



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Preparación y caracterización de complejos metálicos con bases de Schiff derivadas de pirimidinas

Alumno: Pedro Liébana Mimbrera

Julio, 2019



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Preparación y caracterización de complejos metálicos con bases de Schiff derivadas de pirimidinas

**Trabajo de fin de Grado presentado por
Pedro Liébana Mimbrera**

Jaén, Julio de 2019

RESUMEN

En esta memoria se muestran los resultados de la síntesis y caracterización del compuesto DAAUPic, que deriva de la condensación 1:1 del 5,6-diamino-1,3-dimetiluracilo y la piridina-2-carboxaldehído, y los complejos obtenidos al reaccionar este ligando con diferentes sales de Cu(I) y diferentes derivados de fosfinas. La determinación estructural se llevó a cabo mediante análisis elemental, espectroscopia infrarroja y RMN. Además, se utilizó difracción de rayos X para dos de los complejos obtenidos para los que se obtuvieron monocristales. Tras analizar los resultados, se observa que el ligando DAAUPic se coordina en forma neutra al centro metálico a través del átomo de nitrógeno azometínico y el átomo de nitrógeno piridínico.

ABSTRACT

In this report the results of the synthesis and characterization of the compound DAAUPic, which derives from the 1:1 condensation of 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil and pyridine-2-carboxaldehyde, and the complexes obtained by reacting this ligand with different Cu(I) salts and different phosphine derivatives. The structural determination was carried out by elemental analysis, infrared spectroscopy and NMR. In addition, X-ray diffraction was used for two complexes obtained as monocrystals. After analyzing the results, it is observed that the DAAUPic ligand coordinates in neutral form to the metallic center through the azomethinic nitrogen atom and the pyridine nitrogen atom.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Estudios estructurales con DAAUPic y complejos derivados.....	3
1.2. Complejos de Re(I) con DAAUPic	4
1.3. Complejos de Zn(II), Cd(II) y Ni(II) con DAAUPic	6
1.4. Actividad biológica de complejos de Cu(I) con derivados de fosfinas.....	8
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
3.1. Instrumentación utilizada.....	10
3.2. Materiales utilizados	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
4.1. El ligando.....	12
4.1.1. Síntesis	12
4.1.2. Espectrometría de masas.....	14
4.1.3. Espectroscopia infrarroja.....	15
4.1.4. Espectros de R.M.N.....	17
4.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos	21
4.2.1. Procedimiento de síntesis de los complejos.....	21
4.2.2. Espectroscopia infrarroja.....	23
4.2.3. Espectros de R.M.N.....	24
4.2.4. Estructura cristalina de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2) y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5).	25
5. CONCLUSIONES	29
6. BIBLIOGRAFÍA	30
7. APÉNDICE	33

1. INTRODUCCIÓN

En la presente memoria se muestran los resultados que se han obtenido al estudiar y caracterizar estructuralmente los complejos de Cu(I) con el compuesto DAAUPic, cuya estructura se muestra en la figura 1.1.

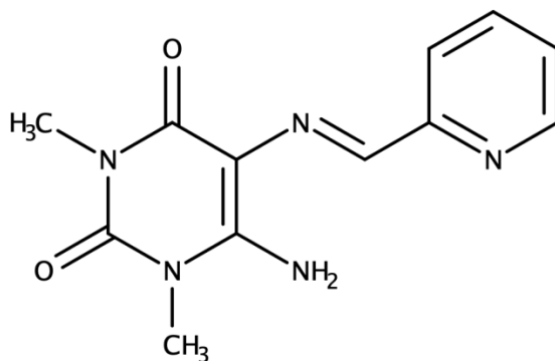


Figura 1.1. Estructura molecular del compuesto (*E*)-6-amino-1,3-dimetil-5-((piridin-2-ilmetileno)amino)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

Seguidamente, se explican las razones que acreditan este estudio, así como varios precedentes bibliográficos existentes sobre este tipo de compuestos y complejos metálicos derivados.

1.1. Estudios estructurales con DAAUPic y complejos derivados

Este compuesto ya ha sido descrito previamente en bibliografía (Booyesen *et al.*, 2011; Yoneda *et al.*, 1977; El-Sabbagh *et al.*, 2006). Además, se determinó por difracción de rayos X su estructura cristalina, como se puede observar en la figura 1.2 (Booyesen *et al.*, 2011).

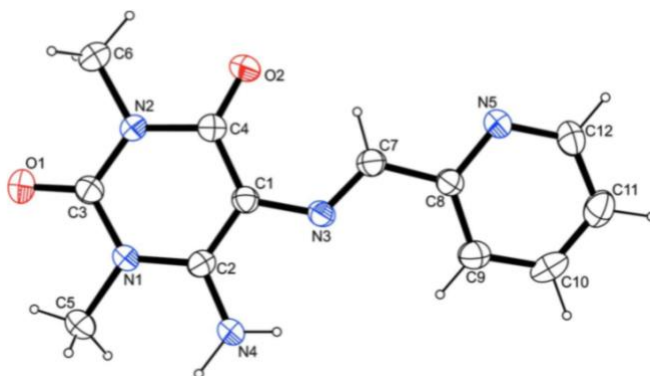


Figura 1.2. Unidad molecular del compuesto DAAUPic.

El compuesto cristaliza en forma del isómero *E*. En la tabla 1.1. se indican datos de distancias de enlace más significativas, sobre todo, aquellas que implican a átomos que serían susceptibles de unirse al centro metálico.

Tabla 1.1. Distancias de enlace (Å) más relevantes del compuesto DAAUPic.

Átomos	Distancia	Átomos	Distancia
O1-C3	1.223(3)	N4-C2	1.330(3)
O2-C4	1.230(3)	N5-C8	1.354(3)
N3-C7	1.280(3)	C7-C8	1.460(3)
N3-C1	1.383(3)		

1.2. Complejos de Re(I) con DAAUPic

Se llevó a cabo el estudio de los complejos derivados de la reacción de $[\text{Re}(\text{CO})_5\text{X}]$, dónde X puede ser Cl o Br, con una serie ligandos nitrogenados multidentados entre los que se encontraba el compuesto DAAUPic (Potgieter *et al.*, 2013). Se obtuvieron complejos del tipo *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{X}(\text{L})]$, en los que los diferentes ligandos estaban coordinados al centro metálico a través de dos átomos donadores de nitrógeno (figura 1.3).

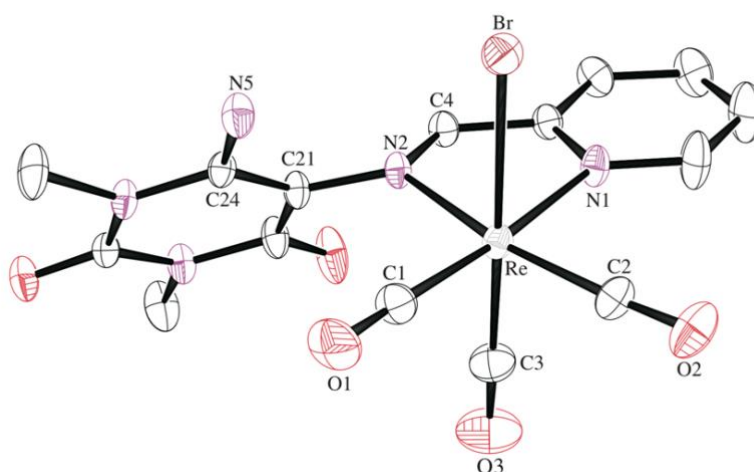


Figura 1.3. Unidad molecular del compuesto $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{DAAUPic})] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Aunque el compuesto DAAUPic puede actuar potencialmente como ligando tridentado, en este caso la coordinación se produjo a través del nitrógeno piridínico N(1) y el nitrógeno imínico N(2). Aunque la longitud del enlace Re-N(2) es de 2.2 Å, lo que está en consonancia con otros complejos de Re(I) relativos (Potgieter *et al.*, 2013), la longitud del enlace Re-N(1) es considerablemente más corta 2.16 Å. El ángulo *bite* N(1)-Re-N(2) es de 74.8°, lo que indica que la geometría en torno al centro metálico es un octaedro distorsionado.

Posteriormente, se realizaron nuevos estudios de complejos de Re(I) con DAAUPic (Jiménez-Pulido *et al.*, 2016), entre los que destacan los siguientes compuestos: $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})]$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{ClO}_4$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})(\text{py})]\text{ClO}_4$ y $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})(\text{py})]\text{PF}_6$.

Se logró resolver por difracción de rayos X la estructura del compuesto $[\text{ReCl}(\text{CO})_3(\text{DAAUPic})]$ donde la molécula DAAUPic muestra un modo de coordinación similar al complejo anteriormente descrito.

El CO siempre se ha considerado un asesino silencioso, siendo una molécula de señalización generada por la degradación de las hemogénasas hemo (HO-1 y HO-2). En el cuerpo humano, una cierta cantidad de CO se sintetiza endógenamente. Además, se ha demostrado que pequeñas cantidades de CO exógeno pueden mostrar propiedades beneficiosas como la protección celular, los efectos antiinflamatorios y vasodilatadores. Durante los últimos años, los complejos de CO basados en metales de transición de baja valencia (carbonilos metálicos) han llamado la atención como posibles moléculas liberadoras de monóxido de carbono que podrían servir para objetivos biológicos. En este contexto, los carbonilos de metales de transición pueden servir como vehículos benignos para el transporte de CO, evitando así la toxicidad inherente asociada con la inhalación de CO (Jiménez-Pulido *et al.*, 2016).

Existen estudios basados en la liberación de CO de los complejos de Re mediante ensayos con mioglobina usando espectroscopia UV-VIS. Para ello, una solución de mioglobina se trata con un exceso de ditionito de sodio bajo argón y, posteriormente, se agrega la disolución con el correspondiente complejo organometálico. Se controla la velocidad de liberación de CO a lo largo de 6 horas a 37 °C y se siguen los cambios espectrales de la unión de CO al centro de hierro de la mioglobina (a 435 y 423 nm, respectivamente).

Se estudiaron las propiedades de liberación de CO de los complejos de Re(I) derivados del DAAUPic con cloruro o acetonitrilo como co-ligandos. Lo que se pudo observar es que, tras seis horas, se observó una liberación en torno 11-13% (Jiménez-Pulido *et al.*, 2016).

1.3. Complejos de Zn(II), Cd(II) y Ni(II) con DAAUPic

La reacción de la base de Schiff DAAUPic con diferentes sales metálicas de Ni(II), Zn(II) y Cd(II) proporcionó una serie de complejos donde el ligando se coordina como un ligando tridentado a través de N5 y N1F y O4, cuando el ligando es neutro, o N6 si el ligando se ha desprotonado en el grupo 6-amino.

Como ejemplo en el que el ligando DAAUPic actúa en forma neutra se puede estudiar el complejo de Ni(II) cuya unidad molecular se muestra en la figura 1.4. El centro de Ni(II) exhibe una geometría octaédrica distorsionada que deriva de la coordinación de dos ligandos DAAUPic neutros situados mutuamente en disposición *mer* a través de los átomos (N5, O4, N1F). Las distorsiones de una disposición octaédrica ideal provienen principalmente de los pequeños ángulos *bite* de los anillos quelato N5-M-O4 y N5-M-N1F, que están en torno a 74-80° (Illán-Cabeza *et al.*, 2018).

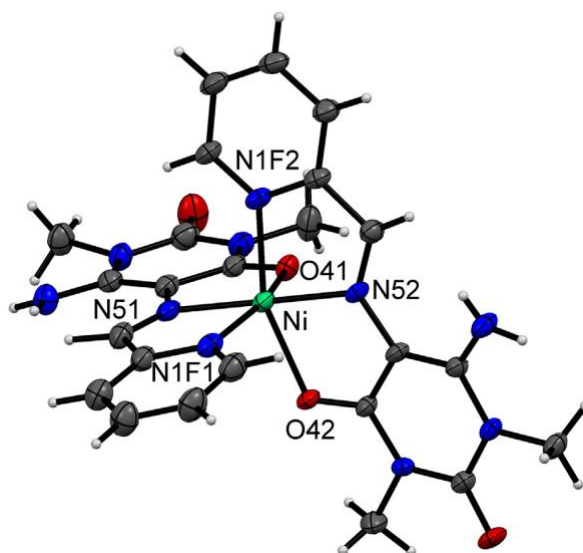


Figura 1.4. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Ni}(\text{DAAUPic})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Por otro lado, como ejemplo donde el ligando se ha desprotonado, se puede comentar la estructura cristalina del compuesto $[\text{Zn}(\text{AcO})(\text{DAAUPicH-1})_2]_2$. Está

formado por unidades diméricas donde cada centro metálico presenta geometría bipiramidal trigonal, coordinándose a los átomos N6, N5, N1F de la base de Schiff y a dos ligandos de acetato que actúan como puente. La distancia entre los dos iones Zn(II) es 4.011 Å.

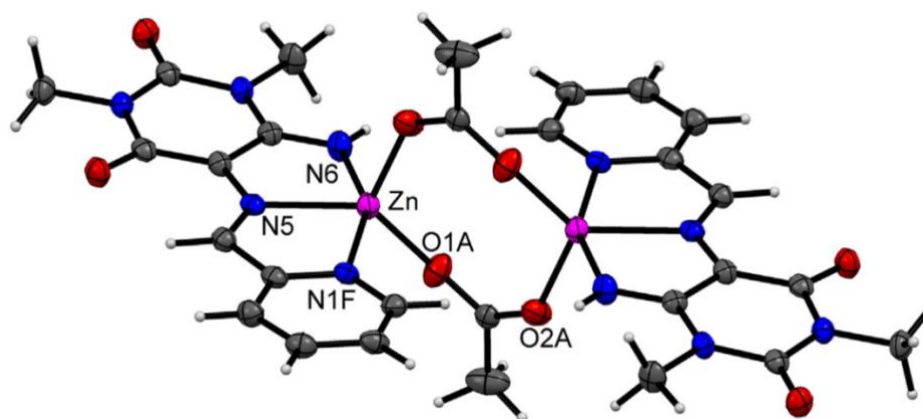


Figura 1.5. Compuesto $[Zn(AcO)(DAAUPicH_{-1})]_2$.

Finalmente, en la figura 1.6. se muestra la unidad asimétrica del complejo $[Cd(NO_3)(DAAUPic_{-1})(H_2O)]_2 \cdot 2H_2O$. La distancia intermetálica Cd(1)⋯Cd(2) es 6.187 Å. Se coordina a una molécula desprotonada de DAAUPic (a través de los átomos N6, N5, N1F), a dos átomos de nitrógeno de un grupo nitrato, al átomo de oxígeno de una molécula de H₂O y, por último, al átomo de oxígeno O4 de una molécula de ligando de otra unidad molecular.

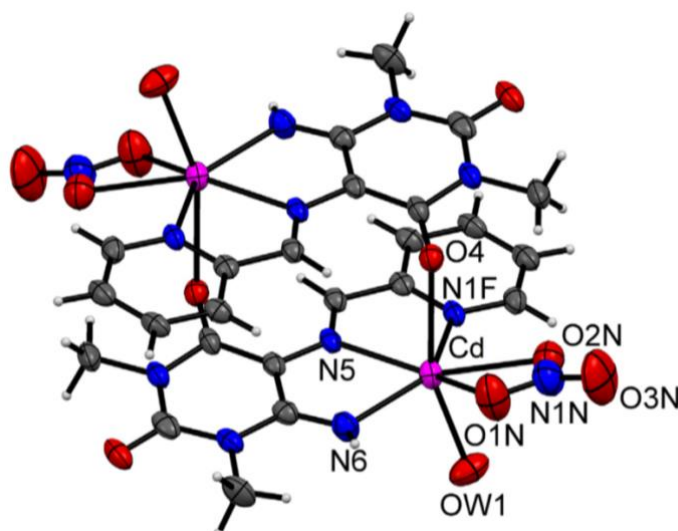


Figura 1.6. Compuesto $[Cd(NO_3)(DAAUPic_{-1})(H_2O)]_2 \cdot 2H_2O$.

Cabe destacar el pequeño valor del ángulo O1N-Cd-O2N (51.6°), lo que apunta a que ambos átomos de oxígeno están prácticamente compartiendo el mismo lugar de coordinación, por lo que el papel del ligando nitrato podría entenderse mejor como una entidad única que ocupa un sólo sitio estereoquímico en un metal coordinado octaédricamente en lugar de un ligando bidentado en una geometría bipiramidal pentagonal.

La actividad anticancerígena de estos compuestos también se exploró estudiando sus efectos sobre las aminopeptidasas reguladoras del sistema renina-angiotensina (RAS) en líneas celulares de cáncer de mama. En las concentraciones utilizadas, algunos de los complejos mostraron diferentes efectos sobre la actividad de las aminopeptidasas, lo que apoya la idea de que sus efectos sobre el crecimiento/proliferación celular podrían estar relacionados con las funciones reguladoras autocrinas/paracrinas de sus correspondientes sustratos peptídicos.

1.4. Actividad biológica de complejos de Cu(I) con derivados de fosfinas

Los fármacos basados en complejos de cobre presentan baja toxicidad y buena biocompatibilidad que los hace una buena alternativa al cisplatino. Es un metal endógeno que está involucrado en diferentes procesos bioquímicos y presenta unas propiedades redox e hidrolíticas únicas (Kaim *et al.*, 1996; Denoyer *et al.*, 2015; Santini *et al.*, 2014).

El ion Cu(I) es la forma química del Cu aceptada como forma activa más relevante en la internalización del cobre por mamíferos (Santini *et al.*, 2014; Marzano *et al.*, 2009). Hay estudios basados en la investigación sobre la capacidad antitumoral que poseen los complejos de Cu(I) con ligandos derivados de fosfinas. Así, por ejemplo podemos destacar el complejo $[Cu(thp)_4][PF_6]$ (thp = tris(hidroximetil)fosfina), que tiene potentes efectos citotóxicos. Se ha demostrado que es más activo que el cisplatino y presenta actividad frente a células tumorales que son resistentes al cisplatino (Gandin *et al.*, 2015).

Otros complejos de Cu(I) con ligandos de tipo diimina como el ácido bicinconínico (BCA) y fosfinas solubles en agua (Porchia *et al.*, 2017) o con ligandos tipo polipiridil y fosfinas (Villarreal *et al.*, 2017) han mostrado una alta actividad citotóxica y una selectividad satisfactoria hacia líneas celulares de tumores humanos

de cáncer de pulmón, cáncer de mama, páncreas, colon y melanoma. Además, también superaron en eficacia al cisplatino.

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Tal y como hemos comentado en la introducción, los complejos de Cu(I) con fosfinas tienen interés como posibles compuestos anticancerígenos ya que el cobre es un metal menos tóxico y, además, está presente en algunas biomoléculas. Por otro lado, los derivados de uracilo también presentan actividad biológica, con lo que, aunando la potencialidad de cada uno de ellos podríamos obtener compuestos que pudiesen ser eficaces frente a diferentes líneas tumorales.

