a la proteïna sencera, i l'aparició d'una lleugera banda a 89 KDa, corresponent a un fugaç fragment proteolític, el del major producte de degradació de la proteïna PARP. És un fet notori que aquest compost sigui capaç de promoure l'apoptosis a les cèl·lules A549, mentre que certs composts pro-apoptòtics (com la estaurosporina) o productes anticancerosos (com el minerval^{125,167}) no són capaços de provocar la mort cel·lular en aquest línia A549.

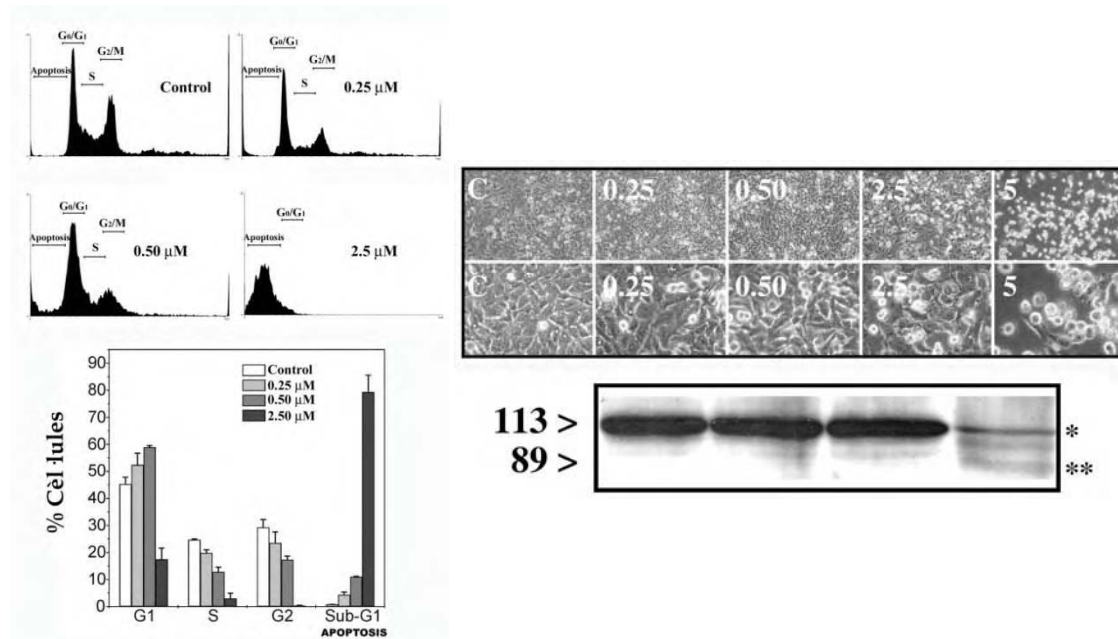


Figura 125. Cèl·lules incubades amb el complex [45] (0, 0.25, 0.5 i 2.5 μM). **A l'esquerra**, efecte del complex al cicle cel·lular mesurat per citometria de flux; **a la dreta (part superior)**, visions microscòpiques de les cèl·lules tractades a 45x i 180 x augments; **a la dreta (part inferior)**, immunoblots que ens mostren les bandes representatives de la fragmentació de la poliADP-ribosa polimerasa (PARP) on la banda a 113 KDa correspon a la proteïna PARP sencera, mentre que el pèptid de 89 KDa es correspon amb el major producte de degradació d'aquella.

Finalment, s'ha analitzat l'efecte del complex [45] sobre una línia cel·lular no cancerosa (3T3-L1) mitjançant l'estudi de la viabilitat durant 24 hores, amb una concentració de 75 nM. Les diferències de comportament entre ambdues línies es mostra a la Figura 126, on s'aprecia que l'efecte del complex és significativament important sobre cèl·lules canceroses, però no a la línia no tumoral estudiada. Aquests resultats ens indiquen que el compost [45] és un potent citotòxic que indueix la mort cel·lular a concentracions nanomolars, mostrant similar o fins i tot major potència que altres productes anticancerosos.¹⁶⁸

¹⁶⁷ J. Martínez, A. Gutiérrez, J. Casas, V. Lladó, A. López-Bellan, J. Besalduch, A. Dopazo, P.V. Escrivá, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, 315, 466.

¹⁶⁸ L. Li, M.J. Keating, W. Plunkett, L.-Y. Yang, *Mol. Pharmacol.*, **1997**, 52, 798.

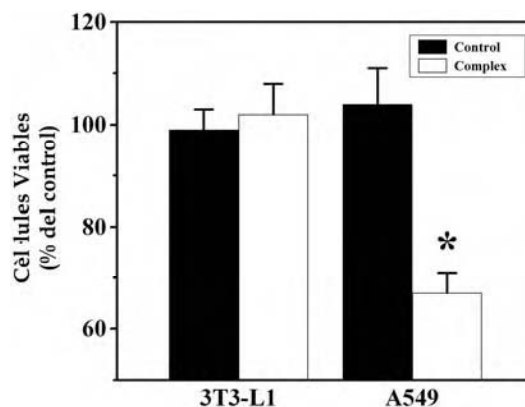


Figura 126. Viabilitat de cèl·lules tractades amb $[\text{Cu}(\text{I-hip})(\text{phen})_2]^+(\text{I-hip})\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [45] (75 nM) durant 24 hores: **a l'esquerra**, adipòcits 3T3-L1 (cèl·lules no tumorals) on es veu una similar viabilitat de les cèl·lules amb i sense el nostre producte; **a la dreta**, cèl·lules A549 (adenocarcinoma humà de pulmó), on sí que s'aprecien diferències molt significatives entre les cèl·lules tractades i les control.

5.5. Síntesi de derivats de 5-XUra (X = H, F)

El mètode de síntesi utilitzat es basa en la activació i protecció de l'anell pirimidínic mitjançant sililació i el posterior atac nucleòfil del nitrogen pirimidínic N^1 a un bromoalcan, tal i com tenim representat a la Figura 127:⁸⁸

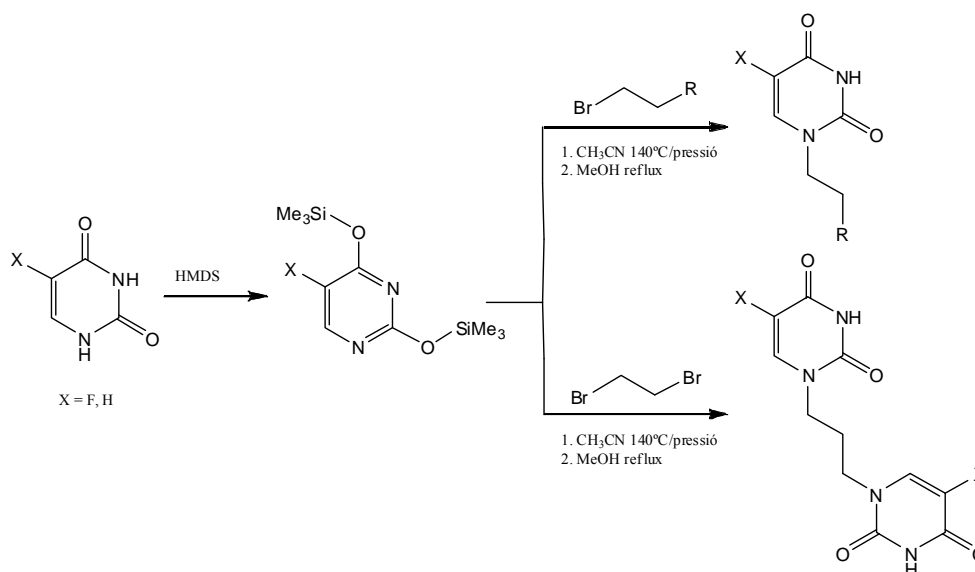


Figura 127. Esquema de síntesi seguit per a la preparació dels derivats pirimidínics.

