



**DISSENY I SÍNTESE DE L·LIGANDS I
COMPLEXOS DE PLATÍ I ESTUDI
DE LA SEVA ACTIVITAT
ANTITUMORAL**

TESI DOCTORAL

Jordi de Mier Vinué

Febrer de 2007



La realització de la present Tesi Doctoral s'ha dut a terme en els departaments de Química Orgànica i Química Inorgànica, sota la direcció dels doctors Àngel Manuel Montaña Pedrero i Virtudes Moreno Martínez, respectivament.

El present treball d'investigació, titulat "Disseny i Síntesi de Lligands i Complexos de Platí i Estudi de la seva Activitat Antitumoral", constitueix la memòria que presenta el Sr. Jordi de Mier Vinué per tal d'assolir el grau de Doctor en Química, ha estat complementat amb la formació acadèmica en el marc del programa de doctorat de "Química Inorgànica" (bienni 2002-2004).

Barcelona, 5 de febrer de 2007

Prof. Dra. Virtudes Moreno Martínez
Departament de Química Inorgànica
Universitat de Barcelona

Prof. Dr. Àngel-Manuel Montaña Pedrero
Departament de Química Orgànica
Universitat de Barcelona

Devallo, lent, l'últim tram de l'escala
I encara miro al lluny.
Certes maneres
de fer no es perden mai, i és bo sentir-se
content dins de la pell, fent el paper
que s'ha escollit, d'una manera digna.

Això demano i poca cosa més.
Saber restar, com deia en un poema,
no pas altiu però sí circumspecte
davant de tota mena de sorpreses,
amb els ulls i les mans obertes tothora
perquè el vent i la pluja me'ls netegin
de temors i també de malfiances.

Certes Maneres, Miquel Martí i Pol

*Dedicat a la memòria de na Rita Iriarte,
amiga que vaig perdre durant aquesta tesi.
Als meus pares, que sempre han confiat en mi
i m'han animat a seguir el meu propi camí.*

AGRAÏMENTS

Bé, després de més de 4 anys portant a terme aquest treball, és de justícia agrair a tota aquella gent que s'ha creuat en el meu camí i m'ha ajudat, ja sigui en la meua recerca d'una forma directa (discutint resultats, ensenyant-me noves tècniques...), com indirecta (contribuint a que em sentís millor amb mi mateix i el camí que havia escollit).

Començaré agraint a tota aquella gent que ha fet funcionar tants aparells que m'han donat resultats per ajudar-nos a veure si les coses evolucionaven com esperàvem. Començant per na Maria Pilar, sempre tan atenta a la sala d'aparells de QO, l'Irene i la Laura, que em van realitzar centenars d'espectres de masses (alguns d'ells de productes ben horribles!), i, en menor grau, també als serveis de masses del Parc Científic, al Servei de Masses Exactes de la Universidade de Vigo i a l'Asun del servei de Masses de Farmàcia que sempre es va esforçar amb les meues mostres. Al servei d'RMN de la Universitat, sobretot a en Fran i la Teresa de Químiques per la seva simpatia i ajuda quan els vaig necessitar, però també al Carlos, a l'Anna de Farmàcia, a la Maria Antònia i a en Miguel Feliz del Parc. No puc oblidar-me dels tècnics d'AFM, en Gerard i en Jordi, amb qui es feien bastant menys avorrides les sessions de microscòpia. A la gent de Dicroïsmo Circular, el Tarik, l'Anna i en Josep M. Socies, que sempre van ser-hi quan no recordava com funcionava la màquina o hi havia problemes. Als cristal·lògrafs, la Mercè Font-Bardia i el Xavier Solans, per l'elucidació de les estructures de raigs X. També agraeixo als serveis d'anàlisi elemental de la URV que m'hagin realitzat tantes anàlisis elementals. És d'agrair la feina dels tècnics i PAS dels departaments de QO i QI, que tants problemes del funcionament del dia a dia m'han solucionat, així com als serveis de criogènia i de manteniment de la Facultat. També vull agrair al Dr. Guillermo Müller la seua disponibilitat sempre que vaig necessitar treballar a altes pressions d'hidrogen. Finalment, un agraïment cap als serveis *online* de la Gran Enciclopèdia Catalana i el Diccionari de l'Institut d'Estudis Catalans que m'han solucionat uns quants dubtes lingüístics durant l'escriptura d'aquesta tesi. Agraeixo també el finançament per part de la UB i l'AGAUR mitjançant les ajudes BRD i FI de les que he gaudit durant aquests quatre anys i mig.

