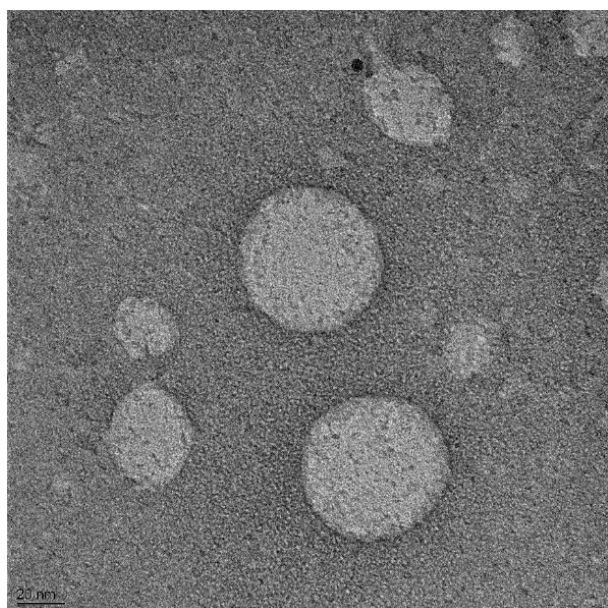




Trabajo Fin de Máster

“Funcionalización de fosfazenos para su uso como nanotransportadores anfífilos de fármacos y obtención de conjugados fosfazeno-oro con potenciales propiedades antitumorales.”



Autora: Nuria Miguel Muñoz

Dirigido por Dra. Josefina Jiménez y Dr. Luis Oriol

Julio de 2021

Realizado en el Departamento de Química Inorgánica- Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea. Grupo Cristales Líquidos y Polímeros

RESUMEN

En el presente trabajo fin de máster se han sintetizado y caracterizado nuevos metalodendrimeros de oro (I), utilizando para ello un núcleo ciclotrifosfazeno. De acuerdo con las propiedades antitumorales observadas en complejos de oro de baja masa molar del tipo P-Au-alquino o $[\text{AuP}_2]^+$, se espera que estos conjugados macromolécula-fármaco metálico tengan propiedades antitumorales, que sin embargo no han sido estudiadas en este trabajo.

Para ello, se han sintetizado, de una parte, (a) nuevos complejos de Au (I) con ligandos fosfano y alquino funcionalizados con un polietilén glicol de masa molecular aprox. 550. Estos complejos son especies neutras de estequiometría $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ y $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ y son de interés por sí mismos. De otra parte, se han sintetizado (b) nuevos fosfazenos de generación 0, 1 y 2 con grupos terminales fosfano, $\text{G}_0(\text{PPh}_2)_6$, $\text{G}_1(\text{PPh}_2)_{12}$ y $\text{G}_2(\text{PPh}_2)_{24}$. La reacción de estos últimos con el complejo de oro (I) anterior funcionalizado con PEG, $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$, y con el complejo simple $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})]$, en la realación molar adecuada según el número de grupos fosfano terminales, evoluciona con coordinación de los grupos $\text{Au}(\text{AcPEG})$ y $\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)$, respectivamente, a todos grupos fosfano terminales de los dendrimeros. La reacción, sin embargo, de $\text{G}_0(\text{PPh}_2)_6$ con $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ no evolucionó como se esperaba dando el metalodendrimerico catiónico, $\text{G}_0\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{PPh}_2\text{PEG})\}_6(\text{NO}_3)_6$.

La naturaleza anfífila de algunos de estos derivados y su insolubilidad de agua ha permitido preparar agregados en este disolvente. En concreto se han estudiado $[\text{G}_0\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6]$ y $[\text{G}_1\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}]$ utilizando microscopía de transmisión electrónica (TEM) y dispersión dinámica de luz (DLS).

ABSTRACT

In the present master's thesis, new gold(I) metallodendrimers have been synthesized and characterized using a cyclotriphosphazene core. According to the antitumoral properties observed in low molecular mass gold complexes of the P-Au-alkyne or $[\text{AuP}_2]^+$ type, these macromolecule-metal drug conjugates are expected to have antitumoral properties, which, however, have not been studied in this work.

For this purpose, we have synthesized, on one hand, (a) new Au(I) complexes with phosphane and alkynyl ligands functionalized with polyethylene glycol of molecular mass around 550. These complexes are neutral species of stoichiometry $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ and $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ and are of interest in their own. On the other hand, (b) new generation 0, 1 and 2 phosphazenes with phosphane end groups, $\text{G}_0(\text{PPh}_2)_6$, $\text{G}_1(\text{PPh}_2)_{12}$ and $\text{G}_2(\text{PPh}_2)_{24}$, have been synthesized. The reaction of the latter with the above PEG-functionalized gold complex (I), $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$, and with the simple complex $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})]$, in the appropriate molar ratio according to the number of terminal phosphane groups, evolves with coordination of the $\text{Au}(\text{AcPEG})$ and $\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)$ groups, respectively, to all terminal phosphane groups of the dendrimers. The reaction, however, of $\text{G}_0(\text{PPh}_2)_6$ with $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ did not evolve as expected giving the cationic metallodendrimer, $\text{G}_0\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{PPh}_2\text{PEG})\}_6(\text{NO}_3)_6$.

The amphiphilic character of some of these derivatives and their water insolubility has allowed the preparation of aggregates in this solvent. In particular, $[\text{G}_0\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6]$ and $[\text{G}_1\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}]$ have been studied using transmission electron microscopy (TEM) and dynamic light scattering (DLS).

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
II.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	6
	II.1 Síntesis y caracterización de los ligandos derivados de PEG.....	7
	II.2 Síntesis y caracterización de los nuevos complejos de Au con ligandos derivados de PEG	10
	II.2.1 Síntesis y caracterización de [AuCl(PPh ₂ PEG)] y [Au(ONO ₂)(PPh ₂ PEG)]	10
	II.2.2 Síntesis y caracterización de [Au(AcPEG)] y [Au(AcPEG)PPh ₃]	13
	II.3 Síntesis y caracterización de los nuevos fosfazenos de partida	15
	II.4 Síntesis y caracterización de los nuevos metalofosfazenos	19
	II.5 Luminiscencia de los derivados sintetizados	24
	II.6 Preparación de autoensamblados en agua	25
III.	CONCLUSIONES	28
IV.	REFERENCIAS	31
V.	ANEXOS	35
	V. Anexo I. Parte experimental	35
	V. Anexo I.1 Instrumentación utilizada. Reactivos	35
	V. Anexo I.2 Síntesis de los compuestos	37
	V. Anexo II. Datos de caracterización.....	42
	V. Anexo III. Espectros de los compuestos	51
	V. Anexo IV. Imágenes de TEM	98

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En nuestro grupo de investigación *Cristales Líquidos y Polímeros* hay un gran interés en la síntesis de nuevas especies derivadas de fosfazenos con nuevas propiedades biomédicas. Por esta razón, se ha planteado la síntesis y caracterización de metalofosfazenos de Au (I) para su potencial uso como transportadores de fármacos y con potenciales propiedades antitumorales en sí mismos.

Los fosfazenos comprenden una extensa familia de moléculas basadas en la unidad de repetición $[NPR_2]$. Pueden ser polímeros u oligómeros, cíclicos o lineales (Figura 1.1).^[1] Tanto los trómeros cíclicos como los polímeros, se obtienen a partir del trómero cíclico comercial, hexaclorociclotrifosfazeno, $[N_3P_3Cl_6]$. Su característica más destacable es la versatilidad sintética que hace posible introducir una gran variedad de grupos funcionales en los átomos de fósforo por sustitución nucleófila de los átomos de Cl de los trómeros o del polímero análogo, $[NPCl_2]_n$. De esta forma, introduciendo los grupos laterales adecuados es posible modificar su solubilidad, su estabilidad química o, entre otras, conseguir la biocompatibilidad y biodegradabilidad deseadas para su uso medicina.^[2]

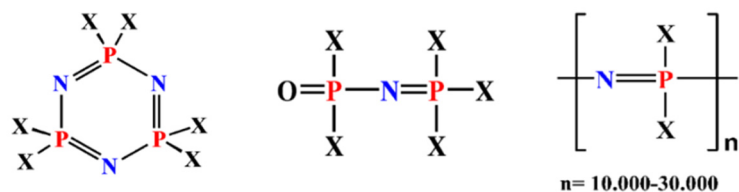


Figura 1.1. Ejemplos de diferentes tipos de fosfazenos.

También es posible introducir grupos hidrófobos e hidrófilos, tanto en los trómeros (ciclofosfazenos, CPZs) como en los polímeros (polifosfazenos, PPZs), obteniendo así moléculas anfífilas capaces de autoensamblarse en micelas o vesículas, que han demostrado ser útiles para la encapsulación de fármacos, especialmente proteínas y fármacos anticancerígenos. Este tema ha sido recientemente revisado,^[3] y se sabe que la morfología del autoensamblado varía de micelas a vesículas al disminuir de la relación hidrófilo/hidrófobo en el fosfazeno como consecuencia de : (a) modificar la estructura del grupo hidrófobo^[4] (b) disminuir la longitud de la cadena del grupo PEG hidrófilo^[5a] o (c) modificar la relación molar de los grupos laterales hidrófilo/hidrófobo en la reacción de sustitución macromolecular (valores de x e y en la fórmula recogida en el Figura 1.2).^[5b]

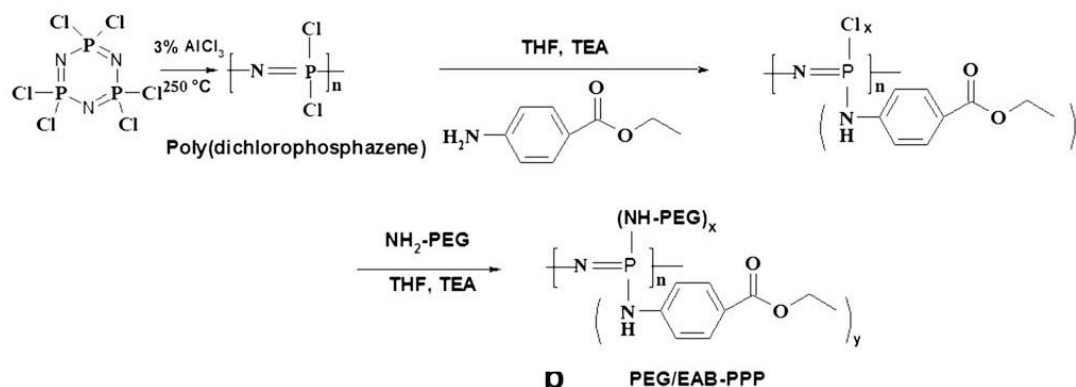


Figura 1.2. Ruta sintética del PPZ con grupos PEG/EAB^[5]

Por todo lo anterior, estos compuestos son de gran interés en medicina.^[6] De hecho, se conocen en la bibliografía PPZs y CPZs capaces de encapsular fármacos por diferentes métodos, no solo por formación de hidrogeles, microesferas, micelas o vesículas, sino también mediante conjugados polímero-fármaco (en los que el fármaco está químicamente unido al PZ).^[3]

Los CPZ se pueden utilizar también como base de dendrímeros, dando lugar a una gran variedad de moléculas ramificadas, que se podrían funcionalizar adecuadamente para utilizarlos en estas aplicaciones,^[7] con la ventaja adicional frente a los polímeros lineales de que puede controlarse el peso molecular y la pureza gracias a su monodispersidad, factores clave en su uso como fármacos.^[8] En esta línea de preparación de autoensamblados con dendrímeros PZ, que además sean sensibles a estímulos, se viene trabajando recientemente en nuestro grupo y así se han sintetizado CPZ anfífilos, trímeros o dendrímeros, utilizando como grupo hidrófilo poli(etilenglicol) de masa molecular Mn=1000 (PEG₁₀₀₀) y como grupos laterales hidrófobos azobencenos. En la Figura 1.3 se recoge un ejemplo de estos compuestos, en los que se ha variado también la relación de los grupos hidrófilo/hidrófobo para estudiar su influencia en la morfología del autoensamblado.^[9]

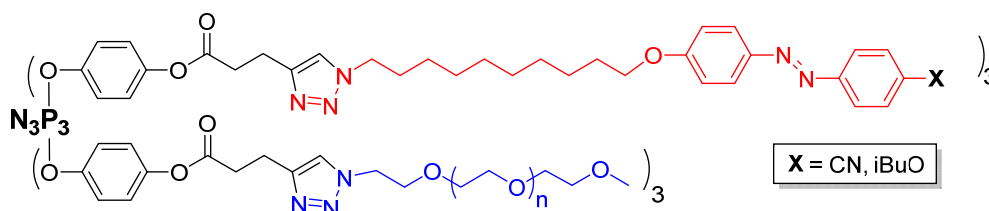


Figura 1.3. Trímero de fosfazeno anfífilo.

Los complejos metálicos tienen también una gran importancia en medicina, mayoritariamente como agentes anticancerígenos, pero también como anti-inflamatorios, antibacterianos, antireumáticos, etc., y algunas revisiones generales han sido recientemente publicadas.^[10] Por ejemplo, complejos de plata (I), como AgNO₃ y la sulfadiazina de plata, presentan propiedades

I. Introducción y objetivos

antibacterianas, antifúngicas y antivirales. ^[11] También es ampliamente conocido el uso del cisplatino como agente anticancerígeno. Su aplicación antitumoral está basada en las interacciones fuertes que establece con el DNA, aunque su actividad está restringida a determinados tumores y presenta muchos efectos secundarios por su poca especificidad. ^[12] Los compuestos de oro son utilizados en medicina desde hace cientos de años, pero su uso con conocimiento científico empezó con complejos tiolato de Au (I). Entre ellos, el auranofin (ver Figura 1.4), que se utiliza en la actualidad contra la artritis reumatoide y que es también un potente antitumoral y que se encuentra en fase clínica para su aprobación como fármaco para la leucemia. La interacción de los complejos de oro con el DNA no es tan fuerte como la de los de platino, lo que sugiere que la citotoxicidad se produce por otro mecanismo, relacionado con la inhibición de enzimas con grupos tiol o selenol. ^[10b, 13] Como ha sido revisado recientemente por Gimeno et al., ^[14] en estas aplicaciones es importante la estabilidad en el medio biológico, por lo que principalmente se han estudiado las propiedades tumorales de complejos con enlaces metal-ligando fuertes, que en el caso del oro han sido complejos con grupos tiolato, fosfano, carbeno o alquínilo, entre otros. En la Figura 1.4 se muestran varios ejemplos de compuestos de Au que presentan actividad antitumoral. Entre ellos, los alquínil-complejos suelen presentar una intensa luminiscencia, que ha sido bastante estudiada y revisada, ^[15] propiedad que resulta de mucho interés en este campo para estudios mecanísticos por microscopía de fluorescencia.

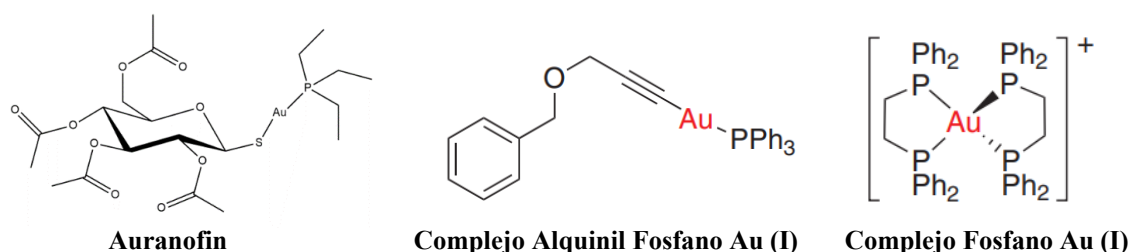


Figura 1.4. Complejos de Au con actividad antitumoral. ^[10b, 16, 17]

La distribución del fármaco en el cuerpo y su selectividad son también aspectos muy importantes, que pueden mejorarse utilizando conjugados macromolécula-fármaco metálico, bien encapsulando los fármacos en macromoléculas como micelas y vesículas, o bien mediante unión covalente entre el fármaco y un polímero o dendrímero. La conjugación a una macromolécula hace posible mejorar algunos problemas de los fármacos convencionales como la baja solubilidad, la alta toxicidad o la degradación. Se sabe, además, que las macromoléculas tienen excelentes propiedades en estas aplicaciones de transporte y emisión controlada de fármacos debido a su mayor tiempo de circulación en el torrente sanguíneo, y, por otra, a su efecto de retención y permeabilidad aumentada. ^[18]

I. Introducción y objetivos

La versatilidad sintética de los fosfazenos permite diseñar y construir una amplia variedad de ligandos para coordinar a fármacos metálicos.^[1b, 19] Varios autores han preparado y estudiado las propiedades tumorales de conjugados de CPZs y PPZs con derivados de platino(II)^[20] y, recientemente, nuestro propio grupo ha publicado el primer trabajo en el que se describen metalofosfazenos de plata con sobresalientes propiedades antitumorales y antimicrobianas (Figura 1.5)^[21].

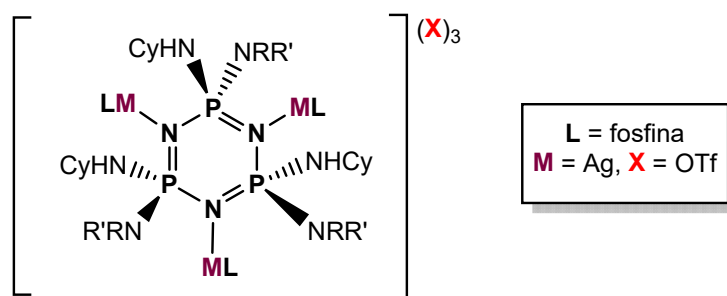


Figura 1.5. Metalofosfazenos de con actividad antitumoral y antimicrobiana.

En este trabajo de fin de máster, se ha utilizado el ciclotrifosfazeno como núcleo central para la síntesis de nuevos dendrímeros con grupos terminales fosfano y estudiar su reactividad frente a complejos de oro(I) con ligandos lábiles, con el objetivo fundamental de obtener metalodendrímeros de oro con potenciales propiedades antitumorales.

Para la síntesis de los nuevos dendrímeros con grupos terminales fosfano se pretenden utilizar fosfazenos de generación cero, uno y dos, con ramificaciones basadas en unidades de crecimiento bis-MPA, y que tienen grupos terminales hidroxilo. En concreto, se pretenden utilizar los derivados mostrados en la siguiente Figura 1.6^[22] y estudiar sus reacciones de esterificación con el ácido 4-(difenilfosfano)benzoico para obtener los fosfazenos análogos con grupos terminales fosfano.

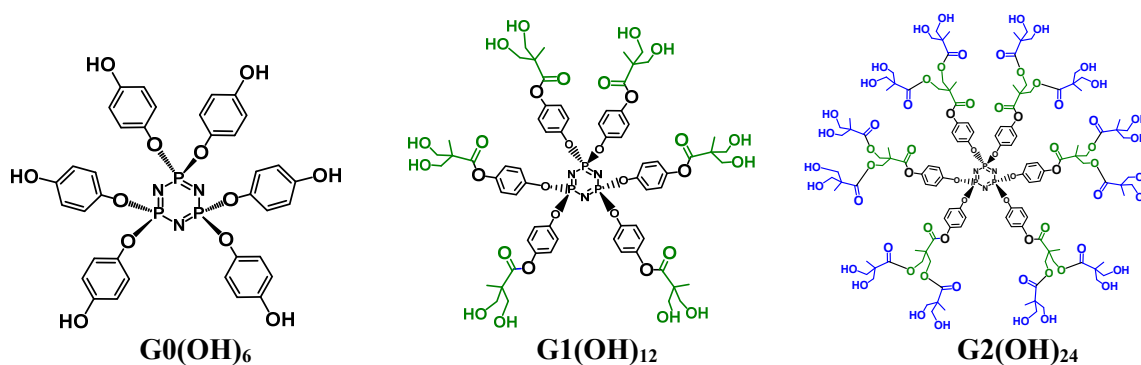


Figura 1.6. Fosfazenos funcionalizados con grupos OH.

Para obtener a partir de ellos los metalodendrímeros de oro, se pretenden utilizar complejos de partida de oro(I) que puedan coordinarse a los fosfanos terminales de los dendrímeros. En

concreto, derivados del tipo $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PR}_3]$, que tienen un ligando lábil nitrato fácilmente desplazable por los grupos terminales fosfano, o complejos del tipo $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{CR})]$. La elección de estos ligandos auxiliares fosfano y alquino, respectivamente, se ha hecho por la estabilidad que confieren a los derivados de oro(I) y, además, en el caso de los ligandos acetiluro por sus propiedades luminiscentes. Esta propiedad resulta de especial interés en el campo biomédico como se ha indicado anteriormente. Además, se pretenden utilizar ligandos fosfano o alquino modificados con grupos biocompatibles. En concreto con un derivado del polietilenglicol, que o bien pueda aportar solubilidad en agua a los complejos obtenidos o, en cualquier caso, obtener derivados anfífilos y estudiar la posibilidad de formación de estructuras autoensambladas. En resumen, los objetivos planteados para este trabajo han sido los siguientes:

- a) Síntesis de nuevos derivados fosfano y alquino modificados con polietilenglicol. Para conseguir este objetivo se ha utilizado el derivado metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀), comercial, de masa molecular media aproximada de 550^a. Se pretenden obtener dichos derivados mediante reacciones de condensación del grupo alcohol terminal del polietilenglicol con los ácidos 4-(difenilfosfino)benzoico y 4-etinilbenzoico.
- 1) A partir de los ligandos anteriores se pretenden obtener los nuevos complejos de oro(I), del tipo $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ y $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{CPEG})]$, que son de interés en sí mismos por sus potenciales propiedades antitumorales.
- 2) Síntesis de nuevos dendrímeros con grupos terminales fosfano de generación cero, uno y dos, a partir de los derivados hidroxilados mostrados en la Figura 1.6.
- 3) Estudio de la reactividad de los nuevos dendrímeros con grupos terminales fosfano frente a los complejos de oro (I) anteriores, $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$ y $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{CPEG})]$.
- 4) En aquellos casos en los que los compuestos sean insolubles en agua, se estudiará la formación de agregados en agua y la influencia de la generación del dendrímero en la morfología de los autoensamblados.

Todos los derivados de oro(I) que se pretenden sintetizar son potenciales agentes antitumorales, por lo que se pretende también estudiar su actividad *in vitro* frente a células tumorales de cáncer de mama MCF-7 y líneas celulares hepáticas Hep-G2. Dichos estudios citotóxicos se llevarán a cabo por investigadores de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, con los que nuestro grupo tiene una colaboración.

^a En el Anexo se recoge el espectro de masas MALDI+ de este derivado comercial y se incluye su masa molecular media en número, en peso y su polidispersidad.

II. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En primer lugar, se han obtenido los ligandos derivados de metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀), uno de ellos con un grupo difenilfosfano terminal y el otro con un grupo alquino y, partir de ellos, se han obtenido los nuevos complejos de oro que se muestran en la Figura 2.1.

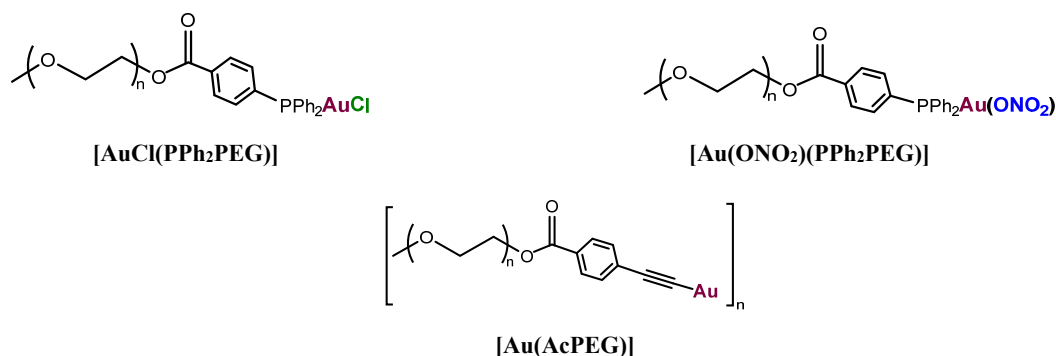


Figura 2.1. Nuevos complejos de Au con ligandos derivados de PEG.

Por otro lado, se han obtenido nuevos fosfazenos, en concreto dendrímeros funcionalizados con grupos terminales fosfano, de generación cero, uno y dos (Figura 2.2).

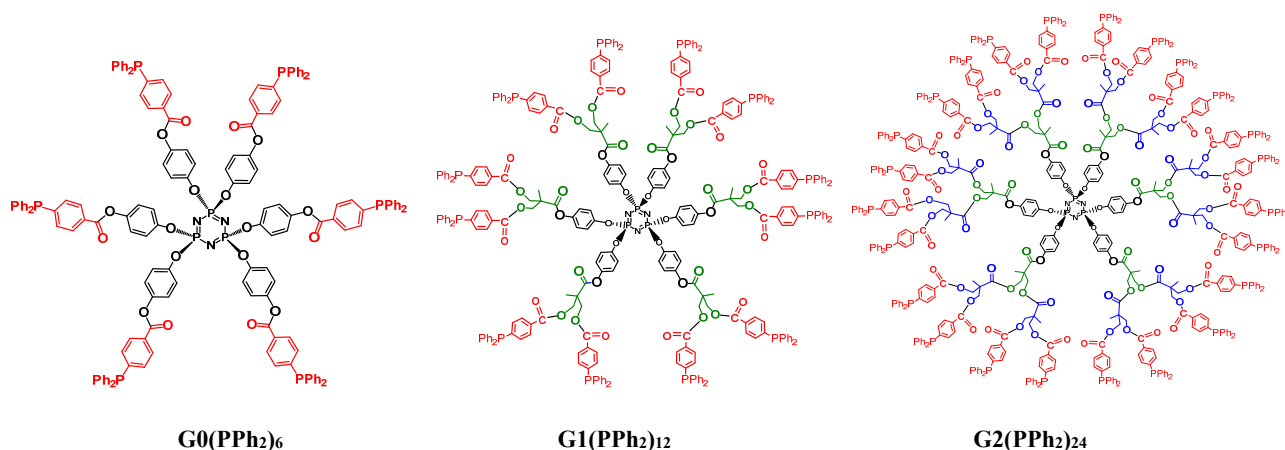


Figura 2.2. Fosfazenos de partida con grupos terminales fosfano de generación 0, 1 y 2 respectivamente.

Estos fosfazenos con grupos terminales fosfano se han hecho reaccionar con el complejo de Au(I), $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})]$, y con los nuevos complejos de Au(I) con ligandos derivados de PEG, $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ y $[\text{Au}(\text{ONO}_2)(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ mostrados en la Figura 2.1, para obtener metalofosfazenos con el Au(I) coordinado a los grupos fosfano terminales.

Las técnicas de caracterización utilizadas han sido: análisis elemental, espectroscopía IR, espectrometría de masas, RMN de ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT), experimentos bidimensionales HSQC ^1H - ^{13}C y espectroscopia UV-Vis, microscopía de transmisión electrónica (TEM) y dispersión dinámica de luz (DLS), estas tres últimas técnicas para el

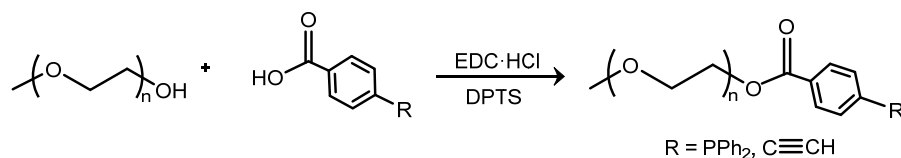
II. Discusión de Resultados

estudio y caracterización de los agregados. Todos los datos de caracterización se han recogido en el anexo II y todos los espectros o fotografías en los anexos III y IV.

A continuación, en este apartado de discusión de los resultados, se describe la síntesis y se comentarán los datos de caracterización más relevantes.

II.1. Síntesis y caracterización de los ligandos derivados de PEG

Los ligandos derivados de PEG, $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC(O)C}_6\text{H}_4\{\text{PPh}_2\}$ -4 (**PPh₂PEG**) y $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC(O)C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}$ -4 (**AcPEG**), se han obtenido mediante esterificaciones entre el metiléter polietilenglicol y el ácido carboxílico correspondiente en un 20% de exceso. Se ha utilizado una carbodiimida (N-etil-N'-{3-dimetilaminopropil}carbodiimida hidrocloreto, EDC·HCl) como activadora del ácido (1,1 mol por mol de ácido) y DPTS (*p*-toluensulfonato de *p*-{N,N'-dimetilamino}piridinio) como catalizador, tal y como se muestra en el Esquema 1. El ácido del fosfano es comercial y el del alquino ha sido obtenido a partir de la sal de sodio como se recoge en la parte experimental. Las reacciones se monitorizaron mediante RMN de ¹H. Así, después de aprox. 3 días a T ambiente se confirma la completa esterificación del polietilenglicol, cuyas señales del metileno más próximo al alcohol sufren un importante desapantallamiento en el compuesto final (ver Tabla 1 posterior). En el caso de **PPh₂PEG**, el exceso del ácido de partida y de EDC·HCl, así como el catalizador y la urea formada (EDU), se eliminan evaporando la disolución final a sequedad y lavándola con éter dietílico. El producto final es soluble y todos los demás reactivos son insolubles. En el caso de **AcPEG**, que es igualmente soluble en éter dietílico, el ácido de partida también lo es, por lo que el compuesto se purifica lavando la disolución orgánica con H₂O (se elimina así la DPTS, el exceso de EDC·HCl y la EDU) y posteriormente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para eliminar el exceso de ácido de partida.



Esquema 1. Síntesis de los ligandos derivados de PEG.

Además del análisis elemental, todos los datos espectroscópicos se corresponden con la estructura propuesta. Los datos observados en los espectros de RMN de ¹H se recogen en la Tabla 1, junto con los de los productos de partida para su comparación. Tanto en **PPh₂PEG** como en **AcPEG**, además del desapantallamiento observado en el metileno más próximo al grupo alcohol, indicado anteriormente, también se observan cambios en los H aromáticos con respecto a los observados en los ácidos de partida.

II. Discusión de Resultados

Tabla 1. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los ligandos derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$) [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$], [$^4\text{J}_{\text{H-P}}$]	δ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}) +$ PPh_2)	$\delta(\text{OCH}_2)$ [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$]	$\delta(\text{OCH}_3)$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$
PEG ₅₅₀	----	----	3.71 ("t") [4,5], 2H 3.66 – 3.59 (m), 44H 3.53 ("t") [4,6], 2H	3.37 (s) 3H	----
PPh ₂ C ₆ H ₄ C(O)OH	8.04 (dd) [8.5], [1.4], 2H	7.39 – 7.32 (m) 12H	----	----	----
PPh ₂ PEG	7.96 (dd) [8.4], [1.3], 2H	7.34 – 7.27 (m) 12H	4.43 ("t") [4.8], 2H 3.79 ("t") [4.8], 2H 3.66 – 3.60 (m), 42H 3.51 ("t") [4.6], 2H	3.34 (s) 3H	----
HC≡CC ₆ H ₄ C(O)OH	8.06 ("d") [8.5], [-] 2H	7.59 ("d") $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8.5$, 2H	----	----	3.26 (s) 1H
AcPEG	8.00 ("d") [8.5], [-] 2H	7.53 ("d") $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8.5$, 2H	4.46 ("t") [4.8], 2H 3.82 ("t") [4.8], 2H 3.71 – 3.62 (m), 42H 3.53 ("t") [4.8], 2H	3.36 (s) 3H	3.24 (s) 1H

Datos tomados en CDCl_3 . Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz.

En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de PPh₂PEG se observa el singulete esperado a -5.06 ppm, que varía poco con respecto al ácido de partida (a -4.61(s) ppm).

Aunque todos los espectros están recogidos en el anexo, en la siguiente Figura 2.3 se muestra el espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de AcPEG, junto con la identificación de todas las señales. Los cambios más importantes en estos espectros, con respecto a los derivados de partida, se producen en el carbonilo y en el carbono del anillo aromático unido directamente al carbonilo, C6 en AcPEG.

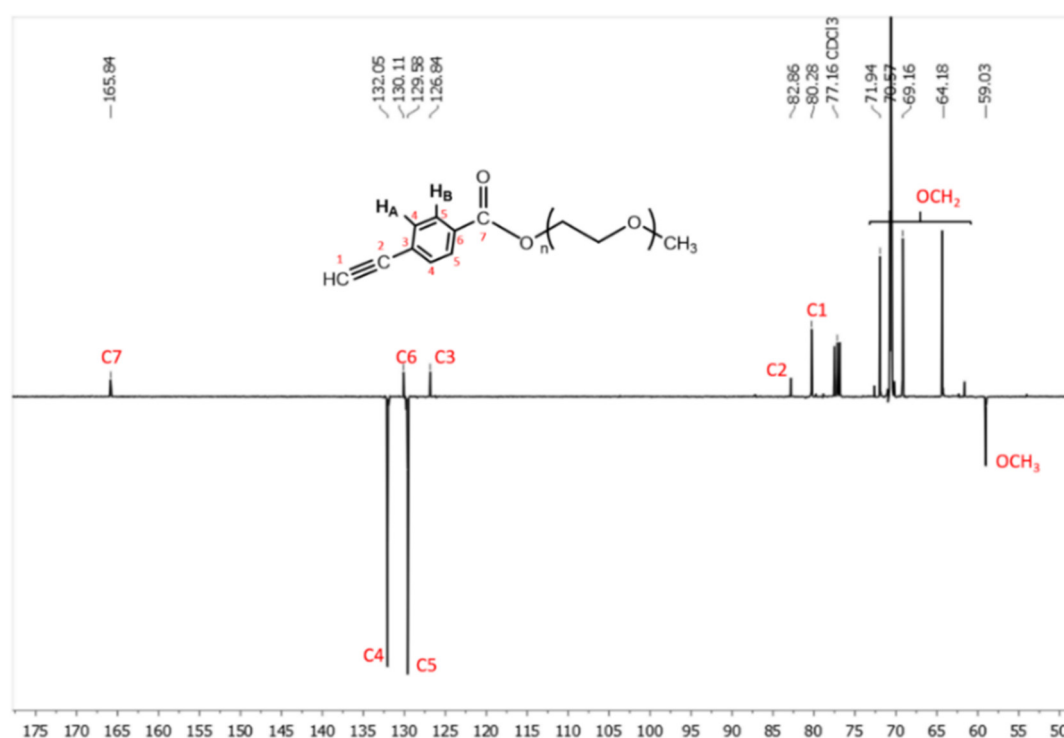


Figura 2.3. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de AcPEG en CDCl_3

II. Discusión de Resultados

En los espectros de IR se observa la desaparición de las bandas $\nu(\text{O-H})$, tanto del PEG a 3466 cm^{-1} , como de los ácidos de partida a 3059 y 3268 cm^{-1} , para el ácido del fosfano y del alquino, respectivamente. En la Tabla 2 se recogen las señales más características. El cambio más importante se observa en la $\nu(\text{C=O})$, que en los productos finales sale a 1718 cm^{-1} .

Tabla 2. Datos espectroscópicos de IR de los ligandos derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PEG})$
PEG ₅₅₀	3466 (w, br)	2867 (m, br)	----	----	1256 (m, br) 1096 (vs, br)
PPh ₂ C ₆ H ₄ C(O)OH	3059 (w, br)	2863 (w, br)	----	1685 (vs)	----
PPh ₂ PEG	----	2867 (m, br)	----	1718 (s)	1269 (s, br), 1145 (s, sh), 1098 (vs), 1084 (vs, sh)
HC≡CC ₆ H ₄ C(O)OH	3268 (s)	----	No detectada	1678 (vs)	----
AcPEG	----	2917 (m, sh) 2868 (m, br)	2105 (w)	1718 (s)	1286 (m, sh) 1271 (s), 1095 (vs, br)

Valores en cm^{-1} .

Los espectros de masas, MALDI+, muestran el pico correspondiente a los iones moleculares más sodio o potasio. Teniendo en cuenta la polidispersidad del metiléter polietilenglicol utilizado, en ambos casos el ion molecular muestra picos con una separación de 44 unidades correspondientes a la unidad de repetición del PEG. En la siguiente Figura 2.4 se muestra dicho espectro para AcPEG.

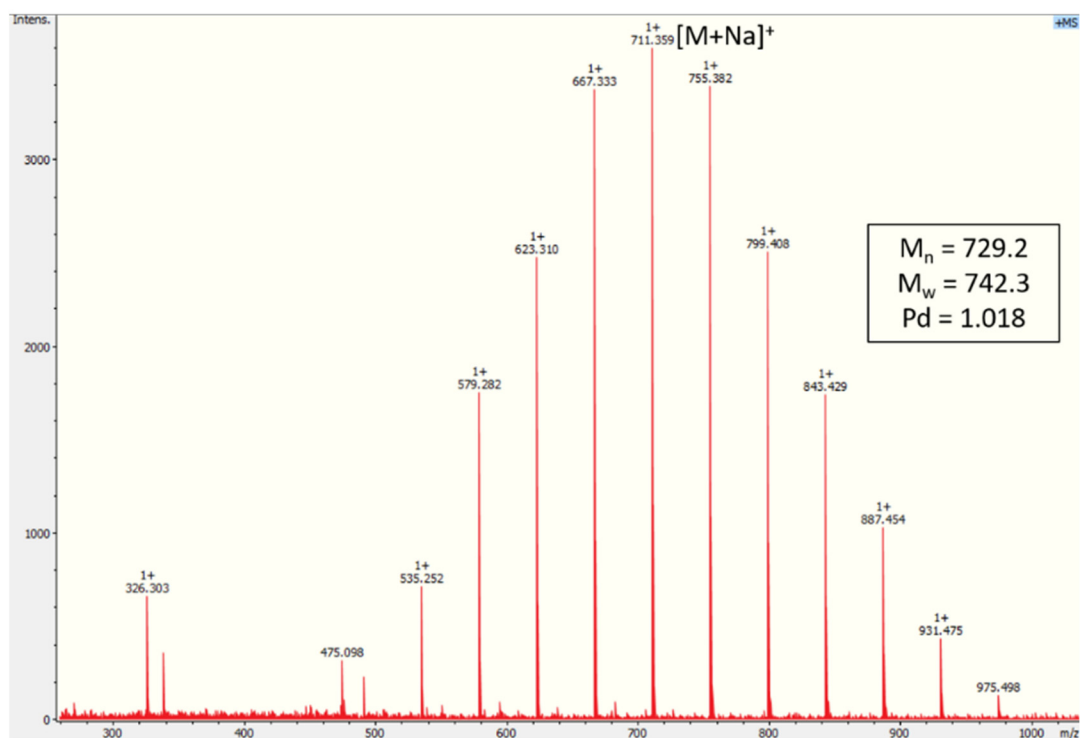
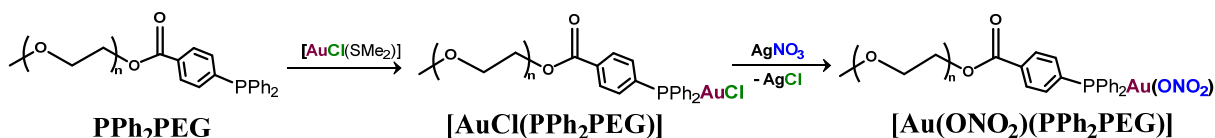


Figura 2.4. Espectro de masas MALDI+ (ditranol, linear) de AcPEG

II.2. Síntesis y caracterización de los nuevos complejos de Au con ligandos derivados de PEG

II.2.1. Síntesis y caracterización de [AuCl(PPh₂PEG)] y [Au(ONO₂)(PPh₂PEG)].

La obtención del derivado [Au(ONO₂)(PPh₂PEG)] se ha realizado siguiendo las reacciones mostradas en el Esquema 2. La reacción del complejo de oro comercial [AuCl(SMe₂)] con PPh₂PEG en relación molar 1:1, en diclorometano, evoluciona con sustitución del ligando lábil dimetilsulfuro por el ligando fosfano para dar [AuCl(PPh₂PEG)]. La posterior reacción de éste nuevo complejo con AgNO₃ en acetona, y en relación molar 1:1, evoluciona con precipitación de AgCl y obtención del nuevo complejo [Au(ONO₂)(PPh₂PEG)]. Las reacciones son muy limpias y los complejos obtenidos se aíslan, como aceites incoloros, simplemente por evaporación de las disoluciones resultantes.



Esquema 2. Síntesis de los nuevos complejos de Au derivados de PPh₂PEG.

Además de los datos de análisis elemental, los espectros de IR de los complejos de oro están de acuerdo con las estructuras propuestas. En la Tabla 3 hemos recogido las señales más características de ambos complejos en comparación con los productos de partida. Así en el espectro de [AuCl(PPh₂PEG)] desaparecen las señales características del ligando dimetilsulfuro que aparecen a 1435 (m), 1421(m), 1411 (m), 1032 (s) y 993 (s) cm⁻¹ en el compuesto de partida, [AuCl(SMe₂)], y se observan nuevas señales del ligando PPh₂PEG coordinado, que cambian sólo muy ligeramente de posición con respecto al ligando libre. La banda ν(Au-Cl) cambia también con respecto a la observada en el complejo de partida [AuCl(SMe₂)]. La sustitución del ligando cloruro por nitrato, para dar [Au(ONO₂)(PPh₂PEG)], también produce cambios destacables en el IR. Desaparece la señal ν(Au-Cl) a 331(m) cm⁻¹ del producto de partida y aparece una nueva banda de ν(Au-O) a 303 cm⁻¹. Se observan también nuevas bandas características del ONO₂ coordinado a 1500 (m) ν(N=O), 1267 (s) ν(NO₂)_{sim} y 976 (m) cm⁻¹ ν(NO₂)_{asim}, que aparecen en posiciones similares a las observadas en otros complejos de oro en las que el nitrato está coordinado a oro de forma monodentada. [23, 24]

II. Discusión de Resultados

Tabla 3. Datos espectroscópicos de IR de los nuevos complejos de Au con ligandos fosfano derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PEG})$	$\nu(\text{Au-Cl})$	$\nu(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{Au-O})$
PPh₂PEG	2867 (m, br)	1718 (s)	1269 (s, br), 1145 (s, sh), 1098 (vs), 1084 (vs, sh)	----	----	----
[AuCl(SMe₂)]	----	----	----	315 (vs)	----	----
[AuCl(PPh₂PEG)]	2943 (m, sh) 2867 (m, br)	1721 (m)	1271 (m), 1138 (m, sh) 1091 (vs, br)	331 (m)	----	----
[Au(ONO₂)(PPh₂PEG)]	2946 (m, sh) 2868 (m, br)	1721 (m)	1267 (s), 1141 (s, sh), 1091 (vs)	----	1500 (m), 1267 (s), 976 (m)	303 (m)

Valores en cm^{-1} .

La señal singlete observada en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ aparece también en la posición de resonancia esperada, a 33.14 (s) ppm en **[AuCl(PPh₂PEG)]** y a 27.40 (s) en **[Au(ONO₂)(PPh₂PEG)]**, frente a -5.06 (s) ppm en el espectro del ligando **PPh₂PEG** libre. Estas señales aparecen a δ semejantes a los observados en complejos similares (33.68 para **[AuCl(PPh₃)]** y 27.45 ppm para **[Au(ONO₂)(PPh₃)]**).^[24]

En los espectros de RMN de ^1H los cambios son menos significativos, pero también se observan variaciones. En el del complejo **[AuCl(PPh₂PEG)]** no se observa la señal del ligando SMe₂ del producto de partida que aparecía a 2.75(s) ppm y aparecen las nuevas señales del ligando **PPh₂PEG**, solo ligeramente desplazadas con respecto al ligando libre (ver Tabla 4).

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los nuevos complejos de Au con ligandos fosfano derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	$\delta(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}))$ [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$], [$^4\text{J}_{\text{H-H}}$]	$\delta(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$ + PPh ₂)	$\delta(\text{OCH}_2)$ [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$]	$\delta(\text{OCH}_3)$
PPh₂PEG	7.96 (dd) [8.4], [1.3], 2H	7.34 – 7.27 (m) 12H	4.43 (“t”) [4.8], 2H 3.79 (“t”) [4.8], 2H 3.66 – 3.60 (m), 42H 3.51 (“t”) [4.6], 2H	3.34 (s) 3H
[AuCl(PPh₂PEG)]	8.11 (dd) [8.3], [2.1], 2H	7.60 – 7.46 (m) 12H	4.48 (“t”) [4.7], 2H 3.81 (“t”) [4.8], 2H 3.69 – 3.61 (m), 42H 3.53 (“t”) [4.7], 2H	3.36 (s) 3H
[Au(ONO₂)(PPh₂PEG)]	8.14 (dd) [8.3], [2.1], 2H	7.60 – 7.50 (m) 12H	4.49 (“t”) [4.8], 2H 3.82 (“t”) [4.8], 2H 3.68 – 3.62 (m), 42H 3.53 (“t”) [4.6], 2H	3.36 (s) 3H

Datos tomados en CDCl_3 . Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz.

En los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) también se observan cambios importantes con respecto a los observados en los compuestos de partida, datos que recogemos en la Tabla 5. En la Figura 2.5 se recoge, como ejemplo, el espectro de **[AuCl(PPh₂PEG)]** junto con la

II. Discusión de Resultados

identificación de todas las señales. La numeración de los carbonos del grupo PPh₂PEG ha sido la misma en todos los compuestos, tanto en el ligando libre como en los complejos de oro, para así poder ver la variación que se produce en la posición de resonancia de cada C de un compuesto a otro.

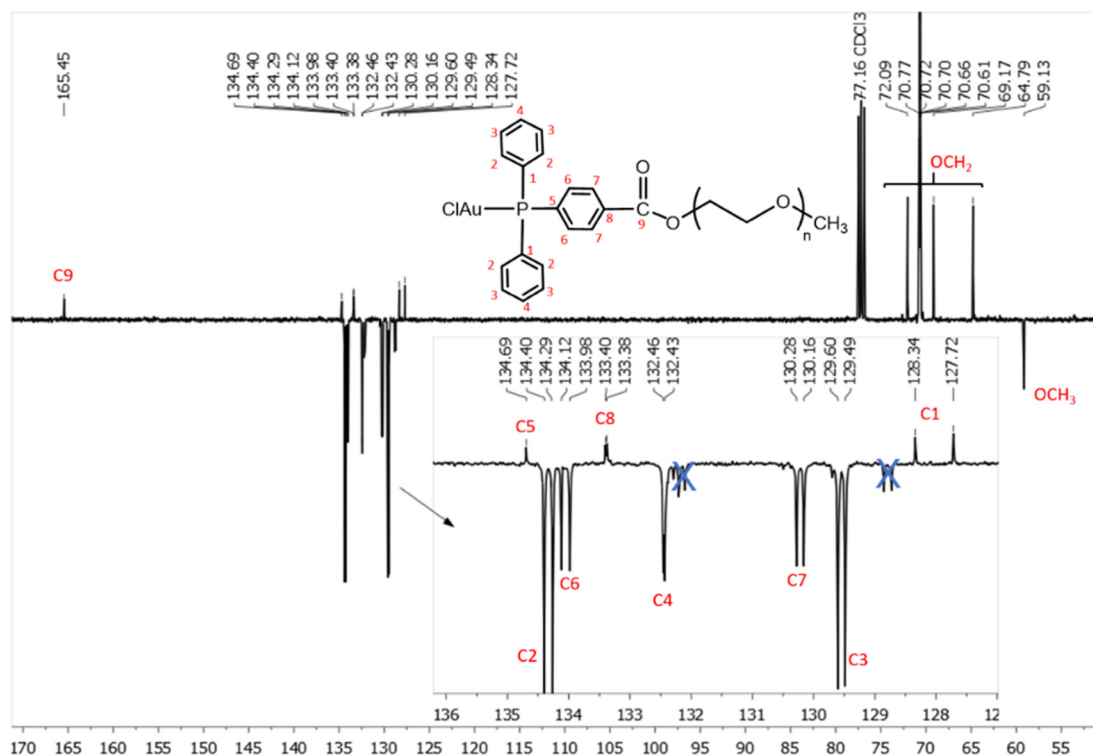


Figura 2.5. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ en CDCl_3 .

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los nuevos complejos de Au con ligandos fosfina derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Tipo de Carbono	PPh ₂ PEG	$[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$	$[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$
C1	136.17 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 10.6 \text{ Hz}$	128.03 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 62.6 \text{ Hz}$	127.05 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 66.5 \text{ Hz}$
C2	133.96 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 20 \text{ Hz}$	134.33 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 13.9 \text{ Hz}$	134.29 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 13.7 \text{ Hz}$
C3	128.71 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 7.3 \text{ Hz}$	129.54 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 12 \text{ Hz}$	129.73 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 12.3 \text{ Hz}$
C4	129.17 (s)	132.44 (d) $^4J_{\text{C-P}} = 2.6 \text{ Hz}$	132.83 (d) $^4J_{\text{C-P}} = 2.7 \text{ Hz}$
C5	144.16 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 14.3 \text{ Hz}$	134.39 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 61.1 \text{ Hz}$	133.33 (d) $^1J_{\text{C-P}} = 63.7 \text{ Hz}$
C6	133.15 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 18.7 \text{ Hz}$	134.05 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 13.9 \text{ Hz}$	134.05 (d) $^2J_{\text{C-P}} = 13.8 \text{ Hz}$
C7	129.42 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 6.4 \text{ Hz}$	130.22 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 12 \text{ Hz}$	130.38 (d) $^3J_{\text{C-P}} = 12.3 \text{ Hz}$
C8	130.02 (s)	133.39 (d) $^4J_{\text{C-P}} = 2.5 \text{ Hz}$	133.75 (d) $^4J_{\text{C-P}} = 2.6 \text{ Hz}$
C9 (C(O))	166.34 (s)	165.45 (s)	165.33 (s)
OCH ₂	71.96, 70.71, 70.76, 70.63, 70.60, 70.54, 69.22, 64.24 (s)	72.09, 70.77, 70.72, 70.70, 70.66, 70.61, 69.17, 64.79 (s)	72.02, 70.76, 70.71, 70.64, 70.59, 69.16, 64.85 (s)
OCH ₃	59.05 (s)	59.13 (s)	59.14 (s)

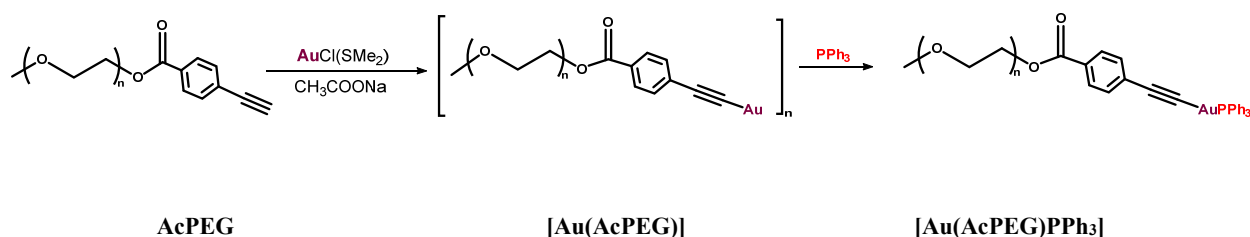
Datos tomados en CDCl_3 . Valores de δ en ppm.

II. Discusión de Resultados

En ambos complejos, $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ y $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$, los carbonos C1 y C5, que son los que están unidos directamente a fósforo, presentan una $^1J_{\text{C-P}}$ considerablemente mayor que en el fosfano libre (62.6 y 61.1 Hz en $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ y 66.5 y 63.7 Hz en $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$, frente a 10.6 y 14.3 Hz en el ligando libre). También se desplazan a menores ppm en unas 10 unidades. Estas observaciones se encuentran también en otros complejos análogos (por ejemplo $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$).^[25] Otro cambio muy importante lo experimentan los carbonos C4 y C8 que son los carbonos aromáticos a 4 enlaces del P. En el ligando libre aparecen como singuletes, es decir no se acoplaban a P, sin embargo en los derivados de Au aparecen como dobletes con una $^4J_{\text{C-P}} \approx 2$ Hz. C2 y C6 disminuyen su $^2J_{\text{C-P}}$ unos 6 Hz y C3 y C7 aumentan $^3J_{\text{C-P}}$ en la misma proporción, unos 5-6 Hz. El carbono del carbonilo (C9) y los carbonos del fragmento de PEG, no experimentan apenas cambios.

II.2.2. Síntesis y caracterización de $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ y $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$.

La reacción de AcPEG con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, en una mezcla de THF/metanol y en presencia de acetato de sodio como base, bajo atmósfera de argón, evoluciona después de 4 h con desplazamiento del ligando lábil SMe_2 de la esfera de coordinación del oro y coordinación del ligando acetiluro, dando un compuesto de estequiometría $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ (ver primera reacción del Esquema 3). Este compuesto se aísla de la mezcla de reacción de forma sencilla. Se evapora la disolución a sequedad y, por adición de diclorometano y filtración, se eliminan los sólidos iónicos, insolubles en este disolvente. El complejo de oro se obtiene como un aceite amarillo-marrón por evaporación de la disolución resultante y lavado con hexano.



Esquema 3. Síntesis de los nuevos complejos de Au derivados de AcPEG.

Todos los datos de caracterización de este compuesto, incluido el análisis elemental, se ajustan a la estequiometría indicada $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ que, de acuerdo con la típica dicoordinación lineal para Au(I), se corresponde con un oligómero en el que el Au está coordinado a un ligando alquínico mediante un enlace $\sigma\text{-C}$ de la misma unidad monómera y a otro ligando alquínico de otra unidad monómera previsiblemente, como en otros derivados análogos, a través del enlace triple $\text{C}\equiv\text{C}$. Son bien conocidos acetilurocomplejos de oro de este tipo, polímeros u oligómeros, como $[\text{Au}(\text{C}\equiv\text{CPh})]$.^[26] A diferencia de éste, el compuesto $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ es muy soluble en

II. Discusión de Resultados

algunos disolventes orgánicos como diclorometano o etanol, por lo que debe tratarse de un oligómero. El espectro MALDI⁺ indica que el grado de oligomerización, *n*, es al menos 4, ya que éste es el pico de mayor masa detectado, $m/z = 3562 [\{ \text{Au}(\text{AcPEG}) \}_4 + \text{Na}]^+$.

Además, la reacción de dicho compuesto con un ligando simple como trifenilfosfano, confirma también dicha estructura, por formación del derivado **[Au(AcPEG)PPh₃]** (ver Esquema 3 anterior).

El espectro de RMN de ¹H de **[Au(AcPEG)]** indica que la reacción se ha completado al cabo de aprox. 4 h. En dicho espectro, no se observa la señal del ligando SMe₂ del producto de partida, que aparecía a 2.75(s) ppm. Además, desaparece la señal del protón -C≡CH del alquino de partida a 3.24(s) ppm. En la Tabla 6 se recogen todas las señales observadas en los espectros de ambos alquiniil complejos en comparación con las de partida. Los protones aromáticos también aparecen desplazados respecto al producto de partida y, en caso de **[Au(AcPEG)]**, aparecen como señales anchas en correspondencia con su naturaleza oligómera. En **[Au(AcPEG)PPh₃]** se observan además las señales de los protones del ligando fosfano coordinado. Para este compuesto es más significativo el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, ya que la señal del fosfano aparece como singulete en la zona esperada a 42.22 ppm frente a -5.28 ppm en el fosfano libre y en posición similar a la observada en otros complejos semejantes (a 42.4 ppm en **[Au(C≡CPh)PPh₃]**).^[27] En el RMN de ¹³C{¹H} (APT) no se observan cambios significativos. Las mayores alteraciones deberían esperarse en los carbonos del triple enlace, pero estos solo han sido detectados en el producto de partida.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN de ¹H de los nuevos complejos de Au con ligandos alquino derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ (C ₆ H ₄ C(O)) [³ J _{H-H}]	δ (C ₆ H ₄) [³ J _{H-H}]	δ (OCH ₂) [³ J _{H-H}]	δ (OCH ₃)	δ (C≡CH)
AcPEG	8.00 (“d”) [8.5], 2H	7.53 (“d”) [8.5], 2H	4.46 (“t”) [4.8], 2H 3.82 (“t”) [4.8], 2H 3.71 – 3.62 (m), 42H 3.53 (“t”) [4.8], 2H	3.36 (s) 3H	3.24 (s) 1H
[Au(AcPEG)]	7.93 (s, br) 2H	7.63 (s, br) 2H	4.44 (m, br), 2H 3.80 (m, br), 2H 3.64 (m, br), 42H 3.53 (m, br), 2H	3.36 (s) 3H	----
[Au(AcPEG)PPh ₃]	7.93 (d) [8.2], 2H	7.57– 7.43(m) 17H (C ₆ H ₄ + PPh ₃)	4.44 (“t”) [4.8], 2H 3.80 (“t”) [4.8], 2H 3.69 – 3.63 (m), 42H 3.53 (“t”) [4.8] Hz, 2H	3.36 (s) 3H	----

Datos tomados en CDCl₃. Valores de δ en ppm. Valores de *J* en Hz.

Si se comparan los espectros IR, al coordinar el Au, la señal de $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ aparece más intensa y a número de ondas algo más alto y desaparece la señal de $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$ del reactivo de partida

II. Discusión de Resultados

[AuCl(SMe₂)] a 315 cm⁻¹. Las demás señales, del carbonilo y del PEG, varían poco, pero aparece una nueva banda a 336 cm⁻¹. Al hacerlo reaccionar con PPh₃, la señal de $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ solo cambia ligeramente con respecto a la observada en [Au(AcPEG)] y aparecen nuevas señales de PPh₃ a 730, 694, 536 y 508 cm⁻¹ (ver Tabla 7). La nueva banda que había aparecido en el producto de partida a 336 cm⁻¹, desaparece al coordinar PPh₃.

Tabla 7. Datos espectroscópicos de IR de los nuevos complejos de Au con ligandos acetiluro derivados de PEG y de los productos de partida para su comparación.

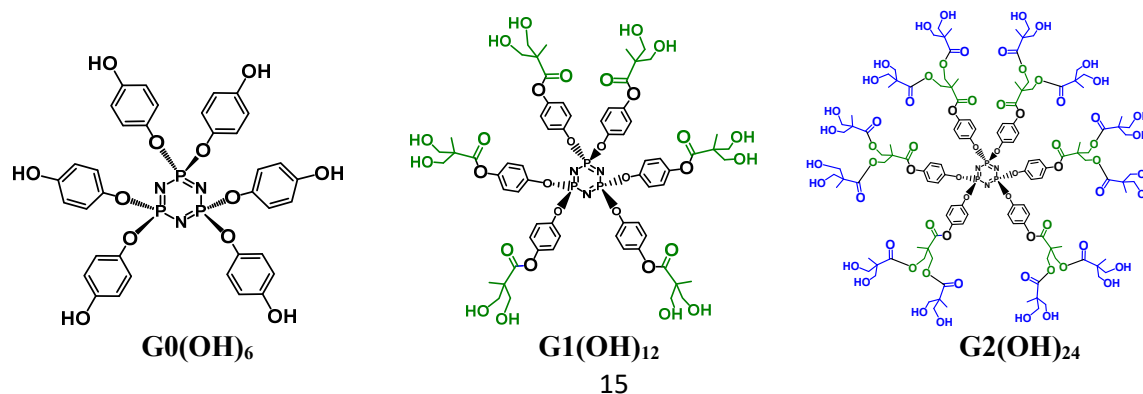
Compuesto	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PEG})$	$\nu(\text{PPh}_3)$
AcPEG	2917 (m, sh) 2868 (m, br)	2105 (w)	1718 (s)	1286(m, sh), 1271(s), 1095 (vs, br)	----
[Au(AcPEG)]	2908 (m, sh) 2871 (m, br)	2114 (m)	1712 (m)	1270 (s), 1250 (m), 1091 (vs)	----
[Au(AcPEG)PPh ₃]	2940 (w, sh) 2869 (m, br)	2117 (w, sh) 2100 (w)	1712 (s)	1269 (s), 1248 (s, sh), 1095 (vs, br)	730 (s), 694 (vs), 536 (vs), 508 (s)

Valores en cm⁻¹.