La sililació prèvia de la pirimidina permet obtenir una bona selectivitat a l'atac nucleòfil posterior. Així s'aconsegueixen sempre els uracils N^1 substituïts, sense contaminació amb la N^3 -substitució, probablement degut a l'impediment estèric dels dos grups trimetilsilil sobre la posició N^3 .

5.5.1. Estructures cristal·logràfiques

5.5.1.1. N^1 -(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9]

La unitat asimètrica està formada per quatre unitats del lligand [9] (Figura 128).

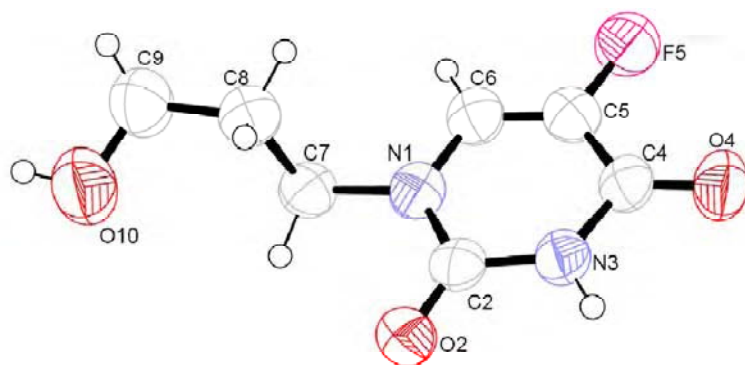


Figura 128. Representació ORTEP de la unitat complexa del compost N¹-(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil [9] (no es representen les quatre molècules que formen la unitat asimètrica per claredat).

Cada 5-fluorouracil en reconeix un altre mitjançant un tàndem d'enllaços d'hidrogen O(2)-----H-N(3) (Figura 129) [distàncies i angles: O(2)···H-N(23), 2.85 Å i 169°; O(22)···H-N(3), 2.87 Å i 163°; O(12)···H-N(33), 2.86 Å i 174°; O(32)···H-N(13), 2.86 Å i 167°]. A més, també es pot apreciar que l'oxígen 4 dels 5-fluorouracils presenta un enllaç d'hidrogen amb el carboni 6 d'una altra parella de 5-fluorouracils (O(4)-----H-C_{aromàtic}(6)) [distàncies i angles: O(4)···H-C(16), 3.24 Å i 156°; O(14)···H-C(26), 3.28 Å i 141°; O(24)···H-C(36), 4.05 Å i 149°; O(34)···H-C(6), 3.26 Å i 155°].¹⁶⁹

A més, quatre grups hidroxil terminals interaccionen entre sí mitjançant enllaços d'hidrogen formant un quadrat (O-----H-O) [distàncies i angles: O(10)-H···O(20), 2.79 Å i 171°; O(20)-H···O(30), 2.76 Å i 161°; O(30)-H···O(40), 2.68 Å i 171°; O(40)-H···O(10), 2.72 Å i 134°]. Aquests tres tipus d'enllaços d'hidrogen generen la interessant estructura que es mostra a la Figura 129.

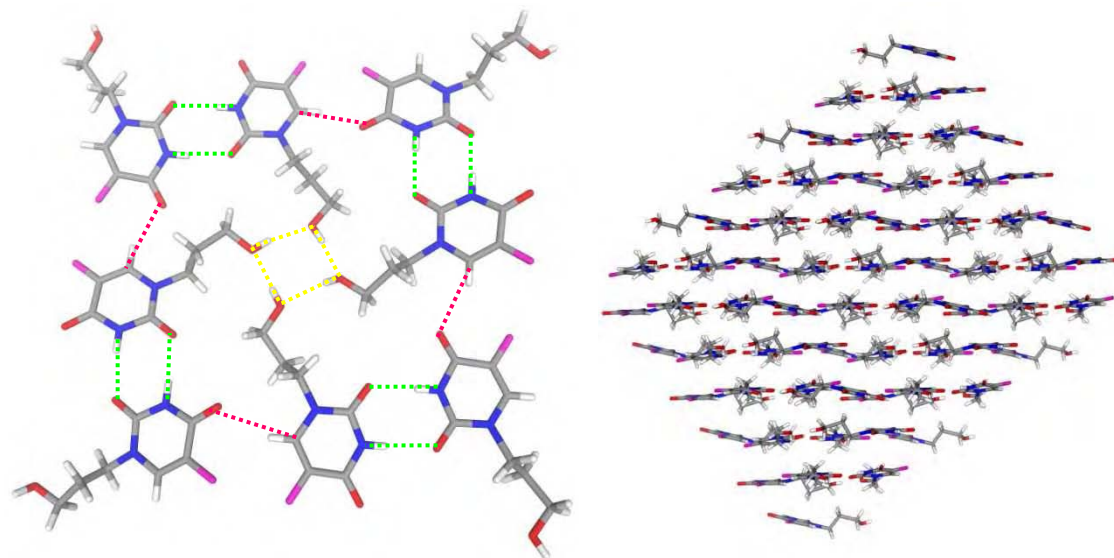


Figura 129. **A l'esquerra**, visió d'una capa del compost [9], on s'han representat les interaccions intermoleculars que hi trobem [amb verd (-----) el reconeixement típic entre uracils, amb fúcsia (-----) l'enllaç d'hidrogen O(4)···H-C(6) també entre uracils i amb groc (-----) el reconeixement entre els grups hidroxil terminals]. **A la dreta**, visió del cristall segons l'eix c, on podem observar la formació del cristall per superposició de les capes, unides mitjançant interaccions de Van der Waals.

¹⁶⁹ En aquest cas en que la unitat asimètrica està formada per quatre unitats complexes no estrictament iguals, es donen els valors mitjans de les interaccions.

Mitjançant aquestes interaccions, es formen capes bidimensionals que llavors es van superposant per tal de donar la tercera dimensió al cristall, unint-se a partir d'interaccions tipus Van der Waals [distàncies i angles: C(38)-H \cdots F(5), 3.38 Å i 134°; C(38)-H \cdots π (C(15-16)), 3.65 Å i 147°].

5.5.1.2. N¹-hexil-5-fluorouracil [12] i N¹-hexiluracil [13].

Aquest dos productes s'estudiaran de forma comparada degut a que només es diferencien en la presència o no d'un àtom de fluor a la posició C⁵. És a dir, són els corresponents al uracilat i al 5-fluorouracilat substituït a N¹ per una cadema hexílica. Amb aquests dos composts podem estudiar l'efecte que produeix la presència o absència d'aquest àtom de fluor a l'estructura cristal·lina i a les interaccions entre bases nitrogenades. A la Figura 130 s'han representat les estructures d'ambdós i a la Taula 8 s'han indicat els valors de distàncies i angles per als anells d'uracil d'aquests dos composts. A aquesta taula no s'observen diferències significatives a les distàncies d'enllaç dels dos composts; únicament es pot mencionar una lleugera elongació dels enllaços C(2)-N(3) i C(5)-C(6) al compost sense àtom de fluor [13]. Per altra banda, només s'aprecien petites diferències a O(2)-C(2)-N(3) i a O(4)-C(4)-N(3).