A la gent dels meus grups de treball, com no; a la María José Prieto, pel seu assessorament en els estudis d'AFM i electroforesi, a l'Amparo Caubet, per intentar posar una miqueta d'ordre al laboratori, a la Rosa Pinyol, per tractar-me sempre tan bé i vigilar amb el seu peculiar estil que tot estigués en ordre, i a tots els meus companys amb qui he sofert i gaudit d'aquesta aventura de la recerca; al Joan Barcia, company de viatge des del primer dia, tot i les diferències ho he passat molt bé compartint laboratori amb tu, al Marçal Casas, de qui vaig aprendre moltes coses, l'André Costa, de qui hauria d'aprendre moltes coses, l'Ana Trapero, la *princeseta* de la Unitat 12, l'Alberto Martínez, tenir-te aquí ja era un plaer, però poder llegir les teves histories des de N.Y. tampoc està malament..., la Silvia Vílchez i el seu màster tan accidentat, l'Alfonso Botello, *casi un hermano mayor para mí*, l'Stefano Ponzano, *il più grande! Un amico vero*, la Gloria Garcia, mai deixaré d'admirar aquesta habilitat per treure-li punta a qualsevol situació, l'Olga Fernández (tot i que realment no vam coincidir al lab, hem viscut molts bons moments!), l'Álex Borromeo, sempre tan peculiar (en el buen sentido de la palabra,

ja m'entens), la Flavia Barragán, *viniste del norte para revolucionar nuestro lab, hubiese agradecido compartir más tiempo contigo*. També a tota la gent que ha estat de passada pels nostres labs; la María Dolores Villa, amb qui vaig compartir aquelles primeres sessions de DC, el Robinson, vingut directe de França per dormir-se al lab, en David Amantia, sempre tan divertit, na Leila, amb qui vàrem compartir tantes estones agradables, sobretot al final de la seua estada, l'Aïda Galito, una de les parles més boniques dels PPCC, amb poca gent he connectat tan ràpid com amb tu, l'Andrew McFarlane (*thanks for your help with the english parts!*), la Yolanda i d'altra gent que, tot i recordar-los, ara per ara se'm faria difícil citar-ne quelcom especial, l'Annabel (o era la seva germana bessona?), la Marta de Portugal, les Montses (la de Barna i la de... Móra d'Ebre?), la Mariam, la Iveta, en Karlsten, l'Esther, l'Helena, en Juan i més gent amb qui no vaig tenir tanta relació. Per acabar aquest bloc, és de justícia que agraeixi molt especialment la seva col·laboració a dues persones; a en Francisco Javier Bernal, al qual vaig ajudar durant el seu màster i amb qui tinc el plaer de compartir la paternitat dels compostos **47-58** i na Marina Gay, de qui vaig aprendre una infinitat de química i, el que és més important, em vas ensenyar moltes coses sobre la vida (segurament, més de les que et penses... :)). Tot i no pertànyer al meu grup, vull agrair-li també a la Dra. Julia Lorenzo la seva dedicació en la realització de les proves de citotoxicitat, així com la seva eterna disponibilitat i paciència per explicar-me el funcionament d'aquests experiments.