Hay dos observaciones que nos llaman la atención en el espectro IR de [Au(AcPEG)]. Una de ellas es la posición de la banda $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$, que es muy parecida a la observada en alquinil complejos solo σ -enlazados, como en [Au(AcPEG)PPh₃] o en otros complejos similares de la bibliografía [Au(C \equiv CPh)PPh₃] (2114 cm⁻¹),^[27] frente a 2017(w) y 1986(w) en el polímero [Au(C \equiv CPh)].^[26] La otra es la señal observada a 336 cm⁻¹, que claramente no corresponde a la $\nu(\text{Au-Cl})$ del producto de partida, y que podría corresponder a una banda $\nu(\text{Au-O})$. Estas observaciones podrían explicarse proponiendo que en [Au(AcPEG)] la unión de los monómeros no se produce a través de la densidad electrónica π del enlace C \equiv C, sino vía los átomos de oxígeno del grupo C(O)OPEG del ligando alquinilo.

II.3. Síntesis y caracterización de los nuevos fosfazenos de partida

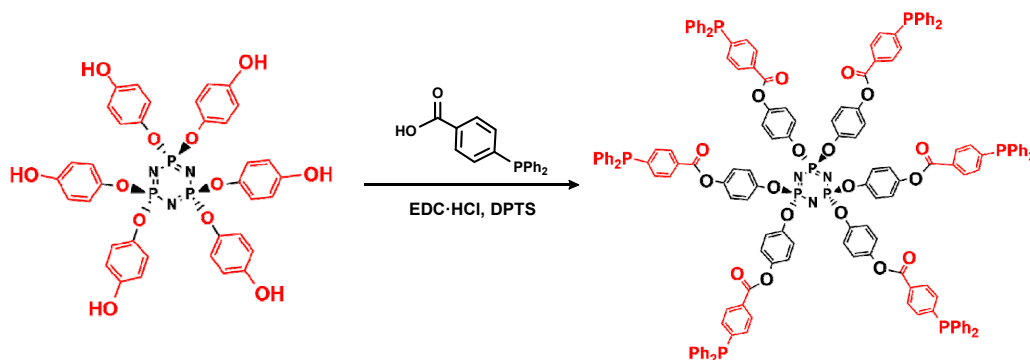
Los nuevos fosfazenos funcionalizados con grupos fosfano terminales, G0(PPh₂)₆, G1(PPh₂)₁₂ y G2(PPh₂)₂₄ (ver Figura 2.2, página 6), se han obtenido a partir de los correspondientes fosfazenos con grupos OH terminales (mostrados en la Figura 2.6) que ya habían sido sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación.^[22] No ha sido necesario prepararlos para este trabajo porque ya se disponía de ellos.



II. Discusión de Resultados

Figura 2.6. Fosfazenos funcionalizados con grupos OH.

En los tres casos, se han preparado por esterificación de los grupos hidroxilo terminales de los fosfazenos con el ácido 4-(difenilfosfano)benzoico en la relación molar adecuada. La reacción se realiza en presencia de carbodiimida EDC·HCl (1.1 mol por mol de ácido) y DPTS en diclorometano como disolvente. En el Esquema 4 se recoge, como ejemplo, la reacción para el derivado de generación cero.



Esquema 4. Síntesis de los nuevos fosfazenos con ligandos fosfina, en este ejemplo el de generación 0.

La completa esterificación de todos los grupos hidroxilo en **G0(OH)₆** requirió 1.3 mol de ácido por mol de OH, mientras que en **G1(OH)₁₂** y **G2(OH)₂₄** tuvo que emplearse un mayor exceso de ácido (2.6 mol por mol de OH). Las reacciones se monitorizan por RMN de ³¹P{¹H} para chequear la completa esterificación. Así, después de aprox. 4 días en el caso de **G0(PPh₂)₆** y de 7 días para **G1(PPh₂)₁₂** y **G2(PPh₂)₂₄**, la observación de una única resonancia para los fósforos del anillo fosfazeno indica la completa esterificación. Como se indicará posteriormente, el RMN de ¹H también da mucha información sobre el avance de la reacción.

La purificación de los dendrímeros obtenidos es relativamente simple. Para eliminar el exceso de ácido y de EDC·HCl, así como la DPTS y la EDU formada, la disolución inicial muy concentrada se precipita sobre etanol, y dicho proceso se repite al menos tres veces. Las impurezas quedan así en la disolución de etanol, obteniéndose los dendrímeros como sólidos blancos. En algunos casos, ha sido necesario utilizar la centrifuga para poder filtrar adecuadamente los sólidos obtenidos en cada proceso de purificación.

En la Tabla 8 se recogen los datos observados en los espectros de RMN de ³¹P{¹H}. Ambas señales, tanto la del fosfazeno como la de los grupos fosfano terminales se desplazan a campo más alto con respecto a los derivados de partida.

II. Discusión de Resultados

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los nuevos fosfazenos con ligandos fosfano y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ (P=N-P)	δ (PPh ₂)
PPh ₂ C ₆ H ₄ C(O)OH ^(b)	----	-4.61 (s)
G0(OH) ₆ ^(a)	11.02 (s)	----
G0(PPh ₂) ₆ ^(b)	9.36 (s)	-4.82 (s)
G1(OH) ₁₂ ^(a)	10.44 (s)	----
G1(PPh ₂) ₁₂ ^(b)	8.88 (s)	-4.84 (s)
G2(OH) ₂₄ ^(a)	9.93 (s)	----
G2(PPh ₂) ₂₄ ^(b)	8.11 (s)	- 4.95 (s)

Datos en (CD₃)₂CO (a) y CDCl₃ (b). Los dendrímeros de partida con grupos hidroxilo no son solubles en CDCl₃.

Los datos de RMN de ^1H se muestran en la Tabla 9. Al comparar los datos con respecto a los productos de partida se observa lo esperado, la desaparición de las señales de OH de los fosfazenos de partida y la aparición de las señales aromáticas del nuevo grupo introducido 4-(difenilfosfano)benzoato. En el derivado **G0(PPh₂)₆** el cambio más significativo se produce en el fragmento OC₆H₄O. Aunque en ambos casos se trata de un sistema AA'BB', en el derivado de partida **G0(OH)₆** la señal es casi un singlete puesto que A y B son muy parecidos. Al producirse la esterificación aumenta la diferencia entre ellos por lo que la señal para estos hidrógenos en **G0(PPh₂)₆** son dos pseudodoublets. En **G1(PPh₂)₁₂** y **G2(PPh₂)₂₄** se observan las señales esperadas, que en todos los casos aparecen desplazadas con respecto a las de los derivados de partida, **G1(OH)₁₂**, **G2(OH)₂₄** y **PPh₂C₆H₄C(O)OH**.

Como ayuda para la observación de los datos de estos compuestos en la Tabla 9, recogemos a continuación el espectro del compuesto **G1(PPh₂)₁₂**. Se recuerda que todos los espectros están recogidos en el anexo, con identificación de todas las señales.

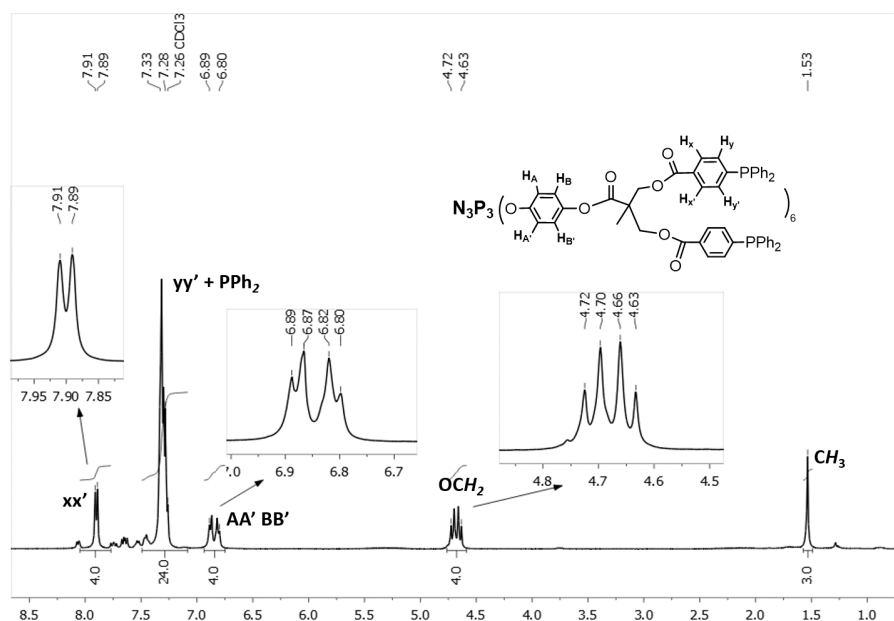


Figura 2.7. Espectro de RMN de ^1H de **G1(PPh₂)₁₂** en CDCl₃.

II. Discusión de Resultados

Tabla 9. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los nuevos fosfazenos con ligandos fosfano y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$) [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$], [$^4\text{J}_{\text{H-H}}$]	δ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O}) +$ PPh_2)	δ ($\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$) [$^3\text{J}_{\text{H-H}}$]	δ (OCH_2) [$^2\text{J}_{\text{H-H}}$]	δ (CH_3)	δ (OH)
$\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (b)	8.04 (dd) [8.5] [1.4], 2H	7.39 – 7.32 (m) 12H	----	----	----	No detectado
$\text{G0}(\text{OH})_6$ (a)	----	----	6.71 (s) 4H	----	----	8.34 (s) 1H
$\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$ (b)	8.02 (dd) [9.3], [-], 2H	7.37 – 7.28 (m) 12H	7.12 y 7.04 (AA'BB') [9.0], 4H	----	----	----
$\text{G1}(\text{OH})_{12}$ (a)	----	----	7.08 y 6.91 (AA'BB') [8.6], 4H	3.88 y 3.80 (AB), [10.6], 4H	1.32 (s) 3H	4.31 (s, br) 2H
$\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ (b)	7.90 (d) [7.6], [-] 4H	7.33 – 7.28 (m) 24H	6.88 y 6.81 (AA'BB') [8.9], 4H	4.71 y 4.65 (AB), [11.3], 4H	1.53 (s) 3H	----
$\text{G2}(\text{OH})_{24}$ (a)	----	----	7.18 y 7.02 (AA'BB') [9.0], 4H	4.47 y 4.41 (AB), [11.0], 4H 3.72 y 3.67 (AB), [10.5], 4H	1.49 (s) 3H 1.16(s) 6H	3.99 (s, br) 4H
$\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$ (b)	7.87 (d) [7.7], [-] 8H	7.33 – 7.28 (m) 48H	6.97 y 6.93 (AA'BB') [9.3], 4H	4.55 y 4.47 (AB), [11.2], 8H 4.47 y 4.39 (AB), [11.3], 4H	1.33 (s) 3H 1.30 (s) 6H	----

Datos tomados en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (a) y CDCl_3 (b). Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz.

En los espectros IR se observa la desaparición de la banda de $\nu(\text{O-H})$, tanto del ácido como de los fosfazenos de partida (ver Tabla 10). Como se esperaba, hay cambios importantes en la banda $\nu(\text{CO})$ respecto al ácido de partida. $\text{G1}(\text{OH})_{12}$ y $\text{G2}(\text{OH})_{24}$ ya tienen una banda $\nu(\text{CO})$ de un grupo éster, por lo que en $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ y $\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$ se observan ahora dos señales. Las bandas $\nu(\text{PN})$ del esqueleto fosfazeno varían ligeramente y, además, en todos los casos aparecen las señales características del grupo fosfano terminal, PPh_2 , que son similares a las del producto de partida.

Tabla 10. Datos espectroscópicos de IR de los nuevos fosfazenos con ligandos fosfina y de los productos de partida para su comparación.

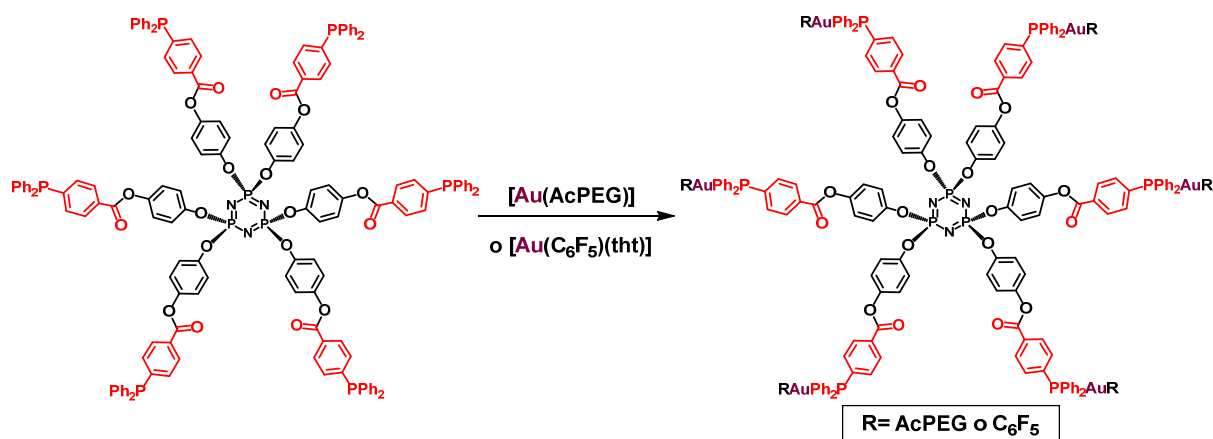
Compuesto	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{P=N})$	$\nu(\text{PPh}_2)$
$\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{OH}$	3059 (w, br)	1685 (vs)	----	744 (s), 694 (vs), 508 (s)
$\text{G0}(\text{OH})_6$	3269 (w, br)	----	1166 (vs)	----
$\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$	----	1732 (s)	1207 (m), 1167 (vs, sh) 1155 (vs)	740 (s), 691 (vs), 501 (s, br), 481 (m, sh)
$\text{G1}(\text{OH})_{12}$	3350 (w, br)	1749 (m)	1206(m), 1163(vs), 1148 (vs)	----
$\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$	----	1753 (m), 1719 (s)	1205 (m), 1162 (vs, br)	742 (s), 693 (vs), 502 (s, br), 480 (m, sh)
$\text{G2}(\text{OH})_{24}$	3377 (w, br)	1725(s, br)	1207 (m), 1158 (vs)	----
$\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$	----	1747 (m) 1720 (s)	1181 (m), 1158 (m)	742 (s), 693 (vs), 501 (s, br), 489 (m, sh)

Valores en cm^{-1} .

En todos los casos, en los espectros de masas, MALDI+, se detectan los iones moleculares.

II.4. Síntesis y caracterización de los nuevos metalofosfazenos

Los nuevos metalofosfazenos se han sintetizado según las reacciones que se muestran en el Esquema 5, utilizando como reactivos complejos de oro(I) con un ligando lábil que pueda ser desplazado de la esfera de coordinación del oro por los grupos fosfano terminales de los dendrímeros. En concreto, se han utilizado como reactivos el complejo de oro(I) $[Au(C_6F_5)(tht)]$, con el ligando lábil tetrahidrotiofeno (tht), y el nuevo complejo de Au(I) obtenido en este trabajo $[Au(AcPEG)]$. En dicho esquema se muestra, como ejemplo, la reacción para el derivado de generación cero. Se han obtenido, además, los metalofosfazenos mostrados en la Figura 2.8, mediante reacciones similares, pero utilizando la relación molar adecuada.



Esquema 5. Síntesis de los nuevos metalofosfazenos, en este ejemplo el de generación cero.

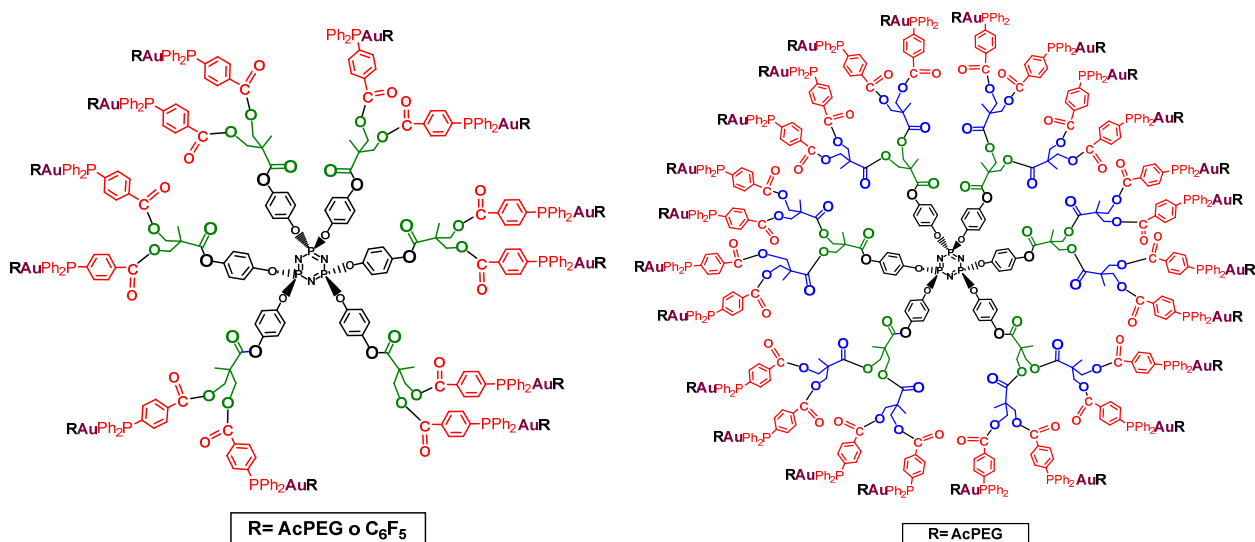


Figura 2.8. Nuevos metalofosfazenos sintetizados de G1 y G2

II. Discusión de Resultados

Tanto los datos de análisis elemental como los espectroscópicos de todos los complejos indican coordinación del oro a todos los grupos terminales fosfano. Así, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se observan dos señales singulete, una correspondiente a los 3 átomos de fósforo del fosfazeno equivalentes y otra debida a los seis, doce o veinticuatro grupos fosfano equivalentes, con una integración relativa aproximada de 3:6, 3:12 y 3:24 en los derivados de generación cero, una y dos, respectivamente. La equivalencia química tanto de los P del fosfazeno como de los fosfanos, así como la integración relativa de ambas señales, indica la completa coordinación a todos los fosfanos. Otro dato importante, indicativo de la coordinación, es la posición de resonancia de las señales de los grupos fosfano, que aparecen ahora a aprox. 42 ppm frente a aprox. -4.8 ppm en los fosfazenos de partida. En la Tabla 11 se recogen todos estos datos y en la Figura 2.9 recogemos, como ejemplo, los espectros de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ y $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$.

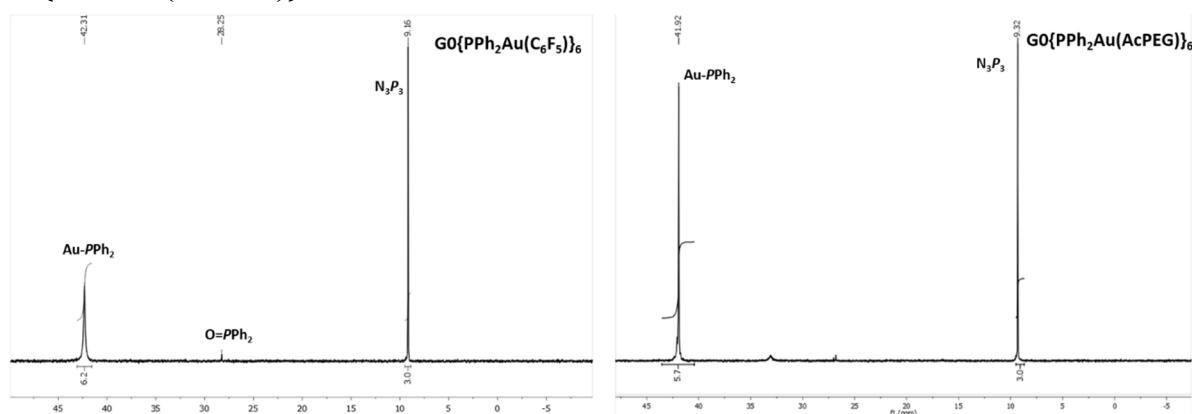


Figura 2.9. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de (a) $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ y (b) $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$

Tabla 11. Datos espectroscópicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los nuevos metalofosfazenos y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ (P=N-P)	δ (PPh ₂)
$\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$ ^(a)	9.36 (s)	-4.82 (s)
$\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ ^(a)	9.16 (s)	42.31 (s)
$\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$ ^(b)	9.32 (s)	41.92 (s)
$\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ ^(a)	8.88 (s)	-4.84 (s)
$\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_{12}$ ^(a)	8.93 (s)	42.36 (s)
$\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ ^(b)	9.12 (s)	41.99 (s)
$\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$ ^(a)	8.11 (s)	-4.95 (s)
$\text{G2}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{24}$ ^(b)	8.22 (s)	41.93 (s)

Datos tomados en CDCl_3 (a) y CD_2Cl_2 (b). Valores de δ en ppm.

Los espectros de RMN de ^1H muestran también las señales correspondientes a la estructura propuesta, con todos los grupos laterales del fosfazeno equivalentes y con la integración esperada, indicando por tanto también coordinación a todos los grupos fosfano. Los datos se recogen en la Tabla 12. En la Figura 2.10 se muestra el espectro del compuesto $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$ con indicación de cada una de las señales para facilitar la comprensión de los datos recogidos en la tabla.

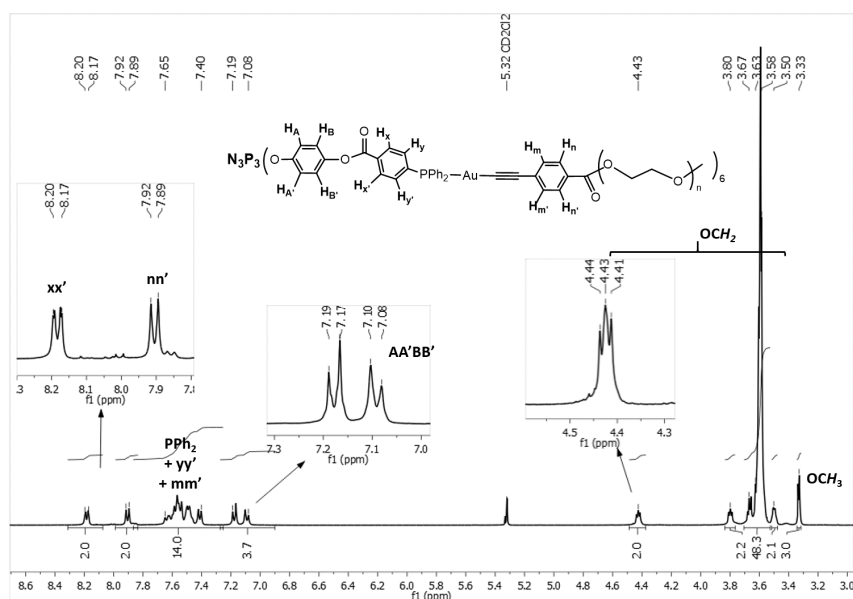


Figura 2.10. Espectro de RMN de ^1H de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$ en CD_2Cl_2 .

Tabla 12. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de los nuevos metalofosfazenos de generación 0 y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	δ (C_6H_4) [$^3J_{\text{H-H}}$]	δ ($\text{C}_6\text{H}_4 +$ PPh_2)	δ ($\text{OC}_6\text{H}_4\text{O}$) [$^3J_{\text{H-H}}$]	δ (OCH_2) [$^2J_{\text{H-H}}$]	δ (OCH_2) (PEG) [$^3J_{\text{H-H}}$]	δ (OCH_3)	δ (CH_3)
$[\text{Au}(\text{AcPEG})]^{(a)}$	7.93 (s,br) 2H 7.63 (s,br) 2H	----	----	----	4.44 (m, br), 2H 3.80 (m, br), 2H 3.64 (m, br), 42H 3.53 (m, br), 2H	3.36 (s) 3H	----
$\text{G0}(\text{PPh}_2)_6^{(a)}$	8.02 (dd) [9.3], 2H	7.37 – 7.28 (m), 12H	7.12 y 7.04 [9.0], 4H	----	----	----	----
$\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6^{(a)}$	8.21 (dd) [9.9], 2H	7.67 – 7.48 (m), 12H	7.14 y 7.07 [9.0], 4H	----	----	----	----
$\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6^{(b)}$	8.18 (d) [8.3], 2H 7.90 (d) [8.3], 2H	7.65 – 7.40 (m), 14H	7.18 y 7.09 (AA'BB') [9.0], 4H	----	4.43("t") [4.8] 2H 3.80("t") [4.8] 2H 3.63–3.58(m)42H 3.50("t") [4.8] 2H	3.33 (s) 3H	----
$\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}^{(a)}$	7.90 (d) [7.6], 4H	7.33 – 7.28 (m), 24H	6.88 y 6.81 [8.9], 4H	4.71 y 4.65 [11.3], 4H	----	----	1.53 (s) 3H
$\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_{12}^{(a)}$	7.97 (s,br) 4H	7.64 – 7.42 (m), 24H	6.86 y 6.77 (AA'BB') [7.5], 4H	4.70 y 4.64 (AB) [10.8], 4H	----	----	1.53 (s) 3H
$\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}^{(b)}$	8.00 (s,br) 4H 7.88 (d) [8.3] 4H	7.58 – 7.39 (m), 28 H	6.92 y 6.82 (AA'BB') [8.2], 4H	4.75 – 4.64 (AB) (br), 4H	4.41("t") [4.8] 4H 3.78("t") [4.8] 4H 3.68–3.58(m)84H 3.49 (m,br), 4H	3.34 (s) 3H	1.55 (s) 3H
$\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}^{(a)}$	7.87 (d) [7.7], 8H	7.33 – 7.28 (m), 48H	6.97 y 6.93 (AA'BB') [9.2], 4H	4.55 y 4.47 (AB) [11.2] 8H 4.47 y 4.39 (AB) [11.3] 4H	----	----	1.61 (s) 3H 1.30 (s) 6H
$\text{G2}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}^{(b)}$	7.92 (d) [6.8] 8H 7.86 (d) [8.1] 8H	7.49 – 7.35 (m), 56 H	6.97 (AA'BB') (br) 4H	4.53 y 4.45 (AB) (br), 12H	4.40 (m,br), 8H 3.77 (m,br), 8H 3.68 – 3.57 (m) 168H 3.49 (m,br), 8H	3.32 (s) 12H	1.36 (s) 3H 1.29 (s) 6H

Datos tomados en CDCl_3 (a) y CD_2Cl_2 (c). Valores de δ en ppm. Valores de J en Hz.

II. Discusión de Resultados

Para $G0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$ y $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$, en sus espectros de RMN de ^{19}F se observan las señales esperadas para los grupos AuC_6F_5 equivalentes, tres señales a -115.86 (m, $N = 36.8$ Hz, 2F; *o*-F), -157.84 (t, $^3J_{Fp-Fm} = 20.1$ Hz, 1F; *p*-F) y -162.00 ppm (m, $^3J_{Fm-Fp} = 20.1$ Hz, 2F; *m*-F) para el primero, y a -115.82 (m, $N = 38.7$ Hz, 2F; *o*-F), -157.87 (t, $^3J_{Fp-Fm} = 20.1$ Hz, 1F; *p*-F) y -161.97 ppm (m, $^3J_{Fm-Fp} = 20.1$ Hz, 2F; *m*-F) para el segundo, desplazadas respecto al derivado de partida $[Au(C_6F_5)(tht)]$ (-116.06, -158.5 y -162.37 ppm).

Los datos de IR, que son también los esperados, se recogen en la Tabla 13. Se aprecian ligeros cambios en el desplazamiento de $\nu(CO)$ y $\nu(PN)$ respecto a los derivados de partida.

Tabla 13. Datos espectroscópicos de IR de los nuevos metalofosfazenos y de los productos de partida para su comparación.

Compuesto	$\nu(C-H)$	$\nu(C\equiv C)$	$\nu(C=O)$	$\nu(P=N)$	$\nu(PEG)$	$\nu(C_6F_5)$	$\nu(PPh_2)$
$[Au(AcPEG)]$	2871 (m, br)	2114 (m)	1712 (m)	----	1270 (s), 1250 (m), 1091 (vs, br)	----	----
$G0(PPh_2)_6$	----	----	1732 (s)	1155 (vs)	----	----	740 (s), 691 (vs), 501 (s, br)
$G0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$	----	----	1739 (m)	1170 (vs) 1159 (vs)	----	1061 (s) 951 (vs) 791 (m)	743(m), 690(vs), 522 (s, br), 503 (m, sh)
$G0(PPh_2AuAcPEG)_6$	2946 (m, sh) 2868 (m, br)	2115 (w) 2100 (w)	1738 (m) 1712 (m)	1211 (m) 1170 (s) 1156 (s)	1266 (s), 1094 (vs), 1069 (vs)	----	694 (s), 550 (m) 523 (s, br), 506 (m,sh)
$G1(PPh_2)_{12}$	----	----	1749 (m) 1719 (s)	1162 (vs)	----	----	742 (s), 693 (vs), 502 (s, br)
$G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$	----	----	1757 (w, sh) 1727 (m)	1165 (m)	----	1056 (m) 952 (vs) 791 (m)	743 (m), 691 (s), 521 (m), 507 (m, sh)
$G1(PPh_2AuAcPEG)_{12}$	2866 (m, br)	2116 (w)	1754 (w) 1714 (m)	1171 (m)	1267 (s), 1088 (vs)	----	694 (s), 522 (m, br)
$G2(PPh_2)_{24}$	----	----	1720 (s)	1181 (m) 1158 (m)	----	----	742 (s), 693 (vs), 501 (s, br), 489 (m, sh)
$G2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$	2866 (m, br)	2117 (w) 2100 (w)	1713 (m)	1172 (m)	1268 (s), 1089 (vs)	----	695(s), 522 (m,br) 509 (m, sh)

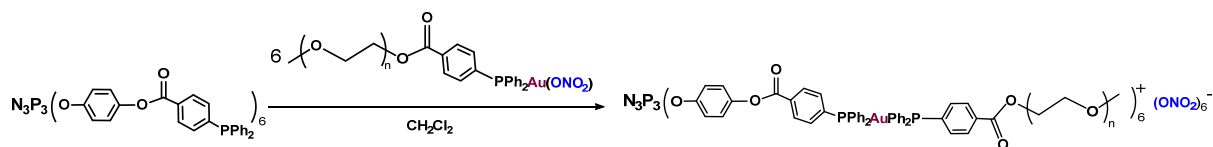
Valores en cm^{-1} .

En los espectros de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ se pueden observar variaciones similares a las que experimenta el ligando PPh_2PEG al coordinar Au. Los carbonos unidos directamente a fósforo aumentan bastante su $^1J_{C-P}$ comparadas con el fosfazeno libre (del orden de 50 Hz en el metalofosfazeno, frente a 10-15 Hz en el fosfazeno libre). Por último, en los espectros de masas, MALDI+, no se observa el ion molecular en ninguno de los compuestos, pero sí picos derivados de aquel, con uno o varios átomos de oro.

La reacción de formación de nuevos metalofosfazenos también se ha intentado con el complejo $[Au(ONO_2)PPh_2PEG]$ obtenido en este trabajo, de forma que el fosfazeno desplace al ligando

II. Discusión de Resultados

lábil nitrato de la esfera de coordinación del oro, pasando a estar como contra-ión y poder obtener así complejos catiónicos, en lugar de neutros como ocurría en los casos anteriores. Así, se llevó a cabo la reacción del fosfazeno de generación cero, $G0\{PPh_2\}_6$, en diclorometano y en relación molar 1:6, ver Esquema 6 siguiente:



Esquema 6. Síntesis de $G0\{PPh_2Au(PPh_2PEG)\}_6^+(ONO_2)_6^-$.

La reacción, no obstante, parece que no evoluciona de la forma esperada. El espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ del compuesto aislado muestra que se ha producido coordinación, puesto que no se observa la señal de la fosfina libre del fosfazeno a -4.82 ppm (ver Figura 2.11). Sin embargo, dicho espectro muestra, además de una señal a aprox. 28 ppm (debida probablemente a la oxidación de algunos de los grupos terminales fosfano), una señal ancha en la zona esperada para los átomos de P del fosfazeno y varias señales en la zona de los átomos de P coordinados a Au. La anchura de dichas señales puede ser indicativa de la presencia de varios tipos de fósforo, consecuencia de una incompleta coordinación a todos los grupos fosfano.

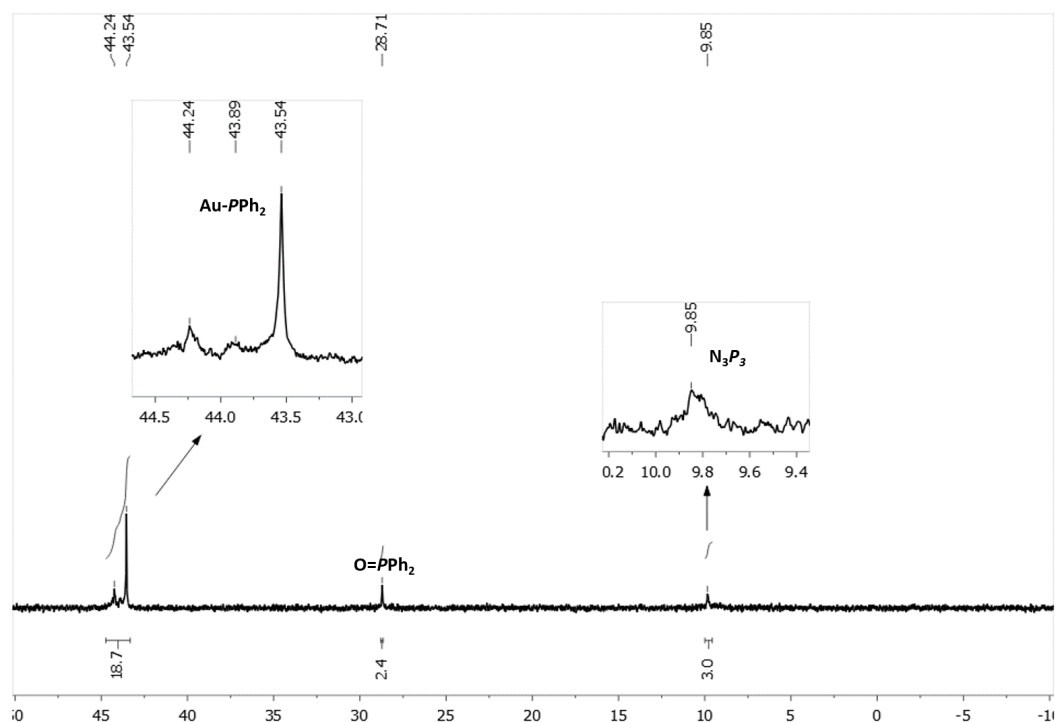


Figura 2.11. Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de la reacción de $G0(PPh_2)_6$ con $[Au(ONO_2)PPh_2PEG]$ en $CDCl_3$.

En un intento de purificar el sólido aislado, el tratamiento del mismo con acetona dio un sólido blanco cuyo espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ es similar al anterior, pero en el que la integración

II. Discusión de Resultados

de las señales a aprox. 42 ppm es ahora mucho menor, 6:3 (integración relativa P-Au: P del fosfazeno), en lugar de la integración esperada para la relación molar utilizada. Y cuyos datos de IR y RMN de ^1H indican que no tiene **PPh₂PEG**. De la disolución de acetona, se aísla además un aceite incoloro cuyos datos espectroscópicos (IR y RMN) indican que parece tratarse del compuesto $[\text{Au}(\text{PPh}_2\text{PEG})_2]^+$. Así, de acuerdo con lo observado, una posible explicación de lo ocurrido es que se esté formando una estructura mucho más compleja, en la que se produce la coordinación del oro a los grupos terminales fosfano del fosfazeno pero, además, esos mismos grupos fosfano de otras moléculas desplazan al ligando **PPh₂PEG** de la esfera de coordinación del oro, dando una estructura tridimensional de la estequiometría que se recoge en la siguiente Figura 2.12, en el que por cada unidad $\text{NP}(\text{OC}_6\text{H}_4\{\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4(\text{PPh}_2)-4\}-4)$ se ha coordinado un solo oro en lugar de dos, quedando como subproducto el compuesto $[\text{Au}(\text{PPh}_2\text{PEG})_2]^+$.

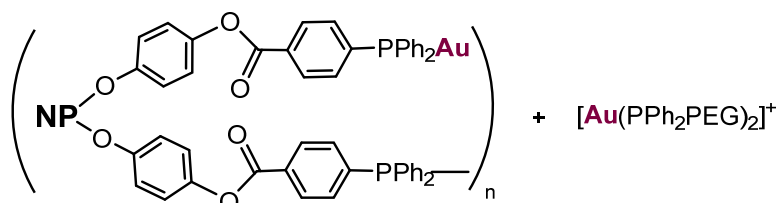


Figura 2.12. Posible estructura del complejo obtenido en la reacción de $\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$ con $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$. Para simplificar se están representando solo dos brazos del fosfazeno.

Hasta la fecha, no se han podido medir la propiedades antitumorales de todos los complejos de oro sintetizados en este trabajo. Está previsto que sean estudiadas por investigadores de la Universidad Pablo de Olavide, con los que nuestro grupo tiene colaboración.

II.5. Luminiscencia de los derivados sintetizados.

Todos los derivados del alquino, tanto el ligando libre **AcPEG**, como los complejos de oro(I) $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ y $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$, así como todos los metalodendrimeros $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$, $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ y $\text{G2}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{24}$ son luminiscentes tanto en estado puro (son aceites) y como en disolución.

Los dendrimeros con grupos terminales fosfano de partida, $\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$, $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ y $\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$ también lo son, pero en este caso solo en sólido. Los metalofosfazenos $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ y $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_{12}$ también lo son, tanto en sólido como en disolución pero lucen de forma mucho más débil que los anteriores. Hasta la fecha, no se ha podido medir esta propiedad. En la siguiente Tabla 14 se recogen los colores observados al irradiar los productos con luz de longitud de onda de 350 nm.

Tabla 14. Productos que muestran luminiscencia al ser irradiados con luz de $\lambda = 350$ nm y colores observados en sólido y en disolución de DMSO.

Compuesto	Sólido	Disolución de DMSO
AcPEG	Azul	Azul
[Au(AcPEG)]	Naranja	Naranja
[Au(AcPEG)PPh ₃]	Amarillo	Azul
G0(PPh ₂) ₆	Amarillo	----
G1(PPh ₂) ₁₂	Amarillo	----
G2(PPh ₂) ₂₄	Amarillo	----
G0{PPh ₂ Au(AcPEG)} ₆	Amarillo	Azul
G1{PPh ₂ Au(AcPEG)} ₁₂	Amarillo	Azul
G2{PPh ₂ Au(AcPEG)} ₂₄	Amarillo	Azul
G0{PPh ₂ Au(C ₆ F ₅)} ₆	Amarillo claro	Azul
G1{PPh ₂ Au(C ₆ F ₅)} ₁₂	Amarillo claro	Azul

II.6. Preparación de autoensamblados en agua

De los compuestos sintetizados en este trabajo, PPh₂PEG, AcPEG, [AuCl(PPh₂PEG)], [Au(ONO₂)(PPh₂PEG)], [Au(AcPEG)] y [Au(AcPEG)PPh₃] son solubles en agua. Teniendo en cuenta que solo se pueden preparar agregados de compuestos insolubles en agua, hasta el momento se han preparado de G0{PPh₂Au(AcPEG)}₆ y G1{PPh₂Au(AcPEG)}₁₂ mediante el método de cosolventes o nanoprecipitación. Este método consiste en disolver el compuesto en un disolvente orgánico miscible con agua, en este caso THF o DMSO, e ir añadiendo poco a poco agua milliQ hasta que se produce un aumento de la turbidez como consecuencia de la formación de agregados. Este aumento de turbidez se puede cuantificar midiendo la variación de la absorbancia aparente a 650 nm en el espectrofotómetro UV-vis. Normalmente, si se parte de una disolución, a esa longitud de onda no hay absorción (la luz se transmite y llega al detector). Sin embargo, la formación de agregados provoca dispersión de la luz y por tanto una disminución de la luz transmitida o lo que es lo mismo un aparente aumento de la absorbancia a la longitud de onda de medida. En la Figura 2.13 se muestra la evolución de la absorbancia aparente de la disolución del compuesto al ir añadiendo agua hasta que se forman agregados estables. Esta evolución es diferente en cada muestra observada. En el caso de G0{PPh₂Au(AcPEG)}₆, que se disuelve en DMSO (no es totalmente soluble en THF), se observa que empiezan a formarse los agregados al haber añadido unos 200 μ L de agua. La absorbancia aumenta hasta valores de 2,5 y se estabiliza rápidamente. Al seguir añadiendo agua se produce una disminución de la absorbancia (con pequeñas cantidades de agua mejora la solubilidad y la transmisión de luz) hasta volver a estabilizarse alrededor de 0,2 al haber añadido unos 600 μ L de agua. La disolución de G1{PPh₂Au(AcPEG)}₁₂ se hace en THF y en este caso

II. Discusión de Resultados

los agregados tardan más en formarse (es necesario añadir 800 μL de agua) y se alcanza una absorbancia mucho menor que en el primer caso. En ninguno de los casos se observó precipitación durante el proceso y se obtuvieron dispersiones estables de los agregados.

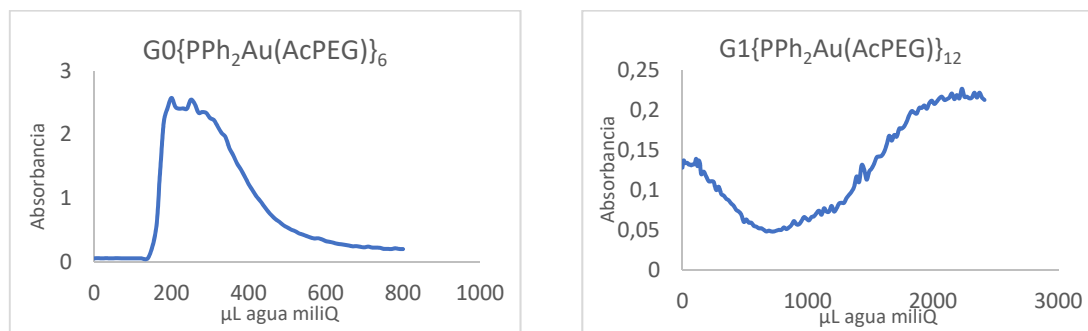


Figura 2.13. Curvas turbidimétricas observadas en la preparación de autoensamblados de $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ y $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$

Una vez preparados los agregados, se elimina el disolvente orgánico de las muestras mediante diálisis con agua milliQ utilizando membranas de acetato de celulosa. En este proceso tampoco se observa precipitación. Después de la diálisis, se calcula la concentración de agregados en agua, siendo 1.25 mg/ml para $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ y 1.91 mg/ml para $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$.

El tamaño de los agregados se mide por DLS (Dynamic Light Scattering). Esta técnica consiste en medir la intensidad de la dispersión de luz de las nanopartículas presentes en la muestra. A mayor diámetro de partícula mayor dispersión de luz y como consecuencia mayor intensidad de luz dispersada. Hay que tener en cuenta que puede haber agregados o partículas de gran tamaño que den una señal de intensidad predominante pero que estén en muy pequeña cantidad (la respuesta no es lineal). Por esta razón, se correlaciona la intensidad de luz con el número de partículas que contribuyen a dicha dispersión, tal como se muestra en la Figura 2.14 (es un tratamiento estándar para esta técnica, la realiza el mismo equipo de DLS).

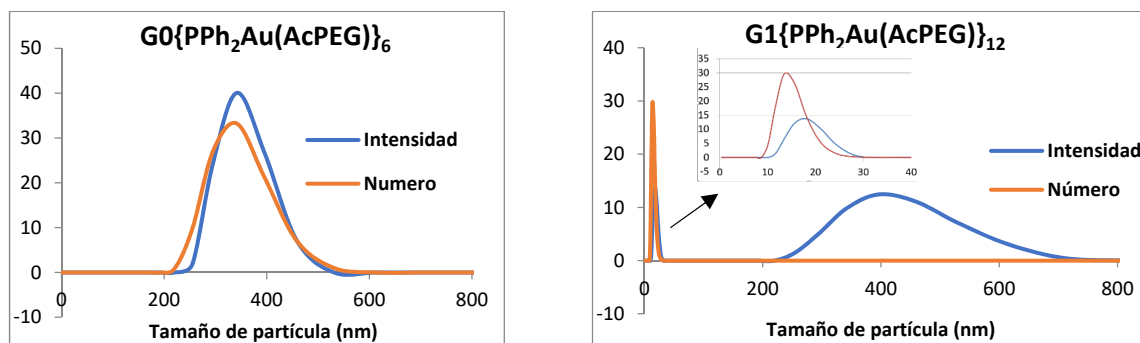


Figura 2.14. Funciones de DLS de intensidad y número obtenidas para $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ y $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$

II. Discusión de Resultados

Para el derivado $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ se observa una sola distribución de tamaño, tanto para intensidad como para número, centrada en torno a 350 nm. Para $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$, con los valores de intensidad se observan dos distribuciones de tamaño, en torno a 20 nm y en torno a 400 nm. Sin embargo, los valores de número muestran una única distribución centrada en 15 nm que son los agregados predominantes.

Por último, se lleva a cabo la observación de los agregados por TEM. Para ello, se depositan 10 μ L de muestra sobre una rejilla de cobre recubierta con una película de carbono y se tiñe utilizando acetato de uranilo como agente de contraste (en laboratorio autorizado). En $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ los resultados no son concluyentes ya que se observan nanoobjetos esféricos que recuerdan a micelas pero con unas dimensiones inferiores al promedio observado en DLS, junto con otros de mayor tamaño más acordes con el tamaño esperado. Estos últimos tienen una especie de membrana poco definida pero homogénea que recuerdan más a vesículas. En $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$ los resultados tampoco son homogéneos y se observan regiones con morfologías muy poco definidas y con material aparentemente agregado, que coexisten con morfologías que recuerdan a micelas esféricas con dimensiones en el orden de 10-30 nm.

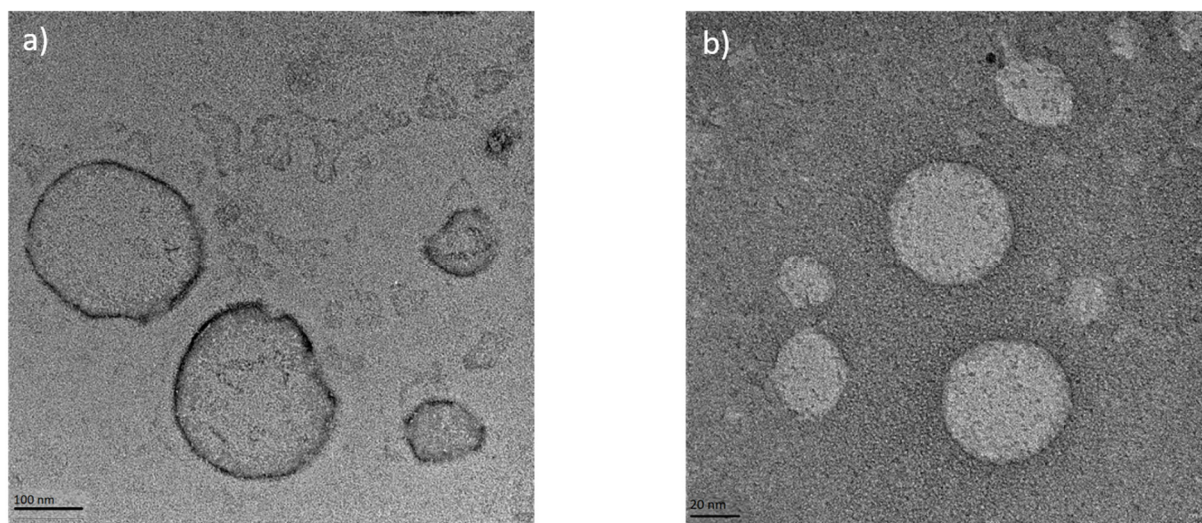


Figura 2.15. Imágenes de TEM de los agregados obtenidos en a) $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ y b) $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$.

III. CONCLUSIONES

1. La esterificación de metiléter polietilenglicol con 4- $\{\text{PPh}_2\}\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o 4- $\{\text{HC}\equiv\text{C}\}\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{OH}$, en algo de exceso del ácido sobre el estequiométrico, en presencia de $\text{ECD}\cdot\text{HCl}$ y DPTS, en diclorometano, evolucionó al cabo de 3 días dando los compuestos esperados $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{PPh}_2\}-4$ (**PPh₂PEG**) y $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}-4$ (**AcPEG**), respectivamente. Ambos se obtienen analíticamente puros mediante un simple proceso de purificación. A T ambiente, se obtienen como aceites, incoloro y amarillo, respectivamente. Todos los datos de caracterización están de acuerdo con las estructuras propuestas.

2. La reacción del complejo de oro comercial $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ con el ligando fosfano obtenido **PPh₂PEG**, en relación molar 1:1 y en diclorometano, evoluciona con sustitución del ligando lábil dimetilsulfuro y formación de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$. La posterior reacción de éste nuevo complejo con AgNO_3 en acetona, y en relación molar 1:1, evoluciona con precipitación de AgCl y obtención del nuevo complejo $[\text{Au}(\text{ONO}_2)(\text{PPh}_2\text{PEG})]$. Ambas reacciones son muy limpias y los complejos obtenidos se aíslan, como aceites incoloros, simplemente por evaporación de las disoluciones resultantes.

3. La reacción de **AcPEG** con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, en una mezcla de THF/metanol y en presencia de acetato de sodio como base, bajo atmósfera de argón, evoluciona después de 4 h con desplazamiento del ligando lábil SMe_2 de la esfera de coordinación del oro y coordinación del ligando acetiluro, dando un compuesto de estequiometría $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$. Este compuesto se aísla de la mezcla de reacción de forma sencilla y se obtiene como un aceite amarillo-marrón, que brilla naranja intenso bajo irradiación con luz de 350 nm. En disolución de DMSO brilla también naranja.

4. Las propiedades, los datos de espectrometría de masas y datos espectroscópicos del compuesto anterior, $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$, indican que debe tratarse de un oligómero, con un grado de oligomerización de al menos 4, y en el que la asociación de los monómeros se produce vía enlaces Au-O (átomos de oxígeno presentes en el alquino funcionalizado con PEG).

5. El compuesto $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ reacciona con el ligando simple trifenilfosfano rompiéndose la asociación entre los monómeros y formando el compuesto esperado $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$, que brilla amarillo en sólido, cuando se irradia con luz de 350 nm, y en disolución de DMSO brilla azul. Las condiciones utilizadas en la reacción anterior nos han ayudado a optimizar las

III. Conclusiones

reacciones de $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$ con los dendrímeros fosfazeno con grupos terminales fosfano. Y los datos de caracterización con este compuesto sencillo $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$ también nos han ayudado a caracterizar los metalodendrímeros obtenidos en dichas reacciones.

6. La esterificación entre los fosfazenos de generación 0, 1 y 2 con grupos hidroxilo terminales y el ácido 4-(difenilfosfino)benzoico, en presencia de EDC·HCl y DPTS, en diclorometano, da lugar a nuevos fosfazenos con grupos fosfano terminales $\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$, $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$, $\text{G2}(\text{PPh}_2)_{24}$. La completa esterificación de todos los grupos hidroxilo en $\text{G0}(\text{OH})_6$ requirió 1.3 mol de ácido por mol de OH, mientras que en $\text{G1}(\text{OH})_{12}$ y $\text{G2}(\text{OH})_{24}$ tuvo que emplearse un mayor exceso de ácido (2.6 mol por mol de OH). La espectroscopia de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ permite chequear el seguimiento de estas reacciones, de forma que la completa esterificación de $\text{G0}(\text{OH})_6$ requiere aprox. 4 días. En el caso de $\text{G1}(\text{OH})_{12}$ y $\text{G2}(\text{OH})_{24}$, se requieren 7 días de reacción a T ambiente.

7. La reacción de los nuevos fosfazenos con grupos laterales fosfina, $\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$ o $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ con el complejo de oro (I) $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})]$, en diclorometano y en relación molar 1:6 o 1:12 respectivamente, evoluciona con desplazamiento del ligando tetrahidrotiofeno de la esfera de coordinación del oro y coordinación del grupo $\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)$ a todos los grupos fosfano de los dendrímeros, dando los metalofosfazenos neutros $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ y $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_{12}$. Mediante reacciones similares pero ahora con el complejo de oro(I) $[\text{Au}(\text{AcPEG})]$, con el ligando auxiliar alquino funcionalizado con PEG, se han obtenido metalodendrímeros de generación cero, uno y dos, $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$, $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ y $\text{G2}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{24}$. Estos metalofosfazenos son también luminiscentes, brillan amarillo cuando se irradian con luz de 350 nm y en disolución de DMSO brillan con luz azul.

8. La reacción de $\text{G0}(\text{PPh}_2)_6$ con el complejo $[\text{Au}(\text{ONO}_2)\text{PPh}_2\text{PEG}]$, obtenido en este trabajo, en condiciones similares a las anteriores, en diclorometano y en relación molar 1:6, no evolucionó de la forma esperada, es decir con desplazamiento del ligando nitrato de la esfera de coordinación del oro y formación de un metalodendrímero catiónico de estequiometría $[\text{G0}(\text{PPh}_2\text{AuPPh}_2\text{PEG})_6](\text{NO}_3)_6$, sino de una forma más compleja dando un compuesto de estequiometría $[\text{G0}(\text{PPh}_2)_6\text{Au}_3](\text{NO}_3)_3$ y 3 $[\text{Au}(\text{PPh}_2\text{PEG})_2](\text{NO}_3)$.

9. En todos los compuestos anteriores, tanto la espectroscopía IR, como de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (APT) y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (esta última, en el caso de que el compuesto tenga P) han sido muy útiles en la caracterización de los compuestos, puesto que en todos ellos las señales observadas varían de forma muy significativa con respecto a aquellas observadas en los compuestos de partida.

III. Conclusiones

10. Todos los derivados obtenidos en este trabajo con PEG, incluidos los complejos de oro y excepto los metalodendrimeros, son solubles en agua.

11. Se ha preparado agregados de $G_0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ y $G_1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$ en agua, aunque con los resultados obtenidos hasta la fecha no se han obtenido resultados concluyentes sobre la morfología de los mismos.

Hasta la fecha no se han podido medir las propiedades antitumorales de los complejos de oro sintetizados en este trabajo.

IV. REFERENCIAS

- [1] Para revisiones seleccionadas, ver: (a) Allcock, H. R. Chemistry and Applications of Polyphosphazenes; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2003**. (b) Gleria, M., De Jaeger, R., Eds. Synthesis and Characterization of Polyphosphazenes (Vol. I), Applicative Aspects of Polyphosphazenes (Vol. II), and Applicative Aspects of Cyclophosphazenes (Vol. III); Nova Science Publishers, Inc.: New York, **2004**. (c) Allcock, H. R. The expanding field of polyphosphazene high polymers. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 1856–1862. (d) Rothmund, S.; Teasdale, I. Preparation of polyphosphazenes: a tutorial review. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5200–5215. (e) Carriedo, G.A.; de la Campa, R.; Soto, A. P. Polyphosphazenes – Synthetically Versatile Block Copolymers(“Multi-Tool”) for Self-Assembly. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 2484–2499.
- [2] (a) Laurencin, C. T.; Norman, M. E.; Elgendy, H. M.; El-Amin, S. F.; Allcock, H. R.; Pucher, S. R.; Ambrosio, A. A. Use of Polyphosphazenes for Skeletal Tissue Regeneration. *J. Biomed. Mater. Res.* **1993**, *27* (7), 963–973. (b) Langone, F.; Lora, S.; Veronese, F. M.; Caliceti, P.; Parnigotto, P.P.; Valenti, F.; Palma, G. Peripheral nerve repair using a poly-(organo)phosphazene tubular prosthesis. *Biomaterials* **1995**, *16*, 347-353. (c) Veronese, F. M.; Marsilio, F.; Lora, S.; Caliceti, P.; Passi, P.; Orsolini, P. Polyphosphazene membranes and microspheres in periodontal diseases and implant surgery. *Biomaterials* **1999**, *20*, 91–98. (d) Henke, H.; Brüggemann, O.; Teasdale, I. Branched Macromolecular Architectures for Degradable, Multifunctional Phosphorus- Based Polymers. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, *38*, 1600644. (e) Zhou, N.; Zhang, N.; Zhi, Z.; Jing, X.; Liu, D.; Shao, Y.; Wang, D.; Meng, L. One-Pot Synthesis of Acid-Degradable Polyphosphazene Prodrugs for Efficient Tumor Chemotherapy. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8* (46), 10540–10548.
- [3] (a) Ullah, R. S.; Wang, L.; Yu, H.; Abbasi, N. M.; Akram, M.; Ul-Abdin, Z.; Saleem, M.; Haroon, M.; Khan, R. U. Synthesis of Polyphosphazenes with Different Side Groups and Various Tactics for Drug Delivery. *RSC Adv.* **2017**, *7* (38), 23363–23391. (b) Uslu, A.; Yeşilot, S. Recent Advances in the Supramolecular Assembly of Cyclophosphazene Derivatives. *Dalt. Trans.* **2021**, *50* (7), 2324–2341.
- [4] Fu J, Qiu L. Optimizing Hydrophobic Groups in Amphiphiles to induce Gold Nanoparticle Complex Vesicles for Stability Regulation. *Langmuir*, **2017**, *33*, 12291-12299.
- [5] (a) Zheng, L. Qiu, K. Zhu. Novel polymersomes based on amphiphilic graft polyphosphazenes and their encapsulation of water-soluble anti-cancer drug. *Polymer*, **2009**, *50*, 1173–1177. (b) J. Xu, Q. Zhao, Y. Jin, L. Qiu. High loading of hydrophilic/hydrophobic doxorubicin into polyphosphazene polymersome for

- breast cancer therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2014**, *10*, 349-358.
- [6] Para revisiones seleccionadas, ver: (a) Andrianov, A. K., Ed. Polyphosphazenes for Biomedical Applications; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2009**. (b) Ullah, R. S.; Wang, L.; Yu, H.; Abbasi, N. M.; Akram, M.; ul-Adbin, Z.; Saleem, M.; Haroon, M.; Khan, R. U. Synthesis of polyphosphazenes with different side groups and various tactics for drug delivery. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 23363–23391. (c) Wang, L.; Yang, Y.-X.; Shi, X.; Mignani, S.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances. *J. Mater. Chem. B* **2018**, *6*, 884–895. (d) Magiri, R.; Mutwiri, G.; Wilson, H. L. Recent advances in experimental polyphosphazene adjuvants and their mechanisms of action. *Cell Tissue Res.* **2018**, *374*, 465–471. (e) Teasdale, I. Stimuli-Responsive Phosphorus-Based Polymers. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 1445–1456.
- [7] (a) L. Wang, Y.-X. Yang, X. Shi, S. Mignani, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances. *J. Mater. Chem. B*, **2018**, *6*, 884-895. (b) A.-M. Caminade. Phosphorus dendrimers for nanomedicine. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9830-9838.
- [8] A. K. Andrianov and R. Langer, Polyphosphazenes for Biomedical Applications, John Wiley and Sons, **2009**.
- [9] (a) R. Vidal. Síntesis y Caracterización de Fosfazenos para su uso como Transportadores de Fármacos. *Trabajo fin de grado*, Universidad de Zaragoza, septiembre de **2018**. (b) R. Vidal. Síntesis y caracterización de dendrímeros fosfazeno anfífilos para su uso como transportadores de fármacos. *Trabajo fin de máster*, Universidad de Zaragoza, septiembre de **2019**.
- [10] Para revisiones seleccionadas sobre metalofármacos, ver: (a) Banti, C.N.; Hadjikakou, S.K. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver (I) compounds. *Metallomics*, **2013**, *5*, 569-596 y referencias dentro. (b) Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 329–350. (c) Klebowski, B.; Depciuch, J.; Parlinska-Wojtan, M.; Baran, J. Applications of Noble Metal-Based Nanoparticles in Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 4031. (d) del Solar, V.; Contel, M. Metal-based antibody drug conjugates. Potential and challenges in their application as targeted therapies in cancer. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *199*, 110780. (e) Sierra, M. A.; Casarrubios, L.; de la Torre, M. C. Bio-Organometallic Derivatives of Antibacterial Drugs. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7232–7242 y referencias dentro. (f) Todas las revisiones incluidas en: Cassini, A., Vilar, R. Editorial overview: Bioinorganic chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2021**, *61*, A4-A5.