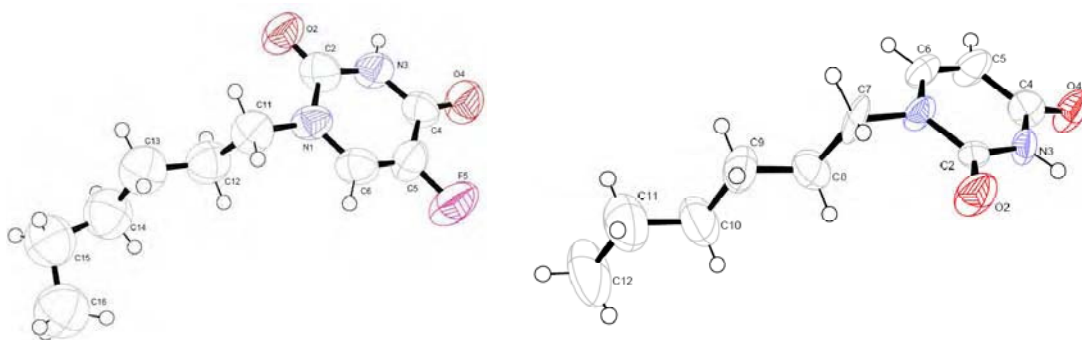


Figura 130. Representació ORTEP del N¹-hexil-5-fluorouracil [12], a l'esquerra, i del N¹-hexiluracil [13], a la dreta (no es representen les quatre molècules que formen la unitat asimètrica per claredat).

Taula 8. Valors de distàncies i angles per als anells d'uracil, als composts N¹-hexil-5-fluorouracil [12] i N¹-hexiluracil [13].

Distància (Å)	[12]	[13]	Angle (°)	[12]	[13]
N(1)-C(2)	1.373(9)	1.399(8)	C(6)-N(1)-C(2)	119.6(7)	119.6(7)
C(2)-N(3)	1.362(10)	1.395(9)	O(2)-C(2)-N(3)	121.9(7)	124.6(7)
N(3)-C(4)	1.380(9)	1.371(9)	O(2)-C(2)-N(1)	123.7(7)	122.0(8)
C(4)-C(5)	1.454(11)	1.454(10)	N(3)-C(2)-N(1)	114.3(8)	113.4(7)
C(5)-C(6)	1.307(10)	1.336(10)	C(2)-N(3)-C(4)	130.3(7)	130.4(7)
C(6)-N(1)	1.369(9)	1.390(9)	O(4)-C(4)-N(3)	124.1(7)	121.3(8)
C(2)-O(2)	1.209(9)	1.212(8)	O(4)-C(4)-C(5)	125.4(8)	126.6(8)
C(4)-O(4)	1.203(8)	1.224(9)	N(3)-C(4)-C(5)	110.5(7)	112.0(8)
C(5)-F(5)	1.346(8)	----	C(6)-C(5)-F(5)	122.9(8)	----
			C(6)-C(5)-C(4)	120.6(8)	120.0(8)
			F(5)-C(5)-C(4)	116.4(7)	----
			C(5)-C(6)-N(1)	124.5(7)	124.3(8)

El reconeixement entre les bases nitrogenades es fa a ambdós productes mitjançant un tàndem d'enllaços d'hidrogen O(4)-----H-N(3) però que és diferent al present al compost [9] ja indicat que implica O(2) \cdots H-N(3)

[distàncies i angles al compost **[12]**: N(3)-H···O(4), 2.85 Å i 172°] [distàncies i angles mitjos al compost **[13]**: N(3)-H···O(4), 2.90 Å i 175°].

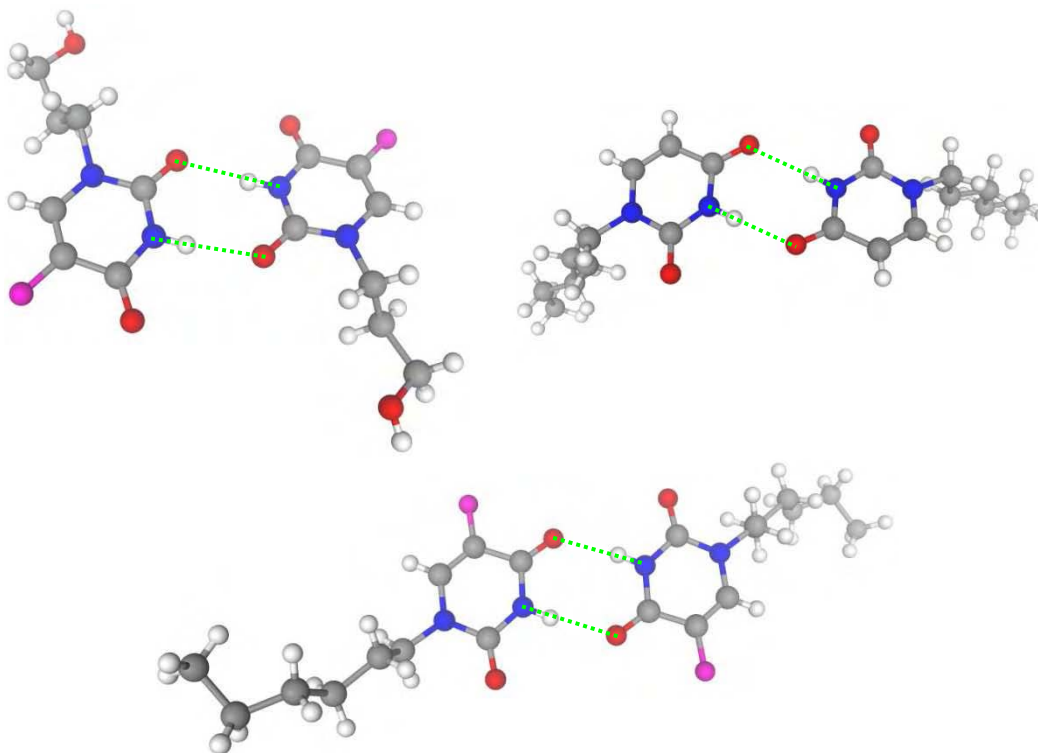


Figura 131. Representació dels tres composts per tal de comparar les diferències en els patrons de reconeixement: **fila superior a l'esquerra**, N¹-(3-hidroxipropil)-5-fluorouracil **[9]**; **fila superior a la dreta**, N¹-hexiluracil **[13]**; **fila inferior**, N¹-hexil-5-fluorouracil **[12]**. El compost **[9]** genera el tàndem d'enllaços d'hidrogen entre O(2) i N(3), mentre que els altres dos productes, **[12]** i **[13]**, ho fan entre O(4) i N(3).