Hi ha hagut molta gent d'altres grups de tota la facultat que m'han ajudat en moments puntuals, com que la meua tesi no ha de versar sobre això, intentaré resumir aquesta llista al màxim: primer de tot, l'Esther Angulo, del dep. de Bioquímica, que a l'estiu del 2000 va ser la primera que em va apropar al món de la investigació, a la gent del grup d'Electroquímica de la planta 4; al Nacho, per la seva amistat de fa ja uns quants anys (i les seves aportacions, en forma de bona música!), la Cristina per arrossegar-me tants cops a fer unes cervesetes al bar, tot i que, ja ho saps, a vegades se'm fa difícil entendre't, a l'Anna, al Marcel i l'altra gent d'aquest lab que sempre han tingut argó, aigua MilliQ i alguna Estrella quan n'he necessitat, a l'Isabel, l'enginyera viatgera, quina enveja que feien els teus mails!! al laboratori 10-P de QO; la Mònica, per tantes estones, alegries i frustracions compartides aquests darrers anys!, la Cristina, perquè sempre has estat allà quan necessitava que algú em dongués ànims, per tot el bon karma que generes, i la Maria Garcia, per fer-me riure tantes vegades i ajudar-me amb el MALDI quan va fer falta, al laboratori de catàlisi homogènia de QI; al Fernando, l'esperit crític, gran *liante* i molt millor amic, la Bea, la darrera fornada! De catalítica a magnètica, qui ho havia de dir... i a la Charo, n'Arnald, l'Isabelle, l'Isabel, l'Alberto i la Cristina per la seva simpatia i disposició a ajudar (que algun cop els va causar problemes...), a la gent de l'ex07 de QO on sempre sabia que podia anar a demanar reactius, columnes, reactors...; la Marta Amador (que bé ens ho passàvem en aquells seminaris!), el Joan Gabriel, en Quim Nebot, la Marta Batlle (des d'aquelles partides de billar fins ara són moltes les coses que hem compartit!), al Carles R. Escrich (sempre tan emprenedor!!), al Jorge E., la Mar V., en Yohan G., el Jordi O., l'Anna O. i tota la gent del volley que no eren del 07 (la Fayna, n'Arola, la Berta, en Fredy... i tots als que oblidó, gràcies per fer que, com a mínim un dia a la setmana, tingués sentit llevar-se a les 7 del matí!), també als futboleros d'inorgànica, amb els que vaig compartir pocs, però intensos!, partits. Podria passar-me hores recordant a gent que en algun moment he agrairt que estiguessin allà, només alguns d'ells; en Jandro (i la seva bona música!), l'Albert F. en Guillem A., el Raúl B., en M. Sallah i la Marta E. (els magnètics amb qui sempre ho vaig passar molt bé anant de congrés), l'Eva A. i la Rosa (les veïnes), la Rosa, n'Agustí, la Gosia i l'Anna del 05, els Tonis (sempre tan catxondos) i en Chesa del 04, l'Oscar del 08, en Fran, l'Óscar, la Lucía, la Sonia, l'Imma, el David, la Patricia, la Fatima, en Jordi, i tots els companys amb qui he compartit hores de pràctiques i de qui tant he après. Tampoc puc ni vull oblidar-me de'n Juan, aquell contrapunt *hardcore* en els nostres dinars (*buenas noches!*). Ni dels biòlegs, a la Nica, confident de tants secrets, m'encanta que després de tot encara poguem mantenir aquella amistat i confiança, a l'Anna Guadall (quines festes pel Poble Nou!), al Karel, *son demasiados los instantes compartidos en los últimos años, todas las conversaciones y todas las historias vividas...* Als companys de la carrera, en Gerard (quines converses polítiques!), en Marc, n'Agustí i en Javier M.A. I a la bona gent que he conegut anant de congrés, la gent d'Israel, en Paco i la Dra. Quiroga (pels seus bons consells), la Montse i l'altra gent de l'Autònoma, la gent de Granada, Galícia....

My acknowledgements to all the people in Brno, first of all to Dr. Viktor Brabec, and specially to Dr. Jana Kasparkova for her kind helping on the discussion of results and Pavla Heringova for teaching me all about biophysics and beers, also thanks to Dr. Oldrich Vrána and the other people in Brabec group, specially Anicka, Lenka, Jarek, Olga and Hanka for the good moments we had mainly on lunches. Especialmente le agradezco a María Castellano toda la ayuda, soporte y horas de conversación que me diste en Brno!!

Als companys de D-Recerca i la FJI-Precarios, perquè segueixin treballant per dignificar la ciència i la figura del jove investigador en aquest país, molt especialment a la Julia Martín “*Otros esperan que resistas, que les ayude tu alegría...*”, yo me incluyo entre estos otros, gracias por todos los instantes compartidos en conexión Amsterdam-Brno, por todo lo que de ti he aprendido... també a l’Emi (amb aquell viatge a Madrid tan esbojarrat), la Marta Jordi (tant de bo tothom tingués el teu esperit revolucionari!), en Valerià, en Gerard, l’Oriol, la M.J., en Txus, en Jordi C., les elenes, na Itziar (*esa alegría del sur!!!*) i tota la gent de qui he après tantes coses i que han aconseguit tantes coses.

Sempre han estat allà, tot i que pugui semblar una mica gratuït, també vull agrair als equips de “L’Hora del Pati”, “El Món a RAC 1” i “Minoria Absoluta” que cada matí em mantinguessin informat i fessin el treball més lleuger i que, des de Brno, em fessin sentir una mica més a prop de casa. A tots els grups que m’han fet companyia mentre escrivia aquesta memòria, per inspirar-me a través dels altaveus, són massa per fer-ne una llista.