Los objetivos fundamentales del presente TFG se pueden resumir en:

- Síntesis del ligando DAAUPic
- Caracterización estructural del compuesto:
 - Análisis Elemental
 - Espectrometría de masas
 - Espectroscopia IR
 - RMN (^1H , ^{13}C , DEPT, HSQC, HMBC)
- Preparación de compuestos de coordinación con CuCl, CuBr y CuI y trifenilfosfina (PPh_3), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP).
- Caracterización de los complejos obtenidos mediante técnicas analíticas y espectroscópicas
 - Análisis elemental
 - Espectroscopia infrarroja
 - ^1H -RMN y ^{13}C -RMN
 - Difracción de rayos X

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Instrumentación utilizada

Se ha empleado el Analizador Elemental THERMO FINNIGAN flash EA 1112 que pertenece al Centro de Instrumentación Científico-Técnico de la Universidad de Jaén para determinar el porcentaje referente a la composición de cada compuesto aislado en carbono, hidrógeno y nitrógeno.

Para determinar los espectros correspondientes al infrarrojo se ha utilizado el equipo PERKIN-ELMER mod. FT-IR Spectrometer Spectrum Two ubicado en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén, efectuando las medidas con KBr entre el rango 4000 y 400 cm^{-1} .

El equipo BRUKER Avance 400 del Centro de Instrumentación Científico-Técnico de la Universidad de Jaén, empleando el DMSO- d_6 como disolvente, se ha aplicado para realizar los espectros magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

El espectrómetro empleado para realizar el espectro de masas del ligando se realizó en un espectrómetro Thermo DSQ II operando a 70 eV, también perteneciente al Centro de Instrumentación Científico-Técnico de la Universidad de Jaén.

Los datos experimentales obtenidos de la determinación estructural mediante difracción de rayos X en monocristal de los complejos $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ recogen en el apéndice. El proceso se llevó a cabo a 100 K en un difractómetro Apex II con un monocromador de grafito Mo- $\text{K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

3.2. Materiales utilizados

Para la síntesis del ligando se utilizaron los siguientes compuestos y disolventes, con las respectivas casas comerciales que los suministraron:

1,3-dimetilurea (98%)	Alfa Aesar
Ácido 2-cianoacético (98%)	Merk
Bicarbonato de sodio	Panreac

Anhídrido acético (98%)	Panreac
Sulfuro amónico (10%)	Panreac
Etanol	VWR Chemicals
Éter dietílico	Panreac
Piridina-2-carboxaldehído (99%)	Alfa Aesar
Ácido acético (99,9%)	VWR Chemicals

Para la síntesis de los complejos se utilizaron los siguientes reactivos:

Trifenilfosfina (99%)	Alfa Aesar
1,2-Bis(difenilfosfino)etano (97%)	Aldrich
1,3-Bis(difenilfosfino)propano (97%)	Aldrich
CuI (98%)	Alfa Aesar
CuCl ₂ (97%)	Aldrich
CuBr ₂	Panreac
Na ₂ SO ₃	Panreac
Acetonitrilo	Panreac
CH ₂ Cl ₂	VWR Chemicals

Además, se ha utilizado el material de uso común en investigaciones experimentales disponible en los laboratorios del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la siguiente sección se muestra los resultados obtenidos de la síntesis y caracterización del ligando DAAUPic y de los complejos de Cu(I) derivados.

4.1. El ligando

4.1.1. Síntesis

A partir de la condensación cíclica de 1,3-dimetilurea (88 g) y ácido 2-cianacético (85 g) en 125 mL de anhídrido acético mediante reflujo durante 3 horas y posterior neutralización con NaOH o NaHCO₃ (aproximadamente 25 mL de NaOH en 75 ml de H₂O), se obtuvo el compuesto 6-amino-1,3-dimetiluracilo (6-amino-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, conocido como DAU) con un rendimiento de un 70%. La reacción prosigue con una nitrosación con NaNO₂ en H₂O caliente, obteniéndose el compuesto 1,3-dimetil-5-nitrosopirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (denominado DANU) con un rendimiento del 98%. Más tarde, se produce la reducción con (NH₄)₂S y se obtiene el compuesto 5,6-diamino-1,3-dimetiluracilo (5,6-diamino-1,3-dimetilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, denominado DAAU).

La reacción de DAAU con piridina-2-carboxaldehído en proporción 1:1 en EtOH absoluto con unas gotas de ácido acético glacial (usado como catalizador) da lugar a la base de Schiff 6-amino-1,3-dimetil-5-[(piridina-2-metildieno)amino]-pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, denominado DAAUPic. Todos los compuestos obtenidos, se filtraron y se lavaron con etanol y éter y secados al aire. El rendimiento obtenido fue de un 85,85%.

El esquema general de síntesis se muestra en la figura 4.1, y el resultado del análisis elemental se recoge en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Datos de análisis elemental.

Compuesto	Fórmula	M (g/mol)	C (%)	H (%)	N (%)
DAAUPic	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	259.27	55.36 (55.59)	5.14 (5.05)	27.56 (27.01)

Entre paréntesis, valores calculados.

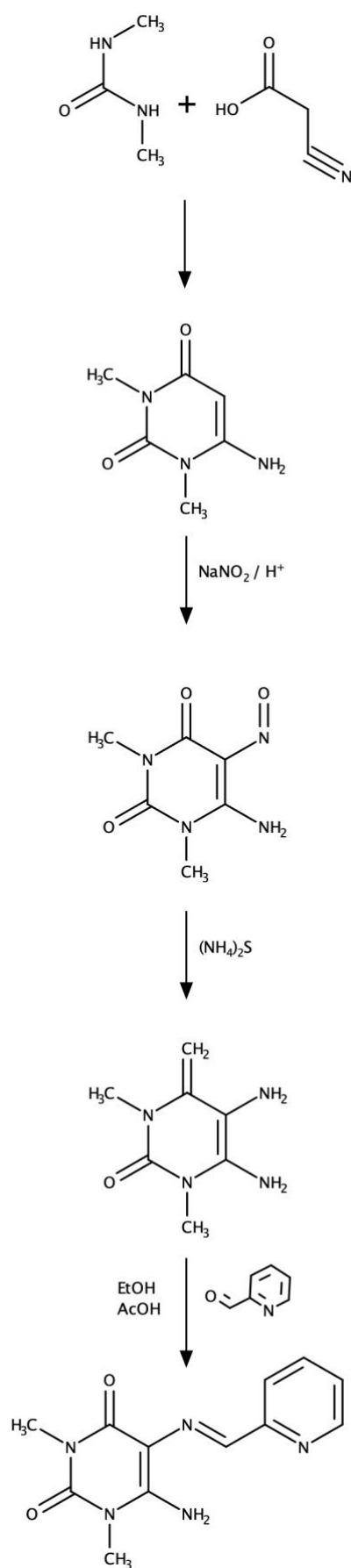


Figura 4.1. Esquema general de síntesis del compuesto DAAUPic.

4.1.2. Espectrometría de masas

El espectro de masas correspondiente al compuesto DAAUPic se encuentra en la figura 4.2. El pico molecular se observa a m/z 259.

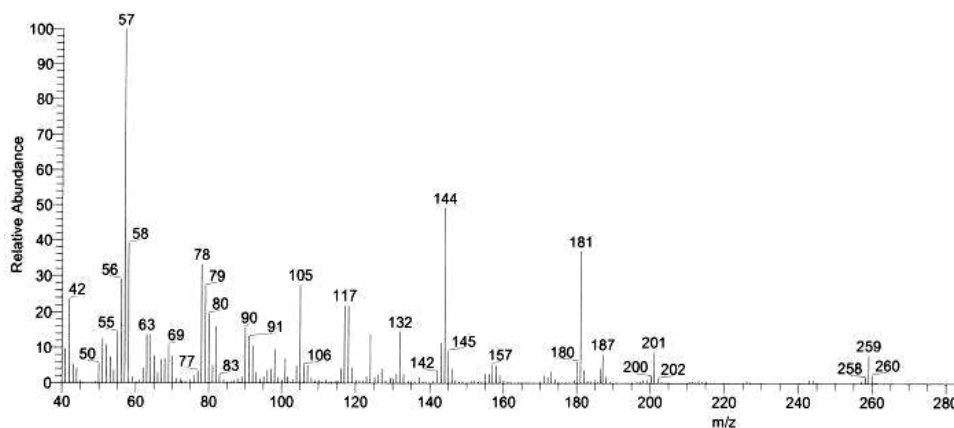


Figura 4.2. Espectro de masas del ligando DAAUPic.

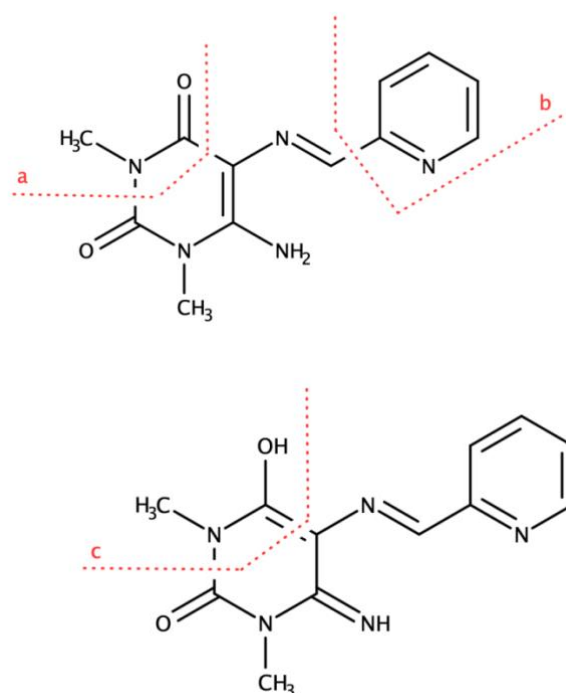


Figura 4.3. Esquema de las fragmentaciones más significativas del ligando DAAUPic.

La eliminación del fragmento $[CH_3NCO]^+$ se produce a un valor de $m/z=57$ (pico base), indicado en la figura 4.3. como fragmento a. También se manifiesta la pérdida del grupo fenilo b $[C_5H_5N]^+$ a $m/z=78$ y del fragmento resultantes $[L-C_5H_5N]^+$

a $m/z = 181$ y $[L-CH_3NCO]^+$ a $m/z = 201$. En la tabla 4.2. se detallan otras fragmentaciones.

Tabla 4.2. Asignación de fragmentaciones del ligando.

Ion	m/z
$[L]^+$	259
$[CH_3NCO]^+$	57
$[CH_3NCOH]^+$ (fragmento c)	58
$[C_5H_5N]^+$	78
$[L-CH_3NCO-CH_3NCOH]^+$	144
$[L-C_5H_5N]^+$	181
$[L-CH_3NCO]^+$	201

4.1.3. Espectroscopia infrarroja

En la figura 4.5. se muestra el espectro de infrarrojo del ligando DAAUPic en KBr. La asignación de las principales bandas, fundamentalmente vibraciones de grupos que potencialmente podrían participar en el proceso de coordinación, se encuentran recogidas en la tabla 4.3.

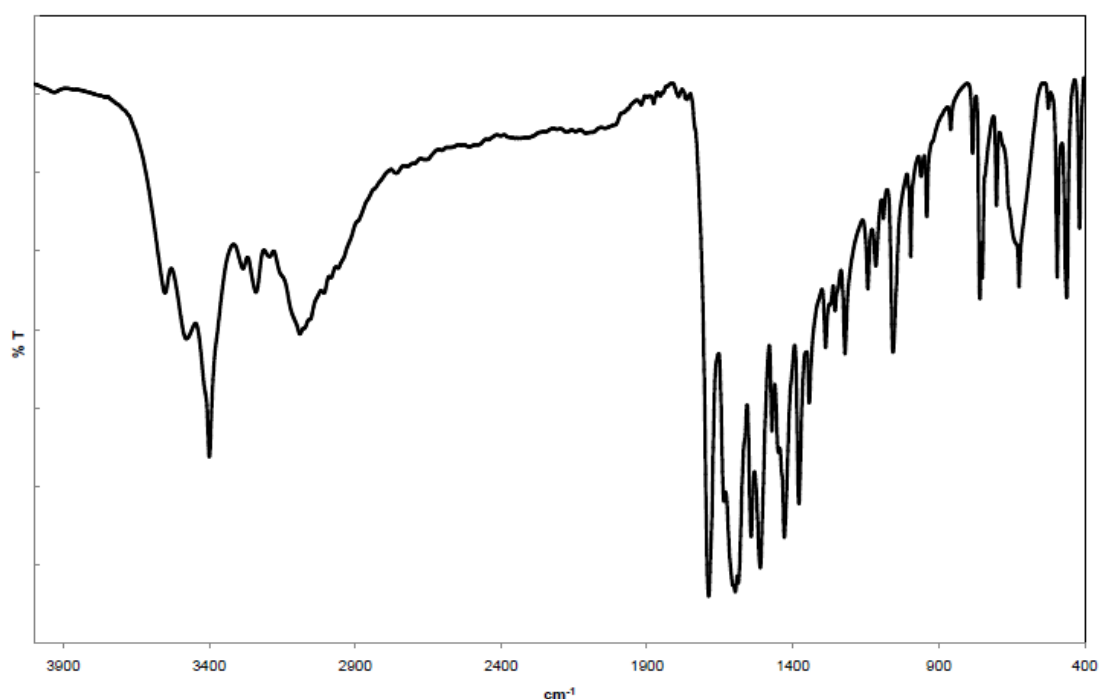


Figura 4.5. Espectro de infrarrojo del ligando DAAUPic.

Tabla 4.3. Asignación de bandas de infrarrojo para DAAUPic.

Vibración	Banda (cm ⁻¹)
$\nu(\text{N-H})$	3413
$\nu(\text{C=O})$	1678, 1635
$\nu(\text{C=N})$	1598
$\nu(\text{C-N})$	1390
$\delta(\text{N-H})$	947
Vibraciones del anillo de piridina	1510, 755, 421

Estas asignaciones se han establecido por comparación con fuentes bibliográficas de compuestos análogos (Lin-Vien *et al.*, 1963; Illán-Cabeza *et al.*, 2018; Jiménez-Pulido *et al.*, 2016)

En la región comprendida entre 3500-2800 cm⁻¹ surgen bandas correspondientes a la vibración de tensión $\nu(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-H})_{\text{arom.}}$ y $\nu(\text{C-H})_{\text{alif.}}$. Sin embargo, las bandas debidas a las vibraciones de los grupos C-H son débiles y poco definidas en el infrarrojo, de ahí que sea imposible establecer una asignación en y, en ocasiones, aparecen solapadas con las bandas debidas a las vibraciones de tensión de los grupos N-H y O-H que son más fuertes.

En la zona registrada entre 1710-1610 cm⁻¹ se encuentran bandas intensas y agudas que se pueden asignar a las vibraciones de tensión de los grupos carbonilo ($\nu(\text{C=O})$). La banda a 1678 cm⁻¹ pertenece a la tensión del grupo carbonilo en posición dos del anillo de uracilo, mientras que a menor número de onda, en torno a 1635 cm⁻¹, aparece la banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo en posición cuatro (Illán-Cabeza *et al.*, 2018).

La banda intensa y aguda ubicada a los 1598 cm⁻¹ se asigna a la vibración de tensión del grupo $\nu(\text{C=N})$. Entre 1380-1280 cm⁻¹ se encuentra la vibración de tensión $\nu(\text{C-N})$ que se manifiesta como una banda de intensidad media.

La banda debida a la flexión N-H aparece alrededor de 947 cm⁻¹.

Finalmente, las vibraciones de tensión del anillo de piridina se aparecen en torno a 1510, 755 y 421 cm⁻¹.

4.1.4. Espectros de R.M.N.

Para concluir la caracterización espectroscópica del ligando DAAUPic, se estudia, en el siguiente apartado, los espectros de resonancia magnética nuclear en DMSO- d_6 de 1H , ^{13}C , ^{13}C -DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) que muestra señal positiva de carbonos primarios y terciarios, así como los espectros bidimensionales $^1H/^{13}C$ HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*), que muestra la correlación de átomos de H y C directamente unidos y $^1H/^{13}C$ HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que correlaciona señales de protón con átomos de carbono situados a larga distancia, normalmente a tres o cuatro enlaces (de la figura 4.6. a la figura 4.10).

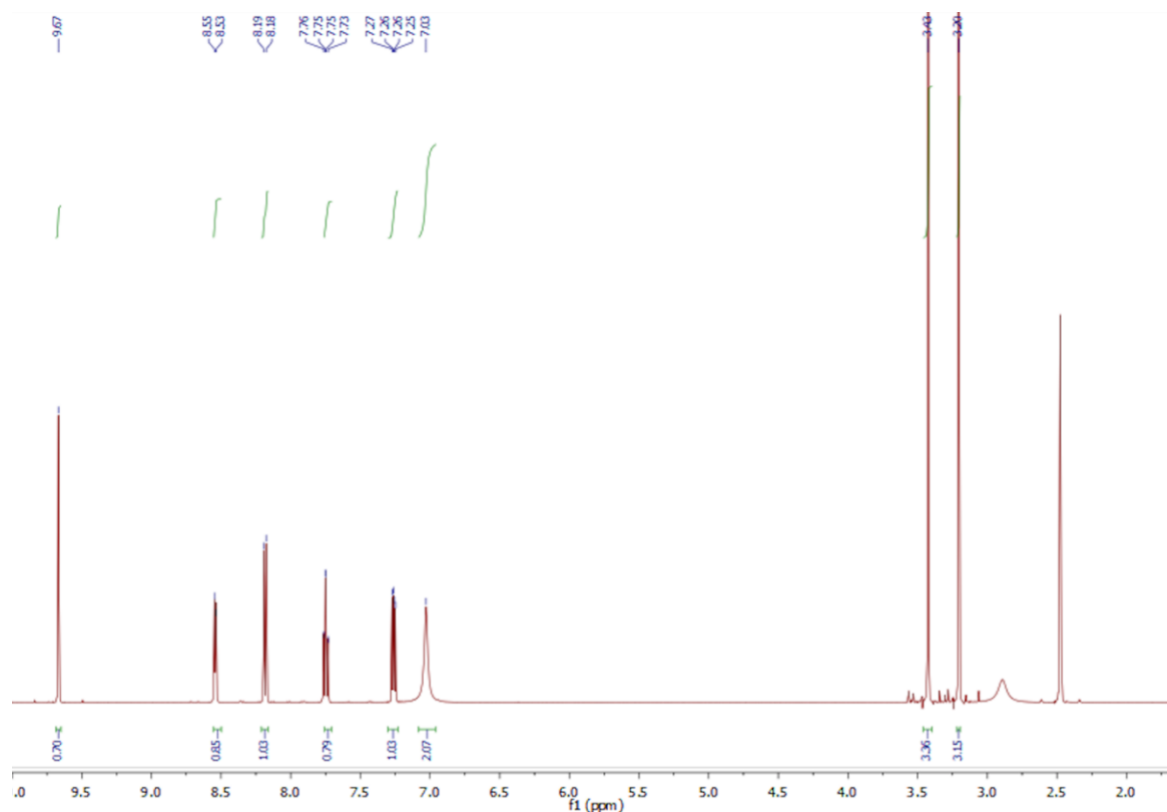


Figura 4.6. Espectro 1H del ligando DAAUPic.