IV. Referencias

- [11] Atiyeh, B.; Costagliola, M.; Hayek, S.; Dibo, S. Effect of Silver on Burn Wound Infection Control and Healing. *Burns*, **2007**, 33 (2), 139-148.
- [12] Xiaoyong, W.; Zijian, G. Targeting and Delivery of Platinum-Based Anticancer Drugs. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (1), 202–224.
- [13] Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J. Targeting the Mitochondrial Cell Death Pathway with Gold Compounds. *Coordination Chemistry Reviews*. **2007**, pp 1889–1902.
- [14] Fernandez-Moreira, V.; Herrera, R. P.; Gimeno, M. C. Anticancer Properties of Gold Complexes with Biologically Relevant Ligands. *Pure Appl. Chem.* **2019**, 91 (12), 247–269.
- [15] (a) Yam, V. W. Luminescent Molecular Rods – Transition-Metal Alkynyl Complexes. **2005**, No. July, 1–32. (b) Law, A. S. Y.; Lee, L. C. C.; Lo, K. K. W.; Yam, V. W. W. Aggregation and Supramolecular Self-Assembly of Low-Energy Red Luminescent Alkynylplatinum (II) Complexes for RNA Detection, Nucleolus Imaging, and RNA Synthesis Inhibitor Screening. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (14), 5396–5405.
- [16] Meyer, A.; Bagowski, C. P.; Kokoschka, M.; Stefanopoulou, M.; Alborzinia, H.; Can, S.; Vlecken, D. H.; Sheldrick, W. S.; Wçlfl, S. On the Biological Properties of Alkynyl Phosphine Gold (I) Complexes. *Angew.Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8895–8899.
- [17] Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J. Gold (I) Complexes with Bidentate Tertiary Phosphine Ligands: Formation of Annular vs. Tetrahedral Chelated Complexes. *Inorg. Chem.* **1986**, 25 (21), 3822–3827.
- [18] Peer, D.; Karp, J. M.; Hong, S.; Farokhzad, O. C.; Margalit, R.; Langer, R. 84 Nat Nanotech 2007 R Langer Nanocarriers as an Emerging Platform for Cancer Therapy. *Nat. Nanotechnol.* **2007**, 2, 751–760.
- [19] (a) Allcock, H. R.; Desorcie, J. L.; Riding, G. H. The organometallic chemistry of phosphazenes. *Polyhedron* **1987**, 6, 119–157. (b) Chandrasekhar, V.; Thomas, K. R. J. Coordination and organometallic chemistry of cyclophosphazenes and polyphosphazenes. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 1–31. (c) Chandrasekhar, V.; Nagendran, S. Phosphazenes as scaffolds for the construction of multisite coordination ligands. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 193–203. (d) Chandrasekhar, V.; Krishnan, V. Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.* **2002**, 53, 159–211. (e) Steiner, A.; Zacchini, S.; Richards, P. I. From neutral iminophosphoranes to multianionic phosphazenes. The coordination chemistry of imino-aza-P(V) ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 227, 193–216. (f) Pertici, P.; Vitulli, G.; Gleria, M.; Facchin, G.; Milani, R.; Bertani, R. Metal-Containing Poly(Organophosphazenes). *Macromol. Symp.* **2006**, 235, 98–114.

- [20] (a) Jadhav, V. B.; Jun, Y. J.; Song, J. H.; Park, M. K.; Oh, J. H.; Chae, S. W.; Kim, I.-S.; Choi, S.-J.; Lee, H. J.; Sohn, Y. S. A novel micelle-encapsulated platinum (II) anticancer agent. *J. Controlled Release* **2010**, *147*, 144–150. (b) Avaji, P. G.; Joo, H. I.; Park, J. H.; Park, K. S.; Jun, Y. J.; Lee, H. J.; Sohn, Y. S. Synthesis and properties of a new micellar polyphosphazene platinum (II) conjugate drug. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 45–52. (c) Henke, H.; Kryeziu, K.; Banfic, J.; Theiner, S.; Körner, W.; Brüggemann, O.; Berger, W.; Keppler, B. K.; Heffeter, P.; Teasdale, I. Macromolecular Pt (IV) Prodrugs from Poly(organo)phosphazenes. *Macromol. Biosci.* **2016**, *16*, 1239–1249.
- [21] Maisanaba, S.; Otal, I.; Valero, E.; Repetto, G.; Jones, P. G.; Gasco, E; Jiménez, J. (Amino) Cyclophosphazenes as Multisite Ligands for the Synthesis of Antitumoral and Antibacterial Silver (I) Complexes. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 2464-2483.
- [22] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J.Barberá, L. Oriol. New Liquid Crystalline Materials Based On Two Generations Of Dendronized Cyclophosphazenes. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16801-16814.
- [23] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th ed., Wiley, New York, **1986**, pp.254.
- [24] R. Usón, A. Laguna, J. Buil. Neutral bis(pentafluorophenylarsinegold(III)) complexes. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *85*, 403-408.
- [25] [ClAuPPh₃]: ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, APT, ppm): δ 134.25 (d, ²J_{C-P} = 13.7 Hz, 2C), 132.13 (d, ⁴J_{C-P} = 2.6 Hz, 1C), 129.36 (d, ³J_{C-P} = 11.9 Hz, 2C), 128.79 (d, ¹J_{C-P} = 62.4 Hz, 1C).
- [26] Wang, T.; Zhang, W. H.; Yuan, S. F.; Guan, Z. J.; Wang, Q. M. An Alkynyl-Protected Au₄₀ Nanocluster Featuring Ph≡C-Au-P[^]P Motifs. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (73), 10367–10370.
- [27] Hashmi, A. S. K.; Molinari, L. Effective Transmetalation from Gold to Iron or Ruthenium. *Organometallics* **2011**, *30* (13), 3457–3460.

V. ANEXO I.1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA. REACTIVOS

(A) ANÁLISIS CUANTITATIVO. Los análisis cuantitativos elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en un microanalizador Perkin Elmer 2400.

(B) TÉCNICAS ESTRUCTURALES

Espectroscopia infrarroja. Los espectros de infrarrojo se han llevado a cabo en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum One que abarca un rango de 4000 a 250 cm^{-1} . La técnica utilizada ha sido el ATR, que consiste en depositar el sólido sobre la ventana de lectura del espectrofotómetro y prensarlo posteriormente.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han llevado a cabo en un espectrofotómetro Bruker AV 400, con las muestras disueltas en el disolvente deuterado conveniente. Como referencia externa se ha tomado $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (para ^1H y ^{13}C) y 85% H_3PO_4 (para ^{31}P). Como ayuda para la asignación de algunas señales se realizaron también experimentos bidimensionales HSQC (^1H - ^{13}C).

Espectroscopia de masas. Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Esquire3000 plus, empleando la técnica MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) con un detector (TOF) de tiempo de vuelo y como matriz ditranol o 1,1-Diciano-4-t butilphenil-3- metilbutadieno (DCTB). Puesto que el derivado comercial metiléter polietilenglicol utilizado es polidisperso, los iones de los compuestos sintetizados que contienen PEG presentan picos con una separación de 44 unidades, correspondientes a la unidad de repetición del PEG. En los espectros recogidos en el anexo, para cada compuesto, se indican las masas moleculares medias en número (M_n), en peso (M_w) y la polidispersidad para cada uno de los iones detectados que contienen PEG.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los estudios de TEM se llevaron a cabo en el Laboratorio de Microscopías Avanzadas. Se usó un microscopio electrónico FEI Tecnai T20 operando a 200kV. Las muestras se han preparado utilizando rejillas del modelo CF 400-CU Carbon Film, 400 Mesh Copper. Para la preparación se depositó una gota de la muestra con una concentración aproximada de 1 mg/mL, en la rejilla durante 30 segundos, retirando tras esto el exceso de agua. La tinción de muestras con el agente de contraste, acetato de uranilo, se realizó de forma controlada en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón.

Espectroscopía ultravioleta-visible (para estudio turbidimétrico). Se ha empleado un equipo ATI Unicam, UV4-200. Las muestras se midieron a una longitud de onda fija, en este caso 650 nm, que se preparan disolviendo 5mg del compuesto correspondiente en 1mL de THF o DMSO.

Dispersión dinámica de luz (DLS). Las medidas se llevaron a cabo en el equipo Malvern Instrument Nano ZS usando un láser He-Ne con una longitud de onda de 633 nm, con un ángulo de detector de 173°. Las muestras se prepararon diluyendo con agua MilliQ las disoluciones con agregados hasta llegar a una concentración de 250 µg/mL en cubetas de poliestireno.

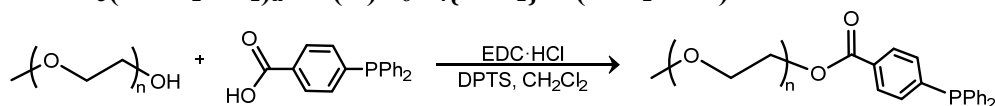
(C) REACTIVOS

Los siguientes reactivos ácido 4-(difenilfosfino)benzoico (Aldrich), 4-etinilbenzoato de sodio (Alfa Aesar), metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀, Aldrich), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida hidrocloreuro (EDC·HCl, Aldrich), [AuCl(SMe₂)] (TCI), AgNO₃ (Alfa Aesar) y PPh₃ (Aldrich) fueron utilizados sin modificaciones previas. Los compuestos *p*-toluensulfonato de *p*-(N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS), los dendrímeros de fosfazeno de partida G0(OH)₆, G1(OH)₁₂ y G2(OH)₂₄ y el complejo de oro [Au(C₆F₅)(tht)] que no son comerciales, se disponía de ellos en el laboratorio de investigación.

V. ANEXO I.2 SINTESIS DE LOS COMPUESTOS

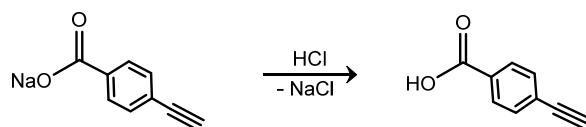
Síntesis de los ligandos derivados de PEG

Síntesis de $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{PPh}_2\}$ -4 (PPh₂PEG)



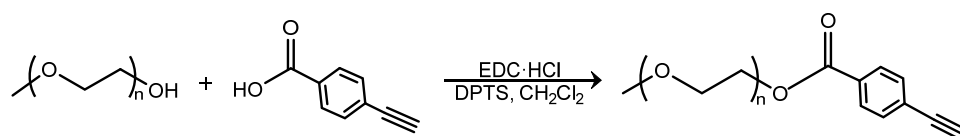
Una mezcla de metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀, 1 mmol, 550 mg), ácido 4-(difenilfosfino)benzoico (1.2 mmol, 368 mg, 1.2 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(*N,N'*-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.42 mmol, 124 mg, 0.42 mmol/mmol de OH) bajo atmósfera de Ar, en CH₂Cl₂ seco (10 mL), se enfría a 0°C en un baño de hielo y se añade una disolución de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreuro (EDC·HCl, 1.32 mmol, 253 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco (10 mL). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de Ar y a T ambiente durante aprox. 3 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el RMN de ¹H, se evapora el disolvente a sequedad y se lava con 3 x 15 mL de éter dietílico. La disolución de éter dietílico se lleva a sequedad obteniéndose un aceite incoloro del compuesto deseado que se deja secar a vacío durante 48 h a T ambiente. Rto: 789 mg (93%).

Síntesis de ácido 4-etinilbenzoico $\text{HO}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}$ -4 (AcH)



A una disolución de 4-etinilbenzoato de sodio (5.95 mmol, 1 g), en agua destilada (80 mL), se añade una disolución de HCl (35%) gota a gota hasta pH = 1. Aparece un precipitado amarillo que se filtra, se disuelve en éter dietílico y se lava con 2 x 40 ml de agua destilada para eliminar todo el NaCl. La disolución de éter dietílico se separa de la acuosa y se evapora el disolvente a sequedad quedando un sólido amarillo del compuesto deseado, AcH, que se seca en la estufa de vacío durante 48 horas a T ambiente. Rto: 882 mg (88 %).

Síntesis de $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}$ -4 (AcPEG)



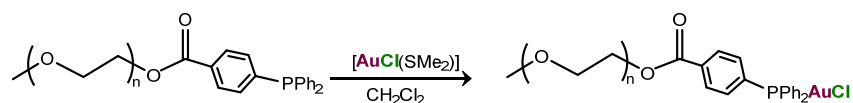
Una mezcla de metiléter polietilenglicol (PEG₅₅₀, 1 mmol, 550 mg), ácido 4-etinilbenzoico (1.2 mmol, 175 mg, 1.2 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(*N,N'*-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.42 mmol, 124 mg, 0.42 mmol/mmol de OH) bajo atmósfera de Ar, en CH₂Cl₂ seco (10 mL), se enfría a 0°C en un baño de hielo y se añade una disolución de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreuro (EDC·HCl, 1.32 mmol, 253 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera

Anexo I.2. Síntesis de los compuestos

de Ar y a T ambiente durante aprox. 3 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el RMN de ^1H , la disolución de CH_2Cl_2 se lava con 2 x 40 mL de agua destilada. Se separa la fase orgánica, de color amarillo claro con cierta turbidez, y se filtra. La disolución resultante se vuelve a lavar con 2 x 40 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 (para eliminar el exceso de ácido de partida), y por último con 1 x 40 mL de disolución saturada de NaCl . La disolución orgánica de color amarillo se evapora a sequedad obteniéndose un aceite amarillo que se deja secar a vacío durante 48 h a T ambiente. Rto: 558 mg (81%).

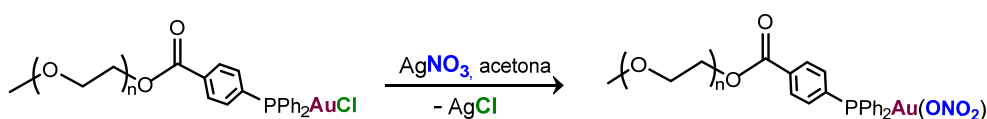
Síntesis de los nuevos complejos de Au

Síntesis de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$



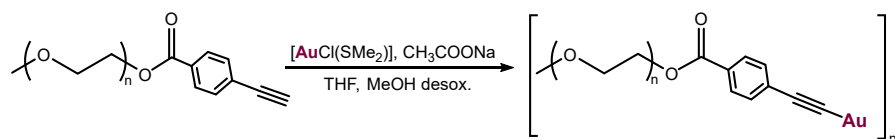
A una disolución de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (0.5 mmol, 147 mg) en CH_2Cl_2 (10 mL), se añade PPh_2PEG (0.5 mmol, 424 mg) y se deja agitando durante 30 minutos a T ambiente. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y se obtiene un aceite incoloro del compuesto deseado que se deja secar a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 509 mg (94 %).

Síntesis de $[\text{Au}(\text{ONO}_2)(\text{PPh}_2\text{PEG})]$



Una disolución de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ (0.38 mmol, 411 mg) en acetona seca (15 mL) se añade sobre otra disolución de AgNO_3 (0.4 mmol, 68 mg) también en acetona seca (15 mL). Inmediatamente aparece un precipitado blanco de AgCl y la mezcla se mantiene bajo agitación durante aprox. 35 min. Al cabo de ese tiempo se observa descomposición a oro metálico (color morado). Se filtra el sólido de AgCl sobre una placa con tierra de diatomeas y se lava con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La disolución resultante se lleva a sequedad quedando un aceite amarillo del compuesto deseado que se deja secar a vacío durante 5 h a T ambiente. Rto: 351 mg (83.4%).

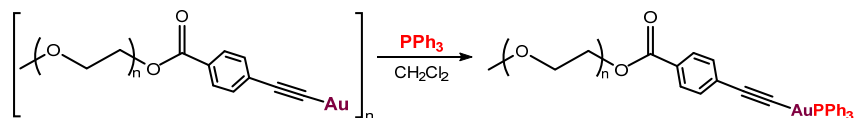
Síntesis de $[\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CAu}\}-4]-4$ ($[\text{Au}(\text{AcPEG})]$)



A una disolución de AcPEG (0.6 mmol, 413 mg), en THF seco (5 mL) y metanol desoxigenado (3 mL), se añade CH_3COONa (0.6 mmol, 49 mg) y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (0.6 mmol, 177 mg) bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agita durante 4 h. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a sequedad y se añaden 30 mL de CH_2Cl_2 para eliminar los sólidos iónicos, insolubles en este disolvente, que se filtran. La disolución amarilla clara resultante se lleva a

sequedad y se lava con hexano (3 x 5 mL), obteniéndose un aceite amarillo – marrón del compuesto deseado que se deja secar a vacío durante 5 h a T ambiente. Rto: 435 mg (83.3 %).

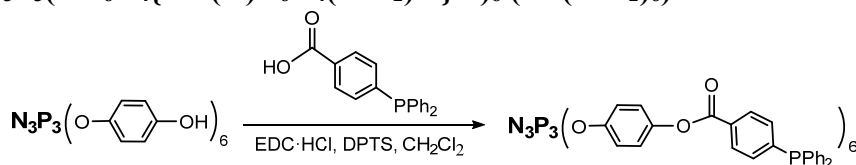
Síntesis de [Au(AcPEG)PPh₃]



A una disolución de [Au(AcPEG)] (0.1 mmol, 88 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se añade PPh₃ (0.1 mmol, 26 mg) y se deja agitando durante 30 minutos. Pasado este tiempo la disolución se evapora hasta aproximadamente 0.5 mL y por adición de hexano (15 mL) precipita el compuesto deseado, un aceite amarillo muy claro que se lava con hexano, el cual se elimina por decantación y se deja secar a vacío durante 24 horas a T ambiente. Rto: 96 mg (83.5 %).

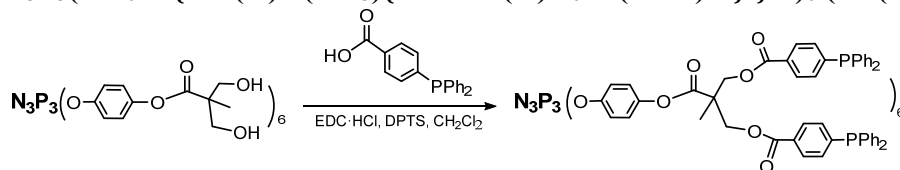
Síntesis de los nuevos fosfazenos de partida

Síntesis de N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}-4)₆ (G0(PPh₂)₆)



Una mezcla de N₃P₃(OC₆H₄{OH}-4)₆ (G0(OH)₆) (0.45 mmol, 355 mg), ácido 4-(difenilfosfino)benzoico (3.51 mmol, 1.075 g, 1.3 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(*N,N'*-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.59 mmol, 172 mg) bajo atmósfera de Ar, en CH₂Cl₂ seco (10 mL), se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añade una disolución de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreuro (EDC·HCl, 3.86 mmol, 740 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de Ar y a temperatura ambiente durante 4 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el RMN de ³¹P{¹H} y de ¹H, se evapora el disolvente hasta sequedad. La mezcla sólida se disuelve en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipita sobre 20 mL de etanol. El proceso de precipitación se repite 3 veces. El sólido obtenido se filtra y se lava con hexano (3 x 5 mL), obteniendo el compuesto deseado como un sólido blanco que se seca en la estufa de vacío durante 48 horas a T ambiente. Rto: 962 mg (84.8%).

Síntesis de N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}-4)₆ (G1(PPh₂)₁₂)

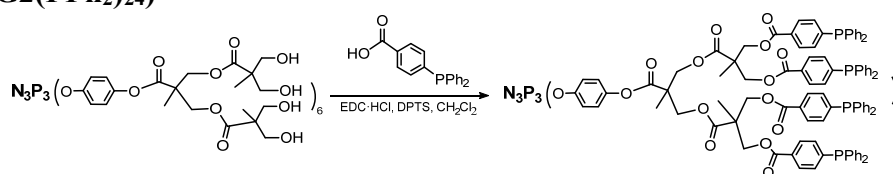


Una mezcla de G1(OH)₁₂ (0.09 mmol, 134 mg), ácido 4-(difenilfosfino)benzoico (2.8 mmol, 860 mg, 2.6 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(*N,N'*-dimetilamino)piridinio

Anexo I.2. Síntesis de los compuestos

(DPTS, 0.56 mmol, 165 mg) bajo atmósfera de Ar, en CH₂Cl₂ seco (10mL), se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocioruro (EDC·HCl, 3.1 mmol, 592 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de Ar y a temperatura ambiente durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el RMN de ³¹P{¹H} y de ¹H, se evapora el disolvente hasta sequedad. La mezcla sólida se disuelve en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipita sobre 20 mL de etanol. El proceso de precipitación se repite 6 veces. El sólido obtenido se filtra y se lava con hexano (3 x 5 mL), obteniéndose el compuesto deseado como un sólido blanco que se seca en la estufa de vacío durante 48 h a T ambiente. Rto: 262 mg (59%).

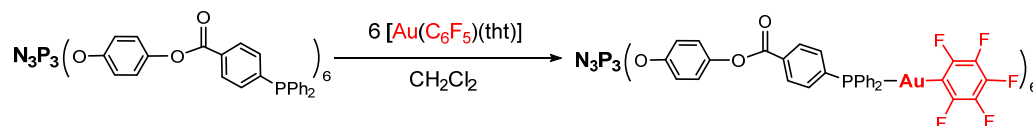
Síntesis de N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}}₂}-4)₆ (G2(PPh₂)₂₄)



Una mezcla de G2(OH)₁₂ (0.03 mmol, 86 mg), ácido 4-(difenilfosfino)-benzoico (1.9 mmol, 573 mg, 2.6 mmol/mmol de OH) y *p*-toluensulfonato de *p*-(N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.32 mmol, 94 mg) bajo atmósfera de Ar, en CH₂Cl₂ seco (10mL), se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocioruro (EDC·HCl, 2.1 mmol, 395 mg, 1.1 mmol/mmol de ácido) en CH₂Cl₂ seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de Ar y a T ambiente durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el RMN de ³¹P{¹H} y de ¹H, se evapora el disolvente hasta sequedad. La mezcla sólida se disuelve en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ y se precipita sobre 20 mL de etanol. El proceso de precipitación se repite 3 veces. El sólido obtenido se filtra y se lava con hexano (3 x 10 mL), obteniendo el compuesto deseado como un sólido blanco que se seca en la estufa de vacío durante 48 h a T ambiente. Rto: 36 mg (12.2%).

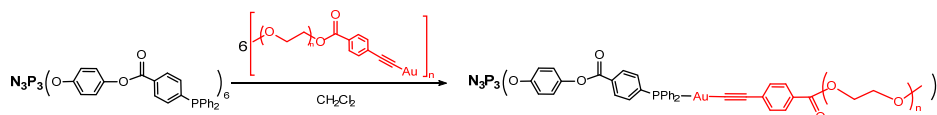
Síntesis de los nuevos metalofosfazenos

Síntesis de G0{PPh₂Au(C₆F₅)}₆



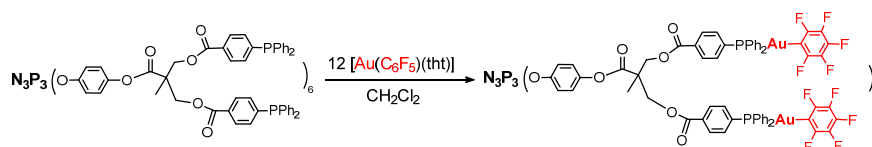
A una disolución de [Au(C₆F₅)(tht)] (0.24 mmol, 109 mg), en CH₂Cl₂ seco (5 mL), se añade G0(PPh₂)₆ (0.04 mmol, 101 mg) y se agita 1 h. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente hasta casi sequedad y se añade hexano (10 mL). Precipita un sólido blanco que se filtra, se lava con hexano y se deja secar a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 128 mg (67.9 %).

Síntesis de G0{PPh₂Au(AcPEG)}₆



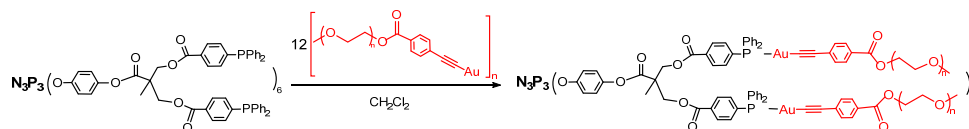
A una disolución de [Au(AcPEG)] (0.144 mmol, 127 mg, 20% de exceso), en CH₂Cl₂ seco (7 mL), se añade G0(PPh₂)₆ (0.02 mmol, 50 mg) y se agita durante 30 min. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente hasta sequedad obteniéndose un aceite marrón que se lava con etanol (3 x 5 mL) y se deja secar a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 143 mg (91.7 %).

Síntesis de G1{PPh₂Au(C₆F₅)}₁₂



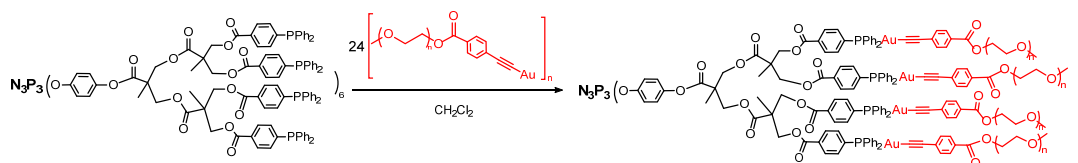
A una disolución de [Au(C₆F₅)(tth)] (0.24 mmol, 109 mg), en CH₂Cl₂ seco (5 mL), se añade G1(PPh₂)₁₂ (0.02 mmol, 99 mg) y se agita durante 1 h. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente hasta casi sequedad y se añade hexano (10 mL). Precipita un sólido blanco que se filtra, se lava con hexano y se seca a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 54 mg (30 %).

Síntesis de G1{PPh₂Au(AcPEG)}₁₂

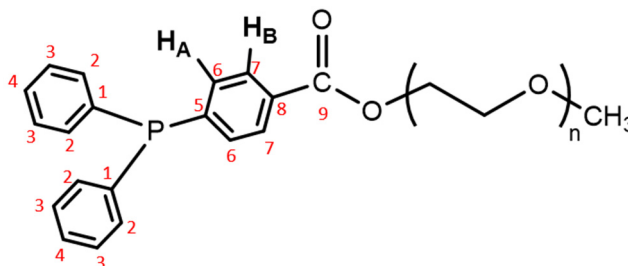


A una disolución de [Au(AcPEG)] (0.132 mmol, 115 mg, 10% de exceso), en CH₂Cl₂ seco (7 mL), se añade G1(PPh₂)₁₂ (0.01 mmol, 50 mg) y se agita durante 30 min. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente hasta sequedad obteniéndose un aceite marrón que se lava con etanol y se deja secar a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 137 mg (rto = 87.8%).

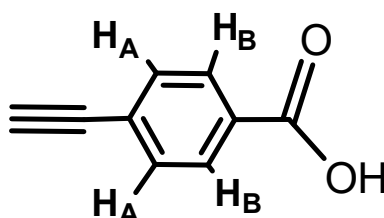
Síntesis de G2{PPh₂Au(AcPEG)}₂₄



A una disolución de [Au(AcPEG)] (0.06 mmol, 52 mg, 10% de exceso), en CH₂Cl₂ seco (7 mL), se añade G2(PPh₂)₂₄ (0.002 mmol, 22 mg) y se agita durante 30 min. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente hasta sequedad obteniéndose un aceite marrón que se lava con etanol y se deja secar a vacío durante 24 h a T ambiente. Rto: 67 mg (95.5%).

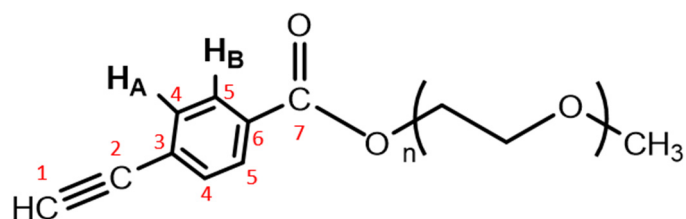
V. ANEXO II. DATOS DE CARACTERIZACIÓN**Ligandos derivados de PEG****CH₃(OCH₂CH₂)_nOC(O)C₆H₄{PPh₂}-4 (PPh₂PEG)**

Anal. Calcd (%) para C₄₄H₆₅O₁₄P (848.95): C 62.25, H 7.72; encontrado: C 61.50, H 8.08. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2867 (m, br) ν(C-H); 1718 (s) ν(CO); 1269 (s, br), 1145 (s, sh), 1098 (vs), 1084 (vs, sh) (PEG). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, ppm): δ -5.06 (s). **¹H RMN** (CDCl₃, ppm): δ 7.96 (dd, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-P} = 1.3 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.34 – 7.27 (m, 12H, 2H de C₆H₄ + 10H de PPh₂), 4.43 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.79 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.66 – 3.60 (m, 42H, OCH₂), 3.51 (“t”, ³J_{H-H} = 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 166.34 (s, 1C, C9, C(O)O), 144.16 (d, ¹J_{C-P} = 14.3 Hz, 1C, C5, PPh₂C₆H₄C(O)), 136.17 (d, ¹J_{C-P} = 10.6 Hz, 2C, C1, P(C₆H₅)₂), 133.96 (d, ²J_{C-P} = 20 Hz, 4C, C2, P(C₆H₅)₂), 133.15 (d, ²J_{C-P} = 18.7 Hz, 2C, C6, PPh₂C₆H₄C(O)), 130.02 (s, 1C, C8, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.42 (d, ³J_{C-P} = 6.4 Hz, 2C, C7, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.17 (s, 2C, C4, P(C₆H₅)₂), 128.71 (d, ³J_{C-P} = 7.3 Hz, 4C, C3, P(C₆H₅)₂), 71.96, 70.71, 70.76, 70.63, 70.60, 70.54, 69.22, 64.24 (s, 24C, OCH₂), 59.05 (s, 1C, OCH₃). **MS** (MALDI+, ditranol, linear) m/z (%): 289.01 (100) [C(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 305.02 (20) [OC(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 871.96 (5) [M+Na]⁺, 887.96 (5) [M+K]⁺.

Acido 4-etinilbenzoico HOC(O)C₆H₄{C≡CH}-4 (AcH)

IR (ATR, cm⁻¹): 3268 (s) ν(O-H); ν(C≡C) no detectada; 1678 (vs) ν(CO). **¹H RMN** (CDCl₃, ppm): δ 8.06 (“d”, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.59 (“d”, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄C≡CH), 3.26 (s, 1H, C≡CH). **¹H RMN** ((CD₃)₂CO, ppm): δ 11.52 (br, 1H, OH), 8.04 (“d”, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.63 (“d”, ³J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H, C₆H₄C≡CH), 3.90 (s, 1H, C≡CH).

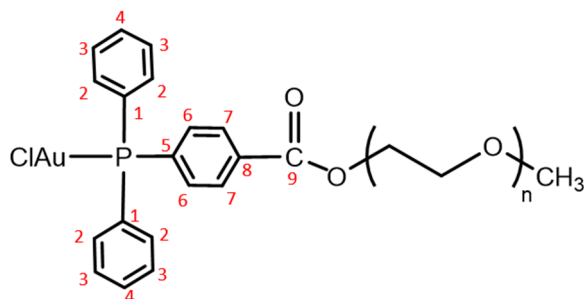
$\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}$ -4 (AcPEG)



Anal. Calcd (%) para $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_{14}$ (688.80): C 59.29, H 8.19; encontrado: C 58.41, H 8.59. **IR** (ATR, cm^{-1}): 2917 (m, sh), 2868 (m, br) $\nu(\text{C-H})$; 2105 (w) $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$; 1718 (s) $\nu(\text{CO})$; 1286 (m, sh), 1271 (s), 1095 (vs, br) (PEG). **^1H RMN** (CDCl_3 , ppm): δ 8.00 (“d”, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 7.53 (“d”, $^3J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.46 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.82 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.71 – 3.62 (m, 42H, OCH_2), 3.53 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN** (CDCl_3 , APT, ppm): δ 165.84 (s, 1C, C7, $\text{C}(\text{O})\text{O}$), 132.05 (s, 2C, C4, C_6H_4), 130.11 (s, 1C, C6, C_6H_4), 129.58 (s, 2C, C5, C_6H_4), 126.84 (s, 1C, C3, C_6H_4), 82.86 (s, 1C, C2, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.28 (s, 1C, C1, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 71.94, 70.70, 70.65, 70.61, 70.60, 70.57, 70.51, 69.16, 64.18 (s, 12C, OCH_2), 59.03 (s, 1C, OCH_3). **MS** (MALDI+, ditranol, linear) m/z (%): 711.36 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Nuevos complejos de Au

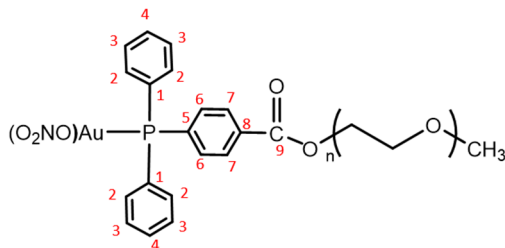
[AuCl(PPh₂PEG)]



Anal. Calcd (%) para $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{AuClO}_{14}\text{P}$ (1081.37): C 48.87, H 6.06; encontrado: C 48.17, H 6.25. **IR** (ATR, cm^{-1}): 2943 (m, sh), 2867 (m, br) $\nu(\text{C-H})$; 1721 (m) $\nu(\text{CO})$; 1271 (m), 1138 (m, sh), 1091 (vs, br) (PEG); 331 (m) $\nu(\text{Au-Cl})$. **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN** (CDCl_3 , ppm): δ 33.14 (s). **^1H RMN** (CDCl_3 , ppm): δ 8.11 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 2.1$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 7.60 – 7.46 (m, 12H, 2H de C_6H_4 + 10H de PPh_2), 4.48 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.81 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.69 – 3.61 (m, 42H, OCH_2), 3.53 (“t”, $^3J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, 2H, OCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN** (CDCl_3 , APT, ppm): δ 165.45 (s, 1C, C9, $\text{C}(\text{O})\text{O}$), 134.39 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 61.1$ Hz, 1C, C5, $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 134.33 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz, 4C, C2, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 134.05 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz, 2C, C6, $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 133.39 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz, 1C, C8, $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 132.44 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.6$ Hz, 2C, C4, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 130.22 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12$ Hz, 2C, C7, $\text{PPh}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$), 129.54 (d, $^3J_{\text{C-P}}$

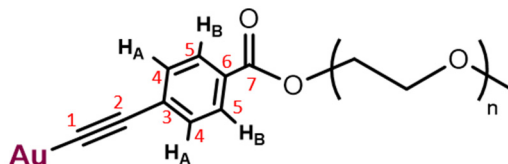
$\rho = 12$ Hz, 4C, C3, P(C₆H₅)₂, 128.03 (d, ¹J_{C-P} = 62.6 Hz, 2C, C1, P(C₆H₅)₂), 72.09, 70.77, 70.72, 70.70, 70.66, 70.61, 69.17, 64.79 (s, 24C, OCH₂), 59.13 (s, 1C, OCH₃). **MS** (MALDI⁺, DCTB, linear) m/z (%): 1045.80 (35) [M – Cl]⁺, 1103.82 (30) [M+Na]⁺.

[Au(ONO₂)(PPh₂PEG)]



Anal. Calcd (%) para C₄₄H₆₅AuNO₁₇P (1107.92): C 47.70, H 5.91, N 1.26; encontrado: C 46.40, H 6.55, N 1.44. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2946 (m, sh), 2868 (m, br) ν(C-H); 1721 (m) ν(CO); 1500 (m) ν(N=O); 1267(s) (ν(NO₂)_{sim} y PEG); 1141(s, sh), 1091 (vs) (PEG); 976 (m) ν(NO₂)_{asim}; 303 (m) ν(Au-O). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, ppm): δ 27.40 (s). **¹H RMN** (CDCl₃, ppm): δ 8.14 (dd, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-P} = 2.1 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.60 – 7.50 (m, 12H, 2H de C₆H₄ + 10H de PPh₂), 4.49 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.82 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.68 – 3.62 (m, 42H, OCH₂), 3.53 (“t”, ³J_{H-H} = 4.6 Hz, 2H, OCH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 165.33 (s, 1C, C9, C(O)O), 134.29 (d, ²J_{C-P} = 13.7 Hz, 4C, C2, P(C₆H₅)₂), 134.05 (d, ²J_{C-P} = 13.8 Hz, 2C, C6, PPh₂C₆H₄C(O)), 133.75 (d, ⁴J_{C-P} = 2.6 Hz, 1C, C8, PPh₂C₆H₄C(O)), 133.33 (d, ¹J_{C-P} = 63.7 Hz, 1C, C5, PPh₂C₆H₄C(O)), 132.83 (d, ⁴J_{C-P} = 2.7 Hz, 2C, C4, P(C₆H₅)₂), 130.38 (d, ³J_{C-P} = 12.3 Hz, 2C, C7, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.73 (d, ³J_{C-P} = 12.3 Hz, 4C, C3, P(C₆H₅)₂), 127.05 (d, ¹J_{C-P} = 66.5 Hz, 2C, C1, P(C₆H₅)₂), 72.02, 70.76, 70.71, 70.64, 70.59, 69.16, 64.85 (s, 24C, OCH₂), 59.14 (s, 1C, OCH₃). **MS** (MALDI⁺, DCTB, linear) m/z (%): 1045.67 (100) [M – ONO₂]⁺.

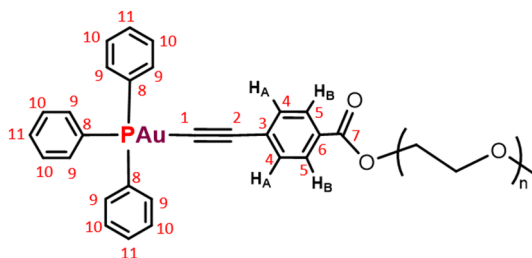
[CH₃(OCH₂CH₂)_nOC(O)C₆H₄{C≡CAu}-4] ([Au(AcPEG)])



Anal. Calcd (%) para C₃₄H₅₅AuO₁₄ (884.76): C 46.15, H 6.27; encontrado: C 45.50, H 6.56. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2908 (m, sh), 2871 (m, br) ν(C-H); 2114 (m) ν(C≡C); 1712 (m) ν(CO); 1270 (s), 1250 (m), 1091 (vs) (PEG). **¹H RMN** (CDCl₃, ppm): δ 7.93 (s, br, 2H, C₆H₄C(O)), 7.63 (s, br, 2H, C₆H₄C≡CAu), 4.44 (m, br, 2H, OCH₂), 3.80 (m, br, 2H, OCH₂), 3.64 (m, br, 42H, OCH₂), 3.53 (m, br, 2H, OCH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 166.11 (s, 1C, C7, C(O)O), 132.04 (s, 2C, C4, C(O)C₆H₄C≡C), 129.57 (s, 2C, C5, C(O)C₆H₄C≡C), 72.56, 71.95, 70.54, 70.36, 69.18, 64.20, 61.55 (s, 24C, OCH₂), 59.08 (s, 1C, OCH₃), C1, C2, C3 y C6

no detectados. **MS** (MALDI+, DCTB, linear) m/z (%): 627.34 (100) [PEG-OC(O) + K]⁺, 3562.03 (2) [{Au(AcPEG)}₄ + Na]⁺.

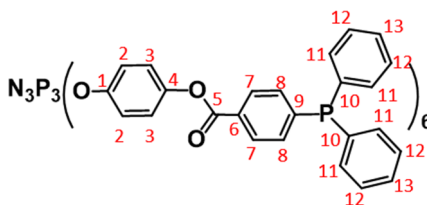
[Au(AcPEG)PPh₃]



Anal. Calcd (%) para C₅₂H₇₀AuO₁₄P (1147.04): C 54.45, H 6.15; encontrado: C 52.08, H 6.16. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2940 (w, sh), 2869 (m, br) ν (C-H); 2117 (w, sh), 2100 (w) ν (C≡C); 1712 (s) ν (CO); 1269 (s), 1248 (s, sh), 1095 (vs, br) (PEG); 730 (s), 694 (vs), 536 (vs), 508 (s) (PPh₃). ³¹P{¹H} **RMN** (CDCl₃, ppm): δ 42.21 (s). ¹H **RMN** (CDCl₃, ppm): δ 7.93 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.57 – 7.43 (m, 17H, 2H C₆H₄ + 15H PPh₃), 4.44 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.80 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.69 – 3.63 (m, 42H, OCH₂), 3.53 (“t”, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, 2H, OCH₂), 3.36 (s, 3H, OCH₃). ¹³C{¹H} **RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 166.47 (s, 1C, C7, C(O)O), 134.42 (d, ²J_{C-P} = 13.8 Hz, 6C, C9, P(C₆H₅)₂), 132.29 (s, 2C, C4, C₆H₄C(O)), 131.77 (d, ⁴J_{C-P} = 2.3 Hz, 3C, C11, P(C₆H₅)₂), 130.01 (d, ⁴J_{C-P} = 5.5 Hz, 1C, C3, C₆H₄C(O)), 129.50 (s, 2C, C5, C₆H₄C(O)), 129.38 (s, 1C, C6, C₆H₄C(O)), 129.32 (d, ³J_{C-P} = 11.4 Hz, 6C, C10, P(C₆H₅)₂), 72.04, 70.80, 70.74, 70.72, 70.65, 70.61, 69.35, 64.18 (s, 24C, OCH₂), 59.15 (s, 1C, OCH₃), C1, C2 y C8 no detectados. **MS** (MALDI+, DCTB, linear) m/z (%): 721.11 (30) [Au(PPh₃)₂]⁺, 1170.11 (100) [M+Na]⁺.

Nuevos fosfazenos de partida

N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}-4)₆ (G0(PPh₂)₆)

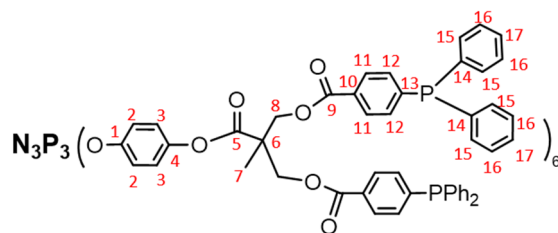


Anal. Calcd (%) para C₁₅₀H₁₀₈N₃O₁₈P₉ (2519.24): C 71.51, H 4.32, N 1.67; encontrado: C 70.92, H 4.56, N 1.86. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1732 (s) ν (CO); 1207 (m), 1167 (vs, sh), 1155 (vs) ν (PN); 951 (s) δ (POC); 740 (s), 691 (vs), 501 (s, br), 481 (m, sh) (PPh₂). ³¹P{¹H} **RMN** (CDCl₃, ppm): δ 9.36 (s, 3P, N₃P₃), - 4.82 (s, 6P, PPh₂). ¹H **RMN** (CDCl₃, ppm): δ 8.02 (dd, ³J_{H-H} = 9.3 Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.37 – 7.28 (m, 12H, 2H C₆H₄PPh₂ + 10H PPh₂), 7.12 y 7.04 (sistema AA’BB’, ³J_{H-H} = 9.0 Hz, 4H, OC₆H₄O). ¹³C{¹H} **RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 164.81 (s, 1C,

Anexo II. Datos de caracterización

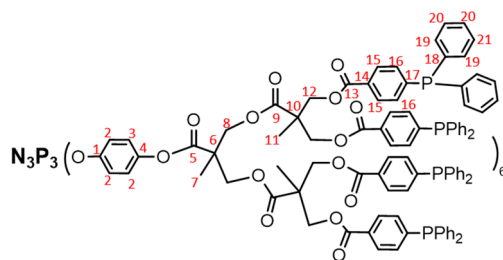
C5, C(O)O), 147.99 (s, 1C, C4, OC₆H₄O), 147.93 (br, 1C, C1, OC₆H₄O), 145.32 (d, ¹J_{C-P} = 15.2 Hz, 1C, C9, PPh₂C₆H₄C(O)), 136.19 (d, ¹J_{C-P} = 10.9 Hz, 2C, C10, P(C₆H₅)₂), 134.14 (d, ²J_{C-P} = 20.1 Hz, 4C, C11, P(C₆H₅)₂), 133.32 (d, ²J_{C-P} = 18.6 Hz, 2C, C8, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.92 (d, ³J_{C-P} = 6.4 Hz, 2C, C7, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.36 (s, 2C, C13, P(C₆H₅)₂), 129.30 (s, 1C, C6, PPh₂C₆H₄C(O)), 128.88 (d, ³J_{C-P} = 7.4 Hz, 4C, C12, P(C₆H₅)₂), 122.86 (s, 2C, C3, OC₆H₄O), 122.05 (s, 2C, C2, OC₆H₄O). **MS** (MALDI+, ditranol, linear) m/z (%): 288.99 (100) [C(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 305.01 (10) [OC(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 2519.62 (<1) [M]⁺.

N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}2}-4)₆ (G1(PPh₂)₁₂)



Anal. Calcd (%) para C₂₉₄H₂₃₄N₃O₄₂P₁₅ (4945.61) C 71.4, H 4.77, N 0.85; encontrado: C 71.08, H 4.85, N 0.71. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1753 (m), 1719 (s) ν(CO); 1205 (m), 1162 (vs, br) ν(PN); 952 (s) δ(POC); 742 (s), 693 (vs), 502 (s, br), 480 (m, sh) (PPh₂). **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, ppm): δ 8.88 (s, 3P, N₃P₃), -4.84 (s, 12P, PPh₂). **¹H RMN** (CDCl₃, ppm): δ 7.90 (d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, 4H, PPh₂C₆H₄C(O)), 7.33 – 7.28 (m, 24H, 4H PPh₂C₆H₄C(O) + 20H PPh₂), 6.88 y 6.81 (sistema AA'BB', ³J_{H-H} = 8.9 Hz, 4H, OC₆H₄O), 4.71 y 4.65 (sistema AB, ²J_{H-H} = 11.3 Hz, 4H, OCH₂), 1.53 (s, 3H, CH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, APT, ppm): δ 171.28 (s, 1C, C5, C(O)O), 165.76 (s, 2C, C9, C(O)O), 148.05 (s, br, 1C, C1, OC₆H₄O), 147.40 (s, 1C, C4, OC₆H₄O), 144.91 (d, ¹J_{C-P} = 14.9 Hz, 2C, C13, C₆H₄C(O)), 136.07 (d, ¹J_{C-P} = 10.4 Hz, 4C, C14, P(C₆H₅)₂), 134.10 (d, ²J_{C-P} = 20 Hz, 8C, C15, P(C₆H₅)₂), 133.35 (d, ²J_{C-P} = 18.6 Hz, 4C, C12, C₆H₄C(O)), 129.42 (d, ³J_{C-P} = 6.3 Hz, 4C, C11, C₆H₄C(O)), 129.34 (s, 4C, C17, P(C₆H₅)₂), 128.84 (d, ³J_{C-P} = 7.3 Hz, 8C, C16, P(C₆H₅)₂), 122.50 (s, 2C, C3, OC₆H₄O), 121.98 (s, 2C, C2, OC₆H₄O), 65.82 (s, 2C, C8, CH₂), 47.20 (s, 1C, C6, C-CH₃), 18.10 (s, 1C, C7, CH₃), C10 no detectado. **MS** (MALDI+, DCTB, linear) m/z (%): 4968.7 (75) [M+Na]⁺.

N₃P₃(OC₆H₄{OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C(CH₃){CH₂OC(O)C₆H₄(PPh₂)-4}2}2}-4)₆ (G2(PPh₂)₂₄)

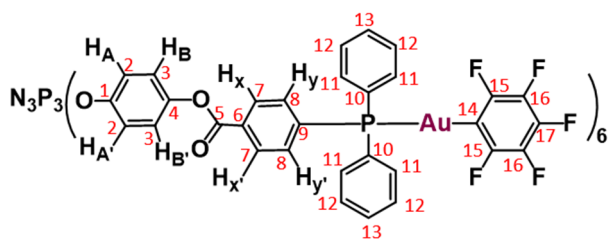


Anexo II. Datos de caracterización

Anal. Calcd (%) para $C_{582}H_{486}N_3O_{90}P_{27}$ (9798.34): C 71.34, H 5.00, N 0.43; encontrado: C 70.92, H 5.15, N 0.40. **IR (ATR, cm^{-1}):** 1747 (m), 1720 (s) ν (CO); 1181 (m), 1158 (m) ν (PN); 956 (m) δ (POC); 742 (s), 693 (vs), 501 (s, br), 489 (m, sh) (PPh₂). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN (CDCl₃, ppm):** δ 8.11 (s, 3P, N_3P_3), - 4.95 (s, 24P, PPh₂). **1H RMN (CDCl₃, ppm):** δ 7.87 (d, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, 8H, PPh₂C₆H₄C(O)), 7.33 – 7.28 (m, 48H, 8H PPh₂C₆H₄C(O) + 40H PPh₂), 6.97 y 6.93 (sistema AA'BB', $^3J_{H-H} = 9.3$ Hz, 4H, OC₆H₄O), 4.55 y 4.47 (sistema AB, $^2J_{H-H} = 11.2$ Hz, 8H, OCH₂), 4.47 y 4.39 (sistema AB, $^2J_{H-H} = 11.3$ Hz, 4H, OCH₂) 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 6H, CH₃). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN (CDCl₃, APT, ppm):** 171.94 (s, 2C, C₉, C(O)O), 170.74 (s, 1C, C₅, C(O)O), 165.63 (s, 4C, C₁₃, C(O)O), 148.29 (br, 1C, C₁, OC₆H₄O), 147.16 (s, 1C, C₄, OC₆H₄O), 144.75 (d, $^1J_{C-P} = 14.6$ Hz, 4C, C₁₇, PPh₂C₆H₄C(O)), 136.15 (d, $^1J_{C-P} = 10.6$ Hz, 8C, C₁₈, P(C₆H₅)₂), 134.07 (d, $^2J_{C-P} = 20$ Hz, 16C, C₁₉, P(C₆H₅)₂), 133.30 (d, $^2J_{C-P} = 18.6$ Hz, 8C, C₁₆, C₆H₄C(O)), 129.42 (d, $^3J_{C-P} = 6.2$ Hz, 8C, C₁₅, C₆H₄C(O)), 129.27 (s, 8C, C₂₁, P(C₆H₅)₂), 128.80 (d, $^3J_{C-P} = 7.3$ Hz, 16C, C₂₀, P(C₆H₅)₂), 122.38 (s, 2C, C₃, OC₆H₄O), 121.92 (s, 2C, C₂, OC₆H₄O), 65.66 (s, 4C, C₁₂, CH₂), 65.27 (s, 2C, C₈, CH₂), 46.96 (s, 1C, C₆, C-CH₃), 46.90 (s, 2C, C₁₀, C-CH₃), 18.05 (s, 2C, C₁₁, CH₃), 17.87 (s, 1C, C₇, CH₃). **MS (MALDI+, ditranol, reflector) m/z (%):** 9821.97 (100) [M+Na]⁺.

Nuevos metalofosfazenos

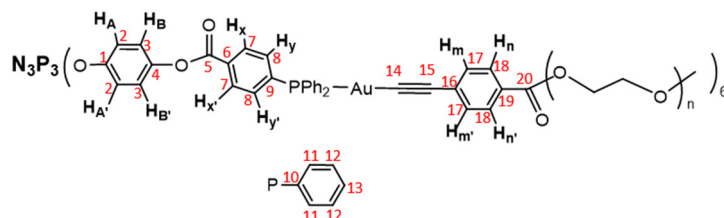
G0{PPh₂Au(C₆F₅)}₆



Anal. Calcd (%) para $C_{186}H_{108}Au_6F_{30}N_3O_{18}P_9$ (4703.37): C 47.50, H 2.31, N 0.89; encontrado: C 47.67, H 2.60, N 0.86. **IR (ATR, cm^{-1}):** 1739 (m) ν (CO); 1499 (s), 1454 (s), 1437 (s) ν (CC); 1170 (vs), 1159 (vs) ν (PN); 1061 (s), 951 (vs), 791 (m) ν (C₆F₅); 743 (m), 690 (vs), 522 (s, br), 503 (m, sh) (PPh₂). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN (CDCl₃, ppm):** δ 42.31 (s, 6P, PPh₂), 9.16 (s, 3P, N_3P_3). **1H RMN (CDCl₃, ppm):** δ 8.21 (dd, $^3J_{H-H} = 9.9$ Hz, 2H, C₆H₄C(O)), 7.67 – 7.48 (m, 12H, 2H C₆H₄PPh₂ + 10H PPh₂), 7.14 y 7.07 (sistema AA'BB', $^3J_{H-H} = 9.0$ Hz, 4H, OC₆H₄O). **^{19}F RMN (CDCl₃, ppm):** δ -115.86 (m, $N = 36.8$ Hz, 2F, *o*-F), -157.84 (t, $^3J_{Fp-Fm} = 20.1$ Hz, 1F, *p*-F), -162.00 (m, $^3J_{Fm-Fp} = 20.1$ Hz, 2F, *m*-F). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN (CDCl₃, APT, ppm):** δ 164.08 (s, 1C, C₅, C(O)O), 148.25 (br, 1C, C₁, OC₆H₄O), 147.82 (s, 1C, C₄, OC₆H₄O), 136.77 (d, $^1J_{C-P} = 51.3$ Hz, 1C, C₉), 134.53 (d, $^2J_{C-P} = 14$ Hz, 4C, C₁₁, P(C₆H₅)₂), 134.32 (d, $^2J_{C-P} = 13.8$ Hz, 2C, C₈, PPh₂C₆H₄C(O)), 132.27 (s, 2C, C₁₃, P(C₆H₅)₂), 132.22 (s, 1C, C₆, PPh₂C₆H₄C(O)), 130.66 (d,

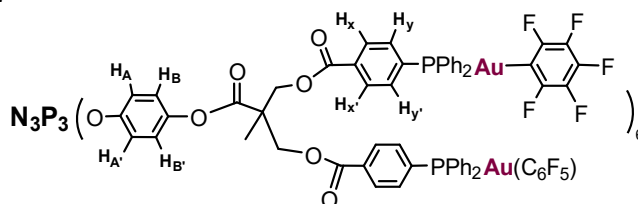
$^3J_{C-P} = 11.2$ Hz, 2C, C7, $PPh_2C_6H_4C(O)$), 129.66 (d, $^3J_{C-P} = 11.4$ Hz, 4C, C12, $P(C_6H_5)_2$), 128.94 (d, $^1J_{C-P} = 55$ Hz, 2C, C10), 122.76 (s, 2C, C3, OC_6H_4O), 122.21 (s, 2C, C2, OC_6H_4O), C_6F_5 no detectado. **MS** (MALDI+, ditranol, reflector) m/z (%): 3803.49 (30) $[M - Au_3(C_6F_5)_2]^+$, 4165.98 (100) $[M - Au_2(C_6F_5)]^+$, 4703.10 (20) $[M]^+$.

G0{PPh₂Au(AcPEG)}₆



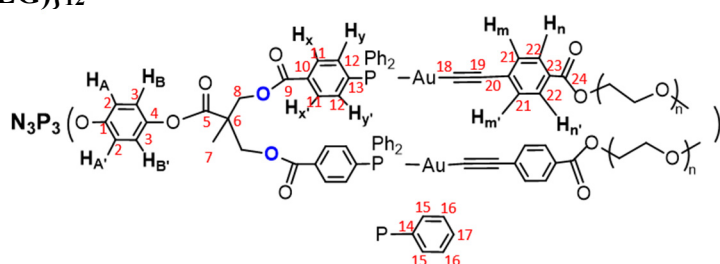
Anal. Calcd (%) para $C_{354}H_{438}Au_6N_3O_{102}P_9$ (7827.79): C 54.32, H 5.64, N 0.54; encontrado: C 51.87, H 6.15, N 0.53. **IR** (ATR, cm^{-1}): 2946 (m,sh), 2868 (m, br) $\nu(C-H)$; 2115 (w), 2100 (w) $\nu(C\equiv C)$; 1738 (m), 1712 (m) $\nu(CO)$; 1211 (m), 1170 (s), 1156 (s) $\nu(PN)$; 1266 (s), 1094 (vs), 1069 (vs) (PEG); 951 (s) $\delta(POC)$; 694 (s), 550 (m), 523 (s, br), 506 (m, sh) (PPh_2) . **$^{31}P\{^1H\}$ RMN** (CD_2Cl_2 , ppm): δ 41.92 (s, 6P, PPh_2), 9.32 (s, 3P, N_3P_3). **1H RMN** (CD_2Cl_2 , ppm): δ 8.18 (d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, 2H, $C(O)C_6H_4PPh_2$), 7.90 (d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, 2H, $C\equiv CC_6H_4C(O)$), 7.65 – 7.40 (m, 14H, 2H de $C(O)C_6H_4PPh_2$ + 2H de $C\equiv CC_6H_4C(O)$ + 10H de PPh_2), 7.18 y 7.09 (sistema AA'BB', $^3J_{H-H} = 9.0$ Hz, 4H, OC_6H_4O), 4.43 (“t”, $^3J_{H-H} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.80 (“t”, $^3J_{H-H} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.63 – 3.58 (m, 42H, OCH_2), 3.50 (“t”, $^3J_{H-H} = 4.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.33 (s, 3H, OCH_3). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (CD_2Cl_2 , APT, ppm): δ 166.58 (s, 1C, C20, $C(O)O$), 164.56 (s, 1C, C5, $C(O)O$), 148.60 (br, 1C, C1, OC_6H_4O), 148.39 (s, 1C, C4, OC_6H_4O), 137.14 (d, $^1J_{C-P} = 51.9$ Hz, 1C, C9, $PPh_2C_6H_4C(O)$), 135.01 (d, $^2J_{C-P} = 14$ Hz, 4C, C11, $P(C_6H_5)_2$), 134.81 (d, $^2J_{C-P} = 14.1$ Hz, 2C, C8, $PPh_2C_6H_4C(O)$), 132.64 (s, 2C, C17, $C\equiv CC_6H_4C(O)$), 132.43 (s, 2C, C13, $P(C_6H_5)_2$), 130.87 (d, $^3J_{C-P} = 11.2$ Hz, 2C, C7, $PPh_2C_6H_4C(O)$), 130.86 (s, 1C, C16, $C\equiv CC_6H_4C(O)$), 130.00 (d, $^3J_{C-P} = 11.4$ Hz, 4C, C12, $P(C_6H_5)_2$), 129.85 (s, 2C, C18, $C\equiv CC_6H_4C(O)$), 129.64 (s, 1C, C19, $C\equiv CC_6H_4C(O)$), 128.83 (d, $^1J_{C-P} = 54$ Hz, 2C, C10, $P(C_6H_5)_2$), 123.32 (s, 2C, C3, OC_6H_4O), 122.50 (s, 2C, C2, OC_6H_4O), 73.17, 72.45, 71.22, 71.04, 70.92, 70.80, 69.71, 64.72, 62.11 (s, 24C, OCH_2), 59.18 (s, 1C, OCH_3), C6, C14 y C15 no detectados. **MS** (MALDI+, ditranol, reflector) m/z (%): 2714.04 (100) $[G0(PPh_2) + Au]^+$.