Tot i que a vegades no ho sembli, també hi ha vida fora de la facultat, he d’agrair als amics que sempre han ajudat a relativitzar els problemes de la feina; a tota la gent de CBRC per ser tan genials dins les nostres diferències; al Ton, per tants anys d’amistat i aventures compartides, al Benji, per tants instants i tant de bàsquet compartits, al Marc, per totes aquelles converses al Relics, per posar en marxa el www.elforo.de/cbrc que m’ha fet perdre tant de temps!, al Ge, per tenir sempre una visió tan optimitzada de tot, a na Cisa, perquè sempre has tingut temps per fer-la petar quan era necessari, en Berni, per donar sempre una visió més racional, en Puella, encara que alguns et diguin sociòpata, hem compartit moltes bones estones!, en Pep, sempre involucrat en 1000 projectes però amb una miqueta de temps per naltrus, en Javi, *las fiestas más locas que recuerdo...*, en Juan Pablo, *por quererme liar con lo del JPC, por todas esas partidillas a mágic....*, a l’Héctor, el més fricarro!, a l’Angela, malgrat tot, per les moltes coses que vaig aprendre en aquella aventura de 6 mesos. I molts d’altres “afins” al club amb qui hem compartit tantes estones; la Rosa (amb aquell optimisme tan contagiós!) en Quim (sempre perdut pel gran món), la Laura (amb els seus nicks al msn), la Gina, l’Aracel·li (sempre tan feliç!), el Cisco (per totes les hores de conversa generades)... També un record per a la gent del C.B.S.C. Sarrià, amb qui m’he desfogat tant i tant jugant a bàsquet, és un plaer poder compartir equip amb gent que en sabeu tant!, per al *comando barcelonès nord* (na Marta –sempre tan alegre!- i en Sergio –sempre tan corrosiu!-) per les festes i partides a Risk compartides, a la Maite i al Dr. Bonin pels bons moments compartits al voltant d’una sopa de lleties, a la Bibiana, que algun cop ha hagut d’actuar de pilar (de 5) emocional en els darrers mesos, per saber que sempre la tinc allà per confiar-li els meus secrets!

Ja vaig acabant... només agrair a la meva germana Anna per tot el que m’ha ajudat i tot el que d’ella he pogut aprendre, a la resta de la família pel suport i ajuda quan els he necessitat (especialment a la meua cosina Mónica per les estones compartides).

A na Rocío, la noia amb qui i en qui somio, per tot el que hem viscut aquestes setmanes, per l’ennuolament i per fer-me sentir algú afortunat, per totes les coses (espero que siguin moltes!) que ens queden per viure junts...

Finalment, i no per això menys importants, mostrar el meu més sincer agraïment als meus directors de tesi n’Àngel i na Virtudes, perquè un dia fa més de 4 anys em van donar l’oportunitat de descobrir aquest sorprenent món de la recerca.