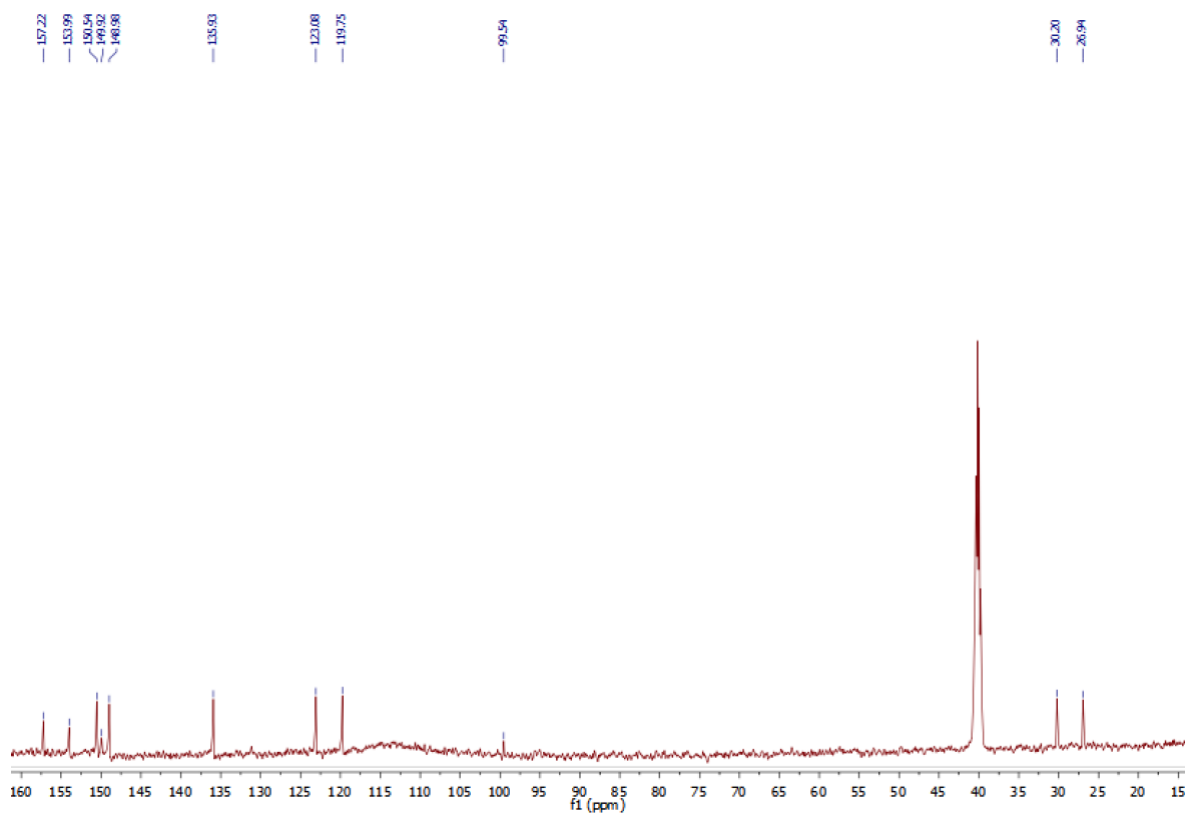


Figura 4.7. Espectro de ^{13}C -RMN del ligando DAAUPic.

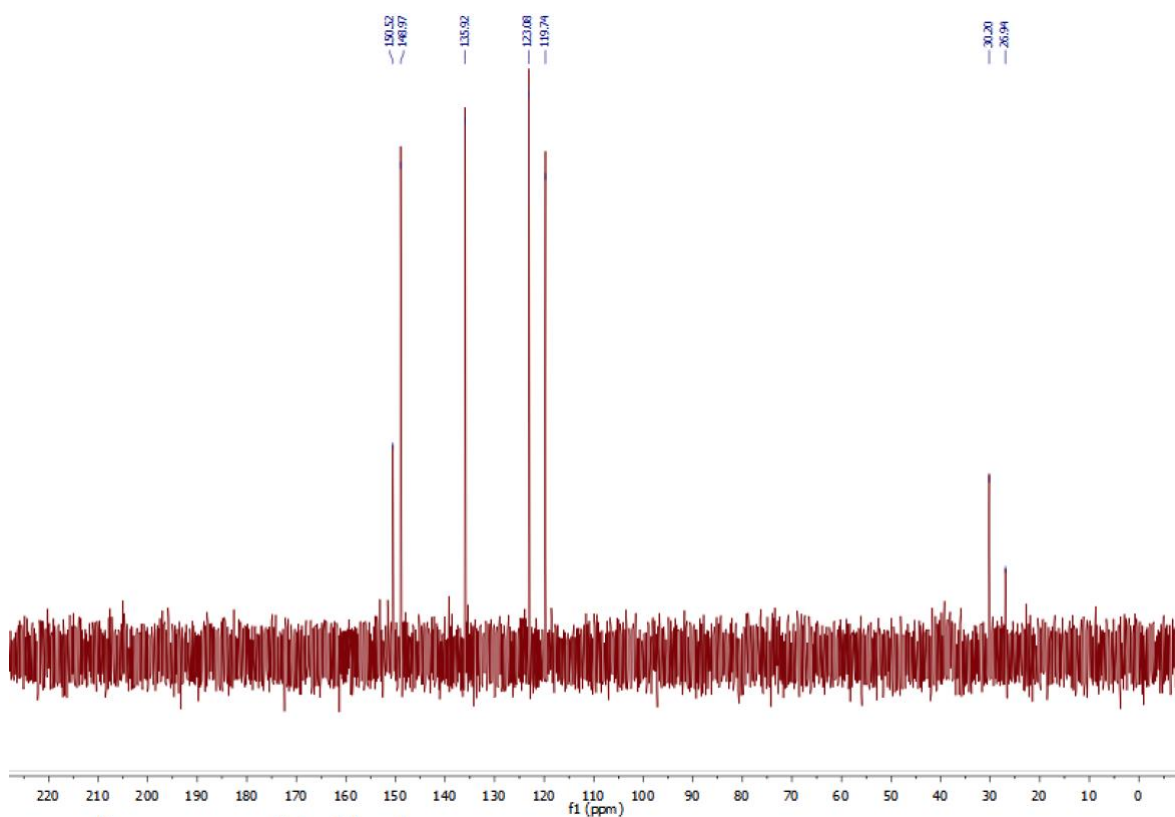


Figura 4.8. Espectro de ^{13}C -DEPT para el ligando DAAUPic.

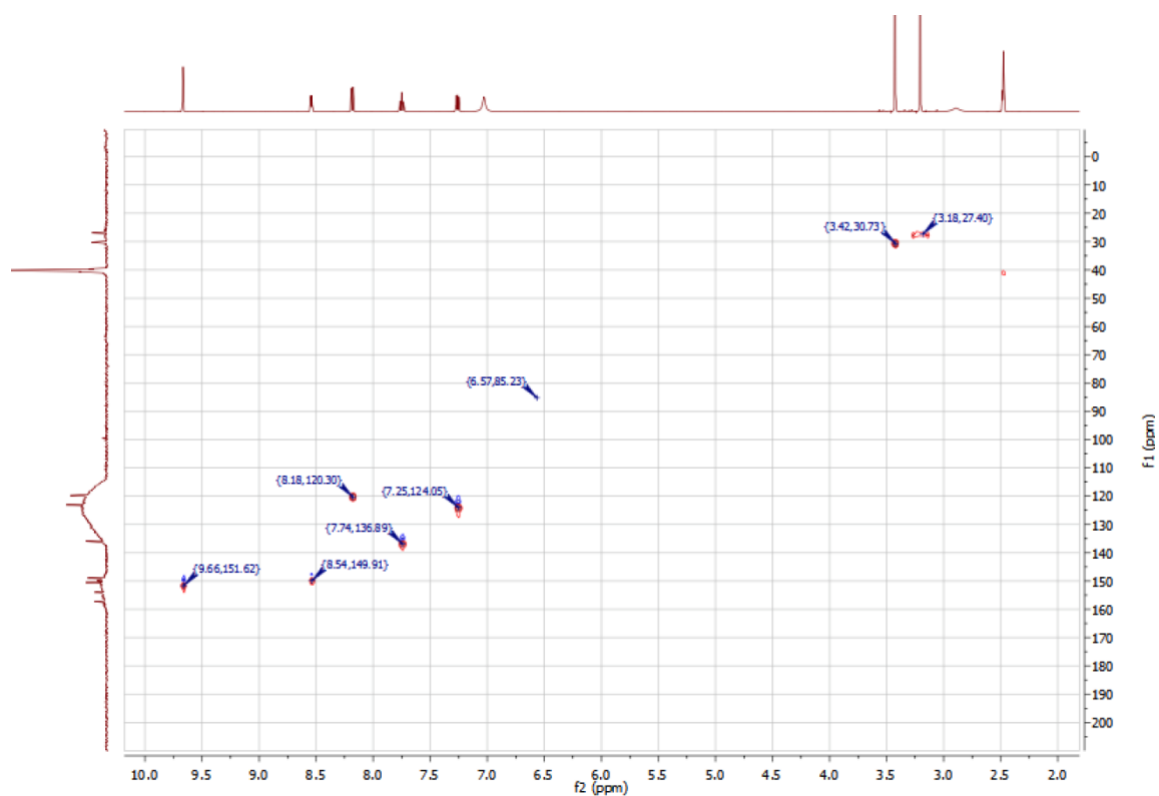


Figura 4.9. Espectro bidimensional de HSQC del ligando DAAUPic.

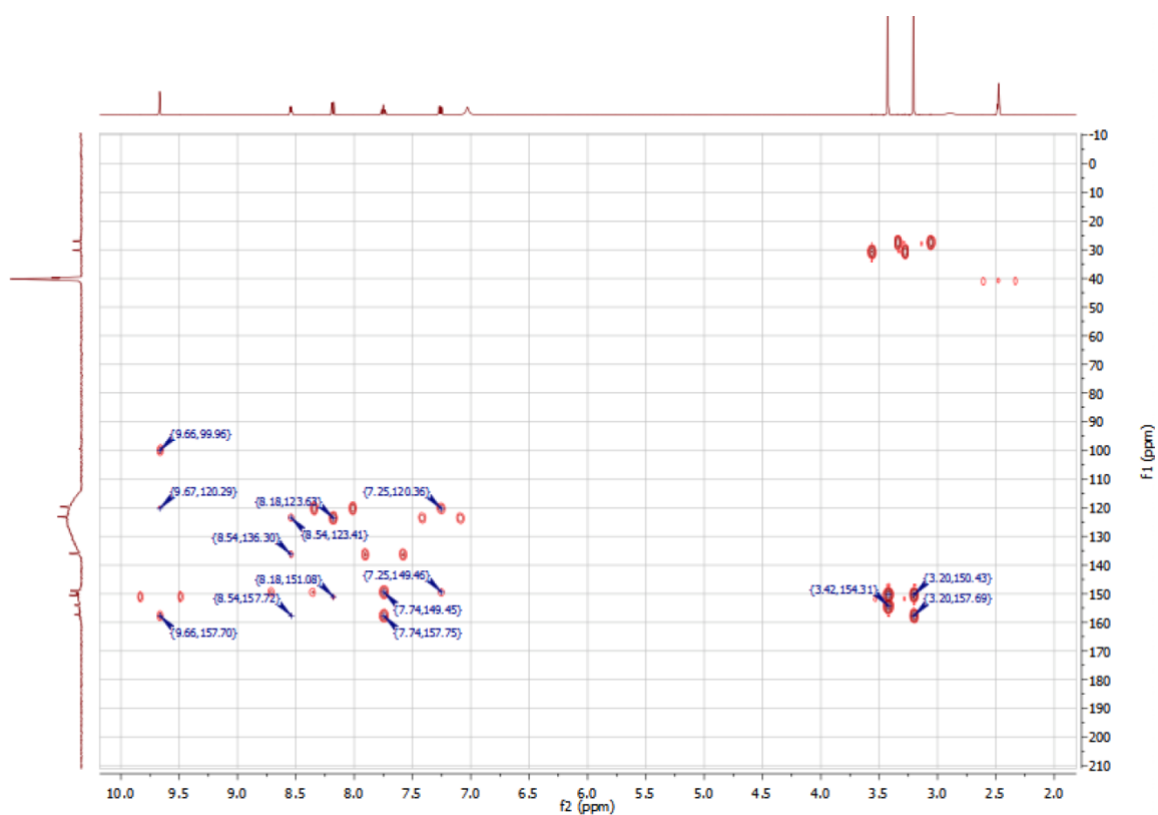


Figura 4.10. Espectro bidimensional HMBC del ligando DAAUPic.

En la figura 4.11 se muestra el esquema de numeración utilizado para la asignación de las señales de los espectros de RMN.

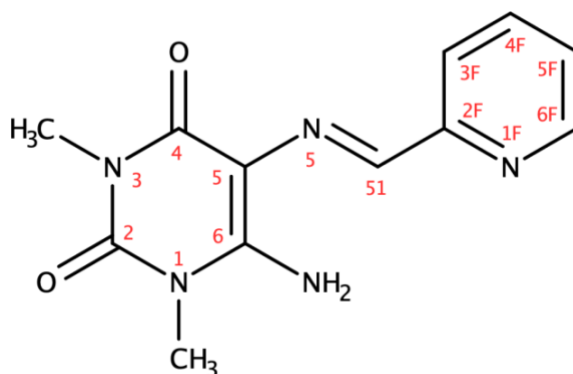


Figura 4.11. Numeración de los átomos para la molécula de DAAUPic.

La asignación de las señales se ha realizado a partir de los datos existentes en la bibliografía (Illán-Cabeza *et al.*, 2018; Jiménez-Pulido *et al.*, 2016). Además, se ha interpretado la información que han aportado los espectros bidimensionales (tablas 4.4 y 4.5).

Tabla 4.4. Asignación de los desplazamientos químicos de ^1H -RMN (en ppm).

C1	C3	NH ₂	H5F ^{dd}	H4F ^{dd}	H3F ^d	H6F ^d	H51
3.20	3.43	7.03	7.25-7.27	7.73-7.76	8.18-8.19	8.53-8.55	9.67

(d: doblete; dd: doble doblete)

En el espectro de ^1H -RMN se puede observar dos señales debidas a los átomos de hidrógeno de los dos grupos metilo del anillo de pirimidina que aparecen a 3.20 y 3.43 ppm, respectivamente.

En el grupo fenilo, los hidrógenos H3F y H6F aparecen como una señal doblete en el espectro como consecuencia de su acoplamiento con H4F y H5F, respectivamente. Por otro lado, los hidrógenos H4F y H5F aparecen como doble dobletes, porque además del acoplamiento anterior, también se acoplan entre ellos.

Para la asignación de las señales del espectro ^{13}C -RMN ha resultado de mucha utilidad la información aportada por los espectros bidimensionales HSQC y HMBC (figuras 4.8 y 4.9).

Tabla 4.5. Asignación de desplazamientos de ^{13}C -RMN (en ppm).

C1*	C3*	C5	C3F*	C5F*	C4F*	C6F*	C2	C51*	C4	C6	C2F
26.9	30.2	99.5	119.7	123.0	135.9	148.9	149.9	150.5	153.9	157.6	157.7

*Señales positivas en DEPT.

Los carbonos primarios (C1 y C3) y terciarios (C3F, C4F, C5F, C6F, C51) proporcionan señales positivas en el espectro DEPT.

El espectro HSQC muestra la correlación directa entre un protón y el carbono al que está unido. Esto ha permitido que se haya podido asignar las señales de los átomos C1, C3 y C51. Por otro lado, el espectro HMBC muestra la correlación de señales de ^1H con átomos de carbono a larga distancia. Esto resulta muy interesante para la asignación de carbonos cuaternarios. Así, el H51 (9.67 ppm) se correlaciona con C5 (99.50 ppm) y C3F (119.70 ppm) a tres enlaces y con C6 (157.60 ppm) se correlaciona a cuatro enlaces. El átomo H6F (8.54 ppm) se correlaciona con C4F (135.90 ppm) y C2F (157.70 ppm) a tres enlaces mientras que con el C5F (123.00 ppm) se correlaciona a dos enlaces. El H3F (8.18 ppm) se correlaciona con C51 (150.50 ppm) y C5F (123.00 ppm) a tres enlaces. El H4F (7.74 ppm) se correlaciona con C6F (148.90 ppm) y C2F (157.70 ppm), ambos a tres enlaces. El átomo H5F (7.25 ppm) se correlaciona con C6F (148.90 ppm) a dos enlaces y con el C3F (119.70 ppm) a tres enlaces.

Por último, los átomos de hidrógeno del grupo metilo en posición 3 (3.43 ppm) se correlacionan a larga distancia con C2 (149.90 ppm) y con C4 (153.90 ppm) a tres enlaces, mientras que los hidrógenos del grupo metilo en posición 1 (3.20 ppm) se correlacionan con C2 (149.90 ppm) y con C6 (157.60 ppm) a tres enlaces. Esto permite la asignación inequívoca de los átomos C2, C4 y C6.

4.2. Síntesis y caracterización de los complejos metálicos

4.2.1. Procedimiento de síntesis de los complejos

- Síntesis de $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**2**) y $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**3**)

El ligando DAAUPic (0.5 mmol) y PPh_3 (0.5 mmol) se suspendieron en 20 mL de CH_2Cl_2 , para los complejos **2** y **3** y, en 20 mL de CH_3CN en el complejo **1**. A la mezcla se le añadió la correspondiente sal de Cu(I) y se calentó y agitó durante unas dos horas aproximadamente. En el caso del complejo **2** aparecieron cristales aptos para difracción de rayos X que se aislaron directamente de la disolución y responden a la fórmula $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$. El resto de complejos, precipitaron, se filtraron, se lavaron con etanol y Et_2O y se dejaron secar al aire.

- Síntesis de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**4**),
 $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$ (**5**) y $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**6**)

La reacción de CuX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) (0.5 mmol), el ligando DAAUPic (0.5 mmol) y DPPE (1,2-bis(difenilfosfino)etano) (0.5 mmol) se llevó a cabo en 20 mL de CH_2Cl_2 durante 2 horas aproximadamente. Se aislaron sólidos de color rojo para los complejos **4** y **6**. Por evaporación de las aguas madres, aparecieron cristales de color rojo del complejo **5**, cuya estructura se pudo resolver por difracción de rayos X. Los cristales no eran estables fuera de la disolución por lo que se aislaron directamente de la misma y responden a la fórmula molecular $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

- Síntesis de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**7**) y
 $\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**8**)

Los dos últimos complejos se han sintetizado de forma similar a los tres anteriores, en este caso usando la difosfina DPPP (1,3-bis(difenilfosfino)propano) (0.5 mmol). Se aislaron sólidos de color rojizo que se filtraron, se lavaron con etanol y Et_2O y se dejaron secar al aire.

En la tabla 4.6 se muestran los resultados del análisis elemental de los complejos y los datos de rendimiento de reacción.

Tabla 4.6. Datos de análisis elemental de los complejos.