Encara que ambdós productes tenen el mateix tipus de reconeixement entre uracils també presenten interessants diferències. Així, el compost amb 5-fluorouracil, **[12]**, mostra dues interaccions addicionals del tipus C_{aromàtic}-F(5)-----π i O(4)-----π [distància i angle: C-F(5)···C(2), 3.10 Å i 141°; C-O(4)···C(6), 3.10 Å i 133°] (vegeu Figura 132), la qual cosa no es dona al compost amb uracil, **[13]**, que no té àtoms de fluor, sinó que hi trobem reconeixement CH···O entre l'oxigen 2 dels uracils i el carboni 6 d'altres anells (-----) [mitjana de distàncies i angles: C(6)-H···O(2), 3.20 Å i 130°] (vegeu Figura 133).

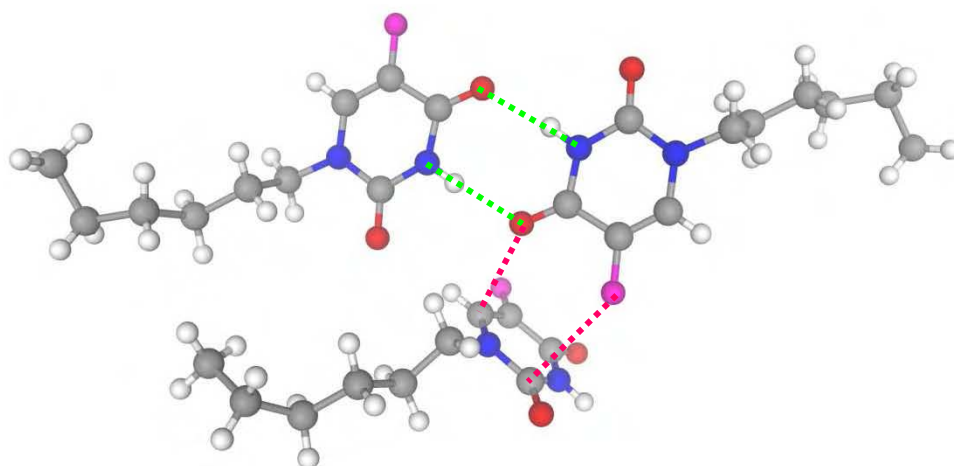


Figura 132. Interaccions intermoleculars presents al compost [12]. Hi hem representat els enllaços d'hidrogen entre bases en color verd (-----) i les interaccions de tipus π en color groc (-----).

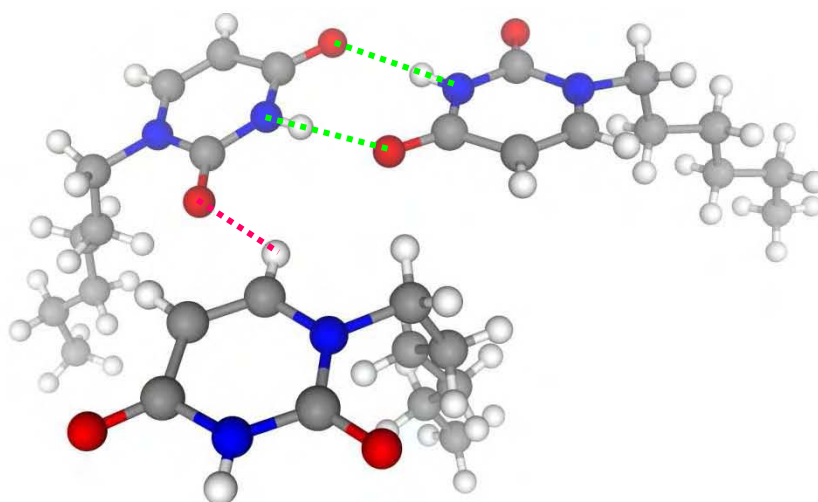


Figura 133. Interaccions intermoleculars presents al compost [13]. Hi hem representat els dos tipus d'enllaços d'hidrogen entre bases (-----) i l'enllaç tipus C-H...O (-----).

Degut a l'existència a ambdós productes d'una cadena alifàtica considerable, presenten un cap hidròfil i una cua hidròfoba i això s'observa clarament a l'empaquetament cristal·lí. A la Figura 134 hi hem representat els empaquetaments dels dos cristalls segons l'eix c on es pot veure que al cristall s'hi disposen els anells de uracil o de 5-fluorouracil formant plans (mitjançant les interaccions que ja hem descrit) i les cues es situen cap amunt i avall d'aquests plans. Les diferents capes dels cristalls es mantenen unides mitjançant interaccions de Van der Waals entre aquestes cadenes alifàtiques.

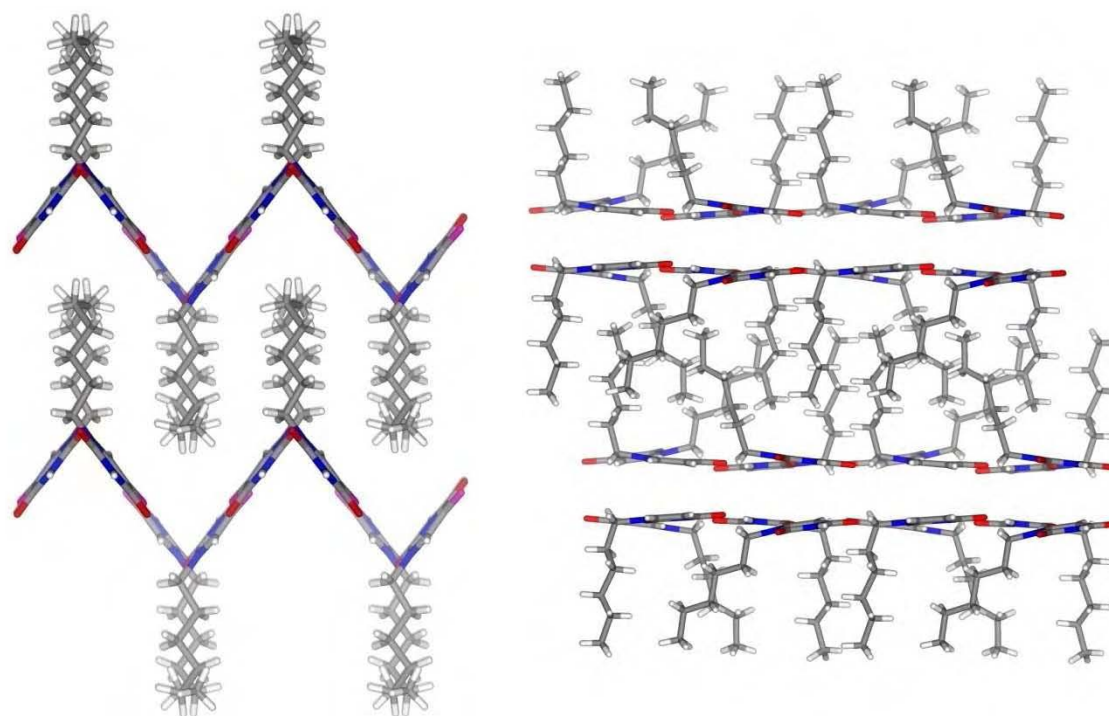


Figura 134. Visions segons l'eix *c* dels dos composts: **a l'esquerra**, N¹-hexil-5-fluorouracil [12]; **a la dreta**, N¹-hexiluracil [13]. Les capes del producte es troben representades de manera perpendicular al paper, i es pot veure clarament la diferència de l'empaquetament deguda a la presència, capes en ziga-zaga i cues alternades a banda i banda d'aquestes, o absència, capes planes i amb totes les cues al mateix costat interaccionant entre si les corresponents a dues capes, de l'àtom de fluor a l'anell de uracil.