ÍNDIX

ABREUJAMENTS	XV
ÍNDIX DE COMPOSTOS	XVII
I.-INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	1
<u>I.1.-LA LLUITA CONTRA EL CÁNCER</u>	2
I.1.1.-QUIMIOTERÀPIA	3
I.1.2.-EL CISPLATÍ	5
I.1.2.1.-NECESSITAT I DESENVOLUPAMENT DE NOUS FÀRMACS DE PLATÍ	7
I.1.3.-RELACIONS ESTRUCTURA-ACTIVITAT EN COMPLEXOS DE PLATÍ	10
I.1.3.1.-VARIABILITAT ESTRUCTURAL DELS COMPOSTOS DE PLATÍ	11
I.1.3.2.-EXEMPLES D'ESTUDIS DE SAR	13
I.1.3.2.1.-ESTUDIS EN MONOAMINES	14
I.1.3.2.2.-ESTUDIS EN DIAMINES	17
I.1.3.2.3.-INFLUÈNCIA DE L'ESTEROQUÍMICA DEL LLIGAND	20
I.1.3.2.4.-INFLUÈNCIA DE LA MIDA DEL METAL·LACICLE EN COMPOSTOS DIAMINATS DE PLATÍ	23
I.1.3.2.5.-INFLUÈNCIA DEL GRUP SORTINT	24
I.1.3.3.-VALORACIÓ GLOBAL SOBRE ELS PRECEDENTS D'ESTUDIS DE SAR DE COMPLEXOS DE PLATÍ	26
<u>I.2.-OBJECTIUS</u>	27
II.-RESULTATS I DISCUSSIÓ	31
<i>BLOC 1.-SÍNTESI QUÍMICA DELS COMPLEXOS</i>	31
INTRODUCCIÓ	31
<u>II.1.-SÍNTESI DE DIAMINES AMB ESQUELET 1,2-BIS(AMINOMETIL)-CICLOHEXÀ AMB DIFERENT DENSITAT ELECTRÒNICA</u>	35
II.1.1.INTRODUCCIÓ	35
II.1.2.-REACCIÓ D'ESTERIFICACIÓ	36
II.1.3.-ISOMERITZACIÓ DEL COMPOST 2	38
II.1.3.1.-PROVA D'ISOMERITZACIÓ EN <i>tert</i> -BUTIL LITI	39
II.1.3.2.-PROVA D'ISOMERITZACIÓ AMB METÒXID DE SODI	40
II.1.4.-REDUCCIONS DELS DIÈSTERS 2, 3 I 5	41
II.1.5.-REACCIÓ DE MESSILACIÓ	43
II.1.6.-REACCIÓ D'AZIDACIÓ	47
II.1.7.-REDUCCIÓ DE LES DIAZIDES	48
II.1.8.-REACCIÓ D'HIDROGENACIÓ	50

II.1.9.-OBTENCIÓ DE DIAMINES A TRAVÉS DE LA REACCIÓ DE MITSUNOBU-STAUDINGER	50
II.1.10.-RESUM I CONCLUSIONS	53
<u>II.2.-SÍNTESI DE DIAMINES AMB ESQUELET DE 1,2-BIS(AMINOMETIL)-CICLOHEXÀ I SUBSTITUENTS OXIGENATS EN LA POSICIÓ C3</u>	55
II.2.1.-INTRODUCCIÓ	55
II.2.2.-SÍNTESI DEL PRODUCTE DE PARTIDA COMÚ	56
II.2.2.1.-REACCIÓ DE DIELS-ALDER	56
II.2.2.2.-HIDRÒLISI DEL GRUP TRIMETILSILIL	57
II.2.2.2.1.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DE 9, 10, 14, I 15 A PARTIR DE RMN	59
II.2.2.2.1.1.-Compostos 9 i 10	59
a) Determinació de la constant d'acoblament	60
b) Determinació de les interaccions <i>gamma</i> en RMN de ¹³ C	61
II.2.2.2.1.2.-Compostos 14 i 15	63
II.2.3.-OBTENCIÓ DELS ADDUCTES METILATS 46, 50, 54, 58	65
II.2.3.1.-REACCIÓ DE METILACIÓ DEL GRUP HIDROXIL	65
II.2.3.2.-HIDROGENACIÓ DELS PRODUCTES 18 I 19	68
II.2.3.3.-SÍNTESI VIA AZIDA DE LES DIAMINES 3-METOXISUBSTITUÏDES	68
II.2.4.-OBTENCIÓ DELS COMPOSTOS HIDROXILATS 64 I 76	70
II.2.4.1.-REACCIÓ DE PROTECCIÓ DELS ALCOHOLS AMB TBDMS	71
II.2.4.2.-REDUCCIÓ DELS ÈSTERS A ALCOHOL	73
II.2.4.2.1.REDUCCIÓ DELS ÈSTERS 23 I 25	74
II.2.4.2.2.-REDUCCIÓ DELS ÈSTERS 22 I 24	75
II.2.4.2.2.-INFLUÈNCIA DE L'ESTRUCTURA EN LA REDUCCIÓ DELS ÈSTERS 22-25	78
II.2.4.3.-REACCIÓ DE MESSILACIÓ DELS ALCOHOLS 59, 65 I 69	80
II.2.4.4.-REACCIÓ D'AZIDACIÓ DE 60, 66 I 71	81
II.2.4.5.-REDUCCIÓ DE LES AZIDES 61, 62, 67 I 72	83
II.2.4.6.-DESPROTECCIÓ DEL GRUP TBDMS DE 63 I 68	85
II.2.5.-OBTENCIÓ DE PRODUCTES DE PARTIDA BENZILATS I <i>tert</i> -BUTILATS	85
II.2.6.-OBTENCIÓ D'UNA DIAMINA ANÀLOGA AMB UN GRUP LIPÒFIL	87