Complejo	Fórmula molecular	M (g/mol)	C (%)	H (%)	N (%)	Rendimiento (%)
1	$\text{CuC}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_5\text{PCl}$	656.58	54.38 (54.88)	4.49 (4.91)	10.84 (10.67)	67.41
2	$\text{CuC}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_5\text{PBr}$	701.03	51.76 (51.40)	4.21 (4.60)	10.12 (9.99)	9.36
3	$\text{CuC}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{N}_5\text{PI}$	766.04	47.00 (47.04)	4.00 (4.47)	9.13 (9.14)	40.91
4	$\text{Cu}_2\text{C}_{50}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{N}_{10}\text{P}_2\text{Cl}_2$	1186.99	49.93 (50.59)	4.37 (4.92)	11.50 (11.80)	57.49
5	$\text{Cu}_2\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_{10}\text{P}_2\text{Br}_2$	1203.84	49.60 (49.89)	4.05 (4.19)	11.57 (11.63)	66.45
6	$\text{Cu}_2\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{N}_{10}\text{P}_2\text{I}_2$	1351.87	44.11 (44.42)	4.95 (4.18)	10.61 (10.36)	8.58
7	$\text{Cu}_2\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{N}_{10}\text{P}_2\text{Br}_2$	1289.92	47.43 (47.49)	4.08 (4.69)	11.21 (10.86)	35.16
8	$\text{Cu}_2\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{N}_{10}\text{P}_2\text{I}_2$	1383.92	44.39 (44.26)	4.18 (4.37)	10.10 (10.12)	22.02

(Entre paréntesis, valores calculados).

4.2.2. Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo correspondientes a los complejos de Cu(I) se encuentran en el apéndice de la memoria. La asignación de las bandas más significativas se muestra en la tabla 4.7 y se ha realizado por comparación con el espectro del ligando estudiado DAAUPic y teniendo en cuenta datos bibliográficos (Nakamoto *et al.*, 2008; Illán-Cabeza *et al.*, 2018)

Entre los cambios más significativos que aparecen en estos espectros se observa que la banda debida a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$ sufre un desplazamiento hacia mayor número de onda como consecuencia de la coordinación. Además, aparecen bandas intensas debidas a las diferentes fosfinas alrededor de 1500, 1000, 700 y 520 cm^{-1} (Nakamoto *et al.*, 2008).

Tabla 4.7. Asignación de bandas de infrarrojo para los complejos de Cu(I) (cm^{-1}).

Complejo	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-N})$	$\delta(\text{N-H})$	Vibraciones del anillo de piridina	$\nu(\text{P-Ph})$
DAAUPic	3413	1678, 1635	1598	1390	947	1510, 755, 421	-
1	3413	1697	1620	1378	948	1564, 755, 493	1506, 1094, 696, 527
2	3414	1697	1618	1378	949	1565, 755, 493	1506, 1095, 695, 526
3	3413	1697, 1637	1617	1379	950	1566, 750, 494	1504, 1094, 695, 526
4	3414	1693	1621	1379	948	1566, 756, 494	1508, 1100, 697, 520
5	3412	1695	1618	1377	948	1566, 757, 492	1504, 1099, 696, 517
6	3413	1696	1616	1378	949	1564, 757, 493	1505, 1099, 697, 517
7	3402	1685	1619	1378	947	1564, 759, 495	1505, 1100, 694, 522
8	3413	1681, 1636	1617	1377	950	1564, 760, 482	1503, 1100, 694, 520

4.2.3. Espectros de R.M.N.

Los espectros de RMN de los ocho complejos de Cu(I) con DAAUPic se encuentran en el apéndice de la memoria.

En la tabla 4.8. se muestra la asignación de las señales que aparecen en los correspondientes espectros de ^1H -RMN. En el espectro de ^{13}C -RMN apenas aparecen señales. Sólo se observa la señal multiplete debida a los grupos fenólicos de las fosfinas utilizadas.

Al comparar el espectro de ^1H -RMN del ligando DAAUPic con el correspondiente a los complejos de Cu(I) se observa un desapantallamiento de la señal debida al átomo de hidrógeno unido al carbono C51 como consecuencia de la coordinación del átomo de nitrógeno N5 al centro metálico. En el rango entre 7 y 8 ppm aparecen también señales muy intensas para los grupos fenólicos de las

fosfinas lo que impide que se puedan observar el resto de señales de la molécula DAAUPic.

Tabla 4.8. Asignación de desplazamientos químicos de ^1H -RMN en ppm.

Compuesto	DAAUPic	1	2	3	4	5	6	7	8
C1	3.20	3.18	3.17	3.20	3.15	3.16	3.18	3.14	3.17
C3	3.43	3.33	3.32	3.32	3.35	3.32	3.33	3.33	3.33
NH ₂	7.03	-	-	-	-	-	-	-	-
H5F	7.25-7.27 ^{dd}	-	-	-	-	-	-	-	7.22
H4F	7.73-7.76 ^{dd}	-	-	-	-	-	-	-	7.34
H3F	8.18-8.19 ^d	7.89-7.99 ^d	7.80-8.02 ^d	8.02	-	8.00	-	-	-
H6F	8.53-8.55 ^d	-	7.60-7.64 ^{dd}	-	-	-	-	-	-
H51	9.67	9.57	9.52	10.19	10.20	10.20	10.19	10.18	10.19
Ph (Fosfinas)	-	7.29-7.56 ^m	7.28-7.61 ^m	7.29-7.65 ^m	7.19-7.86 ^m	7.19-7.26 ^m	7.19-7.68 ^m	7.57-7.94 ^m	7.68

(d: doblete, dd: doble doblete, m: multiplete)

4.2.4. Estructura cristalina de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**2**) y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**5**).

Se ha determinado por difracción de rayos X la estructura de los complejos $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**2**) y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**5**). Los datos cristalográficos y geométricos se han recogido en el apéndice. Los datos de distancias y ángulos de enlace más significativos de los tres complejos de Cu(I) se muestran en la tabla 4.9.

Tabla 4.9. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes de los complejos de cobre caracterizados por difracción de rayos X.

	[CuBr(PPh ₃)(DAAUPic)]·2CH ₂ Cl ₂	[Cu ₂ Br ₂ (DPPE)(DAAUPic) ₂]·3CH ₂ Cl ₂
Cu-N5	2.221(2)	2.208(2) 2.225(2)
Cu-N1F	2.031(2)	2.024(2) 2.017(2)
Cu-P	2.197(7)	2.190() 2.183(1)
Cu-Br	2.482(4)	2.497(1) 2.485(1)
C5-N5	1.399(3)	1.410(2) 1.406(2)
C51-N5	1.293(3)	1.290(3) 1.290(3)
C51-C2F	1.456(3)	1.457(3) 1.463(3)
C2F-N1F	1.356(3)	1.359(3) 1.353(3)
N5-Cu-N1F	80.26(7)	79.90(6) 80.21(6)
N5-Cu-P	110.28(5)	110.81(5) 109.28(4)
N5-Cu-Br	108.17(5)	108.12(4) 104.42(4)
P-Cu-Br	119.18(2)	114.58(2) 118.59(2)

En la unidad molecular de [CuBr(PPh₃)(DAAUPic)]·2CH₂Cl₂ (figura 4.12), el ion Cu(I) se encuentra en el centro de un tetraedro distorsionado, con un ángulo *bite* de 80.3°, cuyos vértices están ocupados por un ligando DAAUPic que se coordina bidentadamente a través de los átomos N5 y N1F, formando un anillos quelato de cinco miembros, un grupo trifenilfosfina y un ion bromuro. La distorsión de una geometría tetraédrica ideal se produce principalmente por el ángulo *bite* tan restrictivo que impone la molécula de DAAUPic. Las distancias Cu(I)-N y Cu-P, en

torno a 2.1 y 2.2 Å, respectivamente, son parecidas a las encontradas en otros complejos de Cu(I) similares (Stylidou *et al.*, 2018; Alvarez *et al.*, 2017).

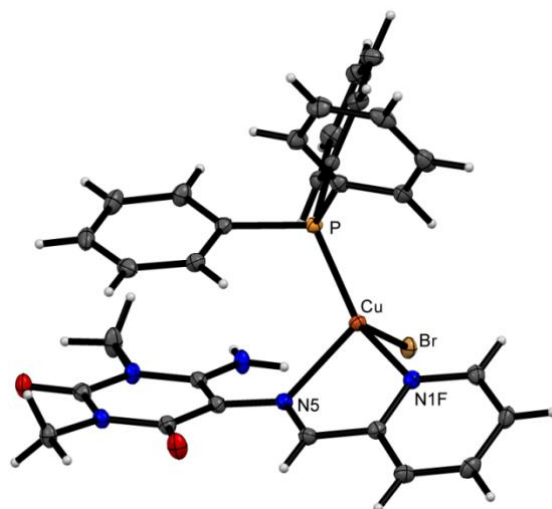


Figura 4.12. Vista de la estructura molecular de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (las moléculas de disolvente se han omitido).

Como se puede observar en la figura 4.13, se establecen dos enlaces de hidrógeno entre el grupo 6-amino y los átomos de bromo de la misma unidad molecular ($\text{D} \cdots \text{A}$, 3.382(2) Å, $\angle \text{D-H} \cdots \text{A}$, 160°) y el átomo de bromo de una unidad vecina (1-x,1-y,1-z) ($\text{D} \cdots \text{A}$, 3.544(2) Å, $\angle \text{D-H} \cdots \text{A}$, 165°). También se observa una interacción π - π entre el anillo de pirimidina de la molécula de DAAUPic y uno de los anillos fenólicos de la molécula de trifenilfosfina.

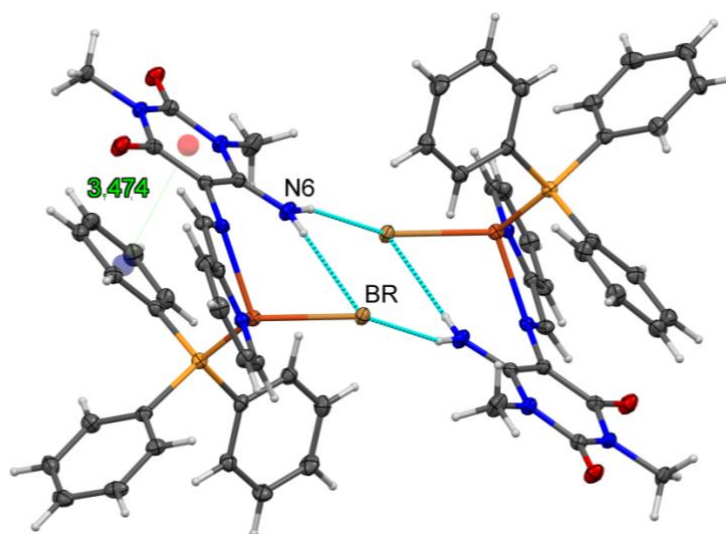


Figura 4.13. Esquema de enlaces de hidrógeno y de interacciones π - π en el compuesto $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

El complejo $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ consiste en unidades diméricas donde los dos iones $\text{Cu}(\text{I})$ presentan una geometría tetraédrica distorsionada (ángulos *bite*, 79.9 y 80.2°, respectivamente). El ligando DAAUPic presenta el mismo comportamiento bidentado que el complejo anterior. La difosfina actúa como puente entre los dos centros metálicos (figura 4.14). Se establecen dos enlaces de hidrógeno en la unidad dimérica entre el grupo 6-amino y el ion bromuro ($\text{D} \cdots \text{A}$, 3.431(2) Å, $\angle \text{D-H} \cdots \text{A}$, 161°; $\text{D} \cdots \text{A}$, 3.479(2) Å, $\angle \text{D-H} \cdots \text{A}$, 168°) e interacciones π - π entre los anillos de pirimidina de las moléculas de DAAUPic y los anillos fenólicos de la difosfina (figura 4.15).

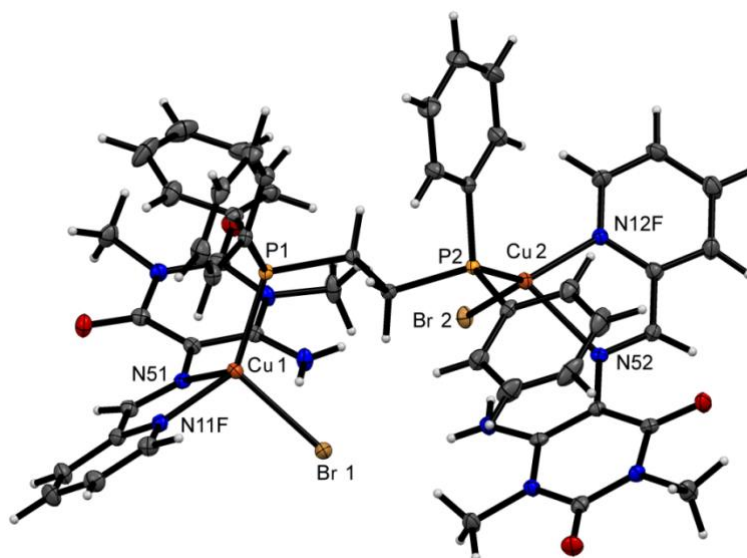


Figura 4.14. Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

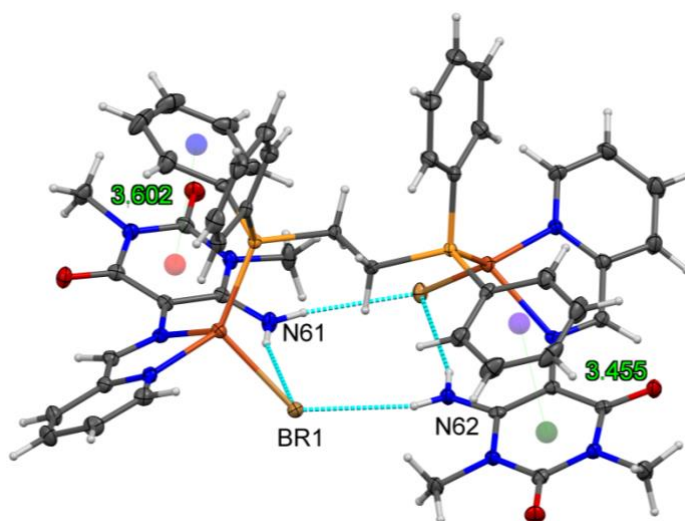


Figura 4.15. Esquema de enlaces de hidrógeno y de interacciones π - π en el compuesto $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Tras la coordinación al Cu(I), la mayor variación en las distancias de enlace del ligando DAAUPic se observa para C5-N5 que aumenta de 1.383(3) Å a 1.400-1.410 Å. La coordinación y la existencia de interacciones π - π promueve la falta de coplanaridad entre el anillo de uracilo y de piridina de la molécula de DAAUPic. Así, el ángulo diedro para el ligando DAAUPic libre es 7.5(7)° mientras que en el complejo **2** es 31.0(1)° y en el complejo dimérico **5** es 41.8(1)° y 38.0(1)°.

5. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y, teniendo en cuenta los datos bibliográficos, podemos indicar que el ligando DAAUPic al reaccionar con sales de Cu(I) y diferentes fosfinas, muestra una coordinación bidentada a través de los átomos de nitrógeno N5 y N1F. Las estructuras, resueltas por difracción de rayos X, de los complejos $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**2**) y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**5**) corroboran dicho comportamiento.

Por este motivo, para los complejos con fórmula general $[\text{CuX}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot \text{disolvente}$ (X=Cl, Br, I) se propone una coordinación tetraédrica donde el ion Cu(I) se coordina a un ion haluro, a dos átomos de nitrógeno del ligando DAAUPic y al átomo de P de una molécula de trifenilfosfina (figura 5.1).

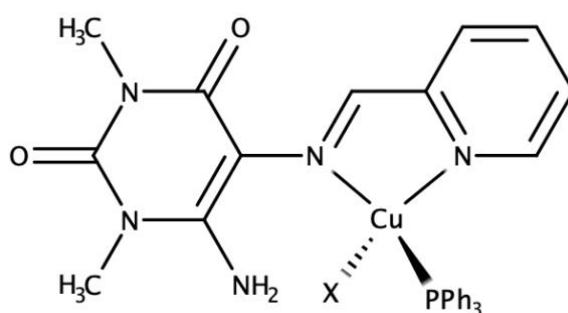


Figura 5.1. Esquema de coordinación del complejo de Cu(I) con PPh_3 y DAAUPic.

Para los complejos con fórmula general $[\text{CuX}(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})] \cdot \text{disolvente}$ (X=Cl, Br, I) se propone también una coordinación tetraédrica, donde la molécula DPPE actuaría como ligando puente entre dos centros metálicos de Cu(I) uniéndose cada átomo de fósforo a un centro metálico. La esfera de coordinación se

completaría con un ion haluro y los átomos N5 y N1F del DAAUPic, como se puede observar en la figura 5.2.

Por último, para los complejos con fórmula general $[\text{CuX}(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})]\cdot\text{disolvente}$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) el comportamiento sería similar a los complejos con DPPE descritos anteriormente (figura 5.2).

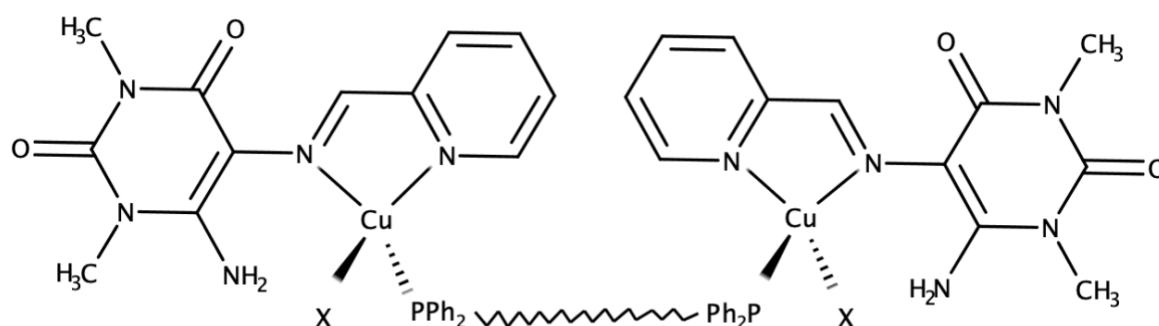


Figura 5.2. Esquema de coordinación del complejo de Cu(I) con difenilfosfina (DPPE y DPPP) y DAAUPic.

6. BIBLIOGRAFÍA

Alvarez, N., Noble, C., Torre, M. H., Kremer, E., Ellena, J., Peres de Araujo, M., CostaFilho, A., Mendes L., Kramer M., Facchin, G. (2017). Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity against tumor cells of heteroleptic copper(I) complexes with aromatic diimines and phosphines. *Inorganica Chimica Acta*, 466, 559–564.