G1{PPh₂Au(C₆F₅)}₁₂



Anal. Calcd (%) para $C_{366}H_{234}Au_{12}F_{60}N_3O_{42}P_{15}$ (9313.88): C 47.20, H 2.53, N 0.45; encontrado: C 46.80, H 2.60, N 0.42. **IR (ATR, cm^{-1}):** 1757 (w, sh), 1727 (m) $\nu(CO)$; 1498 (s), 1453 (s), 1436 (s) $\nu(CC)$; 1165 (m) $\nu(PN)$; 1056 (m), 952 (vs), 791 (m) $\nu(C_6F_5)$; 743 (m), 691 (s), 521 (m), 507 (m, sh) (PPh₂). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN (CDCl₃, ppm):** δ 42.36 (s, 12P, PPh₂), 8.93 (s, 3P, N₃P₃). **1H RMN (CDCl₃, ppm):** δ 7.97 (s, br, 4H, PPh₂C₆H₄C(O)), 7.64 – 7.42 (m, 24H, 4H PPh₂C₆H₄C(O) + 20H PPh₂), 6.86 y 6.77 (sistema AA'BB', $^3J_{H-H} = 7.5$ Hz, 4H, OC₆H₄O), 4.70 y 4.64 (sistema AB, $^2J_{H-H} = 10.8$ Hz, 4H, OCH₂), 1.53 (s, 3H, CH₃). **^{19}F RMN (CDCl₃, ppm):** δ -115.82 (m, $N = 38.7$ Hz, 2F, *o*-F), -157.87 (t, $^3J_{Fp-Fm} = 20.1$ Hz, 1F, *p*-F), -161.97 (m, $^3J_{Fm-Fp} = 20.1$ Hz, 2F, *m*-F).

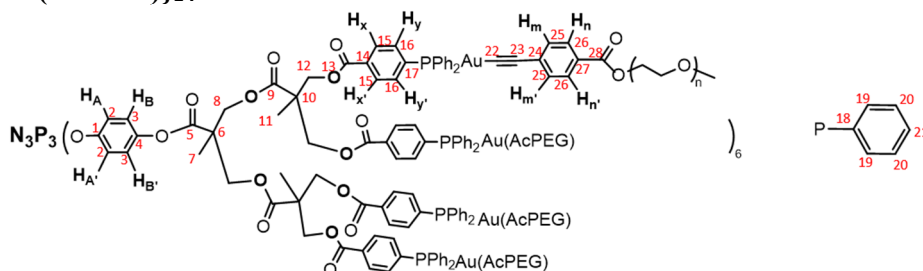
G1{PPh₂Au(AcPEG)}₁₂



Anal. Calcd (%) para $C_{702}H_{894}Au_{12}N_3O_{210}P_{15}$ (15562.71): C 54.18, H 5.79, N 0.27; encontrado: C 55.40, H 6.50, N 0.35. **IR (ATR, cm^{-1}):** 2866 (m, br) $\nu(C-H)$; 2116 (w) $\nu(C\equiv C)$; 1754 (w), 1714 (m) $\nu(CO)$; 1171 (m) $\nu(PN)$; 1267 (s), 1088 (vs) (PEG); 950 (m) $\delta(POC)$; 694 (s), 522 (m, br) (PPh₂). **$^{31}P\{^1H\}$ RMN (CD₂Cl₂, ppm):** δ 41.99 (s, br, 12P, PPh₂), 9.12 (s, 3P, N₃P₃). **1H RMN (CD₂Cl₂, ppm):** δ 8.00 (s, br, 4H, C₆H₄C \equiv C), 7.88 (d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, 4H, C₆H₄C(O)), 7.58 – 7.39 (m, 28H, 4H de C₆H₄C(O) + 4H de C₆H₄C \equiv C + 20H de PPh₂), 6.92 y 6.82 (sistema AA'BB', $^3J_{H-H} = 8.2$ Hz, 4H, OC₆H₄O), 4.75 – 4.64 (sistema AB, br, 4H, CH₂), 4.41 (“t”, $^3J_{H-H} = 4.8$ Hz, 4H, OCH₂), 3.78 (“t”, $^3J_{H-H} = 4.8$ Hz, 4H, OCH₂), 3.68 – 3.58 (m, 84H, OCH₂), 3.49 (m, br, 4H, OCH₂), 3.34 (s, 6H, OCH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN (CD₂Cl₂, APT, ppm):** δ 171.75 (s, 1C, C5, C(O)O), 166.55 (s, 2C, C24, C(O)O), 165.39 (s, 2C, C9, C(O)O), 148.41 (s, br, 1C, C1, OC₆H₄O), 147.96 (s, 1C, C4, OC₆H₄O), 134.91 (d, $^2J_{C-P} = 14$ Hz, 12C, C12 y C15, 8C de P(C₆H₅)₂ + 4C de PPh₂C₆H₄C(O)), 132.56 (s, 4C, C21, C \equiv CC₆H₄C(O)), 132.43 (s, 4C, C17, P(C₆H₅)₂), 130.79 (s, 2C, C20, C \equiv CC₆H₄C(O)), 130.40 (d, $^3J_{C-P} = 10.4$ Hz, 4C, C11, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.94 (d, $^3J_{C-P} = 11.2$ Hz, 8C, C16, P(C₆H₅)₂), 129.84 (s, 4C, C22, C \equiv CC₆H₄C(O)), 129.66 (s, 2C, C23, C \equiv CC₆H₄C(O)), 129.38 (d, $^1J_{C-P} = 55.3$ Hz, 4C, C14, P(C₆H₅)₂), 128.56 (s, 2C, C10, PPh₂C₆H₄C(O)), 123.08 (s, 2C, C3, OC₆H₄O), 122.46 (s, 2C, C2, OC₆H₄O), 73.79, 73.09, 72.47, 71.48, 71.21, 71.12, 71.07, 70.94, 70.83, 69.69, 64.71, 62.16 (s, 48C, OCH₂, PEG), 65.01 (s, 2C, C8, OCH₂), 59.18 (s, 2C, OCH₃), 47.67 (s, 1C, C6, C-CH₃),

18.45 (s, 1C, C7, CH₃), C13, C18 y C19 no detectados. **MS** (MALDI⁺, ditranol, reflector) m/z (%): 5142.6 (100) [G1(PPh₂) + Au]⁺.

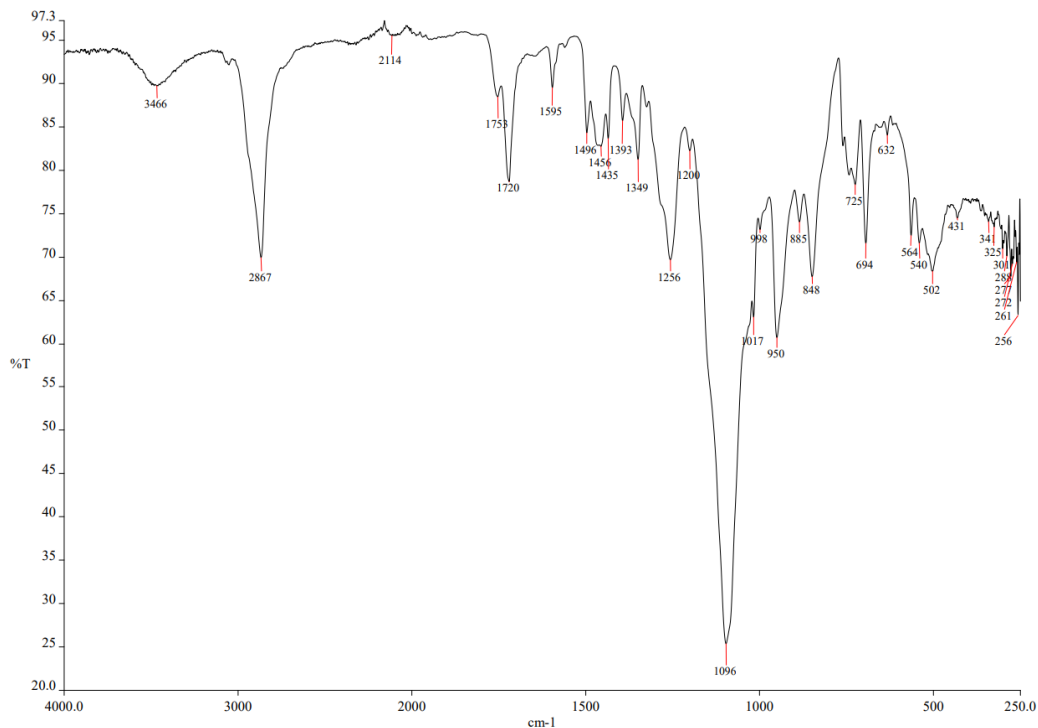
G2{PPh₂Au(AcPEG)}₂₄



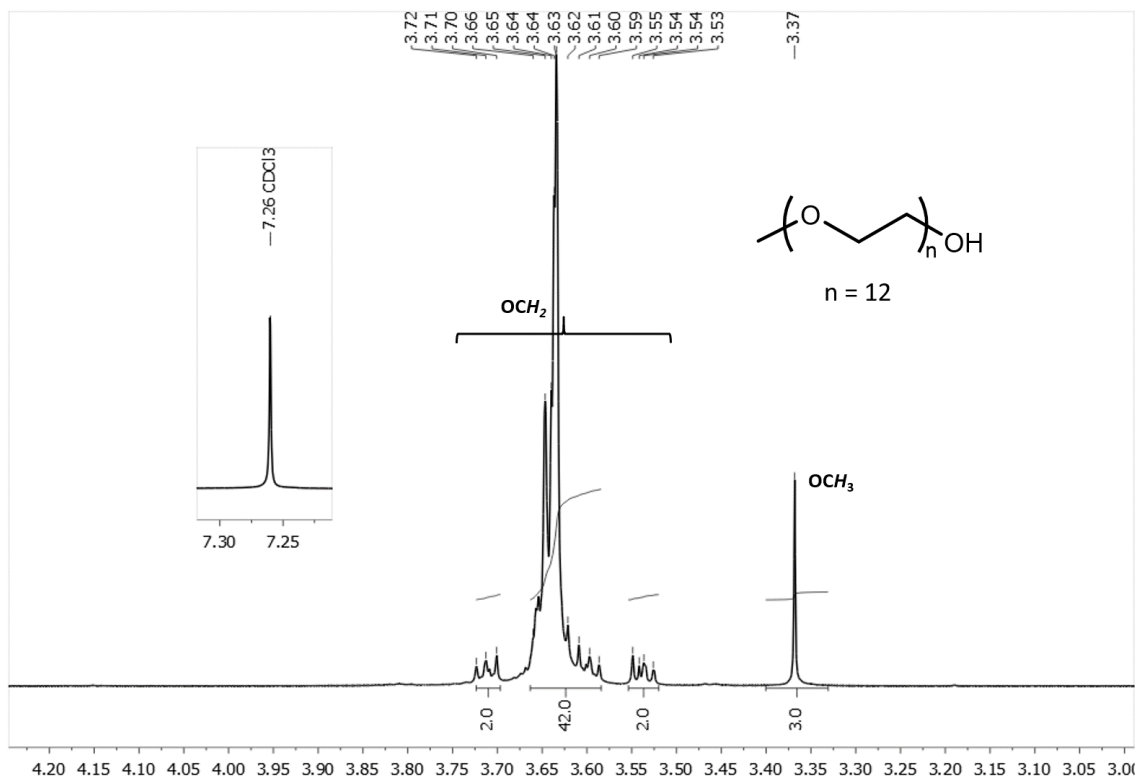
Anal. Calcd (%) para C₁₃₉₈H₁₈₀₆Au₂₄N₃O₄₂₆P₂₇ (31032.55): C 54.11, H 5.87, N 0.14; encontrado: C 51.64, H 6.13, N 0.10. **IR** (ATR, cm⁻¹): 2866 (m, br) ν(C-H); 2117 (w), 2100 (w) ν(C≡C); 1713 (m) ν(CO); 1172 (m) ν(PN); 1268 (s), 1089 (vs) (PEG); 950 (m) δ(POC); 695 (s), 522 (m, br), 509 (m, sh) (PPh₂). **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, ppm): δ 41.93 (s, 24P, PPh₂), 8.22 (s, 3P, N₃P₃). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, ppm): δ 7.92 (d, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 8H, PPh₂C₆H₄C(O)), 7.86 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 8H, C≡CC₆H₄C(O)), 7.49 – 7.35 (m, 56H, 8H PPh₂C₆H₄C(O) + 8H de C≡CC₆H₄C(O) + 40H PPh₂), 6.97 (s, br, 4H, OC₆H₄O), 4.53 y 4.45 (m, br, 12H, OCH₂), 4.40 (m, br, 8H, OCH₂, PEG), 3.77 (m, br, 8H, OCH₂, PEG), 3.68 – 3.57 (m, 168H, OCH₂, PEG), 3.49 (m, br, 8H, OCH₂, PEG), 3.32 (s, 12H, OCH₃, PEG), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 6H, CH₃). **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, APT, ppm): δ 172.33 (s, 2C, C9, C(O)O), 171.42 (s, 1C, C5, C(O)O), 166.56 (s, 4C, C28, C(O)O), 165.26 (s, 4C, C13, C(O)O), 136.60 (d, ¹J_{C-P} = 51.4 Hz, 4C, C17, PPh₂C₆H₄C(O)), 134.92 (d, ²J_{C-P} = 13.9 Hz, 16C, C19, P(C₆H₅)₂), 134.73 (d, ²J_{C-P} = 13 Hz, 8C, C16, PPh₂C₆H₄C(O)), 132.58 (s, 8C, C25, C≡CC₆H₄C(O)), 132.40 (s, 8C, C21, P(C₆H₅)₂), 130.83 (s, 4C, C24, C≡CC₆H₄C(O)), 130.43 (d, ³J_{C-P} = 11 Hz, 8C, C15, PPh₂C₆H₄C(O)), 129.95 (d, ³J_{C-P} = 11.5 Hz, 16C, C20, P(C₆H₅)₂), 129.84 (s, 8C, C26, C≡CC₆H₄C(O)), 129.32 (d, ¹J_{C-P} = 55.8 Hz, 8C, C18, P(C₆H₅)₂), 128.50 (s, 4C, C14, PPh₂C₆H₄C(O)), 123.05 (s, 2C, C3, OC₆H₄O), 122.27 (s, 2C, C2, OC₆H₄O), 73.08, 72.45, 71.19, 71.09, 71.04, 70.96, 70.92, 70.74, 70.60, 70.55, 69.79, 69.68, 62.09 (s, 96C, OCH₂, PEG), 64.69 (s, 4C, C12, OCH₂), 64.48 (s, 2C, C8, OCH₂), 59.18 (s, 4C, OCH₃), 47.42 (s, 1C, C6, C-CH₃), 47.32 (s, 2C, C10, C-CH₃), 18.45 (s, 2C, C11, CH₃), 18.30 (s, 1C, C7, CH₃), C1, C4, C22, C23 y C27 no detectados. **MS** (MALDI⁺, ditranol, reflector) m/z (%): 3440.78 (100) [G2(PPh₂)₂₄ – 22 C(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 6908.04 (50) [G2(PPh₂)₂₄ – 10 C(O)C₆H₄PPh₂]⁺, 26609.35 (25) [M – 5 Au(AcPEG)]⁺.

V. ANEXO III. Espectros de los compuestos

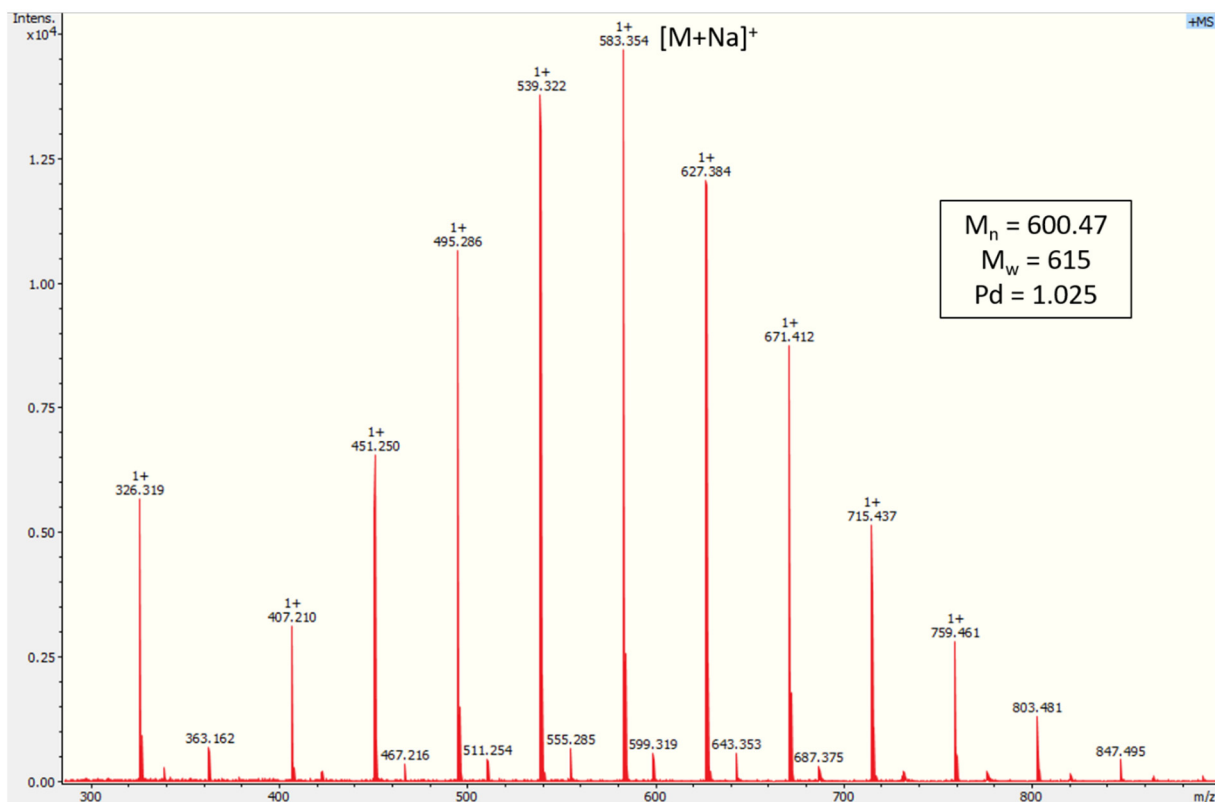
DATOS DE CH₃(OCH₂CH₂)_nOH (PEG)



Espectro IR de PEG

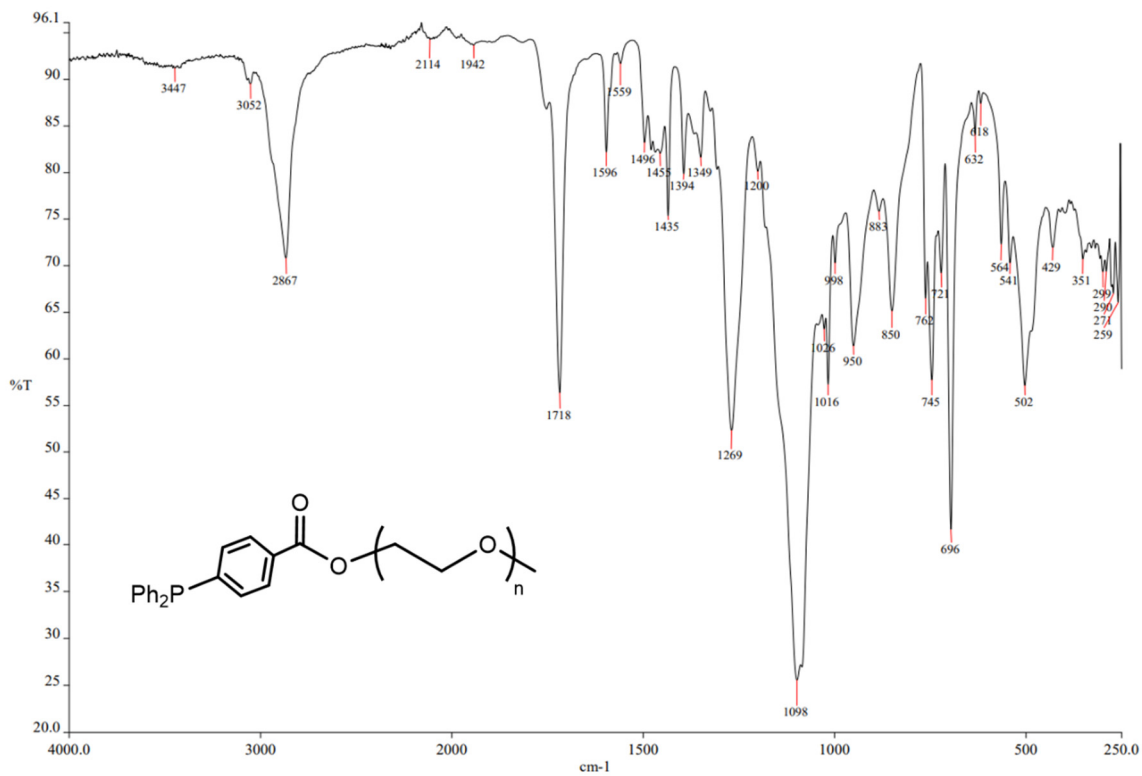


Espectro RMN de ¹H de PEG en CDCl₃

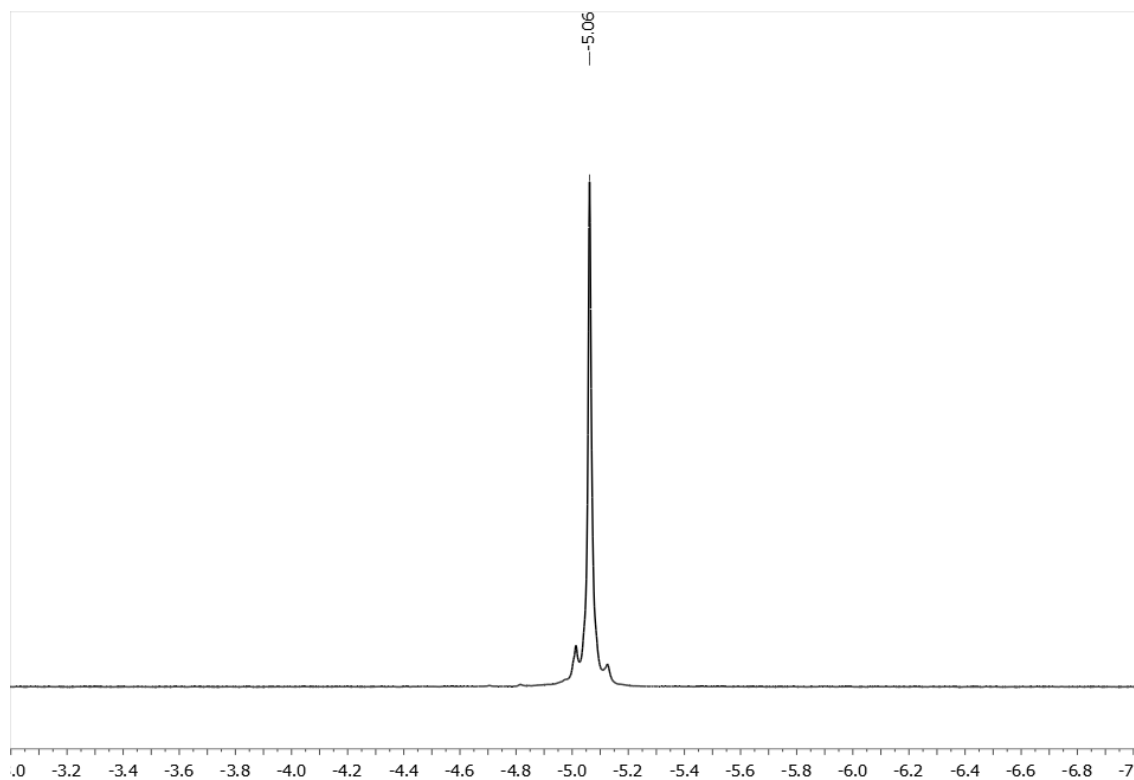


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, linear) de PEG

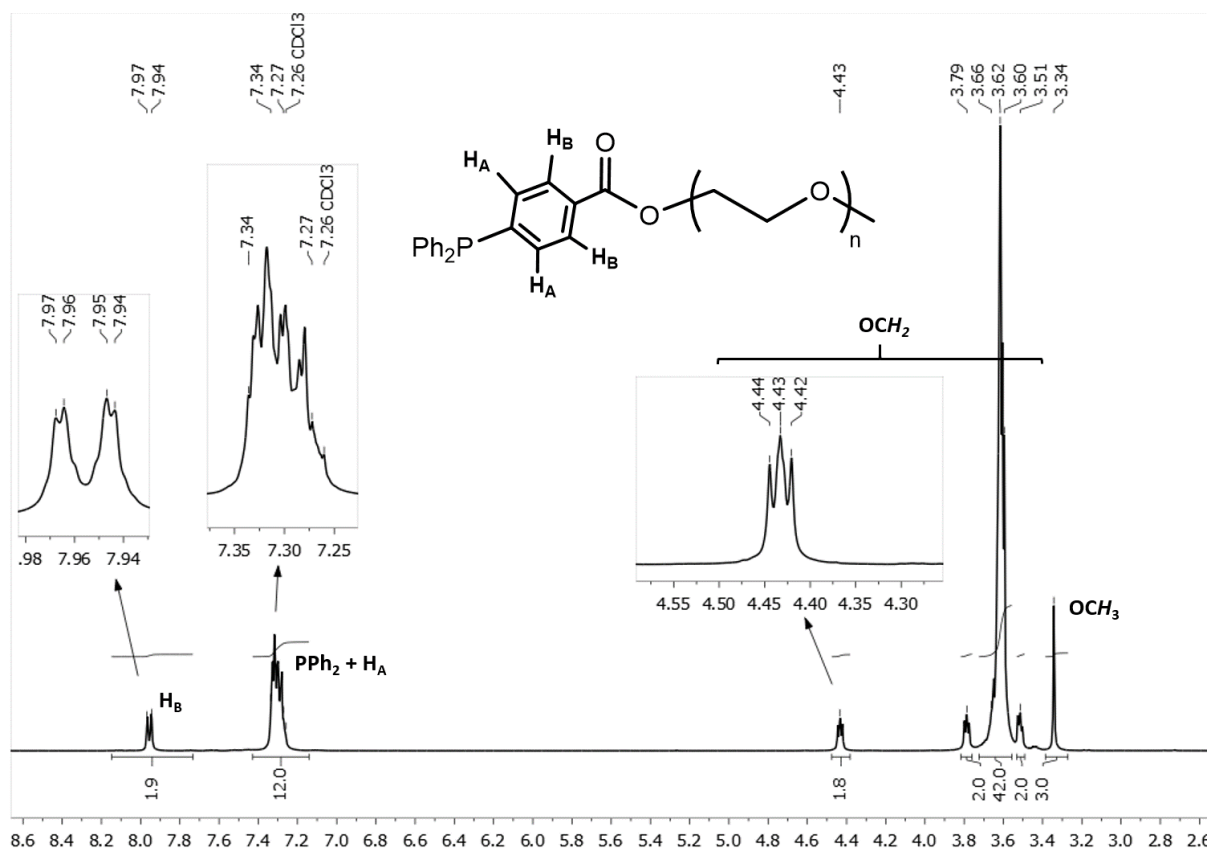
DATOS DE $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\{\text{PPh}_2\}-4$ (PPh₂PEG)



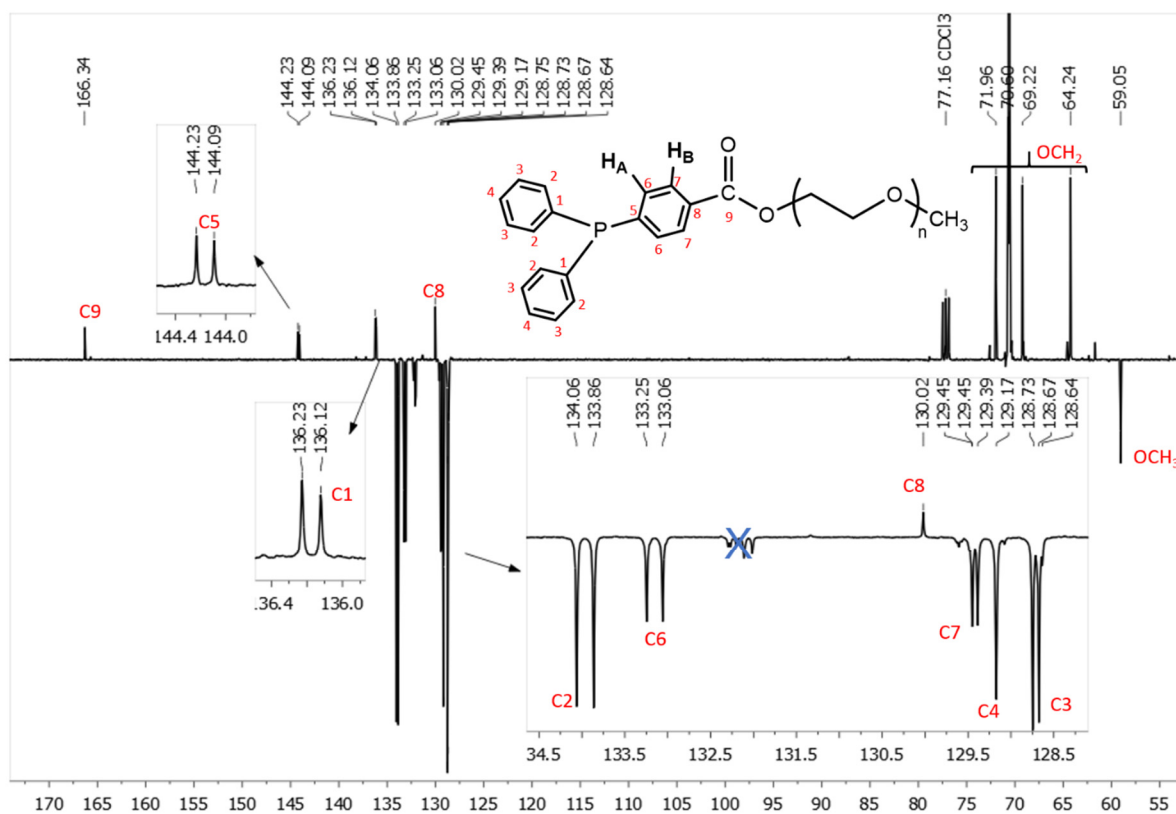
Espectro IR de PPh₂PEG



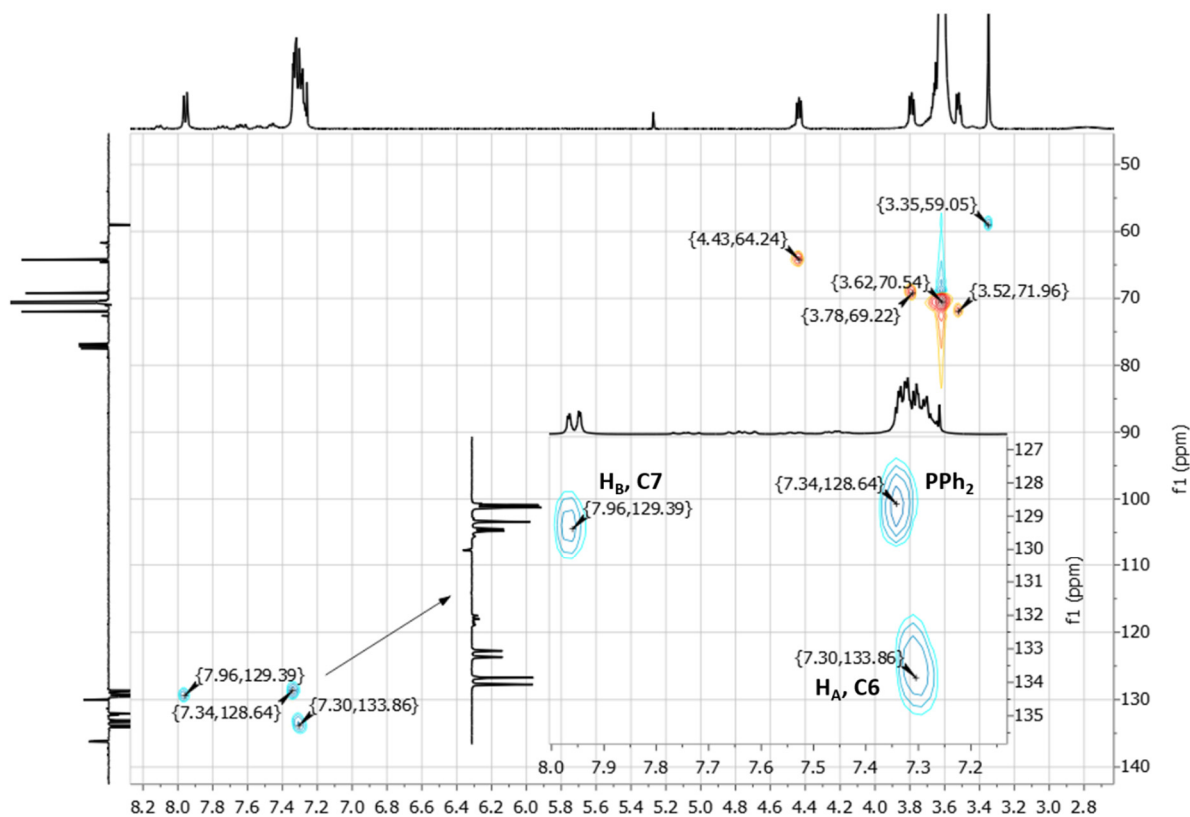
Espectro RMN de ³¹P {¹H} de PPh₂PEG en CDCl₃



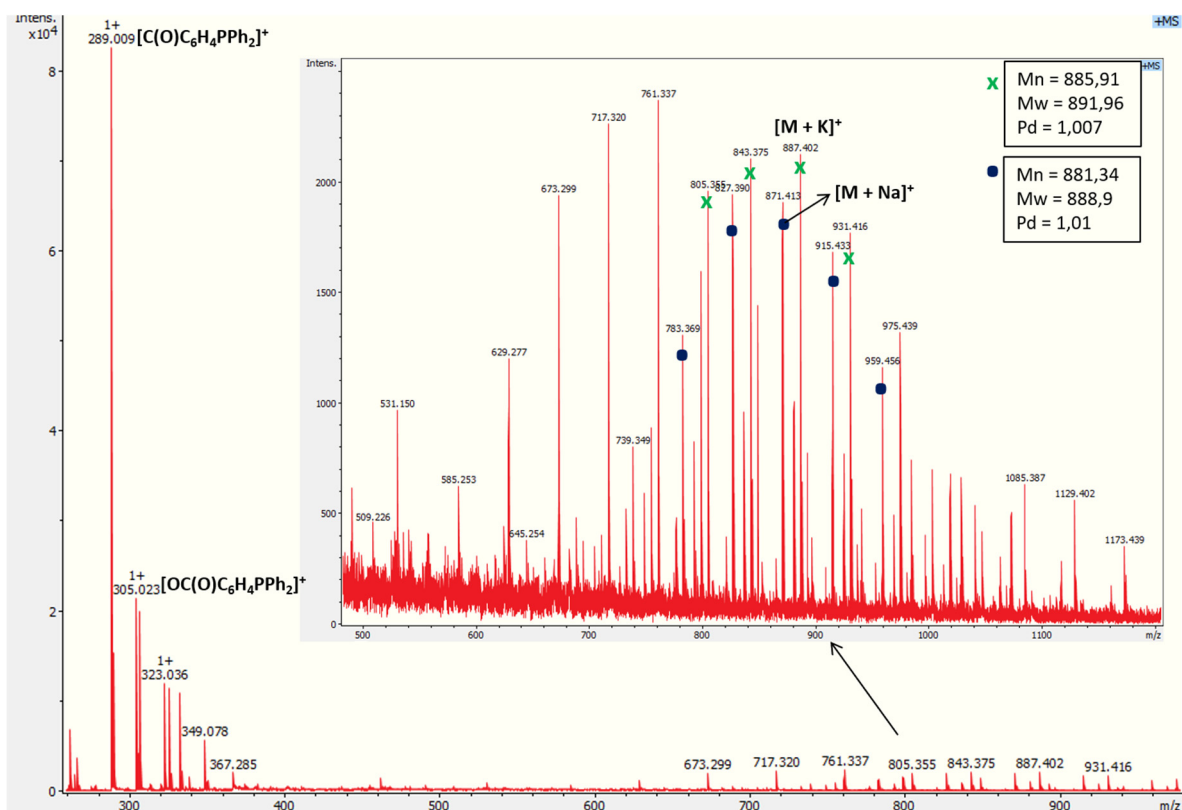
Espectro RMN de ¹H de PPh₂PEG en CDCl₃



Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (APT) de PPh_2PEG en CDCl_3

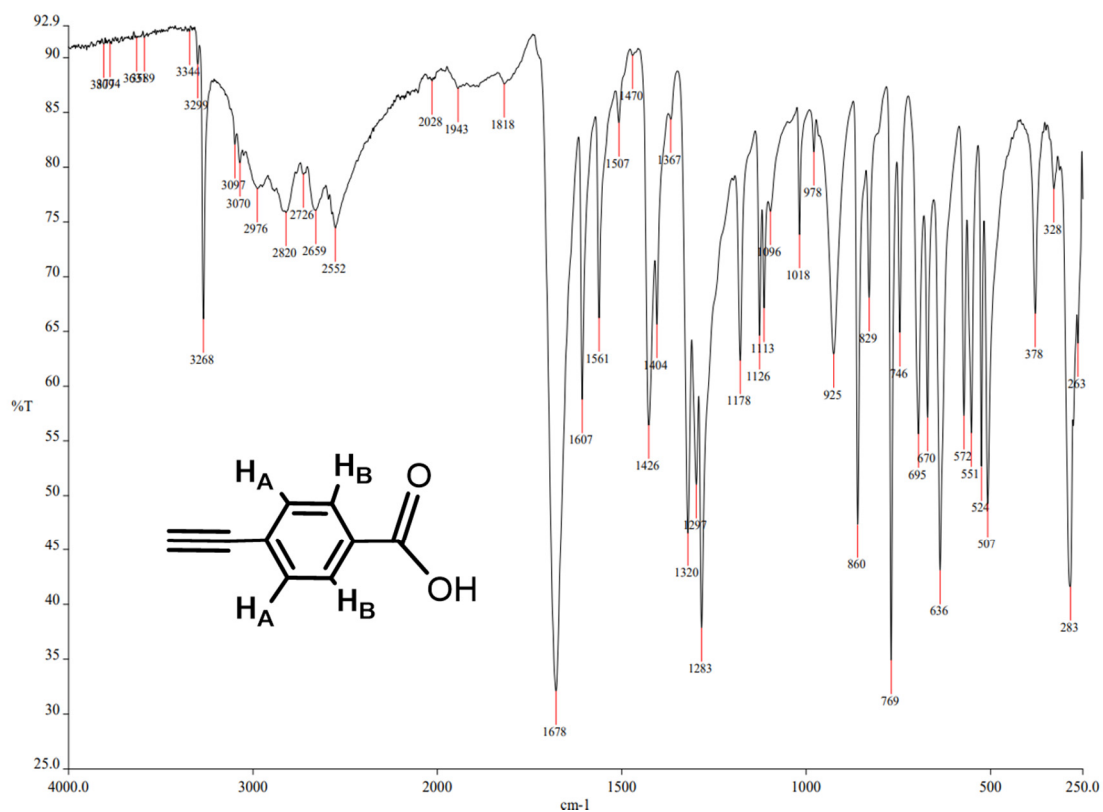


Espectro RMN HSQC (^1H - ^{13}C) de PPh_2PEG en CDCl_3

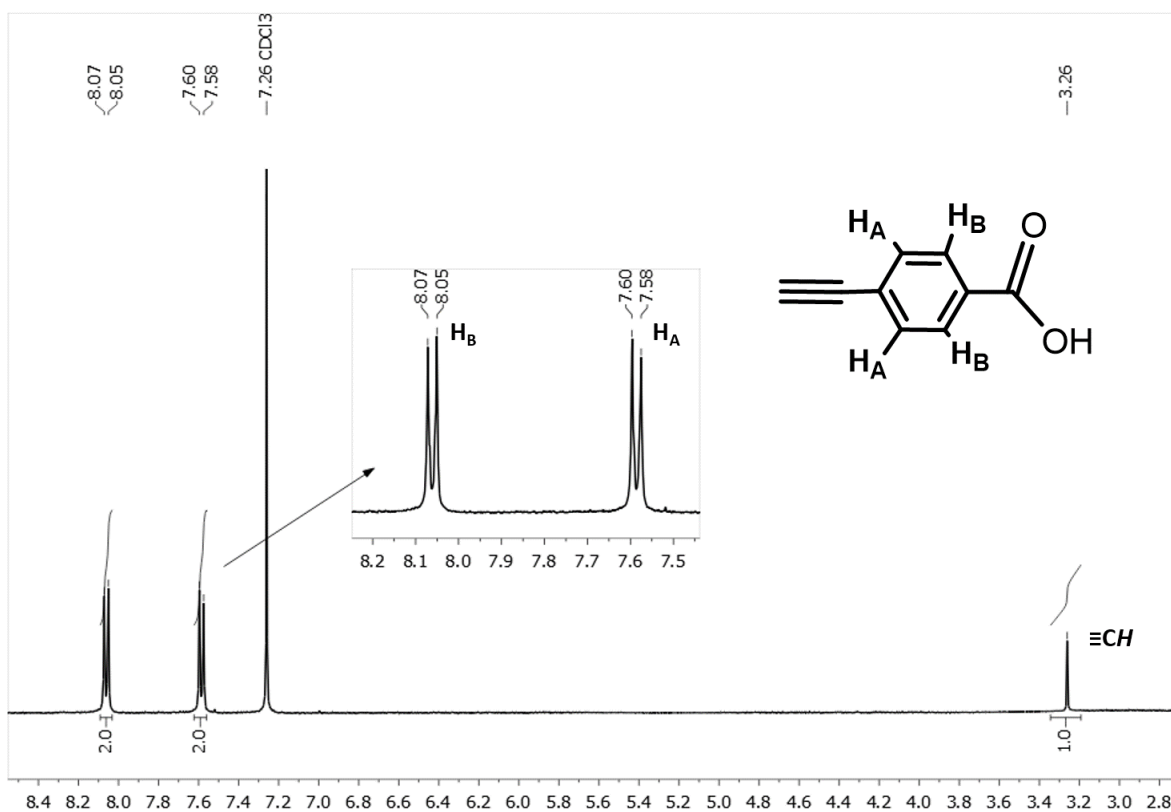


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, linear) de PPh₂PEG

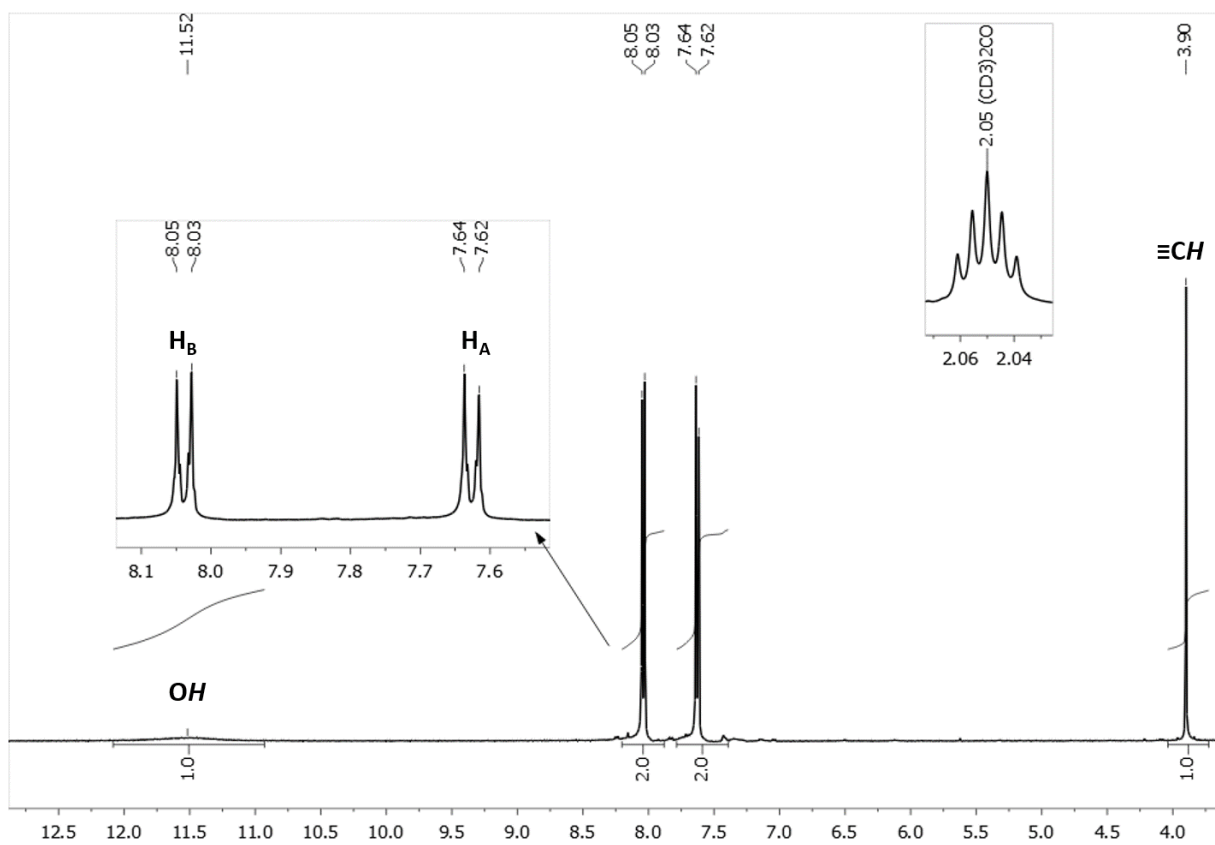
DATOS DE HOC(O)C₆H₄C≡CH (AcH)



Espectro IR de AcH

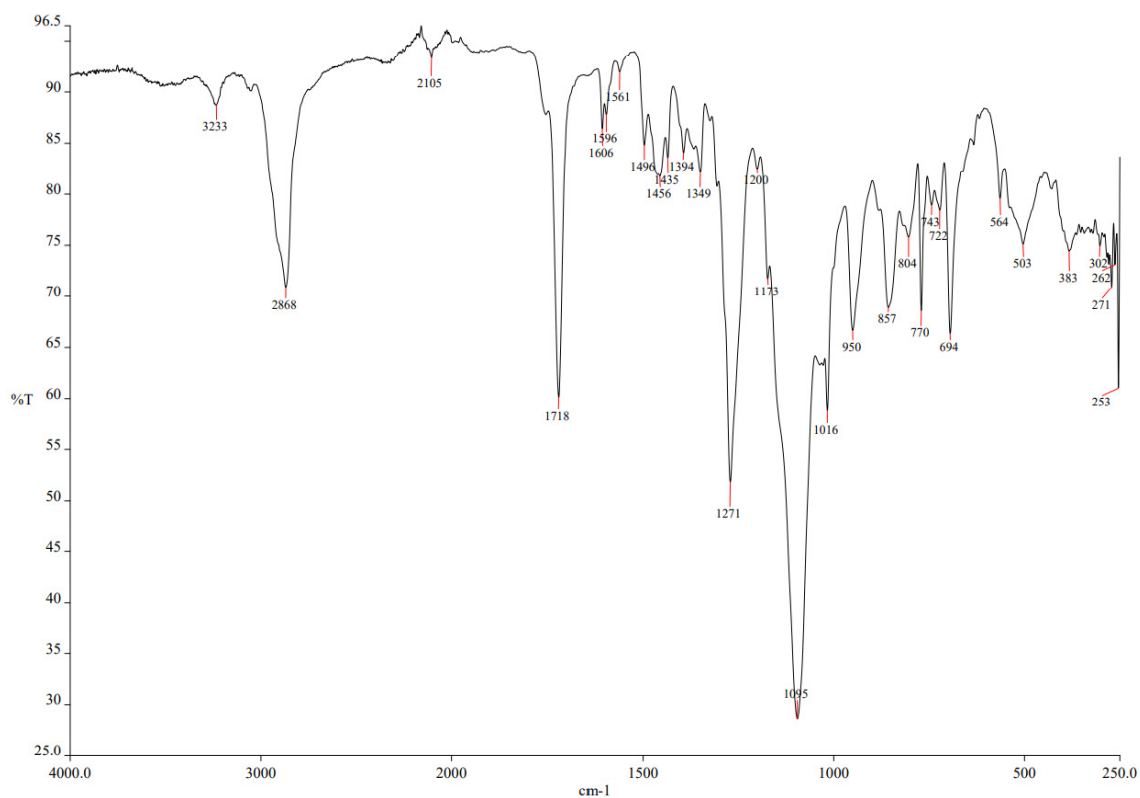


Espectro RMN de 1H de AcH en $CDCl_3$

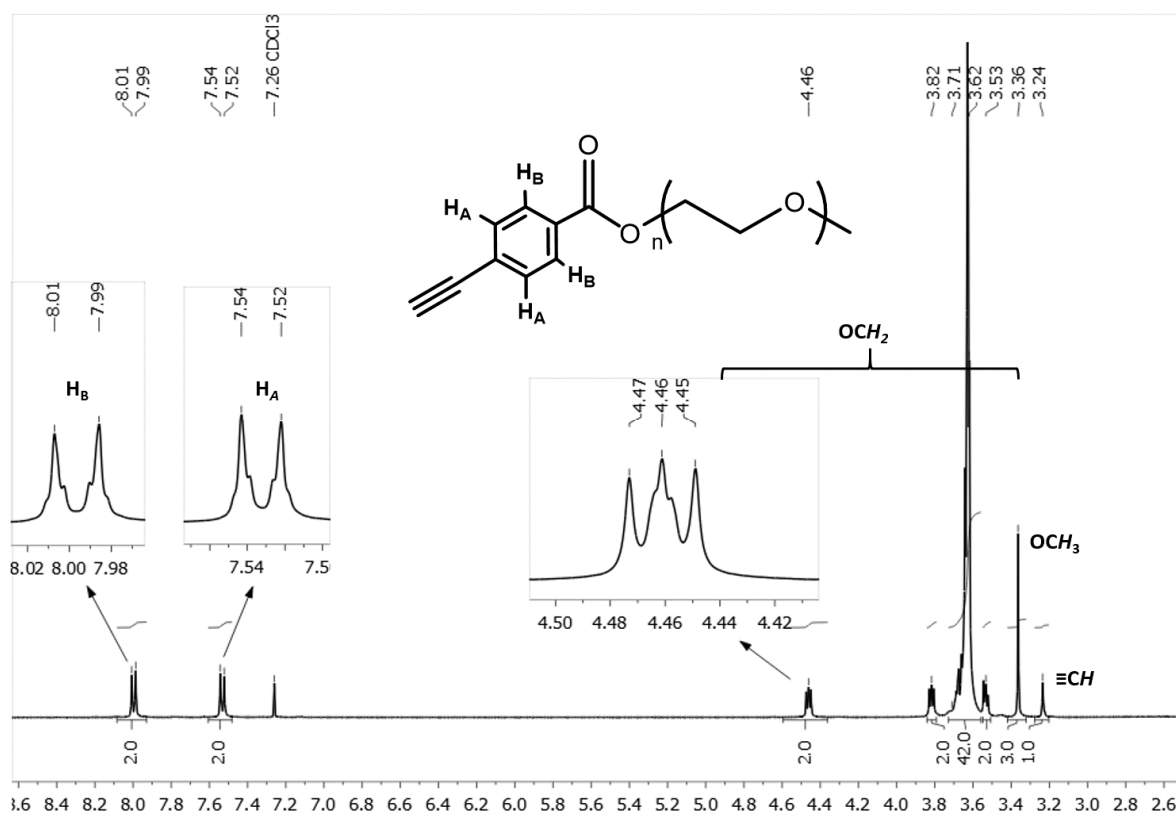


Espectro RMN de 1H de AcH en $(CD_3)_2CO$

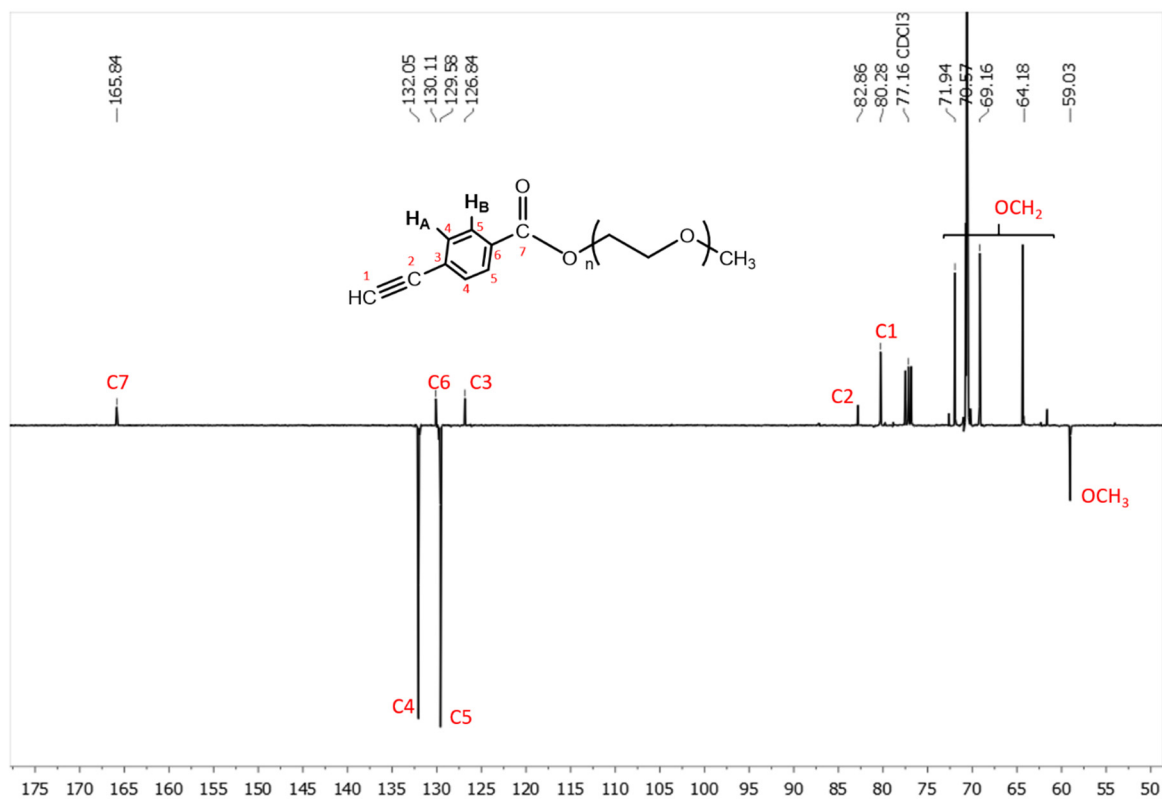
DATOS DE $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC(O)C}_6\text{H}_4\{\text{C}\equiv\text{CH}\}$ -4 (AcPEG)



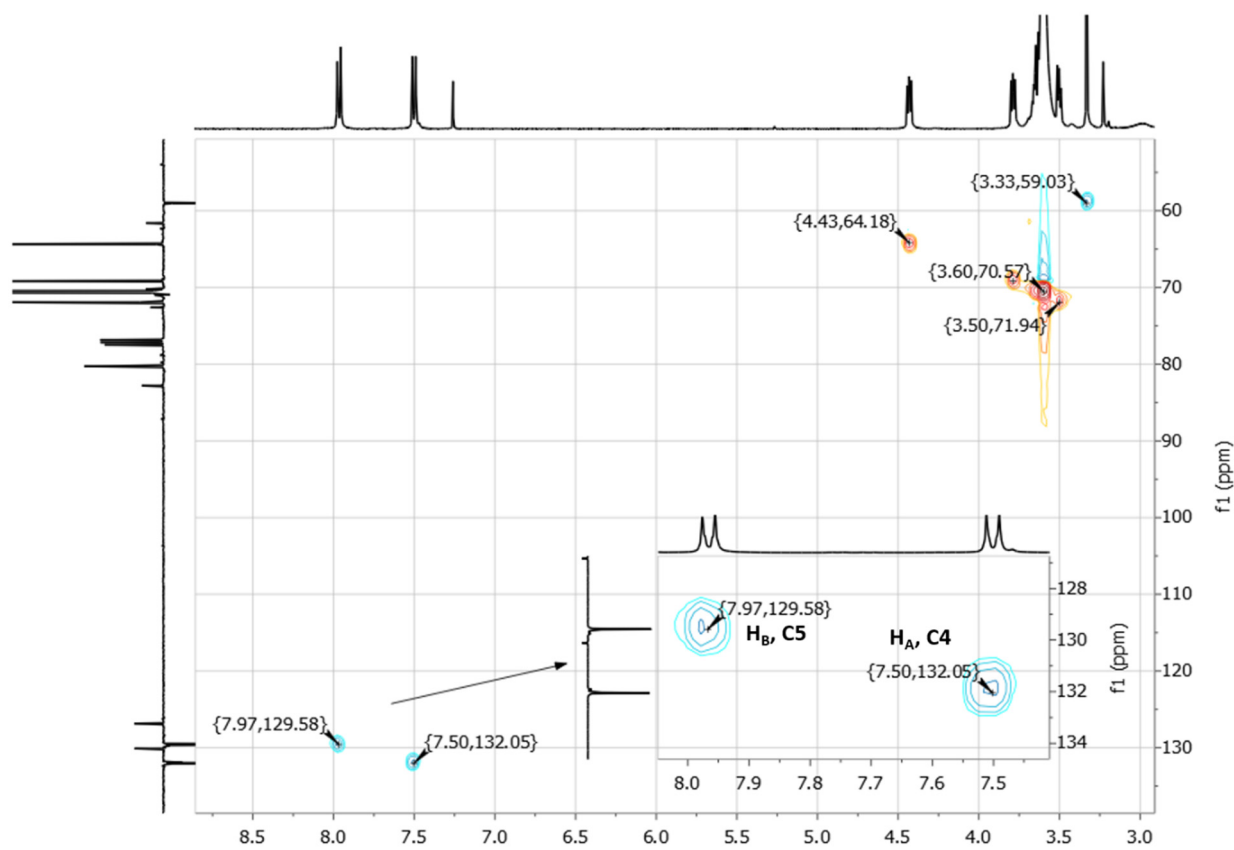
Espectro IR de AcPEG



Espectro RMN de ^1H de AcPEG en CDCl_3

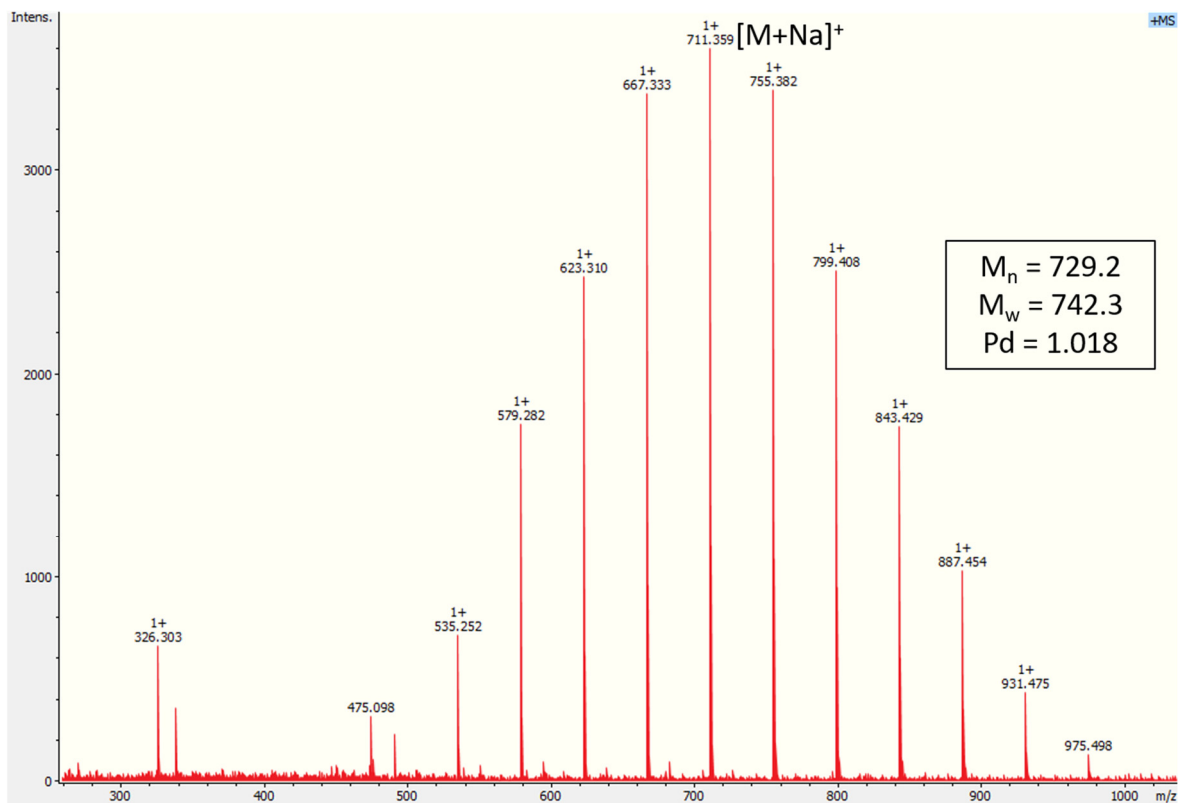


Espectro RMN de ^{13}C $\{^1H\}$ (APT) de AcPEG en $CDCl_3$



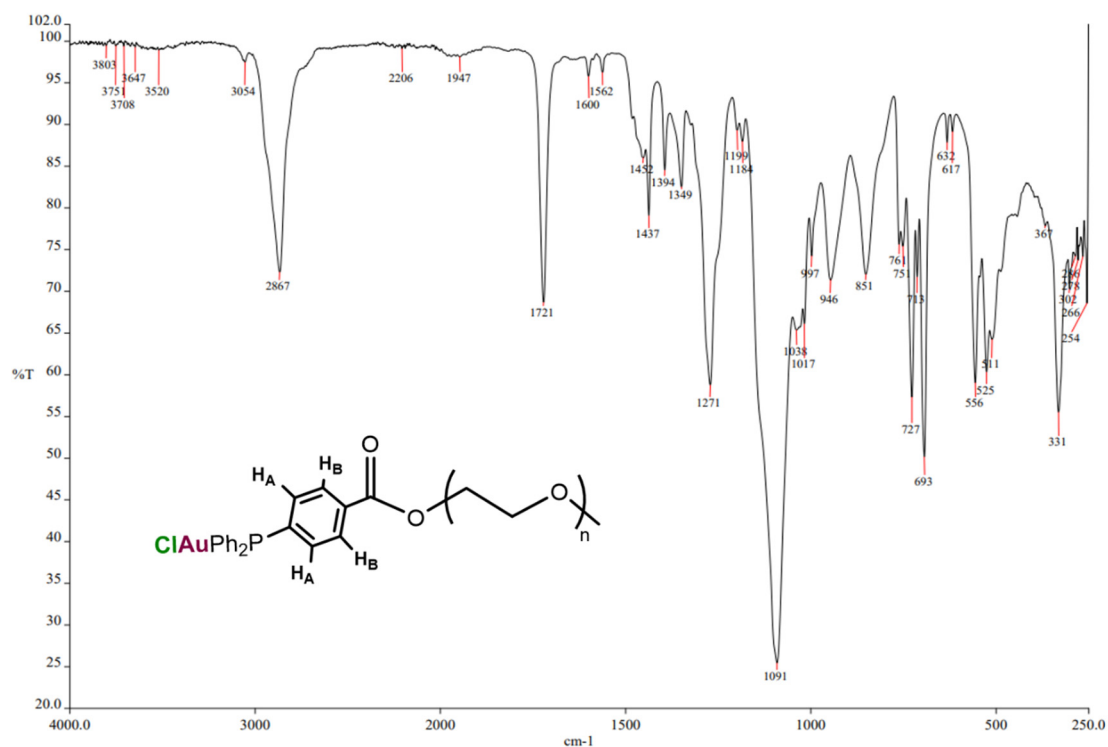
Espectro RMN HSQC ($^1H - ^{13}C$) de AcPEG en $CDCl_3$