II.2.6.1.-PROVA D'OBTENCIÓ D'UNA DIAMINA AMB UN GRUP LIPÒFIL PER REACCIÓ AMB ÒXID DE PLATA I UN HALUR ALIFÀTIC	87
II.2.6.2.-PROVA D'OBTENCIÓ D'UN DIENÒFIL APOLAR COM A ADDUCTE DE DIELS-ALDER	89
II.2.6.2.1.-FORMACIÓ DEL DIÈTER	90
II.2.6.2.2.-PROVES D'ELIMINACIÓ DEL DIÈTER PER DONAR EL DIÈ PRECURSOR	91
II.2.6.3.-SÍNTESI DEL PRODUCTE LIPÒFIL PER INSERCIÓ D'UN ÈSTER	92
II.2.7.-RESUM I CONCLUSIONS	94
<u>II.3.-SÍNTESI DE DIAMINES BICÍCLIQUES</u>	97
II.3.1.-INTRODUCCIÓ	97
II.3.2.-PLANTEJAMENT SINTÈTIC	98
II.3.3.-REACCIÓ DE DIELS-ALDER	98
II.3.3.1.-REACCIÓ ENTRE EL FUMARONITRIL I EL 2-METOXIFURÀ	99
II.3.3.1.1.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS COMPOSTOS 83 I 84	100
II.3.4.-HIDROGENACIÓ DELS CICLOADDUCTES 80-84	103
II.3.4.1.-REACCIONS DE DERIVATITZACIÓ DEL COMPOST 80	105
II.3.4.1.1.-REACCIÓ DE DIHIDROXILACIÓ	106
II.3.4.1.2.-REACCIÓ D'EPOXIDACIÓ	110
II.3.4.1.2.1.-Proves d'obertura de l'epòxid	112
II.3.4.1.3.-REACCIÓ DE SIMMONS-SMITH	113
II.3.4.2.-REDUCCIÓ DELS GRUPS NITRIL A DIAMINES	116
II.3.4.2.1.-PROVES DE REDUCCIÓ PER HIDROGENACIÓ CATALÍTICA	116
II.3.4.2.2.-REDUCCIÓ DE NITRILS AMB LiAlH_4	118
II.3.4.3.-DESPROTECCIÓ DE L'ACETÒNID DE 100	121
II.3.5.-RESUM I CONCLUSIONS	122
<u>II.4.-SÍNTESI DELS COMPOSTOS DE PLATÍ</u>	125
II.4.1.-PLANTEJAMENT SINTÈTIC	125
II.4.2.-SÍNTESI DELS COMPOSTOS DICLORATS	127
II.4.3. SÍNTESI DELS COMPOSTOS DIIODATS	129
II.4.4.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS COMPOSTOS DE PLATÍ	131
II.4.4.1.-RESSONÀNICA MAGNÈTICA NUCLEAR	131
II.4.4.2.-ESPECTROSCÒPIA INFRAROJA	133
II.4.4.3.-ESPECTROSCÒPIA DE MASSES	134