Booyesen, I., Hlela, T., Ismail, M., Gerber, T., Hosten, E., Betz, R. (2011). (E)-6-Amino-1,3-dimethyl-5-[(pyridin-2-ylmethylidene)amino]-pyrimidine-2, 4(1H,3H)-dione. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 67(9). <https://doi.org/10.1107/S1600536811031618>

Denoyer, D., Masaldan, S., La Fontaine, S., Cater, M. A. (2015). Targeting copper in cancer therapy: “Copper that Cancer.” *Metallomics*. Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c5mt00149h>

El-Sabbagh, O. I., El-Sadek, M. E., El-Kalyoubi, S., Ismail, I. (2007). Synthesis, DNA binding and antiviral activity of new uracil, xanthine, and pteridine derivatives. *Archiv Der Pharmazie*, 340(1), 26-31. <https://doi.org/10.1002/ardp.200600149>

Gandin, V., Trenti, A., Porchia, M., Tisato, F., Giorgetti, M., Zanusso, I., Marzano, C. (2015). Homoleptic phosphino copper(I) complexes with in vitro and in vivo dual cytotoxic and anti-angiogenic activity. *Metallomics*, 7(11), 1497-1507. <https://doi.org/10.1039/c5mt00163c>

Illán-Cabeza, N. A., Jiménez-Pulido, S. B., Hueso-Ureña, F., Ramírez-Expósito, M. J., Sánchez-Sánchez, P., Martínez-Martos, J. M., & Moreno-Carretero, M. N. (2018). Effects on estrogen-dependent and triple negative breast cancer cells growth of Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with the Schiff base derived from pyridine-2-carboxaldehyde and 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil explored through the renin-angiotensin system (RAS)-regulating aminopeptidases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 185, 52-62. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.04.022>

Jiménez-Pulido, S. B., Illán-Cabeza, N. A., Hueso-Ureña, F., Maldonado, C. R., Sánchez-Sánchez, P., Fernández-Liencres, M. P., Fernández-Gómez, M., Moreno-Carretero, M. N. (2016). A combined experimental and DFT investigation on the structure and CO-releasing properties of mono and binuclear: *Fac*-ReI(CO)₃ complexes with 5-pyridin-2-ylmethylene-amino uracils. *Dalton Transactions*, 45(38), 15142-15154. <https://doi.org/10.1039/c6dt02208a>

Kaim, W., Rall, J., Rall, J. (1996). Copper A “Modern” Bioelement. *Angewandte Chemie (International Edition in English)*, 35(1), 43-60. <https://doi.org/10.1002/anie.199600431>

Lin-Vien, D., Colthup, N.B., Fateley, W.G., Grasselli, J.G. The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules. Academic Press. 1991.

Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F., Santini, C. (2009). Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 185-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199864>

Nakamoto, K. (2008). *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*. John Wiley and Sons.

Porchia, M., Tisato, F., Zancato, M., Gandin, V., Marzano, C. (2017). In vitro antitumor activity of water-soluble copper(I) complexes with diimine and monodentate phosphine ligands. *Arabian Journal of Chemistry*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.09.003>

Potgieter, K., Mayer, P., Gerber, T., Yumata, N., Hosten, E., Booysen, I., Betz, R., Ismail, M., Van Brecht, B. (2013). Rhenium(I) tricarbonyl complexes with multidentate nitrogen-donor derivatives. *Polyhedron*, 49(1), 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.08.078>

Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Marzano, C. (2014). Advances in copper complexes as anticancer agents. *American Chemical Society*, 114, 815-862. <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5DT02101D>

Stylidou, V., Kavaratzi, K., Papazoglou, I., Hatzidimitriou, A. G., Papadopoulos, A. G., Angaridis, P., Aslanidis, P. (2018). Binuclear Copper(I) Compounds with N-Heterocyclic Thiolate and Diphosphane Ligands: Effects of Thiolate Ligands on Solid-State Molecular Structures and Luminescence Properties. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018(25), 2915-2926. <https://doi.org/10.1002/ejic.201800076>

Villarreal, W., Colina-Vegas, L., Visbal, G., Corona, O., Corrêa, R. S., Ellena, J., Cominetti, M., Batista, A., Navarro, M. (2017). Copper(I)-Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity. *Inorganic Chemistry*, 56(7), 3781-3793. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02419>

Yoneda, F., Higuchi, M. (2004). Unequivocal synthesis of 6-arylpteridines by intramolecular cycloaddition of azahexatrienes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (11), 1336. <https://doi.org/10.1039/p19770001336>

7. APÉNDICE

En el apéndice se encuentran los espectros de IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT, HSQC, HMBC y los datos cristalográficos obtenidos en el estudio experimental de los complejos que componen la presente memoria. El esquema es el siguiente:

Figura A. Espectros IR (4000-400 cm^{-1}).

Figura A.1. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.2. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.3. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.4. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.5. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

Figura A.6. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.7. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura A.8. Espectro IR (4000-400 cm^{-1}) de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura B. Espectros de ^1H -RMN.

Figura B.1. Espectro ^1H -RMN de $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.2. Espectro ^1H -RMN de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.3. Espectro ^1H -RMN de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.4. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.5. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

Figura B.6. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.7. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura B.8. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura C. Espectros de ^{13}C -RMN.

Figura C.1. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.2. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.3. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.4. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.5. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

Figura C.6. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.7. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Figura C.8. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Tabla A. Datos cristalográficos de los complejos $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})]\cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**2**) y $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 3\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**5**).

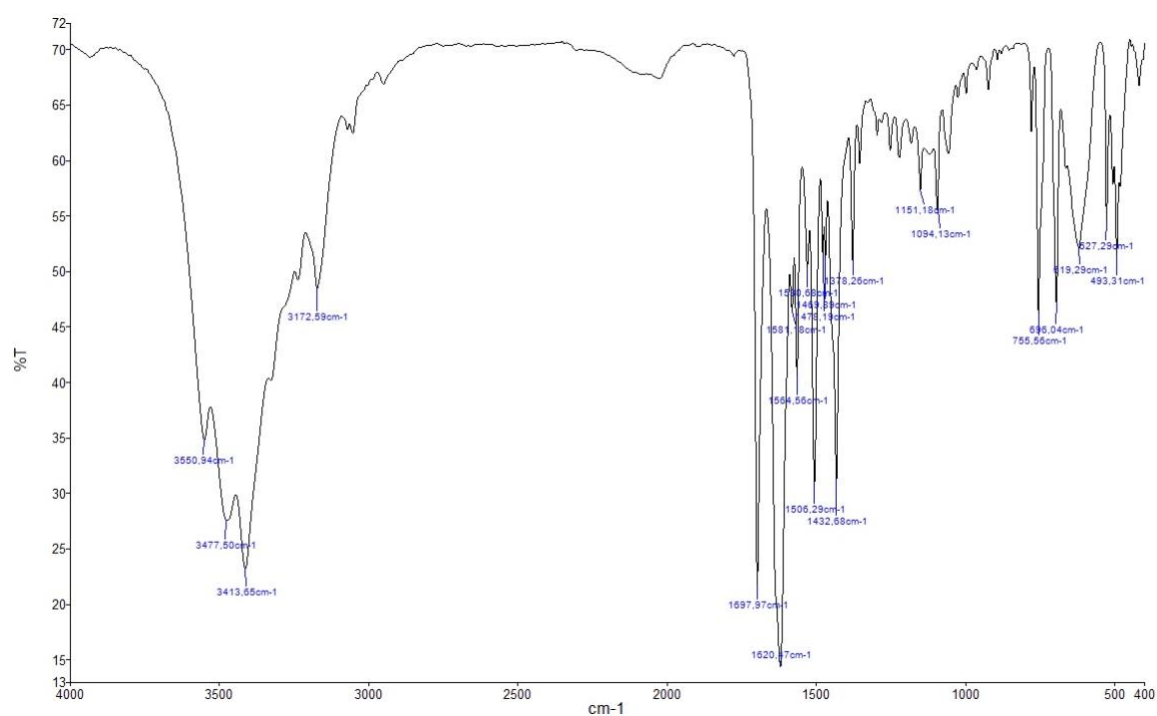


Figura A.1. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{CuCl}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