Com es pot observar a la Figura 134, segons que l'anell de uracil tingui o no àtom de fluor a la posició 5, les capes que formen les parts hidròfiles són completament distintes. Així, malgrat que el patró de reconeixement entre uracils sigui el mateix tàndem d'enllaços d'hidrogen a ambdós composts, la diferència entre interaccions de tipus π (compost [12]) o més enllaços d'hidrogen (compost [13]) ens genera capes en ziga-zaga amb les cues a banda i banda a l'estructura del compost [12] o capes planes amb totes les cues cap al mateix costat i amb apilament a menys 3.30 Å (angle entre plans, 7°) entre dues capes d'anells d'uracil al compost [13].

5.5.2. Caracterització espectroscòpica

Tots els productes s'han caracteritzat per ressonància magnètica nuclear. A títol d'exemple es reproduïx la caracterització del N¹-hexil-5-fluorouracil [12], per tal d'explicar millor les tècniques emprades mentre que els altres es representen a l'Annex IV: *Espectres de Ressonància Magnètica Nuclear*.

5.5.2.1. Ressonància Magnètica Nuclear

A tots ells s'observen a ¹H-RMN (Figura 135) els senyals característics de la base nitrogenada, però desplaçats respecte als productes de partida. Així, mentre que el 5-fluorouracil presenta un únic senyal aromàtic corresponent al C(6) de l'anell [$\delta = 7.7$ ppm] (un doblet, degut a que s'acobla a l'àtom de fluor) i dos protons mòbils corresponents als dos N-H (N(1) i N(3)), als nostres productes s'aprecia un desplaçament del senyal aromàtic (+0.34 ppm) i només un dels protons mòbils, ja que un dels nitrògens s'ha substituït per la cadena alifàtica. La zona alifàtica presenta 4 senyals, que corresponen als hidrògens

alifàtics, però només es pot caracteritzar bé l'H(7)_t a 3.57 ppm, l'H(12)_t a 0.86 ppm i l'H(8)_{bq} a 1.53 ppm. Els altres hidrògens, H(9)-H(11), es presenten com un singlet ample a 1.23 ppm.

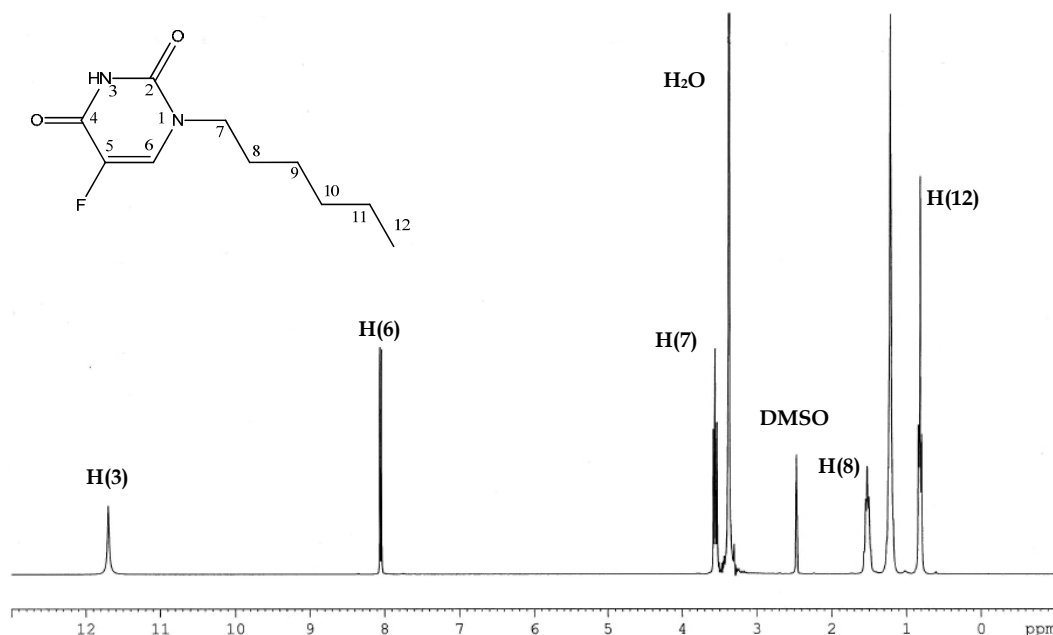


Figura 135. Espectre ¹H-RMN del compost N¹-hexil-5-fluorouracil [12].

L'assignació inequívoca dels senyals de ¹³C-RMN (Figura 136) de l'anell d'Ura i 5-FUra es fa fàcilment a partir dels corresponents a Ura i 5-FUra ja descrits. Per altra banda, l'acoblament C-F que s'aprecia als derivats de 5-fluorouracil en contraposició als corresponents productes amb uracil, ens permet localitzar fàcilment els tres carbonis més propers a aquest fluor [C(4), C(5) i C(6)], que es troben desdoblats. Així, per exemple, entre els dos carbonils de l'anell C(4) es troba desdoblats mentre que C(2) no ho està. El senyal corresponent a C(5) serà aquell doblet amb una constant d'acoblament major, degut a que l'àtom de fluor hi està directament enllaçat [$\delta = 140.0$ ppm, $J_{F-H(5)} = 228.7$ Hz]. A la part alifàtica s'observen els sis senyals dels carbonis on probablement el senyal a camp més baix correspon al carboni directament enllaçat a l'anell de 5-fluorouracil i el senyal a camp més alt correspon al darrer carboni de la cadena alifàtica. No obstant això, necessitaríem tècniques de RMN bidimensionals per tal d'assegurar l'assignació.

Així mateix, l'espectre de ¹⁹F-RMN ens permet confirmar la presència d'un únic tipus de fluor.

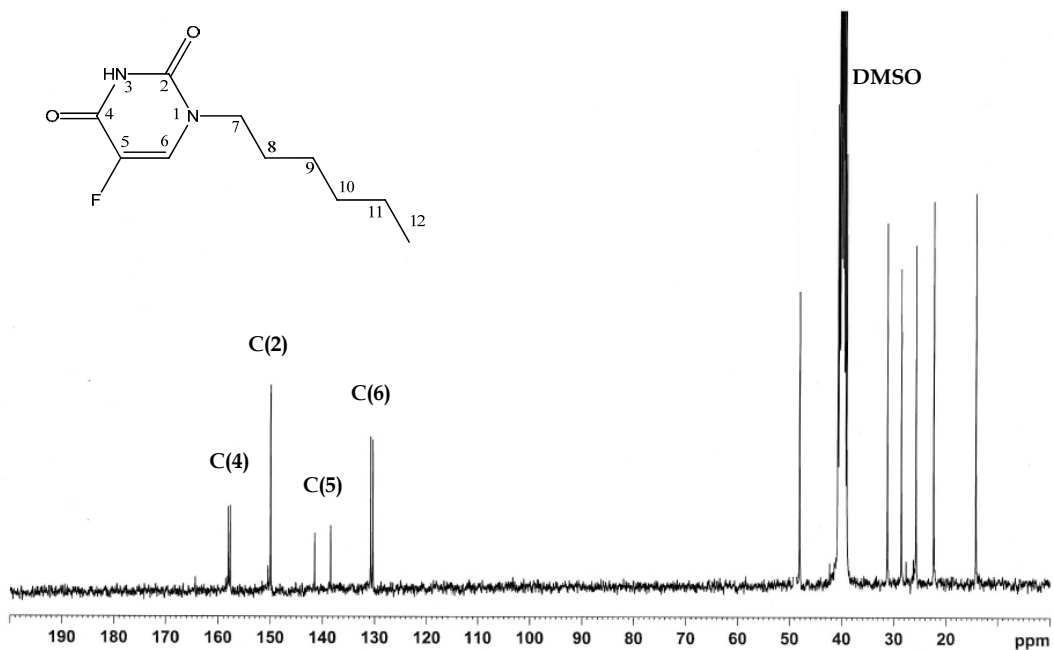


Figura 136. Espectre ^{13}C -RMN del compost N^1 -hexil-5-fluorouracil [12].