Anexo III. Espectros de los compuestos

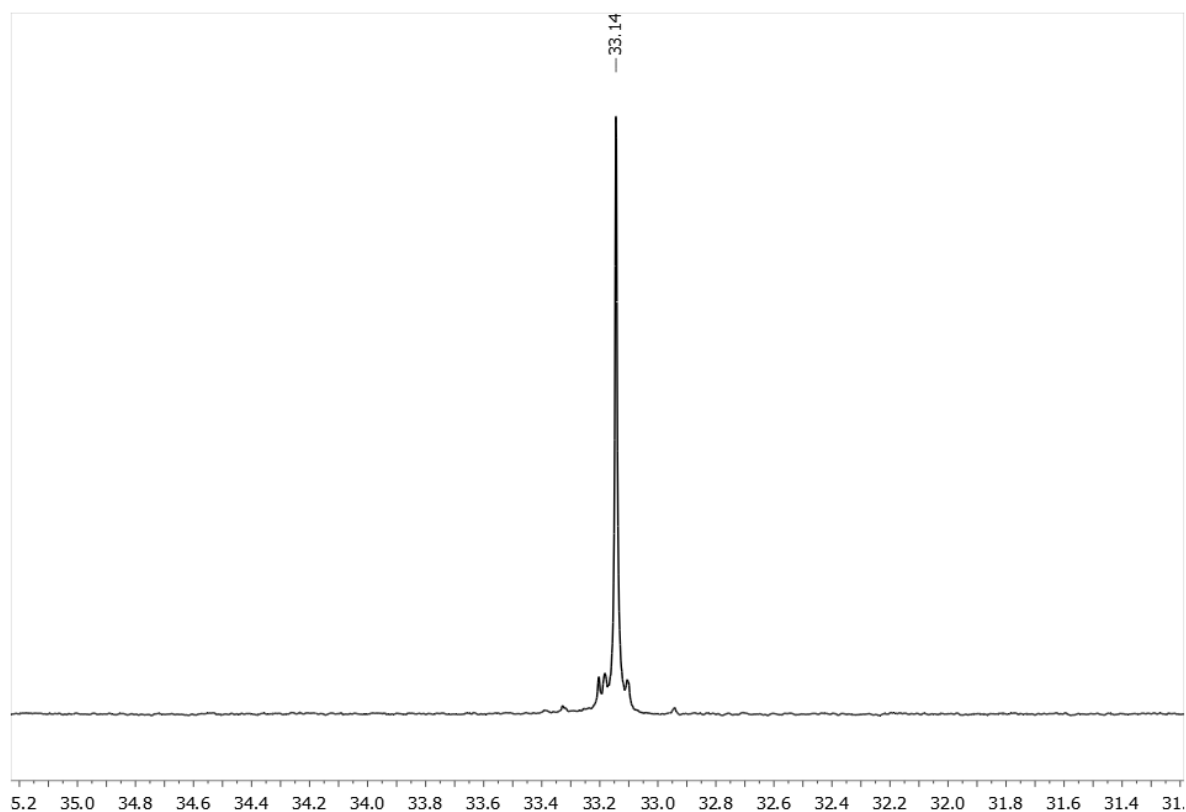


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, linear) de AcPEG

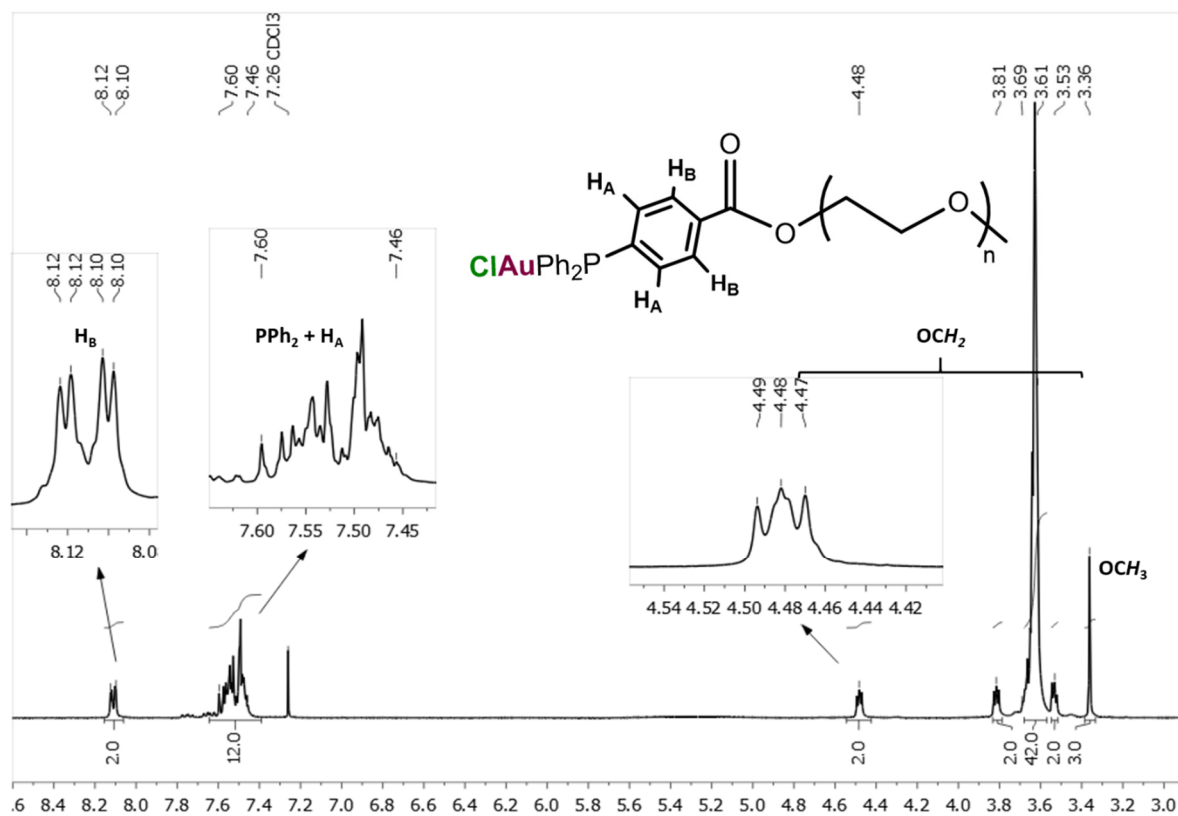
DATOS DE [AuCl(PPh₂PEG)]



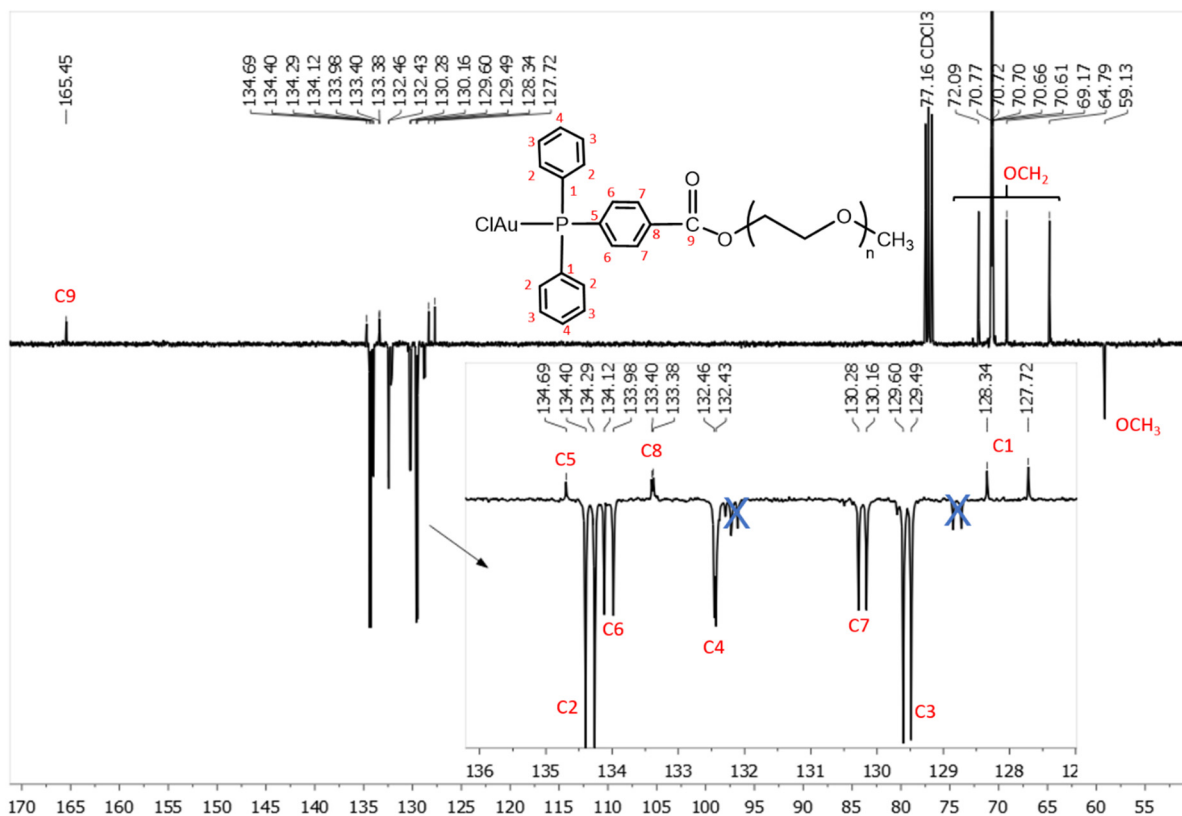
Espectro IR de [AuCl(PPh₂PEG)]



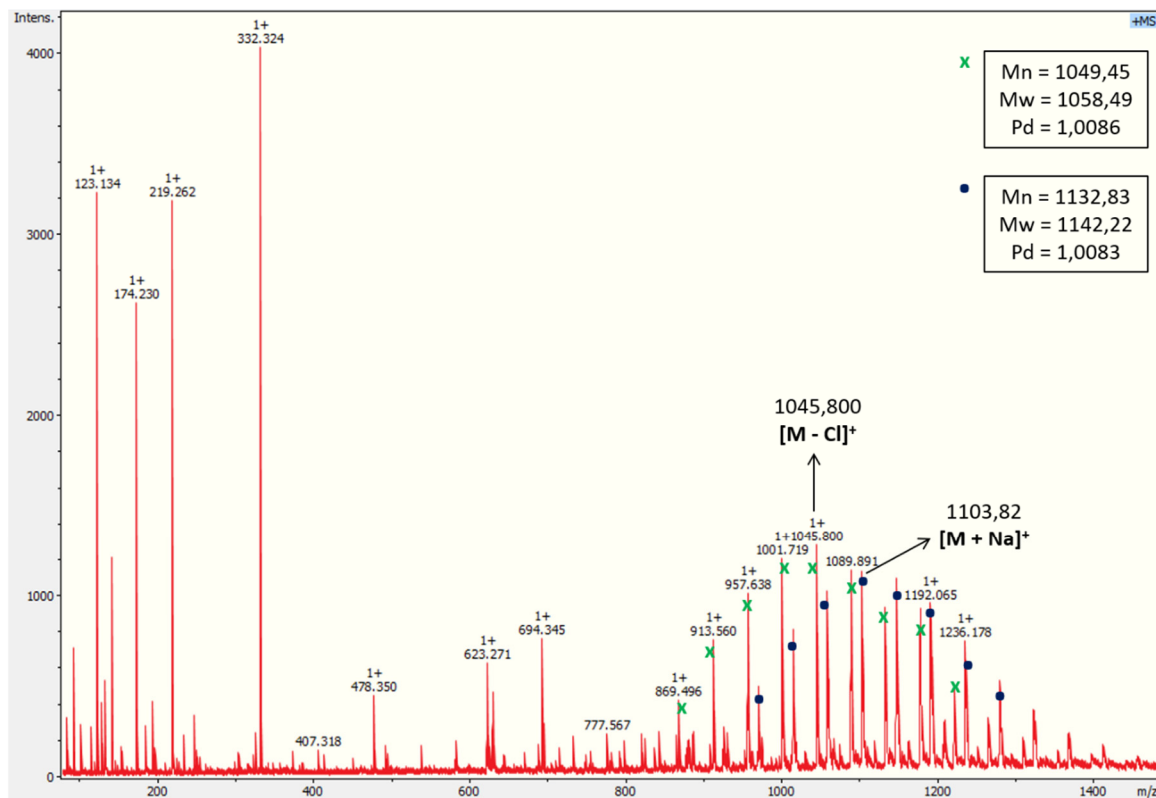
Espectro RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ en CDCl_3



Espectro RMN de ^1H de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_2\text{PEG})]$ en CDCl_3

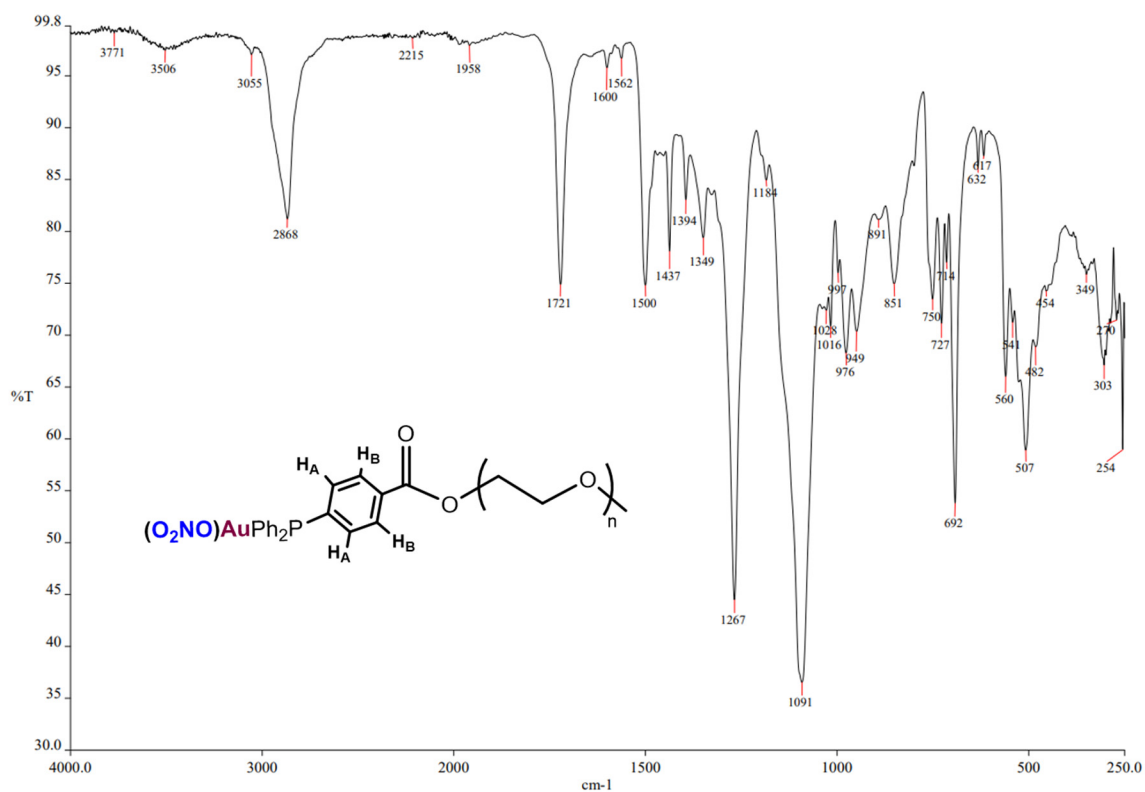


Espectro RMN de $^{13}C \{^1H\}$ (APT) de $[AuCl(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$

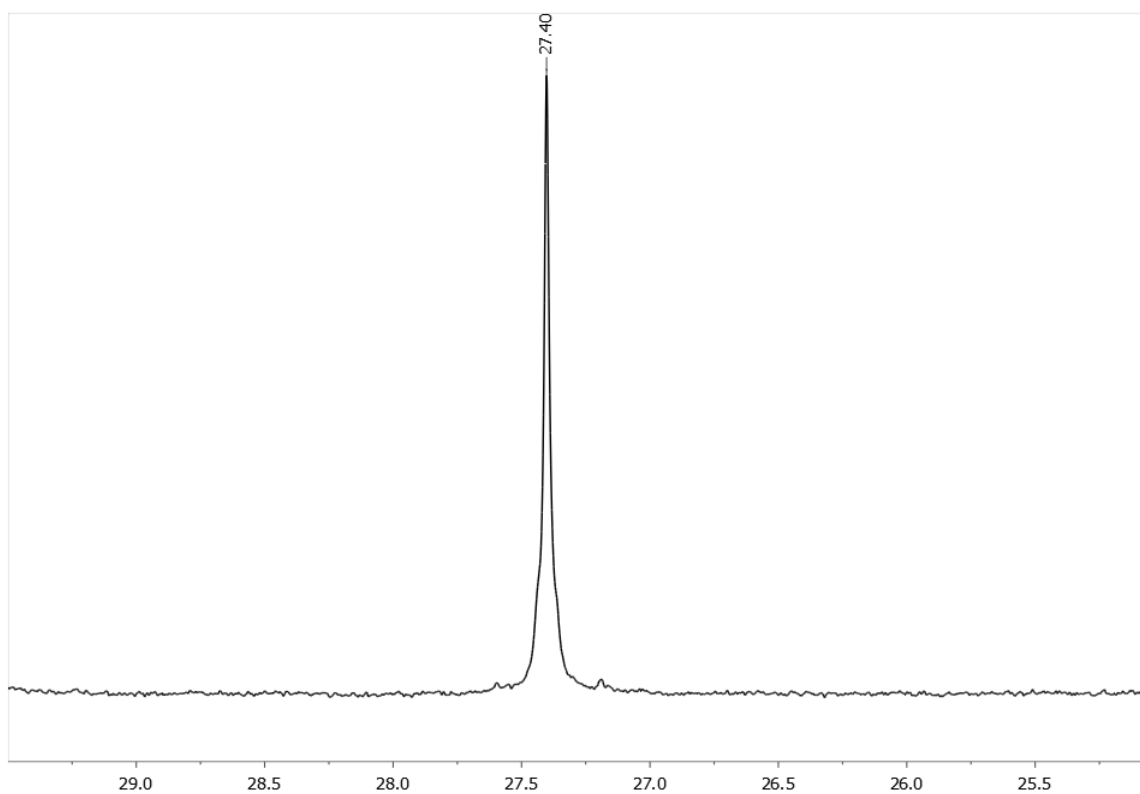


Espectro de masas MALDI+ (DCTB, linear) de $[AuCl(PPh_2PEG)]$

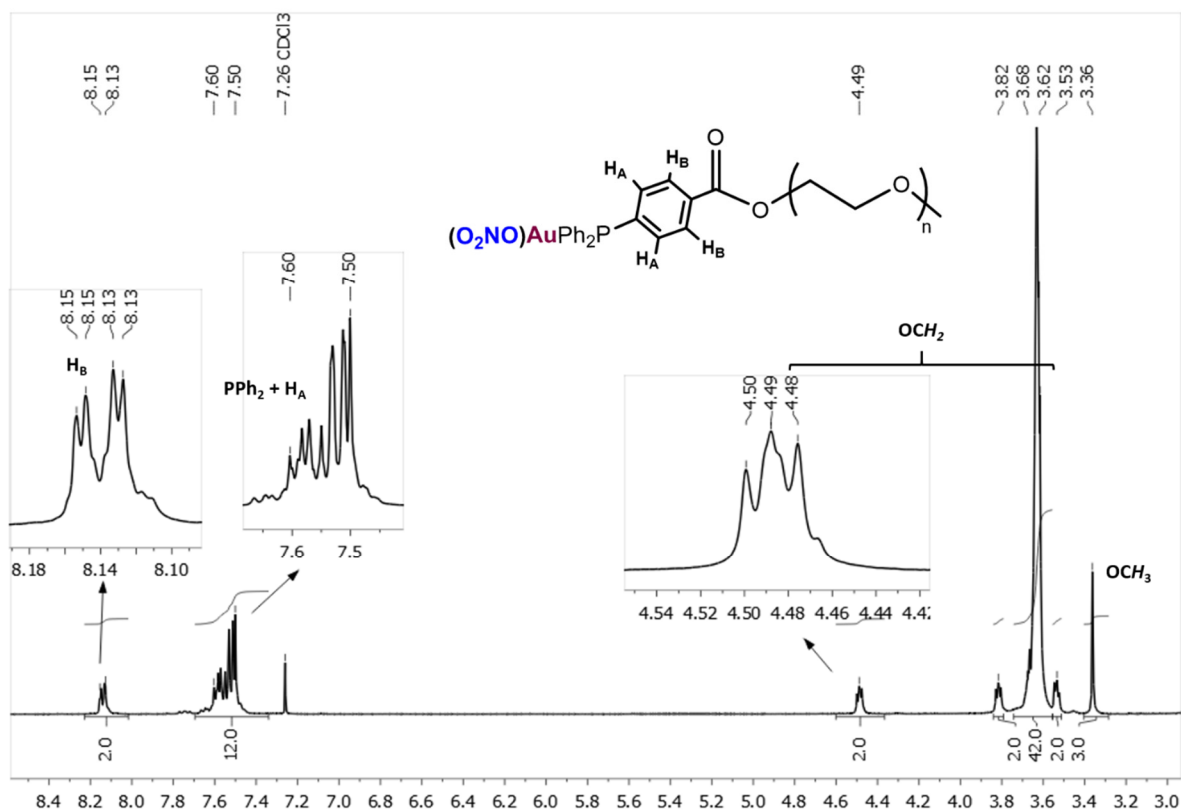
DATOS DE $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$



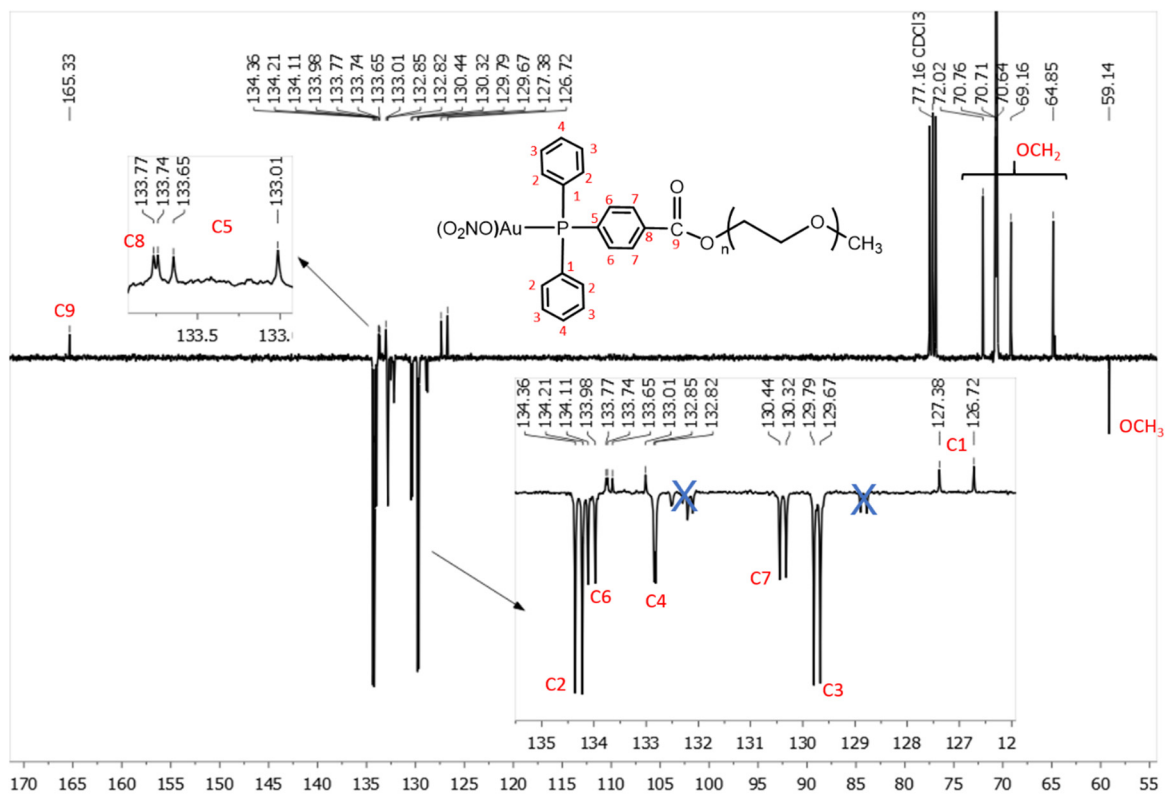
Espectro IR de $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$



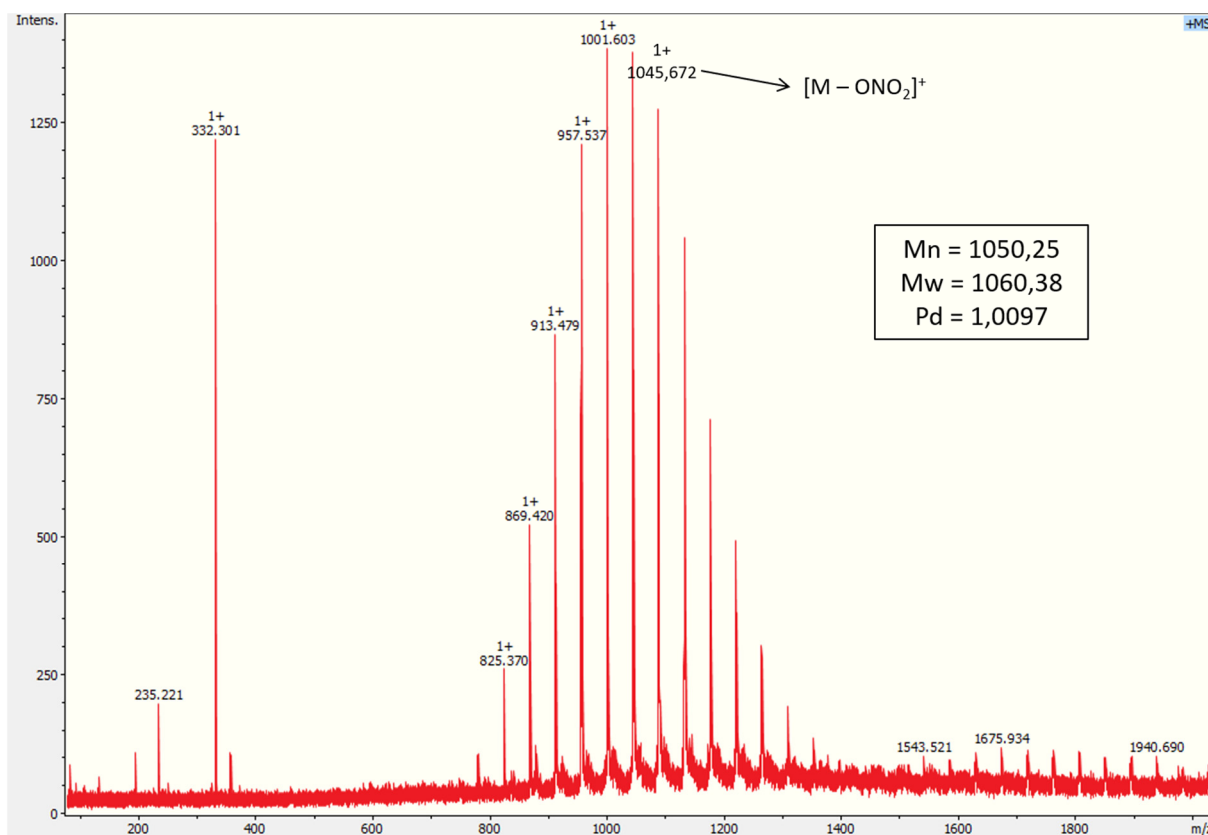
Espectro RMN de ³¹P {¹H} de $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$



Espectro RMN de 1H de $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$

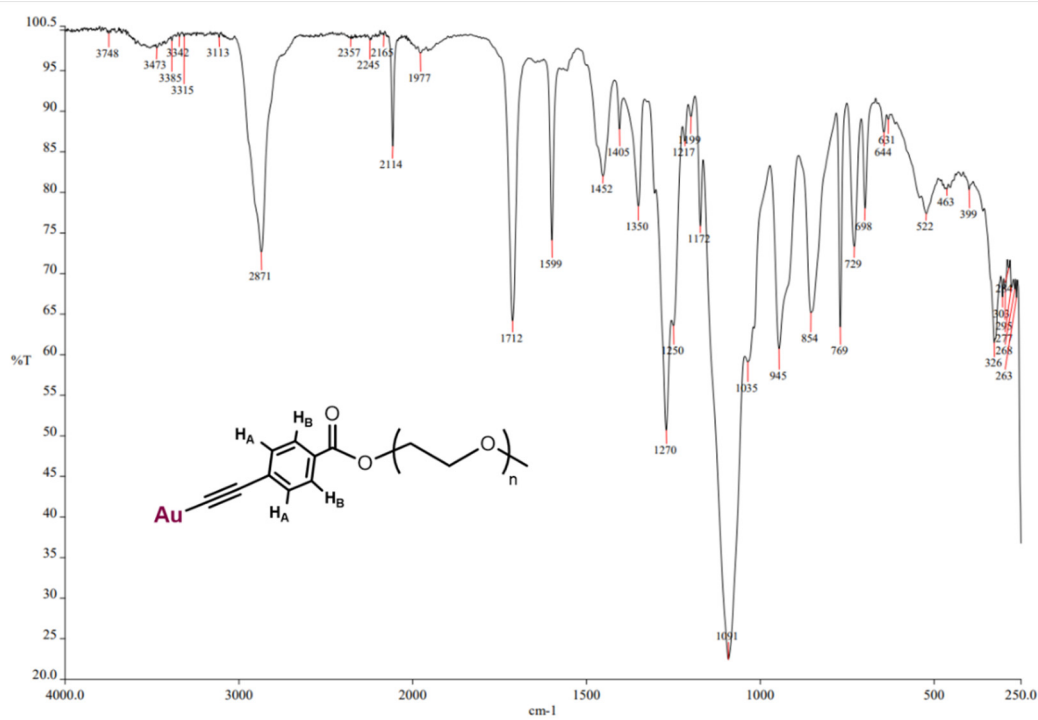


Espectro RMN de $^{13}C \{^1H\}$ (APT) de $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$ en $CDCl_3$

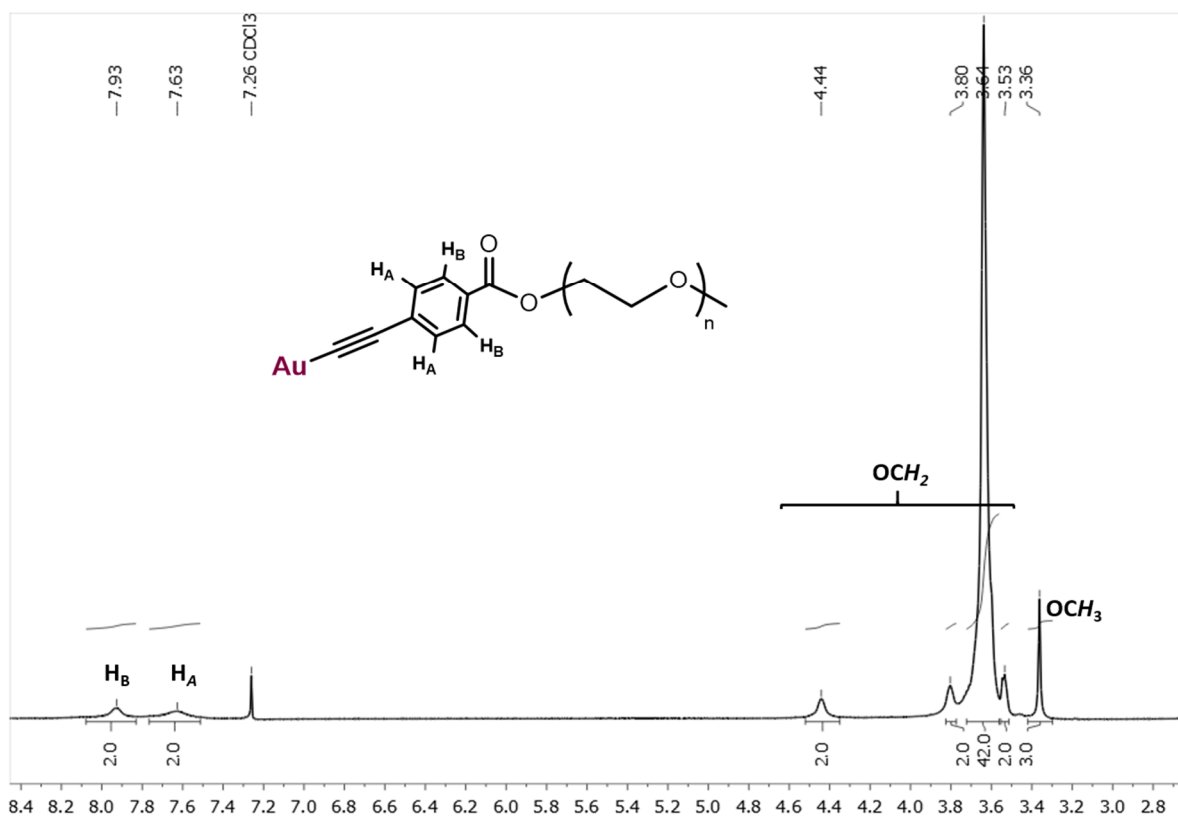


Espectro de masas MALDI+ (DCTB, linear) de $[Au(ONO_2)(PPh_2PEG)]$

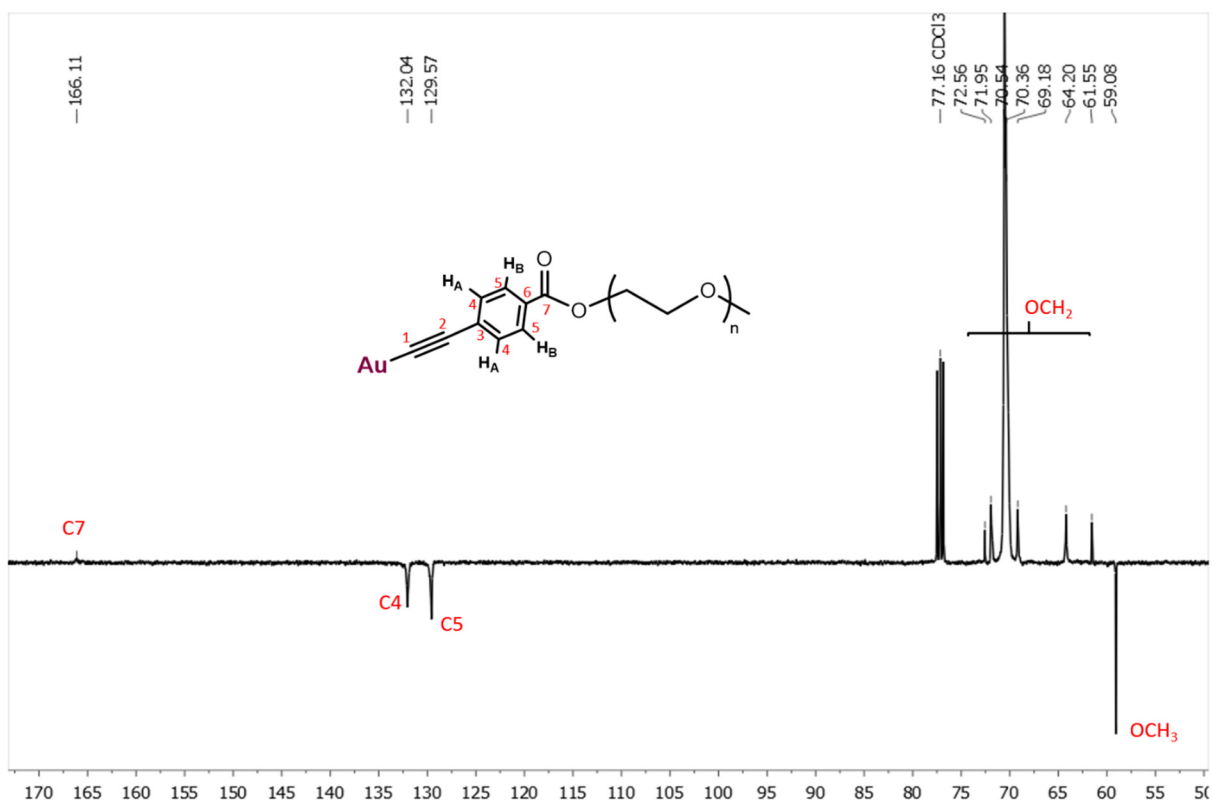
DATOS DE $[Au(AcPEG)]$



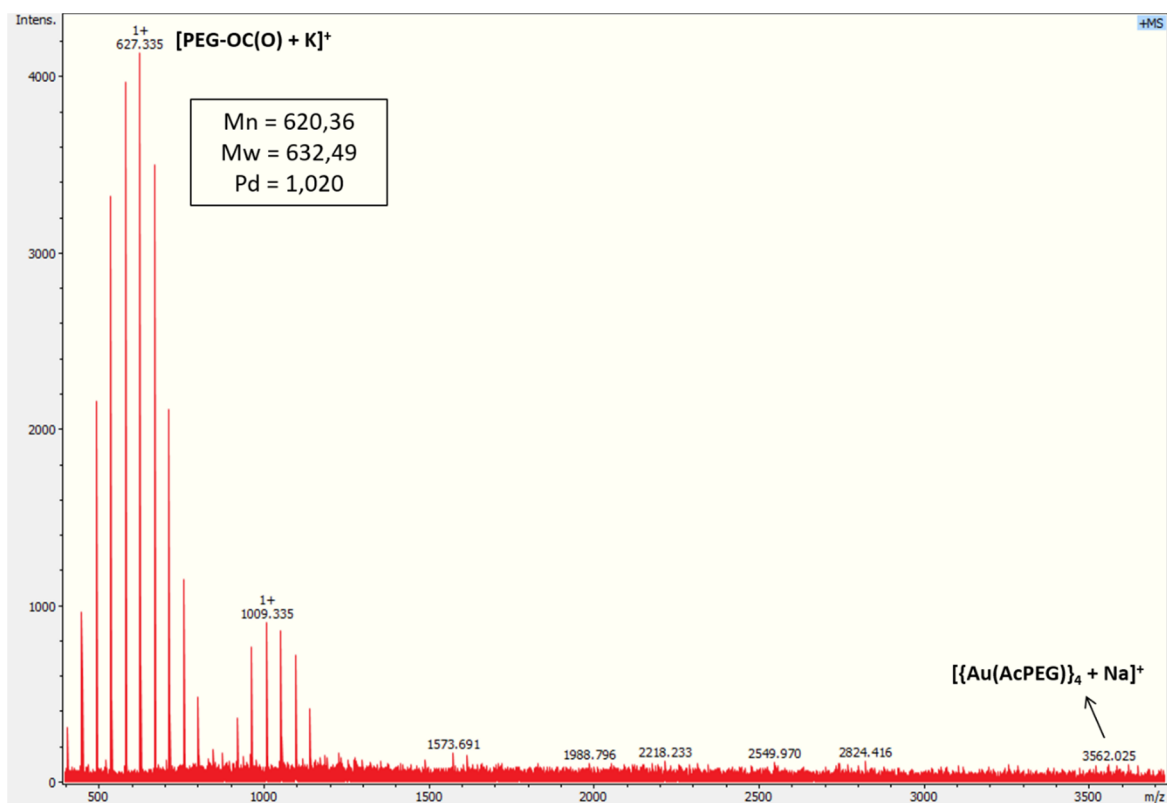
Espectro IR de $[Au(AcPEG)]$



Espectro RMN de 1H de $[Au(AcPEG)]$ en $CDCl_3$

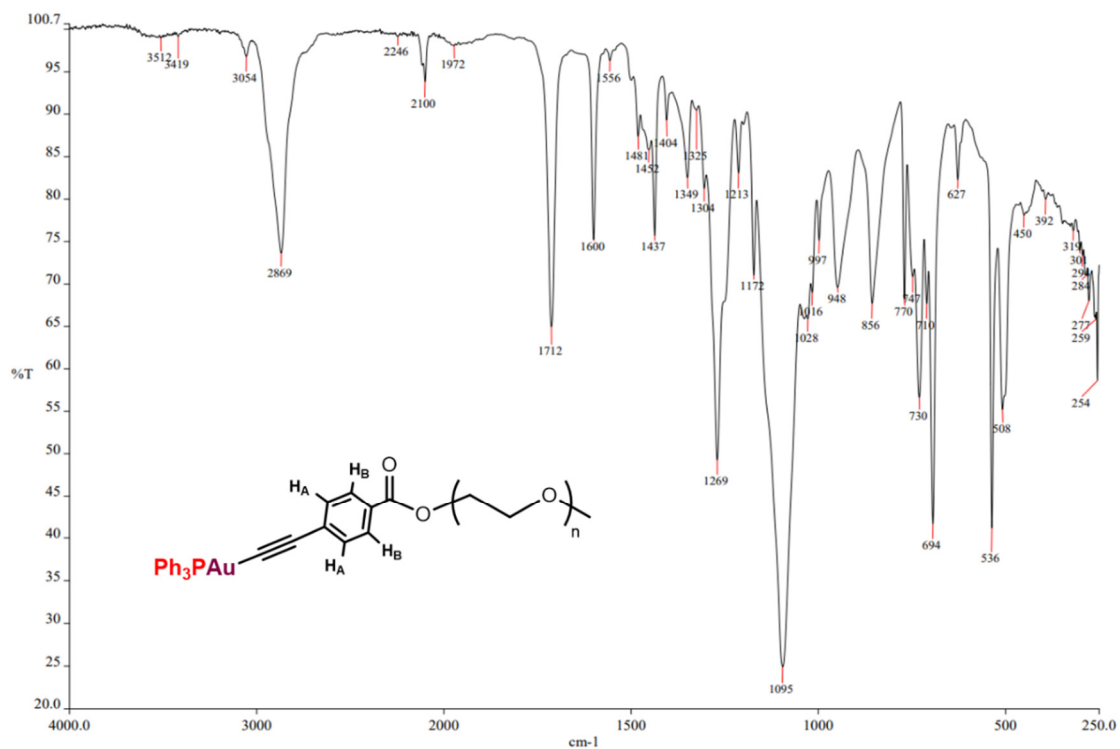


Espectro RMN de $^{13}C \{^1H\}$ de $[Au(AcPEG)]$ en $CDCl_3$

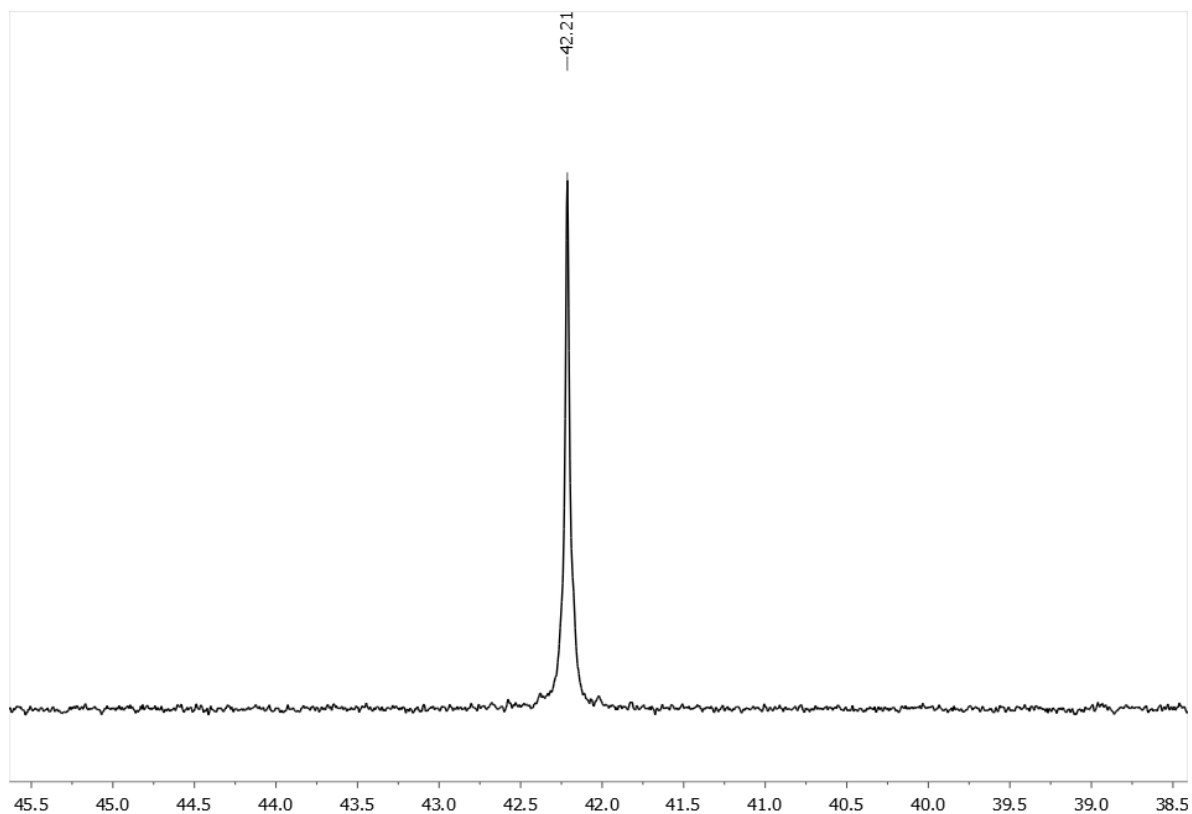


Espectro de masas MALDI+ (DCTB, linear) de [AuAcPEG]

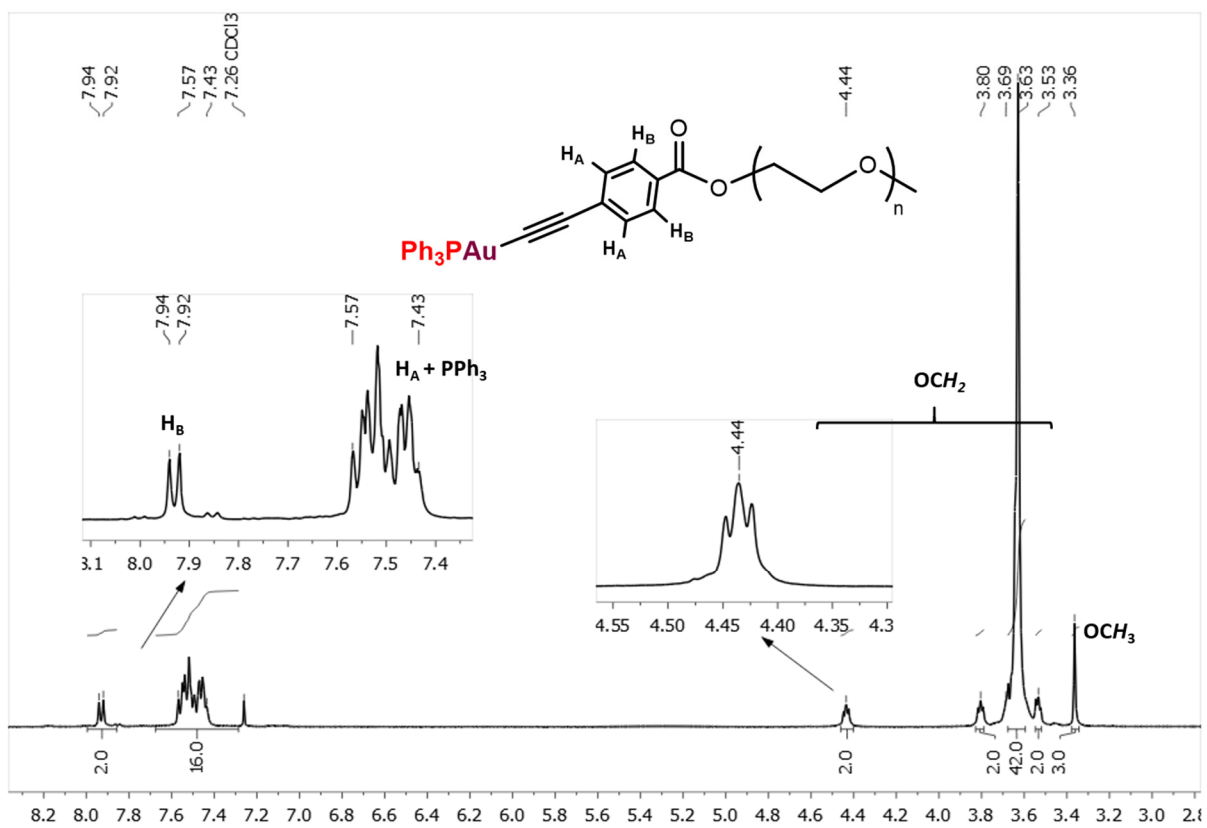
DATOS DE [Au(AcPEG)PPh₃]



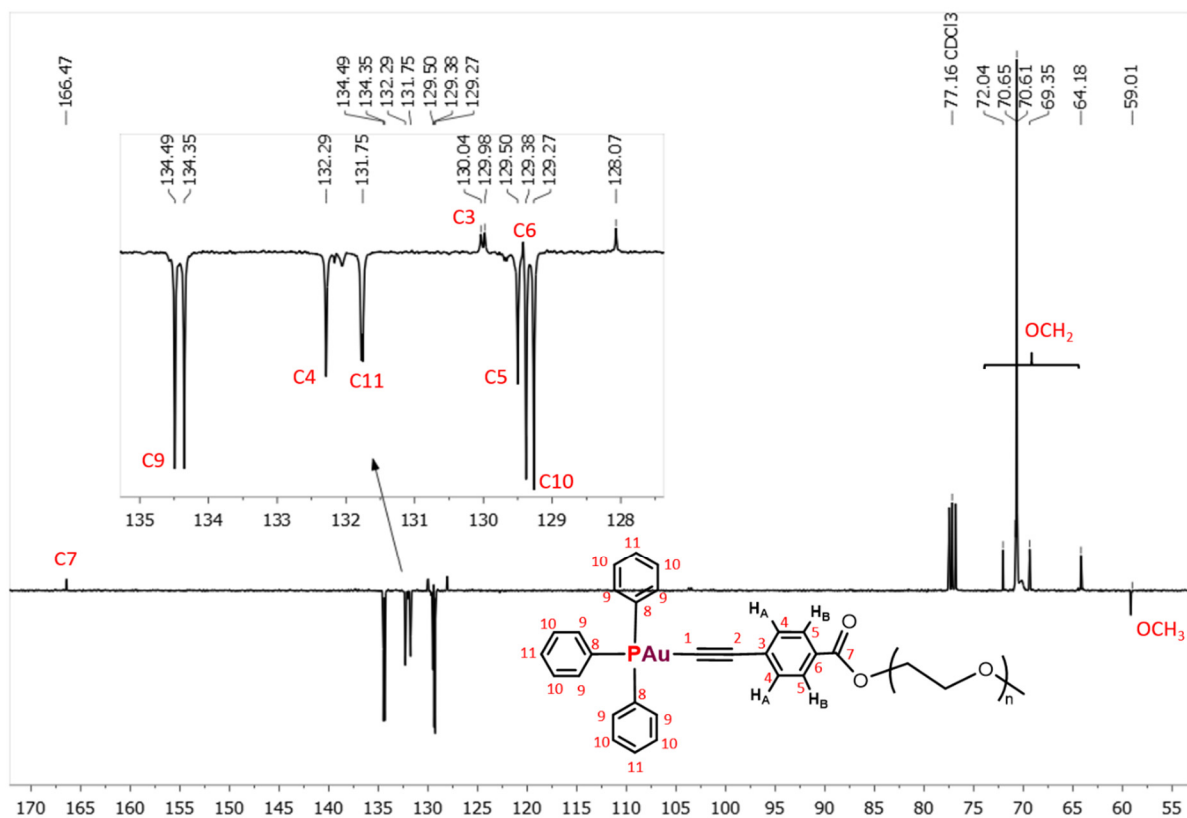
Espectro IR de [Au(AcPEG)PPh₃]



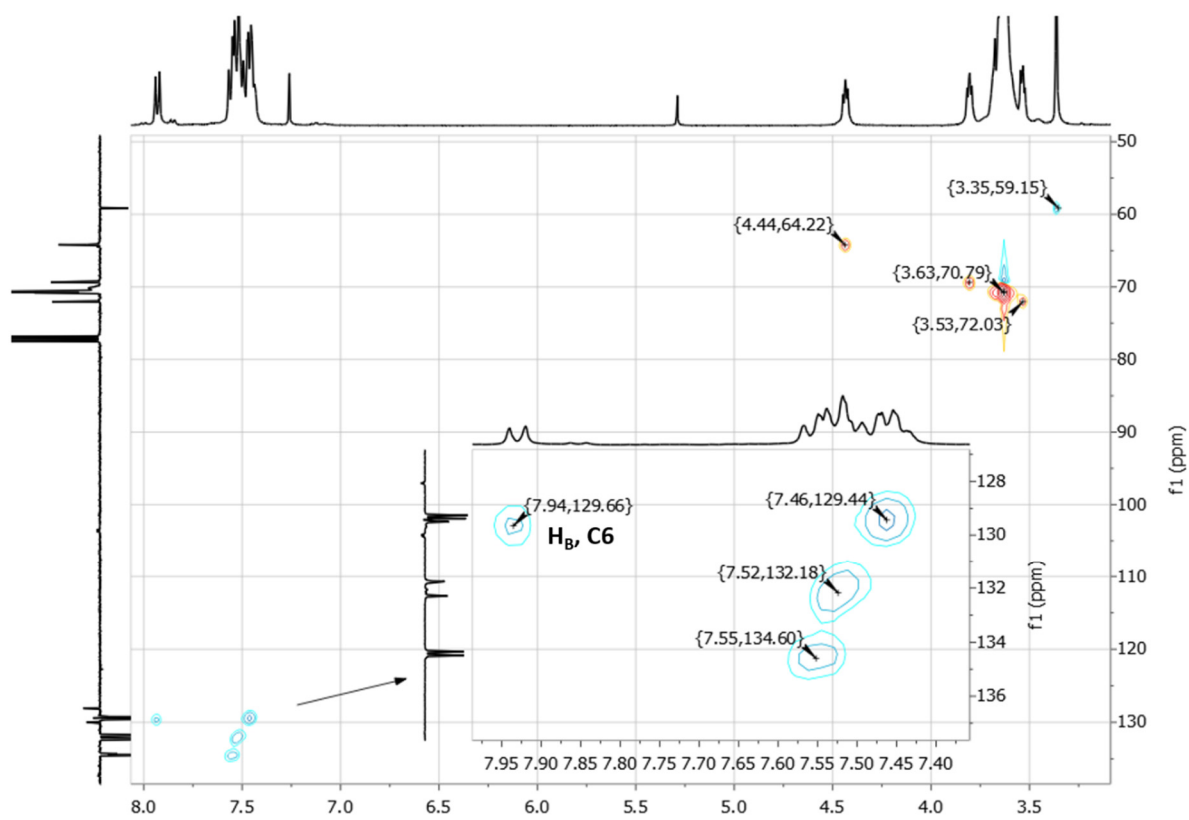
Espectro RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$ en CDCl_3



Espectro RMN de ^1H de $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$ en CDCl_3