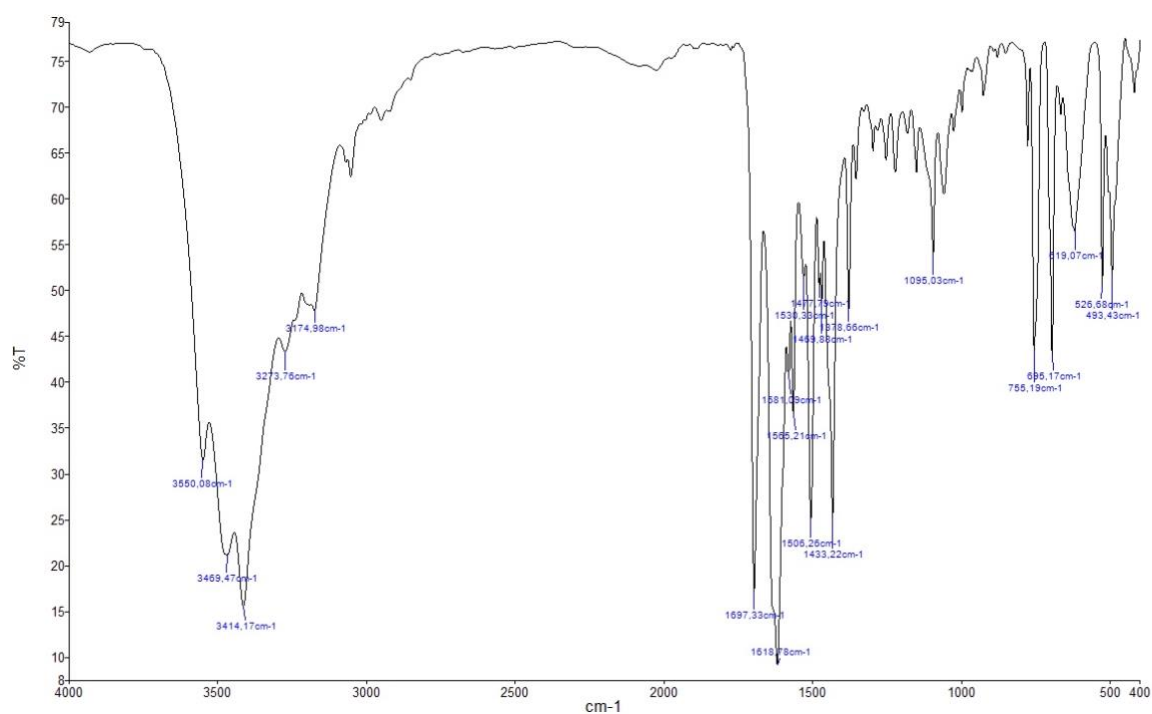


Figura A.2. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

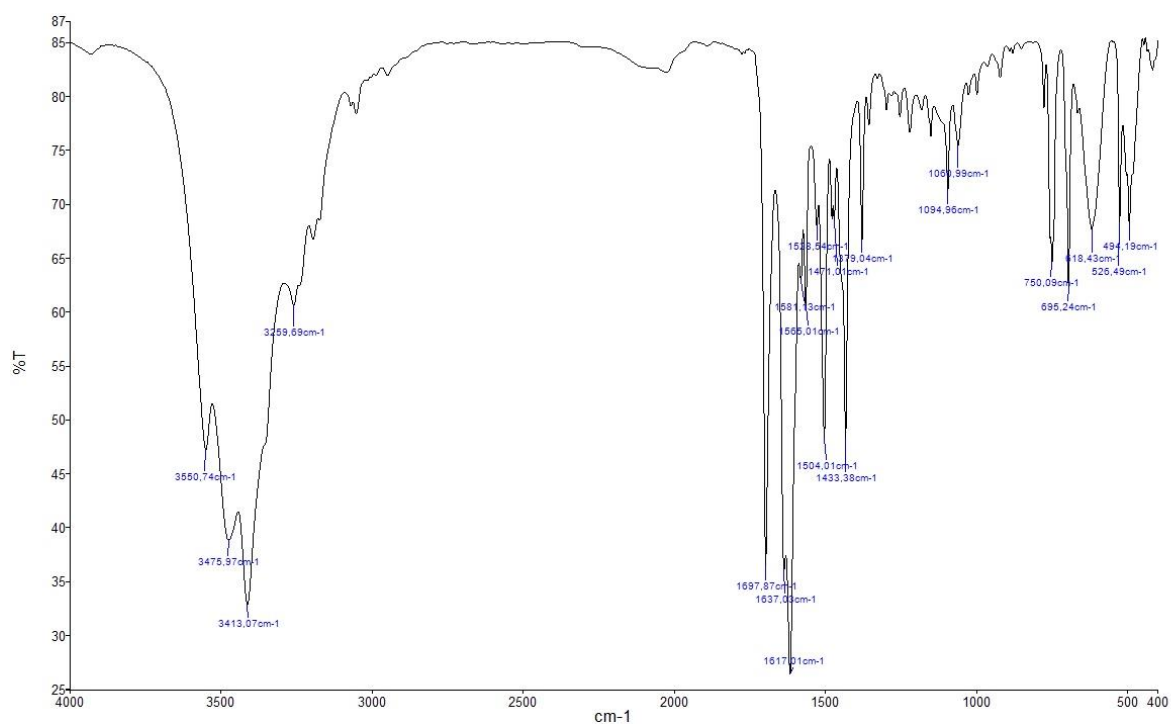


Figura A.3. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

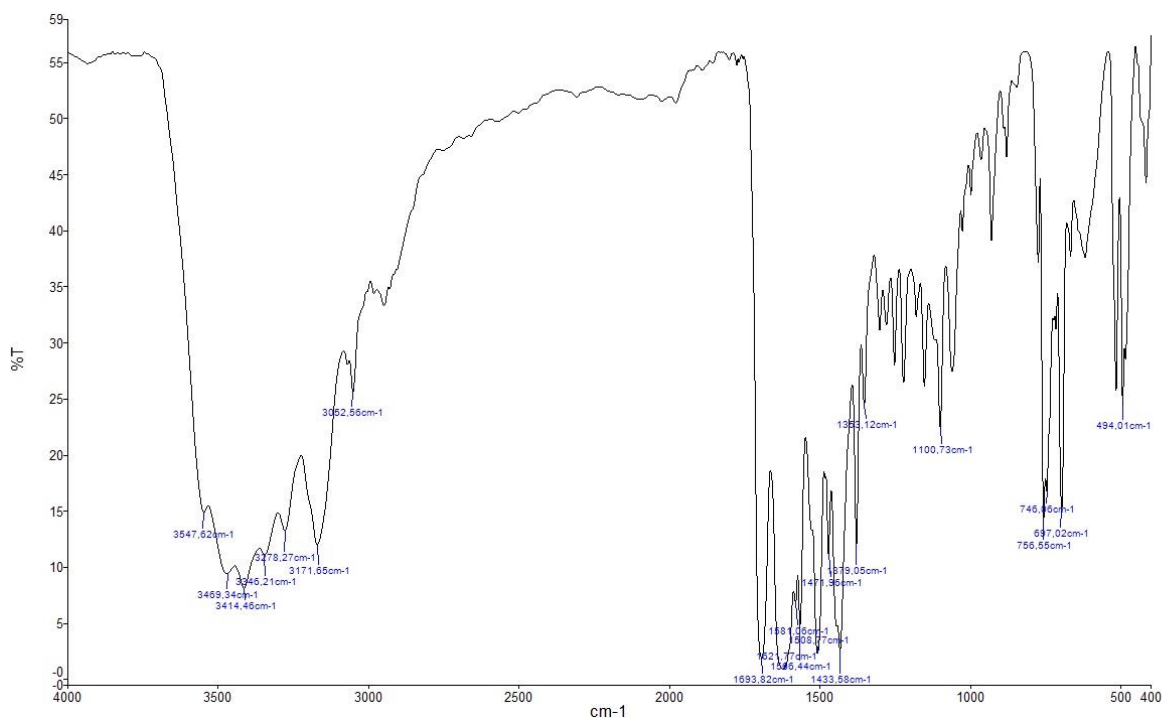


Figura A.4. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

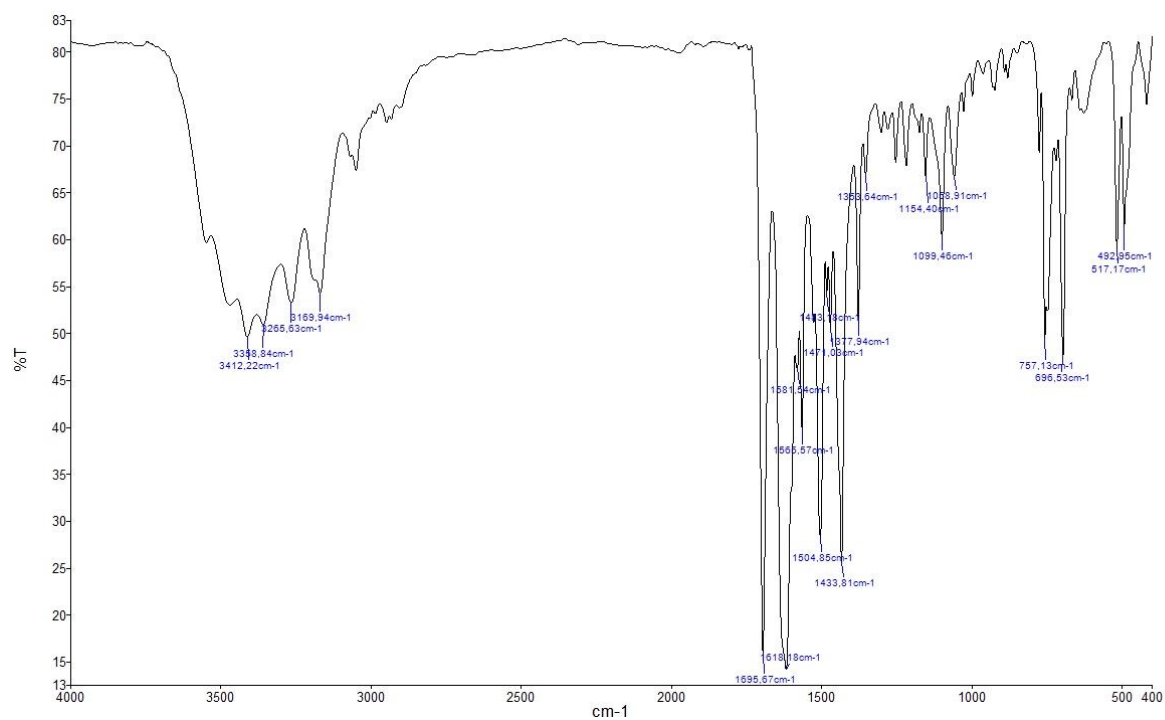


Figura A.5. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

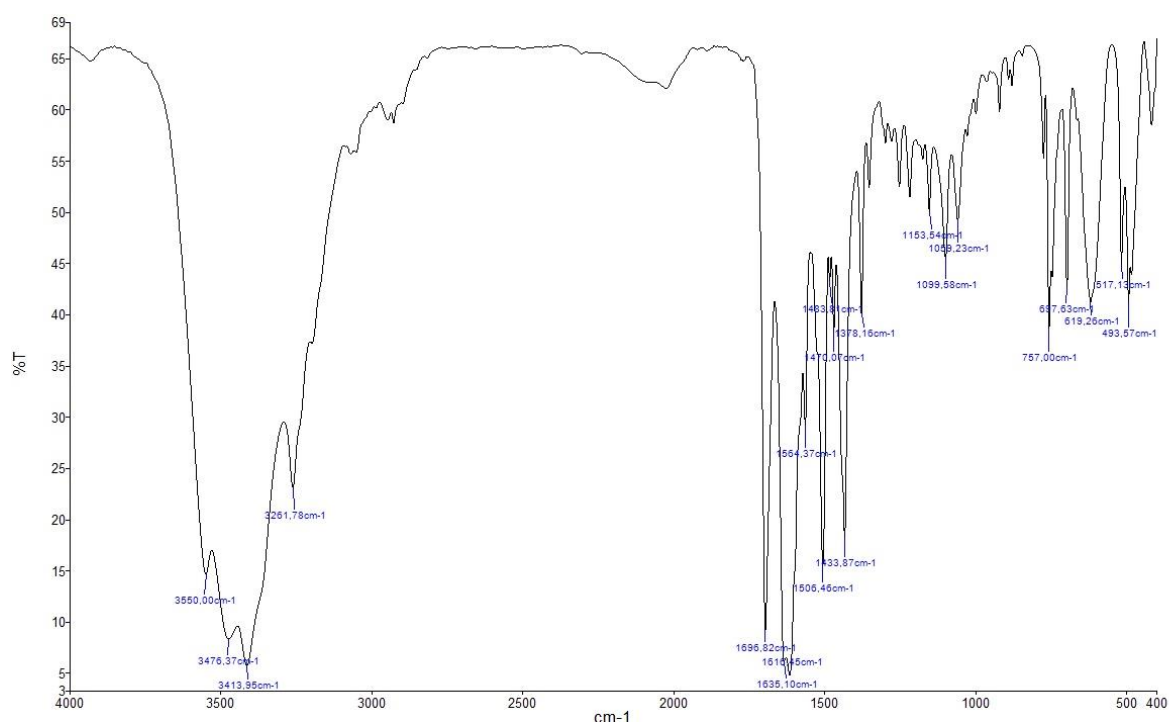


Figura A.6. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

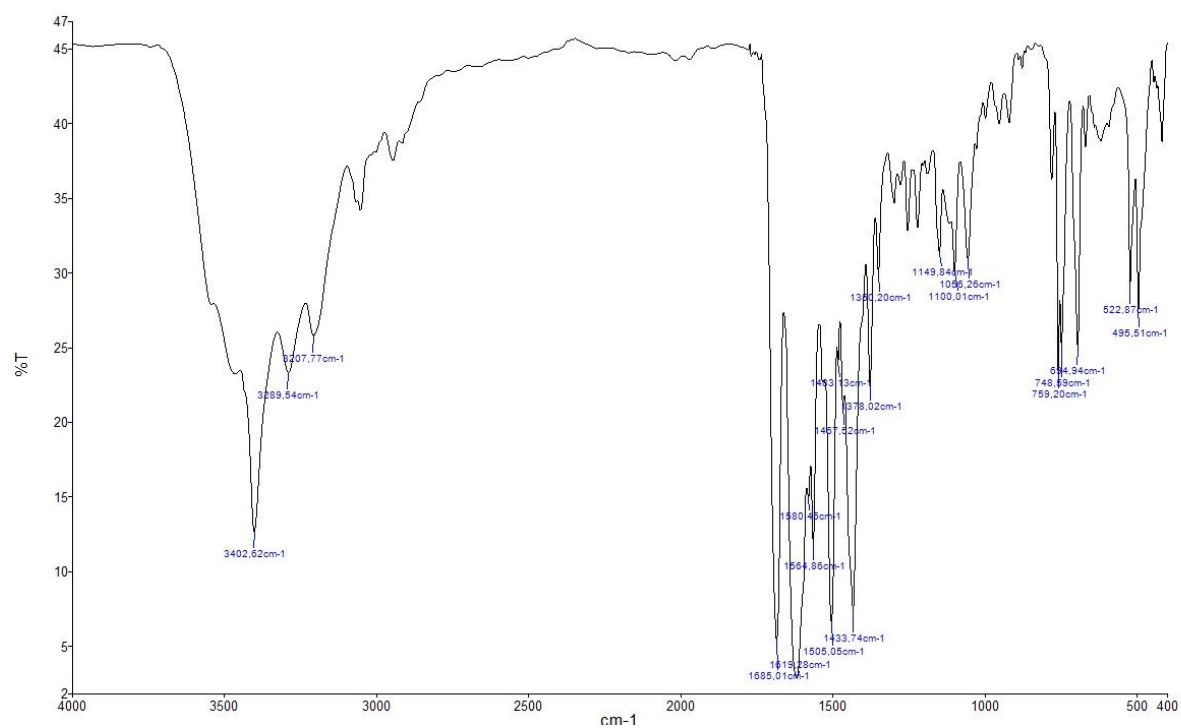


Figura A.7. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

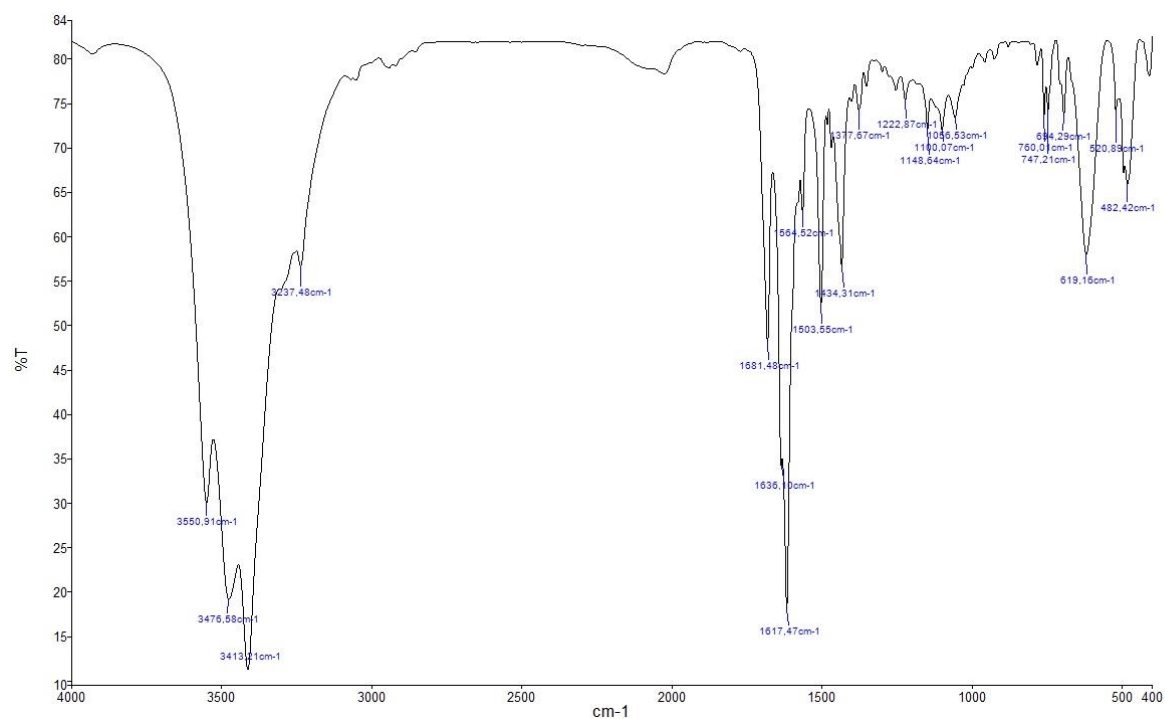


Figura A.8. Espectro IR ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

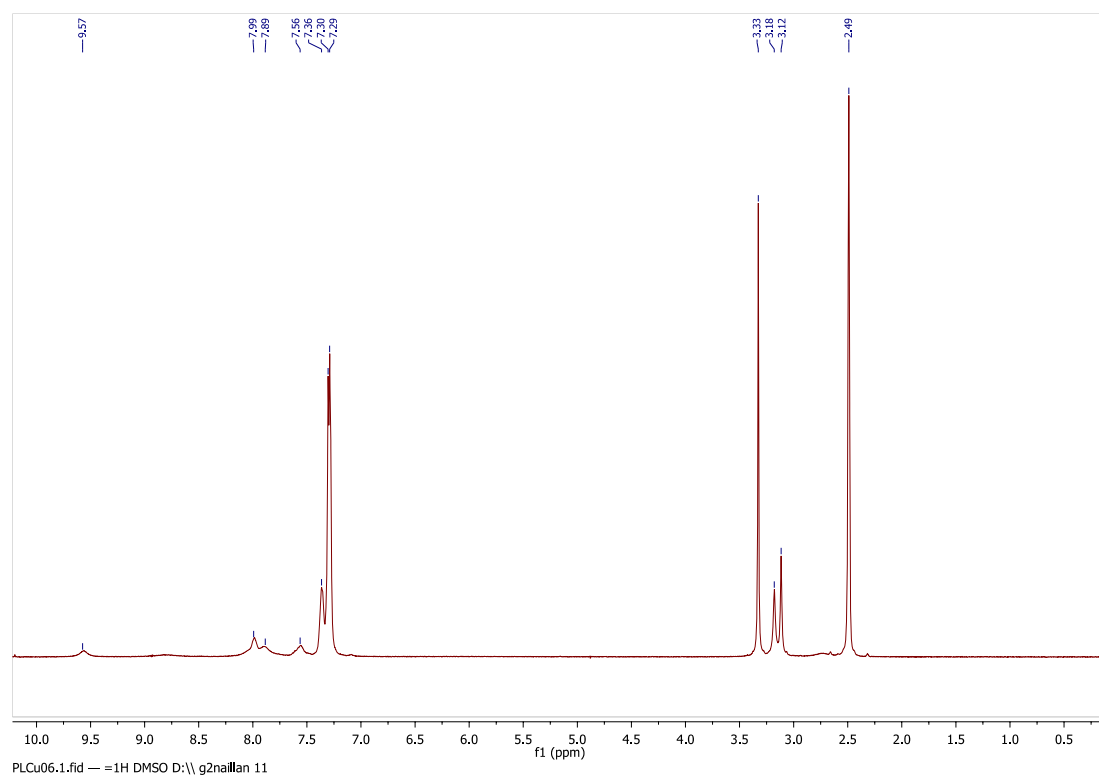


Figura B.1. Espectro ¹H-RMN de [CuCl(PPh₃)(DAAUPic)]·2H₂O.

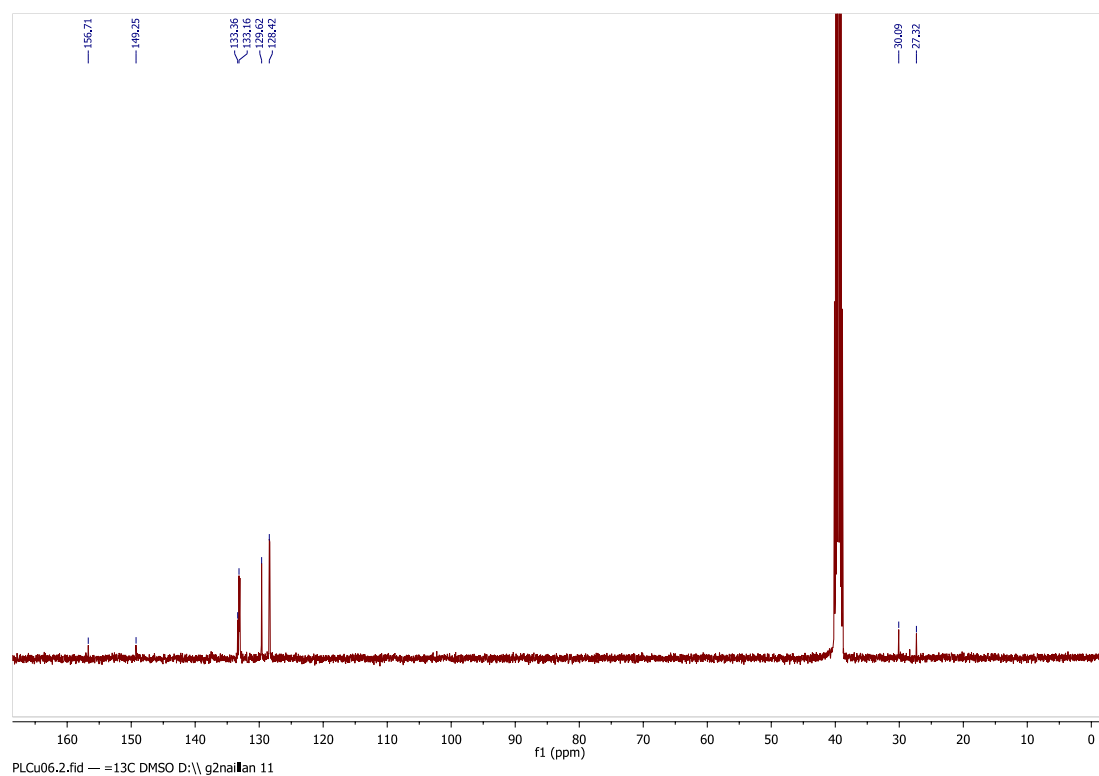


Figura C.1. Espectro ¹³C-RMN de [CuCl(PPh₃)(DAAUPic)]·2H₂O.

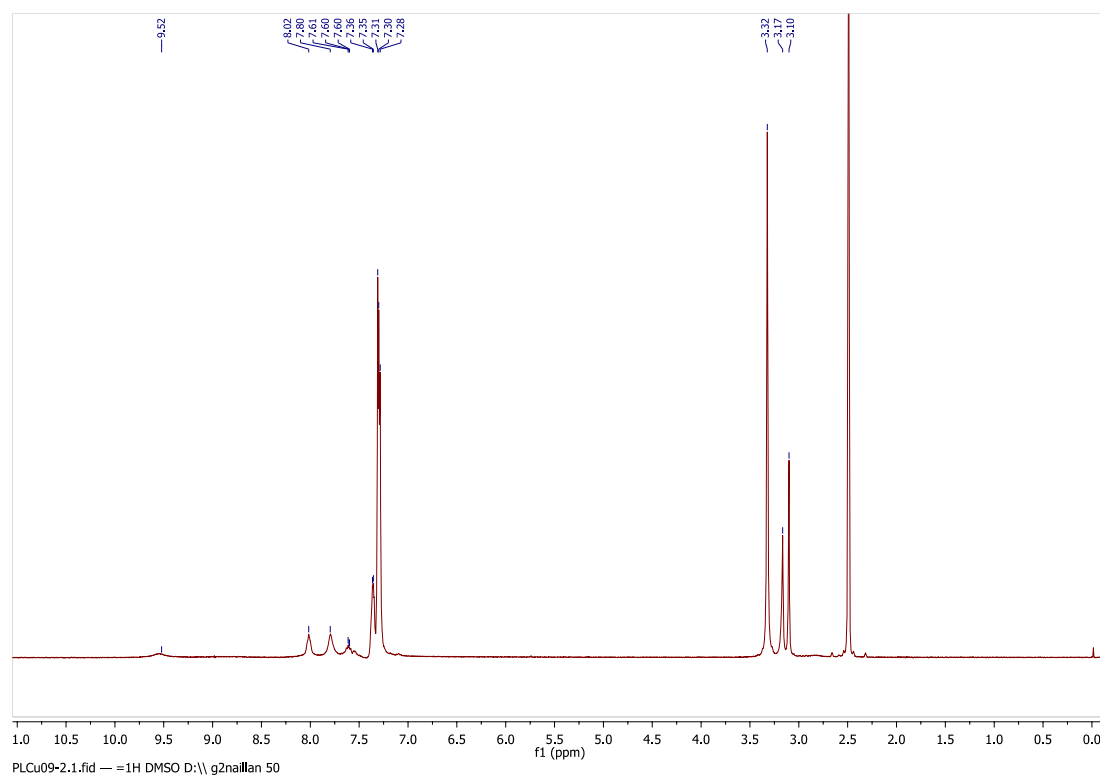


Figura B.2. Espectro ^1H -RMN de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

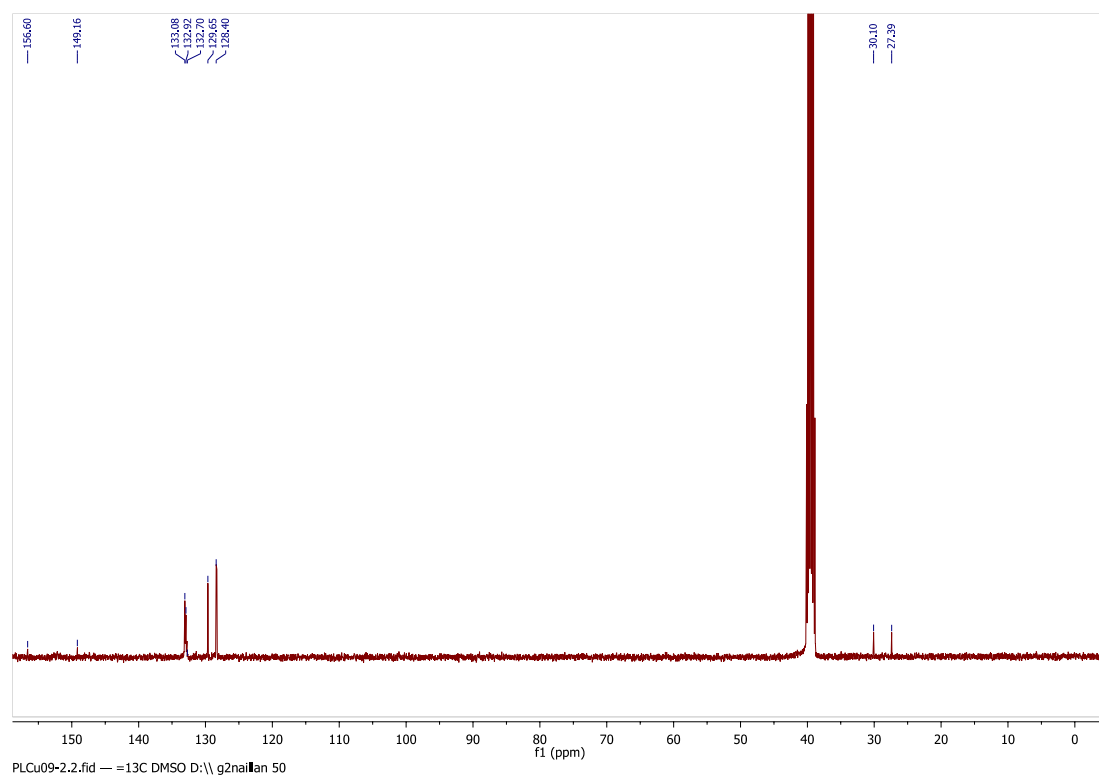


Figura C.2. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{CuBr}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