Si és necessari, el $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC, que mostra els acoblaments a tres enllaços, ens permet confirmar l'assignació proposta. Pel N^1 -hexil-5-fluorouracil [12] a la Figura 137 es mostra la resolció inequívoca via HMBC.

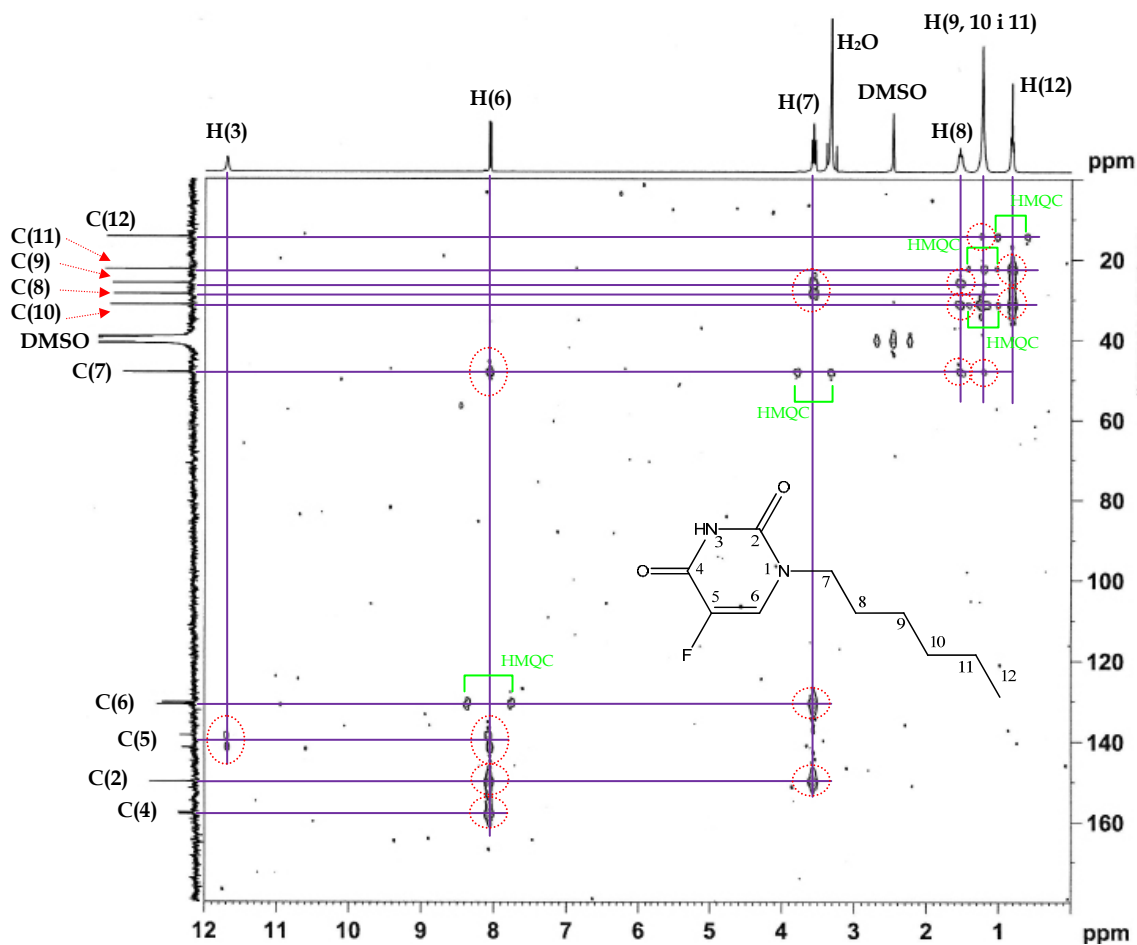


Figura 137. 2D-RMN $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC del compost N^1 -hexil-5-fluorouracil [12]: s'han marcat en verd els acoblaments a un enllaç (HMQC) i en vermell els corresponents a l'HMBC.

Concretament, el protó que surt a 3.57 ppm, és l'únic que presenta acoblaments amb C(6) i C(2), pel que ha de correspondre a H(7), que es troba directament enllaçat a la base nitrogenada. Per altra banda, l'existència d'un senyal [H(6), C(7)] ens situa perfectament el C(7) [$\delta = 48.1$ ppm] que, a més es confirma pel corresponent HMQC que s'aprecia en aquest cas. Finalment, a partir dels senyals alifàtics, es pot concloure una assignació inequívoca protó-carboni.

A vegades, per tal de confirmar l'assignació de certs senyals, s'ha realitzat el $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY (Figura 138).