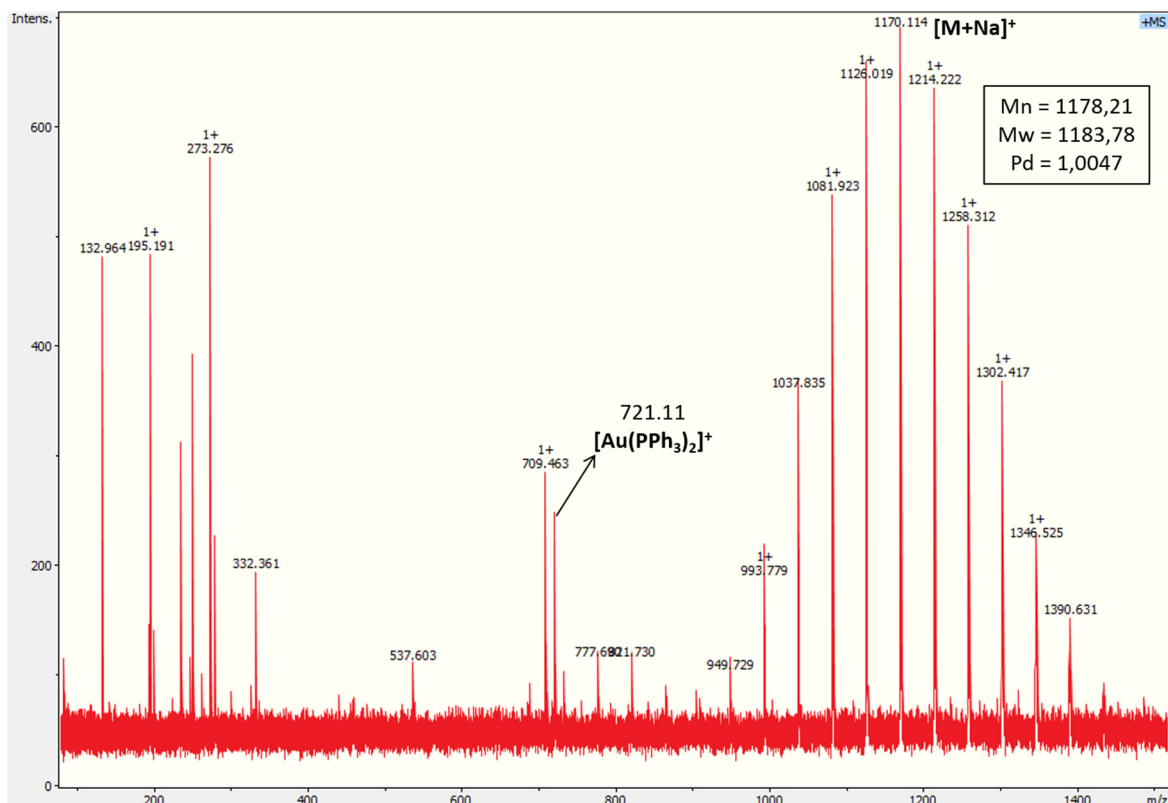


Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ de $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$ en CDCl_3



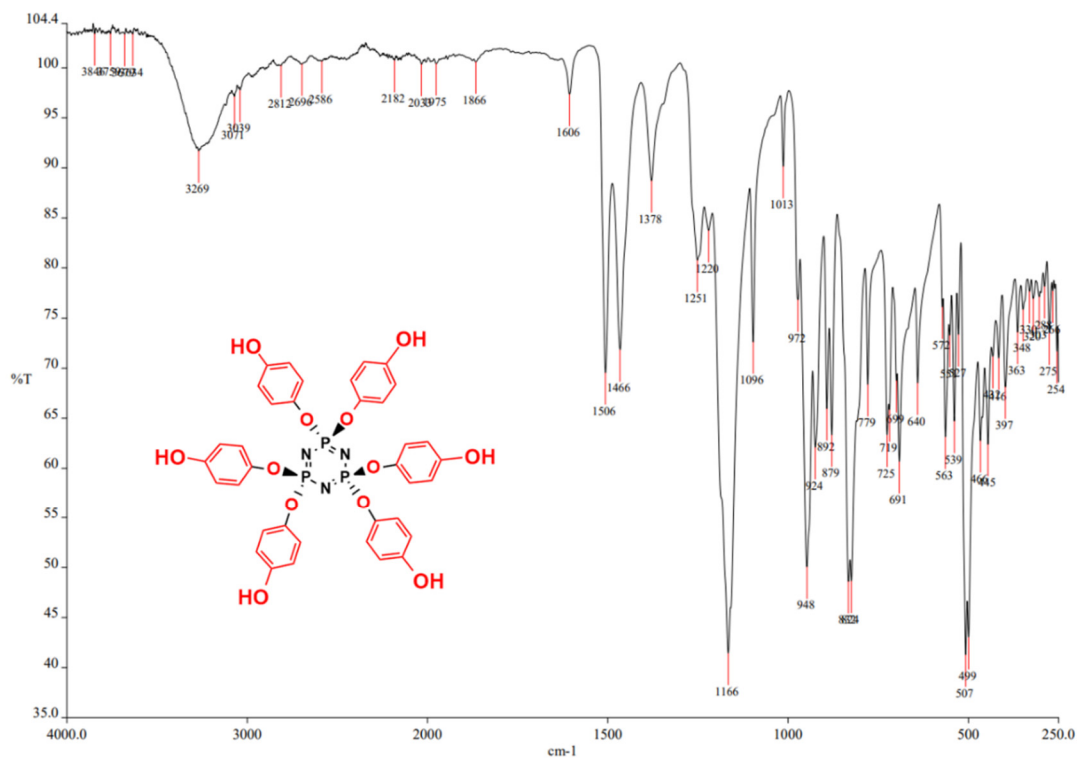
Espectro RMN HSQC (^1H - ^{13}C) de $[\text{Au}(\text{AcPEG})\text{PPh}_3]$ en CDCl_3

Anexo III. Espectros de los compuestos

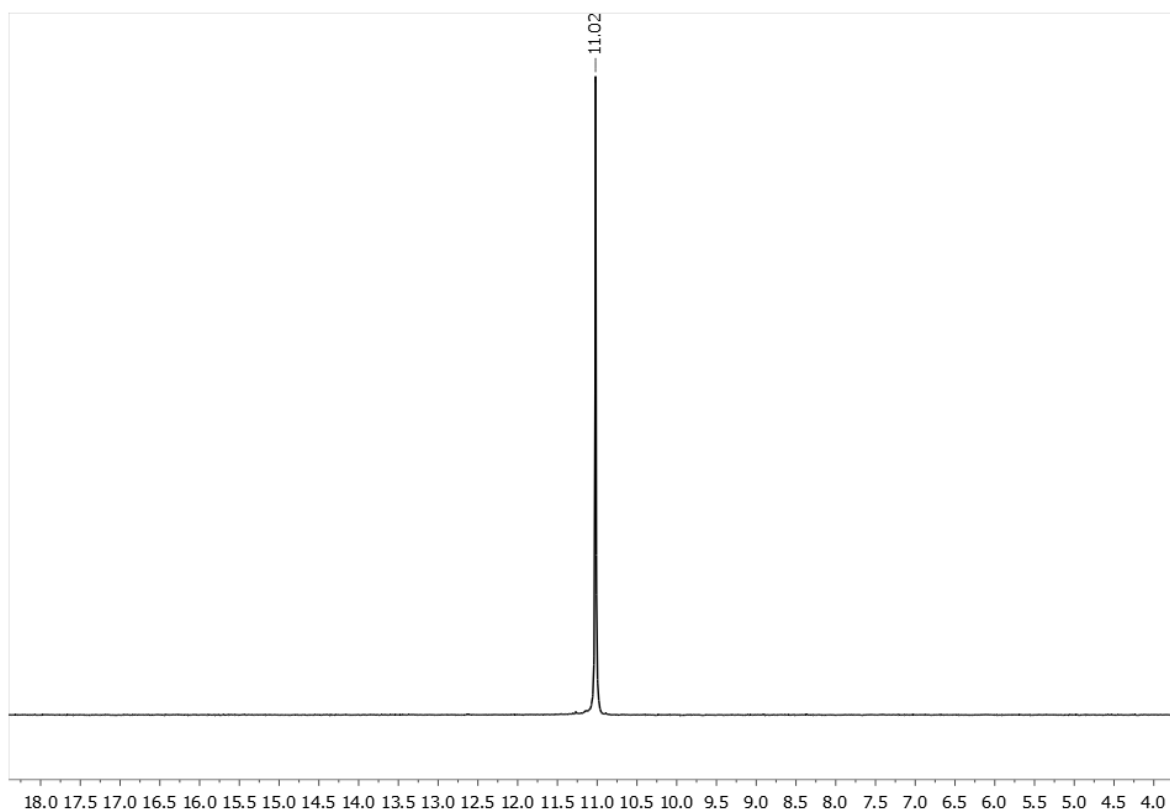


Espectro de masas MALDI+ (DCTB, linear) de $[Au(AcPEG)PPh_3]$

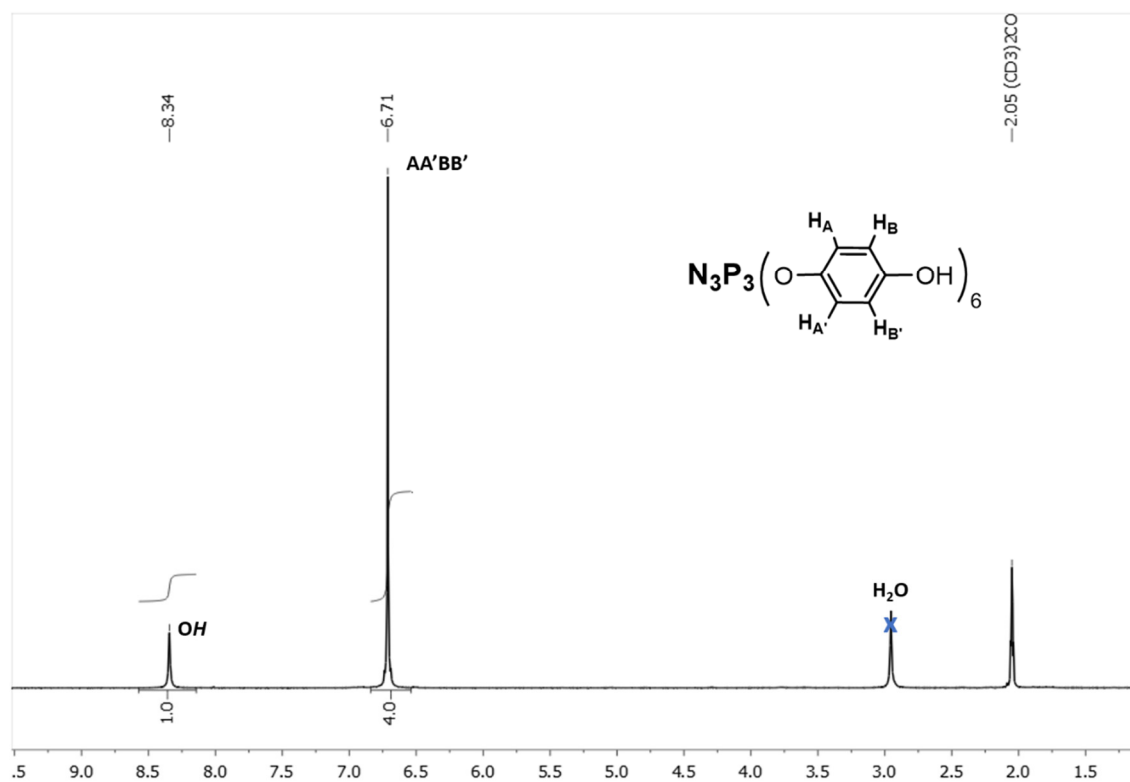
DATOS DE $N_3P_3(OC_6H_4\{OH\}-p)_6(G_0(OH)_6)$



Espectro IR de $G_0(OH)_6$

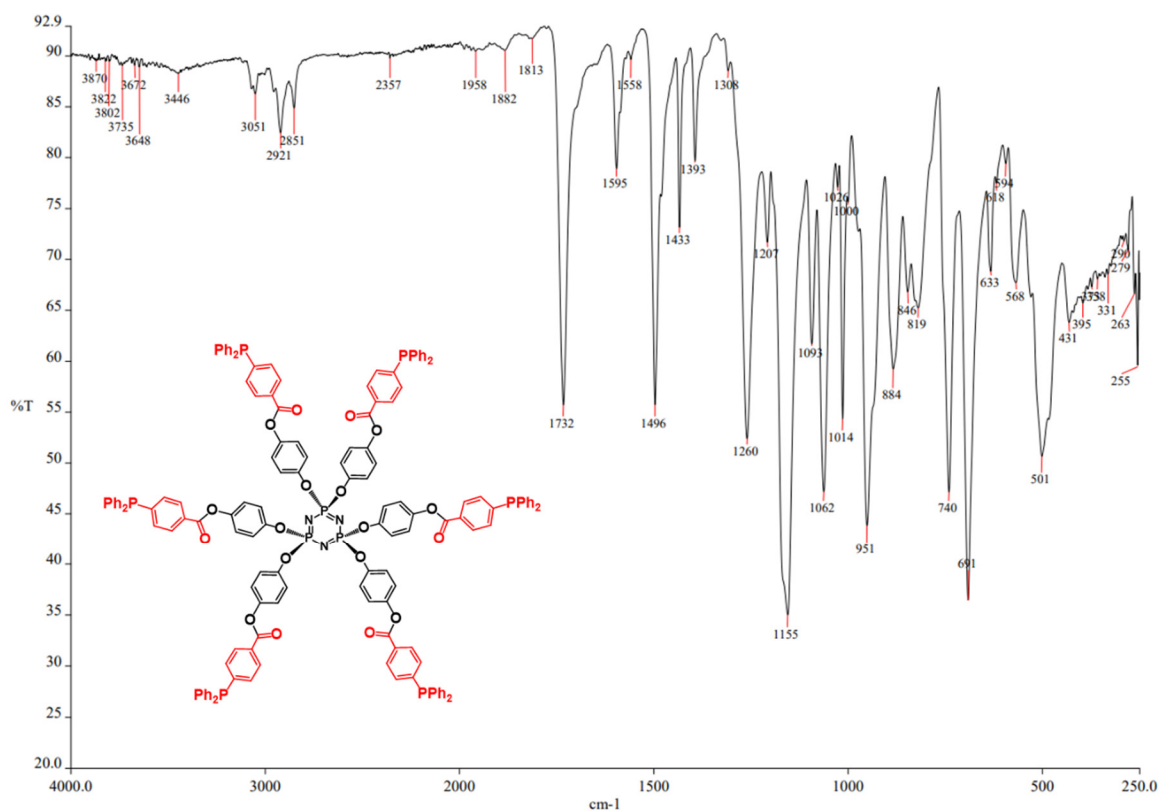


Espectro RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ de $\text{G0}(\text{OH})_6$ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

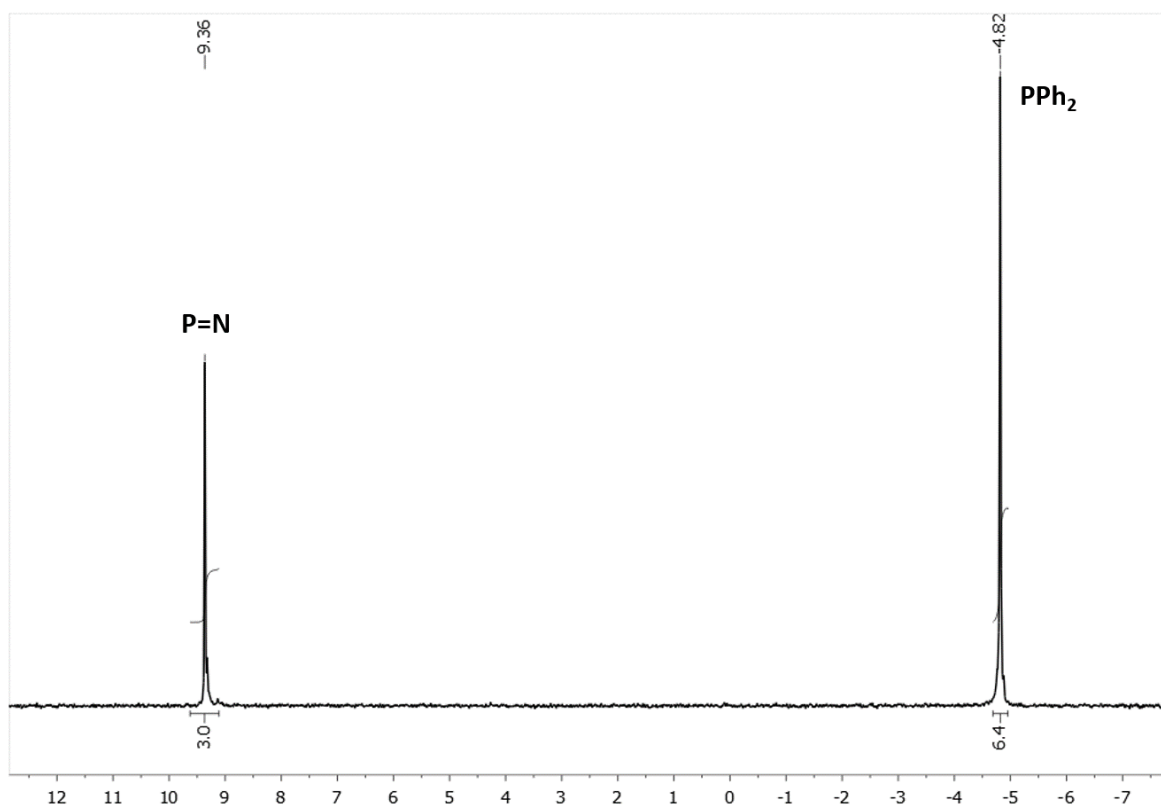


Espectro RMN de ^1H de $\text{G0}(\text{OH})_6$ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

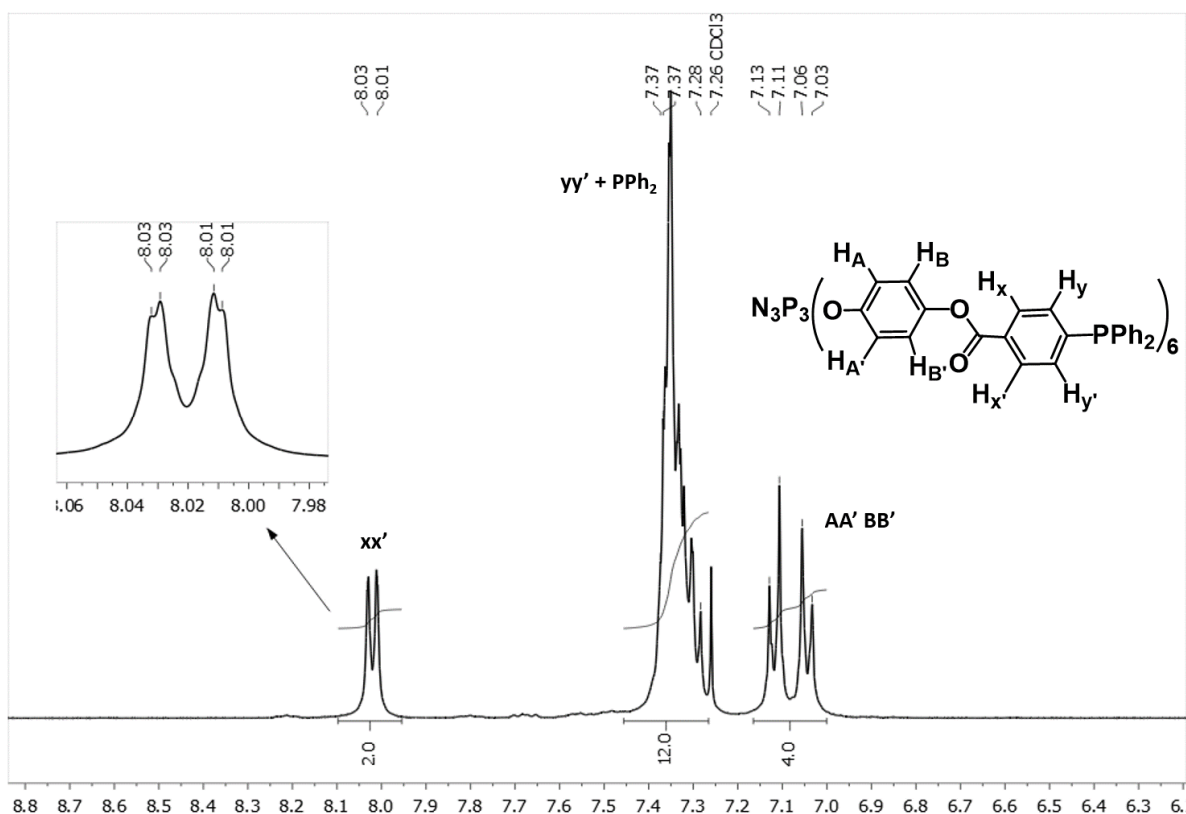
DATOS DE $N_3P_3(OC_6H_4\{OC(O)C_6H_4(PPh_2)-p\}-p)_6$ ($G_0(PPh_2)_6$)



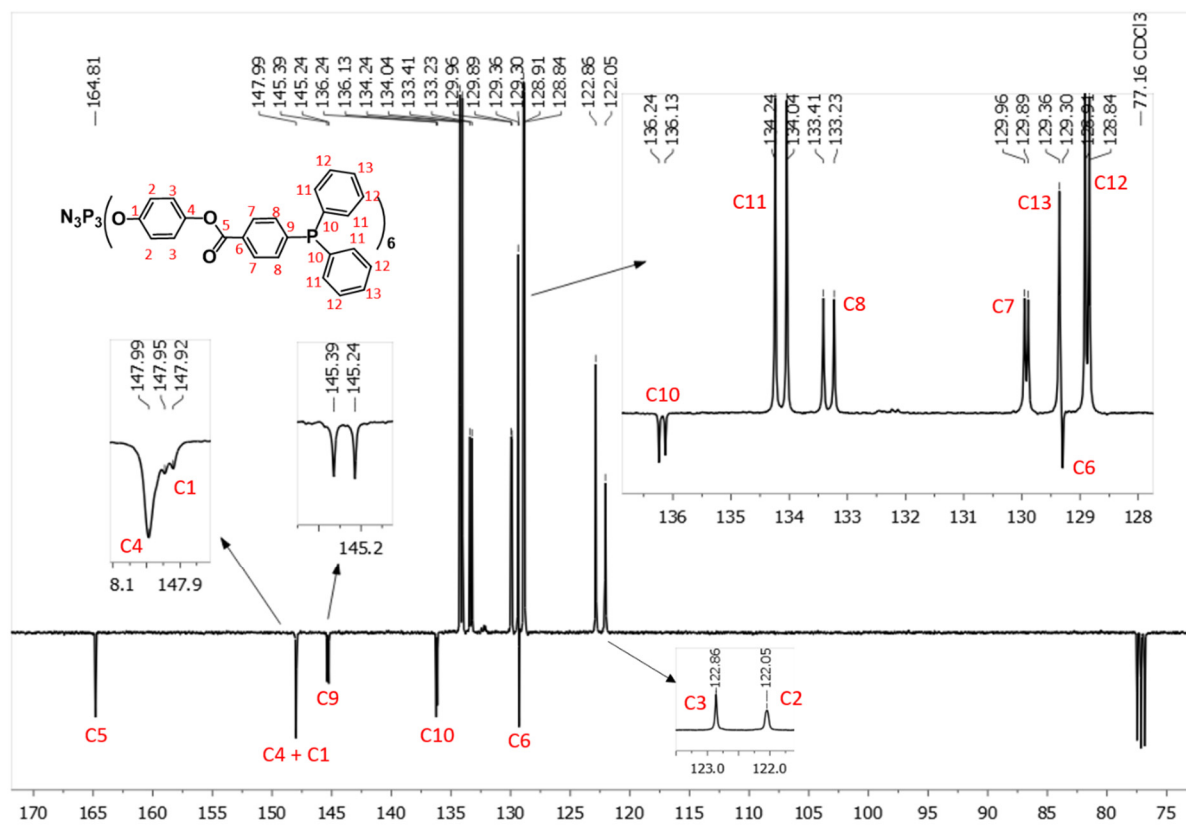
Espectro IR de $G_0(PPh_2)_6$



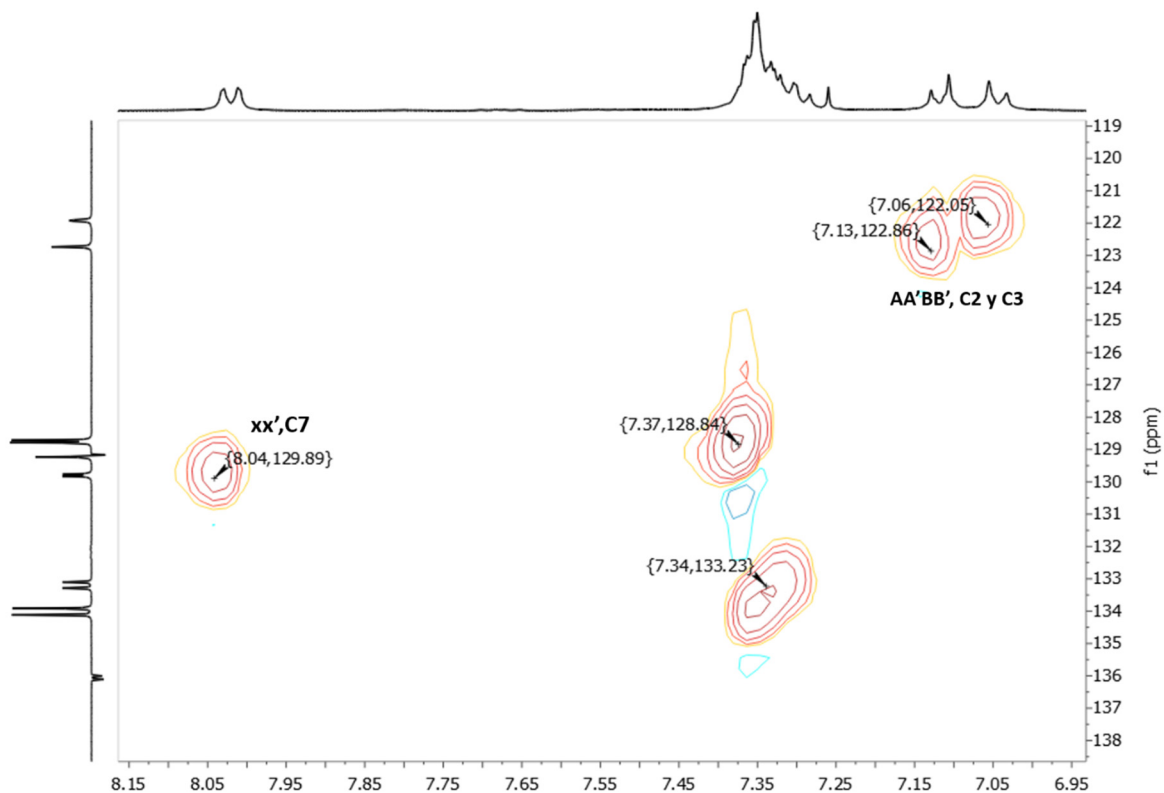
Espectro RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ de $G_0(PPh_2)_6$ en $CDCl_3$



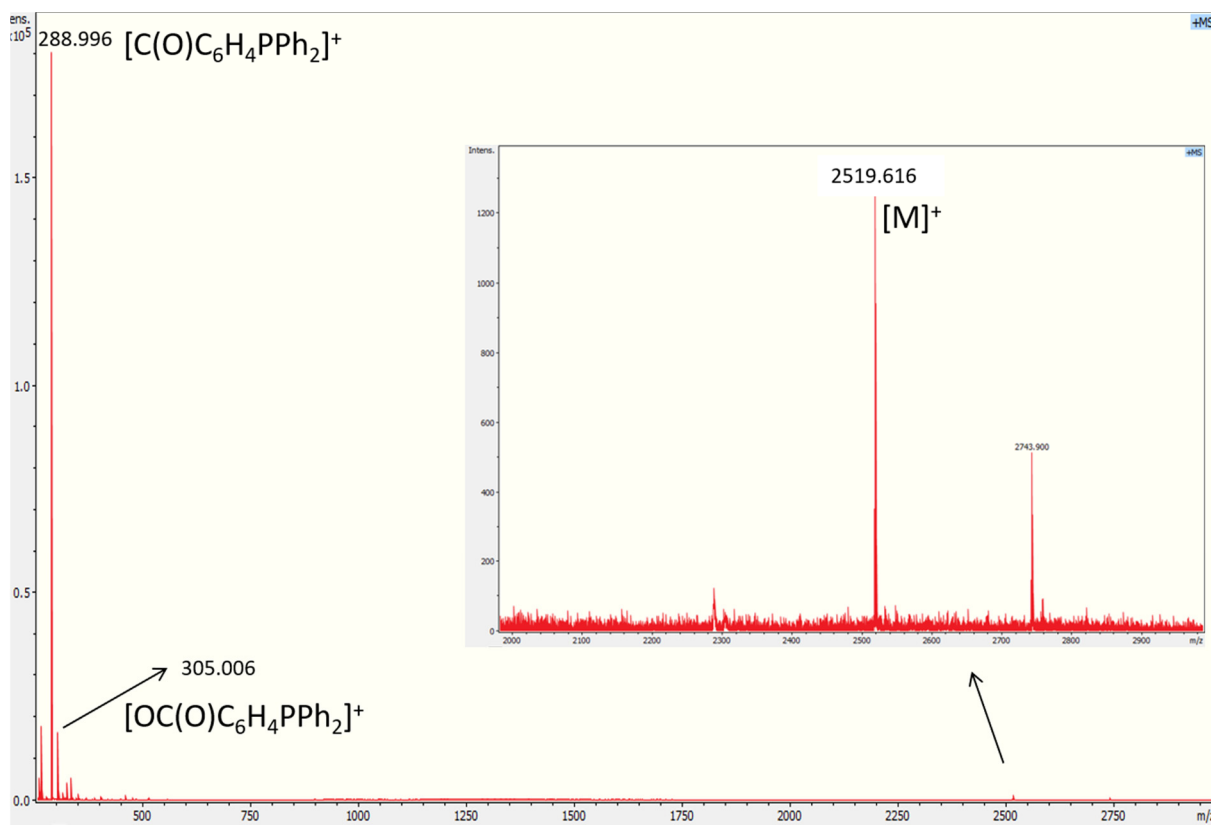
Espectro RMN de 1H de $G_0(PPh_2)_6$ en $CDCl_3$



Espectro RMN de $^{13}C \{^1H\}$ (APT) de $G_0(PPh_2)_6$ en $CDCl_3$

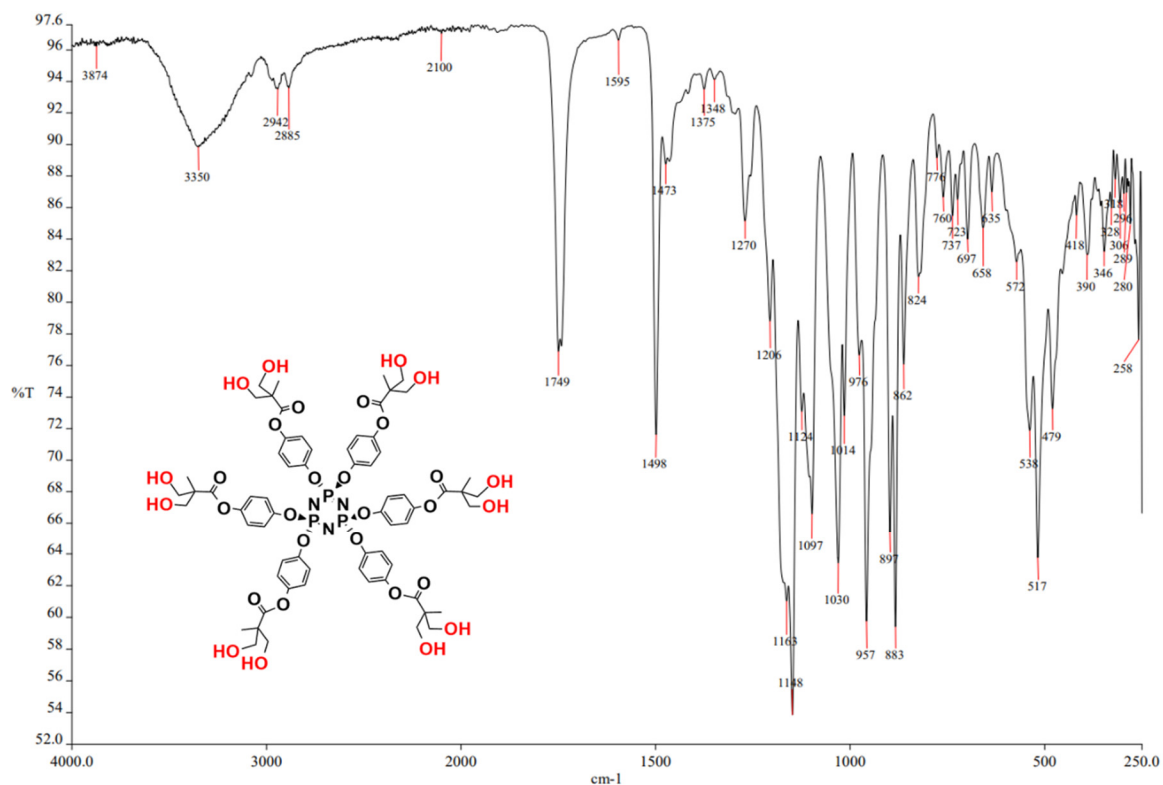


Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $G_0(\text{PPh}_2)_6$ en CDCl_3

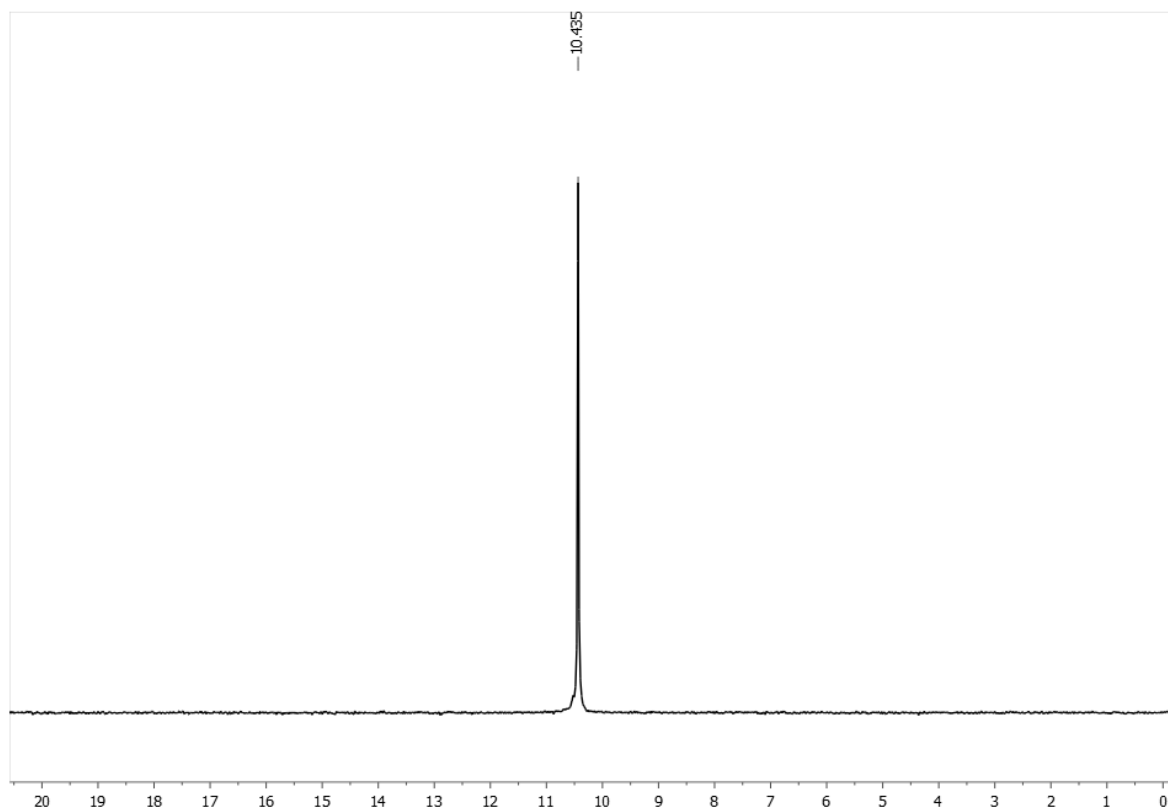


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, linear) de $G_0(\text{PPh}_2)_6$

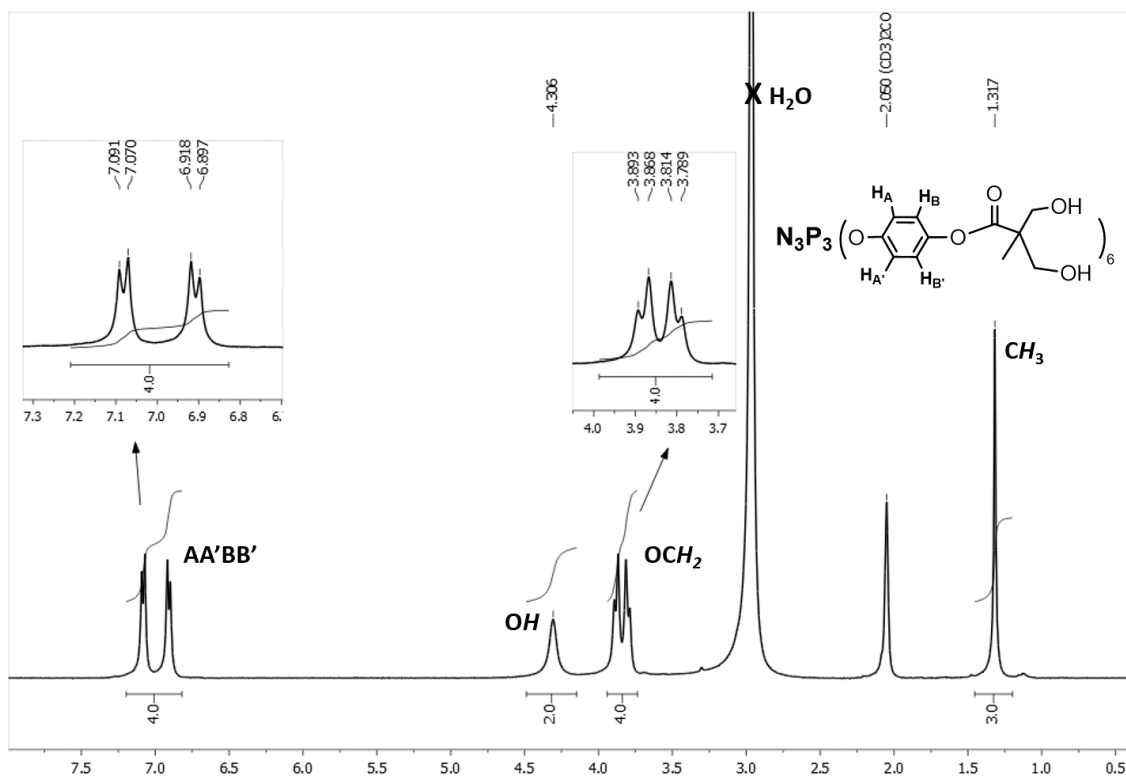
DATOS DE G1(OH)₁₂



Espectro IR de G1(OH)₁₂

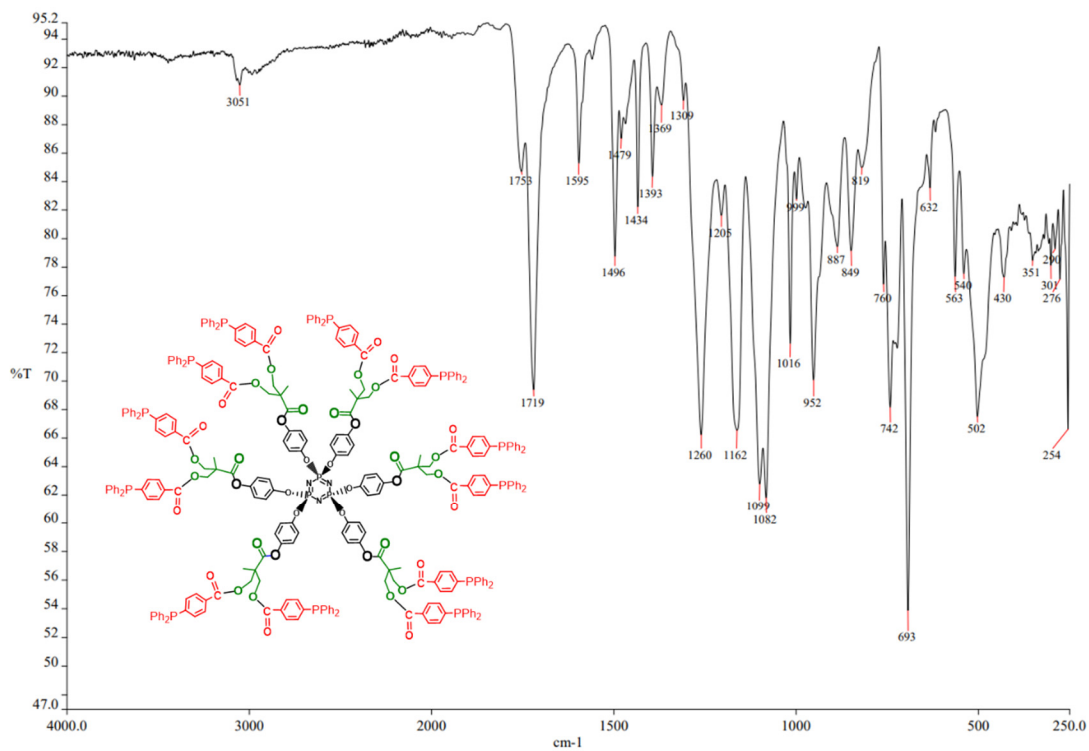


Espectro RMN de ³¹P {¹H} de G1(OH)₁₂ en (CD₃)₂CO

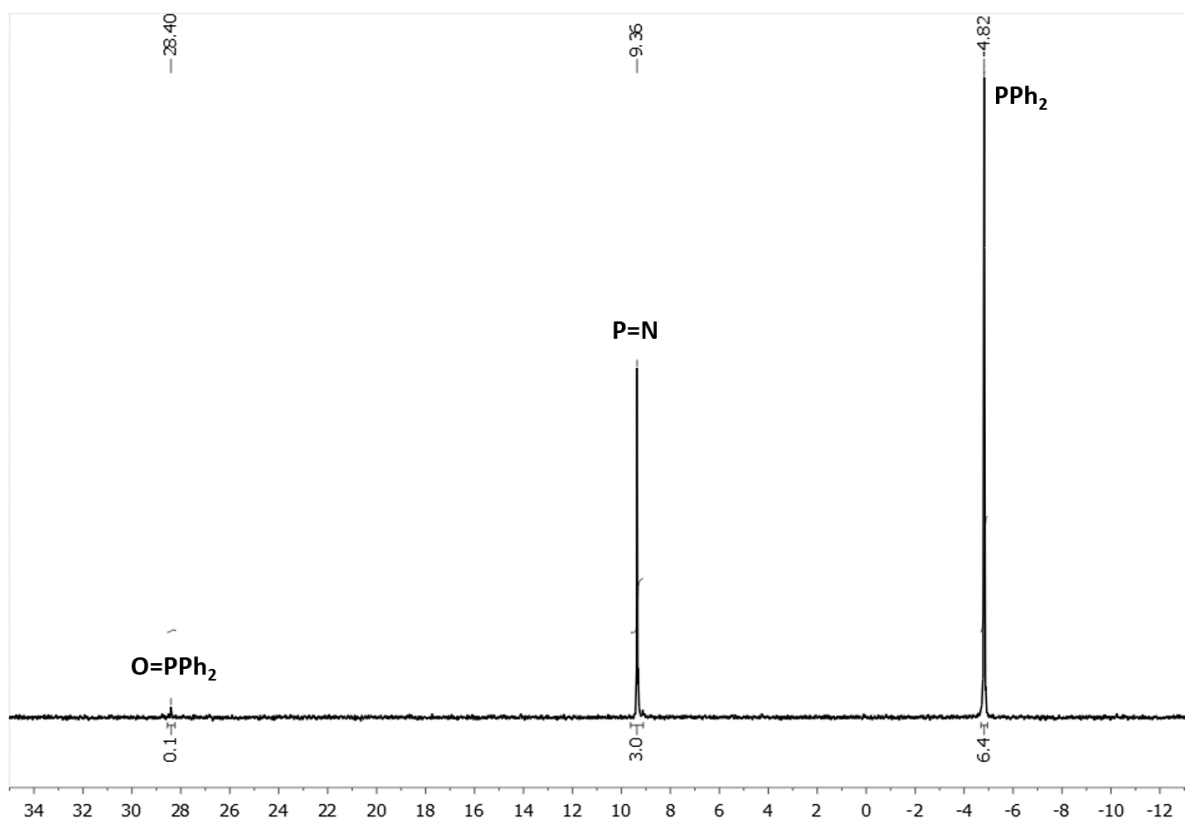


Espectro RMN de 1H de $G1(OH)_{12}$ en $(CD_3)_2CO$

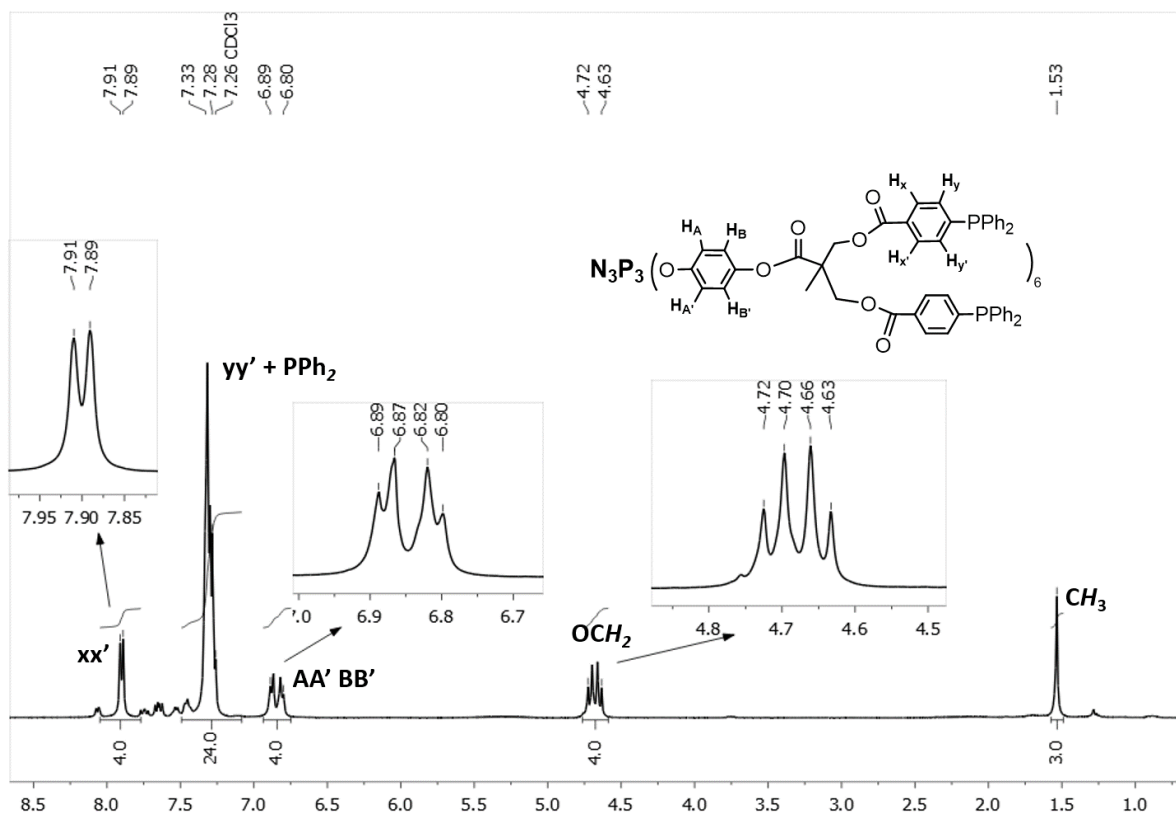
DATOS DE $G1(PPh_2)_{12}$



Espectro IR de $G1(PPh_2)_{12}$

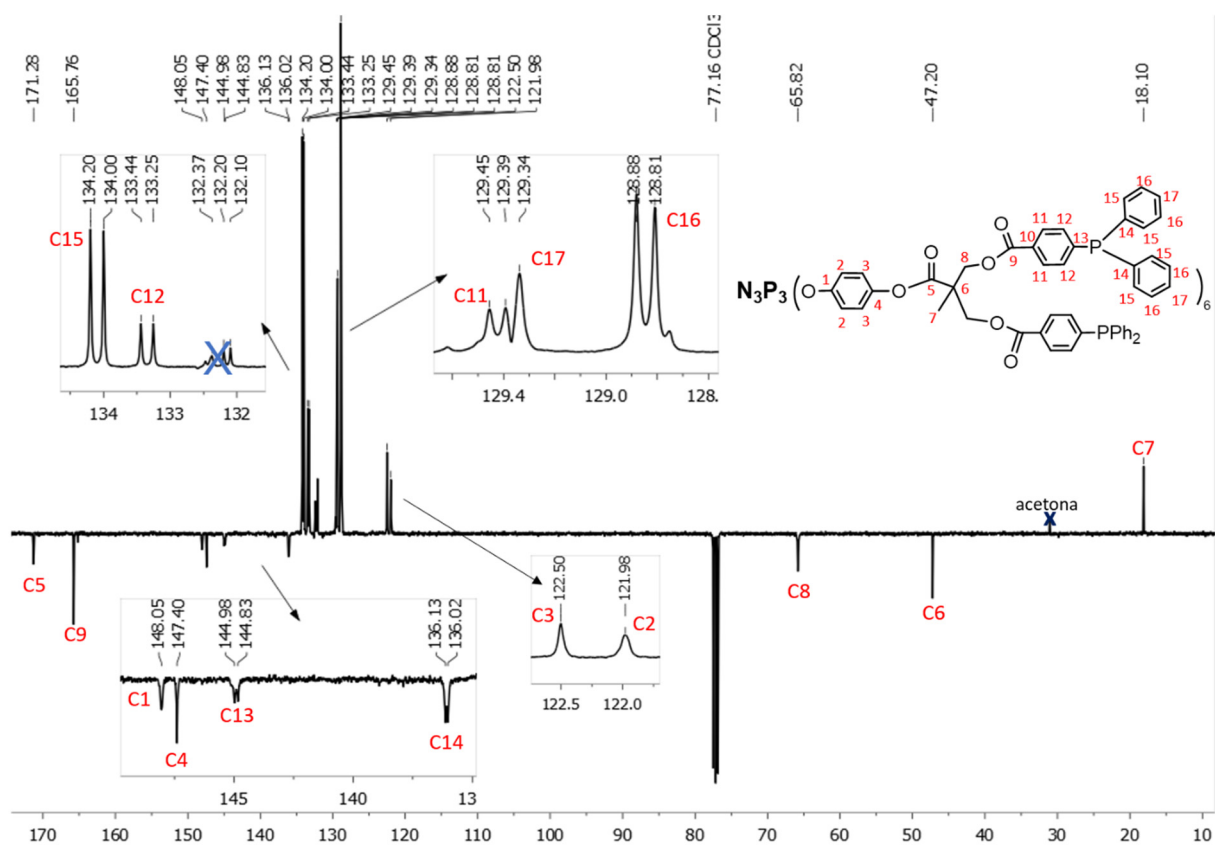


Espectro RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ de $G1(\text{PPh}_2)_{12}$ en CDCl_3

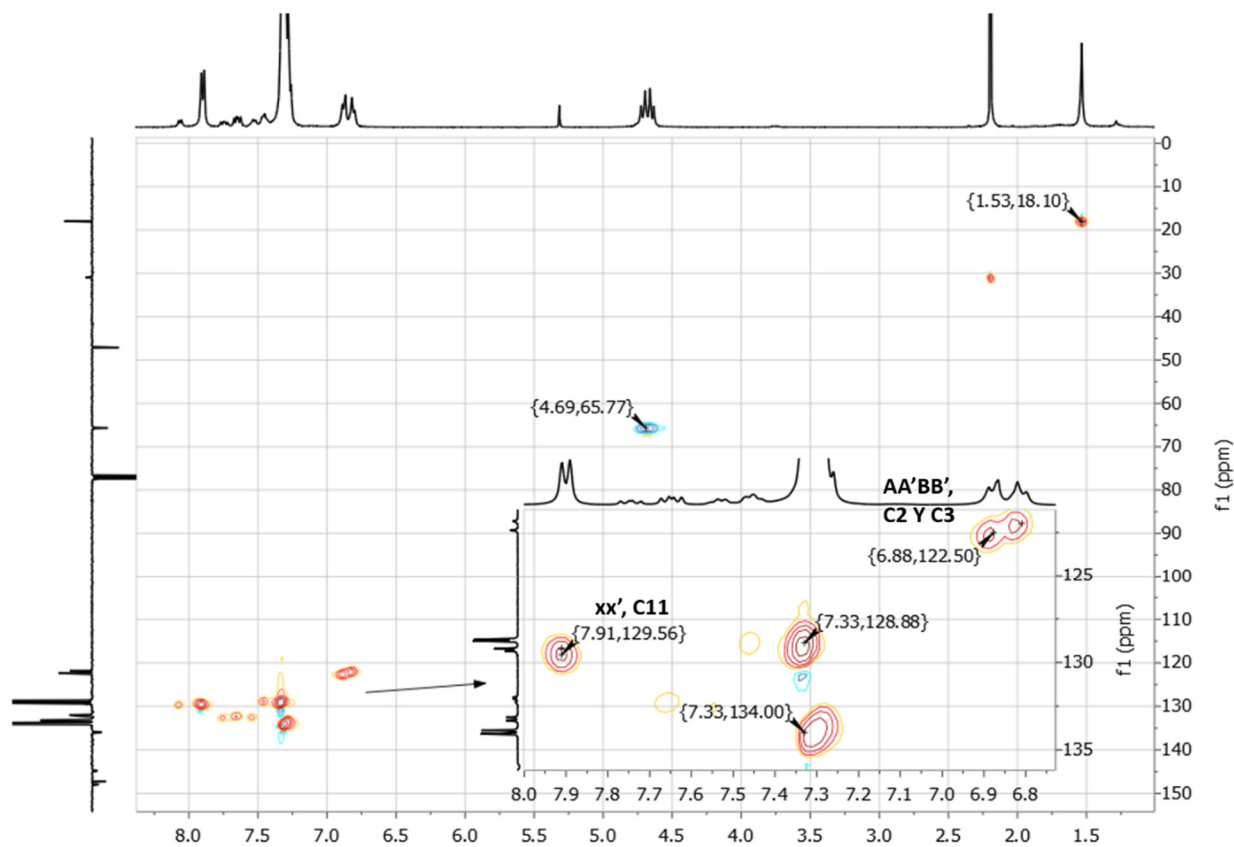


Espectro RMN de ^1H de $G1(\text{PPh}_2)_{12}$ en CDCl_3

Anexo III. Espectros de los compuestos

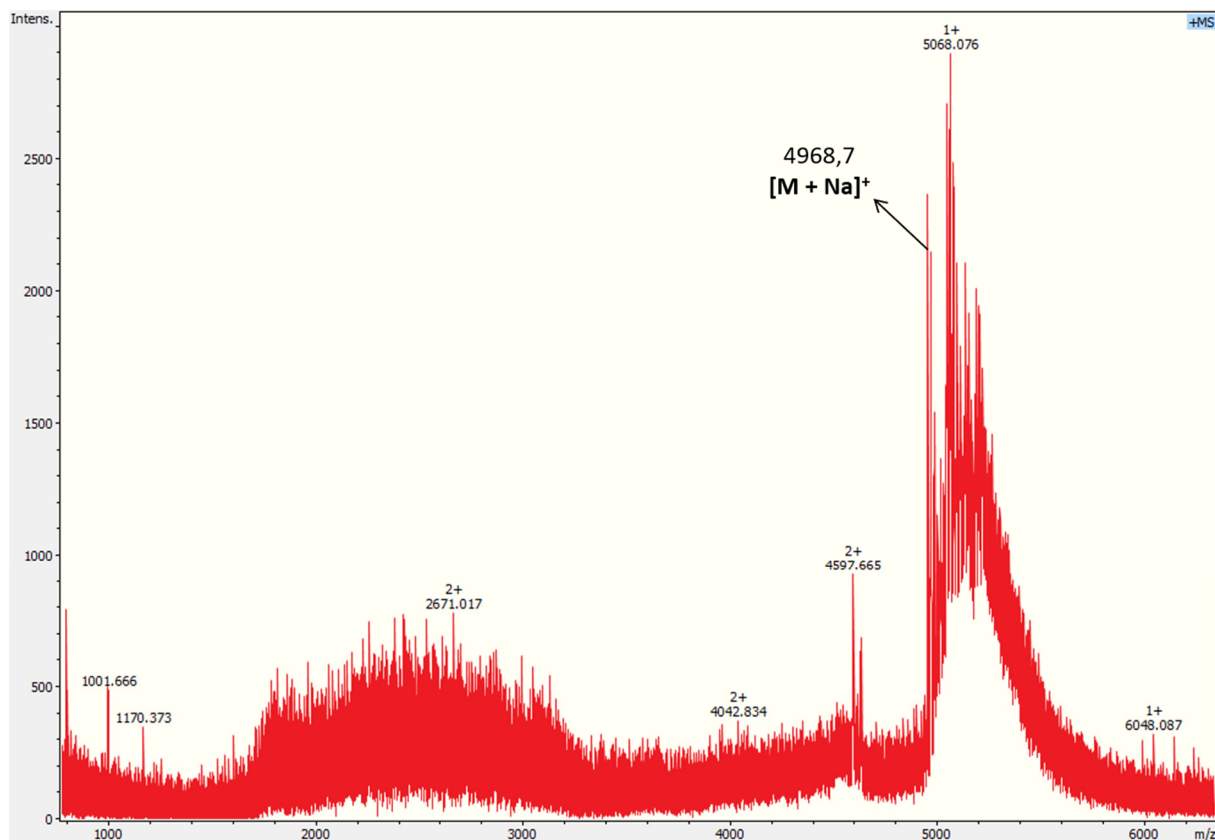


Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (APT) de $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ en CDCl_3



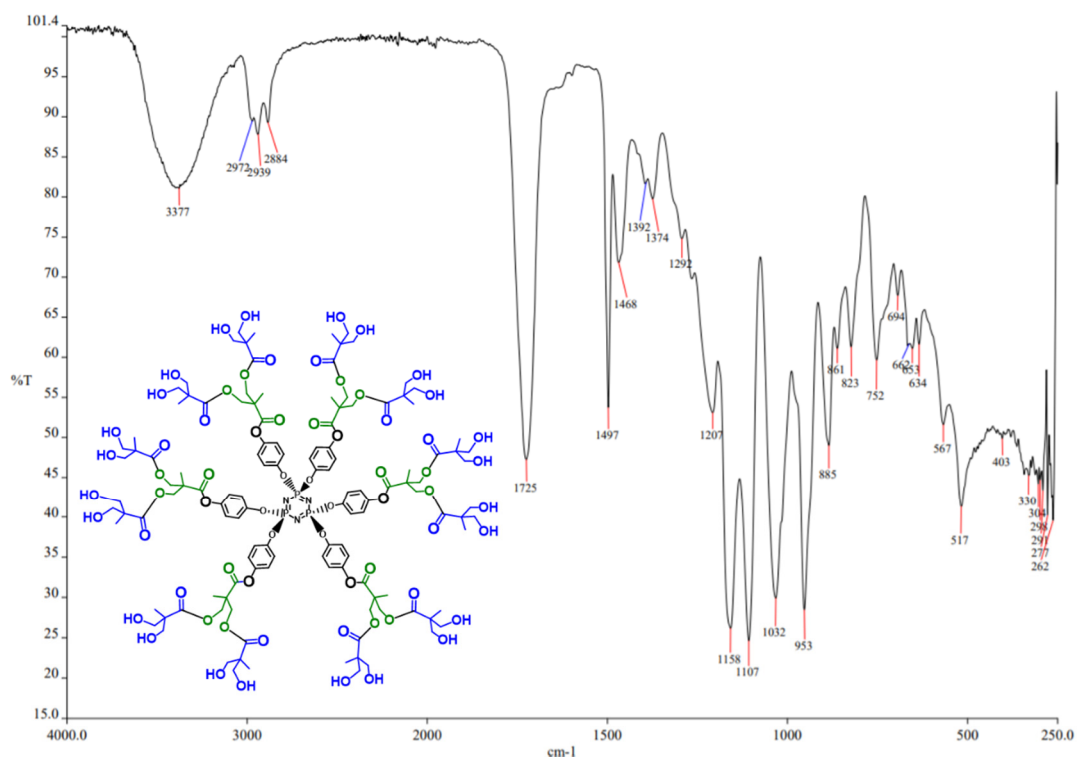
Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $\text{G1}(\text{PPh}_2)_{12}$ en CDCl_3