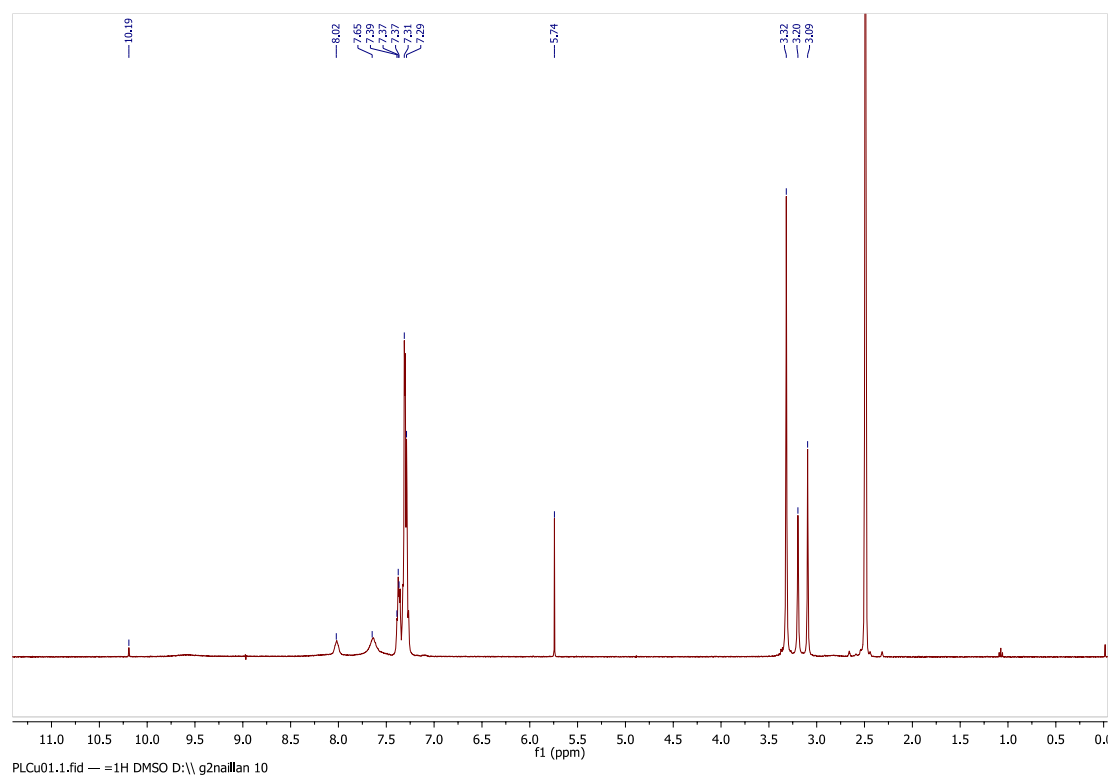


Figura B.3. Espectro ^1H -RMN de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

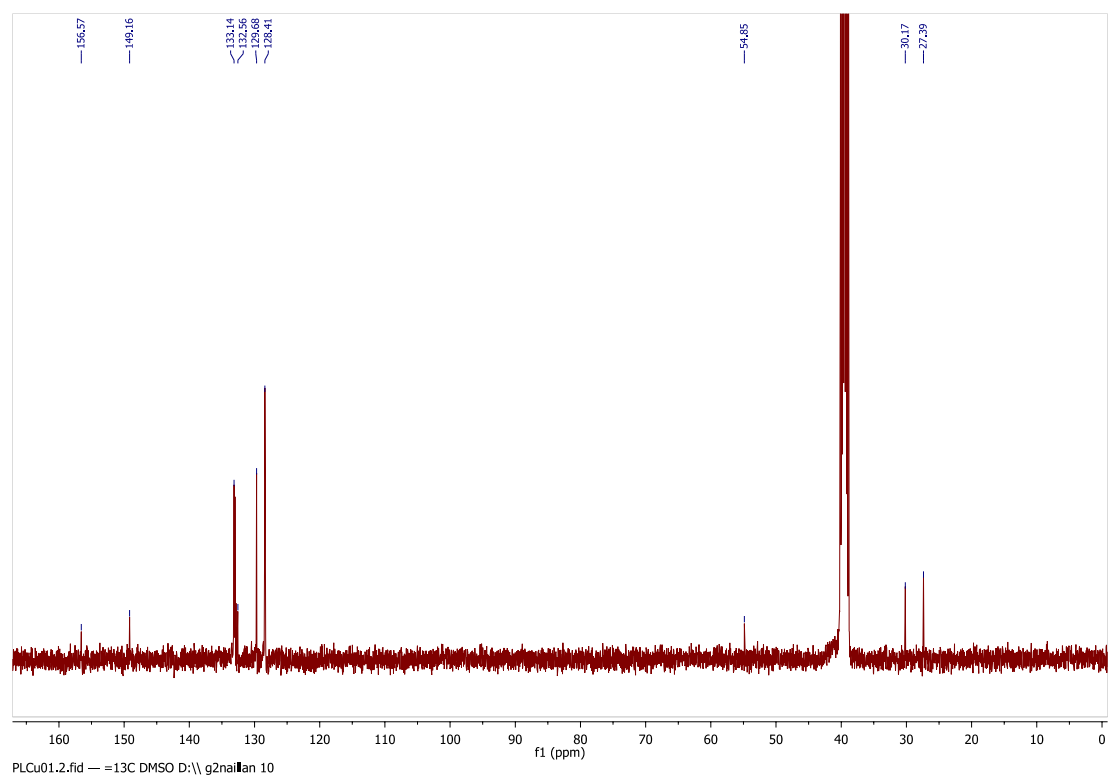


Figura C.3. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{CuI}(\text{PPh}_3)(\text{DAAUPic})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

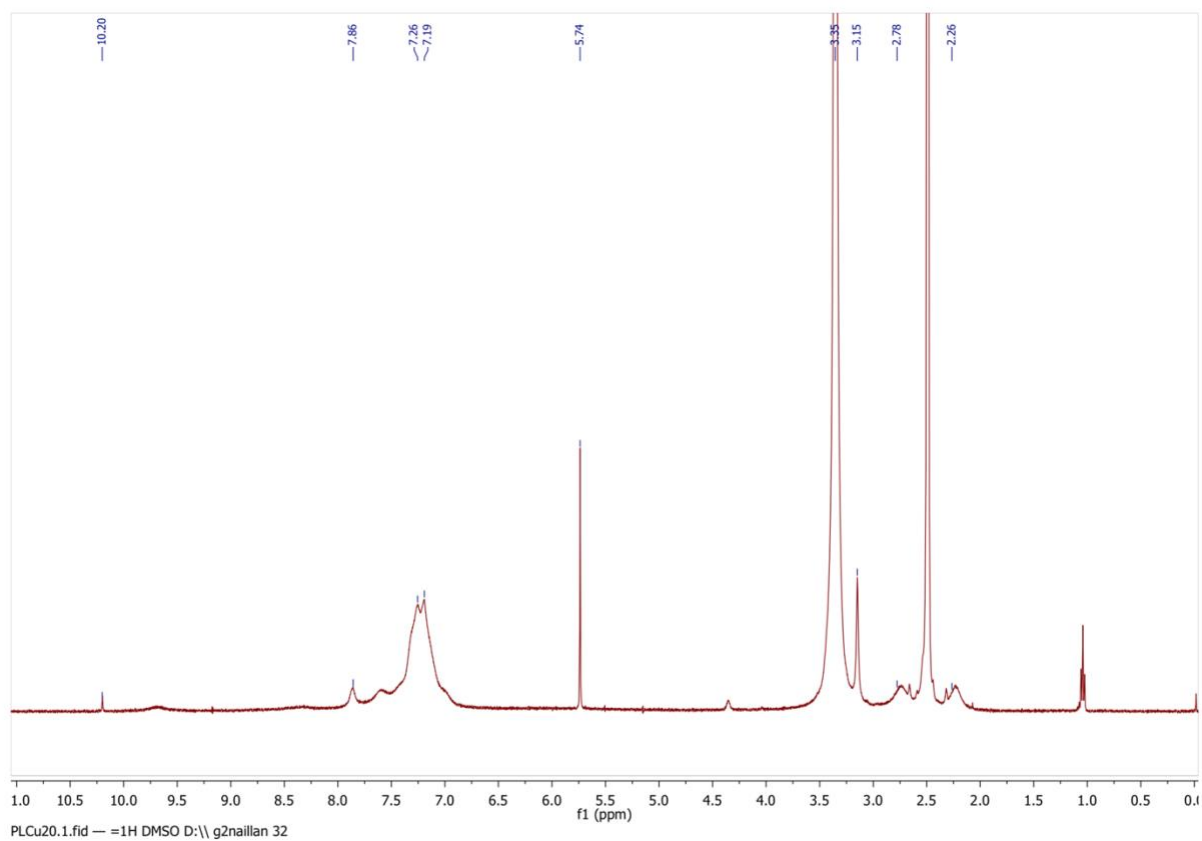


Figura B.4. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

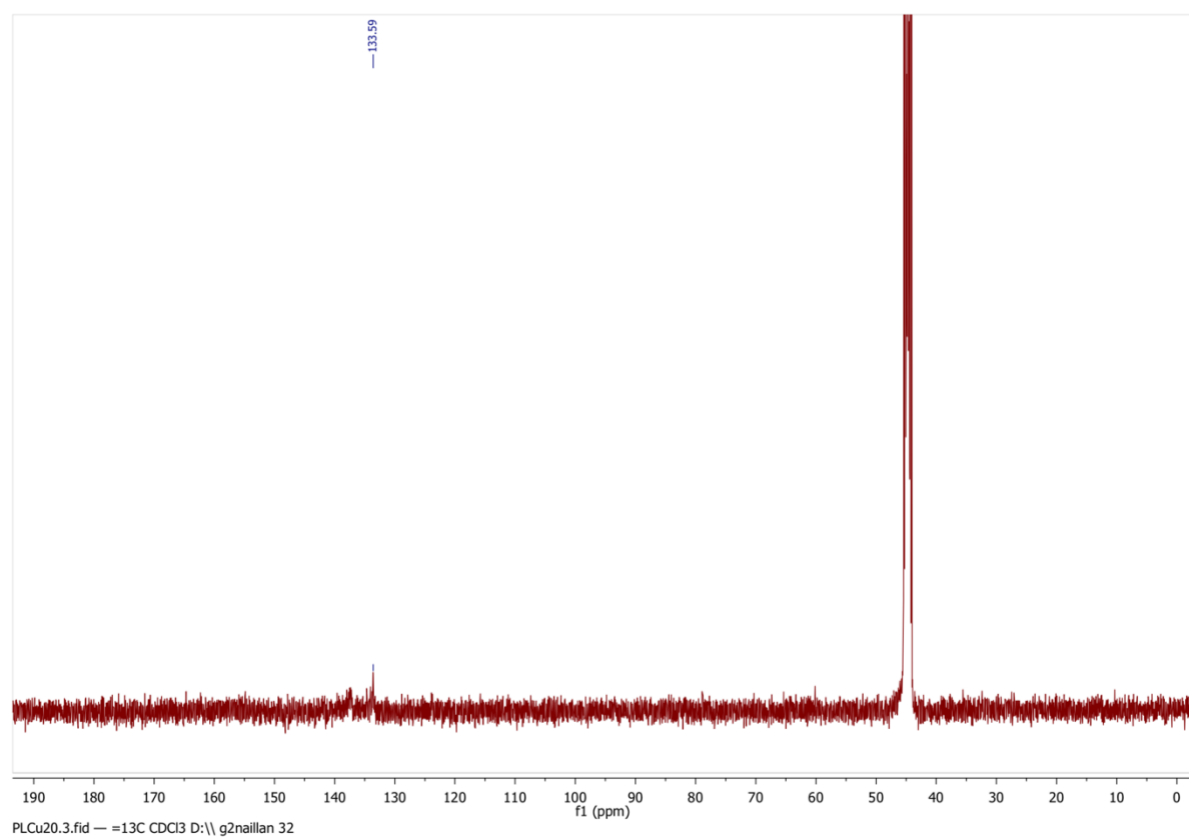


Figura C.4. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

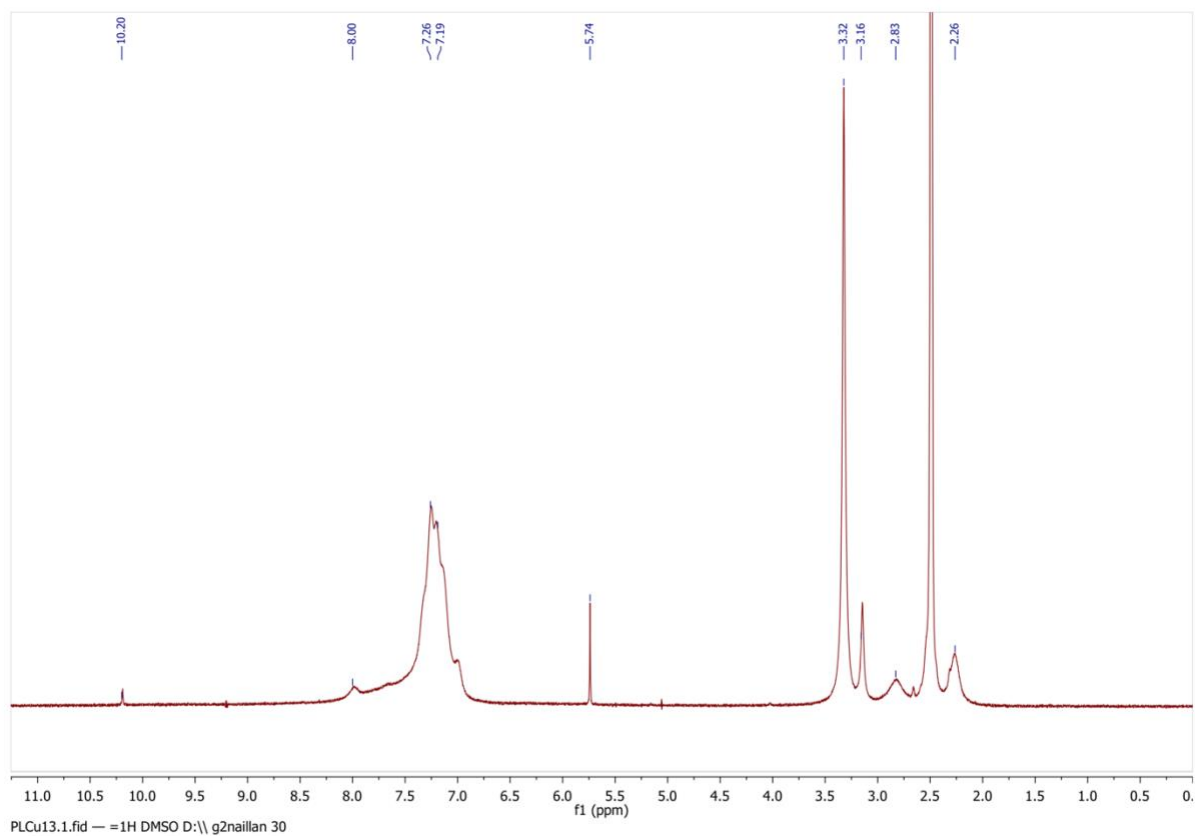


Figura B.5. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

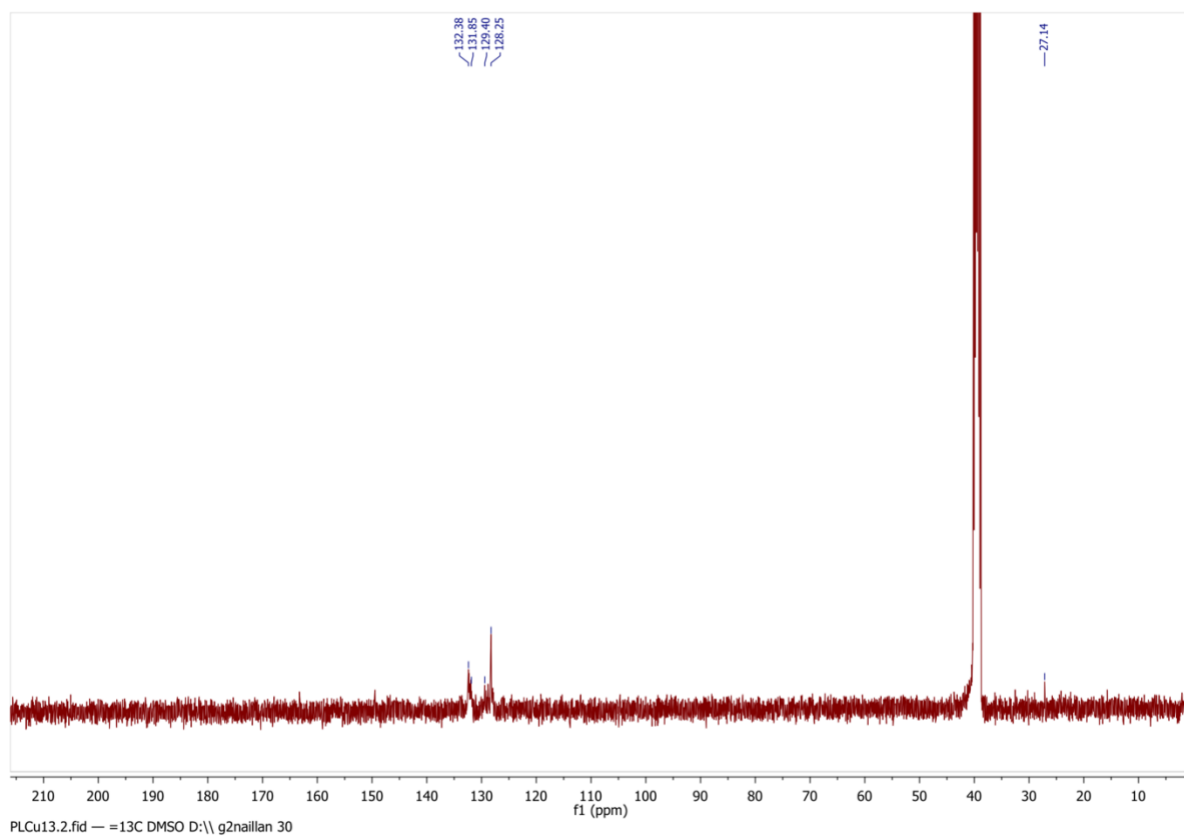


Figura C.5. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2]$.