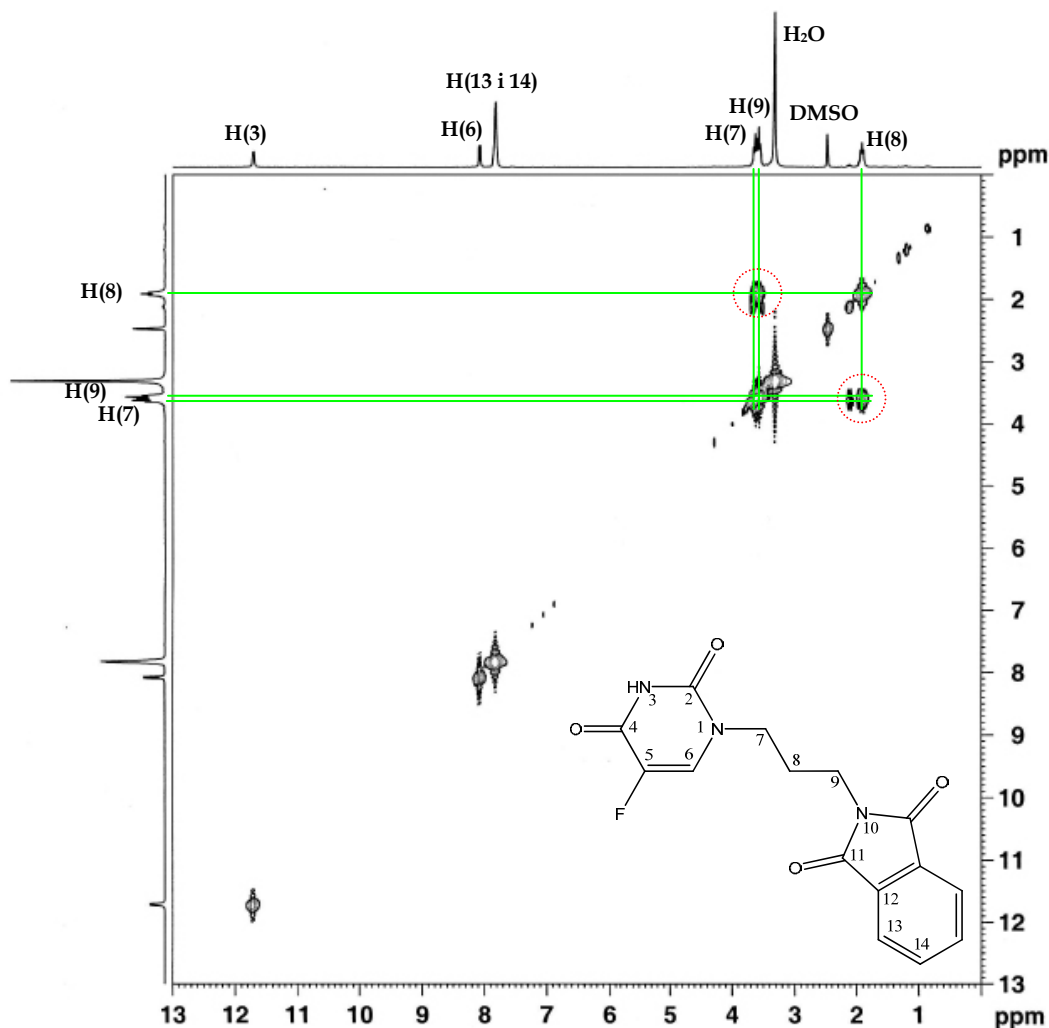


Figura 138. Espectre 2D-RMN $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY del compost N^1 -(3-ftalimidopropil)-5-fluorouracil [7] on s'ha marcat l'acoblament entre els tres senyals, que ens indica que pertanyen a carbonis consecutius, C(7), C(8) i C(9).

O el $^1\text{H}^1\text{H}$ -NOESY (Figura 139) per identificar la proximitat de certs àtoms, com per exemple de la $\text{N}^1, \text{N}^{1'}$ -tetrametilen-bis-citosina [20].

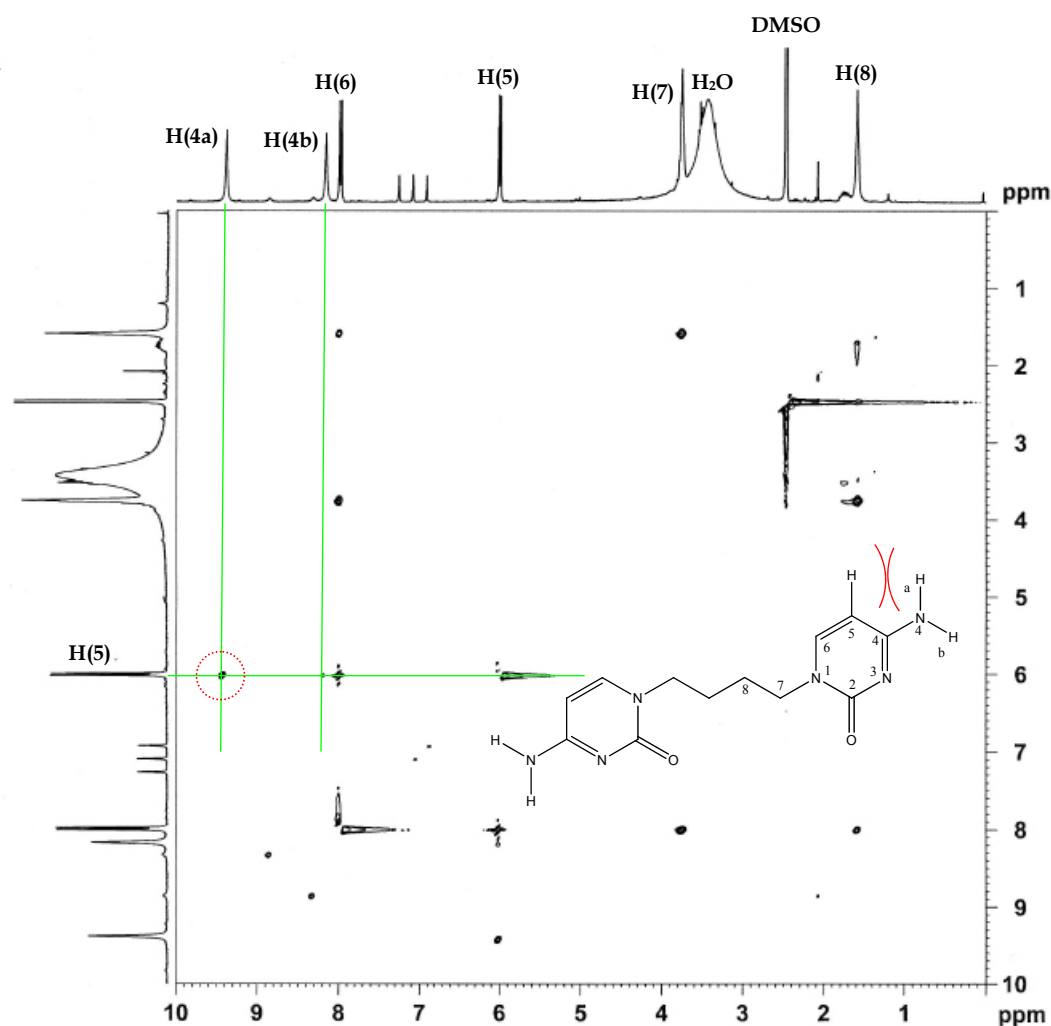


Figura 139. Espectre 2D-RMN ¹H-NOESY del compost N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-citosina [20] que ha permès distingir entre els dos protons del grup NH₂ exocíclic de la citosina.

5.5.2.2. Espectroscòpia de Masses d'Alta Resolució

Tots els productes que han presentat solubilitat adequada s'han confirmat mitjançant ESI-HRMS.

A aquesta tècnica, a més, quan ens apareixen pics corresponents a fragments més grans que la molècula objecte de l'estudi, com per exemple la captació d'una molècula de dissolvent, o una interacció entre dues molècules, es deu a fenòmens d'interacció existents entre les espècies. El més interessant, al nostre cas, ha estat la detecció al compost N¹-hexil-5-fluorouracil [12] de l'espècie corresponent a un dímer d'aquest producte (espècie [2M+Na]⁺: m/z, 451.2149) (Figura 140) que, presumiblement, correspon a una parella de bases nitrogenades reconeguda per enllaços d'hidrogen, tal i com hem trobat a la seva estructura de raigs X. Si la nostra hipòtesis es correcta, l'existència d'aquestes interaccions en dissolució i, fins i tot, en les condicions necessàries per a la realització d'aquesta tècnica, ens dóna una idea de la fortalesa d'aquestes interaccions i, a més, ens mostra un dels possibles motius de la gran insolubilitat d'aquests composts.