Anexo III. Espectros de los compuestos

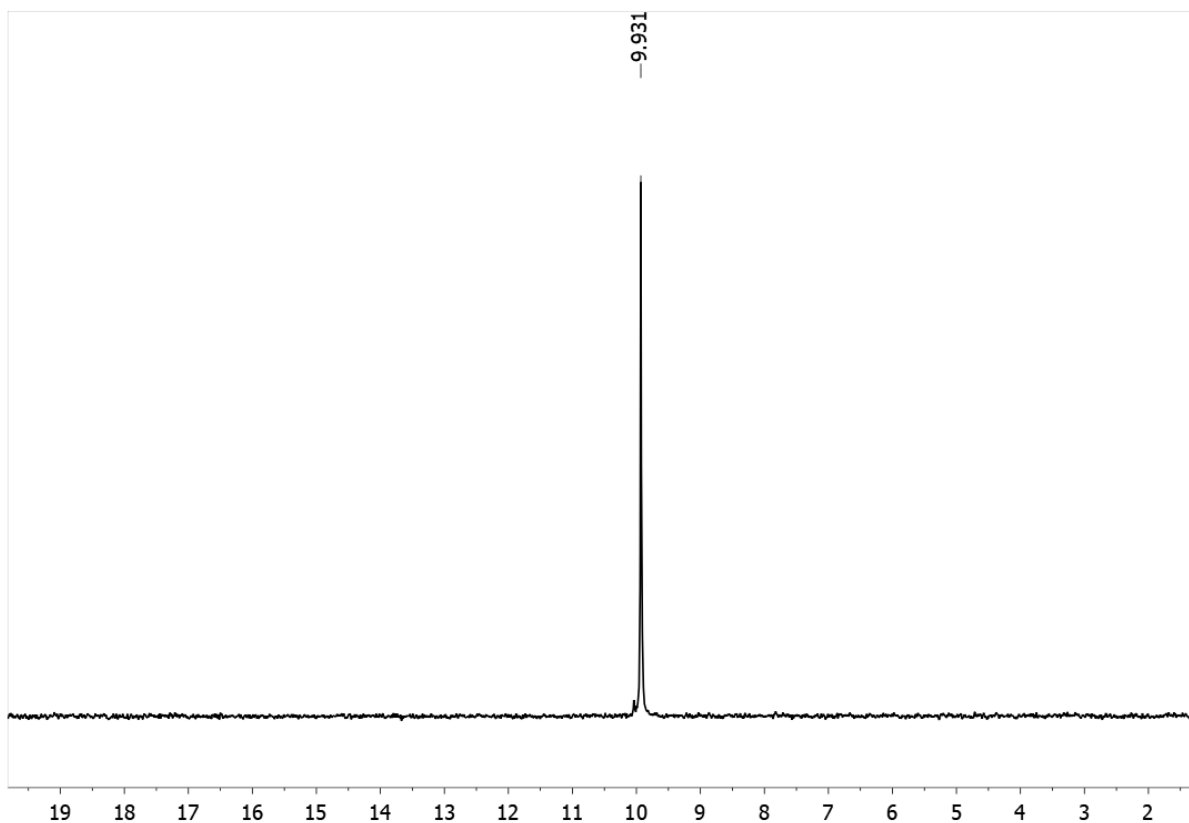


Espectro de masas MALDI⁺ (DCTB, linear) de G1(PPh₂)₁₂

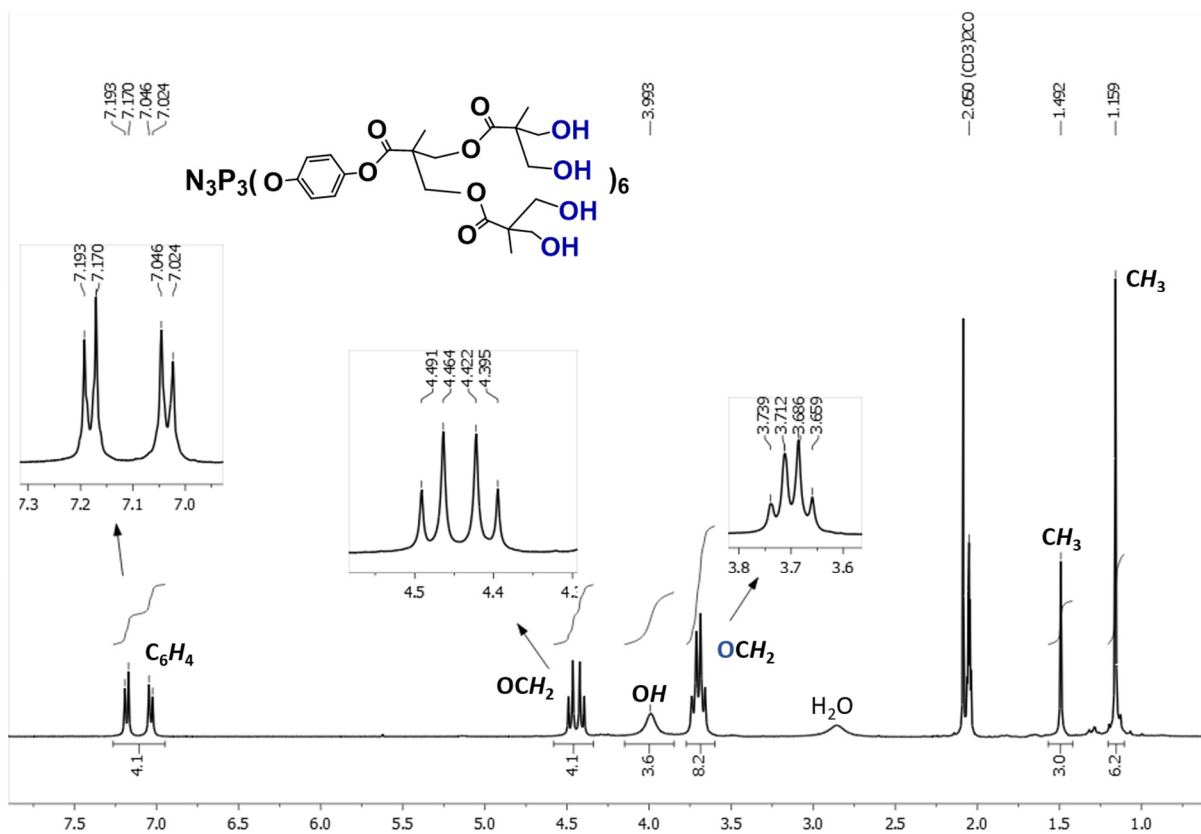
DATOS DE G2(OH)₂₄



Espectro IR de G2(OH)₂₄

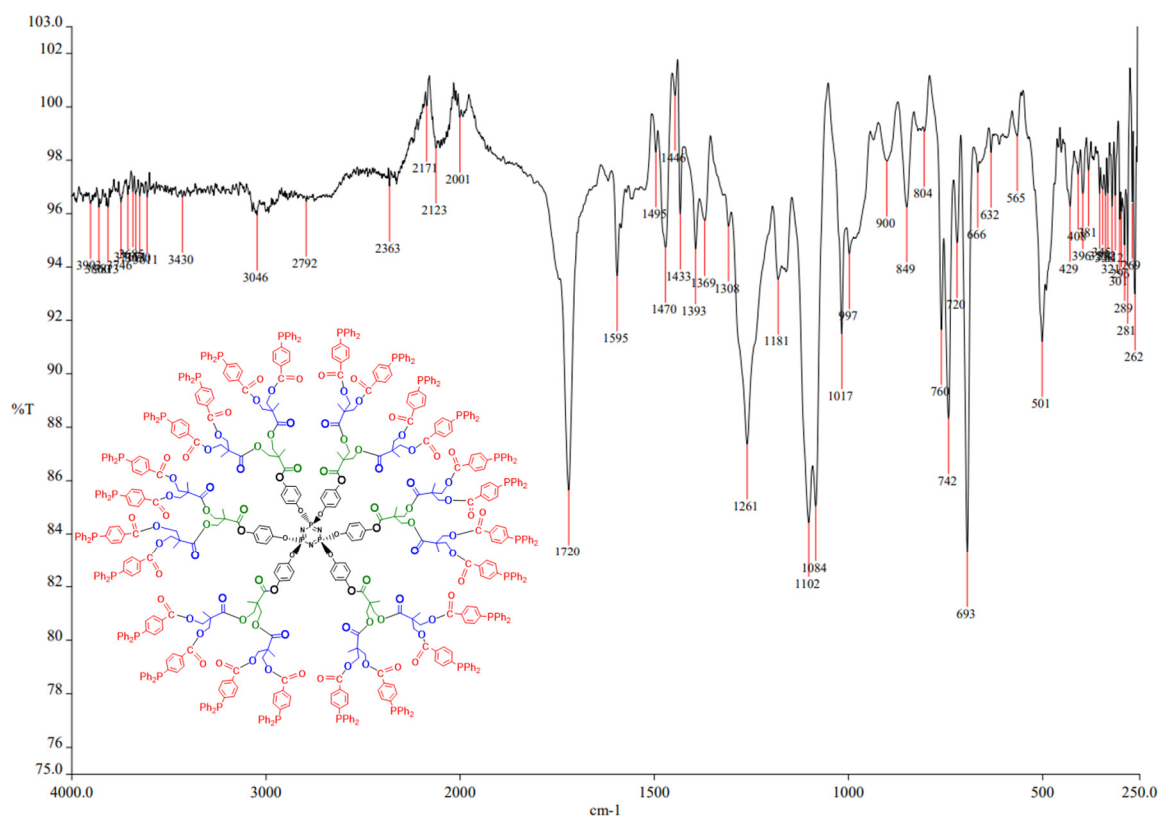


Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $\text{G2}(\text{OH})_{24}$ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

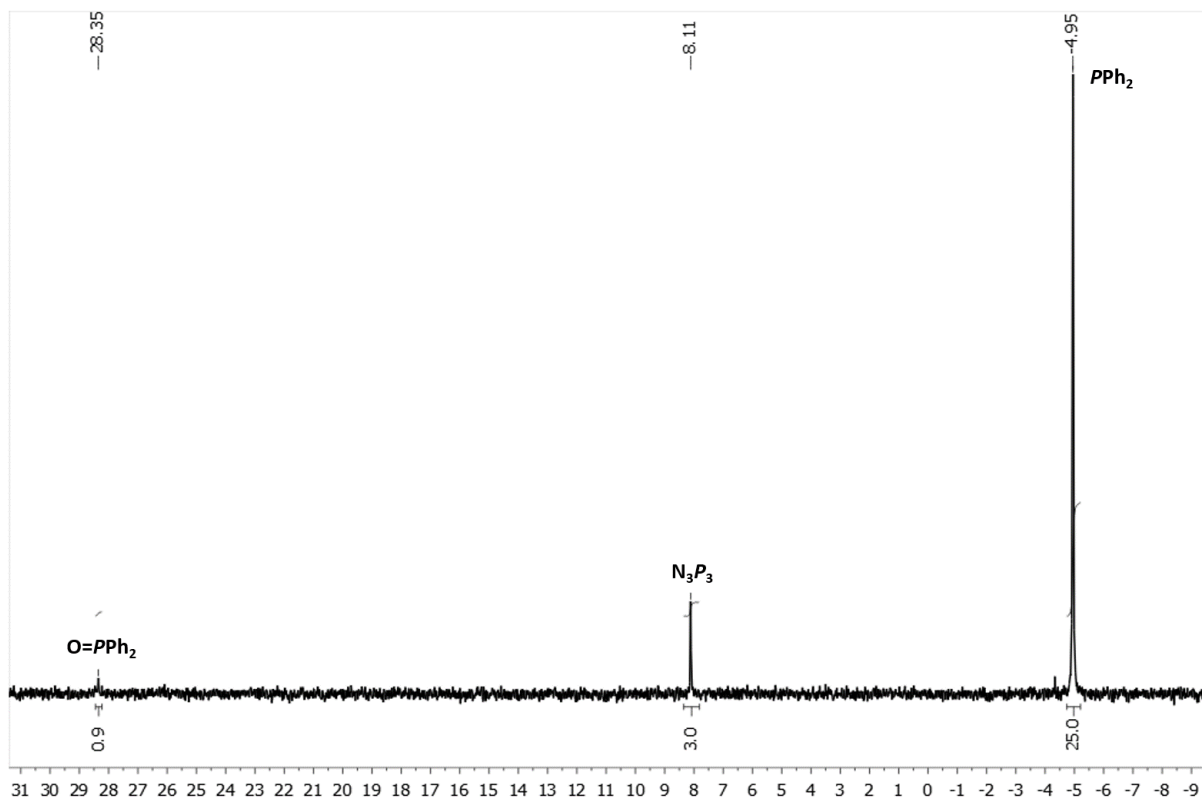


Espectro RMN de ^1H de $\text{G2}(\text{OH})_{24}$ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

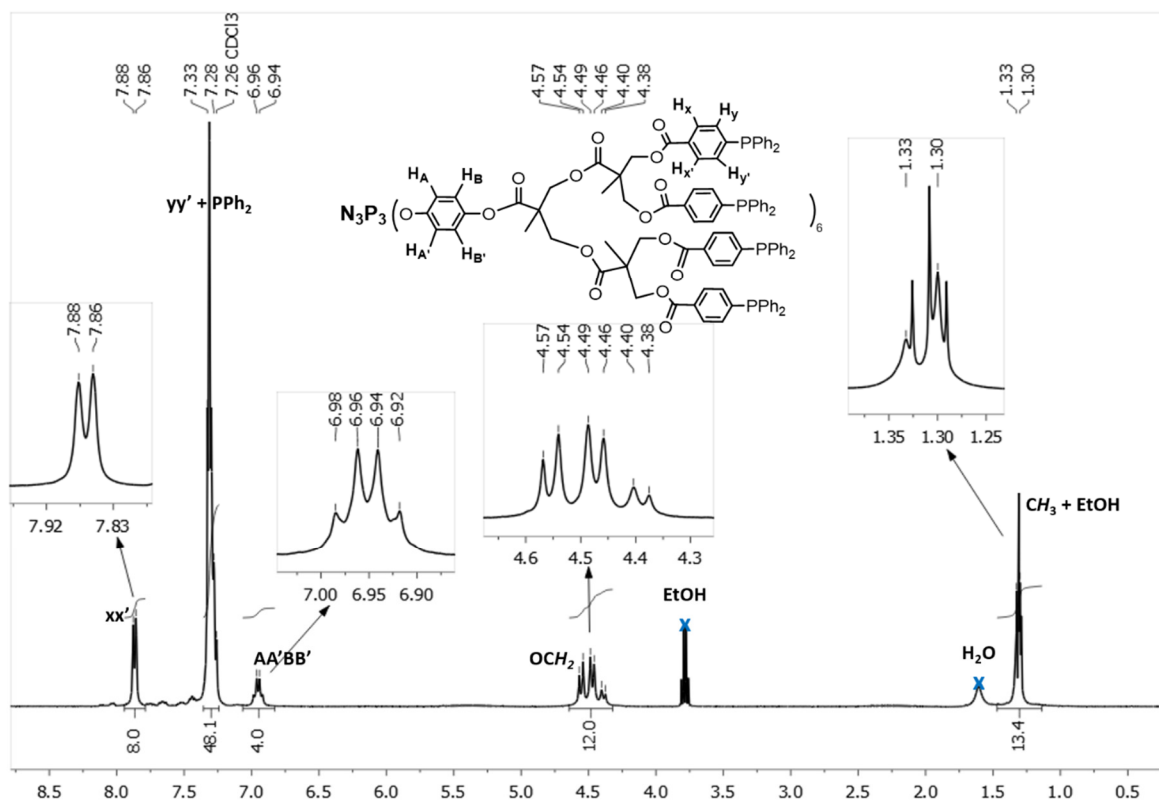
DATOS DE G2(PPh₂)₂₄



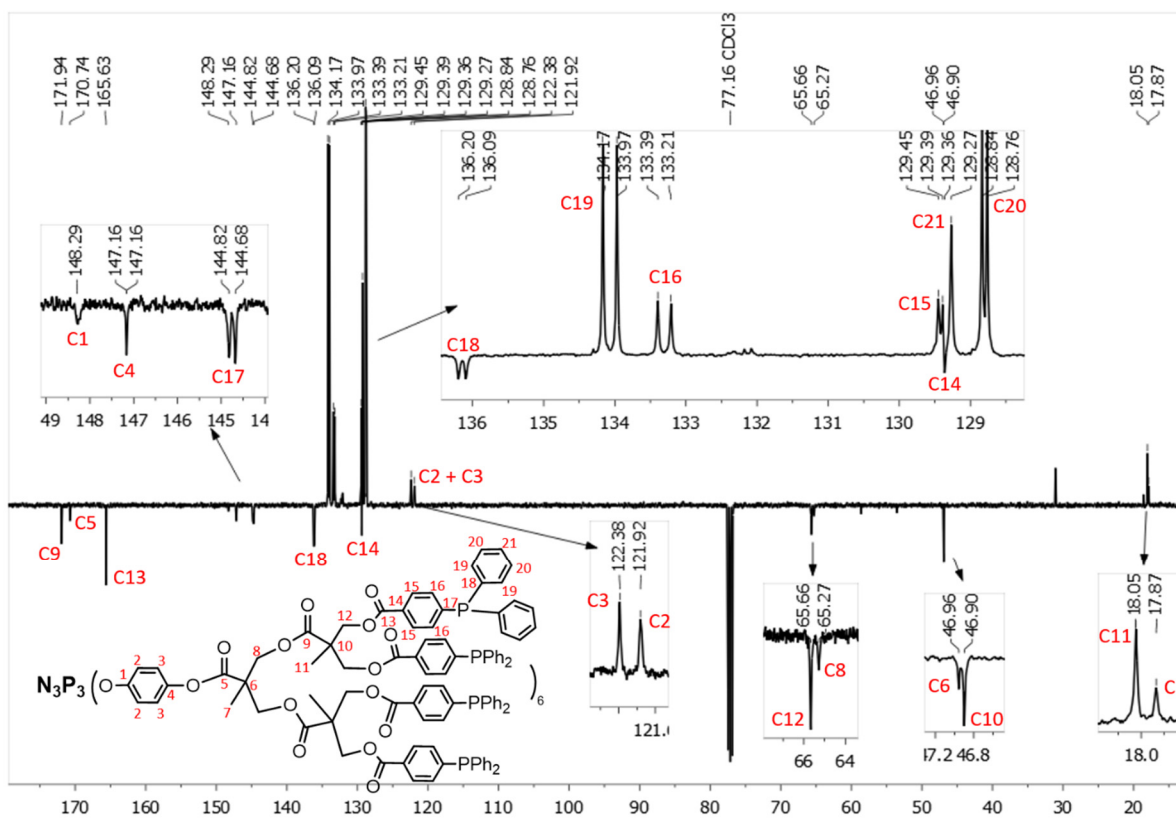
Espectro IR de G2(PPh₂)₂₄



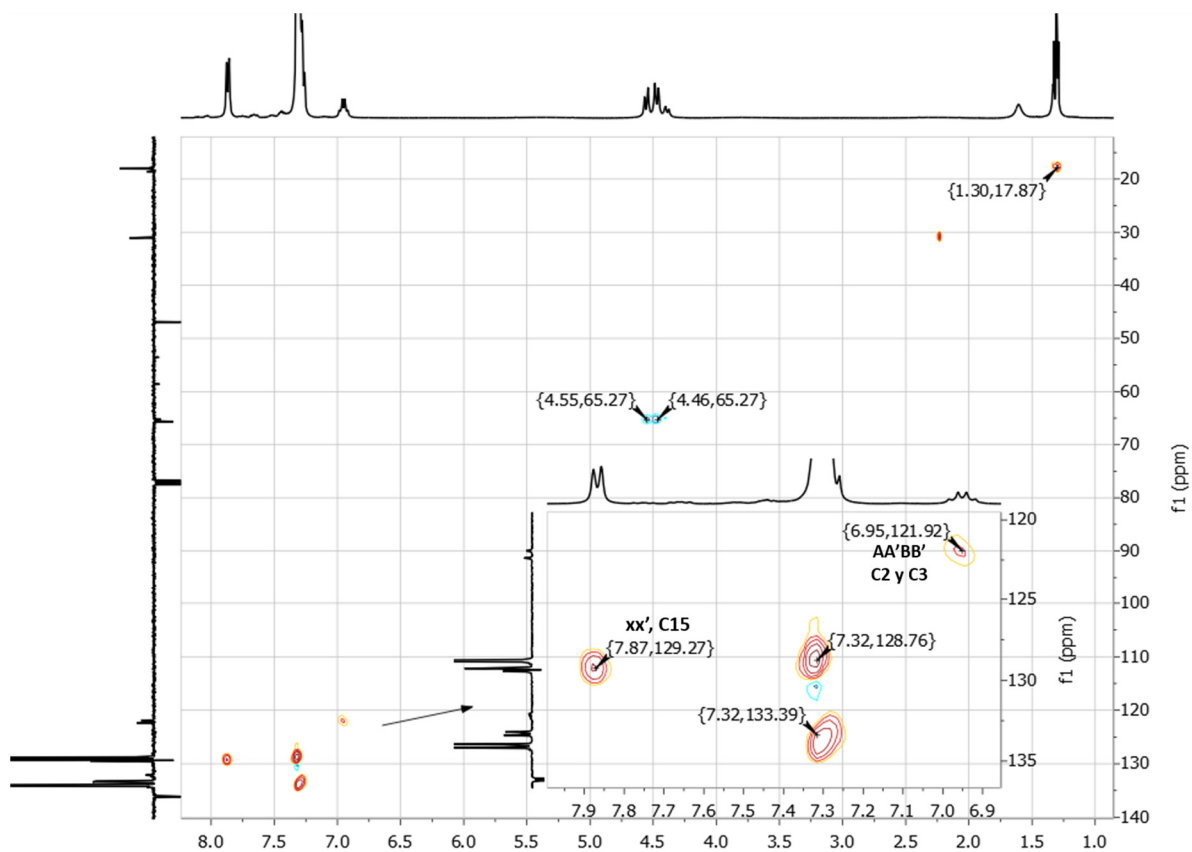
Espectro RMN de ³¹P{¹H} de G2(PPh₂)₂₄ en CDCl₃



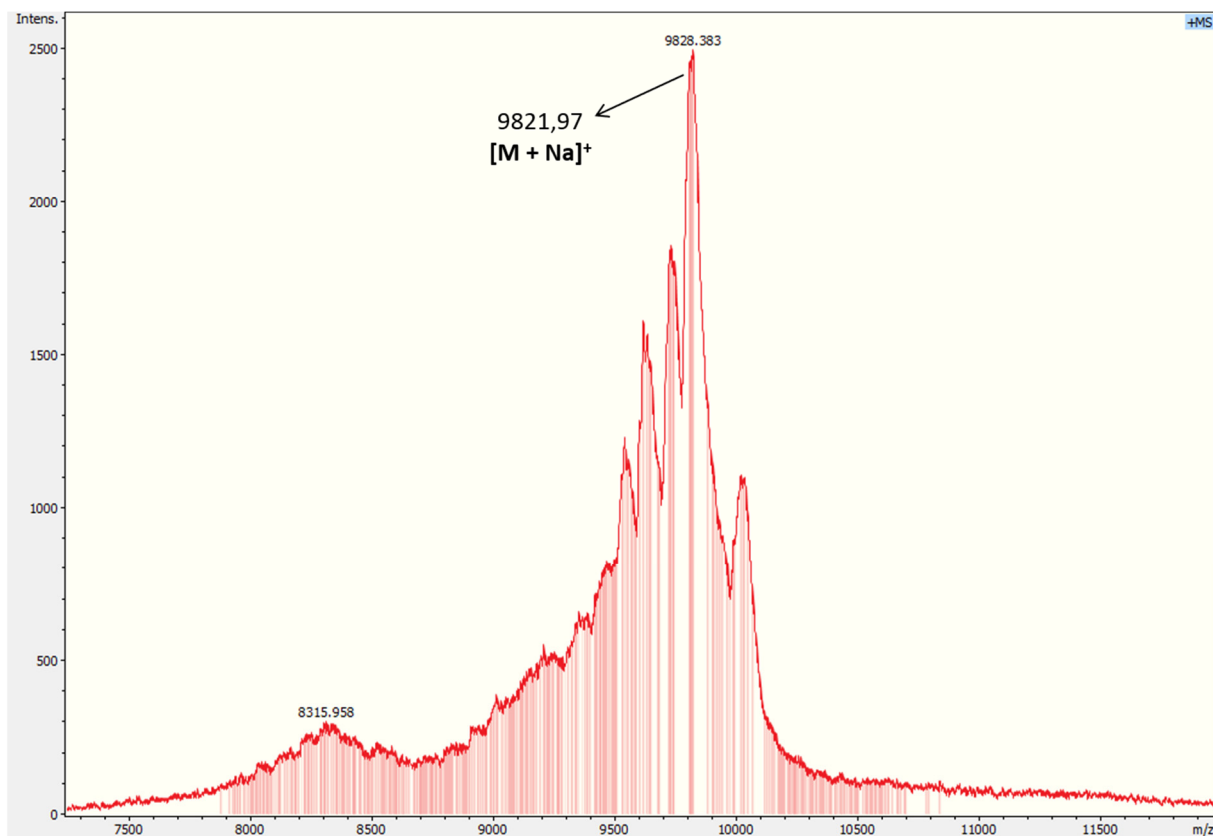
Espectro RMN de 1H de $G_2(PPh_2)_{24}$ en $CDCl_3$



Espectro RMN de $^{13}C\{^1H\}$ de $G_2(PPh_2)_{24}$ en $CDCl_3$

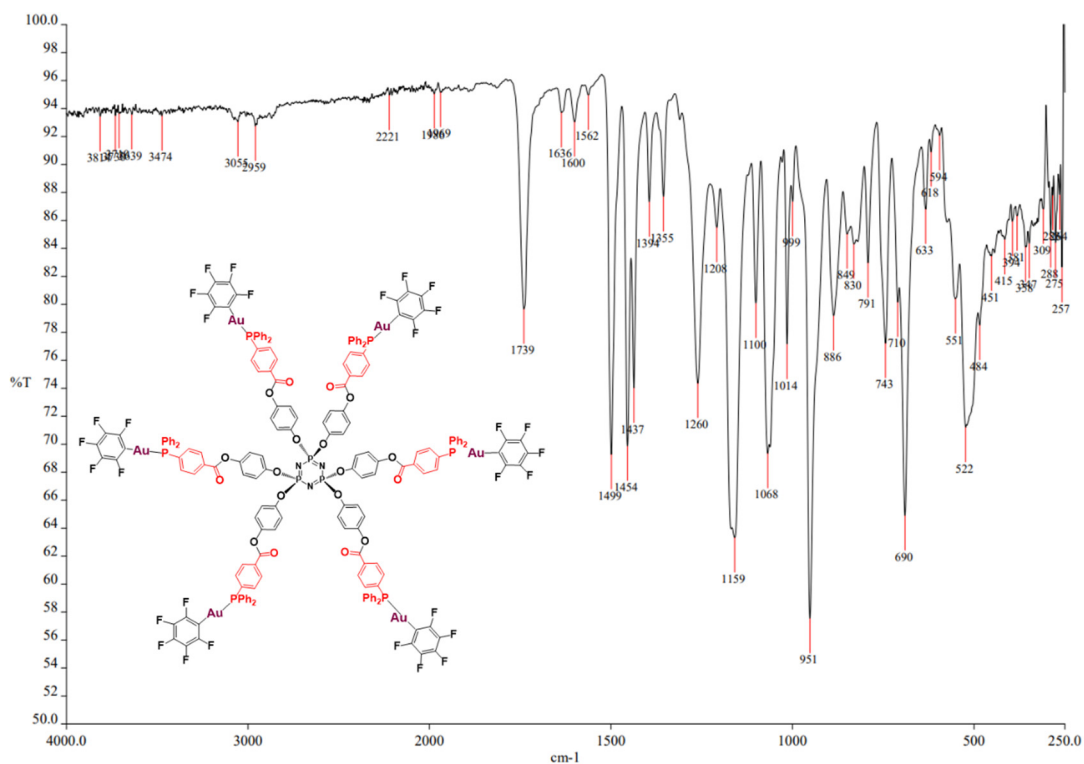


Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $G_2(\text{PPh}_2)_{24}$ en CDCl_3

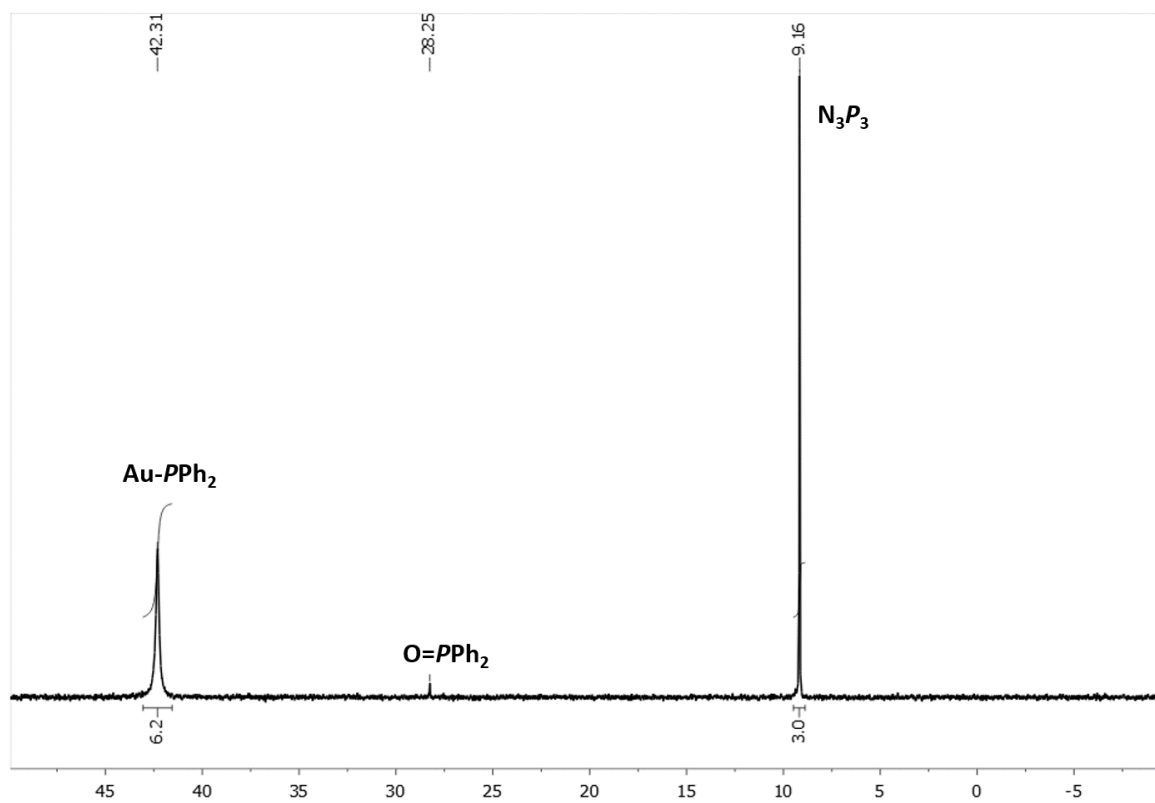


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, reflector) de $G_2(\text{PPh}_2)_{24}$

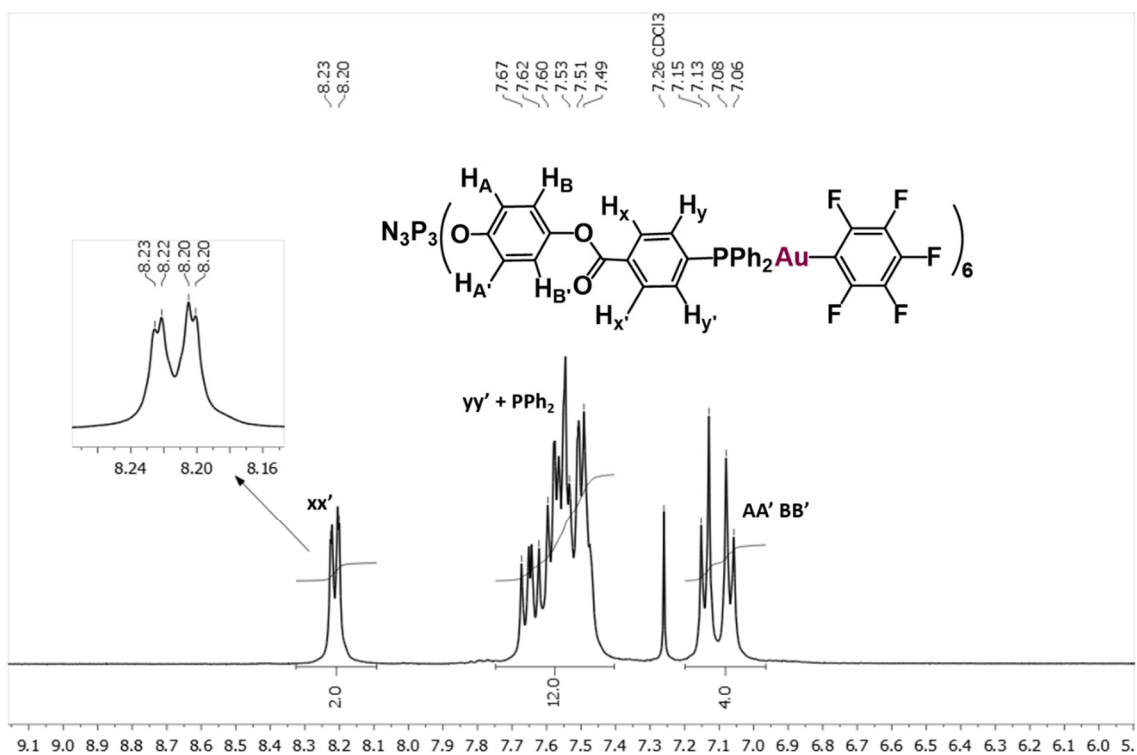
DATOS DE $G0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$



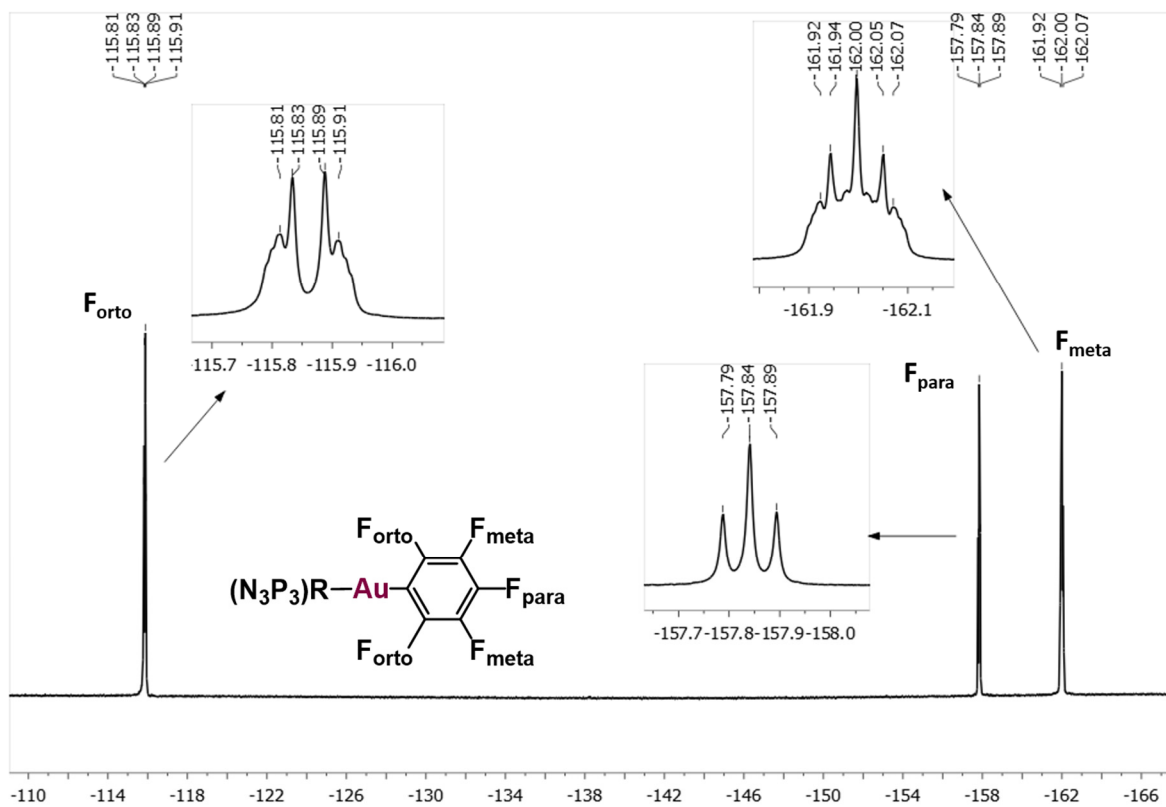
Espectro IR de $G0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$



Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$ en $CDCl_3$

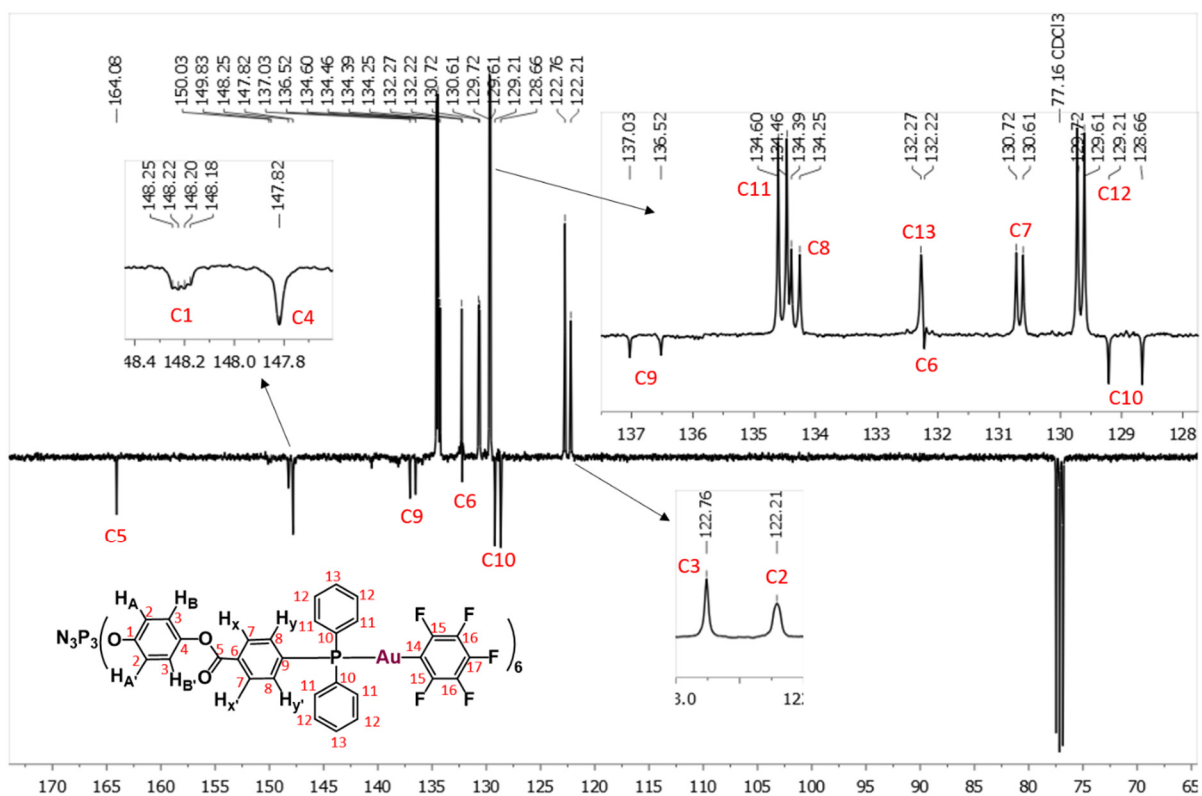


Espectro RMN de ¹H de G0{PPh₂Au(C₆F₅)}₆ en CDCl₃

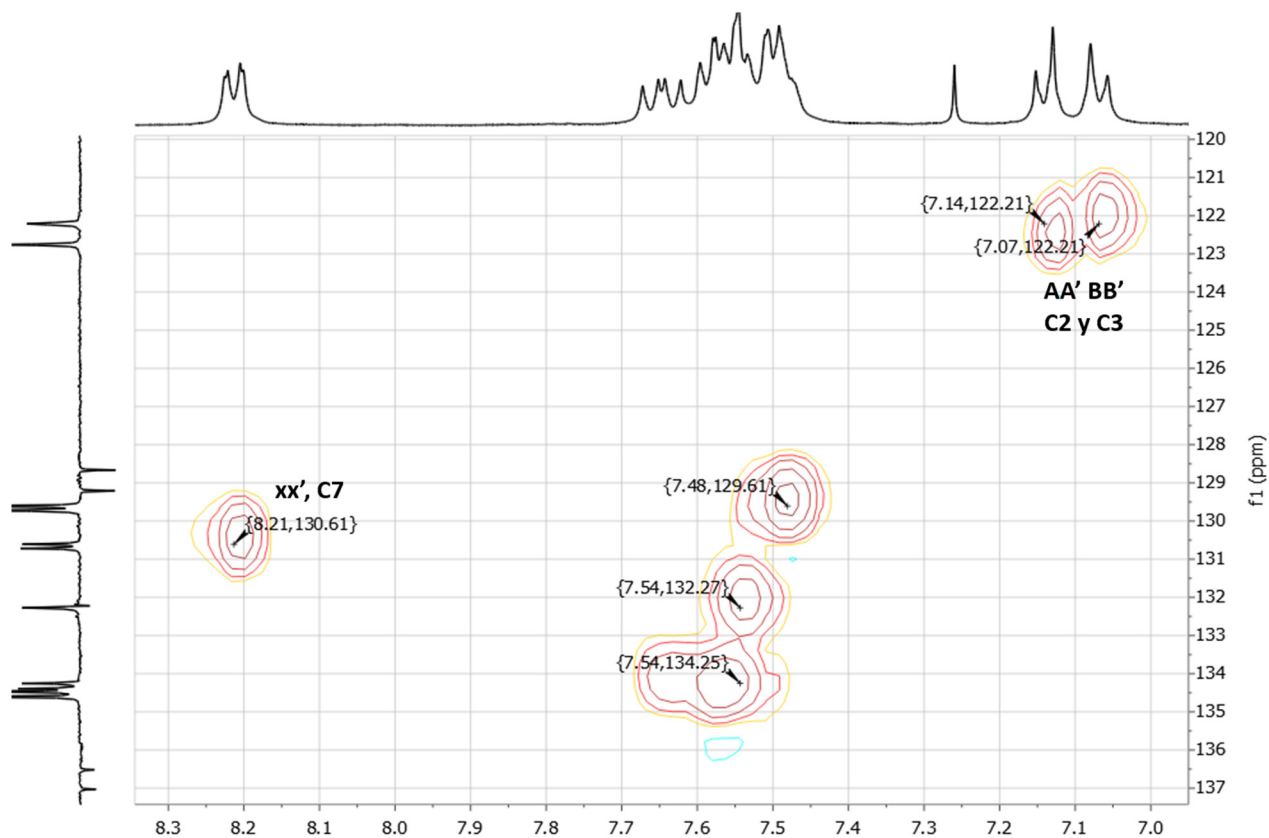


Espectro RMN de ¹⁹F de G0{PPh₂Au(C₆F₅)}₆ en CDCl₃

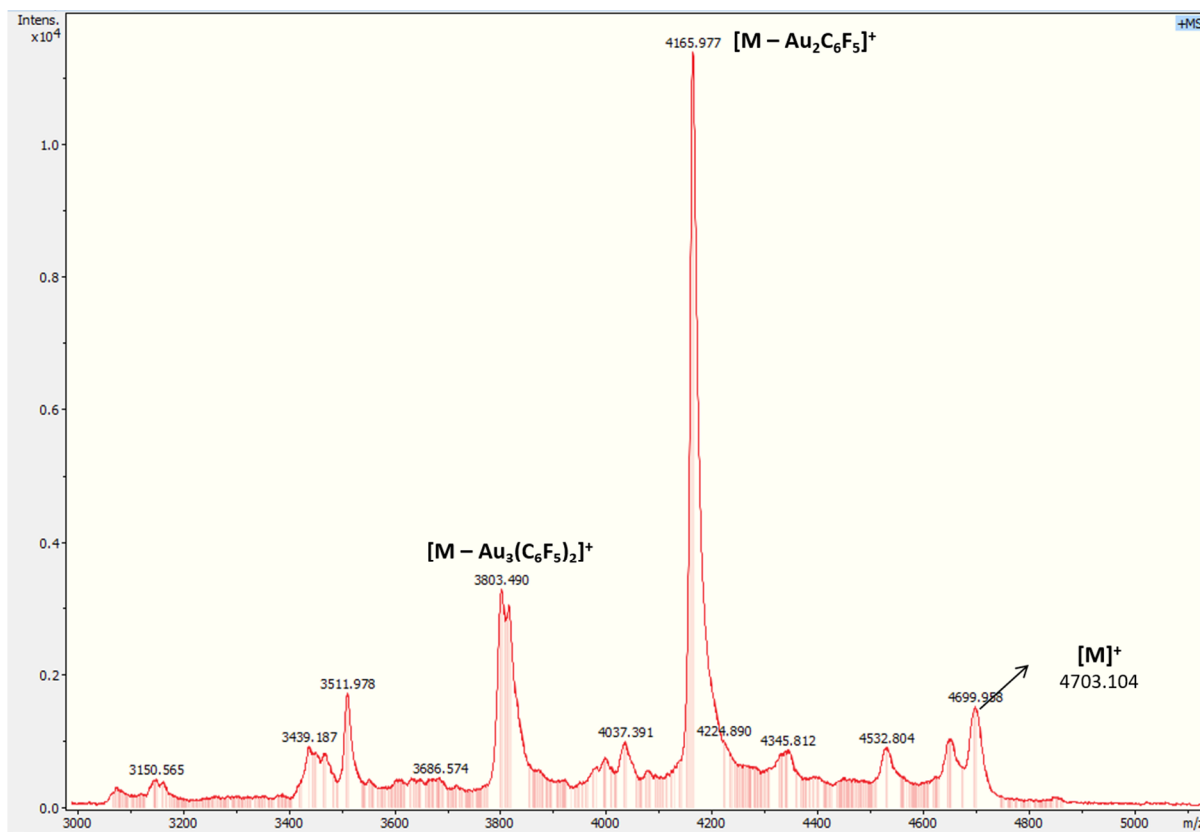
Anexo III. Espectros de los compuestos



Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ en CDCl_3

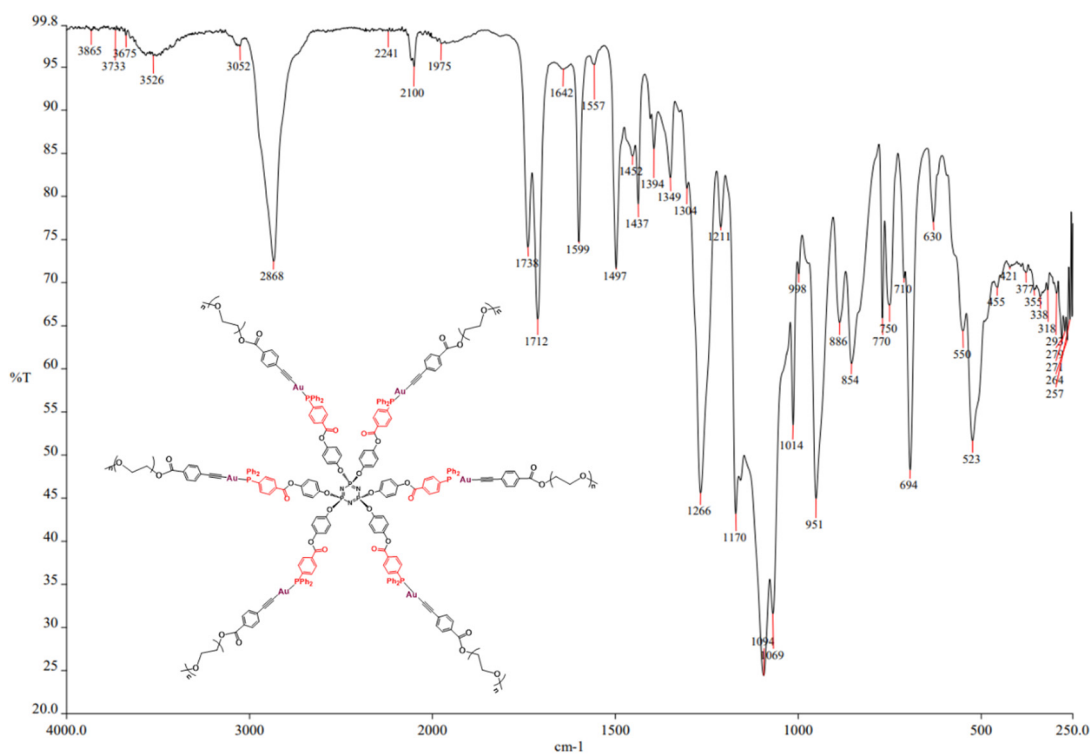


Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)\}_6$ en CDCl_3

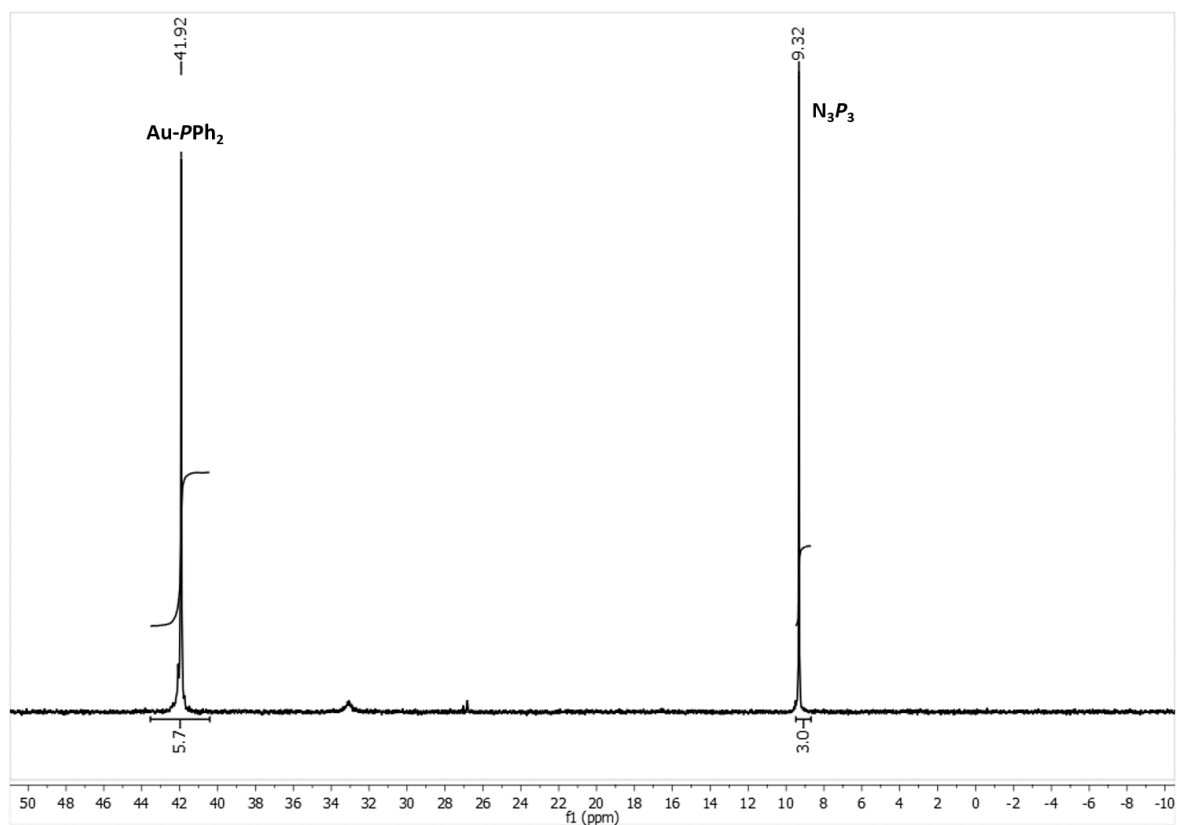


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, reflector) de $G_0\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_6$

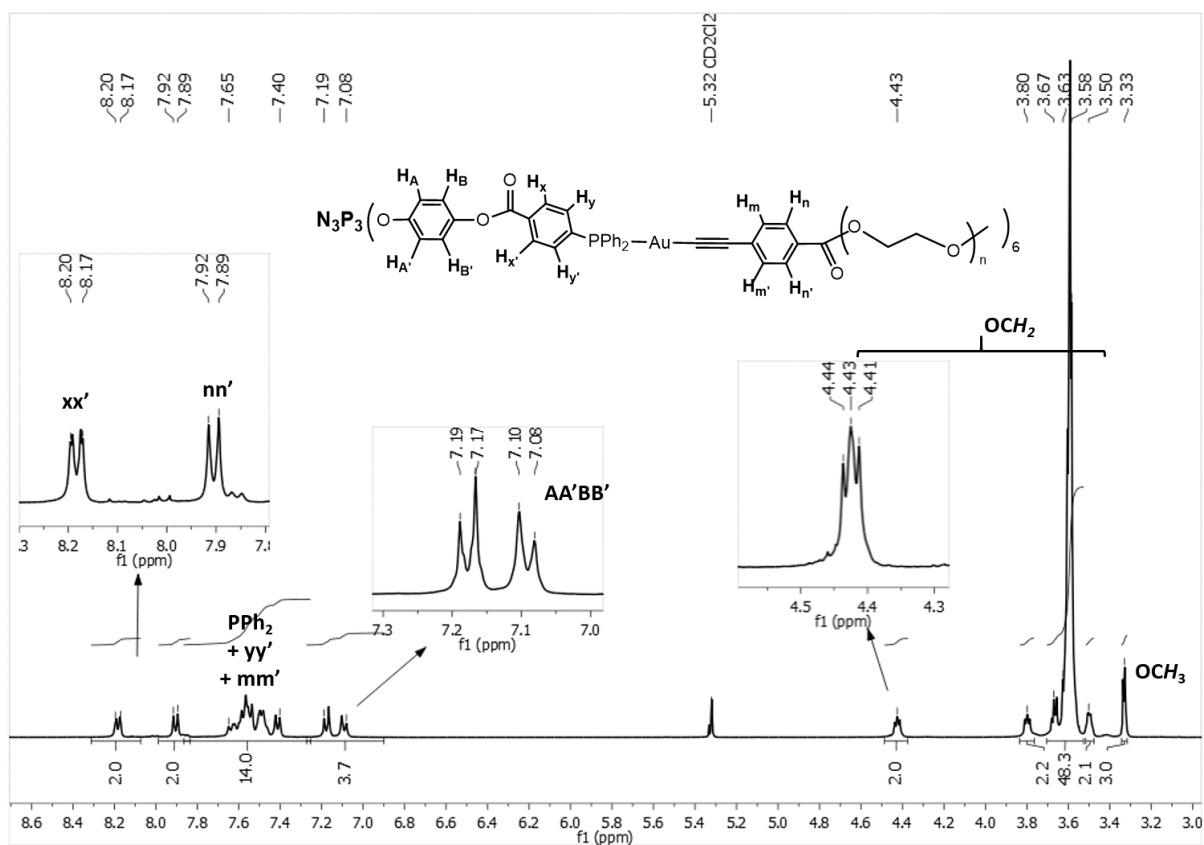
DATOS DE $G_0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$



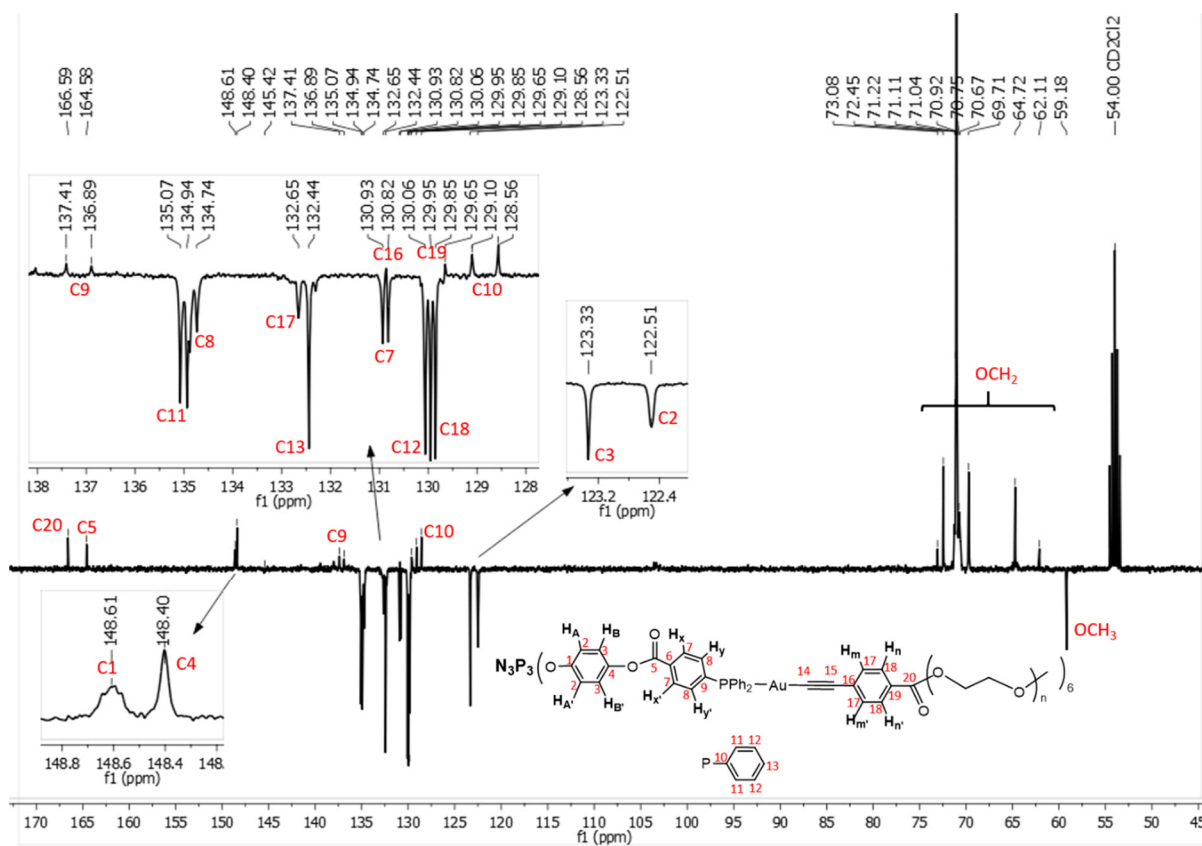
Espectro IR de $G_0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$