II.4.4.4.-MESURES DE CONDUCTIVITAT	135
II.4.4.5.-ANÀLISI ELEMENTAL	135
<i>BLOC 2. ESTUDIS BIOLÒGICS I D'INTERACCIÓ AMB EL DNA</i>	137
<u>II.5.-ESTUDIS D'INTERACCIÓ AMB EL DNA</u>	139
II.5.1.-DICROÏSME CIRCULAR	139
II.5.1.1. -BREU INTRODUCCIÓ A LA TÈCNICA	139
II.5.1.2.-RESULTATS	141
a) Resultats per a les diamines amb esquelet 1,2-bis(aminometil)ciclohexà amb diferent densitat electrònica	141
b) Resultats per als complexos amb diamines substituïdes en C3	145
c) Resultats per als complexos amb diamines bicíclics	147
d) Conclusions	149
II.5.2.-ELECTROFORESI EN GEL D'AGAROSA	152
II.5.2.1.-BREU INTRODUCCIÓ A LA TÈCNICA	152
II.5.2.2.-RESULTATS	153
a) Complexos amb diamines monocíclics sense substituents	153
b) Complexos amb diamines monocíclics substituïdes en C3	154
c) Complexos amb diamines bicíclics substituïdes	155
d) Conclusions	156
II.5.3.-MICROSCÒPIA DE FORCES ATÒMIQUES	158
II.5.3.1.-BREU INTRODUCCIÓ A LA TÈCNICA	158
II.5.3.2.-RESULTATS	161
a) Complexos amb amines monocíclics sense substituents	161
b) Complexos amb amines monocíclics substituïdes en C3	162
c) Complexos amb amines bicíclics substituïdes	164
II.5.3.2.1.-ESTUDI QUANTITATIU DE LA COMPACTACIÓ DE LES FORMES DE DNA	165
II.5.4.-CONCLUSIONS	170
<u>II.6.-BIOPHYSICAL STUDIES OF COMPOUNDS 112-117</u>	173
II.6.1.-STUDIES OF INTERACTION WITH DNA	174
II.6.1.1.-KINETICS OF DNA BINDING	175
II.6.1.1.1.-RESULTS	175
II.6.1.2.-CHANGES IN THE DNA MELTING TEMPERATURE	178
II.6.1.3.-EVALUATION OF THE UNWINDING ANGLE OF SUPERCOILED DNA	181
II.6.1.4.-EVALUATION OF THE INTERSTRAND CROSS-LINKINGS	184
II.6.1.4.1.-DNA PREPARATION	184
II.6.1.4.2.-RESULTS	185

II.6.1.5.- CHARACTERIZATION OF DNA ADDUCTS BY ETHIDIUM BROMIDE FLUORESCENCE	187
II.6.1.6.- TRANSCRIPTION MAP OF DNA ADDUCTS	190
II.6.1.7.-CONCLUSIONS	193
II.6.2.-STUDIES OF INTERACTION WITH GLUTATHIONE	194
II.6.3.-CONCLUSIONS	197
<u>II.7.-ESTUDIS BIOLÒGICS DE CITOTOXICITAT</u>	199
II.7.1.-BREU INTRODUCCIÓ	199
II.7.2.-ESTUDIS DE CITOTOXICITAT EN DIAMINES LLIURES	200
II.7.3.-ESTUDIS DE CITOTOXICITAT EN ELS COMPLEXOS DE PLATÍ	201
II.7.3.1.-ESTUDIS AMB COMPLEXOS DE DIAMINES SENSE SUBSTITUENTS 108, 109, 118 I 119	201
II.7.3.2.-ESTUDIS AMB COMPLEXOS DE DIAMINES AMB SUBSTITUENTS OXIGENATS EN C3	203
II.7.3.3.-ESTUDIS AMB COMPLEXOS DE DIAMINES BICÍCLIQUES	204
II.7.3.4.-CONCLUSIONS	206
II.7.4.-ESTUDIS D'INDUCCIÓ D' APOPTOSI PER CITOMETRIA DE FLUX	207
II.7.4.1.-BREU INTRODUCCIÓ	207
II.7.4.2.-RESULTATS	209
III.-SUMMARY AND CONCLUSIONS	213
<u>III.1.-CHEMICAL SYNTHESIS OF LIGANDS AND PLATINUM COMPLEXES</u>	213
III.1.1.-SYNTHESIS OF 1,2-BIS(AMINOMETHYL)CYCLOHEXANE COMPOUNDS HAVING DIFFERENT STEREO-ELECTRONIC PROPERTIES	213
III.1.2.-SYNTHESIS OF 1,2-BIS(AMINOMETHYL)CYCLOHEXANE COMPOUNDS HAVING AN OXYGENATED GROUP AS SUBSTITUENT	214
III.1.3.-SYNTHESIS OF BICYCLIC DIAMINES	216
III.1.4.-SYNTHESIS OF THE PLATINUM COMPOUNDS	218
<u>III.2.-BIOCHEMICAL, BIOPHYSICAL AND BIOLOGICAL STUDIES OF PLATINUM COMPLEXES</u>	221
III.2.1.-BIOCHEMICAL STUDIES OF INTERACTION OF PLATINUM COMPLEXES WITH DNA	221
III.2.2.-BIOPHYSICAL STUDIES OF INTERACTION OF COMPLEXES 112-117 WITH DNA	223
III.2.3.-STUDIES OF BIOLOGICAL ACTIVITY <i>IN VITRO</i>	224