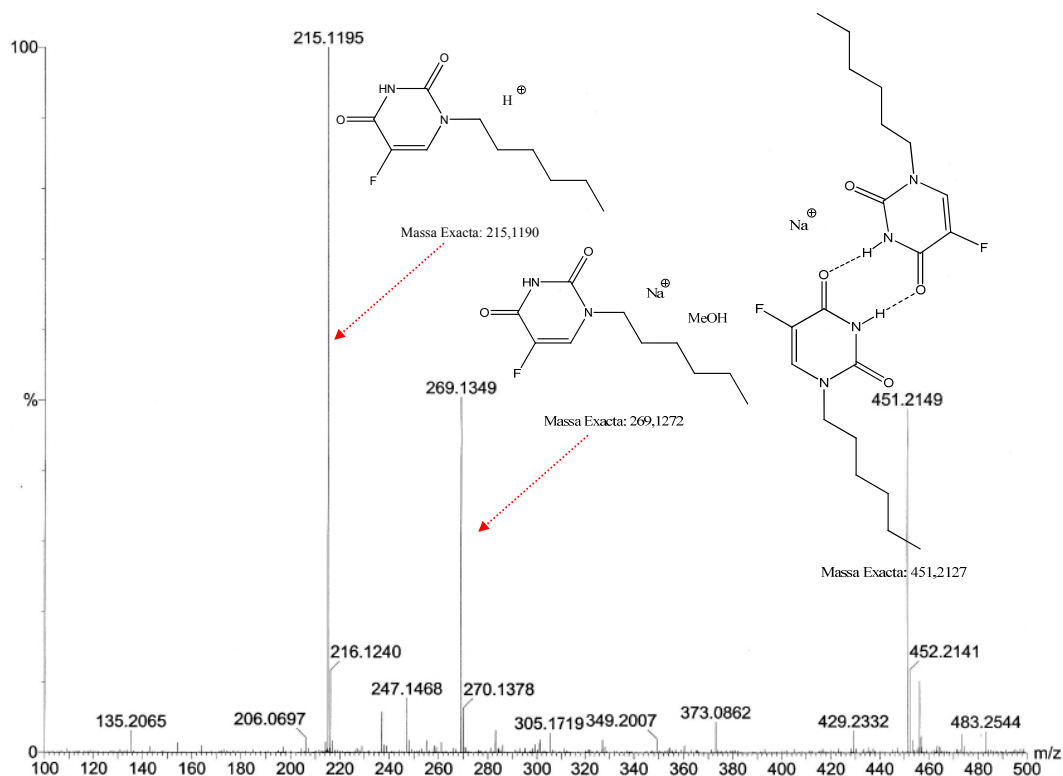


Figura 140. Espectre ESI-HRMS del compost N¹-hexil-5-fluorouracil [12] on s'han marcat totes les espècies detectades.

5.5.2.3. Espectroscòpia d'Infraroig

La característica més significativa de l'espectre IR és que la banda [$\nu\text{C}(2)=\text{O}+\nu\text{N}(1)-\text{C}(2)$] (a 1720 cm^{-1} a l'uracil i 1710 cm^{-1} al 5-fluorouracil) desapareix per unir-se en una sola banda a 1683 cm^{-1} a la vibració [$\nu\text{C}(4)=\text{O} + \nu\text{C}(4)-\text{C}(5)$] (a 1640 cm^{-1} a l'uracil i 1670 m^{-1} al 5-fluorouracil). Per altra part, les bandes [$\nu\text{N}(3)-\text{C}(3)+\nu\text{C}(5)=\text{C}(6)$] i [$\nu\text{N}(1)-\text{C}(6)+\nu\text{C}(5)=\text{C}(6)$] (a $1380\text{-}1390$ i $1230\text{-}1240\text{ cm}^{-1}$ tant al 5-fluorouracil com a l'uracil) romanen pràcticament inalterades. La vibració C-F al composts derivats de 5-fluorouracil s'ha assignat temptativament a una banda d'intensitat dèbil que apareix als espectres al voltant de 670 cm^{-1} (apareix a 642 cm^{-1} al 5-fluorouracil).

A la Figura 141 s'ha il·lustrat el cas del N¹,N^{1'}-tetrametilen-bis-(5-fluorouracil) [17].

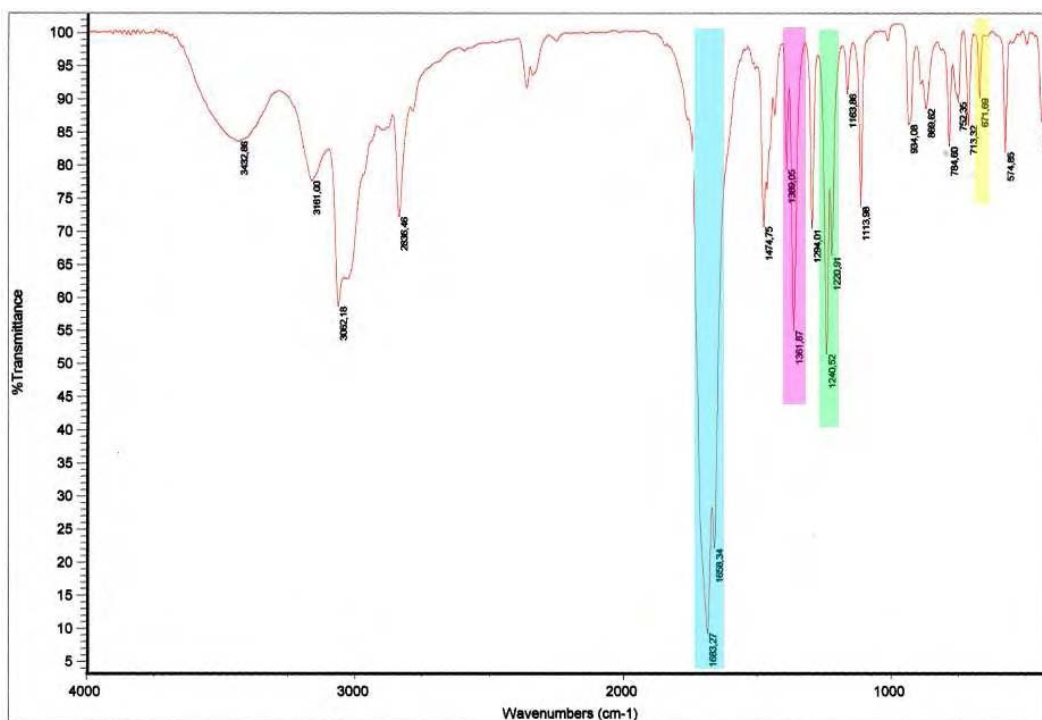


Figura 141. Espectre d'Infraroig del compost $N^1,N^{1'}$ -tetrametilen-bis-(5-fluorouracil) [17] on s'han marcat les bandes que provenen de vibracions característiques del 5-fluorouracil: en blau, la banda modificada, per la substitució en N^1 corresponent a $[vC(2)=O+vN(1)-C(2)] + [vC(4)=O + vC(4)-C(5)]$; en rosa, $[vN(3)-C(3)+vC(5)=C(6)]$ i en verd, $[vN(1)-C(6)+vC(5)=C(6)]$, que romanen pràcticament inalterades; i en groc, la vibració $[vC-F]$.

Pel que fa a la caracterització espectroscòpica de tots els productes sintetitzats cal dir que als Annexos (*Annex II: Espectres d'Infraroig*, *Annex III: Espectres de Masses d'Alta Resolució* i *Annex IV: Espectres de Ressonància Magnètica Nuclear*) es reproduueixen els espectres de RMN, IR i ESI-HRMS dels productes.