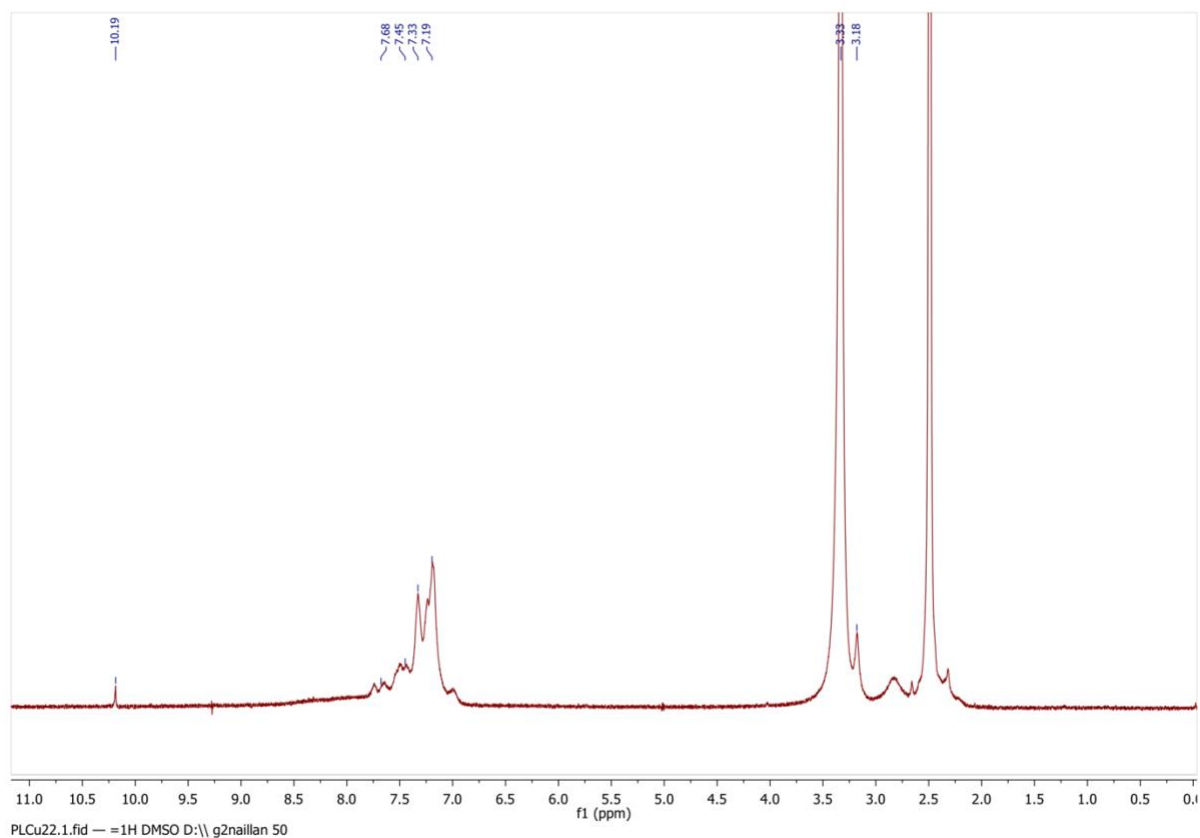


Figura B.6. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

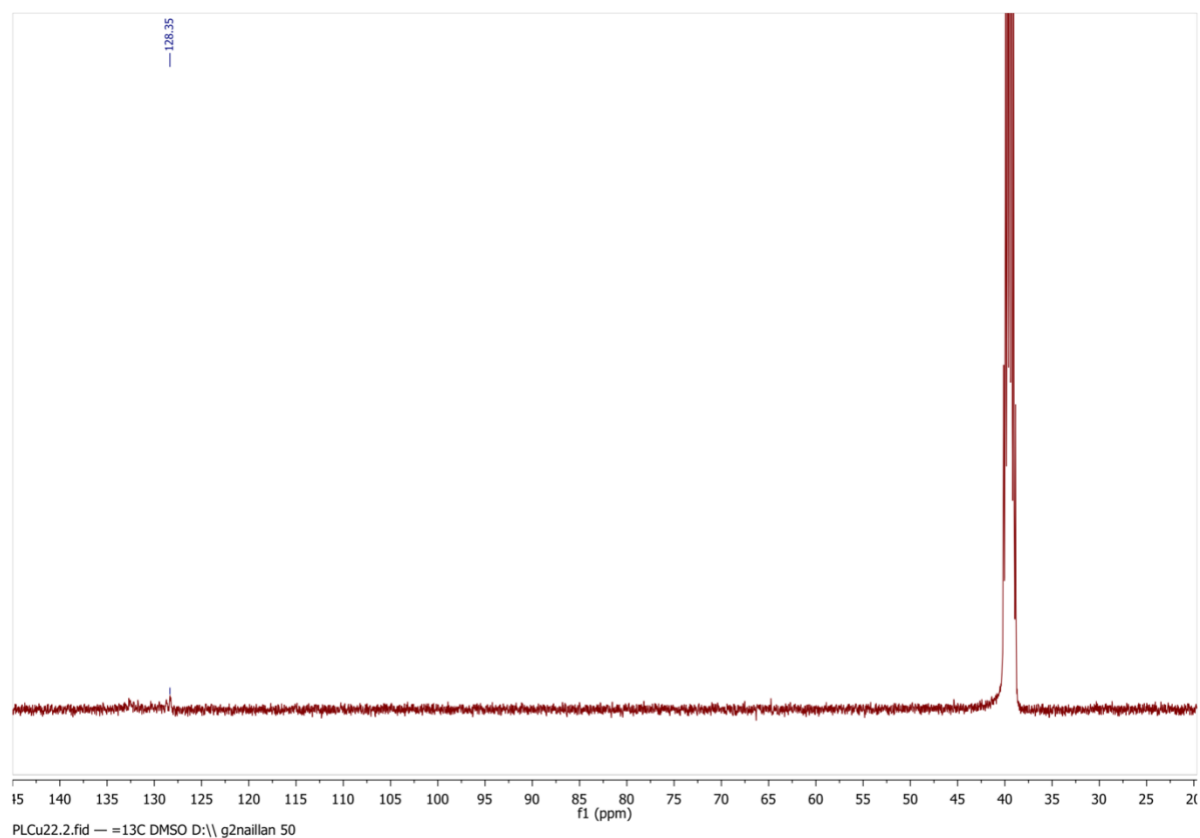


Figura C.6. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPE})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

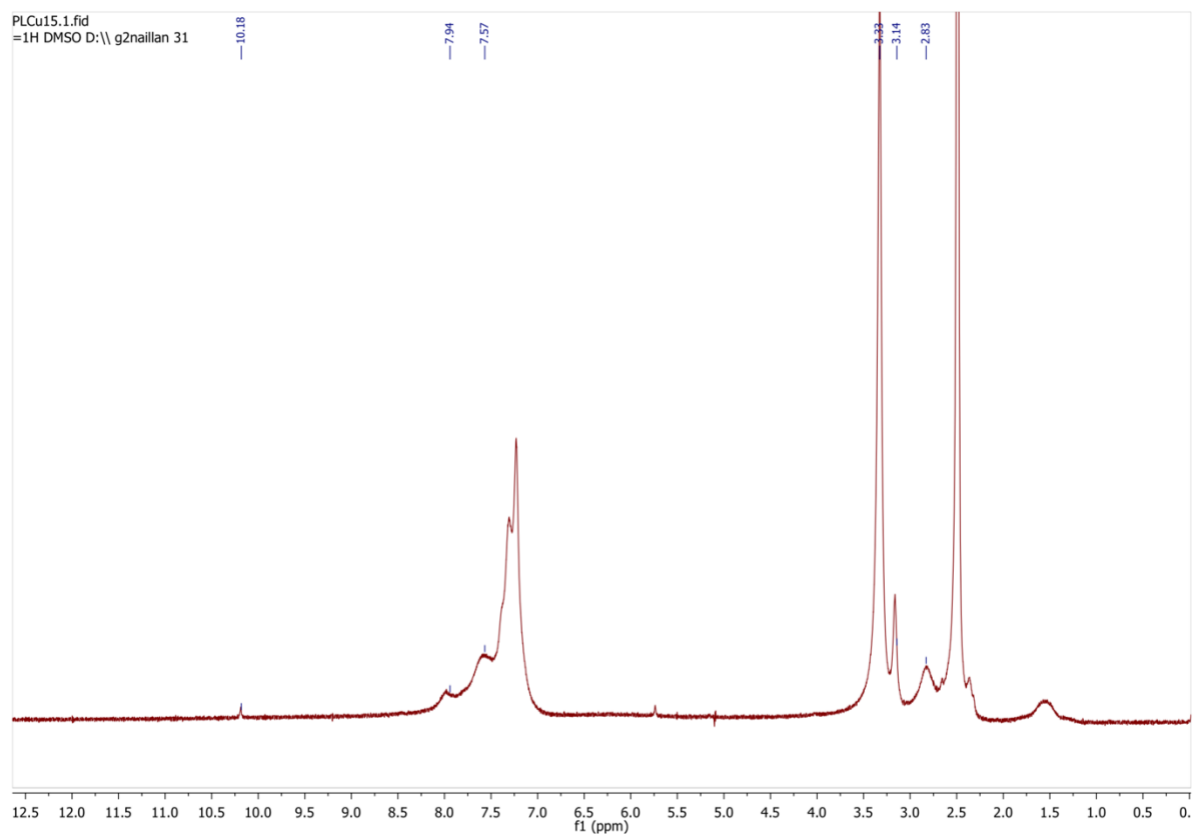


Figura B.7. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

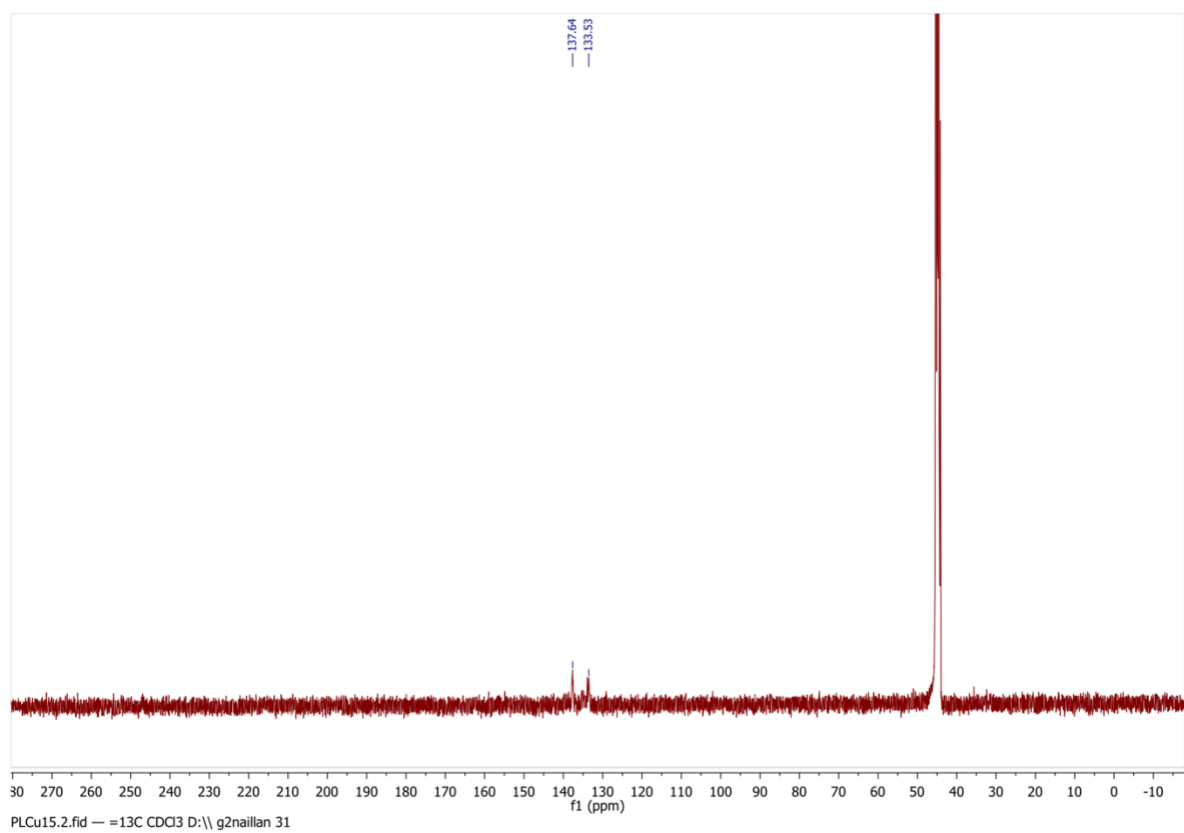


Figura C.7. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{Br}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

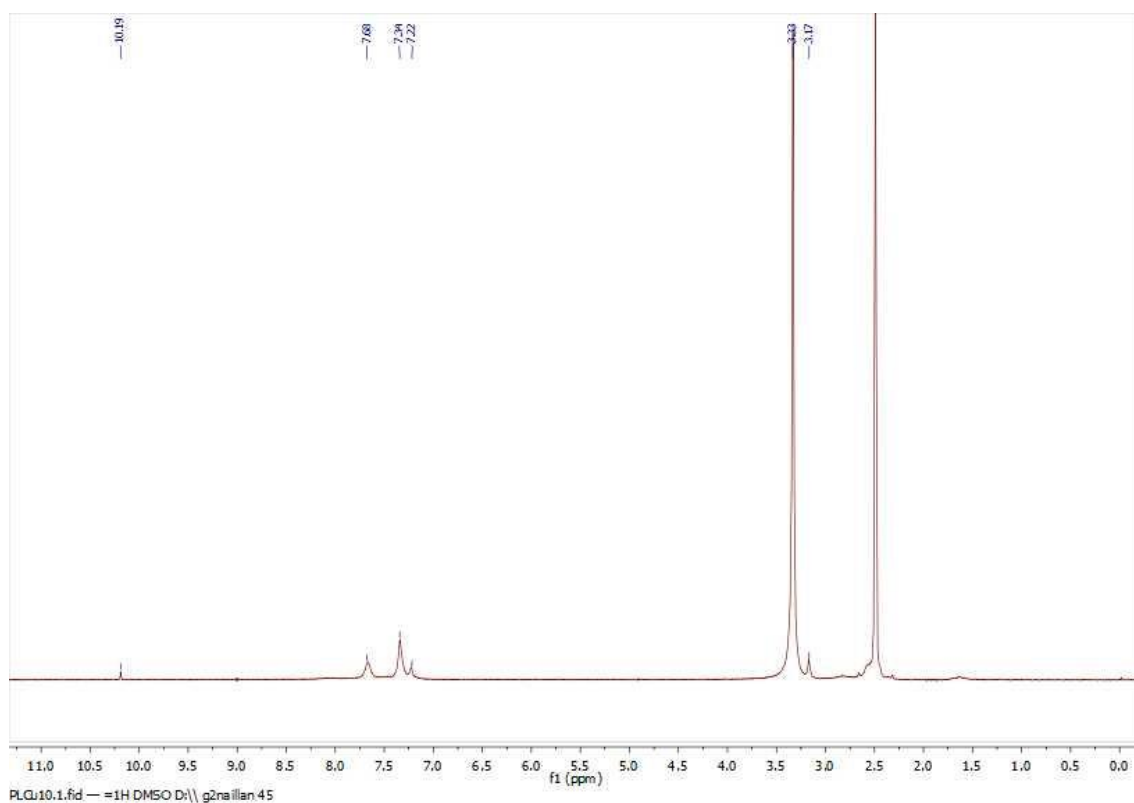


Figura B.8. Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

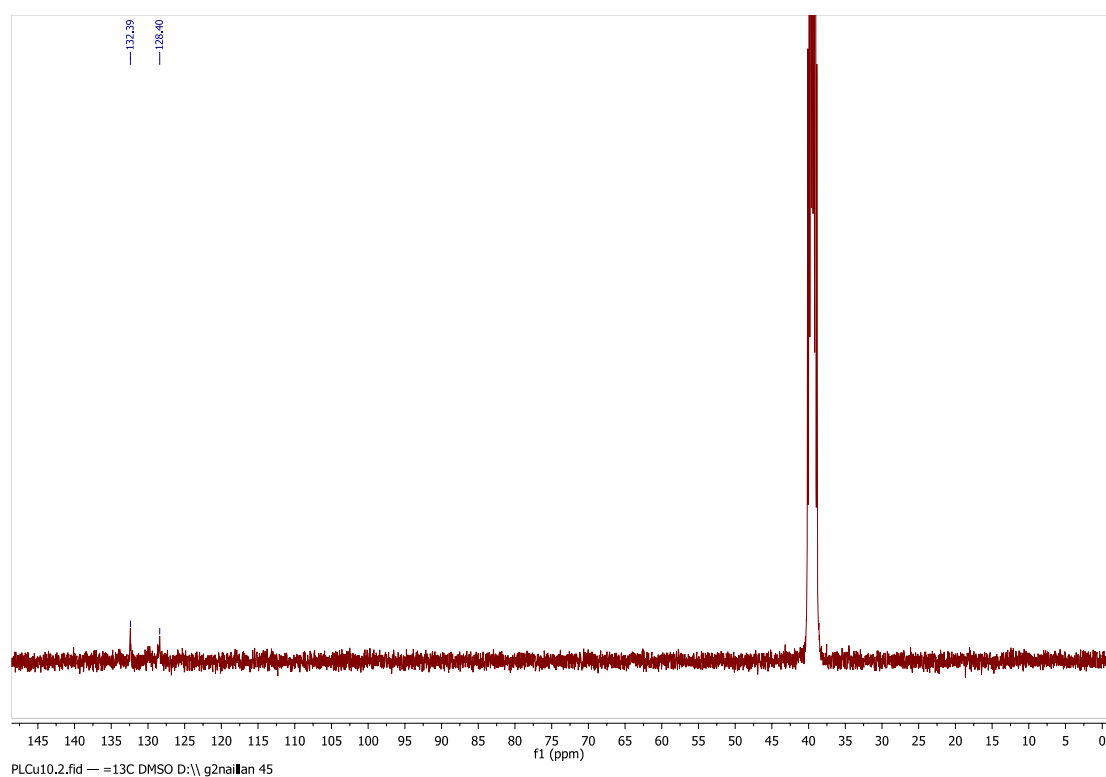


Figura C.8. Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cu}_2\text{I}_2(\text{DPPP})(\text{DAAUPic})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Tabla A.1. Datos cristalográficos y de refinamiento para los complejos [CuBr(PPh₃)(DAAUPic)]·2CH₂Cl₂ (**2**) y [Cu₂Br₂(DPPE)(DAAUPic)₂]·3CH₂Cl₂ (**5**).

	[CuBr(PPh ₃)(DAAUPic)]·2CH ₂ Cl ₂	[Cu ₂ Br ₂ (DPPE)(DAAUPic) ₂]·3CH ₂ Cl ₂
Fórmula empírica	CuC ₃₂ H ₃₂ O ₂ N ₅ PBrCl ₄	Cu ₂ C ₅₃ H ₅₆ O ₄ N ₁₀ P ₂ Br ₂ Cl ₆
Peso molecular	834.84 g/mol	1458.61 g/mol
Temperatura	100(2) K	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclinico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P 21/c
Dimensiones de la celdilla unidad	a=10.9353(19) Å, α=85.592(6)° b=12.640(2) Å, β=69.239(6)° c=13.385(2) Å, γ=85.062(6)°	a=18.8842(10) Å, α=90° b=14.2513(7) Å, β=93.399(2)° c=22.0831(11) Å, γ=90°
Volumen	1721.5(5) Å ³	5932.6(5) Å ³
Z, densidad calculada	2, 1.611 mg/m ³	4, 1.633 mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.190 mm ⁻¹	2.442 mm ⁻¹
F(000)	844	2944
Rango θ	2.239 – 27.518 °	2.195 – 27.139 °
Índices	-14≤h≤14, -16≤k≤16, -17≤l≤16	-24≤h≤24, -18≤k≤18, -28≤l≤28
Reflexiones totales/únicas	7909 / 7909	13119 / 13119
Método de refinamiento	En F ² , por mínimos cuadrados de la matriz completa	En F ² , por mínimos cuadrados de la matriz completa
Datos/ restricciones/ parámetros	7909/ 0/ 429	13119/ 0/ 740
Bondad del ajuste	1.188	1.013
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0.0281, wR2 = 0.0790	R1 = 0.0285, wR2 = 0.0620
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0377, wR2 = 0.0888	R1 = 0.0444, wR2 = 0.0660
Máximo y mínimo pico de diferencias	0.958 y -0.702 e. Å ⁻³	0.494 y -0.352 e. Å ⁻³