IV.-MATERIALS I MÈTODES	229
<u>IV.1.- SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DELS COMPOSTOS</u>	229
IV.1.1.-SÍNTESI DE LES DIAMINES MONOCÍCLIQUES	230
IV.1.1.1.-SÍNTESI DELS PRODUCTES DE PARTIDA	230
IV.1.1.2.-SÍNTESI DE LES AMINES 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 62, 63, 67 i 72	241
IV.1.2.-SÍNTESI DE LES DIAMINES BICÍCLIQUES	259
IV.1.3.-SÍNTESI DELS COMPLEXOS DE PLATÍ	266
<u>IV.2.-PROVES BIOQUÍMIQUES I ESTUDIS BIOLÒGICS</u>	273
IV.2.1.-ESTUDIS D'INTERACCIÓ AMB EL DNA	273
IV.2.1.1.-MATERIAL EMPRAT	273
IV.2.1.2.-PREPARACIÓ DE MOSTRES	273
IV.2.2.-ESTUDIS BIOFÍSICS	274
IV.2.2.1.-CINÈTIQUES D'INTERACCIÓ Pt-DNA	274
IV.2.2.2.-MESURES DE LA TEMPERATURA DE FUSIÓ DEL DNA	274
IV.2.2.3.-AVALUACIÓ DE L'ANGLE DE DESENROTLLAMENT DEL DNA	274
IV.2.2.3.1.-PRECIPITACIÓ DE DNA	274
IV.2.2.3.2.-PREPARACIÓ DE MOSTRES	275
IV.2.2.4.-AVALUACIÓ DE LA FORMACIÓ D'INTERACCIONS INTERCATENÀRIES	275
IV.2.2.4.1.-EMPRANT MARCATGE RADIOACTIU	275
IV.2.2.4.2.-EMPRANT BROMUR D'ETIDI	275
IV.2.2.5.-MESURES DELS CANVIS EN LA FLUORESCÈNCIA DEL BROMUR D'ETIDI	275
IV.2.2.6.-MAPES DE TRANSCRIPCIÓ DEL DNA	275
IV.2.2.7.-CINÈTIQUES D'INTERACCIÓ AMB GLUTATIÓ	276
IV.2.3.-ESTUDIS DE CITOTOXICITAT	276
APÈNDIX I.-DADES CRISTAL·LOGRÀFIQUES	279
APÈNDIX II.-COMPARACIÓ DELS ESPECTRES DE RMN DE ¹H DELS PRODUCTES 9 I 10	287
APÈNDIX III.-CORBES DE VIABILITAT CEL·LULAR	289
APÈNDIX IV.-CITOGAMES DE FLUX	291

ABREUJAMENTS

AE	Anàlisi elemental
AFM	Microscòpia de forces atòmiques
as	Torsió asimètrica
BOC	Grup <i>tert</i> -butoxicarbonil
C	Conversió
COSY	Espectroscòpia de RMN de 2 dimensions H-H
CCC	Forma covalentment tancada
CCF	Cromatografia en capa fina
DC	Dicroïsme circular
defor	Banda de deformació o <i>bending</i>
DMAP	4-(<i>N, N</i> -dimetil)aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
DNA	Àcid desoxirribonucleic
DPP	Polarografia diferencial de pols
EDTA	Àcid etilendiamintetraacètic
EM	Espectrometria de masses
FAB	<i>Fast Atomic Bombardment</i>
HETCOR	Espectroscòpia de RMN d'heterocorelació H-C
HMG	Proteïnes del tipus <i>High Mobility Group</i>
HR EM	Espectrometria de masses d'alta resolució
IC₅₀	Concentració que provoca el 50 % de mort cel·lular
IR	Espectroscòpia d'infraroig
NER	<i>Nucleotide Escission Repair</i>
OC	Forma oberta circularment
Pf	Punt de fusió
R	Rendiment
r_i	Raó molar teòrica per nucleòtid
RMN	Ressonància magnètica nuclear
RNA	Àcid ribonucleic
r.t.	Temperatura ambient
SAR	Relacions entre estructura i activitat
st	Banda de torsió o <i>stretching</i>
THF	Tetrahidrofurà
T_m	Temperatura de fusió del DNA
TMAFM	Microscòpia de forces atòmiques en mode oscil·lant (<i>Tapping Mode</i>)
TMS	Tetrametilsilà
TBDMS	<i>Tert</i> -butildimetilsilil
δ	Desplaçament químic
λ	Longitud d'ona
ν	Freqüència
θ	El·lipticitat molar

ÍNDICE DE COMPOSTOS