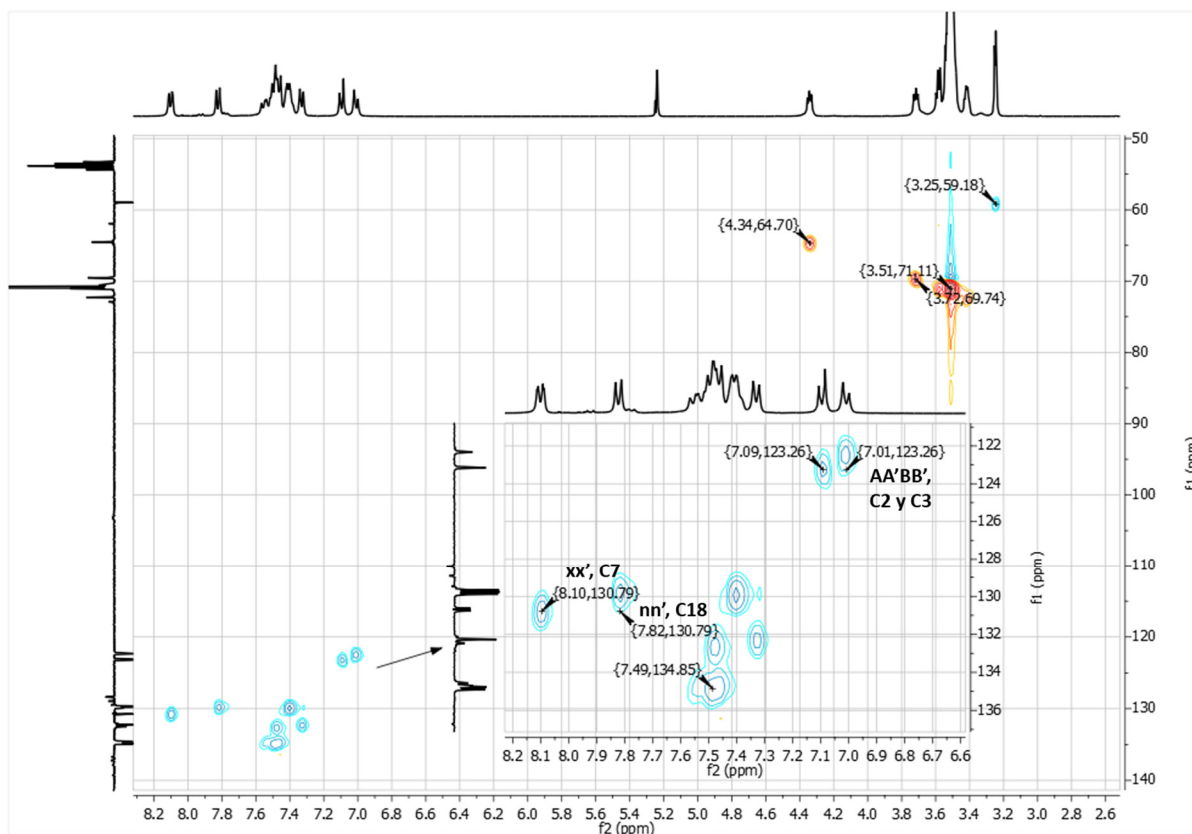
Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G_0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ en CD_2Cl_2



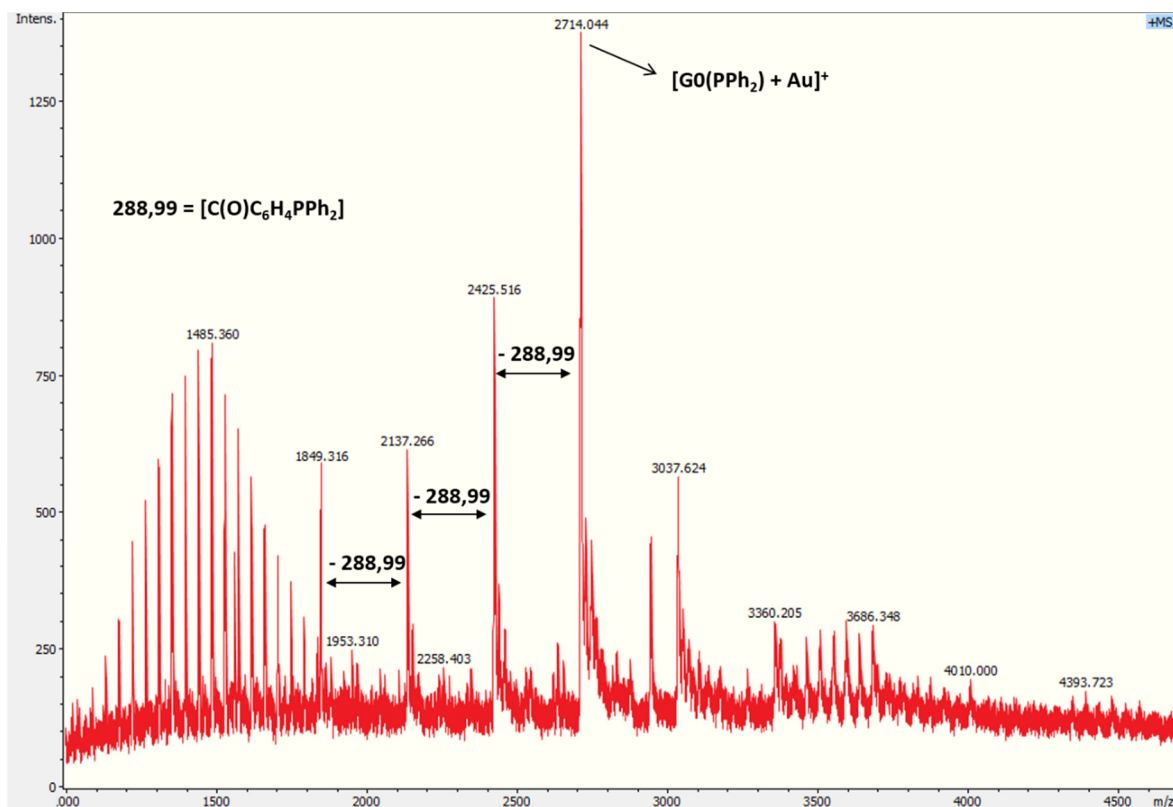
Espectro RMN de 1H de $G_0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$ en CD_2Cl_2



Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (APT) de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$ en CD_2Cl_2

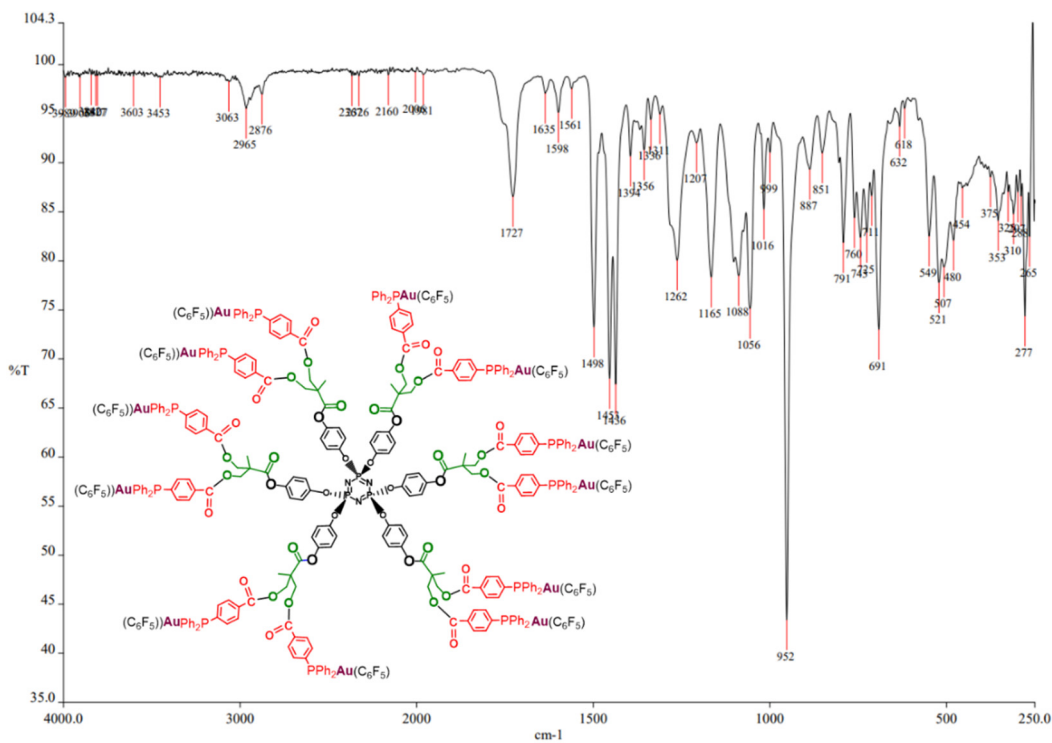


Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $\text{G0}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_6$ en CD_2Cl_2

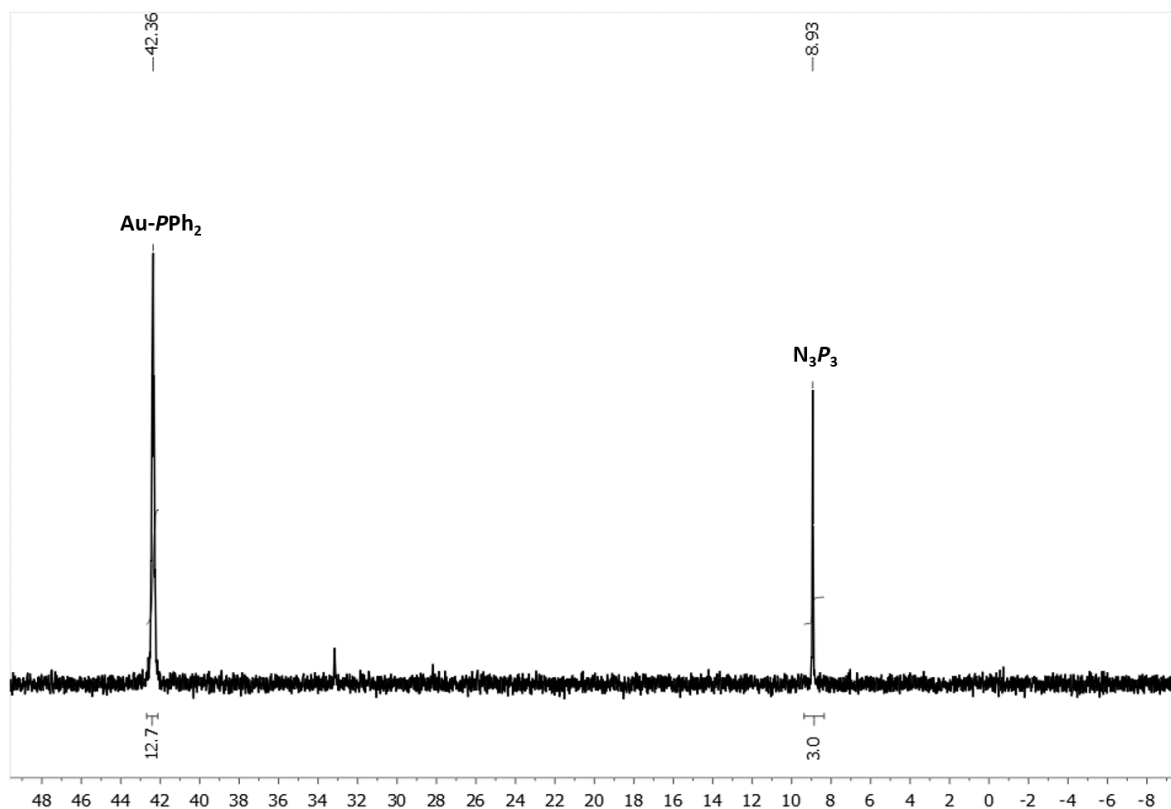


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, reflector) de $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$

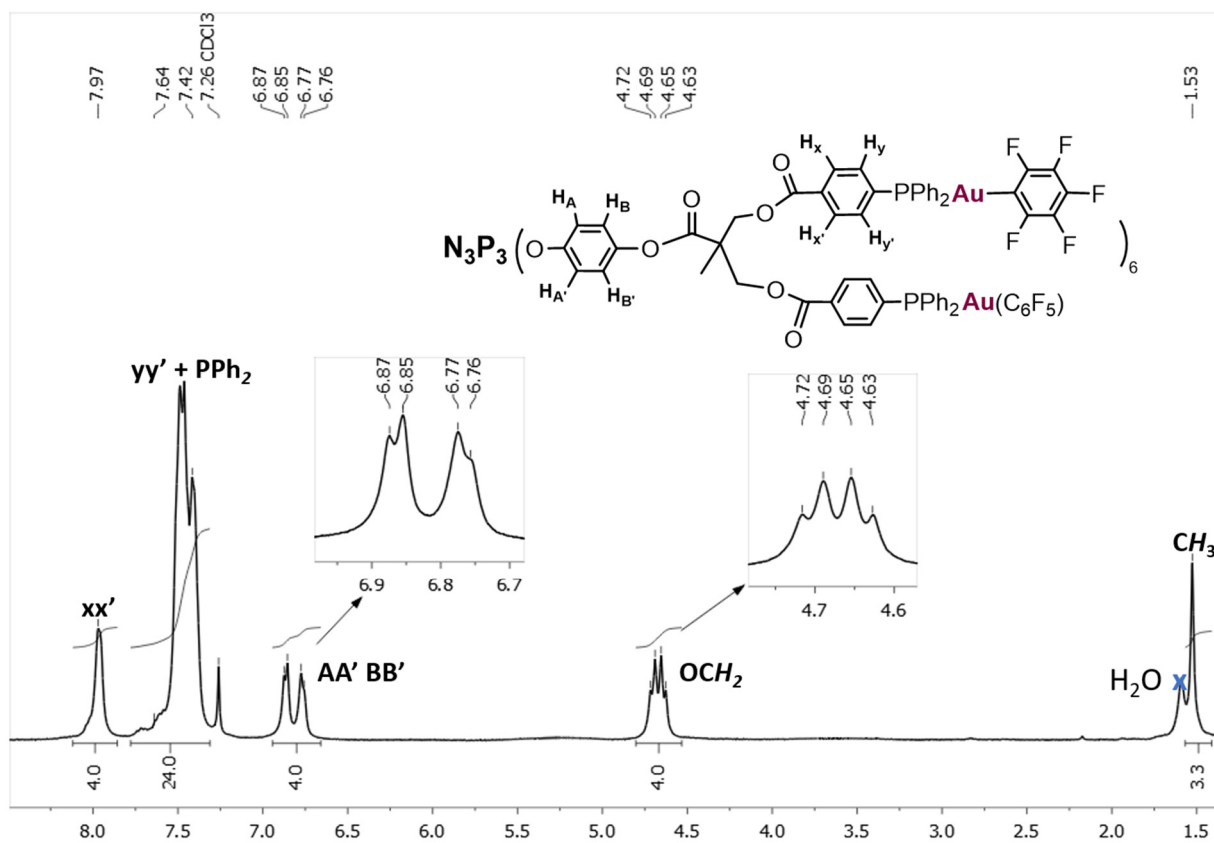
DATOS DE $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$



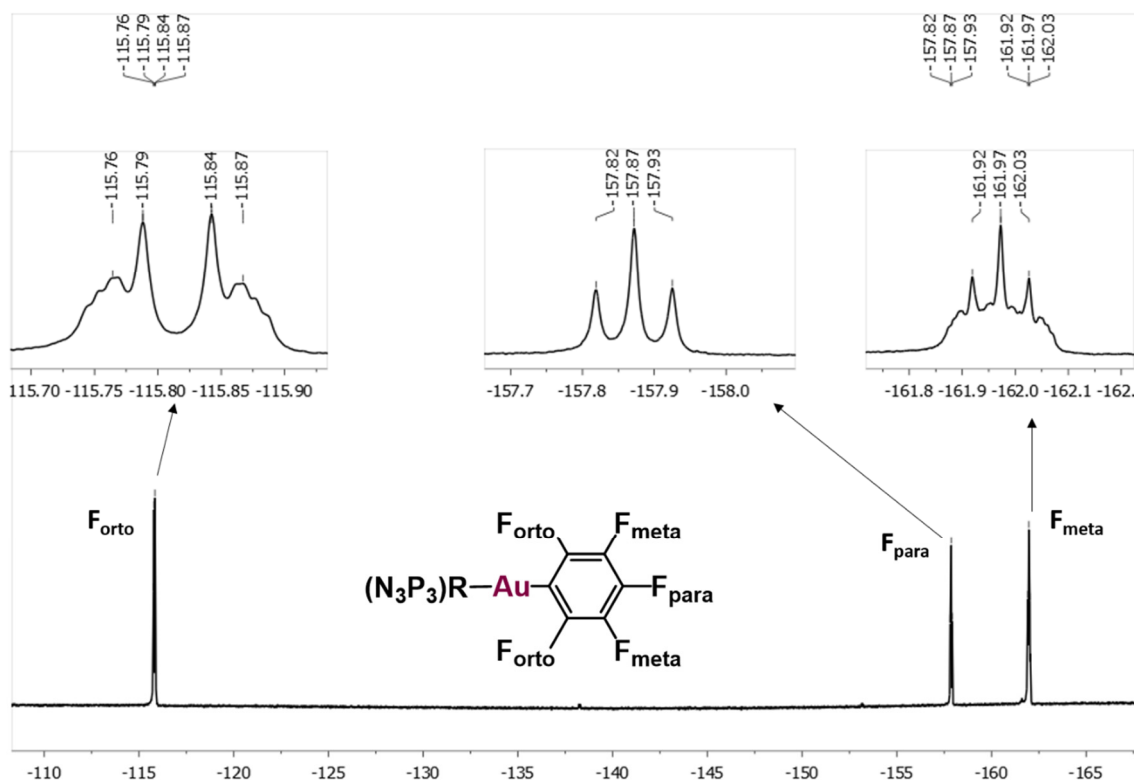
Espectro IR de $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$



Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$ en $CDCl_3$

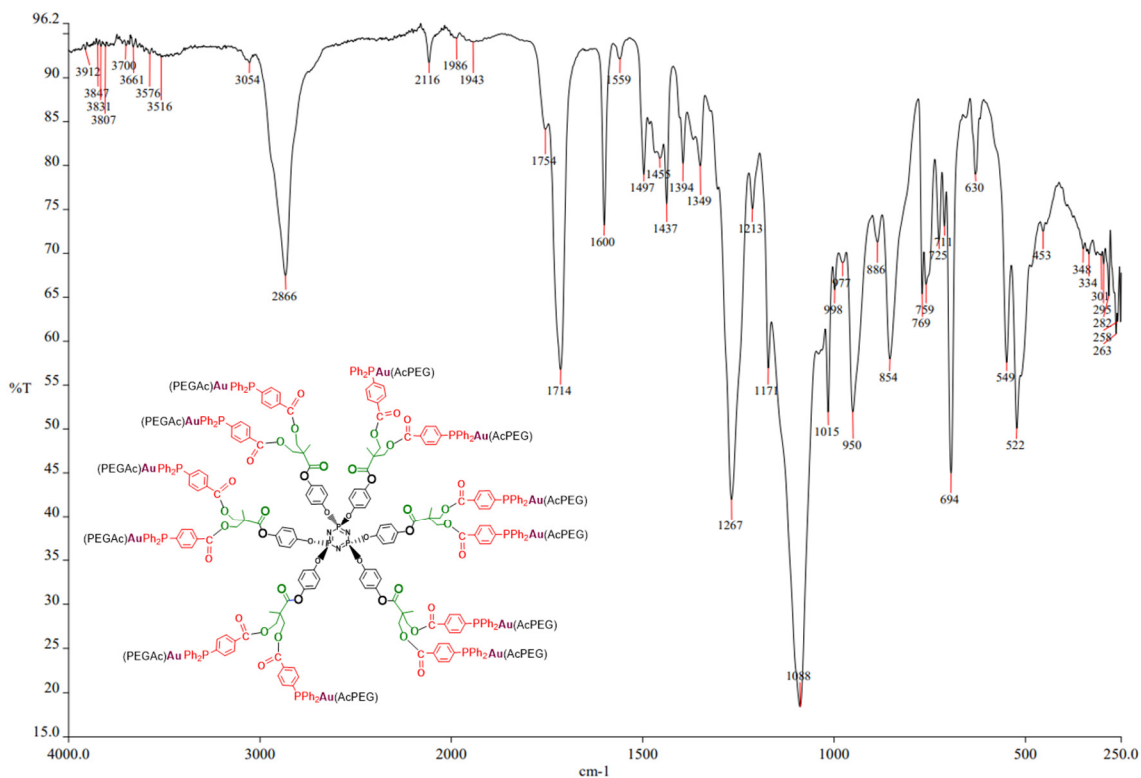


Espectro RMN de 1H de $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$ en $CDCl_3$

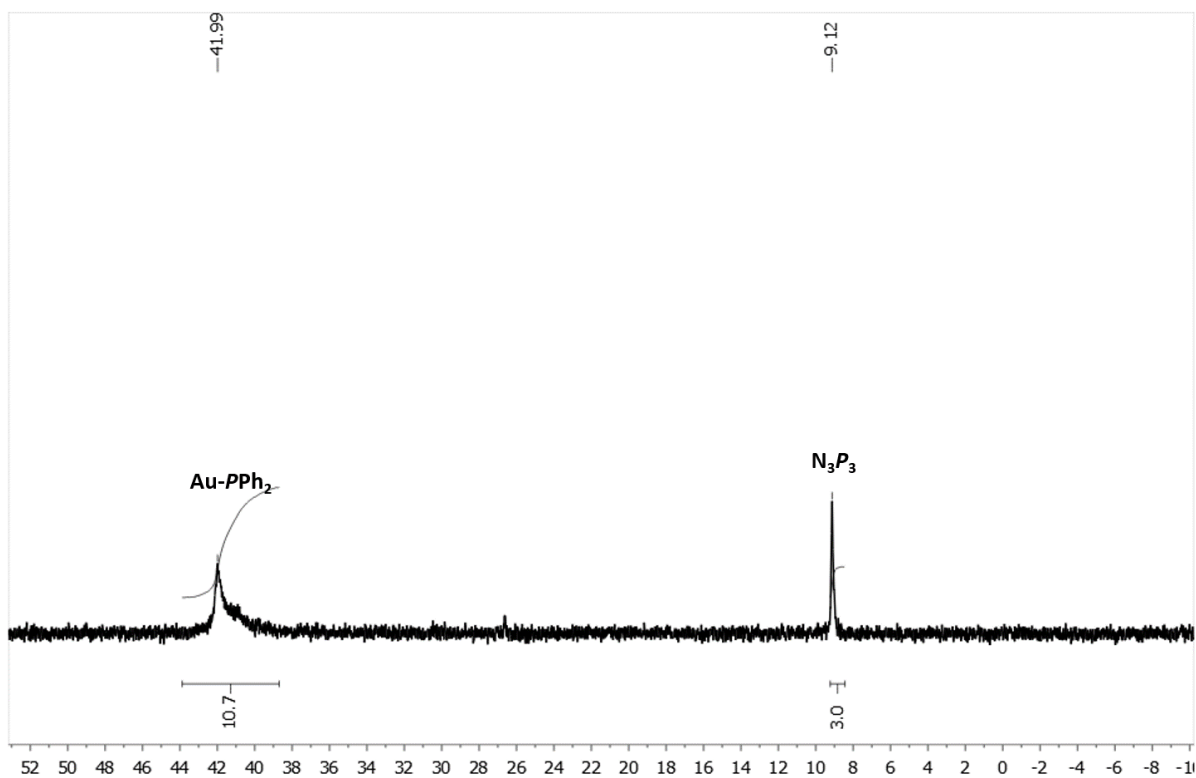


Espectro RMN de ^{19}F de $G1\{PPh_2Au(C_6F_5)\}_{12}$ en $CDCl_3$

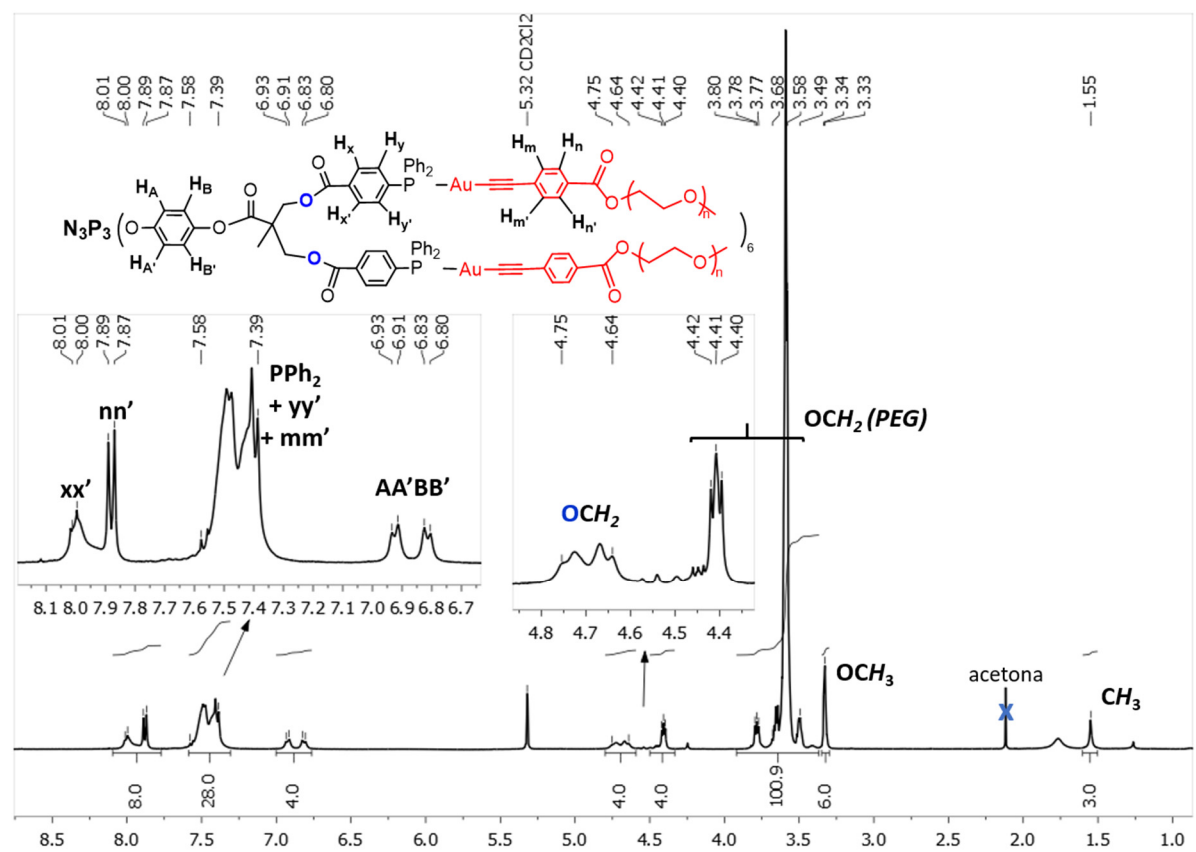
DATOS DE $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$



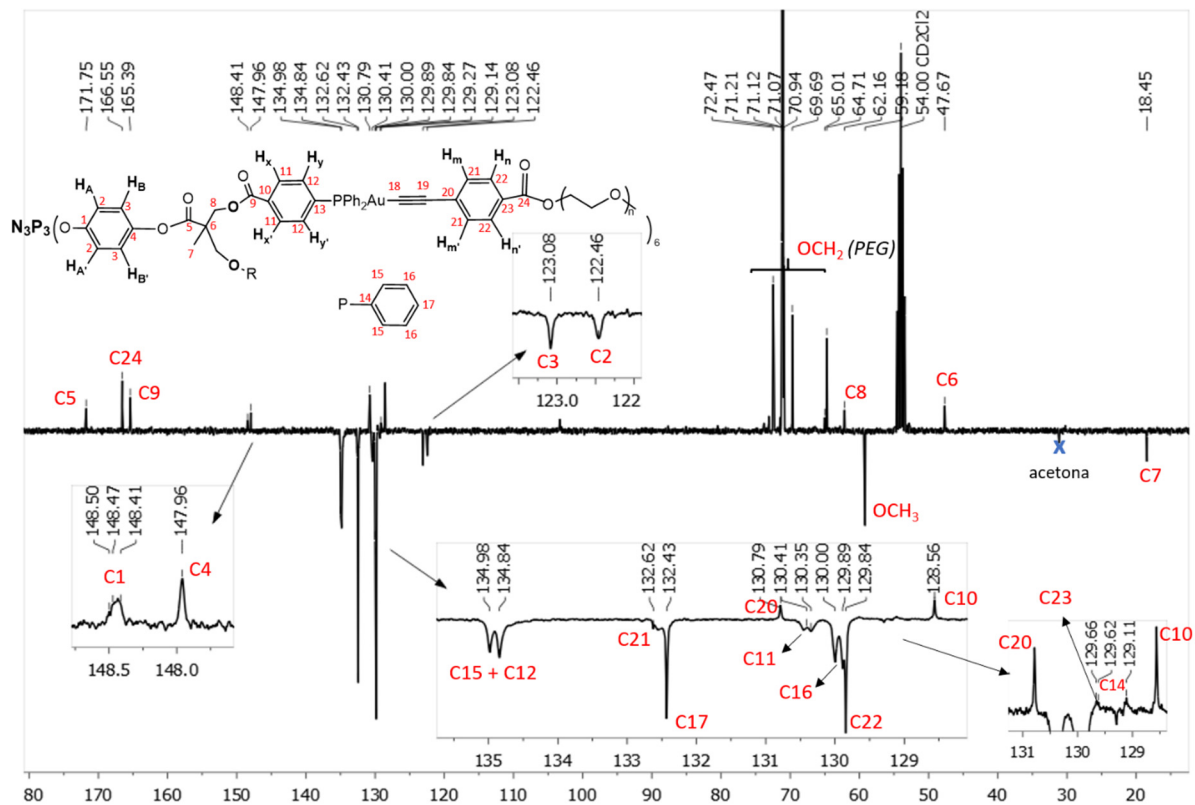
Espectro IR de $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$



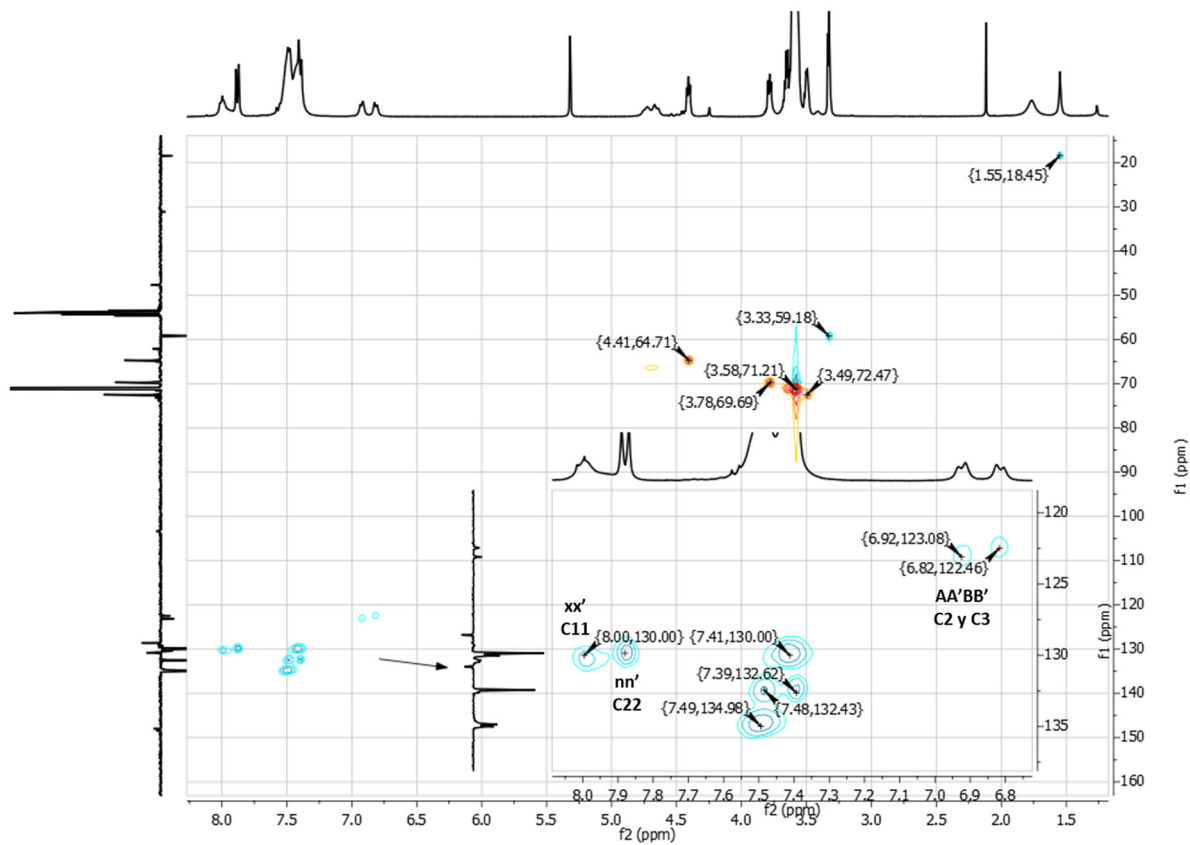
Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ en CD_2Cl_2



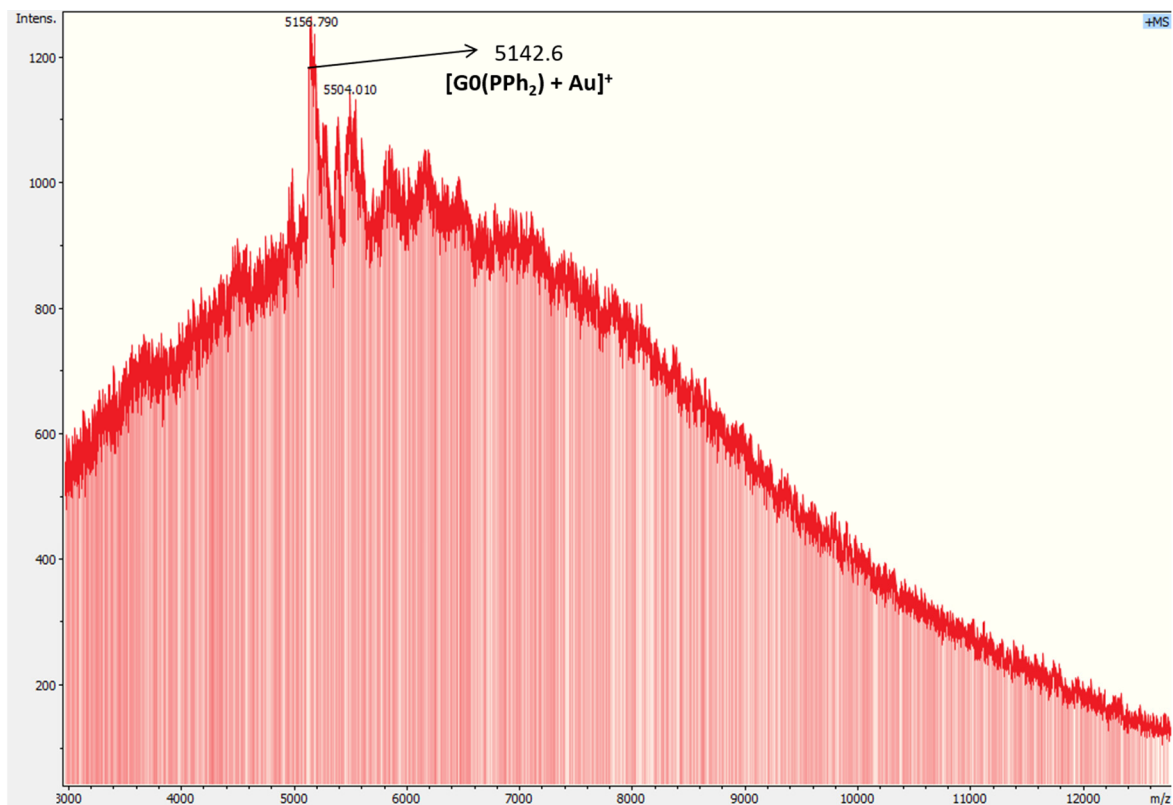
Espectro RMN de ^1H de $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ en CD_2Cl_2



Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (APT) de $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ en CD_2Cl_2

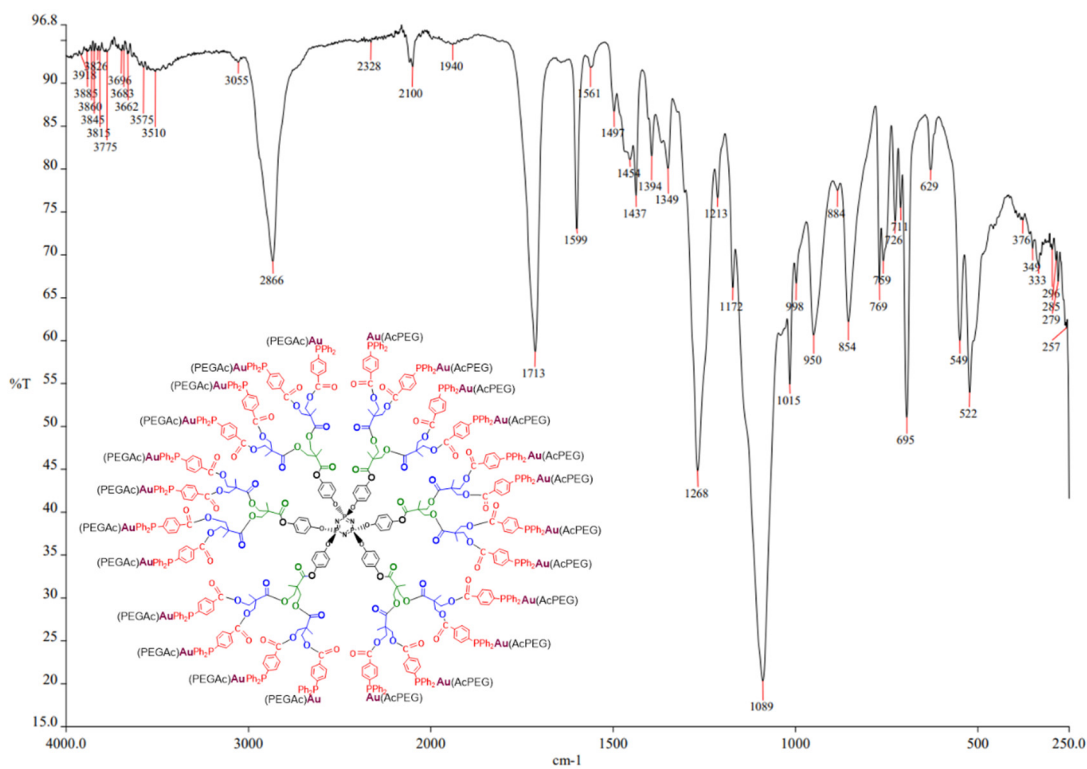


Espectro RMN HSQC ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) de $\text{G1}\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{12}$ en CD_2Cl_2

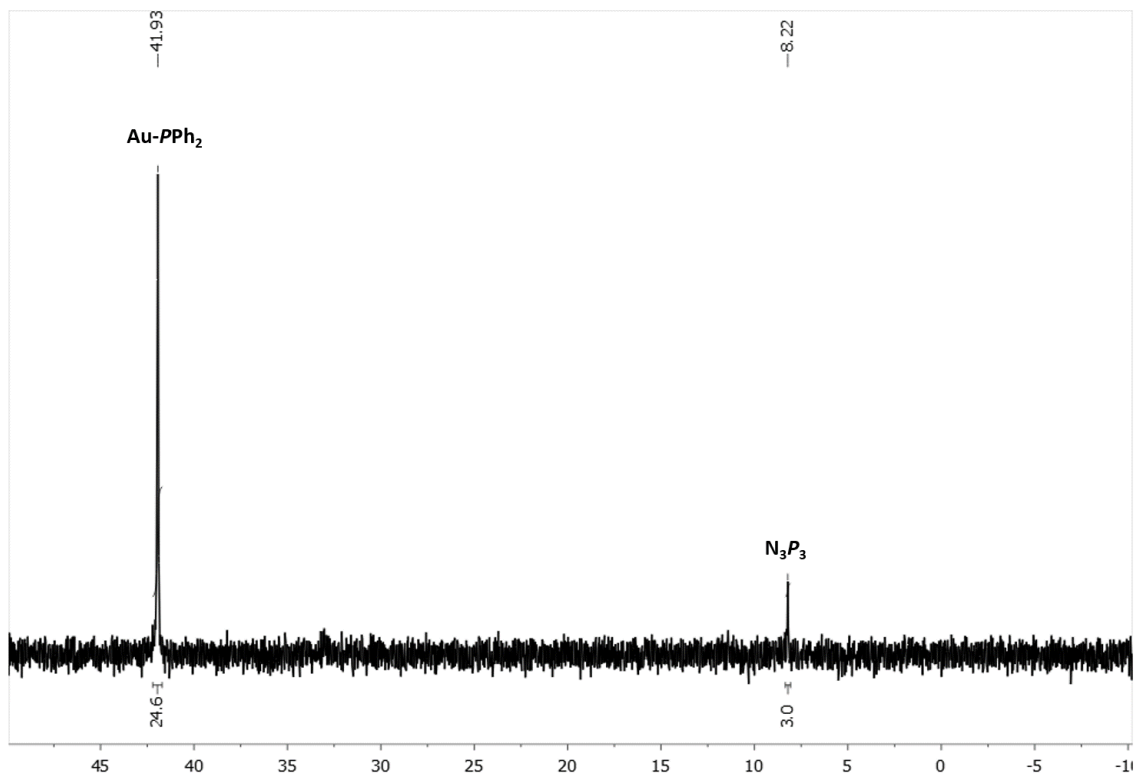


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, reflector) de $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$

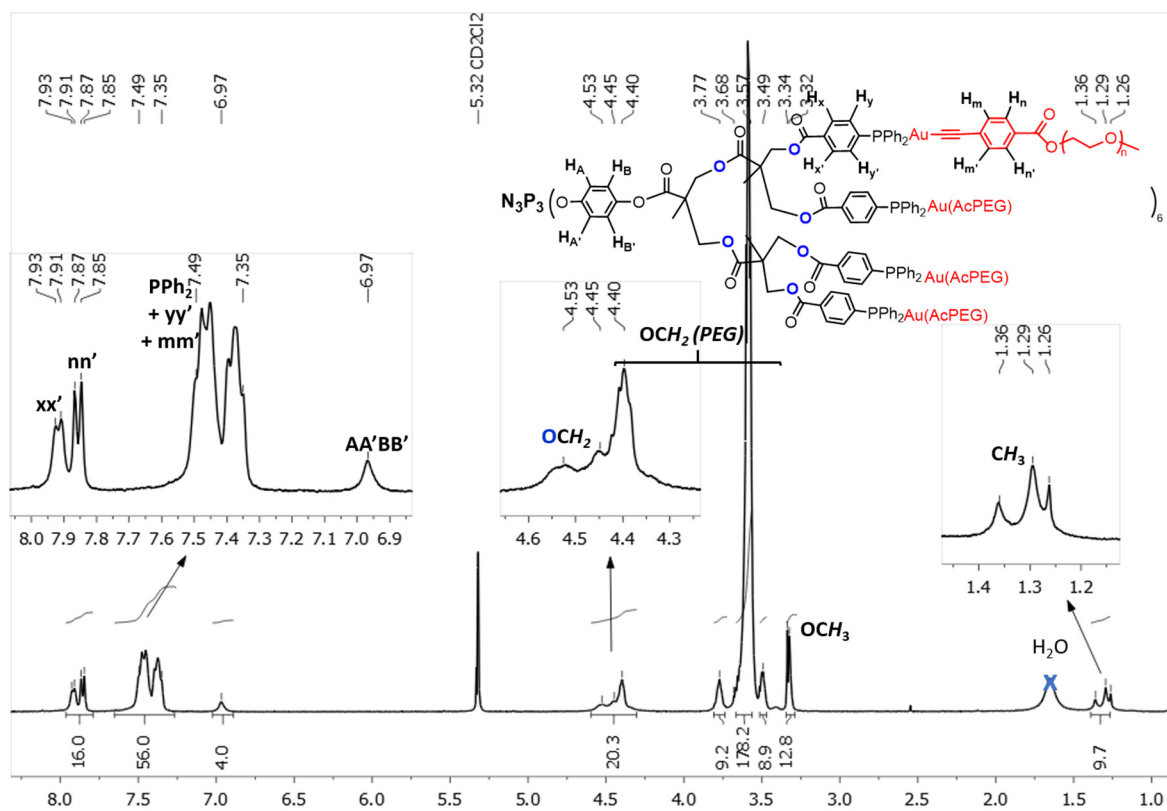
DATOS DE $G2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{24}$



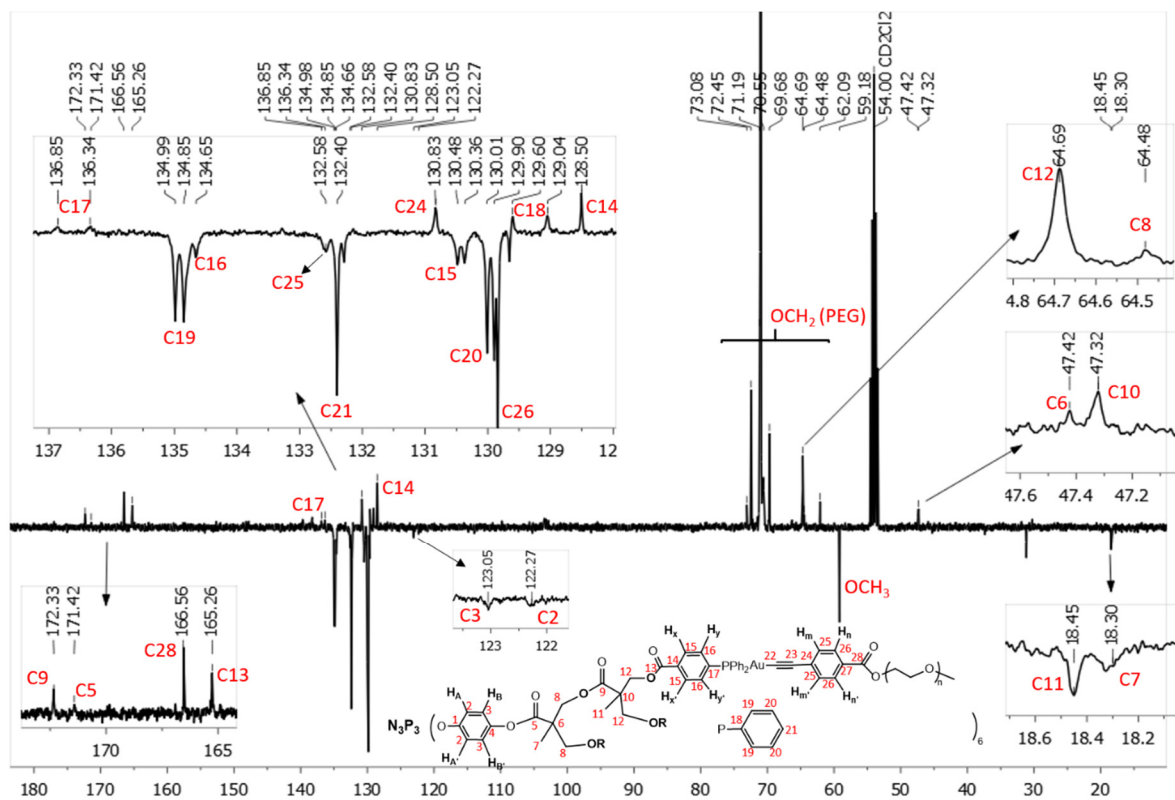
Espectro IR de $G2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{24}$



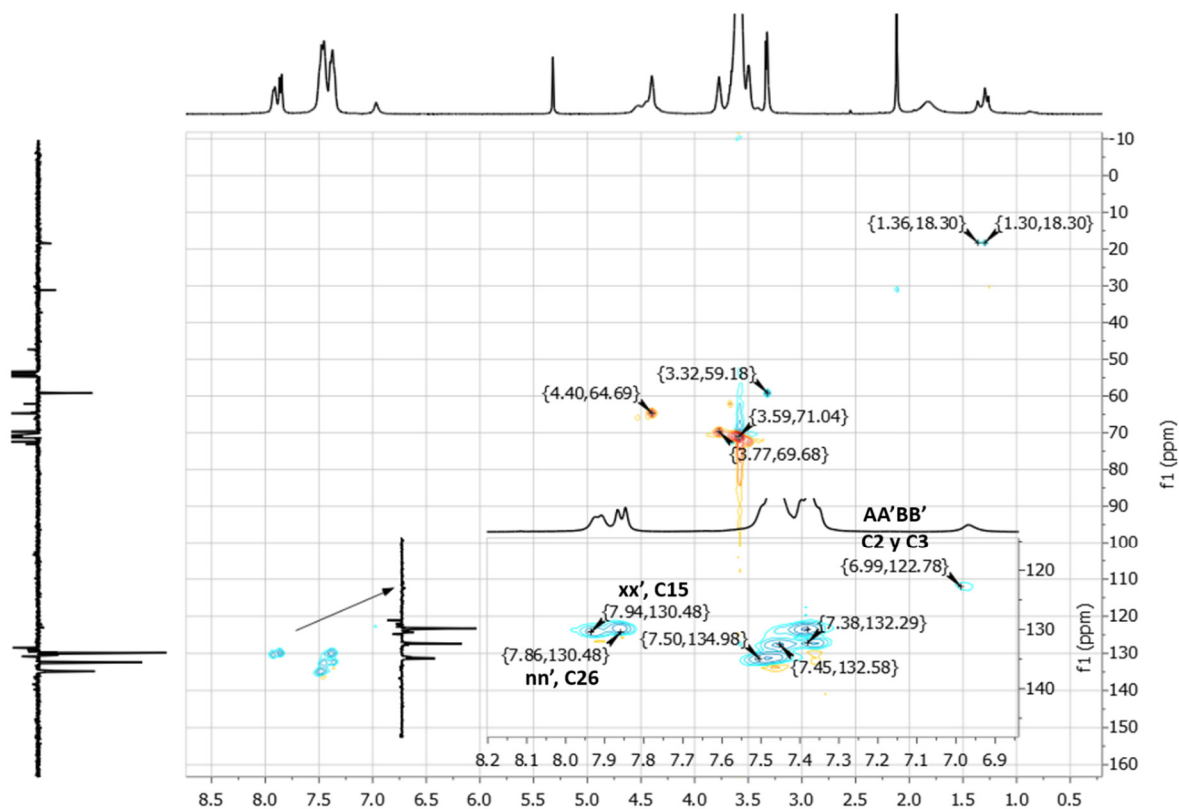
Espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $\text{G}_2\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{24}$ en CD_2Cl_2



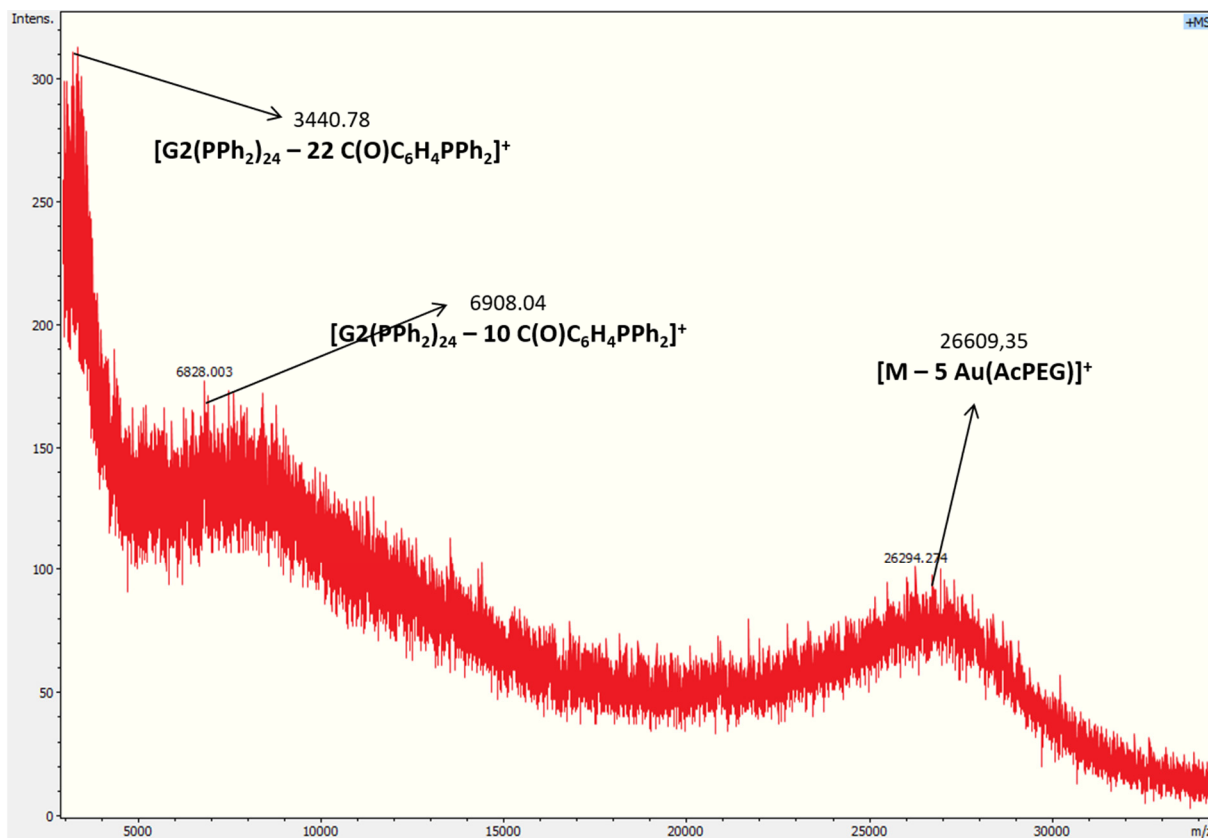
Espectro RMN de ^1H de $\text{G}_2\{\text{PPh}_2\text{Au}(\text{AcPEG})\}_{24}$ en CD_2Cl_2



Espectro RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (APT) de $G_2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{24}$ en CD_2Cl_2

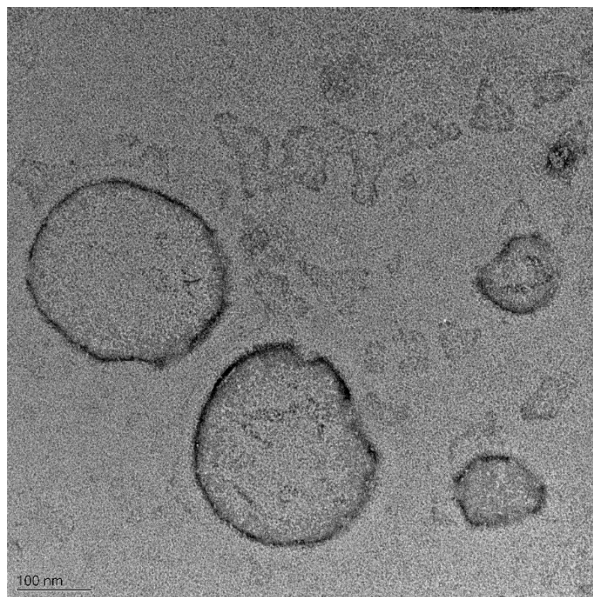
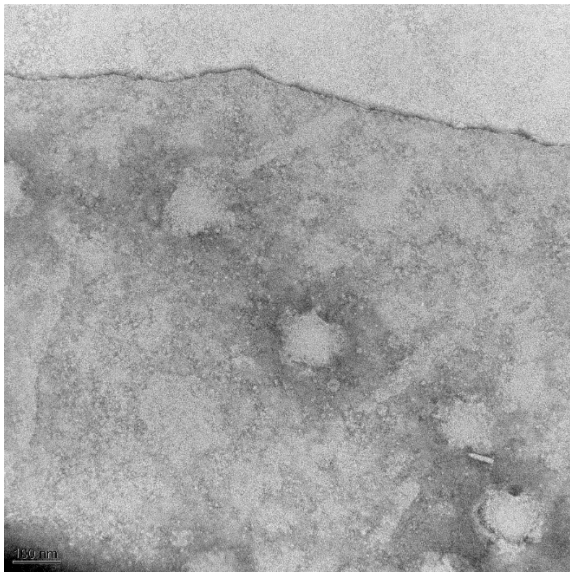


Espectro RMN HSQC ($^1H - ^{13}C$) de $G_2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{24}$ en CD_2Cl_2

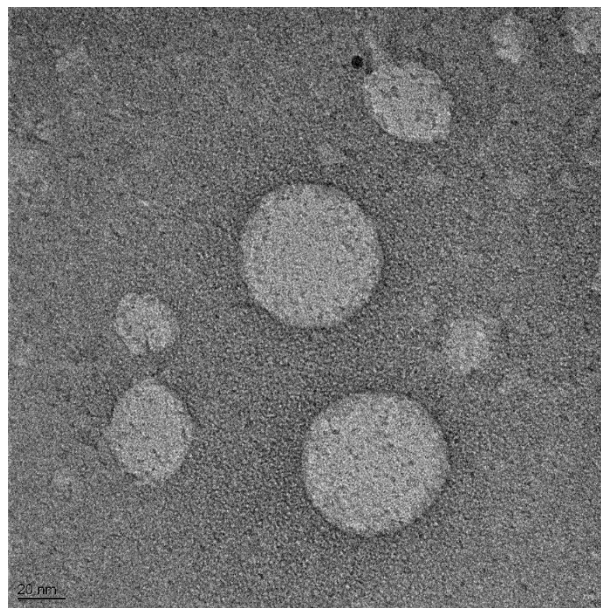
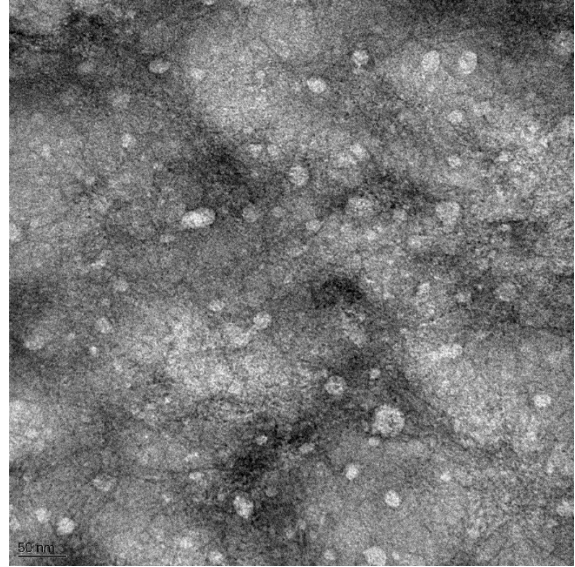
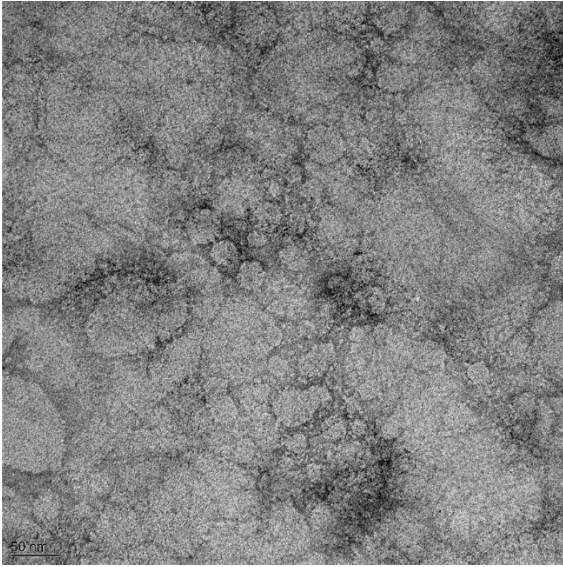


Espectro de masas MALDI+ (ditranol, reflector) de $G2\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{24}$

V. ANEXO IV. Imágenes de TEM



Imágenes de TEM de los agregados formados por $G0\{PPh_2Au(AcPEG)\}_6$



Imágenes de TEM de los agregados formados por $G1\{PPh_2Au(AcPEG)\}_{12}$